

RAÚL GUTIÉRREZ GUTIÉRREZ*
JUAN M. JIMÉNEZ CARDOSO**
MANUEL OROZCO ROMO***
ROLANDO OCAMPO LE'ROYAL****
MA. TERESA DUTREM SITJES*****

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES, ESTUDIO CLÍNICO, BIOQUÍMICO Y ULTRAESTRUCTURAL DE DOS CASOS

EL CÁNCER MEDULAR de la glándula tiroides, fue reconocido como una entidad patológica por Hazard y Col.¹ en el año de 1959, despertando desde entonces gran interés por sus particularidades patológicas, así como por su comportamiento clínico que difiere ampliamente de los otros procesos neoplásicos de la tiroides. Este tipo de tumores tiroideos es el único que contiene material amiloide; pueden ser familiares o esporádicos y en ocasiones forman parte de un síndrome conocido con el nombre de neoplasia endócrina múltiple de tipo 2. Muestran ausen-

cia de diferenciación vesicular o papilar; frecuentemente presencia de metástasis ganglionares cervicales y aunque parecen indiferenciados, con una estructura masiva anaplásica, tienen mucho mejor pronóstico que los carcinomas clasificados como anaplásicos del tiroides. Son endocrinológicamente activos, ya que secretan serotonina, calcitonina, prostaglandinas y a veces una sustancia del tipo de la HACT.

En el presente informe se muestran dos casos de carcinoma medular tiroideo en los que se realizó el estudio clínico, la determinación de tirocalcitonina sérica y el examen histológico tanto con el microscopio de luz como con el microscopio electrónico.

MATERIAL

Paciente E.M.E., del sexo femenino de 22 años de edad quien desde 1965 notó la existencia de nodulación en cara lateral derecha de cuello, de crecimiento paulatino, misma que al cabo de 5 años,

- * Jefe del Servicio de Endocrinología del C. H. "20 de Noviembre" (ISSSTE).
- ** Jefe de la Sección de Microscopía Electrónica del C. H. "20 de Noviembre" (ISSSTE).
- *** Jefe de Medicina Interna del Hospital "Darío Fernández" (ISSSTE).
- **** Adscrito al Servicio de Oncología del C. H. "20 de Noviembre" (ISSSTE).
- ***** Adscrita al Servicio de Endocrinología del C. H. "20 de Noviembre" (ISSSTE), México, D. F.

(1970) media aproximadamente 5 x 4 x 4 cm., de consistencia al parecer renitente, móvil sobre el plano superficial y discretamente adherida a los planos profundos, no dolorosa. A partir del mes de marzo de 1970, la consistencia de la tumoración incrementó su volumen y produjo dolor, refiriendo también cierto grado de disfonía, siendo sometida la paciente a laringoscopia indirecta, encontrándose movilidad satisfactoria de cuerdas vocales. Un mes más tarde se instauran evacuaciones diarreicas, en número de cuatro al día sin otras características especiales, pero resistentes a todo tipo de tratamiento médico, persistiendo la sintomatología citada hasta su ingreso, en que se le practican los siguientes estudios: Gamagrama de tiroides (10 de septiembre de 1970), que muestra tiroides en situación alta, de tamaño ligeramente aumentado: en el vértice del lóbulo derecho, nódulo funcionante y, por encima de éste, zona hipertrófica palpable, sin capacidad funcional. No se encontraron áreas de captación extra-tiroidea.

La captación de I^{131} resultó: a las 6 horas: 20.2%. A las 24 horas: 30.9%. A las 48 horas: 29.5%.

En el estudio radiológico de cuello del 14 de septiembre de 1970, no se observó compresión extrínseca sobre tráquea ni sobre esófago. La tele-radiografía de tórax de la misma fecha, normal.

El 24 de septiembre de 1970, se le practicó tiroidectomía total, con disección radical de hemicuello derecho, el estudio histológico transoperatorio fue de carcinoma medular de tiroides. Se encontró invasión de neumogástrico y tráquea del lado derecho así como ganglios de la cadena yugular.

ESTUDIO HISTOLÓGICO

Al microscopio de luz el tumor fue diagnosticado como carcinoma sólido de tiroides, caracterizado por tener numerosas células anaplásicas pequeñas uniformes agrupadas en nidos o cordones; extracelularmente se encontró abundante colágena y amiloide, las tinciones especiales tricrómica de Masson y la de rojo congo para amiloide fueron positivas (Fig. No. 1).

Al microscopio electrónico las células anaplásicas se caracterizaron por tener el núcleo grande, irregular y nucleolo prominente; en el citoplasma se encontraron mitocondrias de forma, tamaño y número variables (Fig. No. 2); las membranas ba-

sal y plasmática se encontraron en zonas mal definidas. En el estroma se encontró abundantes depósitos de amiloide con apariencia de fibrillas pequeñas sin estriaciones ni periodicidad a diferencia de las fibras colágenas (Fig. No. 3).

Se efectuó determinación de tirocalcitonina en la pieza operatoria por un método biológico, encontrándose títulos de 169 mU/mg.*

Dos meses después de la intervención quirúrgica se le administraron 100 mCu de I^{131} . Evolución: Se encontró, el 9 de diciembre de 1970, al rastreo gamagráfico de cabeza, cuello y tórax, zona de captación del trazador, de diámetro aproximado de 3 cm., de forma semicircular a la izquierda de la línea media, por encima de la horquilla esternal, considerado como resto de tejido tiroideo.

La paciente fue sometida a medicación tiroidea sustitutiva, a base de triyodotironina, la cual se suspende tres semanas antes del rastreo gamagráfico.

Los episodios diarreicos, desaparecieron desde que la paciente fue intervenida quirúrgicamente: Las revisiones clínicas periódicas trimestrales no revelaron actividad tumoral local ni metastásica. Se le practicó gamagrama tiroideo de rastreo el 15 de abril de 1972 sin encontrarse imagen concentradora del radioisótopo a la dosis de 3 mCu de I^{131} . Los estudios radiológicos de control y pruebas de función hepática, resultaron normales.

CASO CLÍNICO No. 2

Paciente masculino R.R.R., de 41 años de edad, sin antecedentes de importancia para el padecimiento actual. Desde 1963, ha presentado cuadros diarreicos; en un principio consistentes en 2 a 3 evacuaciones al día, sin otras características especiales, las que después de 5 años, se hicieron más frecuentes alcanzando el número de 15 en 24 horas resistentes a todo tipo de tratamiento médico. Por esa misma época notó crecimiento de cara anterior de cuello y un año más tarde (1969), con el diagnóstico clínico de cáncer tiroideo, es intervenido quirúrgicamente practicándosele tiroidectomía subtotal (presentaba prolongación retroesternal) y disección radical de hemicuello izquierdo. El informe del estudio histológico fue de carcinoma sólido de tiroides, con estroma amiloide y metástasis a ganglios del cuello.

* Laboratorio del Profesor G. Milhaud, Hospital, Saint Antoine, París (Francia).

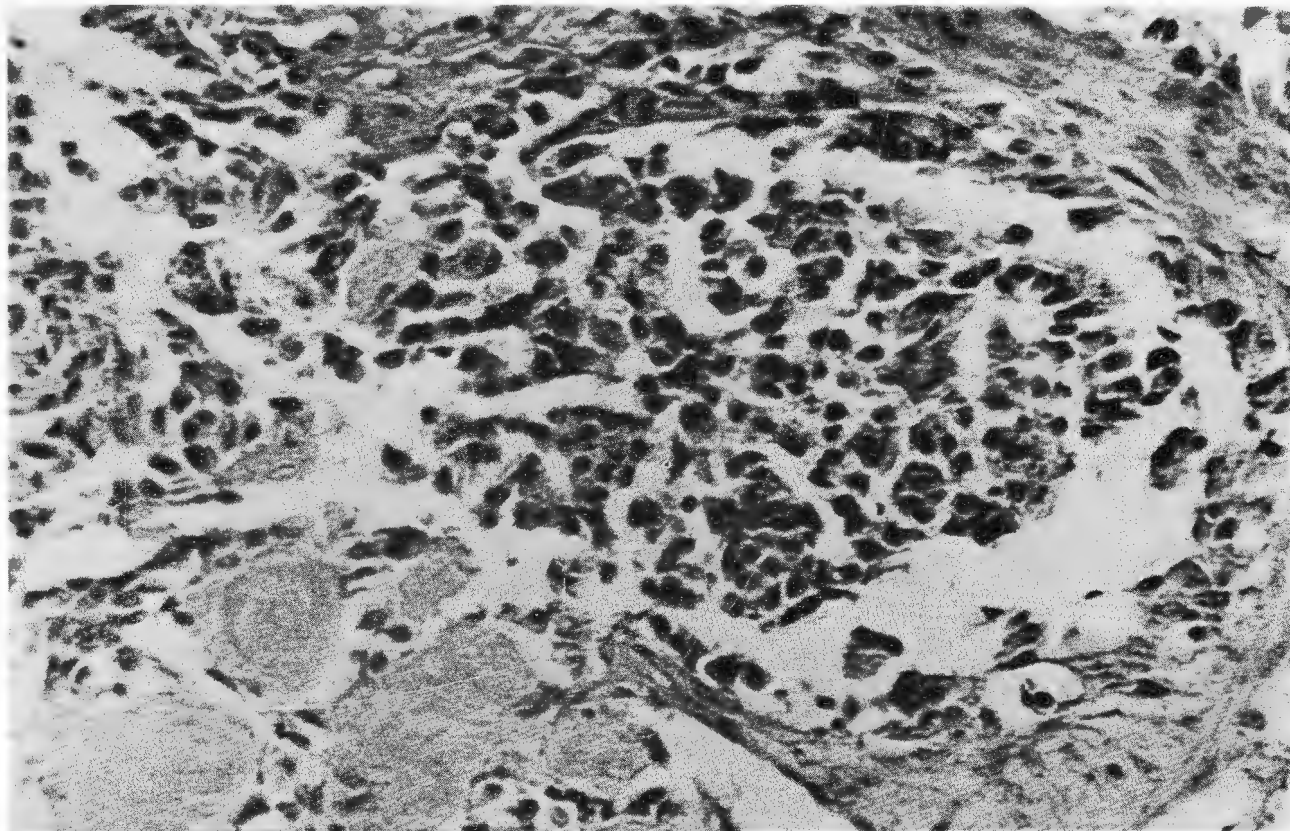
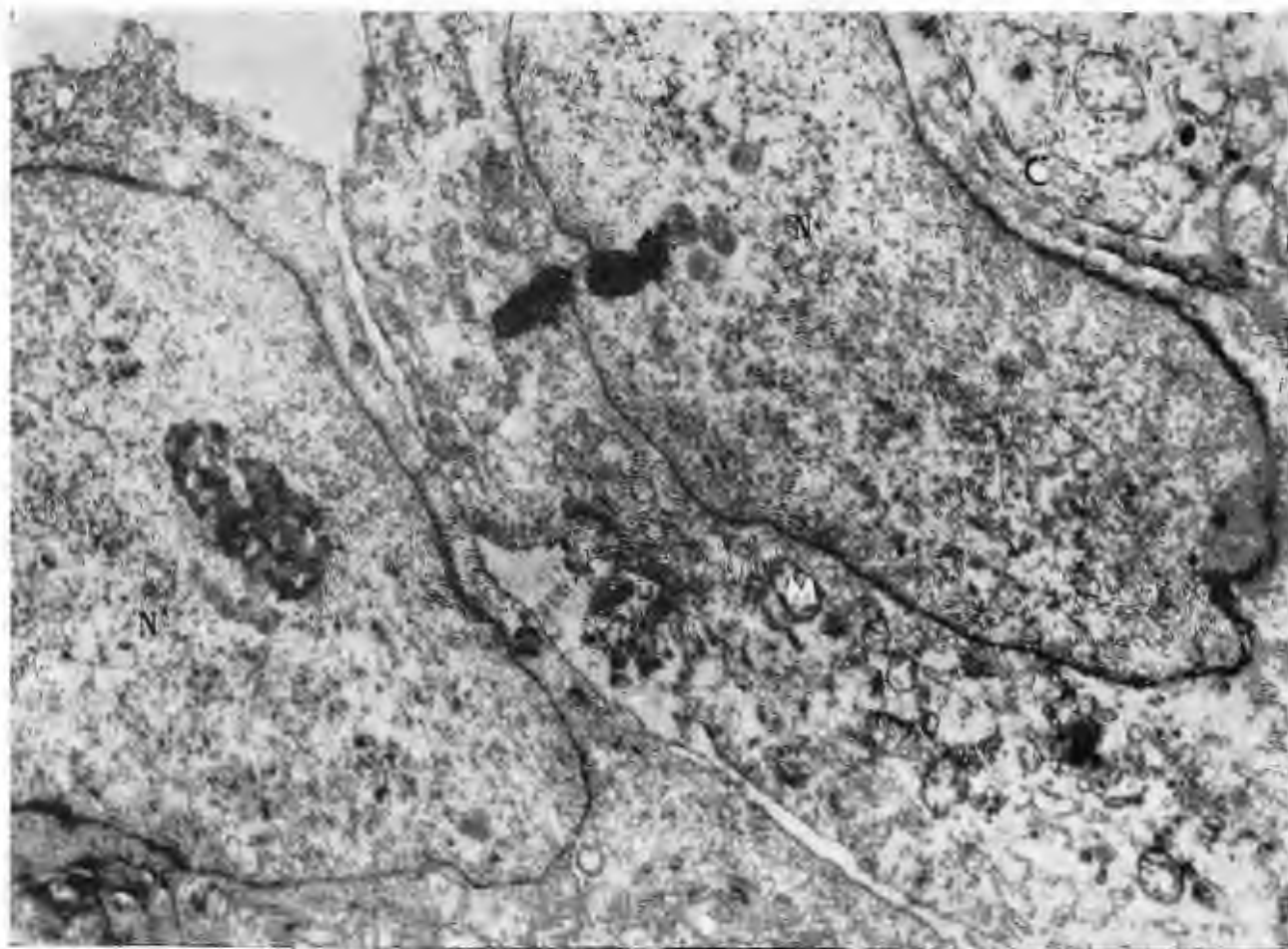


Fig. No. 1. Carcinoma sólido de tiroides con formación de amiloide. 400 x.

Fig. No. 2. Dos células neoplásicas con el núcleo (N) grande e irregular, las mitocondrias (M) son variables en tamaño y forma, se identifica retículo endoplásmico. La membrana celular (C) en algunas zonas es poco definida. 3,500 x.



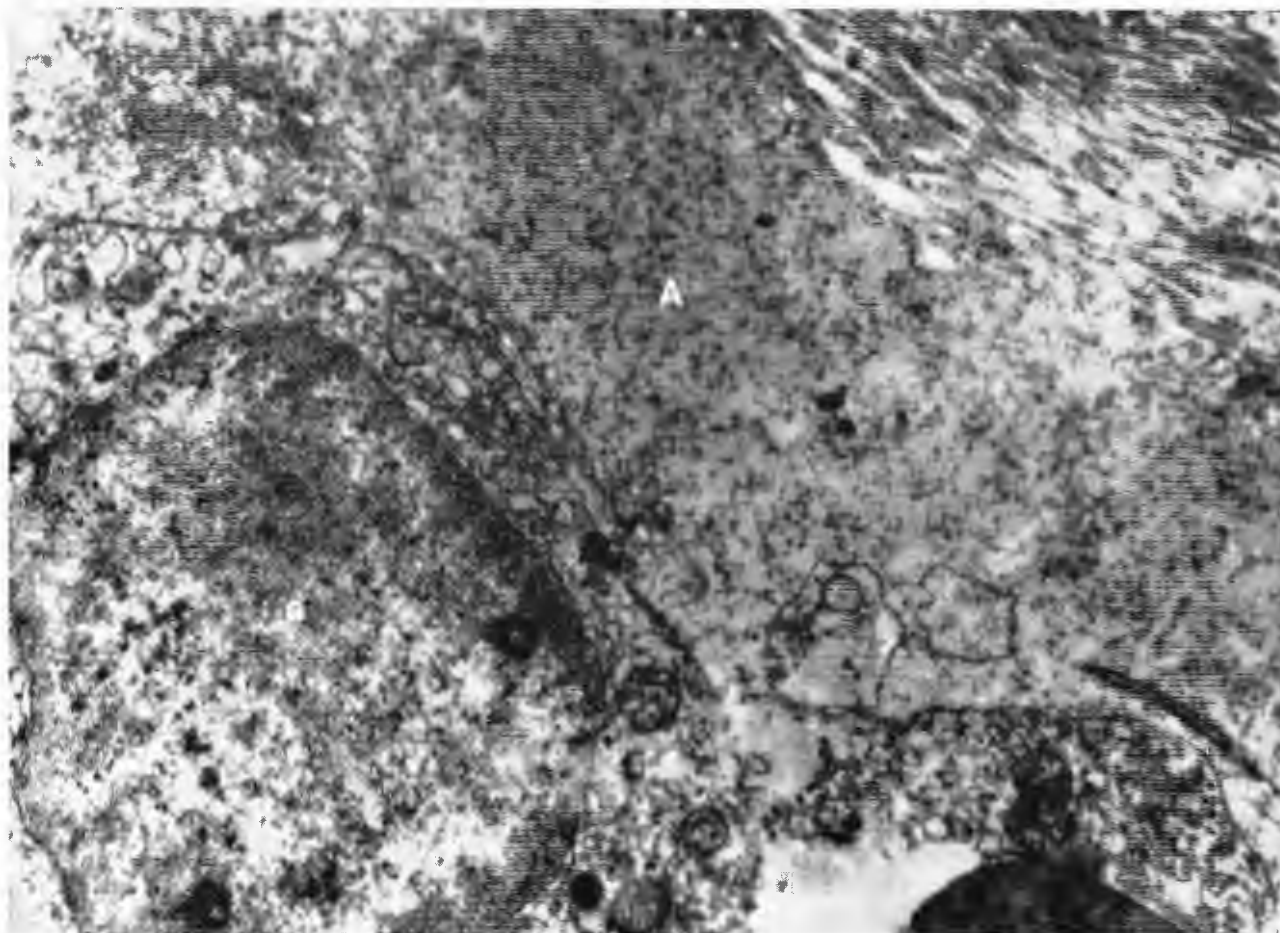


Fig. No. 3. Porción de una célula neoplásica con el núcleo (n) grande, amiloide (A) y fibras col genas (F). 4,000 x.

Poco después del acto quirúrgico, recibió yodo radiactivo y posteriormente, por espacio de 5 meses radioterapia dos veces a la semana. El 21 de mayo de 1969, 5 meses después de la intervención, se le practicó rastreo gamagráfico, encontrándose por atrás de la horquilla esternal una zona de captación del trazador, a la izquierda de la línea media, con dimensiones de 5 cms. en sentido vertical por 3 cm. en el horizontal, y un mes más tarde presentó crecimiento y enrojecimiento a nivel del ángulo del maxilar izquierdo, ligeramente doloroso. En septiembre del mismo año, se efectuó tomografía de tórax, encontrándose masa tumoral en mediastino superior, a la izquierda de la línea media, con desplazamiento de la tráquea y un mes más tarde, en noviembre, se encontró un ganglio de aproximadamente 2 cm. de diámetro, móvil, no doloroso, a nivel de

la región supraclavicular izquierda, corroborándose además el aumento de volumen a nivel del ángulo del maxilar del mismo lado, siendo éste ligeramente doloroso y enrojecido. El resto de la exploración fue negativo. En vista de todos estos hallazgos, el paciente fue sometido el 6 de noviembre de 1969, a esternotomía media, encontrándose una tumoración de aproximadamente 10 cm. de diámetro mayor, por atrás y arriba del tronco braquiocefálico izquierdo, adherido a tráquea y esófago, practicándose resección del tumor. Los hallazgos histológicos fueron de carcinoma medular de tiroides y las imágenes histológicas similares a las del caso anterior.

Se dejó evolucionar al paciente hasta presentar franco mixedema (febrero de 1970) iniciándose, a partir de marzo del año citado, tratamiento sustitutivo tiroideo a base de triyodotironina 75 mi-

crogramas; la telerradiografía de control del 24 de abril de 1970, resultó negativa en cuanto a metástasis.

El paciente ha sido controlado en revisiones periódicas, no encontrándose actividad tumoral clínicamente ni en los estudios de gabinete practicados (telerradiografía de tórax, estudios radiológicos de huesos largos y de cráneo, fosfatasa alcalina, hepático).

Los cuadros diarreicos no se volvieron a presentar después de la primera intervención, hasta octubre de 1972, en que se practicó determinación de tirocalcitonina, encontrándose valores de 300 mU MRC por mg. de tejido seco tiroideo, mediante las técnicas ya mencionadas. En el momento actual las evacuaciones son de 6 a 8 al día, hay adenomegalia metastásica en cadena yugular derecha, disfonía y se palpa nodulación dura en la cara antero lateral derecha de cuello, de aproximadamente 2 x 3 cm., programándose para reintervención.

DISCUSIÓN

Es interesante señalar que los pacientes no presentaron antecedentes hereditarios de importancia al interrogatorio intencionado, sobre la posible existencia familiar de entidades tales como feocromocitoma, hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing o Síndrome de "Bumpu-Lip"³ pese a que el Ca medular de tiroides, es uno de los componentes más frecuentes de la llamada Neoplasia Endócrina Múltiple, sobre la cual se cita la existencia de una herencia autosómica dominante, con elevada penetración.

Varios autores⁴ han informado la existencia de Ca medular de tiroides precedido por cuadros diarreicos inespecíficos, resistentes a todo tipo de tratamiento, hecho también encontrado en nuestros sujetos. Buscando un agente etiológico de este trastorno, algunos autores⁵ para eliminar el probable papel de la serotonina sobre la peristalsis, cuantificaron su metabolito principal: el ácido 5-hidroxi indolacético, sin poder considerar los resultados así obtenidos, como anormales. Otros investigadores indican que la serotonina podría tener un papel importante dentro de la etiopatogenia de este signo, basándose por un lado sobre los conocimientos del síndrome del carcinoide y extrapolando éstos a los casos de Ca medular de tiroides, por el hecho de haber encontrado este compuesto en la neoplasia. Williams y Cols.⁶ se refirieron a los prostaglandinas E₂ y F₂ alfa, como los probables agentes etiológicos del

hiperperistaltismo presente en estos pacientes. Otro grupo⁷ informa el haber encontrado a lo largo de estudios radiológicos practicados a estos enfermos, alteraciones correspondientes a neuromatosis plexiforme intestinal, hecho que también podría intervenir en la existencia de este trastorno motriz. Nosotros observamos que las evacuaciones diarreicas prácticamente desaparecieron en nuestros pacientes, cuando se llevó a cabo la intervención quirúrgica sobre tiroides, lo que sin duda pone de manifiesto que, "algo" producido, secretado por la neoplasia tiroidea es la responsable de dicha alteración.

Como ha sido señalado entre otros por Hazard y Cols.¹ estos tumores se caracterizan por: 1.—Tener una morfología celular distinta y presentar en forma exclusiva, material amiloide. 2.—Ser de una malignidad intermedia entre las formas diferenciadas, papilar y folicular y, los altamente malignos anaplásicos de tiroides. 3.—Estar asociados con una gran incidencia a metástasis linfática regional. Otra característica más es que conducen a la existencia, de valores elevados de tirocalcitonina, tanto en el tumor primario como en los procesos metastásicos. Se reportan en ocasiones valores de 1000 a 2000 veces la concentración normal encontrada en el tejido tiroideo no patológico.⁸ Los casos aquí reportados, cumplen estos postulados, ya que se encontró una estructura celular específica, con material amiloide; presentaron metástasis linfática regional; su evolución, si bien en uno de los casos recidivante, fue mucho mejor que la encontrada en las formas anaplásicas y las cifras de tirocalcitonina obtenidas por el método de bioensayo⁹ estuvieron elevadas en uno y otro caso, considerando como valores normales los de 110-130 mU MRC/mg.*

Se piensa que este carcinoma es una neoplasia de las células del tiroides, (parafoliculares) las que muy probablemente se originan del último arco branquial;¹⁰ hecho importante si relacionamos esto con la coexistencia frecuente de estos tumores con feocromocitomas,^{11,12} neuromatosis plexiforme o ganglio neuromatosis intestinal, que nos podría explicar dicha asociación a partir de un mismo origen embriológico. En lo referente a tratamiento y evolución de este tipo de neoplasias, los informes en la literatura han sido hasta cierto punto contradictorios. Así

* Laboratorio del Profesor G. Milhaud, Hospital, Saint Antoine, París (Francia).

Heinz y Cols., refieren la involución del carcinoma medular de tiroides primario y metastásico.⁴³ Se cita por otra parte, que este tumor no es radiosensible, no está influido por la TSH y que, por tanto, el tratamiento con yodo radioactivo o tiroxina resulta ineficaz, lo que justifica una terapéutica quirúrgica enérgica. Sería interesante el revalorar la importancia de practicar tiroidectomía total de primera intención, así como administrar hormona tiroidea, a sabiendas de que en otro tipo de neoplasias tiroideas, el hipotiroidismo puede estimular el crecimiento del tejido neoplásico^{15,16} o bien convertir un carcinoma de tiroides bien diferenciado en otro de tipo indiferenciado.

La detección de calcificaciones en tejidos blandos de cuello, debe sugerir la posibilidad diagnóstica de carcinoma medular de tiroides¹⁷ algunos otros concluyen que las calcificaciones y las escasas mitosis se pueden asociar a un buen pronóstico, en tanto que las áreas de necrosis y la ausencia de calcificaciones, a un pobre pronóstico.¹⁸

Recientemente se han citado pruebas o estudios de supresión y estimulación sobre la secreción de calcitonina en el carcinoma medular de tiroides. Así Clark y Cols.,¹⁹ por un lado y Tashjian y Cols.,²⁰ por otro, refieren que el glucagon puede estimular la producción de tirocalcitonina por las células parafoliculares, normales y malignas; en tanto que

otros²¹ indican que la administración del glucagon conduce a una disminución en la concentración de tirocalcitonina plasmática.

Los mismos autores²¹ de acuerdo con publicaciones previas, confirman que la administración de calcio estimula la secreción de tirocalcitonina en pacientes con Ca medular de tiroides y demuestran que el EDTA, que induce hipocalcemia que suprime la secreción de esta hormona en animales, puede asimismo disminuir los niveles de tirocalcitonina en pacientes con carcinoma medular de tiroides; lo que conduce a pensar que las concentraciones de esta hormona, aun siendo producto de células neoplásicas, están influidas por los cambios de la concentración de calcio sanguíneo.

Otra prueba de gran utilidad, tanto desde el punto de vista diagnóstico, como de evolución de esta neoplasia tiroidea, sería el empleo de la histamina, basada en que en estos pacientes no existe la triple respuesta de Lewis. Estos carcinomas son productores de cantidades elevadas de histamina por lo que al administrar esta sustancia a los pacientes portadores de Ca medular, no habrá respuesta. Cabe pensar que en aquellos pacientes que han sido sometidos a tratamiento radical, lo indicativo de una evolución satisfactoria y por ende mejor pronóstico, será la instauración de una respuesta triple normal a la histamina.²²

REFERENCIAS

- HAZARD, J.; HAWAK, W.; CRILE, G. Jr.: **Medullary (solid) carcinoma of thyroid; clinic-pathologic entity.** J. Clin. Endocrinol. 19:152, 1959.
- WILLIAMS, E.; MORALES, A.; HORN, R.: **Thyroid carcinoma and cushing syndrome.** J. Clin. Path. 21: 129, 1968.
- GEORGE, S.; STURTZ; ROBERT B. BROWN: **Medullary carcinoma of the thyroid. Bumpy lip syndrome.** Clinical Pediatrics. Vol. 10 No. 2:81, Feb. 1971.
- IBÁÑEZ, M.; COLE, W.; RUSSELL, W.; CLARK, R.: **Solid carcinoma of the thyroid Gland. Analysis of 53 cases.** Cancer: 20:706, 1967.
- GADRAT, M.: **Les epitheliomas thyroïdiens "Medullaires" révélés par une diarrhée motrice de long cours.** Senace, Janvier: 53-58, 1968.
- WILLIAMS, E.; KARIM, S.; SANDEER: **Prostaglandin secretion by medullary carcinoma of the thyroid.** Lancet. 1:22, 1968.
- NORMANN, TAND OTNES B.: **Intestinal gangli-neuromatosis, diarrhea and medullary thyroid carcinoma.** Scand. J. Gastroenter. 4:553, 1969.
- TASHJIAN, A.; MELVIN, K.: **Medullary carcinoma of the thyroid gland: studies of thyrocalcitonin in plasma and thyroid extracts.** New England J. Of Med. 279:283, 1968.
- KUMARD, M.; Cols.: **Endocr.** 33:469, 1965.
- PEARSE, A.; CARVOLHEIRA, A.: **Cytochemical evidence of ultimobranchial origin of the thyroid. C. Cells.** Nature. 214:929, 1967.
- SIPPLE, J.: **The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland.** Amer. J. Med. 31: 163-166, 1961.
- SCLIMKE, R.; HARTMANN, W.; PROUT, T.; RIMOIN, D.: **Syndrome of bilateral pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma and multiple neuromas. A possible regulatory defect in the differentiation of chromaffin tissue.** New England J. Med. 279:1, 1968.

13. HEINZ W. WAHNER; CARLOS CUELLO; FORTU-
NATO ALJURE: **Hormone induced regression of me-
dullary (solid) thyroid-carcinoma.** American Journal
of Medicine. Vol. 45:789, 1968.
14. EDWIN, L. KAPLAN; GERAL; W., PESKIN: **Phy-
siological implications of medullary carcinoma of the
thyroid gland.** Sur. Clinic. N. A. 51:125-137, Feb.
1971.
15. DARGENTE, M.: **Value of radical thyroidectomy in
the treatment of thyroid cancer.** Brit. M. J. 2:1138,
1956.
16. CRILE, G. JR.: **The endocrine dependency of certain
thyroid cancers and the danger that hypothyroidism
may stimulate their growth.** Cancer 10:1119, 1957.