

Notas clínicas

LATE ANAPLASTIC TRANSFORMATION OF TWO MULTINODULAR GOITERS

Anaplastic thyroid carcinoma is a highly aggressive tumor with a mean survival of 3-7 months. Up to one half of patients have long-standing multinodular goiter and 20-30% have a coexisting differentiated carcinoma. We present two elderly patients under follow-up for multinodular goiters that suddenly showed anaplastic transformation many years after the initial diagnosis. Given the possibility of malignant transformation and the fatal prognosis of this carcinoma, life-long surveillance of these patients is advisable.

Key words: Multinodular goiter. Anaplastic thyroid carcinoma. Cervical mass.

Transformación anaplásica tardía de dos bocios multinodulares

ELENA GARCÍA FERNÁNDEZ, HELENA REQUEJO SALINAS, SHARONA AZRIEL MIRA Y FEDERICO HAWKINS CARRANZA

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

El carcinoma anaplásico de tiroides es un tumor muy agresivo con una supervivencia media de 3 a 7 meses. El 50% se desarrolla a partir de bocios multinodulares de larga evolución y el 20-30% coexiste con carcinomas diferenciados. Presentamos los casos de 2 pacientes ancianas con bocio multinodular en seguimiento durante años que sufrieron, de forma brusca, una transformación anaplásica. Ante esta posibilidad, y dado el pronóstico infierno de este tipo de carcinoma, se aconseja realizar un seguimiento de por vida en estos pacientes.

Palabras clave: Bocio multinodular. Carcinoma anaplásico. Masa cervical.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma anaplásico representa el 5% de los tumores tiroideos con una incidencia anual de 2 casos/millón de habitantes^{1,2} y una edad media de presentación de 65 años. El 50% se desarrolla a partir de bocios multinodulares de larga evolución.

Presentamos 2 casos diagnosticados de carcinoma anaplásico en el intervalo de un mes, en pacientes en seguimiento por bocio multinodular.

CASOS CLÍNICOS

El primer caso se trata de una mujer de 79 años, natural de Madrid, diagnosticada de bocio multinodular tóxico, de más de 20 años de evolución, con nódulo dominante derecho de 3 cm de diámetro máximo. Fue tratada con 15 mCi de I₁₃₁, y desarrolló hipotiroidismo postisotópico a los 2 meses de su administración. Se inició tratamiento sustitutivo con levotiroxina sódica, y se mantuvo con una sustitución hormonal adecuada y sin cambios ecográficos significativos en el nódulo dominante durante el seguimiento. A los 3 años, presentó de forma brusca un episodio de estridor e insuficiencia respiratoria aguda. En la exploración física se evidenció un bultoma cervical derecho de gran tamaño, doloroso, pétreo, adherido a planos profundos; adenopatías laterocervicales bilaterales y parálisis recurrente de cuerda vocal derecha. Entre las exploraciones complementarias destacaban una función tiroidea dentro de la normalidad, positividad de anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina, así como una concentración de tiroglobulina elevada. Ecográficamente se confirmó un

Correspondencia: Dra. E. García Fernández.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre.
Av. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: elenagarciafer@terra.es

Manuscrito recibido el 9-9-2005 y aceptado para su publicación el 13-3-2006.

aumento del tamaño tiroideo a expensas del lóbulo derecho, con múltiples nódulos, el mayor de 5 cm de diámetro máximo, intensamente calcificado, desviación traqueal izquierda y adenopatías laterocervicales bilaterales. La citología del nódulo dominante correspondía a una masa adenopática con patrón de carcinoma tiroideo sólido y papilar focal. El análisis inmunohistoquímico de la muestra fue positivo para tiroglobulina y paraqueratinas y negativo para calcitonina. En la tomografía computarizada (TC) cervicotorácica se comprobó la extensión de la masa cervical derecha superiormente hasta el hueso hioideo e inferiormente hasta los troncos supraaórticos, que englobaba las venas yugular y subclavia derecha; asimismo había una invasión por contigüidad de la pared traqueal derecha y metástasis pulmonar. En la gammagrafía ósea con 99m Tc-MDP se visualizó acúmulos radiactivos en múltiples arcos costales con intensa actividad osteoblástica. Al mes de iniciarse el cuadro clínico, la paciente presentó agravamiento de su dificultad respiratoria y disminución progresiva del nivel de conciencia secundaria a encefalopatía hipercápica. Se procedió a la resección tumoral endotraqueal y a la implantación de una prótesis subglótica, con la consiguiente mejoría de los síntomas respiratorios y neurológicos. Posteriormente, se instauró tratamiento con levotiroxina sódica a dosis levemente supresoras; no se consideró indicada ninguna otra modalidad terapéutica, dadas la edad de la paciente y la extensión del proceso neoplásico. Dos meses después de la realización de estas medidas paliativas, la paciente falleció por obstrucción de las vías respiratorias superiores.

La segunda paciente es una mujer de 84 años, natural de Madrid, en seguimiento por un bocio multinodular pretóxico, con un nódulo dominante derecho de 2 cm de diámetro máximo con hipercaptación gammagráfica, que fue tratada con 15 mCi de 131 I. Las concentraciones de hormonas tiroideas se mantuvieron dentro de los límites normales tras el tratamiento isotópico. Al cabo de 3 años de seguimiento periódico sin incidencias, la paciente presentó de forma brusca un cuadro de disfonía, tos seca, anorexia y pérdida de peso. En la exploración física se constató una gran tumoración en el hemicuello derecho, de consistencia pétrea. En la ecografía tiroidea, se objetivó un crecimiento significativo del nódulo dominante derecho (diámetro máximo de 5,5 cm), con calcificaciones groseras no descritas en ecografías previas. La citología de este nódulo resultó compatible con carcinoma tiroideo sin signos de diferenciación ni expresión para tiroglobulina. La función tiroidea se mantuvo normal en todo momento. Se realizó estudio de extensión y se detectó invasión local con desviación traqueal hacia la izquierda y deterioro significativo de la luz traqueal en la TC cervicotorácica (fig. 1). No se confirmó la presencia de metástasis pulmonares, hepáticas ni óseas. Dado el estadio de la enfermedad y la edad de la paciente, se desestimó cualquier actitud terapéutica agresiva: tratamiento quirúrgico y/o quimioterápico. Un mes después del comienzo del cuadro clínico, la paciente falleció a consecuencia de una parada cardiorespiratoria.

DISCUSIÓN

Los 2 casos presentados tienen en común un bocio multinodular de larga evolución (más de 20 años) en 2 mujeres ancianas, que de forma brusca sufre una transformación neoplásica indiferenciada.



Fig. 1. Tomografía computarizada cervicotorácica. Masa cervical derecha dependiente del tiroides con calcificaciones en su interior, que ocasiona desviación de la luz traqueal a la izquierda y deterioro de la vía respiratoria.

El carcinoma anaplásico es uno de los tumores más agresivos. Varios estudios indican que se origina a partir de una transformación o de una falta de diferenciación de un carcinoma diferenciado preexistente³. Esta observación es debida a la coexistencia muy prevalente (del 20 al 30%) de ambos tipos de tumores (diferenciado y anaplásico) en la misma muestra. Entre los carcinomas diferenciados, el que más frecuentemente puede presentar una transformación anaplásica es el carcinoma papilar, seguido del carcinoma folicular en su variante de células de Hürthle. Sin embargo, parece que este último requiere menos mutaciones que uno papilar para convertirse en anaplásico³. En cuanto al comportamiento clínico de los carcinomas anaplásicos surgidos de lesiones tiroideas preexistentes, Nel et al⁴ encontraron una menor supervivencia comparados con aquellos que surgen de tiroides previamente sanos. En el primer caso presentado, el análisis histológico revelaba un carcinoma papilar; no obstante, el crecimiento rápido y la invasividad del tumor indican la presencia de un carcinoma anaplásico que coexistía con el anterior. Otros factores de riesgo que favorecen la aparición del carcinoma anaplásico son los antecedentes de bocio, nódulo tiroideo o tumores malignos no tiroideos, residir en un área de bocio endémico, presentar diabetes mellitus y el nivel educacional bajo⁵. Nuestras 2 pacientes, además del bocio de larga evolución, tenían un nivel educacional muy bajo. Entre los factores de riesgo no se incluye los antecedentes de tratamiento con yodo radiactivo. Se está investigando varios genes que podrían estar implicados en la transformación anaplásica.

ca (P53⁶, PTEN⁷, BCL-2⁸, PRAD1⁹, B-catenina⁷, MET¹⁰, C-MYC¹¹, NM23¹², RAS⁶ y genes localizados en el *locus* 5q11-31¹³).

En el 85% de los casos el primer signo de presentación es el crecimiento rápido de una masa tiroidea preexistente, que al mismo tiempo se vuelve dolorosa. Otros componentes habituales de la clínica son la aparición de síndrome constitucional¹⁴⁻¹⁷, disnea (35%), disfagia (30%), disfonía (25%) y tos (25%)¹⁸. En el momento del diagnóstico, en el 90% de los casos¹⁹ hay enfermedad diseminada localmente o a distancia, y las localizaciones más frecuentes de las metástasis son: pulmonar (90%), ósea (5-15%), cerebral (5%), hepática, pancreática, cutánea, renal, cardíaca y adrenal¹⁸⁻²⁵. Las concentraciones de hormonas tiroideas y de tiroglobulina suelen ser normales^{18,26,27}, si bien las de esta última pueden estar elevadas en los casos en que se dan ambos carcinomas simultáneamente. Entre las técnicas de imagen disponibles se encuentran las practicadas a nuestras pacientes: ecografía tiroidea y TC cervicotorácica. Gammagráficamente se visualiza como un foco hipocaptante²⁸.

Este tumor conduce invariablemente a la muerte, con una supervivencia media de 3 a 7 meses^{25,28-30}; en el 50 al 60% de los casos la causa del fallecimiento es la obstrucción de las vías respiratorias superiores^{19,20}. A pesar de este pronóstico infausto, algunos pacientes han conseguido sobrevivir durante períodos prolongados tras terapia agresiva³¹. Nuestras pacientes no alcanzaron la supervivencia media para este tipo de tumores, ya que la primera falleció a los 2 meses de comenzar con la clínica y la segunda, al mes del diagnóstico. Sugitani et al³¹ han identificado una serie de factores predictores de muerte, como son la velocidad de establecimiento de los síntomas, el tamaño del tumor (más de 5 cm), presentar metástasis a distancia en el momento del diagnóstico y leucocitosis (más de 10.000/ μ l). El índice resultante (PI) de la suma de estos factores permite diferenciar a los pacientes candidatos al tratamiento agresivo de los subsidiarios de tratamiento paliativo (aquellos con PI elevado).

Se recomienda la práctica de tiroidectomía total si la enfermedad tiene localización únicamente intratiroidea^{21,28}, lo cual ocurre en una minoría de pacientes. En los demás el tratamiento irá dirigido a asegurar tanto la vía respiratoria como el soporte nutricional. La combinación de radioterapia hiperfraccionada con dosis radiosensibilizantes de doxorrubicina puede aumentar la respuesta local aproximadamente en un 80% y la supervivencia, en 1 año³². En nuestras pacientes se decidió no aplicar tratamientos agresivos dados su edad y el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

En conclusión, es importante mantener un seguimiento exhaustivo de por vida en todos los casos de bocio multinodular dada la posibilidad de que ocurra una transformación anaplásica varios años después del diagnóstico inicial. Asimismo, hay que tener en cuenta

el pleomorfismo que caracteriza al carcinoma anaplásico, ya que es posible el hallazgo de focos de carcinoma diferenciado en el seno del tumor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mazzaferri EL. Undifferentiated thyroid carcinoma and unusual thyroid malignancies. En: Mazzaferri EL, Samaan NA, editores. Endocrine Tumors. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1993. p. 378.
2. Akslen LA, Haldorsen T, Thoresen S, Glattre E. Incidence of thyroid cancer in Norway 1970-1985. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand. 1990;98:549-58.
3. Hunt JL, Tometsko M, Swalsky P, Finkelstein SD, Leon E. Molecular evidence of anaplastic transformation in coexisting well-differentiated and anaplastic carcinomas of the thyroid. Am J Surg Pathol. 2003;27:1559-64.
4. Nel CJG, Van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, McConahey WM, Taylor WF, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinical pathology study of 82 cases. Mayo Clin Proc. 1985;60:51-8.
5. Zivaljevic V, Vlajinac H, Jankovic R, Marinkovic J, Diklic A, Paunovic I. Case-control study of anaplastic thyroid cancer. Tumori. 2004;90:9-12.
6. Asakawa H, Kobayashi T. Multistep carcinogenesis in anaplastic thyroid carcinoma: a case report. Pathology. 2002;34:94-7.
7. García-Rostán G, Tallín G, Herrero A, Aquila TGD, Carcangiu ML, Rimm DL. Frequent mutation and nuclear localization of B-catenin in anaplastic thyroid carcinoma. Cancer Res. 1999; 59:1811-5.
8. Pilloti S, Collini P, Rilke F, Cattoretti G, Del Bo R, Pierotti MA. Bcl-2 protein expression in carcinomas originating from the follicular epithelium of the thyroid gland. J Pathol. 1994; 172:337-42.
9. Wang S, Lloyd RV, Hutzler MJ, Safran MS, Patwardhan MA, Khan A. The role of cell cycle regulatory protein, cyclin D1, in the progression of the thyroid cancer. Mod Pathol. 2000;13: 882-7.
10. Bergstrom JD, Hermansson A, Díaz de Stahl T, Heldin NE. Non-autocrine, constitutive activation of met in human anaplastic thyroid carcinoma cells in culture. Br J Cancer. 1999; 80:650-6.
11. Hoang-Vu C, Dralle H, Scheumann G, Maenhaut C, Horn R. Gene expression of differentiation and dedifferentiation markers in normal and malignant human thyroid tissues. Exp Clin Endocrinol. 1992;100:51-6.
12. Zou M, Shi Y, Al-Sedairy S, Farid NR. High levels of Nm23 gene expression in advanced stage of thyroid carcinomas. Br J Cancer. 1993;68:385-8.
13. Wreesmann VB, Ghossein RA, Patel SG, Harris CP, Schnaser EA, Shahar AR, et al. Genome-wide appraisal of thyroid cancer progression. Am J Pathol. 2002;161:1549-56.
14. Lip GY, Jaap AJ, McCruden DC. A presentation of anaplastic carcinoma of the thyroid with symptomatic intra-abdominal metastases. Br J Clin Pract. 1992;46:143-4.
15. Glikson M, Feigin RD, Libson E, Rubinow A. Anaplastic thyroid carcinoma in a retrosternal goiter presenting as fever of unknown origin. Am J Med. 1990;88:81-2.
16. Hanslik T, Gepner P, Franc B, Baglin AC, Bletry O, Baglin A. Anaplastic cancer of the thyroid gland disclosed by prolonged fever or hyperleukocytosis. Two cases [carta]. Ann Med Inter (Paris). 1996;147:122-4.
17. Chang TC, Liaw KY, Kuo SH, Chang CC, Chen FW. Anaplastic thyroid carcinoma: review of 24 cases, with emphasis on cytodiagnosis and leucocytosis. Taiwan I Hsueh Hui Tsa Chih. 1989;88:551-6.

García Fernández E et al. Transformación anaplásica del bocio multinodular

18. Nishiyama RH, Dunn EL, Thompson NW. Anaplastic spindle-cell and giant-cell tumors of the thyroid gland. *Cancer*. 1972;30: 113-27.
19. Tan RK, Finley RK, Driscoll D, Bakamjian V, Hicks WL Jr, Shedd DP. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24-year experience. *Head Neck*. 1995;17:41-7.
20. Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J. Anaplastic thyroid carcinoma: a study of 70 cases. *Am J Clin Pathol*. 1985; 83:135-58.
21. Venkatesh YS, Ordóñez NG, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Samaan NA. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer*. 1990;66:321-30.
22. Hadar T, Mor C, Har-El G, Sidi J. Anaplastic thyroid carcinoma metastatic to the tonsil. *J Laryngol Otol*. 1987;101: 953-6.
23. Phillips DL, Benner KG, Keeffe EB, Traweek ST. Isolated metastasis to small bowel from anaplastic thyroid carcinoma. With a review of extra-abdominal malignancies that spread to the bowel. *J Clin Gastroenterol*. 1978;9:563-7.
24. Murabe H, Akamizu T, Kubota A, Kusaba S. Anaplastic thyroid carcinoma with prominent cardiac metastasis, accompanied by a marked leukocytosis with a neutrophilia nad high GM-CSF level in serum. *Int Med*. 1992;31:1107-11.
25. Hadar T, Moh C, Shvero J, Levy R, Segal K. Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Eur J Surg Oncol*. 1993;19:511-6.
26. Murakami T, Noguchi S, Murakami N, Tayiri J, Ohta Y. Destructive thyrotoxicosis in a patient with anaplastic thyroid cancer. *Endocrinol Jpn*. 1989;36:905-7.
27. Oppenheim A, Miller M, Anderson GH Jr, Davis B, Slagle T. Anaplastic thyroid cancer presenting with hyperthyroidism. *Am J Med*. 1983;75:702-4.
28. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF, Dvorak CE, Grant CS, Thompson GB, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50 year experience at a single institution. *Surgery*. 2001;130:1028-34.
29. Spires JR, Schwartz MR, Miller RH. Anaplastic thyroid carcinoma: Association with differentiated thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1988;114:40-4.
30. Sherman SI, Brierley J, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, et al. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National thyroid cancer treatment. Cooperative Study Registry Group. *Cancer*. 1998;83:1012-21.
31. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. Prognostic factors and therapeutic strategy for anaplastic carcinoma of the thyroid. *World J Surg*. 2001;25:617-22.
32. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet*. 2003;361:501-11.