

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

Experiencia en el Hospital Universitario del Valle. Cali.

Fortunato Aljure * Carlos Cuello **

Se discuten las características clínicas de 7 casos de carcinoma medular del tiroides diagnosticados en el Hospital Universitario del Valle desde 1962.

Se hace un detallado análisis de la historia natural de este tumor en nuestros pacientes, de su asociación a otros síndromes endocrinos y a otras enfermedades especialmente con la úlcera duodenal. Se demuestra su eventual dependencia endocrina. Se advierte la alta frecuencia de metástasis cervicales ipsilaterales y se plantean las bases para su adecuado tratamiento.

INTRODUCCION

Desde 1962 hasta 1969 inclusive, se han atendido en nuestro hospital 7 pacientes con Carcinoma Medular de Tiroides. Este interesante tumor se diagnosticó por primera vez entre nosotros en 1962. Se trató de un hallazgo de autopsia en un paciente que ingresó por urgencias con un accidente cerebral-vascular y murió pocas horas después. En el examen Post-Mortem se encontró un tumor de 2,5 cms. de diámetro en el lóbulo derecho del tiroides que correspondía a un carcinoma medular; estaba asociado al componente histológico característico del síndrome de Zollinger-Ellison, con lesiones adenomatosas en el páncreas y úlcera péptica. Se encontró además hiperplasia nodular de la corteza suprarrenal.

Se han estudiado otros 6 casos que han permitido conocer mejor el comportamiento y las características clínicas y biológicas de este tumor del tiroides.

* Profesor Asociado -Departamento de Cirugía- División de Salud - Universidad del Valle.

** Profesor Asociado -Departamento de Patología -División de Salud-Universidad del Valle.

El carcinoma medular de tiroides o carcinoma sólido amiloide fué descrito por primera vez por Hazard y colaboradores en 1959 (1), quien lo separó del grupo de carcinomas indiferenciados del tiroides y lo identificó con sus características histológicas propias. Este tumor se origina de las células parafoliculares de la glándula tiroides (2). Estas células producen la hormona tirocalcitonina o hipocalcémica (3), de tal manera que los tumores que en ellas se origina también producen dicha hormona. Recientemente Aliapoulios y Morañ han demostrado tirocalcitonina, aún en metástasis a ganglios linfáticos e hígado de carcinoma medular (4). En la literatura de habla inglesa se han descrito hasta 1969 unos 350 casos de este tipo de tumor tiroideo. Se ha indicado en algunas series una frecuencia relativa del 6 al 9% (5-6-7) entre los tumores malignos del tiroides. La frecuencia relativa en nuestro medio es del 5% (8). De los siete pacientes, 3 eran mujeres y 4 hombres, 2 en la 3a. década, 2 en la 4a. década y 3 eran pacientes por encima de los 60 años.

PRESENTACION DE LOS CASOS

El síntoma más frecuente fué el de masa en el cuello, (bocio) de crecimiento moderado; un paciente llegó por primera vez con gran deterioro sistémico, anemia marcada y en franco hipotiroidismo. La evolución de la presencia de

masa varió entre 20 años en un paciente y de solo un año en el paciente más joven.

En todos los pacientes fué consistente el dato de crecimiento más rápido del tumor dentro de un período de tiempo que varió de 4 meses a $3\frac{1}{2}$ años antes de la primera consulta.

Es interesante anotar que es muy clara la relación entre el tamaño del tumor con el tiempo de evolución aparente del mismo. Por ejemplo en un paciente con historia de 15 años de bocio, el tumor medía $10 \times 8 \times 7$ cms., en otro con 7 años medía $6 \times 5 \times 3$ y en un tercero con un año medía $4 \times 3 \times 2$. En cambio no se encontró ninguna correlación entre la edad del paciente y el tiempo de evolución del tumor, tamaño o presencia de metástasis regionales (a los ganglios linfáticos). Por ejemplo, en un paciente de 74 años, con evolución aparente de su enfermedad de $1\frac{1}{2}$ años, el tamaño del tumor era de 5×4 ; en cambio, en un paciente de 47 años la evolución aparente de su tumor de 15 años, el tamaño era de 10×8 . En ambos ejemplos los ganglios ipsilaterales eran positivos para metástasis.

Por otra parte el largo tiempo de evolución probablemente se reflejó en uno de los pacientes en el desarrollo de metástasis viscerales, a huesos y en el desarrollo de un franco hipotiroidismo. Lo que es muy notable en esta serie es que a pesar de la evolución tan larga de este tumor en algunos pacientes, no se encontró extensión al lóbulo tiroideo opuesto ni a los ganglios contralaterales.

No se presentó en este grupo de pacientes ninguna transformación del tipo histológico del tumor, lo cual sí puede suceder con otros tipos de tumores tiroideos.

Un paciente tenía además feocromocitoma bilateral y tres pacientes presentaban úlcera duodenal. En solo uno de ellos se pudieron comprobar lesiones endocrinas en el páncreas y en las glándulas suprarrenales. Otro de estos pacientes tenía un hamartoma en la piel de la nariz. En tres pacientes no se ha encontrado evidencia de asociación a otros tumores durante la evolución de su enfermedad. En ninguno de nuestros casos el tumor se asoció a síndrome de Cushing, adenoma de paratiroides, diabetes, carcinoide o neuromas de las mucosas, asociación que han referido otros autores (9 - 10 - 11 - 12 - 13 - 14 - 15).

Los estudios funcionales de tiroides fueron consistentes en demostrar :

La captación de tiroides de I. 131 estuvo en el límite bajo de lo normal en cuatro pacientes y en un quinto paciente fué definitivamente subnormal. La gamagrafía con I. 131 del tiroides, de los nódulos metastásicos en cuello y mediastino y de las metástasis a distancia, demostraron la ausencia total de captación por parte del tumor (nódulos fríos) y una captación uniformemente normal en el lóbulo opuesto del tiroides.

Los niveles sanguíneos del PBI estaban dentro de límites normales en tres pacientes. - En el paciente con hipotiroidismo y con tumor muy extenso, el PBI al ingreso era de 2.4 gamas por 100. En este mismo paciente la captación de I. 131 fué muy baja.

En ningún paciente se presentaron síntomas o signos de hipocalcemia y la calcemia preoperatoria fué normal en tres pacientes, en quienes se practicó este examen.

Se cree que la falta de hipocalcemia en presencia de carcinoma medular de tiroides se deba a una hiperactividad (hiperplasia) compensatoria de la glándula paratiroides (4, página 557).

A pesar del gran tamaño de algunos de estos tumores, de su evolución tan larga y de la asociación con metástasis regionales ganglionares, ningún paciente presentó síntomas o signos de compresión de las vísceras huecas del cuello. La laringoscopia indirecta de estos pacientes demostró buena movilidad de las cuerdas vocales y solo dos pacientes tenían un moderado grado de desviación sin compresión de la laringe y la tráquea. En ninguno había síntomas o signos de compresión venosa importante. En todos los pacientes el estado general era bueno, con peso normal y sin anemia, excepto en uno que tenía metástasis a distancia.

En todos los pacientes menos en uno se sospechó por los hallazgos clínicos el diagnóstico de Carcinoma de Tiroides. En un sólo paciente se hizo el diagnóstico histológico preoperatorio, mediante biopsia tomada de una metástasis preesternal. Esta biopsia había sido informada en otro laboratorio como Carcinoma indiferenciado y en nuestro labo-

ratorio de Patología en una primera oportunidad como Carcinoma de células claras de tiroides metastásico, hasta que finalmente se catalogó como un carcinoma medular. En tres pacientes se hizo diagnóstico operatorio mediante biopsia por congelación.

Tratamiento. - A pesar del desconocimiento inicial en el comportamiento de este tumor y a pesar de la relativa confusión general en el manejo del Carcinoma de Tiroides, es notable que haya sido muy uniforme el tratamiento quirúrgico impuesto a estos pacientes.

En un caso fué hallazgo de autopsia. En seis pacientes tratados se hizo extirpación total del lóbulo del tiroides origen del tumor; en cuatro se hizo además extirpación parcial del lóbulo del tiroides del lado opuesto. En cinco de estos pacientes se practicó algún tipo de cirugía sobre los ganglios del cuello; en tres de ellos se hizo un vaciamiento radical de cuello con la técnica habitual; en un paciente se practicó un vaciamiento de cuello modificado y en otro paciente se extirparon los ganglios con apariencia de metastásis.

Los hallazgos histológicos de los especímenes quirúrgicos revelaron lo siguiente :

1) En ningún caso había apariencia macroscópica de tumor en el lóbulo opuesto; sin embargo en uno de los cuatro pacientes en quienes se practicó resección bilateral de tiroides, se encontró en el lóbulo opuesto al tumor dos focos aislados de carcinoma medular que obviamente no correspondían a extensión del tumor, sino a focos independientes primarios o metastásicos.

2) En 5 casos se encontraron metastásis ganglionares cervicales del mismo lado del tumor incluyendo ganglios mediastinales y paratraqueales. En el caso diagnosticado por autopsia y en la paciente con feocromocitoma bilateral no se hizo investigación de ganglios.

3) Se pudieron comprobar las mismas características microscópicas tanto del tumor primario del tiroides como en las metastásis ganglionares y en una metastásis a distancia en partes blandas.

Resultados del tratamiento. - Se han podido controlar todos los pacientes. Un paciente murió

de infarto cardíaco, tres meses después del tratamiento, sin evidencia de enfermedad; un paciente murió por accidente quirúrgico o anestésico en el post-operatorio inmediato. - Esta paciente fué operada de tiroides, tres años después de haber sido operada de un feocromocitoma bilateral.

De los cuatro pacientes vivos, tres se encuentran sin evidencia de enfermedad, durante un tiempo de evolución de 7, 5 y 2 años; el cuarto paciente que corresponde al caso más avanzado con evidencia de metastásis al humero derecho, al arco anterior de la sexta costilla izquierda, a la región mamaria izquierda y metastásis en la región pre-esternal, está vivo y asintomático cuatro años después de su ingreso al Hospital. Fué tratado con limpieza quirúrgica de todas las tumoraciones del cuello y desde esa época ha sido tratado con triyodotironina.

En todos estos pacientes hay evidencia de resto de tejido tiroideo normal. El paciente con metastásis a distancia es un caso más bien impresionante de regresión del tumor inducida por triyodotironina y probablemente sea caso sin precedentes. La regresión es más notable si se tiene en cuenta que este tumor de tiroides no es funcionante en relación con la captación de yodo radioactivo. Las implicaciones clínicas e histológicas de este paciente han sido objeto de otro informe (16). Actualmente este paciente presenta una notable recuperación. La fractura patológica del humero derecho se encuentra cicatrizada y hay una recalcificación casi total de las áreas osteolíticas. Lo mismo ha sucedido en la metastásis de la sexta costilla izquierda. Las tumoraciones blandas presternales han desaparecido casi por completo. No hay evidencia de recurrencia en el cuello y el paciente lleva una vida normal.

Se continua vigilando de cerca este paciente, ya que nos puede dar una información muy valiosa sobre la evolución y el comportamiento definitivo de las metastásis de este tumor y en el porvenir del residuo de tiroides en el lado izquierdo del cuello.

En este paciente se pudo demostrar que el tratamiento con triyodotironina indujo cambios histológicos en el tumor, manifestados especialmente por la desaparición de célu-

las neoplásicas y el resultante aumento relativo en sustancia amiloide. Durante el curso de su enfermedad antes de su primera consulta al hospital recibió radioterapia que resulto ser inútil en controlar la enfermedad.

En una paciente se hizo tratamiento preoperatorio de nódulo tiroideo, supuestamente benigno con hormona tiroidea. En esta paciente la persistencia del nódulo tiroideo obligó al tratamiento quirúrgico, que consistió en una tiroidectomía total derecha donde se localizaba un tumor de 4.5 cms. de diámetro y tiroidectomía subtotal izquierda y limpieza ganglionar cervical de recha, donde se encontraron metástasis. En este caso no parece haber influido la hormona tiroidea en la evolución del tumor.

Discusión. - El Carcinoma Medular de Tiroides o Carcinoma Sólido Amiloide ha llamado notablemente la atención en los últimos años por sus peculiaridades histológicas, bioquímicas y funcionales. Por su asociación familiar y por la relación tan frecuente con otros trastornos endocrinos. Llama la atención en nuestros casos, la asociación con úlcera péptica en cuatro pacientes. Es consistente la larga evolución de este tumor con poco compromiso local y sistémico. La aparición de este tumor y la rapidez de su evolución son independientes de la edad. Parece que la gran mayoría de estos tumores afectan un solo lóbulo del tiroides. Solo en un caso se demostró su presencia en ambos lóbulos en forma multifocal. Estos tumores preferentemente dan metástasis a los ganglios cervicales ipsilaterales. Es muy rara la metástasis visceral y es probable que esta dependa del tiempo de evolución del tumor al igual que el hipotiroidismo. No se hizo una investigación adecuada de asociación familiar ni de asociación con otros tumores endocrinos. Parece que el tratamiento más adecuado para estos pacientes sea la extirpación total del lóbulo del tiroides afectado por el tumor y una exhaustiva limpieza ganglionar del mismo lado del cuello que incluya el grupo traqueal, y el mediastino superior. En la mayoría de los casos no es necesario extirpar el lóbulo tiroideo residual.

La hormona tiroidea especialmente la triyodotironina debe ser usada en dosis altas de 100 a 150 microgramos en aquellos casos en que la enfermedad no haya podido ser controlada por cirugía.

SUMMARY

Seven cases of medullary carcinoma of the thyroid gland diagnosed at the Hospital Universitario del Valle from 1962 are clinically discussed. A careful analysis of the natural history of this tumor, its association with other endocrine syndromes and lesions, especially with duodenal ulcer, are presented. Its eventual endocrine dependency and a high frequency of lymph node metastasis to the same side of the neck are demonstrated. Regional bases for adequate treatment are proposed.

BIBLIOGRAFIA

1. Hazard, J. B., Hawk, W. A. and Crile, G. Medullary (Solid) Carcinoma of the Thyroid: A Clinicopathologic Entity. *J. Clin. Endocr.* 19: 152, (1959)
2. Williams, E. D. Histogenesis of Medullary Carcinoma of the Thyroid. *J. Clin. Path.* 19: 114 (1966)
3. Foster, G. U., Mac Intyre, I. and Pearse, A. G. Calcitonin Production and the Mitochondrion - rich cells of the Dog Thyroid. *Natura* 203: 1029 (1964)
4. Aliapoulos, M. A. and Morain, W. D. Human Thyrocalcitonin. *Am. J. Surg.* 117: 554 (1969)
5. Woolner, L. B., Beahrs, O. H., Black, B. M., McConahay, W. M. and Keating, F. R., Jr. Classification and prognosis of the Thyroid Carcinoma. *Am. J. Surg.* 102: 354 (1961)
6. Freeman, D. and Lindsay, S. Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland. - A Clinicopathological study of 33 patients. *Arch. Path.* 80: 575 (1965)
7. Ibañez, M. L., Cole, V. W., Russell, W. O. and Clark, R. L. Solid Carcinoma of the Thyroid Gland. Analysis of 53 cases. *Cancer* 20: 706 (1967)
8. Cuello, C., Correa, P. and Eisenberg H. Geographic Pathology of Thyroid Carcinoma. *Cancer* 23: 230 (1969)
9. Donahower, G., Schumacher, O. P. and Hazard, J. B. Two Cases of Medullary Thyroid Carcinoma, Causing's Syndrome. *Clin. Res.* 14: 430 (1966)
10. Sipple, J. H. The Association of Pheochromocytoma with carcinoma of the
11. Ljungberg, O., Cederquist, E. and Von

- Studnitz, W. Medullary carcinoma and Pheochromocytoma : A familial chromafinomatosis. Brit. Med. J. 1 : 279 (1967).
12. Moertel, C.G., Beahrs, O.H., Woolner L.B. and Tyce, G.M. Malignant Carcinoid Syndrome associated with non-carcinoid tumors. New England J. Med. 273: 244, (1965)
13. Manning, P.C. Jr., Molnar, G.D., Black, B.M., Prestley, J.T. and Woolner, L. B. Pheochromocytoma, Hiperparathyroidism and Thyroid Carcinoma occurring coincidentally: Report of a case, New England J. Med. 268 : 68 (1963)
14. Block, M.A., Horn, R.C., Miller, J.M., Barrett, J.L. and Brush, B.E. Familial Medullary carcinoma of the thyroid. Ann. Surg. 166 : 403 (1967).
15. Williams, E.D., Brown, C.L., Doniach, I. and Pollack, D.T. Multiple mucosal neuromata with Endocrine tumors - a syndrome allicol to von Recklinghausen's disease. J. Path. and Bact. 91 : 71 (1966)
16. Wahner, H.W., Cuello C. and Aljure, F. Hormone induced Regression of Medullary (Solid) Thyroid carcinoma. Am. J. Med. 45 : 789 (1966)

REPUBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE SALUD PUBLICA

INSTITUTO NACIONAL PARA PROGRAMAS ESPECIALES DE SALUD

DIVISION DE SANEAMIENTO BASICO RURAL Y LA COMUNIDAD

R E A L I Z A N

ABASTECIMIENTO DE AGUAS .-

- .- Acueductos Rurales
- .- Perforación de Pozos

ELIMINACION DE EXCRETAS .-

- .- Alcantarillados Rurales
- .- Letrinización
- .- Unidades Sanitarias Escolares

PROTEGIENDO EL AGUA SE PROTEGE LA SALUD