

Cáncer de tiroides

Avedillo Carretero MM¹, Pérez del Val M², Herrero Duque D¹, Barrios Alonso R², Ferrer Pedraza A¹

¹Centro de Salud de Toro

²Centro de Salud Parada del Molino

Zamora

Paciente con antecedentes familiares de padre fallecido a los 77 años por ictus; hermano muerto a los 15 años y otros 3 viven sanos.

Antecedentes personales: neumonía atípica de evolución tórpida e imágenes residuales compatibles con bronquiolitis obliterante con neumonía organizada.

Se le realiza legrado y en la analítica se detecta CEA 72,9 ng/ml.

Ingresa en hospital para estudio (CEA 76 ng/ml). Sangre oculta en heces negativa en más de una ocasión. Gastroscopia normal. Colonoscopia normal. TAC: tiroides discretamente aumentado de tamaño con alguna zona de baja atenuación, la más notable en lóbulo derecho (0,4 cm), compatible con bocio multinodular; mediastino y parénquima pulmonar sin hallazgos; nódulo en mama derecha, polilobulado de 1,5 cm; quistes parapiélicos izquierdos. Hace 3 años se efectuó otra TAC en la que no había hallazgos significativos. Eco mamaria: nódulo sólido de 1,1 x 2,5 cm. Gammagrafía tiroidea: tiroides en situación normal, aumentado de tamaño a expensas de lóbulo izquierdo, en el que se observa una zona en el tercio inferior que presenta menor captación del radionúclido y que coincide con un nódulo a la palpación. PAAF: hiperplasia nodular.

Cuatro meses antes el estudio tiroideo por Endocrinología había dado los siguientes resultados: perfil tiroideo normal; anticuerpos antitiroideos negativos; CEA 2,4 ng/ml; PTH intacta normal; anticuerpos anti-GAD 7 UI/ml (0-1); calcitonina: 7.766 ng/l (0-17).

Año y medio más tarde ingresó en Endocrinología. Presentaba obesidad difusa homogénea grado I (BMI 28,5 Kg/m²) y aumento del tamaño tiroideo (bocio

Ob/III); T₄I 1,47 mcg/l (0,9-1,9); TSH 2,12 mU/l (0,3-4,5); anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina y antimicrosomales) negativos; eco tiroidea: bocio micronodular con nódulo de 0,4 cm en polo inferior del lóbulo izquierdo; placa de tórax: patrón micronodular con ensanchamiento hilio derecho; PTH intacta 52,7 ng/l (12-70); calcitonina 10.169 ng/l (<17); catecolaminas normales; CEA 104,8 ng/ml. AFP 4,4 ng/l (0-15). alfa-2-microglobulina 1.020 ng/l (1.100-2.400); calciuria de 24 horas 286 mg/24 horas (50-400); VMA 8,7 mg/24 horas (2-10); 5-OH-IAA 4,9/24 horas (0-10); TAC cuello: adenopatías en ambas cadenas yugulares de aproximadamente 1 cm; aumento global del tamaño de la glándula tiroidea con incremento de la captación en porciones inferiores glandulares; lóbulo tiroideo derecho presenta nódulo hipercaptante de 1 cm de diámetro, con captación periférica e hipodensidad central; lóbulo tiroideo izquierdo difícil de valorar.

Los diagnósticos efectuados fueron: sospecha de cáncer medular de tiroides, bocio micronodular simple grado Ob/III, quistes parapiélicos izquierdos, fibroadenoma de mama derecha, osteoporosis vertebral, artrosis y escoliosis lumbar.

Dos meses más tarde la RMN de cuello informa: múltiples nódulos en ambos lóbulos tiroideos que muestran muy alta señal en T1 y que realzan tras la administración de contraste; se observa conglomerado adenopático supraclavicular derecho de aproximadamente 3x2 cm y pequeñas adenopatías de aproximadamente 1 cm en cadena yugular interna de forma bilateral.

Dos meses más tarde se realiza tiroidectomía total

extracapsular más vaciamiento funcional derecho. Se produce hemorragia postquirúrgica y hematoma del lecho quirúrgico. Anatomía patológica: carcinoma medular de lóbulo tiroideo derecho (0,8 cm de diámetro), hiperplasia nodular del lóbulo tiroideo izquierdo, metástasis en 10 ganglios de 31 aislados (T1a.N1a.M0). Calcitonina 86,9 pg/ml (0-17), CEA 26,2 ng/ml (0-4), TSH 4,91 mU/l (0,3-4,5), T4 1,12 mcg/l (0,9-1,9), PTH intacta 43,4 pg/ml (12-70), Ca 9,3 mg/dl (8-10,5).

Está pendiente de estudio citogenético para valorar mutación proto-oncogén RET.

COMENTARIO

Hay cuatro tipos generales de cáncer de tiroides: papilar (que incluye la forma mixta papilar-folicular), folicular, medular (sólido, con estruma amiloide) e indiferenciado y anaplásico (raro). La mayoría de los nódulos tiroideos son benignos, los cánceres de tiroides, por lo general, no tienen malignidad alta y son compatibles con una esperanza de vida normal si se tratan adecuadamente^{1,2,4}.

Generalmente el paciente o el médico detectan una masa en el cuello, por lo demás asintomática. En casos excepcionales, las metástasis de un cáncer tiroideo de tamaño pequeño pueden producir síntomas de presentación a causa de un agrandamiento de ganglios linfáticos, síntomas pulmonares o una lesión ósea destructiva^{1,2,4}.

La sospecha de cáncer aumenta con los siguientes factores:

- Edad: los jóvenes son más susceptibles.
- Sexo, si el paciente es un varón: hay más mujeres con cáncer de tiroides, en proporción 2:1, pero las mujeres tienen más enfermedades tiroideas, en una proporción aproximada de 8:1; en consecuencia, un hombre con un nódulo debe despertar mayor sospecha.
- Nódulo solitario: las lesiones multinodulares suelen ser benignas, a no ser que exista un nódulo frío dominante en la gammagrafía tiroidea.
- Nódulo frío en la gammagrafía de captación isotópica tiroidea: los nódulos calientes rara vez son cancerosos.

- Antecedentes de exposición a radiaciones en la cabeza, el cuello o el tórax, especialmente en la lactancia y la niñez (para agrandamiento tímico o amigdalario, para el acné o por un linfoma, entre otros).

- Signos radiográficos de calcificaciones psamomatosas punteadas finas (carcinoma papilar) o de calcificaciones homogéneas densas (carcinoma medular).

- Aumento de tamaño reciente o rápido.
- Consistencia con dureza pétreas.

La biopsia por aspiración con aguja es el mejor enfoque diagnóstico para diferenciar los nódulos benignos de los malignos, siempre que se disponga de un anatomopatólogo y un citólogo experimentados en esa clase de biopsias^{1,2,4}.

CARCINOMA PAPILAR

Es la enfermedad tiroidea maligna más frecuente (60-70% de todos los cánceres tiroideos). Afecta a las mujeres con una frecuencia dos o tres veces mayor que a los hombres. Es más frecuente en los pacientes jóvenes, pero es más maligno en los ancianos. Es más común en pacientes con antecedentes de exposición a radiaciones y se disemina por vía linfática.

Pueden encontrarse restos tiroideos aberrantes que son en realidad metástasis ocultas con un aspecto histológico benigno. Estos cánceres bien diferenciados pueden ser dependientes de la TSH y evolucionar a bocios secundarios en una tiroiditis de Hashimoto. Muchos carcinomas papilares contienen elementos foliculares, pero esto no altera la biología básica del tumor^{1,2}.

El tratamiento de los tumores pequeños (menores de 1,5 cm), encapsulados, localizados en un lóbulo, suele consistir en la lobulectomía y la istmectomía, aunque algunos especialistas recomiendan un tratamiento quirúrgico más amplio. Se administra hormona tiroidea a dosis supresoras de la TSH para reducir al mínimo las posibilidades de recidiva o producir una regresión de los posibles restos microscópicos de carcinoma papilar; el tratamiento quirúrgico es casi siempre curativo. Los tumores grandes (mayores de 1,5 cm) o con una extensión difusa suelen requerir una tiroidectomía total o casi

total con gammagrafías de radioyodo postoperatorias y ablación subsiguiente del tejido tiroideo residual administrando dosis apropiadamente grandes de I^{131} cuando el paciente esté hipotiroideo. Alternativamente puede administrarse TSH recombinante (todavía no disponible) durante los 2 días previos al I^{131} para la detección gammagráfica de tejido tiroideo o cáncer residual, con lo que se evita que el paciente se haga hipotiroideo antes de la gammagrafía diagnóstica. Puede ser necesario un tratamiento repetido cada 6 ó 12 meses para conseguir la ablación del tejido tiroideo restante. Después del tratamiento se administran dosis de supresión de la TSH y es útil la determinación de la tiroglobulina sérica para la detección de la enfermedad recurrente o persistente.

CARCINOMA FOLICULAR

Representa alrededor del 15% de los cánceres de tiroides y es más frecuente en los ancianos. Es más maligno que el carcinoma papilar y se disemina por vía hematogena con metástasis a distancia. A veces se asocia también a antecedentes de exposición a radiaciones y es más frecuente en las mujeres que en los varones.

El tratamiento del tumor de cualquier tamaño requiere una tiroidectomía casi total, con ablación postoperatoria del tejido tiroideo residual con yodo radiactivo, de forma similar a la del tratamiento del carcinoma papilar. Las metástasis parecen ser más sensibles al tratamiento con yodo radiactivo que las del carcinoma papilar. El tratamiento debe ir seguido por dosis de supresión de la TSH de l-tiroxina y determinaciones de la tiroglobulina sérica^{1,2,3}.

CARCINOMA ANAPLÁSICO

Representa el 10% o menos de los cánceres tiroideos y se presenta sobre todo en pacientes ancianos y en las mujeres con una frecuencia ligeramente más alta que en los varones. El tumor se caracteriza por un agrandamiento rápido y doloroso, y aproximadamente 80% de los pacientes fallece en el plazo de 1 año

después del diagnóstico. El agrandamiento rápido de la glándula tiroides puede sugerir también un linfoma tiroideo, en especial si se asocia a concentraciones elevadas de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea y tiroiditis de Hashimoto.

CARCINOMA MEDULAR

El carcinoma medular (sólido) puede aparecer en forma esporádica (por lo general unilateral) o en forma familiar (con frecuencia bilateral), que se transmite como rasgo dominante autosómico. Anatomopatológicamente se observa una proliferación de células parafoliculares (células C), que producen cantidades excesivas de calcitonina, una hormona que puede reducir el calcio y el fosfato séricos, pero que raras veces está presente en concentraciones suficientemente altas como para alterar los niveles de calcio y fosfato séricos. También existen depósitos de amiloide característicos que se tiñen con rojo Congo^{1,2,4}.

La forma de presentación habitual es la de un nódulo tiroideo asintomático, aunque en la actualidad muchos casos se diagnostican en los estudios de detección de familias afectadas por los síndromes de neoplasias endocrinas múltiples de los tipos IIA o IIB antes de que aparezca un tumor palpable. El carcinoma medular puede tener una forma de presentación bioquímica espectacular cuando se asocia a la producción ectópica de otras hormonas o péptidos, como ACTH, polipéptido intestinal vasoactivo, prostaglandinas, caliceínas y serotonina. Este tumor es uno de los componentes del síndrome de Sipple, que se caracteriza por un carcinoma medular de tiroides, un feocromocitoma y un hiperparatiroidismo. No siempre se encuentran los tres trastornos en un mismo paciente. El feocromocitoma se observa en 50-75% de los casos; el hiperparatiroidismo en el 50%. Otros signos que no se asocian de forma regular a este síndrome son los trastornos del ectodermo neural, como los neuromas mucosos, el megacolon, el *pectus excavatum*, una musculatura poco desarrollada y el aspecto marfanoide, con brazos y dedos largos. Cuando se dan esas alteraciones asociadas, el síndrome se clasifica

como neoplasia endocrina múltiple, tipo IIB; en este subgrupo no hay hiperparatiroidismo.

Las metástasis se diseminan por vía linfática a los ganglios cervicales y mediastínicos, pero puede haber también metástasis hepáticas, pulmonares y óseas. La supervivencia a largo plazo es frecuente en los pacientes con carcinoma medular y neoplasia endocrina múltiple, tipo IIA, con más de dos tercios de pacientes vivos a los 10 años. El carcinoma medular de tipo esporádico tiene peor pronóstico.

Las gammagrafías con isótopos muestran un nódulo no funcionante (frío) que no concentra el yodo radiactivo. En las radiografías puede observarse un conglomerado de calcificaciones densas y homogéneas. La mejor prueba para el carcinoma medular es la presencia de una elevada concentración sérica de calcitonina, puesto que es excepcional que la concentración sea normal. Una prueba de provocación con calcio (15 mg/Kg IV a lo largo de 4 horas) o pentagastrina (0,5 mcg/Kg IV en 5 segundos) determina una secreción de calcitonina excesiva. Las cifras exactas de calcitonina varían según los distintos laboratorios.

El carcinoma medular hereditario puede diagnosticarse actualmente mediante la detección de mutaciones aisladas somáticas en el protooncogén *ret* en el cromosoma 10, que está presente en casi todos estos pacientes^{1,2,3,4}.

Está indicada una tiroidectomía total, aun en ausencia de una afectación bilateral manifiesta. También se lleva a cabo una disección ganglionar. Si existe hiperparatiroidismo, es preciso extirpar las paratiroides hiperplásicas o adenomatosas. Cuando hay un feocromocitoma suele ser bilateral, y por ello se prefiere la vía abdominal anterior para el tratamiento quirúrgico. Dado el peligro de provocar una crisis hipertensiva durante la operación, los feocromocitomas deben identificarse y extirparse antes de la tiroidectomía.

Dada la incidencia familiar del carcinoma medular, es importante el estudio sistemático de los familiares mediante análisis cromosómico para detectar mutaciones en el protooncogén *ret* y determinar periódicamente las concentraciones de la calcitonina sérica basales y bajo estímulo. Los familiares en los que se detecta un nivel elevado de calcitonina sin una anomalía tiroidea

palpable deben someterse a tiroidectomía, puesto que existe una mayor probabilidad de curación en esa fase. Algunos especialistas recomiendan el tratamiento quirúrgico en los familiares que tienen valores normales basales de calcitonina sérica y estimulados, pero que tienen la mutación *ret* del protooncogén.

Una forma especialmente virulenta de carcinoma tiroideo aparece en ancianos y tiene una histopatología variable, que incluye células fusiformes, escamosas y anaplásicas. Aunque el pronóstico es malo, se aboga por un enfoque terapéutico reciente que consiste en administrar quimioterapia y radiación antes de la tiroidectomía y otro ciclo después del tratamiento quirúrgico. Este enfoque terapéutico ha producido algunas remisiones prolongadas³.

La radiación interna hacia el tiroides procedente de los isótopos radiactivos liberados tras las explosiones de las bombas atómicas (Japón e islas Marshall) y el accidente del reactor de Chernobyl dieron como resultado un notable aumento del riesgo de cáncer tiroideo, especialmente en los niños. Además, se ha producido cáncer de tiroides por irradiación externa de cabeza, cuello o parte superior del tórax administrada hace tiempo para tratar diversos trastornos menores, como amigdalitis recidivante, adenoiditis, acné, tiña de la cabeza y timomegalia; y también de procesos graves como la enfermedad de Hodgkin y la leucemia. Al aplicar estos tratamientos se irradiaba al mismo tiempo el tiroides.

Aunque se ignoraba en aquella época, las dosis relativamente bajas de radiación durante la lactancia y la niñez aumentan el riesgo de aparición de neoplasias tiroideas benignas y malignas. Puede aparecer una anomalía tiroidea unos 5 años después de la exposición, pero el paciente sigue teniendo un riesgo elevado al menos durante los 30 a 40 años posteriores a la exposición. Probablemente no más de un tercio de los individuos irradiados presenta una neoplasia tiroidea; la mayoría de ellas son benignas. Sin embargo, aproximadamente 7% del grupo irradiado presentan un carcinoma tiroideo; la mayoría de ellos son papilares o foliculares-papilares mixtos y son generalmente de crecimiento lento y relativamente poco agresivo. Los tumores son con frecuencia multicéntricos y la gammagrafía tiroidea no

siempre refleja las áreas de afectación. En muchos casos se han observado focos microscópicos de cáncer en áreas consideradas clínicamente normales^{1,2}.

La evaluación inicial de todos los pacientes sometidos a irradiación externa o interna de la glándula tiroidea debe incluir una gammagrafía tiroidea con I¹²³, a veces una ecografía del tiroides y una exploración de la glándula en busca de cualquier anomalía palpable. Si no se detecta anomalía alguna, muchos médicos recomiendan dosis de hormona tiroidea reductoras de la TSH con el objetivo de inhibir la función tiroidea y la secreción de tirotrópina para disminuir la probabilidad de aparición de una neoplasia tiroidea. Una anomalía gammagráfica o ecográfica en ausencia de una anomalía palpable requiere enjuiciar clínicamente hasta qué punto es necesario realizar una biopsia por aspiración con aguja, si se requiere un período de tratamiento supresor con hormona tiroidea o si debe realizarse un tratamiento quirúrgico. Debe efectuarse además una determinación de autoanticuerpos tiroideos durante la evaluación inicial, puesto que el agrandamiento difuso o irregular de la glándula puede deberse a una tiroiditis de Hashimoto (linfocitaria). El cuello se debe examinar una vez al año. No es preciso repetir sistemáticamente la gammagrafía.

Cuando se requiere una intervención quirúrgica, el tratamiento de elección es la tiroidectomía casi total, seguida de una ablación del tejido tiroideo residual con radioyodo, en caso de encontrar un cáncer, en función del tamaño, la anatomopatología y la invasividad. La intervención tiene que ser practicada por un cirujano de probada experiencia en cirugía tiroidea, dados los riesgos que entraña un procedimiento de esa clase, como el hipoparatiroidismo y la lesión del nervio laríngeo recurrente^{1,2}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manual Merck. 10ª edición. Sección 2: Enfermedades endocrinas y metabólicas. Cap 8: Trastornos tiroideos. Cáncer de tiroides.
2. Manual Merck. 11ª edición. Trastornos tiroideos. Pag 1315-7.
3. Harrison. Manual de Medicina Interna. 16ª edición. Sección 13: Endocrinología y metabolismo. Pag 868-75.
4. Ferreras Rozman. 14ª edición. Sección 16: Endocrinología. Neoplasias del tiroides. Carcinoma del tiroides.