
CASO CLÍNICO

Carcinoma papilar tiroideo variante esclerosante difuso

Diffuse Sclerosing Variant of Papillary Thyroid Carcinoma

D'Addino JL*, Pigni MM*, Siguelboim D**, Niepomnische H†***

*Cirugía General, Sección Cabeza y Cuello. Hospital Privado Modelo de Vicente López **Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Privado Modelo de Vicente López. ***Hospital de Clínicas José de San Martín

RESUMEN

Objetivo: Presentar un carcinoma inusual de tiroides y de difícil diagnóstico, su manejo y evolución.

Caso clínico: Paciente de raza blanca de 37 años, desde hace 6 meses presentaba formación laterocervical derecha asintomática y ecografía con nódulo tiroideo sobre tiroides heterogénea. Sin antecedentes personales ni familiares de importancia. La punción de una adenopatía regional resultó adenocarcinoma y la del nódulo tiroideo: quiste coloide. Se intervino quirúrgicamente efectuándose un vaciamiento radical derecho y la biopsia por congelación informó carcinoma tiroideo por lo que se completó con vaciamiento cervical izquierdo y tiroidectomía total. La biopsia diferida fue: "carcinoma papilar difuso esclerosante con metástasis ganglionares en 5 de 6 ganglios peritiroideos derechos y en 7 de 9 ganglios cervicales, correspondiendo a 4 derechos y 3 izquierdos. Estadio: I, T3-N1b-M0. Se trató posteriormente con 3 dosis de yodo 131 y radioterapia externa por compromiso ganglionar mediastinal. A 6 meses de seguimiento hasta el presente, continúa libre de enfermedad. Los individuos con insulinoresistencia y síndrome metabólico presentan aumento del tamaño de la glándula tiroides y mayor prevalencia de nódulos. Tanto la insulina como la TSH se constituyen en factores de crecimiento para las células tiroideas, y los niveles de TSH son mayores en individuos con síndrome metabólico, presente en este caso.

Conclusión: El carcinoma papilar, variante difusa esclerosante es un tumor inusual, de evolución más agresiva y con rápido compromiso extratiroideo y metástasis a distancia. **Rev Argent Endocrinol Metab 49:77-81, 2012**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: carcinoma papilar tiroideo esclerosante difuso

ABSTRACT

Objective: To report a case of a diffuse sclerosing papillary carcinoma, a rare type of thyroid carcinoma, of difficult diagnosis, its management and further follow-up.

Case: 37-year-old white male who presented with a 6-month history of sudden onset of an asymptomatic right-sided lateral cervical lump. No relevant previous medical or family history. On ultrasound, thyroid nodule, heterogeneous thyroid. A fine needle aspiration of a regional node was reported as adenocarcinoma and that of the thyroid nodule as a colloid cyst. Right radical neck dissection was performed. The intra-operative biopsy revealed thyroid carcinoma; therefore, left neck dissection and total thyroidectomy were undertaken. Histopathology reported "diffuse sclerosing papillary carcinoma with metastasis to 5 of 6 right perithyroid lymph nodes and to 7 of 9 cervical lymph nodes, 4 on the right and 3 on the left. Stage: I, T3-N1b-M0". The patient received 3 doses of iodine 131 as well as external radiotherapy due to mediastinal mass. Follow-up at 6 months (to present) reveals he remains disease free. Thyroid gland enlargement and an increased prevalence of nodules is observed in subjects with insulin resistance and metabolic syndrome. Insulin and TSH are growth factors for thyroid cells, and TSH levels are higher in people with metabolic syndrome, present in this patient.

Conclusion: The diffuse sclerosing carcinoma is a rare tumour of uncertain origin, with aggressive behavior, early extra-thyroid invasion and distant metastasis. **Rev Argent Endocrinol Metab 49:77-81, 2012**

No financial conflicts of interest exist.

Key words: diffuse sclerosing papillary thyroid carcinoma

Recibido: 14-12-2011 Aceptado: 16-03-2012

Correspondencia: D'Addino JL. Adolfo Alsina 1991. Florida (1602). Bs. As., Argentina. Telefax: 54-11-4795-3730. cgrosso@intramed.net

INTRODUCCIÓN

El carcinoma papilar es el tipo más común de cáncer tiroideo, sin embargo, la variante esclerosante difusa, es poco habitual, no hay diferencias estadísticas entre hombres y mujeres. Es más frecuente en jóvenes y niños. Se asocia predominantemente con un rearrreglo RET/PTC. Tiene una evolución más agresiva y es rápidamente metastatizante siendo más común la presentación por las metástasis que por un nódulo tiroideo. Suele dar secundarismos en pulmón. Este tipo histológico, es de difícil diagnóstico y suele ser confundido con la tiroiditis linfocitaria. Debido a la baja presentación de este tumor, su difícil diagnóstico y la agresividad de su comportamiento, presentamos un caso tratado en el año 2008.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 37 años que es remitido a consultorio por presentar formación laterocervical derecha de aspecto nodular compatible con adenopatía de aproximadamente 6 meses de evolución que notó al afeitarse. Concorre con una punción biopsia con aguja fina de otro centro, cuyo diagnóstico fue "adenocarcinoma". Al examen físico presentaba adenopatías cervicales bilaterales, a predominio derecho, menores de un centímetro, glándula tiroides heterogénea con un nódulo dominante al que también punzaron y resultó "quiste coloide". Parámetros antropométricos: Peso: 137,3 Kg; Talla: 198 cm; Índice de Masa Corporal: 35,02 Kg/m². No presentaba otros antecedentes de importancia ni personales ni familiares, buen estado de salud y asintomático. En plan de búsqueda del primario solicitamos una fibrolaringoscopia que resultó normal, una tomografía axial computada de cuello, tórax y abdomen donde se evidenciaban adenopatías cervicales bilaterales siendo el resto del estudio normal.

Se determinaron además de los estudios de laboratorio rutinarios, tiroglobulina, anticuerpo antitiroglobulina (ATG), Anticuerpos antitiroperoxidasa (ATPO), insulinemia, antígeno carcinoembrionario, antígeno prostático específico y calcitonina. Los parámetros de laboratorio fueron los siguientes:

- Tiroglobulina 0,5 ng/ml (Valor normal 10-40 ng/ml)
- ATG 0,1 UI/ml (Valor normal 0,0-2,0 UI/ml)
- ATPO 66 U/ml (Valor normal 0,0-1,0 UI/ml)
- Insulinemia 7,66 µU/ml (Valor normal 2-20 µU/ml)

- Glucemia 84 mg/dl (Valor normal 70-110 mg/dl)
- TSH 8,35 uU/ml (Valor normal 0,4-4 µU/ml)
- Colesterol total 247 mg/dl, colesterol HDL 87 mg/dl (Valores normales <200 mg/dl y > 45 mg/dl respectivamente)
- Triglicéridos 170 mg/dl (Valor normal < 150 mg/dl)

Se decidió efectuar un vaciamiento con congelación intraoperatoria y según los hallazgos, definir los pasos a seguir. Una vez efectuado el vaciamiento derecho de tipo radical, niveles II, III y IV, el patólogo nos informa: compatible con carcinoma metastásico de tiroides, difiriéndose la tipificación; no coincidiendo con el diagnóstico de adenocarcinoma informado en la punción presentada por el paciente. Por tal motivo, continuamos con la tiroidectomía y el vaciamiento contralateral.

No hubo morbilidad por el procedimiento. El estudio de la pieza operatoria evidenció en la macroscopía un lóbulo derecho de 6 x 4 x 2,5 cm, con un tejido pardo amarillento heterogéneo que lo compromete totalmente. La microscopía resultó carcinoma papilar clásico en una proporción variable de estructuras papilares con eje conectivo-vasculares y folículos neoplásicos, compuestos por células que presentan vacuolas intranucleares y hendiduras nucleares; extensa fibrosis (Foto 1), focos de embolias vásculo-linfáticas (Foto 2), y extenso infiltrado linfocitario (que parece una tiroiditis crónica asociada). Ausencia de metaplasia escamosa (Foto 3). Infiltración focal de los tejidos blandos peritiroideos y margen de resección focalmente en contacto con el cáncer. En las metástasis, la histopatología no difiere del carcinoma papilar clásico. La conclusión de la histopatología diferida fue carcinoma papilar variante esclerosante difusa sobre una tiroiditis de Hashimoto con metástasis ganglionares en 5 de 6 ganglios peritiroideos derechos y en 7 de 9 ganglios cervicales, correspondiendo a 4 derechos y 3 izquierdos, estadio I, clasificación TNM: T3-N1b-M0. En el postoperatorio, prescribimos una dosis terapéutica de 150 mCi de yodo 131. La tiroglobulina en ese momento era de 80 ng/ml con una TSH > 100 uUI/ml. El rastreo posterior a los 6 meses demostró restos captantes cervicales por lo que se repitió la dosis de yodo 131, 100 mCi. Estudios posteriores revelaron tiroglobulina de 7,7 ng/ml, centellograma con rastreo negativo, tomografía computada con adenopatías en mediastino anterosuperior. Se realiza una tercera dosis de yodo 131 (100 mCi) al año de la cirugía. Posterior

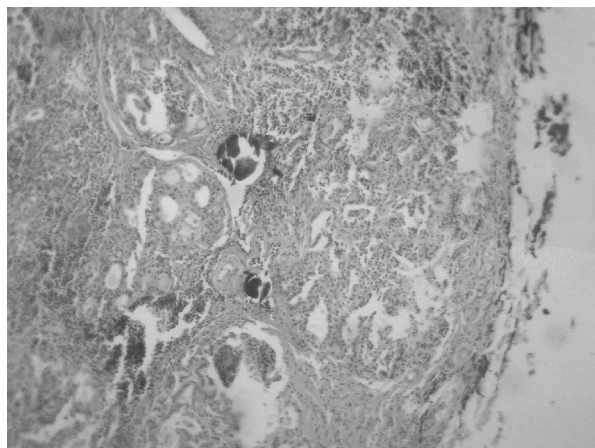


Foto 1. Carcinoma papilar esclerosante difuso, 100x. Se observa el borde derecho con signos de coagulación, correspondiente al límite quirúrgico, comprometido focalmente por el cáncer, se visualizan cuerpos de psammoma calcificados.

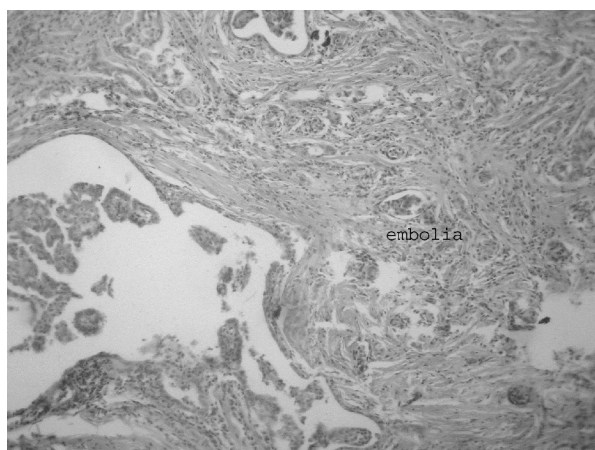


Foto 2. Carcinoma papilar esclerosante difuso, 100x. Se identifica carcinoma papilar clásico con extensa fibrosis y una embolia vascular neoplásica.

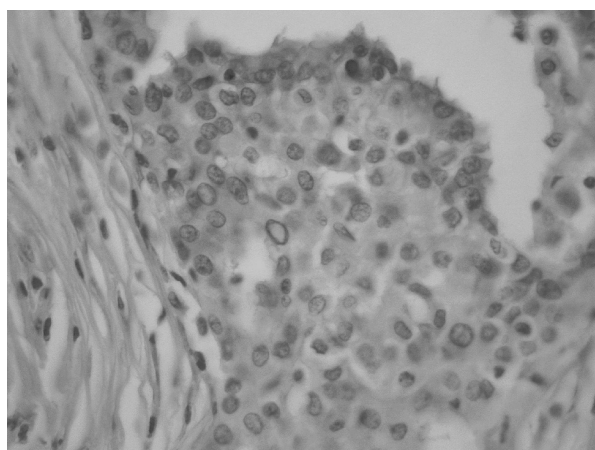


Foto 3. Carcinoma papilar esclerosante difuso, 400x. Se visualiza a gran aumento, un foco de carcinoma con las alteraciones nucleares características de todos los carcinomas papilares (núcleos claros con hendiduras y pseudoinclusiones)

a la dosis terapéutica desarrolla un cuadro de mixedema generalizado con derrame pleural y pericárdico. La signo sintomatología desapareció con la hormonoterapia, pero luego desarrolló un cuadro de hipocalcemia cuya única manifestación fue un episodio convulsivo y sincopal. El cuadro revirtió con tratamiento inicialmente intravenoso y actualmente el paciente recibe calcio y vitamina D orales. La hipocalcemia crónica es atribuida a la sumatoria de la cirugía, y el yodo radiactivo. Se realizaron nuevas tomografías computadas de cuello, tórax y abdomen, resonancia magnética nuclear de cerebro y ecocardiogramas siendo todos normales. Una tomografía por emisión de positrones (PET Scan) mostró persistencia de adenopatías mediastinales cursando con tiroglobulina 0,3 ng/ml. Se decidió tratamiento con radioterapia externa con acelerador lineal 3D, conformada. Recibió 4500 cGy en región cervical bilateral y en mediastino anterosuperior. A 2 años de intervenido, sigue con hormonoterapia supletoria, calcio oral y en estricto control y seguimiento, sin signos de enfermedad, dado que presenta centellograma con barrido corporal total negativo y tiroglobulina indosable con TSH estimulada.

Respecto a los parámetros metabólicos, la presencia de hipertrigliceridemia, hipertensión arterial y obesidad central (circunferencia de cintura aumentada) permitirían realizar diagnóstico de síndrome metabólico según ATP III⁽¹³⁾ e IDF⁽¹²⁾.

Según la evolución y el seguimiento del caso, veremos la necesidad de asociar otras conductas terapéuticas en el futuro.

DISCUSIÓN

El carcinoma papilar es el tipo más común de cáncer tiroideo pero la variante difusa esclerosante constituye el 2 % en niños y el 10 % en adultos, según los distintos trabajos publicados. Muchos autores consideran que se trata de un tipo más agresivo dada su tendencia a presentar un masivo compromiso de la glándula tiroides y extenderse fuera de la glándula, con metástasis ganglionares y a distancia^(1,2). La prevalencia es similar en hombres y mujeres, lo que resulta llamativo comparado con el carcinoma papilar típico que es dos veces más frecuente en mujeres. La mayor incidencia de presentación está descripta alrededor de los 29 años, manifestándose con agrandamiento difuso de la tiroides simulando una tiroiditis⁽³⁾. Muchas veces se asocia con ganglios cervicales o

son la primera manifestación de la enfermedad, como en nuestro caso. A pesar de su tendencia más agresiva, la sobrevida específica es del 93 % a 10 años de seguimiento^(4,5). Algunos autores han mencionado que este tipo de tumor se asocia con una mutación T1799A del exón 15 del gen BRAF o con la reorganización del gen RET/PTC^(6,7). Las alteraciones del gen RET/PTC han sido halladas en el 77 % de los tumores papilares de tiroides. Los carcinomas papilares de variante sólida se asocian fundamentalmente con RET/PTC3. También se menciona la expresión anormal de la molécula CD44, codificada por el cromosoma 11p13 la cual estaría implicada en la activación linfocitaria, adhesión celular y migración. La desregulación de la proteína CD44 tendría un importante rol en la carcinogénesis de los tumores tiroideos contribuyendo a empeorar su comportamiento biológico. Los cánceres papilares asociados al oncogén RET/PTC3 pueden tener propiedades más agresivas. Ecográficamente coincide con una glándula heterogénea, ocasionalmente son multinodulares y con microcalcificaciones lo que hace a éste un estudio poco específico, asemejándose a la descripción ultrasónica de una tiroiditis linfocitaria. La incidencia de recurrencia en linfadenopatías cervicales es de 15 % con relación al carcinoma papilar clásico ($p < 0,001$) y las metástasis a distancia promedian el 7 % ($p < 0,05$)^(6,8).

Varios autores han descripto la presencia de síndrome metabólico en los pacientes portadores de nódulos tiroideos. El síndrome metabólico constituye una agrupación de factores de riesgo para enfermedad vascular y diabetes tipo 2, y recientemente ha sido implicado como una característica de relevancia en la proliferación celular. La insulinoresistencia es considerada el vínculo fisiopatológico de los constituyentes del síndrome metabólico, caracterizándose por una respuesta inadecuada a la insulina circulante de los tejidos periféricos, lo que resulta en alteraciones metabólicas y hemodinámicas. Los cambios funcionales de la glándula tiroidea podrían asociarse con el síndrome metabólico y sus componentes, incluyendo obesidad central, insulinoresistencia, disglucemia, dislipemia aterogénica e hipertensión arterial.

Ha sido descripto en la literatura el hecho que los individuos con insulinoresistencia y síndrome metabólico presentan aumento del tamaño de la glándula tiroidea y mayor prevalencia de nódulos. Las células tiroideas neoplásicas son sensibles a

la insulina y a los factores de crecimiento similar insulina (IGF) I y II, sobreexpresando frecuentemente los receptores para estas sustancias^(9,10). Tanto la insulina como la TSH se constituyen en factores de crecimiento para las células tiroideas. La insulina y los IGF jugarían un rol sobre los precursores de las células foliculares tiroideas. La diferenciación celular se asocia con importantes cambios en la expresión de estos receptores y los ligandos emparentados con los mismos.

Sari R. y col.⁽¹¹⁾ han reportado que los niveles séricos de TSH son mayores en individuos obesos respecto de individuos normopeso. Además, los niveles de TSH son mayores en individuos con síndrome metabólico^(12,13), y se correlacionan de forma positiva con el índice de masa corporal y la circunferencia de cintura.

Varios estudios sugieren que algunos mediadores humorales y hormonales provenientes del tejido adiposo estimularían el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo, incrementando la secreción de TSH. La TSH es la hormona más importante relacionada con el crecimiento y diferenciación de las células tiroideas, y es bien conocida su actividad mitogénica en presencia de insulina en cultivos celulares⁽¹⁴⁾.

Rezzonico J. y col.^(15,16) han reportado una mayor incidencia de insulinoresistencia y síndrome metabólico en los pacientes con carcinoma papilar de tiroides, habiéndose postulado que la insulinoresistencia sería un importante factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma papilar de tiroides, así como otros carcinomas no tiroideos. Estos autores han postulado que el carcinoma papilar de tiroides en pacientes con insulinoresistencia y síndrome metabólico sería menos agresivo. La explicación se sustentaría en el hecho que los pacientes con carcinoma papilar de tiroides sin insulinoresistencia tendrían una mayor susceptibilidad genética para desarrollar mutaciones en genes cancerígenos, como por ejemplo el Ras y el BRAF. En cambio, los pacientes con insulinoresistencia presentarían carcinoma papilar de tiroides como consecuencia del estímulo proliferativo de la insulina y la TSH, en glándulas que quizás no habrían desarrollado estos tumores de no haber estado hiperestimadas. Sería de esperar que los pacientes, con la presencia de ambos componentes (hiperinsulinemia relativa y susceptibilidad genética para mutaciones), desarrollarían tumores más agresivos⁽³⁾.

CONCLUSIÓN

El carcinoma papilar difuso esclerosante de tiroides es un tumor inusual, con poca casuística en la literatura mundial. Dadas las características histológicas peculiares, se puede confundir con otras entidades como tiroiditis. Su evolución es más agresiva por su rápida diseminación y la mortalidad es más alta que para el carcinoma papilar clásico. La cirugía y el yodo 131 siguen siendo la primera opción terapéutica pero no están aún estandarizados otros tratamientos para tratar las metástasis a distancia. La mejor comprensión de ésta entidad clínico-patológica, permitirá establecer la estrategia terapéutica más apropiada.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Carcangiu M, Bianchi S.** Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. *Am Journal Surg Pathol.* 13(12):1041-1049, 1989
2. **Kim H, Han B, Shin J, Sung C, Oh Y, Song S.** Papillary thyroid carcinoma of a diffuse sclerosing variant: ultrasonographic monitoring from a normal thyroid gland to mass formation. *Korean J Radiol.* 11(5):579-82, 2010
3. **Niepomniszcze H.** Carcinoma Papilar e Insulinorresistencia. Kowalski L; Novelli J. Editores 6:73-76, 2010 Editorial UNR. Rosario. Argentina
4. **Romero A, Meza I.** Carcinoma papilar de tiroides, variante esclerosante difusa: un subtipo histológico de difícil diagnóstico. *Rev Colomb Cancerol.* 14(4):240-244, 2010
5. **Wu P, Leslie P, McLaren K, Toft A.** Diffuse sclerosing papillary carcinoma of thyroid: a wolf in sheep's clothing. *Clin Endocrinol (Oxf).* 3(5):535-540, 1989
6. **Sheu S, Schwertheim S, Worm K, Graabellus F, Werner Schmid K.** Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: lack of BRAF mutation but occurrence of RET/PTC rearrangements. *Modern Pathology.* 20:779-787, 2007
7. **Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, Chen C, Zhang X, Vincent P, McHugh M, Cao Y, Shujath J, Gawlak S, Eveleigh D, Rowley B, Liu L, Adnane L, Lynch M, Auclair D, Taylor I, Gedrich R, Voznesensky A, Riedl B, Post LE, Bollag G, Trail PA.** Bay 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathways and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res.* 64:7099-7109, 2004
8. **Vrabie C, Terzea D, Petrescu A, Wallwe M.** The histopathology analysis of the diffuse sclerosing variant of the papillary carcinoma of the thyroid: a distinctive and rare form. *Romanian Journal of Morphology and Embryology.* 50(4):743-748, 2009
9. **Malaguarnera R, Frasca F, Garozzo A, Giant F, Pandini G, Vella V, Vigneri R, Belfiore A.** Insulin Receptor Isoforms and Insulin-Like Growth Factor Receptor in Human Follicular Cell Precursors from Papillary Thyroid Cancer and Normal Thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 96(3):766-774, 2011
10. **Ayturk S, Gursoy A, Kut A, Anil C, Nar A, Bascil Tutuncu N.** Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. *Eur J Endocrinol.* 161:599-605, 2009
11. **Sari R, Balci M, Altunbas H, Karayalcin U.** The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. *Clin Endocrinol.* 59:258-262, 2003
12. **Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Grundy S.** The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. Disponible en http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf Último acceso 16 de julio de 2011
13. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486-2497, 2001
14. **Li X, Lu S, Miyagi E, Katoh R; Kawaoi A.** Thyrotropin prevents apoptosis by promoting cell adhesion and cell cycle progression in FRTL-5 cells. *Endocrinology* 140:5962-5970, 1999
15. **Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H.** Increased prevalence of insulina resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Metab Syndr Relat Disord.* 7:375-380, 2009
16. **Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H.** Metformin Treatment for Small Benign Thyroid Nodules in Patients with Insulin Resistance. *Metab Syndr Relat Disord.* 9:69-75, 2011.