

Notas clínicas

LYMPHOMA-ASSOCIATED PAPILLARY THYROID CARCINOMA. A REPORT OF THREE CASES

The thyroid gland is extremely sensitive to external radiation. Epidemiological studies have demonstrated that the carcinogenic effects of radiation on the thyroid reach a peak during childhood and decrease after 30 years of exposure, although they do not disappear. The effect is also dose-dependent, although it can be produced by low doses. The carcinomas that develop are generally papillary with similar behavior to those not induced by radiation, although they are often multifocal. In Hodgkin's disease, a second tumor may sometimes develop, either as an adverse effect of treatment or in the context of a genetic syndrome. We present 3 cases of thyroid papillary carcinoma associated with lymphoma. In the first patient, the lymphoma developed 18 years before the thyroid cancer, and was treated with radiotherapy, but not in childhood. In the remaining 2 patients, the papillary carcinoma developed before the lymphoma, with no antecedents of radiation.

Key words: Papillary thyroid carcinoma. Lymphoma. Ionizing radiation.

Carcinoma papilar tiroideo asociado a linfoma. A propósito de tres casos

ÁFRICA VILLARROEL BAJO, CRISTINA ÁLVAREZ ESCOLÁ, PILAR MARTÍN VAQUERO Y LUIS FELIPE PALLARDO SÁNCHEZ

Hospital Universitario La Paz. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Madrid. España.

El tiroides es una glándula sumamente sensible a la radiación externa. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los efectos carcinogénicos de la radiación sobre el tiroides son máximos durante la infancia y decrecen tras 30 años de la exposición, aunque no desaparezcan. El efecto es también dosis-dependiente, aunque pueda producirse a dosis bajas. Los carcinomas que aparecen son generalmente papilares con un comportamiento similar a los no radioinducidos, aunque en muchas ocasiones son multifocales. En el linfoma de Hodgkin, con cierta frecuencia aparece un segundo tumor, ya sea como efecto secundario al tratamiento o bien en el contexto de un síndrome genético. Presentamos 3 casos de carcinoma papilar tiroideo asociados a linfoma. En el primero, el linfoma apareció 18 años antes del cáncer tiroideo y fue tratado con radioterapia, pero no durante la infancia. En los otros 2, el carcinoma papilar tiroideo aparece previamente al linfoma y no existen antecedentes de radiación.

Palabras clave: Carcinoma papilar tiroideo. Linfoma. Radiación ionizante.

INTRODUCCIÓN

La exposición a radiaciones ionizantes ha sido relacionada con diferentes lesiones tiroideas, entre ellas el desarrollo de carcinomas. El 90% de pacientes con cáncer tiroideo inducido por radiación desarrolla carcinoma papilar, y el resto folicular¹. Por otra parte, las principales líneas de tratamiento de la enfermedad de Hodgkin y del linfoma no hodgkiniano (LNH) son la quimio y la radioterapia, por lo que, en ocasiones, se han observado carcinomas tiroideos (sobre todo de la variedad papilar) en pacientes con dichas enfermedades que previamente habían sido radiados. Esto ocurre especialmente cuando la exposición a la radiación ha tenido lugar durante la infancia, aproximadamente entre 10 y 40 años antes de la aparición del cáncer tiroideo¹. Se presentan 3 casos de carcinoma tiroideo asociados a linfoma.

CASO 1

Mujer de 43 años diagnosticada a los 20, tras la aparición de adenopatía supraclavicular derecha, de linfoma de Hodgkin clásico variedad esclerosis nodular en estadio IIA, tratado con quimio y con radioterapia (2.200 rad en manto y 4.000 rad en localizaciones primitivas), actualmen-

Correspondencia: Dra. A. Villarroel Bajo.
Calle Oviedo, 44. 28700 San Sebastián de los Reyes. Madrid.
Correo electrónico: avb6666@hotmail.com

Manuscrito recibido el 2-11-2005 y aceptado para su publicación el 20-3-2006.

te en remisión completa. En la revisión realizada a los 39 años de edad se apreció una adenopatía en cadena ganglionar laterocervical izquierda, cuya punción aspiración con aguja fina (PAAF) se informó como imágenes sugestivas de carcinoma papilar tiroideo. La ecografía cervical mostró un tiroides de tamaño normal con presencia de 2 imágenes nodulares, una de 0,7 cm en el lóbulo tiroideo derecho y otra de 1,1 cm en el lóbulo tiroideo izquierdo, y una adenopatía laterocervical izquierda de 0,7 × 0,8 cm. En marzo de 2002 se le realizó tiroidectomía total con linfadenectomía radical izquierda. La anatomía patológica fue de carcinoma papilar tiroideo con patrón folicular y multicéntrico, con áreas de esclerosis, que alcanzaba la cápsula tiroidea y con metástasis en 2 de los 5 ganglios extirpados. Posteriormente se le administró una dosis ablativa de radioyodo (I^{131}) de 100 mCi. El rastreo tras la dosis demostró la presencia de mínimos restos captantes en cuello. En octubre de 2002 se realizó un nuevo rastreo, que fue negativo. La determinación de tiroglobulina (Tg) fue de 5,21 ng/ml. Dada la positividad de la Tg, se realizó radiografía de tórax en la que se observó un pequeño nódulo en lóbulo inferior derecho pulmonar. En noviembre de 2003 el rastreo fue nuevamente negativo. Sin embargo, las determinaciones de Tg han sido persistentemente positivas; este dato, junto a la existencia de un nódulo menor de un centímetro en lóbulo inferior derecho pulmonar (estable desde el año 2002), determinó la práctica de una tomografía con emisión de positrones con tomografía computarizada (PET-TC) en julio de 2004, en la que se observó un nódulo pulmonar en lóbulo inferior derecho pulmonar con bajo índice glucídico. En enero de 2005, recibió una nueva dosis de I^{131} de 100 mCi, y el rastreo posterior fue negativo. Ello, asociado al pequeño tamaño de la lesión y a la ausencia de cambios en el mismo durante el período de observación, ha hecho que se mantenga respecto a dicho nódulo una actitud vigilante.

CASO 2

Mujer de 42 años, diagnosticada de carcinoma papilar tiroideo en 1995. Fue tratada con tiroidectomía total, dosis ablativa de I^{131} de 80 mCi y supresión de hormona estimulante de la tiroides (TSH) con levotiroxina sódica. Los 2 primeros rastreos (julio de 1996 y febrero de 1997) así como las determinaciones de Tg en las mismas fechas fueron negativos. En el rastreo de septiembre de 1997 aparecieron mínimos restos captantes en el cuello, por lo que se administró nueva dosis de I^{131} de 50 mCi. Los rastreos que se realizaron posteriormente han sido negativos, y en las determinaciones realizadas, la Tg ha sido indetectable tanto en las realizadas a la vez que el rastreo, con suspensión de tratamiento, tras estímulo con TSH recombinante o en el tratamiento con levotiroxina. En noviembre del 2000, apareció una tumoración en muslo izquierdo de 2,5 cm, dura y adherida, que fue extirpada. La anatomía patológica fue de LNH folicular. Se realizó TC cervicotoracoabdominal en el que se apreció un pequeño bazo accesorio y un mioma uterino, sin presencia de adenopatías a ningún nivel. En la biopsia de médula ósea no hubo evidencia de infiltración tumoral, y en la de los ganglios linfáticos inguinales se confirmó el diagnóstico de LNH B centro folicular con un 70% de áreas difusas (grado II) estadio I. Recibió ese mismo año radioterapia con 4.000 cGy mediante acelerador lineal con 2 cámaras frontales (anterior y posterior) sobre región inguinofemoral izquierda. Actualmente permanece en remisión, asintomática y bajo tratamiento con levotiroxina sódica.

CASO 3

Mujer de 43 años con antecedentes de bocio multinodular normofuncionante con PAAF de bocio coloide, en seguimiento desde 1997; la paciente estuvo en tratamiento con levotiroxina sódica. En noviembre de 1997, debido al crecimiento de uno de los nódulos del lóbulo tiroideo derecho y de la presencia de clínica compresiva, se realizó hemitiroidectomía derecha e istmectomía; la anatomía patológica fue de carcinoma papilar, por lo que en un segundo tiempo se completó la tiroidectomía. En marzo de 1998 recibió dosis ablativa de I^{131} (100 mCi), y en el rastreo tras la dosis se apreciaron abundantes restos captantes en cuello. En mayo de 1998 la Tg fue de 131,67 ng/ml. Se realizó un nuevo rastreo en octubre de 1998 en el que aparecieron mínimos restos captantes en cuello, la Tg en esa ocasión fue indetectable. En marzo de 1999 se realizó nuevo rastreo en el que permanecían mínimos restos captantes en el cuello, por lo que se administró nueva dosis ablativa de radioyodo (80 mCi). Los rastreos posteriores (marzo de 2000, marzo de 2001 y abril de 2004), así como las determinaciones de Tg en sucesivas revisiones hasta noviembre de 2004 han sido negativos. En abril de 2004, se apreció un nódulo laterocervical izquierdo de aproximadamente 1 cm en la exploración física, por lo que se realizó ecografía cervical, que confirmó la existencia de una adenopatía laterocervical en cadena ganglionar izquierda de 3 cm. Se realizó PAAF de la misma que fue informada como sugestiva de linfoma de Hodgkin, por lo que se efectuó una biopsia excisional del ganglio que confirmó el diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico, variedad esclerosis nodular en estadio IIIA. Actualmente, la paciente está recibiendo tratamiento con quimioterapia con buena respuesta y mantiene revisiones por el servicio de hematología.

DISCUSIÓN

Los tumores de tiroides son las neoplasias endocrinas más frecuentes; entre el 5 y el 10% de los nódulos tiroideos por los que se consulta son carcinomas^{1,2}. Los estudios ecográficos de alta resolución sugieren que la prevalencia de la enfermedad nodular tiroidea en adultos sanos es del 60%; sin embargo, la mayoría de los incidentalomas tiroideos son benignos y no progresan a tumores clínicamente significativos. Los datos de la historia clínica que sugieren malignidad son: edad menor de 20 años o mayor de 70, sexo masculino, historia de radiación externa durante la infancia o adolescencia, cambios recientes en la voz, respiración o deglución, antecedentes personales o familiares de cáncer de tiroides, neoplasia endocrina múltiple tipo 2 u otras enfermedades asociadas a carcinomas tiroideos².

La radiación ionizante puede inducir muchos tipos de lesiones tiroideas: tiroiditis aguda y crónica, bocio multinodular, hipotiroidismo o cáncer tiroideo. Dosis pequeñas de radiación (6,5 cGy), empleadas hace años en el tratamiento de la tiña capilar, provocan cáncer de tiroides en el 0,11% de los niños expuestos (la incidencia de cáncer en los hermanos controles fue del 0,02%)³. Tras dosis de 100 a 400 cGy, utilizadas en el

tratamiento de la hiperplasia tímica, la incidencia de carcinoma tiroideo fue del 0,5 al 5%, y con dosis de 200 a 1.500 cGy empleadas en radioterapia de cuello y tórax de niños y adolescentes con acné o infecciones crónicas de vías respiratorias, apareció bocio multinodular en el 27% y cáncer tiroideo en el 5-7% de pacientes expuestos^{4,5}, estos tumores aparecieron de 10 a 40 años tras la radiación, con incidencia máxima entre los 20 y los 30 años de edad. Sin embargo, el tratamiento con I¹³¹, que expone al tiroides a dosis de aproximadamente 10.000 cGy, rara vez se ha relacionado con el desarrollo de cáncer tiroideo, quizá porque la glándula se destruye en gran parte por estas dosis⁶. Por otro lado, el 90% de los pacientes con carcinoma tiroideo inducido por radiación, desarrollan carcinoma papilar y el resto folicular; los carcinomas medular y anaplásico son extremadamente raros tras la exposición a radiación. Aunque la incidencia total de carcinoma tiroideo en pacientes tratados con radiación es baja, los datos de varias series sugieren que la incidencia de cáncer en pacientes con nódulo frío solitario de tiroides y antecedentes de radiación en cabeza, cuello o tórax, es cercana al 50%^{1,7}.

Hay múltiples casos descritos en la literatura médica de carcinoma tiroideo asociado a la exposición a radiaciones ionizantes, en especial tras el tratamiento con radioterapia de otros tipos de tumores (sobre todo LNH y enfermedad de Hodgking). Tras el accidente de Chernobyl en 1986, en el que se liberaron grandes cantidades de radiación, se detectó en los 4 años siguientes un aumento en la incidencia de nódulos y de cáncer tiroideo en los niños de Gomel (república de Bielorrusia cercana a la central). Muchos de éstos aparecieron en niños muy pequeños y con un período de latencia muy breve. No hubo diferencias por sexos. La mayoría de tumores fueron papilares muy agresivos, con invasión capsular, local y a distancia⁸.

Por otra parte, en el linfoma de Hodgkin con cierta frecuencia aparece un segundo tumor (intestinal, mama, etc.), bien como efecto secundario del tratamiento con radioterapia, aunque la zona de exposición sea pequeña o las dosis empleadas sean bajas⁹, o bien en el contexto de un síndrome genético (Li Fraumeni, Duncan, etc)¹⁰.

En el primero de nuestros casos, el carcinoma papilar apareció 18 años después del linfoma, por lo que no puede descartarse ni su relación con este (como segundo tumor), ni con la radioterapia recibida¹¹. Se da un caso en la literatura médica de un niño tratado con radioterapia por enfermedad de Hodgkin variedad esclerosis nodular, en estadio IIA, y que desarrolló poco tiempo después del tratamiento con radioterapia (a los 28 meses) un carcinoma papilar tiroideo esclerosante, una variedad bastante agresiva y poco común en la infancia¹¹.

En los otros 2 casos, la enfermedad hematológica apareció años después del carcinoma tiroideo, por lo que no hay posibilidad de relación con la exposición a radiación. Se ha descrito un caso de asociación de am-

bos tumores de forma simultánea en un adolescente que aún no había recibido radioterapia, primero fue diagnosticado de carcinoma papilar clásico con invasión ganglionar local y, 30 días después, se le detectó un linfoma de Hodgkin en estadio IIIA¹².

Por el momento no se ha descrito ninguna mutación que relacione ambos tipos de cáncer. Sin embargo, sí se han encontrado mutaciones en oncogenes implicados en el desarrollo de dichas neoplasias por separado, como es el caso del oncogen *RET*, recientemente reordenado en algunos carcinomas papilares tiroideos y que fue detectado al transfectar células 3T3 con ADN de un linfoma, o de mutaciones en los oncogenes *BRAF* y *RAS* en el mismo tipo de tumores¹³.

COMENTARIO

No se ha encontrado en la literatura médica asociación de carcinoma papilar tiroideo con linfoma sin antecedentes de radiación. Tampoco se ha correlacionado la aparición de linfomas en pacientes tratados con radioyodo. Se presentan aquí 3 casos de los que sólo en uno de ellos existía antecedente de radiación. La búsqueda sistemática de adenopatías cervicales, tanto en el seguimiento del carcinoma papilar como de los linfomas, debe ir seguida de PAAF y, en ocasiones, de biopsia para confirmar o descartar no sólo la posibilidad de recidiva, sino también de otras causas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Greenspan FS. Thyroid gland. En: Basic and Clinical Endocrinology 6.^a ed. En: Greenspan FS, Gardner DG, editores. San Francisco: International. 2001;7:201-72.
2. Schlumberger MJ, Filetti S, Hay ID. Bocio no tóxico y neoplasia de tiroides. Tratado de Endocrinología (ed. española). 10.^a ed. En: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editores. Madrid: Williams; 2004. p. 501-36.
3. Modan B, Baidatz D, Mart H, Steinitz R, Levin SG. Radiation-induced head and neck tumours. *Lancet*. 1974;23:277-9.
4. Hempelmann LH, Hall WJ, Phillips M, Cooper RA, Ames WR. Neoplasms in persons treated with x-rays in infancy: fourth survey in 20 years. *J Natl Cancer Inst*. 1975;55:519-30.
5. Refetoff S, Harrison J, Karanfilski BT, Kaplan EL, De Groot LJ, Bekerman C. Continuing occurrence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in infancy and childhood. *N Engl J Med*. 1975;292:171-5.
6. Dobyms BM, Sheline GE, Workman JB, Tompkins EA, McConahey WM, Becker DV. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974;38:976-98.
7. Álvarez Escolá C, Riesco Eizaguirre G, López-Guzmán Guzmán AJ, Pallardo Sánchez LF. Cáncer de tiroides. *Medicine*. 2004;9:866-77.
8. Robbins J. Lessons from Chernobyl: the event, the aftermath fallout: radioactive, political, social. *Thyroid*. 1997;7:189.
9. Ng AK, Mauch PM. Late complications of therapy of Hodgkin's disease: prevention and management. *Curr Hematol Rep*. 2004;3:27-33.

10. Morales MD, González FA, Villegas A, Del Potro E, Díaz Mediavilla J, Martínez R, et al. Second neoplasms as a late complication of the treatment of Hodgkin's disease. *Sangre (Barc)*. 1992;37:429-33.
11. Garaventa A, Haupt R, Panarello C, Dodero P, Gambini C, Gambaro M. Early occurrence of a secondary thyroid carcinoma in a child treated for Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36:396-7.
12. Dudeque Pianovski MA, De Lacerda Filho L. A teenager with simultaneous Hodgkin disease and thyroid carcinoma. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41:91-2.
13. Giordano TJ, Kuick R, Thomas DG, Misek DE, Vinco M, Sanders D, et al. Molecular classification of papillary thyroid carcinoma: distinct BRAF, RAS, and RET/PTC mutation-specific gene expression profiles discovered by DNA microarray analysis. *Oncogene*. 2005;24:6646-56.