

MEDICINA AL DIA

DIAGNOSTICO CLINICO E HISTOPATOLOGICO DEL CARCINOMA MEDULAR DEL TIROIDES. REVISION DE LA LITERATURA RECIENTE

* Dr. Miguel A. Logroño Battle

** Dr. Roberto Logroño Di Vanna

El carcinoma medular de tiroides (CMT) es una neoplasia de moderado grado de malignidad que se origina en las células parafoliculares "C", de naturaleza neuroendócrina, las cuales se localizan entre los acinos foliculares del tiroides.¹⁻⁶ El CMT pertenece, por tanto, a la familia de tumores secretores de hormonas.²

SINONIMIA

Carcinoma sólido de tiroides, carcinoma "atípico" o carcinoma a células pequeñas del tiroides.¹

INCIDENCIA

El carcinoma medular representa un 5 a 10 por ciento de todos los carcinomas de la glándula tiroides. La mayoría ocurre en personas mayores de 40 años de edad¹ y parece ser ligeramente más frecuente en el sexo masculino.

CARACTERISTICAS GENERALES

1. El CMT es único entre los tumores de tiroides por su producción de amiloide, el cual es demostrable, me-

dante coloraciones especiales como el Rojo Congo, en el estroma fibroso de la mayoría, aunque no todos, de los carcinomas medulares del tiroides.^{2,7} El amiloide es producido por las células epiteliales del tumor y puede también ser evidenciado en metástasis.¹

2. Las células parafoliculares "C" normalmente producen la hormona CALCITONINA, cuya función es disminuir los niveles séricos del calcio mediante la inhibición de la resorción ósea por los osteoclastos. 80 a 90 por ciento de los CMT secretan calcitonina.² Con menos frecuencia, estos tumores también elaboran otros productos neuroendócrinos, tales como antígeno carcinoembrionario, histaminasa, prostaglandinas, hormona adrenocorticotropa (ACTH), serotonina, melanina, somatostatina, bombesina, péptido intestinal vasoactivo y otros.

3. Las diferentes formas de presentación del CMT son:

a) Una forma esporádica, no familiar.

b) Formas familiares hereditarias:

1. Asociada al síndrome de neoplasias endócrinas múltiples (tipo MEN-IIa)

2. Asociada al síndrome de neoplasias endócrinas múltiples (tipo MEN-IIb)

3. Forma familiar no asociada a síndrome alguno

A) FORMA ESPORADICA, NO FAMILIAR DEL CMT:

En 80 a 90% de los casos el CMT ocurre de manera esporádica, por lo general en adultos, como lesiones unilaterales de la glándula tiroides, sin endocrinopatía asociada. La presentación clínica del tumor suele ser en la quinta o

(*) Jefe del Departamento de Patología del Hospital Dr. Salvador B. Gautier, Instituto Dominicano de Seguros Sociales (IDSS). Santo Domingo, R.D.

(**) Residente de Patología, Saint Barnabes Medical Center Livingston, New Jersey, USA.

sexta década de la vida, como una masa palpable en el cuello.

En su forma esporádica-no familiar, el CMT es una neoplasia de relativa agresividad que puede exhibir extensión local o metástasis al momento de su presentación clínica.^{2,7-9}

B) FORMAS FAMILIARES HEREDITARIAS DEL CMT

Hay tres formas familiares distintas del tumor, las que representan 10 a 15% de los casos. El modo de transmisión es de carácter autosómico dominante y los grupos de edad más afectados son los niños y adolescentes. En sus formas hereditarias, el neoplasma suele ser bilateral y multinodal, y puede asociarse a endocrinopatías.^{2,7-9}

1. Forma asociada al síndrome de neoplasias endocrinas múltiples (tipo MEN-IIA): El también llamado síndrome de Sipple, incluye invariablemente al CMT y, con menor frecuencia, feocromocitoma y adenoma o hiperplasia de las glándulas paratiroides. En esta presentación, el carcinoma medular es por lo general de crecimiento lento y pronóstico bastante bueno.⁶⁻⁷

2. Forma asociada al síndrome de neoplasias endocrinas múltiples (tipo MEN-IIB): El CMT está también invariablemente presente en este síndrome, y se asocia a feocromocitoma, neuromas múltiples (de labios, lengua, párpados, ganglioneuromatosis del sistema gastro-intestinal, y a contextura física de tipo marfanoide: extremidades largas y delgadas, anomalías esqueléticas y escaso tejido graso corporal.

En el síndrome hereditario tipo MEN-IIB, el CMT suele ser muy agresivo y muchas veces se presenta antes del primer año de vida.⁶⁻⁷

3. Forma familiar no asociada a síndrome alguno: En esta forma, el CMT tiene un curso clínico de baja agresividad biológica y su modo de transmisión es también autosómico dominante.⁶⁻⁷ No se asocia a endocrinopatía alguna.

SIGNOS Y SINTOMAS

Diarrea ocurre en 30% de los casos y parece ser inducida por la calcitonina y/o las prostaglandinas circulantes, que aumentan la secreción intestinal de agua y electrolitos.^{1-2,7}

La extensión local del tumor a tráquea, laringe o esófago puede producir tos, disfagia y ronquera o disfonía.

Algunos pacientes pueden presentar metástasis a ganglios linfáticos cervicales al momento de la presentación clínica.⁷ Metástasis del CMT suelen involucrar pulmones, hígado y hueso.²

Cuando el CMT se asocia a formas familiares-hereditarias, las manifestaciones clínicas iniciales pueden ser de un

hiperparatiroidismo o un feocromocitoma asociado.²

CURSO CLINICO

El comportamiento clínico del CMT puede ser uno de tres:⁶

1. Un curso clínico indolente, sin sintomatología y con buen pronóstico.
2. Progresión inexorable del tumor y muerte en pocos meses.
3. Período latente, intervalo libre de síntomas (promedio 81 meses), seguido de recurrencia y/o metástasis, así como progresión inexorable del neoplasma y muerte.

MACROSCOPIA

En su forma esporádica, el CMT por lo general ocurre como una lesión unilateral del tiroides, usualmente de gran tamaño, debido a que se diagnostica tardíamente en la mayoría de los casos.

En su forma hereditaria-familiar, el tumor es multicéntrico y afecta ambos lóbulos tiroideos; usualmente los nódulos tumorales son pequeños y están confinados dentro de la cápsula del órgano.^{1-2,3}

Los nódulos tumorales del CMT suelen ser sólidos, bien circunscritos y de color gris-blancuzco a marrón claro, que miden de 2 a 3 (hasta 10) centímetros de diámetro. Su superficie de sección puede mostrar hemorragia, fibrosis, necrosis y calcificación.^{1-2,7}

MICROSCOPIA

Las células tumorales del CMT suelen distribuirse en nidos sólidos o en trabéculas separadas por un estroma fibro-vascular que contiene material amiloide.

Las células malignas del CMT pueden adoptar diversas formas, desde redondas y poligonales hasta formas fusiformes de aspecto sarcomatoso. Estas últimas suelen disponerse en láminas celulares.²

Algunas veces los nidos tumorales adquieren apariencia pseudopapilar, con depósitos de calcificación que recuerdan los cuerpos psammomatosos del carcinoma papilar del tiroides.^{2,10}

DIAGNOSTICO CLINICO

Además de los signos y síntomas del tumor (descritos anteriormente), el CMT debe de sospecharse si existen antecedentes familiares de alguno de los síndromes hereditarios asociados al tumor, en algún otro miembro de la familia.

La detección de niveles séricos elevados de CALCITONINA, por radioinmunoensayo, es la más importante prueba clínica de escrutinio del CMT, ya que esta hormona se encuentra elevada en sangre, en 80 a 90% de los casos.^{2,7,11}

El diagnóstico de CMT puede a menudo hacerse al medir los niveles de calcitonina sérica, luego de estimular su producción por las células tumorales, mediante infusiones intravenosas de pentagastrina y/o calcio, las cuales provocan un inmediato aumento de la producción de la hormona por las células malignas del CMT. Esta prueba provocativa es de particular importancia en la detección del CMT, aun antes de la presentación de signos y síntomas, cuando existen antecedentes familiares de la neoplasia,^{2,7,8,11} ya que no se han reportado resultados falsos positivos con esta prueba.⁷

Esta prueba provocativa de la calcitonina sérica es también de gran importancia en el seguimiento de pacientes tiroidectomizados por carcinoma medular, ya que niveles séricos postoperatorios elevados de la hormona, implican enfermedad residual o recurrente.⁷

El ultrasonido es otro método diagnóstico de importancia en el CMT. Este ha demostrado ser altamente efectivo en la localización de nódulos tumorales tiroideos de hasta 4 milímetros de diámetro.⁵ El ultrasonido es de especial utilidad en las siguientes situaciones: cuando el CMT es sospechado clínicamente y existe un componente hereditario en la familia, y cuando los niveles de calcitonina en sangre, inducidos o no, se encuentran elevados. También, en la localización e identificación de posibles metástasis regionales ocultas o en el seguimiento postquirúrgico de recurrencias.

Con un diagnóstico temprano del CMT, se puede anticipar una sobrevivencia de diez años, luego de tiroidectomía, en 60 a 70% de los casos.²

DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO

El aspecto histológico del CMT, así como también su morfología celular, es característico del tumor, tanto en material tisular obtenido mediante intervención quirúrgica como por punción aspiradora por medio de aguja fina.

La demostración inmunohistológica de la producción de calcitonina por el CMT es una prueba diagnóstica específica y prácticamente incontrovertible. Esto se hace al aplicar a secciones histológicas no teñidas del tumor, "coloración" anticalcitonina, que no es más que un preparado de anticuerpos llamados a identificar, de existir en las células tumorales, la calcitonina para la cual son específicos.

La presencia de calcitonina en las células tumorales del CMT se evidenciará por una coloración marrón característica, que tiñe el tejido neoplásico en que se produce la

reacción inmunológica al aplicar el anticuerpo. La ausencia del antígeno en el tumor no produce coloración alguna en el tejido neoplásico.

Esta "coloración" inmunológica anticalcitonina es de una gran especificidad para el CMT y aunque el costo de los reactivos es relativamente elevado, éstos son comercialmente disponibles.

El grado de coloración a calcitonina del CMT ha sido demostrado de gran importancia pronóstica ya que se ha observado⁷ que cuando el tumor tiñe intensa y homogéneamente a la "coloración" anticalcitonina, el pronóstico es mucho más favorable que cuando éste tiñe débilmente y de manera heterogénea a la misma. La presencia masiva de calcitonina en las células malignas del CMT implica un mejor grado citológico e histológico de diferenciación de la neoplasia y, por tanto, un mejor comportamiento biológico de la misma.^{6-8,11}

En un estudio reciente⁶ se observó que pacientes con CMT que tiñen fuertemente a la "coloración" anticalcitonina tienen una sobrevivencia prolongada al tumor, aun en presencia de metástasis distantes. Dicho estudio demostró una sobrevivencia de 5 años o más, de 100% cuando el tumor tiñe fuertemente a la anticalcitonina, por su alto contenido de la hormona, y de 52.7% cuando son escasas las células neoplásicas que tiñen a la misma "coloración", o cuando ésta es de débil intensidad.

El mismo estudio demostró que 83% de los CMT asociados al síndrome de neoplasias endócrinas múltiples (tipo MEN-IIa) son ricos en calcitonina y, por tanto, tienen pronóstico más favorable. Contrariamente, se demostró que 78.3% de los CMT no familiares, de ocurrencia esporádica, producen poca calcitonina y se asocian a un peor pronóstico.

OTROS METODOS DIAGNOSTICOS

Material citológico obtenido por punción aspiradora mediante aguja fina puede ser diagnóstico de CMT, especialmente si las células malignas obtenidas son fusiformes y/o existen otras evidencias que sugieran el tumor. La "coloración" anticalcitonina puede también ser aplicada con resultados fiables, sobre material citológico, pero se recomienda fijar el extendido previamente en solución de Bouin's.³

La demostración de amiloide en el estroma del CMT, mediante la coloración de Rojo Congo, es de gran utilidad y simpleza y diferencia a este tumor de otras malignidades de la glándula tiroides que no producen amiloide.^{1,2,7}

Pacientes con niveles séricos elevados de antígeno carcinoembrionario parecen tener un curso clínico mucho más agresivo de su CMT que aquellos que mantienen normales los niveles en sangre de ese antígeno.⁷

Otros productos hormonales neuroendocrinos producidos por el CMT pueden ser evidenciados, de manera similar a la calcitonina, mediante la aplicación de preparados de anticuerpos ("coloraciones") llamados a identificar inmunológicamente esos antígenos, en las secciones histológicas no teñidas previamente, del tumor. Entre los mismos, podemos nombrar: el antígeno carcinoembrionario y marcadores neuroendócrinos tales como la enolasa específica de neuronas, el Grimelius, la somatostatina, la cromogranina y la sinaptofisina.^{7,11-14}

La demostración de calcitonina en el tumor sigue siendo, sin embargo, la "coloración" inmunológica más específica para el CMT.

TRATAMIENTO DEL CMT

Quirúrgico: El tratamiento apropiado del CMT es tiroidectomía total incluyendo la disección profiláctica de los ganglios linfáticos del cuello.^{1-2,7} La remoción metódica de todo el tejido tiroideo, al momento de la operación, es indispensable para evitar la recurrencia del tumor.⁷ Pacientes con CMT asociado a alguna de las formas familiares con feocromocitoma, deben ser tratados primeramente con adrenalectomía, seguida de tiroidectomía en una o dos semanas, para así evitar la ocurrencia de crisis adrenérgicas, si se procede de manera contraria.⁷

Radioterapia: Puede ser utilizada en casos inoperables o con recurrencias locales y se ha asociado, en algunos casos, a regresión del tumor y a supervivencia prolongada. Complicaciones frecuentes son traqueítis por radiación y fibrosis cervical.⁷

Quimioterapia: Los diferentes agentes quimioterapéuticos usados hasta la fecha han sido de poca efectividad en el tratamiento del CMT.⁷

Yodo radioactivo: A diferencia del carcinoma folicular y papilar del tiroides, el CMT no responde al yodo radiactivo, porque las células parafoliculares "C", de las que se origina el tumor, no concentran yodo.⁷

BIBLIOGRAFIA

1. Tumors of the thyroid gland. By William A. Meissner, MD.D. and Shields Warren, M.D. Atlas of Tumor Pathology, Second Series, Fascicle 4 The Armed Forces Institute of Pathology, 1969.
2. The pathologic basis of disease. By Robbins, Cotran and Kumar. 3rd. Edition, 1984. The Saunders Co.
3. "Cytologic diagnosis of a medullary carcinoma of the thyroid by servier-munger silver staining and calcitonin immunocytochemistry". By Jonas Rastad, M.D., PhD et al. The International Academy of Cytology-Acta Cytologica. January-February 1987.
4. "Immunoreactive calcitonin in amyloid fibrils of medullary carcinoma of the thyroid gland". By M. Butler, MPhil, MIBiol. and Santanu Khan, BSc, MB, Pathology Laboratory Medicine. Vol. 110, July 1986.
5. "Ultrasound Diagnosis of C-cell carcinoma of the thyroid". By Wolf B. Schwerk, M.D., Rudolph Grun, M.D., Robert Wahl, M.D. Cancer 55: 624-630, 1985.
6. "Disseminated calcitonin-poor medullary thyroid carcinoma in a patient with calcitonin-rich primary tumor". By John M. Ruppert, B.A., Joseph C. Eggleston, M.D. et al. The American Journal of Surgical Pathology 10 (7): 513-518, 1986.
7. "Advances in the diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma". By Michael Brunt, M.D. and Samuels A. Wells, M.D. Surgical Clinics of North America. Vol. 67, No. 2, April 1987.
8. "Early Diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma". By Samuel A. Wells, M.D. et al. Archives of Internal Medicine. Vol. 145, July 1985.
9. "Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: A distinct clinical entity". By J.R. Farndon et al. British Journal of Surgery, Vol. 73, 278-281, April 1986.
10. "Medullary Carcinoma of the Thyroid: Papillary and pseudo-papillary patterns". By Samuel Glasgow, M.D., Edwin N. Beckman, M.D., and Michael Witkin, M.D. Southern Medical Journal. Vol. 80, No. 4, April 1987.
11. "Medullary carcinoma of the thyroid, an immunocytochemical and histochemical study of 25 cases. Using eight separate markers". By Krishan L. Sikri, PhD et al. Cancer 56: 2481-2491, 1985.
12. "Synaptophysin and neurofilament proteins as markers for neuroendocrine tumors". By Markku Miettinen, M.D. Archives Pathology Laboratory Medicine. Vol. III, Sept. 1987.
13. "Synaptophysin: A New and Promising Pan-Neuroendocrine Marker". By Victor E. Gould, M.D.
14. "Synaptophysin; a new marker for pancreatic neuroendocrine tumors". By G. Chejfec, M.D. et al. American Journal of Surgical Pathology 11 (4): 241-247, 1987.