Caso clínico
Ginecol Obstet Mex 2023; 91 (4): 286-290.

https://doi.org/10.24245/gom.v91i4.7913

Lesión ovárica compleja. Localización infrecuente de metástasis de cáncer medular de tiroides. Reporte de caso y revisión de la bibliografía

Complex ovarian lesion. Infrequent localization of metastasis of medullary thyroid cancer. Case report and review of the literature.

María de Fátima Palomo-Rodríguez,[1] Jara Gallardo-Martínez,[1] Rony David Brenner-Anidjar,[1] Pedro Aguado-Linares,[2] Manuel Pantoja-Garrido,[1] Álvaro Gutiérrez-Domingo[3]

Resumen

ANTECEDENTES: El carcinoma medular de tiroides es un tumor maligno poco frecuente que se origina en las células parafoliculares tiroideas productoras de calcitonina. Si bien puede aparecer espontáneamente, la asociación familiar pocas veces es excepcional. Aunque la supervivencia en estadios iniciales es considerable, es frecuente la posibilidad de metástasis al momento del diagnóstico.

CASO CLÍNICO: Paciente de 72 años, con un abultamiento en la región anterior del cuello y una adenopatía cervical izquierda de 15 días de evolución. La TAC, la ecografía y la biopsia reportaron: carcinoma bilateral de ovario poco diferenciado. Se procedió a la cirugía radical (histerectomía, doble anexectomía, linfadenectomía pélvica y para aórtica, omentectomía y apendicectomía) con la que se consiguió una citorreducción completa. En el estudio definitivo se encontraron metástasis de carcinoma medular de tiroides en ambos ovarios, miometrio y peritoneo. Enseguida se inició la quimioterapia con vandetanib. Después de 25 ciclos de tratamiento, la paciente continuó con el ácido zoledrónico y asintomática. Un mes después de finalizarlo comenzó con crisis comiciales que se trataron con quetiapina, con respuesta satisfactoria. Posteriormente, la paciente tuvo una celulitis facial que se trató con antibiótico y corticosteroide; tres semanas después falleció debido a insuficiencia multiorgánica.

CONCLUSIONES: El carcinoma medular de tiroides es una rara localización de metástasis que aún requiere investigación que permita establecer protocolos de diagnóstico, tratamiento y estimación de la supervivencia.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma; medular; tiroides; metástasis; ovario.

Abstract

BACKGROUND: Medullary thyroid carcinoma is a rare malignant tumor originating in the calcitonin-producing parafollicular thyroid cells. Although it can occur spontaneously, familial association is rarely exceptional. Although survival in early stages is considerable, the possibility of metastasis at the time of diagnosis is frequent.

CLINICAL CASE: 72-year-old patient with a lump in the anterior neck region and left cervical adenopathy of 15 days of evolution. CT, ultrasound, and biopsy reported: bilateral poorly differentiated ovarian carcinoma. Radical surgery (hysterectomy, double adnexectomy, pelvic and para-aortic lymphadenectomy, omentectomy and appendectomy) was performed and complete cytoreduction was achieved. In the definitive study,

[1] Ginecoobstetra.
[2] Médico especialista en Radiodiagnóstico.
[3] Médico especialista en Anatomía Patológica.
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

Recibido: julio 2022

Aceptado: agosto 2022

Correspondencia
Rony David Brenner Anidjar
rbrenneran@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Palomo-Rodríguez MF, Gallardo-Martínez J, Brenner-Anidjar RD, Aguado-Linares P, Pantoja-Garrido M, Gutiérrez-Domingo A. Lesión ovárica compleja. Localización infrecuente de metástasis de cáncer medular de tiroides. Reporte de caso y revisión de la bibliografía. Ginecol Obstet Mex 2023; 91 (4): 286-290.

metastases of medullary thyroid carcinoma were found in both ovaries, myometrium and peritoneum. Chemotherapy with vandetanib was then started. After 25 cycles of treatment, the patient continued with zoledronic acid and was asymptomatic. One month after the end of the treatment, she began to have comic crises that were treated with quetiapine, with satisfactory response. Subsequently, the patient had a facial cellulitis that was treated with antibiotics and corticosteroids; three weeks later she died due to multiorgan failure.

CONCLUSIONS: Medullary thyroid carcinoma is a rare site of metastasis that still requires research to establish diagnostic and treatment protocols and to estimate survival.

KEYWORDS: Medullary; Thyroid; Carcinoma; Metastasis; ovary.

ANTECEDENTES

El carcinoma medular de tiroides es un tumor maligno, poco frecuente (menos de 5% de todos los cánceres de tiroides)[1] que se origina en las células parafoliculares (células C) tiroideas productoras de calcitonina. Si bien puede aparecer espontáneamente es frecuente la asociación familiar. Debido a su baja incidencia existe poca bibliografía publicada referente a criterios unificados de atención médica y factores pronósticos.[2] La tasa de metástasis a distancia registrada en la bibliografía es sumamente variable, va de 1 a 23%.[3] Si bien la supervivencia en estadios iniciales es favorable, es frecuente que cuando se diagnostica ya hay enfermedad metastásica.[4] Los algoritmos de tratamiento suelen estar basados en estudios de muestras pequeñas y no multicéntricos.

En la revisión bibliográfica efectuada para acompañar el caso aquí reportado se encontraron publicaciones de metástasis de cáncer papilar y folicular de tiroides en el ovario, pero solo un caso del tipo medular. Por lo anterior se consideró pertinente reportar el caso y la revisión a fin de contribuir al conocimiento de una patología tan infrecuente.

CASO CLÍNICO

Paciente de 72 años, sin antecedentes familiares y personales de interés. Acudió a consulta debido a la aparición de un abultamiento en la región anterior del cuello y una adenopatía cervical izquierda de 15 días de evolución. La TAC, la ecografía y la aspiración con aguja fina (PAAF), posterior al estudio histológico del diagnóstico de cáncer metastásico, reportaron que las concentraciones de calcitonina sérica eran de: 16125 ng/mL y antígeno carcinoembrionario de 159 ng/mL. En la TAC del cuello se encontró una lesión en el lóbulo tiroideo izquierdo de consistencia sólida, con calcificaciones de 20 mm de diámetro transverso, con adenopatías cervicales laterales y supraclaviculares ipsilaterales de aspecto metastásico. En conjunto, se trataba de una masa de 77 x 25 mm. También se visualizaron adenopatías contralaterales de aspecto metastásico. Tanto en la TAC de extensión como en la resonancia magnética, los hallazgos sobresalientes fueron las lesiones líticas múltiples, en ventana ósea y una lesión quística completa de 28 mm con un polo sólido por demás sugerente de malignidad, dependiente del ovario derecho.

La paciente fue valorada por los cirujanos quienes desestimaron el tratamiento quirúrgico por la afectación tumoral extensa; se regresó al servicio de Ginecología por sospecha de cáncer de ovario. Posterior al estudio se tomó una biopsia intraoperatoria que se reportó como carcinoma bilateral de ovario poco diferenciado. Enseguida, se procedió a la cirugía radical (histerectomía, doble anexectomía, linfadenectomía pélvica y paraórtica, omentectomía y apendicectomía) con la que se consiguió una citorreducción completa.

En el estudio definitivo se encontraron metástasis de carcinoma medular de tiroides en ambos ovarios, miometrio y peritoneo.

Posteriormente, se inició la quimioterapia con vandetanib luego de descartar, en el estudio de Proto-Oncogen RET, la asociación familiar porque no se encontró ninguna mutación asociada con una neoplasia endocrina múltiple tipo II (MEN2). Dos meses después, la paciente solicitó interrumpir el tratamiento debido a toxicidad digestiva (diarrea) y cutánea (eritema exudativo multiforme). Dos meses más tarde se reanudó el tratamiento con dosis de 100 mg de vandetanib cada 12 h en lugar de 150 mg, con buena tolerancia. La dosis se fue incrementando paulatinamente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 200 mg al día. Durante el primer año de seguimiento la paciente sufrió una fractura del cuello de la cadera izquierda que requirió prótesis. Por lo anterior, se añadió al tratamiento ácido zoledrónico por vía intravenosa. La TAC de control permaneció estable y las concentraciones de calcitonina fueron descendiendo poco a poco. Después de 25 ciclos de tratamiento, la paciente continuó con el ácido zoledrónico y asintomática. Un mes después de finalizarlo comenzó con crisis comiciales (sin hallazgos en la prueba de imagen craneal) que se trataron con quetiapina, con respuesta satisfactoria. Posteriormente, la paciente tuvo una celulitis facial que se trató con antibiótico y corticosteroide; tres semanas después (a los 5 años 8 meses del diagnóstico inicial) falleció debido a insuficiencia multiorgánica.

METODOLOGÍA

Búsqueda bibliográfica exhaustiva en las bases de datos de PubMed, Scielo y Scopus con los MeSH: *Medullary AND tyroid AND cancer AND metastases AND ovary*. Puesto que solo se encontraron tres artículos se amplió la búsqueda al resto de subtipos de tumores tiroideos. Fue así como se encontraron 162 artículos de los que solo se seleccionaron 18 en función de las características del estudio y con la intención de priorizar los más recientes. Esto último fue lo más difícil por la poca bibliografía al respecto.

DISCUSIÓN

El cáncer de tiroides se divide en diferenciado: carcinoma papilar, folicular o de células de Hürtle; e indiferenciado, constituido por el medular, anaplásico o linfoma. El primer grupo se origina en las células epiteliales de la glándula tiroides; suelen ser tumores esporádicos, sin causa conocida y con buen pronóstico. Su marcador es la tiroglobulina y pueden tratarse con yodo radioactivo. El tipo indiferenciado es mucho más infrecuente, más agresivo y común la metástasis al momento del diagnóstico, se asocia con una masa cervical de crecimiento rápido. Parte de ese tipo indiferenciado es el subtipo de cáncer medular de tiroides. Éste se origina de las células C parafoliculares que producen y excretan calcitonina, a diferencia de la secreción de tiroglobulina del tipo diferenciado. Es así como puede utilizarse la calcitonina como marcador tumoral para el diagnóstico y seguimiento del carcinoma medular de tiroides. Puesto que las células C no concentran yodo la terapia coadyuvante con este elemento no es útil para este carcinoma. El carcinoma medular de tiroides suele producir metástasis con más frecuencia al pulmón, hígado y hueso. También

https://doi.org/10.24245/gom.v91i4.7913

se han descrito, aunque en menor porcentaje, a la piel, cerebro y páncreas.[5,6]

Al momento de su aparición, aproximadamente el 50% de los pacientes con carcinoma medular de tiroides tienen metástasis a los ganglios linfáticos, el 10% ya tienen metástasis a distancia y más del 20% de los pacientes morirán de enfermedad metastásica progresiva.[7] Si bien el pronóstico suele ser favorable cuando se diagnostica y trata en una etapa localizada temprana, depende en gran medida del estadio de la enfermedad, con una supervivencia global a 10 años del 95% en pacientes en estadios iniciales y del 75 y 40% en quienes tienen enfermedad regional y metastática, respectivamente.[8]

El reporte aquí publicado será uno de los escasos existentes en la bibliografía de una paciente con diagnóstico de carcinoma medular de tiroides con metástasis al ovario. El primero lo publicaron Gosnell y su grupo (2009).[9] Este grupo reportó el caso de una mujer de 38 años que inició con dolor pélvico y una masa anexial compleja localizada en el lado izquierdo. Se trató mediante ooforectomía laparoscópica con el hallazgo histopatológico de un tumor neuroendocrino metastásico. Tres meses más tarde le apareció un tumor cervical, con parálisis de las cuerdas vocales en el lado izquierdo, asociada con disfonía en quien se estableció el diagnóstico de carcinoma medular de tiroides como tumor primario, con estudio genético negativo. Se le practicó una lobectomía tiroidea izquierda y una disección selectiva de los ganglios linfáticos. Meses después, debido a la invasión tumoral de la tráquea, requirió tratamiento con quimio, radioterapia y traqueostomía. Un año después se le practicó la ooforectomía derecha debido a la aparición de otra lesión metastásica.

El carcinoma medular de tiroides se caracteriza por su asociación, en un 25 a 30%,[10] con mutaciones en el protooncogén RET, vinculadas con síndromes familiares de herencia autosómica dominante (MEN 2 y carcinoma medular de tiroides familiar aislado).[11] Al caso previo y al aquí publicado se les practicó dicho estudio porque, incluso quienes tienen una enfermedad aparentemente "esporádica" pueden resultar con mutaciones de novo (incluso hasta en 19% de los casos).[12]

El carcinoma medular de tiroides puede asociarse con concentraciones alteradas de marcadores tumorales en suero y en tejido. En la paciente del caso se encontraron elevados el antígeno carcinoembrionario y la calcitonina en suero y en tejidos. Tanto los hallazgos histológicos para el carcinoma medular de tiroides como las características morfológicas celulares, nucleares y amiloide son bien conocidas y utilizadas, las tinciones inmunohistoquímicas siempre se utilizan para confirmar la sospecha de carcinoma medular de tiroides. Las tinciones inmunohistoquímicas para calcitonina, antígeno carcinoembrionario, cromogranina A y sinaptofisina sugieren un origen neuroendocrino, mientras que la tiroglobulina es compatible con un origen folicular.[9] Tanto la calcitonina como el antígeno carcinoembrionario se han propuesto como marcadores pronósticos de la enfermedad; las concentraciones elevadas, como en la paciente del caso, sugieren desdiferenciación celular, mayor tasa de progresión y, por tanto, se asocian con peor pronóstico de la enfermedad.[13,14]

Por lo que se refiere al tratamiento de pacientes con carcinoma medular de tiroides la cirugía es la primera elección porque suele ser una neoplasia multifocal y bilateral; el tratamiento con yodo no es efectivo en este tipo de tumores. La quimioterapia y la radioterapia solo se han reportado útiles en una serie pequeña de casos.[15,16]

A la tiroidectomía total se asocia la linfadenectomía central y lateral, sobre todo en las formas familiares con tumores palpables.[17] Además, existe otra línea de tratamiento aprobada para enfermedad irresecable localmente avanzada o metastásica, que son los inhibidores de la

tirosin-cinasa, EGFR y RET como el sorafenib y el vandetanib. Está demostrado que estos fármacos mejoran la supervivencia libre de progresión, con buena tolerancia, pero no la supervivencia global.[4,18] Hacen falta ensayos clínicos debidamente planeados con estos fármacos que permitan unificar protocolos terapéuticos que aumenten la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes en los casos de persistencia, recurrencia o enfermedad metastásica.

CONCLUSIÓN

Por todo lo descrito resulta imprescindible seguir profundizando en el estudio de este carcinoma que, por su baja frecuencia, no ha dado lugar al diseño de un protocolo de diagnóstico y tratamiento que pueda mejorar el pronóstico.

REFERENCIAS

1. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association [published correction appears in Thyroid. 2009 Nov;19(11):1295]. Thyroid. 2009;19(6):565-612. doi:10.1089/thy.2008.0403
2. Ríos A, Rodríguez JM, Febrero B, Acosta JM, Torregrosa N, Parrilla P. Valor pronóstico de las características clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas en el carcinoma medular de tiroides [Prognostic value of clinical, histopathological and immunohistochemical features in medullary thyroid cancer] [published correction appears in Med Clin (Barc). 2014 Mar 4;142(5):233]. Med Clin (Barc). 2012;139(7):277-283. doi:10.1016/j.medcli.2011.07.021
3. Al-Qurayshi Z, Sullivan CB, Pagedar N, Lee GS, Tufano R, Kandil E. Prevalence and Risk of Metastatic Thyroid Cancers and Management Outcomes: A National Perspective. Laryngoscope. 2021;131(1):237-244. doi:10.1002/lary.28722
4. Schlumberger M, Carlomagno F, Baudin E, Bidart JM, Santoro M. New therapeutic approaches to treat medullary thyroid carcinoma. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008;4(1):22-32. doi:10.1038/ncpendmet0717.
5. Bhatoe HS, Badwal S, Dutta V, Kannan N. Pituitary metastasis from medullary carcinoma of thyroid: case report and review of literature. J Neurooncol. 2008;89(1):63-67. doi:10.1007/s11060-008-9586-5
6. Jee MS, Chung YI, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Cutaneous metastasis from medullary carcinoma of thyroid gland. Clin Exp Dermatol. 2003;28:670-671.
7. De Groot JW, Plukker JT, Wolffenbuttel BH, Wiggers T, Sluiter WJ, Links TP. Determinants of life expectancy in medullary thyroid cancer: age does not matter. Clin.Endocrinol. (Oxf). 2006 (65): 729-736
8. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: Demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. Cancer. 2006 107 2134-2142.
9. Gosnell JE, Maa J, Clark OH, Duh QY. Medullary thyroid carcinoma manifesting as an ovarian mass: case report and review of literature. Endocr Pract. 2008;14(3):351-357. doi:10.4158/EP.14.3.351
10. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, Guido JJ, Hill Jr CS, Samaan NA. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. Medicine (Baltimore). 1984;63(6):319-342.
11. Carlson KM, Dou S, Chi D, Scavarda N, Toshima K, Jackson CE et al. Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET protooncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91(4):1579-1583. doi:10.1073/pnas.91.4.1579
12. Lips CJ, Landsvater RM, Höppener JW, Geerdink RA, Blijham G, Van Veen JM et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. N Engl J Med. 1994;331(13):828-835. doi:10.1056/NEJM199409293311302
13. Bergholm U, Adami HO, Auer G, Bergström R, Bäckdahl M, Grimelius L et al. Histopathologic characteristics and nuclear DNA content as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma. A nationwide study in Sweden. The Swedish MTC Study Group. Cancer. 1989;64(1):135-142. doi:10.1002/1097-0142(19890701)64:1<135::aid-cncr2820640123>3.0.co;2-g
14. Mendelsohn G, Wells SA Jr, Baylin SB. Relationship of tissue carcinoembryonic antigen and calcitonin to tumor virulence in medullary thyroid carcinoma. An immunohistochemical study in early, localized, and virulent disseminated stages of disease. Cancer.1984;54(4):657-662.doi:10.1002/10970142(1984)54:4<657::aid-cncr2820540412>3.0.co;2-v
15. Scherübl H, Raue F, Ziegler R. Combination chemotherapy of advanced medullary and differentiated thyroid cancer: phase II study. J Cancer Res Clin Oncol. 1990;116: 21-23.
16. Schlumberger M, Abdelmoumene N, Delisle MJ, Couette JE (Groupe d'Étude des Tumeurs à Calcitonine [GETC]). Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of 5 FU- streptozocin and 5 FU-dacarbazine. Br J Cancer. 1995;71:363-365.
17. Moley JF, DeBenedetti MK**.** Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommenda- tions for extent of node dissection [with discussion]. Ann Surg. 1999;229:880-888
18. Ceolin L, Duval MADS, Benini AF, Ferreira CV, Maia AL. Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: advances, challenges, and perspectives. Endocr Relat Cancer. 2019;26(9):R499-R518. doi:10.1530/ERC-18-0574

https://doi.org/10.24245/gom.v91i4.7913