

Cartas al Director

Metástasis cerebral por un carcinoma folicular de tiroides. Tratamiento inicial inadecuado como factor pronóstico

Sr. Director:

El cáncer diferenciado de tiroides presenta un excelente pronóstico a largo plazo. Sin embargo, hay un grupo de pacientes que presentarán mal pronóstico con recidiva de la enfermedad o metástasis a distancia^{1,2}. En el carcinoma folicular las localizaciones más frecuentes de la enfermedad metastásica son pulmonar y ósea. Las metástasis cerebrales son infrecuentes y por su rareza el manejo continúa siendo incierto². Por ello, presentamos a un paciente con carcinoma folicular que en su evolución desarrolló, como primera manifestación metastásica a distancia, una metástasis cerebral.

Mujer de 49 años que consultó por nódulo cervical de 9 meses de evolución, que se acompañaba de síntomas de hipertiroidismo. A la exploración presentaba bocio de grado III con un nódulo en el polo inferior del hemitiroides izquierdo de 5 cm de diámetro, y otro de 1,5 cm en el hemitiroides derecho. Las hormonas tiroideas y la tiroglobulina estaban aumentadas. Los anticuerpos antitiroideos y antirreceptor de tirotropina (TSH) fueron negativos. No se realizó punción aspirativa con aguja fina (PAAF). Se intervino con el diagnóstico de bocio multinodular tóxico; se realizó una tiroidectomía según la técnica de Dunhill (lobectomía unilateral total y subtotal contralateral). La histología informó de carcinoma folicular de tiroides de 5 cm de diámetro, con afectación vascular y capsular. No recibió tratamiento adyuvante con radioyodo. A partir de los 6 meses se empezó a detectar un aumento de la concentración de tiroglobulina respecto a las cifras postoperatorias, pero dada la existencia de un remanente tiroideo posquirúrgico no se consideraron significativas. A los 15 meses comenzó con clínica neurológica (sensación de inestabilidad y cefalea). A los 17 meses, en una tomografía computarizada (TC) por empeoramiento de la clínica, se diagnosticó de metástasis cerebral en el lóbulo occipital izquierdo, por lo que fue remitida a nuestro hospital para valoración y tratamiento. A la exploración cervical no se detectaron masas ni adenopatías palpables. En el estudio de extensión se objetivó captación gammagráfica en la lesión cerebral y también en la región cervical. En la ecografía se detectaron pequeñas adenopatías cervicales, sin mostrar una lesión clara indicativa de recidiva tumoral o conglomerado adenopático. Dada la localización de la lesión craneal y del riesgo de la cirugía, y la falta de lesión cervical macroscópica evidente, se decidió no realizar cirugía cervical ni cerebral y se optó, como tratamiento inicial, por ¹³¹I a altas dosis (200 mCi). La respuesta a la ablación con radioyodo fue nula; al mes

del tratamiento presentó deterioro de la función cognitiva con episodios de agresividad, y en la TC de control se objetivó crecimiento de la lesión cerebral y lesiones satélites no existentes previamente. La paciente falleció un mes después; la necropsia confirmó el origen tiroideo de las lesiones cerebrales (carcinoma folicular pobremente diferenciado).

El carcinoma folicular es un carcinoma tiroideo diferenciado generalmente con un buen pronóstico. Sin embargo, este hecho no debe hacernos descuidar el tratamiento correcto y, en ocasiones, agresivo. Es fundamental seguir los protocolos consensuados sobre el manejo del carcinoma de tiroides si queremos obtener buenos resultados con nuestros pacientes. La cirugía exéretica total es el tratamiento de elección, junto con el vaciamiento ganglionar funcional si hay afección ganglionar¹. En el caso que presentamos no se realizó una tiroidectomía total, lo cual pudo favorecer que quedara enfermedad residual, pues era un tumor grande, de 5 cm, y hay que recordar que, con relativa frecuencia, estos tumores pueden ser multifocales y bilaterales. Además, posteriormente no se realizó ablación con ¹³¹I. Actualmente^{1,3}, lo más aceptado en tumores > 1 cm, con invasión vascular o más que mínima invasión capsular, es completar la tiroidectomía y proceder a ablación de los remanentes con ¹³¹I. Hay varias razones para esta actitud, la primera es que la tiroidectomía total mejora la sensibilidad y la efectividad de la gammagrafía y de la ablación con yodo de la enfermedad metastásica, pues el tejido tiroideo normal residual disminuye la captación de radioyodo por el tejido tiroideo anormal⁴. Además, la tiroidectomía total también aumenta la sensibilidad de la medición de la concentración de tiroglobulina sérica para detectar metástasis ocultas³. En el caso que presentamos creemos que parte del mal pronóstico está determinado por una mala aproximación terapéutica inicial, con un tratamiento quirúrgico insuficiente y sin tratamiento adyuvante con radioyodo¹, y una detección tardía de la lesión metastásica, posiblemente asociada a una desdiferenciación del tumor. Además, el paciente presentaba factores de mal pronóstico, como la edad, el tamaño tumoral, la invasión vascular, que tenía sintomatología derivada de la metástasis y que ésta estaba localizada en un sitio diferente del pulmón y el hueso^{3,5-8}.

Actualmente, el tratamiento más consensuado de las metástasis es la metastasectomía en función de la localización y la resecabilidad^{1,9,10} y el tratamiento con ¹³¹I a dosis altas (máximo, 500 mCi por el riesgo de leucemia); se puede aplicar radioterapia externa, pero sobre todo en metástasis óseas¹⁰, y es poco eficaz la quimioterapia¹.

Uno de los principales problemas es que no hay series amplias para protocolizar el tratamiento de las metástasis cerebrales. McWilliams et al² analizan 16 casos de metástasis cerebrales por carcinoma tiroideo en 25 años de experiencia de la Clínica Mayo. Indican que las metástasis cerebrales son una complicación infrecuente y

por ello su manejo continúa siendo problemático. La resección de la metástasis y la radioterapia conllevan mayor supervivencia, aunque sólo se realizó en 4 casos. La radiocirugía guiada y la terapia con yodo radiactivo tienen un papel limitado, pero parecen ser beneficiosos. Respecto a la supervivencia tras el diagnóstico de la metástasis cerebral, ésta parece ser más larga que la comunicada con otros tumores sólidos (17,4 meses) y varios de los pacientes mueren por su enfermedad extracranial. Los resultados de McWilliams et al² indican que las terapias locales parecen controlar las metástasis cerebrales en una gran mayoría de los pacientes con metástasis cerebrales por carcinoma tiroideo. Cuando la metástasis cerebral es única y accesible al tratamiento, los resultados suelen ser muy favorables^{2,5}.

En conclusión, podemos decir que el tratamiento inicial del carcinoma folicular es fundamental para evitar recidivas. Las metástasis cerebrales no reseca- bles y que no responden al ¹³¹I presentan un mal pronóstico y una mortalidad elevada a corto plazo.

ANTONIO RÍOS, PEDRO J. GALINDO,
JOSÉ MANUEL RODRÍGUEZ,
FRANCISCO JAVIER TEBAR Y PASCUAL PARRILLA
*Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo I.
Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario
Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia. España.*

BIBLIOGRAFÍA

- Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1998;338:297-306.
- McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer.* 2003;98:356-62.
- Emerick GT, Duh QY, Siperstein AE, Burrow GN, Clark OH. Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer.* 1993;72:3287-95.
- Harness JK, Thompson NW, McLeod MK, Eckhauser FE, Lloyd RV. Follicular carcinoma of the thyroid gland: trends and treatment. *Surgery.* 1984;96:972-80.
- Ehrmann J, Duskova M, Machac J, Benysek V, Hobza J, Kolar Z. Solitary intracranial metastasis of follicular carcinoma of the thyroid gland clinically mimicking a meningioma. *Cesk Patol.* 2004;40:68-71.
- Besic N, Auersperg M, Golouh R. Prognostic factors in follicular carcinoma of the thyroid – a multivariate survival analysis. *Eur J Surg Oncol.* 1999;25:599-605.
- Ogawa Y, Sugawara T, Seki H, Sakuma T. Thyroid follicular carcinoma metastasized to the lung, skull, and brain 12 years after initial treatment for thyroid gland – case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2006;46:302-5.
- Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, et al. Prognostic indicator of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2003;197:191-7.
- Niederle B, Roka R, Schemper M, Fritsch A, Weissel M, Ramach W. Surgical treatment of distant metastases in differentiated thyroid cancer: indication and results. *Surgery.* 1986;100:1088-97.
- Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M, Hill C, Rougier P, Sarrazin D. External radiotherapy in thyroid cancers. *Cancer.* 1985;55 Suppl 9:2062-71.

VIPoma pancreático de evolución atípica: a propósito de un caso

Sr. Director:

Los VIPomas representan el 1,4% de todos los tumores neuroendocrinos, y su incidencia es de 0,01 casos/1.000.000 habitantes¹. La edad de aparición presenta una curva bimodal, con un máximo entre el año y los 9 años de vida, y un segundo valor máximo entre los 32 y los 81 años. Su presentación es algo más frecuente en mujeres. En la gran mayoría de los casos se localiza en el cuerpo y la cola del páncreas. Da lugar a un cuadro clínico caracterizado por diarrea acuosa, hipoclorhidria, acidosis e hipopotasemia, debido a la hipersecreción de péptido intestinal vasoactivo (VIP). Descrito por Verner y Morrison, en 1958, ha sido denominado de diferentes maneras: síndrome de Verner-Morrison, síndrome WDHA (por las siglas en inglés de *watery diarrhea, hypokalemia, achlorhidria*) y cólera pancreático².

Presentamos el caso de un varón de 61 años, de origen inglés, que acude a urgencias por diarrea líquida, intermitente, de 5 años de evolución, que en los últimos 2 años aumentó en frecuencia, y llegó hasta más de 10-15 deposiciones al día en los últimos 4 meses, con pérdida de peso de, aproximadamente, 10 kg en los últimos 2 meses. Como antecedentes de interés, presenta úlcus péptico y enolismo moderado. Al examen físico se encontraba con deterioro del estado general, signos de deshidratación severa y discreta rubefacción facial y escapular. El resto de la exploración física era anodina. A pesar de iniciar dieta absoluta e intensa reposición hidroelectrolítica, persistía con abundantes deposiciones líquidas, deshidratación severa, insuficiencia renal aguda prerrenal, hipopotasemia moderada y acidosis metabólica. Presentó déficit de hasta 10 l de agua al día, hipopotasemia grave y deterioro del estado general a pesar de la intensa corrección hidroelectrolítica. La tomografía computarizada (TC) abdominal mostró una masa de 10 cm en la cabeza pancreática, hipodensa, con calcificaciones en su interior, que contactaba con la vena cava inferior y la vena mesentérica superior sin invadirlas, así como imágenes hipodensas en la pared gástrica.

Ante la sospecha de tumor neuroendocrino se solicitó la determinación de concentraciones plasmáticas de gastrina, insulina, glucagón, somatostatina y VIP. Posteriormente, se solicitó una gammagrafía de receptores de somatostatina, que confirmó una captación patológica en la cabeza del páncreas, sin otras captaciones anómalas. Se inició tratamiento con octeotrida a bajas dosis (150 µg/día), y se evidenció una mejora del estado general. Tras la estabilización del paciente, se realizó una gastroscopia que no evidenció alteraciones patológicas. Las concentraciones plasmáticas de VIP fueron 350 ng/l (intervalo de referencia, 0-100 ng/l); el resto de las determinaciones permanecían dentro de los límites de la normalidad. Dados los hallazgos y la clínica del pacien-

te, el diagnóstico clínico inicial fue de VIPoma pancreático sin evidencia de extensión extrapancreática.

Al tratarse de un tumor localizado y sin metástasis se decidió realizar duodenopancreatectomía cefálica, pero en el intraoperatorio se palpó engrosamiento de cuerpo y cola, por lo que se decidió realizar duodenopancreatectomía total, antrectomía, esplenectomía y colecistectomía. La anatomía patológica confirmó el diagnóstico clínico inicial, y el estudio inmunofenotípico mostró alta expresión de receptores de VIP, enolasa neuronal específica, sinaptofisina y glucoproteína 1 fagocitaria. Por su parte, el estudio genético efectuado de síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) resultó negativo.

La insuficiencia pancreática endocrina y exocrina se controló mediante insulinización y reposición enzimática, respectivamente. Actualmente el paciente permanece asintomático, sin diarrea y con mejora franca del estado general 2 años después del diagnóstico clínico inicial, con normalidad en las concentraciones plasmáticas de VIP y sin evidencia de enfermedad en las pruebas de imagen efectuadas (TC abdominal y gammagrafía con octreotida).

El éxito del tratamiento es resultado de un trabajo en equipo multidisciplinario. La cirugía es la única opción terapéutica curativa en todos los pacientes que no tienen metástasis y presentan enfermedad localizada. Son muy pocos los beneficiados, ya que el 37-78% tiene metástasis en el momento del diagnóstico³⁻⁵.

Cuando los tumores se localizan en el cuerpo y la cola se propone realizar pancreatectomías distales, mientras que si se sitúa en la cabeza pancreática se propone la enucleación o la duodenopancreatectomía cefálica. En los casos en que no se consigue localizar el tumor algunos autores proponen la pancreatectomía distal "ciega", mientras que otros autores apoyan el tratamiento médico hasta su localización exacta⁶⁻⁹. En los pacientes con tumores irresecables no se ha demostrado la eficacia de la citorreducción quirúrgica, por lo que se utilizan los análogos de la somatostatina, la quimioterapia sistémica, el interferón alfa, la embolización y la ablación con radiofrecuencia¹⁰⁻¹⁶.

En nuestro caso, a pesar de manifestarse inicialmente como un tumor mayor de 10 cm, no presentaba afectación extrapancreática ni metástasis a distancia, permaneciendo 2 años después del la intervención libre de enfermedad clínica y hormonal, así como en las pruebas de imagen efectuadas.

ERIKA ASCUÑA VÁSQUEZ^a,
PEDRO LÓPEZ MONDEJAR^b, ANTONIA MORA^a
Y ALBERTO MARTÍN HIDALGO^a

^aServicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Elche. Elche. Alicante. España.

^bServicio de Endocrinología. Hospital General Universitario de Elche. Elche. Alicante. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Verner JV, Morrison AB. Islet cell tumor and a syndrome of refractory diarrhea and hypokalemia. *Am J Med.* 1958;25:374-80.
2. Pannett AAJ, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr-Relat Cancer.* 1999;6:449-73.
3. Thakker R. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:541-67.
4. Basset JHD, Forbes SA, Pannett AAJ, Lloyd SE, Christie PT, Wooding C, et al. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type I. *Am J Hum Genet.* 1998;62: 232-44.
5. Öberg K. Revisión condensada sobre el diagnóstico y tratamiento de los tumores digestivos de origen neuroendocrino. *Ann Oncol (ed esp).* 1999;8:2-7.
6. Schonbrunn A. Receptores de somatostatina: presente y futuro. *Ann Oncol (ed esp).* 1999;8:15-20.
7. Park SK, O'Dorisio MS, O'Dorisio TM. Vasoactive intestinal polypeptide-secreting tumours: biology and therapy. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1996;10:673-96.
8. O'Dorisio TM, Mekhjian HS, Gagrella TS. Medical therapy of VIPomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1989;18:545-56.
9. Krejs GJ, Fordtran JS, Fahrenkrug J, Schaffalitzky de Muckadell OB, Fisher JE, Humphrey CS, et al. Effect of VIP infusion in water and ion transport in the human jejunum. *Gastroenterol.* 1980;4:722-7.
10. Bermejo F, Moreno L, Moreira V, Gisbert JP, González F, García JL. VIPoma pancreático con características atípicas. *Gastroenterol Hepatol.* 1999;22:132-5.
11. Moriarty KJ, Hegarty JE, Tatemoto K, Mutt V, Christofides ND, Bloom SR, et al. Effect of peptide histidine isoleucine on water and electrolyte transport in the human jejunum. *Gut.* 1984; 25:624-8.
12. Bloom SR. Vasoactive intestinal peptide, the major mediator of the WDHA (pancreatic cholera) syndrome: value of measurement in diagnosis and treatment. *Dig Dis Sci.* 1978;23:373-6.
13. Krausz Y, Bar-Ziv J, De Jong RB, Ish-Shalom S, Chisin R, Shibley N, et al. Somatostatin-receptor scintigraphy in the management of gastroenteropancreatic tumors. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:66-70.
14. Brentjens R, Saltz L. Islet cell tumors of the pancreas: the medical oncologist's perspective. *Surg Clin North Am.* 2001;81:527-42.
15. Aldridge MC. Islet cell tumours: surgical treatment. *Hosp Med.* 2000;61:830-3.
16. Nguyen HN, Backes B, Lammert F, Wildberger J, Winogard R, Busch N, et al. Long-term survival after diagnosis of hepatic metastatic VIPoma: report of two cases with disparate courses and review of therapeutic options. *Dig Dis Sci.* 1999;44:1148-55.