

Presentación inusual del carcinoma papilar de tiroides: reporte de tres casos y revisión de la literatura

Unusual presentation of papillary thyroid carcinoma: report of three cases and literature review

ALEJANDRO PINZÓN-TOVAR^{1,2}, MA. FERNANDA VELASCO-HOYOS^{1,2*}, CRISTIAN C. CABRERA-LUGO^{1,2}
Y DIEGO A. PÉREZ-COVO^{1,2}

¹Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Medicina Interna, Universidad Surcolombiana; ²Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva, Colombia

RESUMEN

El cáncer de tiroides es la neoplasia maligna más común del sistema endocrino, afecta con mayor frecuencia a mujeres y suele presentarse en personas de 25 a 65 años. El carcinoma papilar de tiroides es el subtipo más frecuente, representa el 75-80% de los casos, siendo a su vez una de las neoplasias con mejor pronóstico y con una supervivencia a cinco años que supera el 90% en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, existen otras formas de presentación y cursos atípicos en cuanto al origen y la progresión de la enfermedad que debemos identificar y tratar tempranamente para evitar el desarrollo de complicaciones severas e incluso fatales.

Palabras clave: Cáncer de tiroides. Microcalcificaciones. Variante cribiforme morular.

ABSTRACT

Thyroid cancer is the most common malignant neoplasm of the endocrine system, it affects women more frequently and usually occurs in people between 25 and 65-year-old. Papillary thyroid carcinoma is the most common subtype, accounting for 75-80% of cases, being one of the neoplasms with the best prognosis and with a five-year survival rate of over 90% in most patients. However, there are other forms of presentation and atypical courses in terms of the origin and progression of the disease that we must identify and treat early to avoid the development of serious and even fatal complications.

Keywords: Thyroid neoplasm. Microcalcifications. Morular cribriform variant.

*Correspondencia:

Ma. Fernanda Velasco-Hoyos
E-mail: mfvelasco@unicauca.edu.co

Fecha de recepción: 02-02-2023

Fecha de aceptación: 08-06-2023

DOI: 10.24875/RME.23000005

Disponible en internet: 20-11-2023

Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2023;10:190-195

2462-4144 / © 2023 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides (CT) es la neoplasia endocrina más común en el mundo, para el 2010 en EE.UU. se diagnosticaron 44,670 nuevos casos de CT, de los cuales 10,740 fueron diagnosticados en hombres y 33,930 en mujeres; es el sexto cáncer más frecuente en la población general y el quinto en mujeres, con una incidencia global estimada en 6.1 por cada 100,000 mujeres. En los últimos años se ha observado un incremento en la incidencia de esta enfermedad de 2.5 veces desde principios de la década de 1970 hasta la fecha¹. A nivel de América Central y Suramérica, Colombia ocupa el segundo lugar en prevalencia de CT después de Ecuador. El Registro Poblacional de Cáncer en Colombia, estimó entre el 2006 y 2010 una incidencia de CT de 2.9 casos/100,000 personas-año en hombres y 13.1 casos/100,000 personas-año en mujeres².

El CT está originado principalmente de las células foliculares. Los cánceres derivados del epitelio folicular de la tiroides se dividen en varias categorías: carcinoma papilar (CPT), que corresponde al 85% de los casos, cáncer folicular en un 12%, cáncer medular en un 1-2% y en menor frecuencia cáncer anaplásico o no diferenciado en menos del 3% de los casos³. Dentro del CPT existe una variante infrecuente, denominada cribiforme-morular, que corresponde al 0.1-0.2% de todos los CPT, y puede asociarse a la poliposis adenomatosa familiar (PAF).

Usualmente el CT se caracteriza por ser asintomático, de lenta evolución, potencialmente curable y con una letalidad menor al 5%. El pronóstico está estrechamente relacionado con el estadio en el momento del diagnóstico, presentando una supervivencia a los cinco años del 99% para la enfermedad local en comparación con una supervivencia del 58% para pacientes con cáncer metastásico a distancia⁴.

Reportamos el caso de tres pacientes con CPT y presentación atípica de la enfermedad en cuanto a su curso clínico, hallazgos imagenológicos y variantes histopatológicas.



Figura 1. Obstrucción de la vía aérea superior por patología maligna con tráquea en aspecto de ojal.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso 1

Se trata de una paciente de 18 años, con cuadro de 12 meses de estridor asociado a sensación de crecimiento tiroideo, quien ingresó a nuestra institución por insuficiencia ventilatoria hipercápnica. La ecografía de tiroides reportó presencia de lesiones nodulares bilaterales, la mayor de ellas de 11 mm, con hallazgo tomográfico de bocio endotorácico y compresión significativa de la luz traqueal en porción cervical baja que condicionaba obstrucción aguda de la vía aérea superior con tráquea en aspecto de ojal (Fig. 1), por lo que fue llevada a manejo quirúrgico, el reporte de patología confirmó presencia de CPT de patrón clásico y folicular con extensión a tejidos blandos peritiroideos e invasión linfovascular presente. Finalmente, la paciente recibió terapia con yodo dosis de 100 mCi, hasta la fecha sin nueva evidencia bioquímica ni imagenológica de actividad tumoral.

Caso 2

Hombre de 29 años con antecedente de tiroidectomía en el año 2015 con reporte oficial de patología que informó CPT variante cribiforme-morular que compromete toda la glándula, asociado a invasión linfovascular y tejidos peritiroideos, vaciamiento central con nueve ganglios comprometidos, vaciamiento

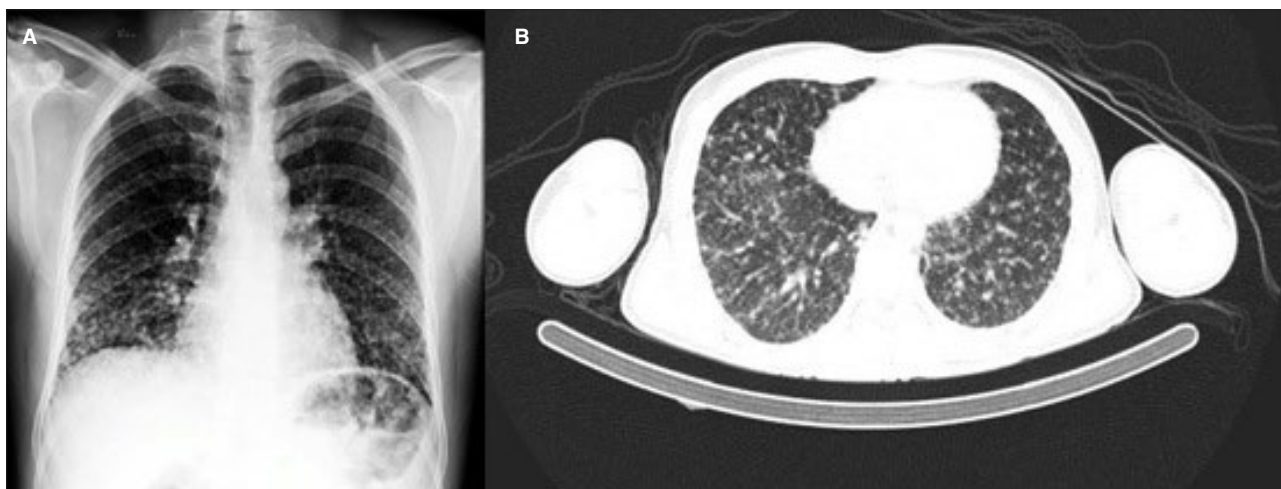


Figura 2. A: radiografía de tórax con compromiso reticulonodular de predominio en bases. **B:** tomografía axial computarizada de alta resolución de tórax con evidencia de micronódulos y nódulos de distribución aleatoria de predominio bibasal.

regional bilateral con 39 de 47 ganglios comprometidos, nunca recibió terapia consolidativa con yodo. Ingresa a la institución por disnea de dos semanas de evolución y tos seca. Se realizó radiografía de tórax (Fig. 2A), con compromiso reticulonodular de predominio en bases, y tomografía axial computarizada de alta resolución de tórax, documentando patrón nodular de distribución aleatoria (Fig. 2B), con sospecha radiológica de tuberculosis (TBC) miliar vs. compromiso metastásico por CT. Se solicitó estudio de fibrobroncoscopia más lavado broncoalveolar y estudio citológico, con el cual se descartó infección por micobacterias o infección micótica subyacente. Es valorado por el servicio de endocrinología con imágenes convencionales del cuello, que no documentan recidiva local, por lo que se remite a terapia con yodo radiactivo ^{131}I , dosis de 200 mCi, con paraclínicos post-Thyrogen™: hormona estimulante de la tiroides 202 uUI/ml, tiroglobulina 59 ng/ml, anticuerpos anti-tiroglobulina >20.000 UI/ml.

El barrido posyodoterapia evidencia restos del conducto tirogloso en ablación, compromiso pulmonar masivo por metástasis yodocaptantes micronodulares y macronodulares con mayor densidad en el tercio inferior de ambos campos pulmonares, al igual que adenopatías yodocaptantes en el nivel cervical III derecho 7 mm en eje corto, IV izquierdo de 6 mm y VI ipsilateral de 4 mm (Fig. 3). Se llevó a colonoscopia con reporte dentro de límites normales sin

evidencia de poliposis y endoscopia de vías digestivas altas que informa gastritis erosivo-hemorrágica antrocorporal, sin datos en su historia familiar de poliposis gastrointestinal; finalmente, se obtiene panel molecular negativo para el gen *APC* (*adenomatous poliposis coli*), lo que confirma en este paciente un caso esporádico de CPT variante cribiforme-morular.

Caso 3

Hombre de 36 años, quien es valorado por la consulta externa de endocrinología refiriendo cuadro de dos años de síntomas inespecíficos en región cervical, con ecografía de tiroides que evidencia microcalcificaciones agrupadas en lóbulo tiroideo izquierdo sin clara lesión nodular asociada, midiendo en conjunto 8 mm (Fig. 4), por lo que se solicitó biopsia por aspiración con aguja fina de tiroides (BACAF), que reporta lesiones sugestivas de malignidad Bethesda V. Se remitió a cirugía de cabeza y cuello, donde se le realizó tiroidectomía más vaciamiento central, con reporte de patología compatible con CPT de patrón clásico, con invasión linfovascular presente, extensión extratiroidea mínima, sin representación de fascículos musculares, resección microscópica completa con margen positivo y vaciamiento central, cinco de siete ganglios linfáticos con metástasis de CPT con extensión extraganglionar y foco tumoral mayor de 3 mm de diámetro.

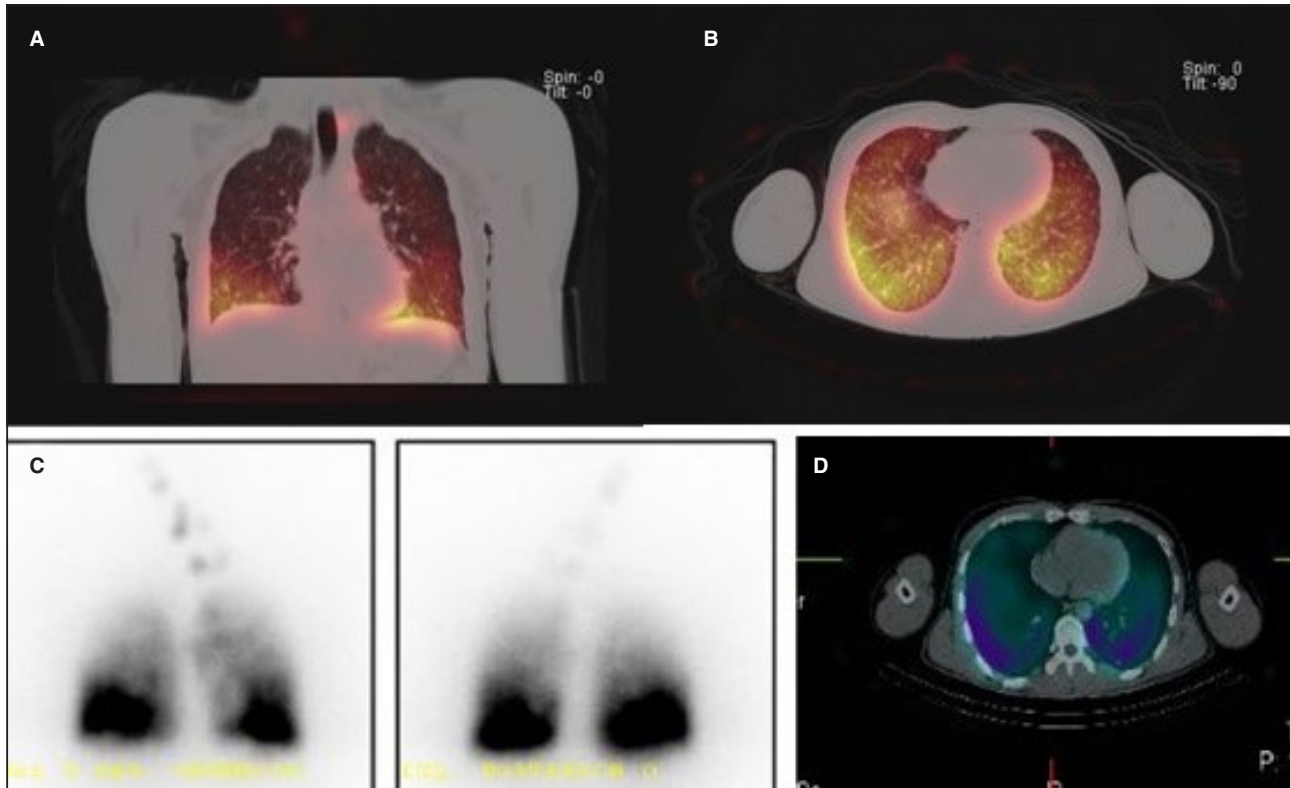


Figura 3. Rastreo post-131I. **A:** corte coronal de tomografía computarizada (TC) simple. **B:** corte axial de TC simple. **C:** gammagrafía. **D:** corte axial tomografía computarizada por emisión de fotón único. Evidencia de focos hipercaptantes a nivel de ambas bases pulmonares, compatibles con compromiso metastásico a pulmón.

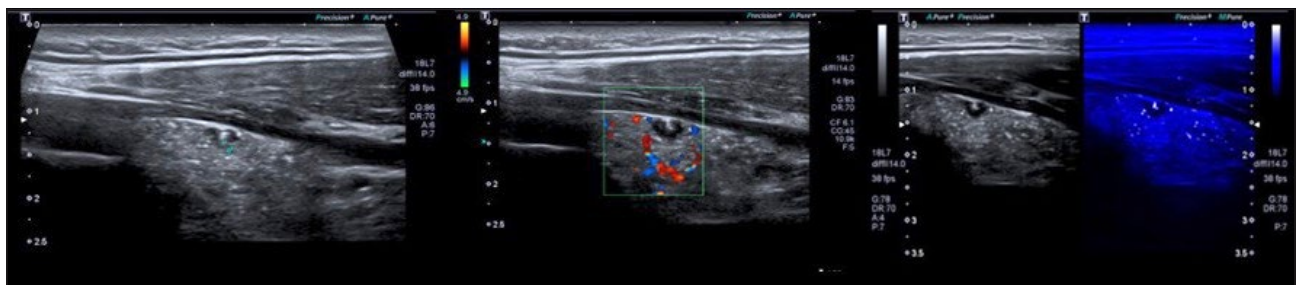


Figura 4. Ecografía de tiroides con presencia de microcalcificaciones agrupadas en lóbulo tiroideo izquierdo sin clara lesión nodular asociada.

DISCUSIÓN

El CPT corresponde al 85 a 90% de todos los tumores tiroideos, es el tumor endocrino más frecuente en el mundo y representa el 1.8% de todos los cánceres en la población infantil y adolescente, mostrando un incremento en la incidencia a partir de los 15 años. La mayoría de los pacientes con cáncer papilar no

mueren a causa de su enfermedad, sin embargo la presentación es más agresiva en niños que en adultos, encontrándose mayor invasión ganglionar local y metástasis pulmonares al momento del diagnóstico; en casos avanzados y de larga evolución, pese a que el paciente puede presentar dificultad respiratoria por el compromiso de la vía aérea superior secundario al crecimiento de una gran masa cervical⁵, la obstrucción de las vías respiratorias por carcinoma

de tiroides sigue siendo rara⁶. Los datos encontrados en la literatura respecto a obstrucciones tan severas simétricas y centrales como la descrita en nuestro caso índice se han documentado principalmente en pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides y son secundarias en mayor medida a la invasión tumoral directa de la tráquea. En los diferentes reportes de caso se describen hallazgos radiológicos relacionados con desviación traqueal que condiciona acodamiento y estenosis severa, lo que conduce finalmente a la insuficiencia ventilatoria⁷.

La forma de presentación más frecuente es el nódulo tiroideo, los nódulos tiroideos llaman la atención clínica cuando el paciente los nota, cuando se palpan durante el examen físico de rutina o cuando se detecta incidentalmente durante un procedimiento radiológico⁸. Es poco frecuente y no hay descripciones claras en la literatura sobre un origen diferente al nódulo tiroideo; se conoce que la presencia de microcalcificaciones es un factor de riesgo cuando se encuentran junto a un nódulo. Sin embargo, existen muy pocos estudios que hayan descrito la presencia de microcalcificaciones difusas como factor de riesgo de CPT en ausencia de dicho nódulo. Ye et al. informaron que el riesgo de malignidad se incrementó en pacientes con tiroiditis de Hashimoto, un nivel más alto de tirotropina dentro del rango normal y microcalcificaciones en pacientes que se sometieron a tiroidectomía por la presencia de nódulos tiroideos. En un estudio retrospectivo de cinco años⁹ donde se incluyeron 21 pacientes con microcalcificaciones tiroideas agrupadas o dispersas en ausencia de nódulos en las imágenes de ultrasonido que se sometieron a BACAF, el 63% de los pacientes con microcalcificaciones difusas tuvo CPT; tanto las microcalcificaciones agrupadas como las dispersas tenían un mayor riesgo de cáncer, y el riesgo de encontrar microcalcificaciones malignas fue mayor en pacientes más jóvenes. Por lo tanto, un parénquima normal con ecos puntiformes difusos, especialmente en pacientes jóvenes como en nuestro tercer caso, deben obligar al clínico a realizar una BACAF, sospechando que estas puedan representar la presencia de CPT.

Respecto a los hallazgos histopatológicos, los cánceres papilares generalmente no están encapsulados y pueden ser parcialmente quísticos. Microscópicamente, la mayoría se caracteriza por la presencia de papilas

que consisten en una o dos capas de células tumorales que rodean un núcleo fibrovascular bien definido; los folículos y los coloides suelen estar ausentes. Las formas variantes de cáncer papilar incluyen la variante folicular, variante de células altas, variante esclerosante insular y esclerosante difusa¹⁰. Se han descrito otras variantes dentro de las cuales encontramos la variante cribiforme morular, que se asocia clásicamente con la PAF, pero también puede ocurrir como una neoplasia esporádica; como fue documentado en el caso de nuestro paciente, en quien se reportó un panel molecular negativo para mutaciones compatibles con las variantes familiares, principalmente representadas por el gen *APC*. Si esta neoplasia es otra variante del CPT o una categoría distinta del carcinoma de tiroides sigue siendo controvertido en la clasificación reciente de la OMS, lo que se sabe es que corresponde a un fenotipo primitivo endodérmico (similar al intestinal), por activación permanente de la vía de señalización *WNT/β-catenina*¹¹; esta variante corresponde a menos del 1% de todos los CPT¹² y se observa con mayor frecuencia en mujeres que en hombres (proporción de 61:1). En el momento del diagnóstico, la edad media es de 26 años, tanto para la PAF asociada como para la variante cribiforme morular esporádica del carcinoma de tiroides. En los casos asociados a PAF, que representan el 60% de la totalidad de los casos, el diagnóstico de carcinoma de tiroides precede al de PAF hasta en el 40% de las veces.

Existen escasas series de pacientes con CPT variante cribiforme-morular reportadas en la literatura^{13,14} y muestran, en general, un curso menos agresivo que el CPT clásico, fundamentalmente la variante asociada a la PAF. En el caso del paciente reportado en el presente artículo, se encontraron lesiones metastásicas a distancia, con un compromiso pulmonar nodular y micronodular de distribución aleatoria, cuyo diagnóstico diferencial debe realizarse, sobre todo, con la TBC miliar, entidad muy frecuente en nuestro medio y otras causas menos habituales como las infecciones fúngicas diseminadas (histoplasmosis, coccidioidomicosis), sarcoidosis de presentación atípica y otras patologías de índole oncológica⁵.

Se ha demostrado que el pronóstico del CT bien diferenciado se ve afectado por la histopatología, con tasas de supervivencia a 10 años de hasta del 90% para el CT papilar, mientras que las tasas para

los carcinomas foliculares y de células de Hürthle son del 85 y 76% respectivamente. El cáncer papilar y sus variantes superan en número a los carcinomas foliculares y de células de Hürthle (7 veces y 25 veces respectivamente)¹⁵.

Es por ello que, siendo el CPT una entidad tan frecuente, debemos reconocer que existen otras formas de presentación y cursos atípicos en el desarrollo de la enfermedad; de tal manera que dichas bases nos permitan identificar y tratar tempranamente a los pacientes, evitando así el desarrollo de complicaciones severas o incluso letales.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Powers AE, Marcadis AR, Lee M, Morris LGT, Marti JL. Changes in trends in thyroid cancer incidence in the United States, 1992 to 2016. *JAMA*. 2019;322:2440.
2. Wandurraga Sánchez EA, Marín Carrillo LF, Natera Melo AK, Gómez Giraldo CM, Niño PRato F, Arenas Quintero HM, et al. Características clínicas, histopatológicas y terapéuticas del cáncer de tiroides en Colombia: serie de 1.096 pacientes. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab*. 2019; 6(1):5-12.
3. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2016;375:614.
4. Liebner DA, Shah MH. Thyroid cancer: Pathogenesis and targeted therapy. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2011;2(5):173-95.
5. Dujovne N, Lucero B, Gazek N, Felipe L, Ciacchio M, Herzovich V. Respuesta al lenvatinib en una paciente pediátrica con insuficiencia respiratoria secundaria a carcinoma papilar de tiroides. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(1):70-4.
6. Iwasaki Y. Undifferentiated thyroid carcinoma caused sudden airway obstruction. *West J Emerg Med*. 2015;16(7):1208-9.
7. Musa AA, Adebayo SB, Banjo AAF, Oyewole EA, Olateju SO. Emergency partial thyroidectomy under cervical block to relieve severe acute airway obstruction from thyroid cancer. *Afr Health Sci*. 2008;8(3): 186-9.
8. Kim WB. A closer look at papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015;30(1):1-6.
9. Whittle C, García M, Horvath E, Slater J, Carrasco C. Thyroid microcalcifications in the absence of identifiable nodules and their association with thyroid cancer. *J Ultrasound Med*. 2018;38(1):97-101.
10. Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1054.
11. Saldanha M, Biniyam K, Permi HS, Srinivas Bhat V. Unusual presentation of papillary thyroid carcinoma. *Int J Head Neck Surg*. 2015;6(1):32-4.
12. Oh EM, Chung YS, Song WJ, Lee YD. The pattern and significance of the calcifications of papillary thyroid microcarcinoma presented in preoperative neck ultrasonography. *Ann Surg Treat Res*. 2014;86(3): 115-21.
13. McCarthy RP, Wang M, Jones TD, Strate RW, Cheng L. Molecular evidence for the same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2006;12:2414.
14. Febrero B, Rodríguez JM, Ríos A, Parrilla P. Carcinoma papilar de tiroides variante cribiforme-morular como inicio de la poliposis adenomatosa familiar. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(6):279-80.
15. Cameselle-Teijeiro JM, Peteiro-González D, Caneiro-Gómez J, Sánchez-Ares M, Abdulkader I, Eloy C, et al. Cribiform-morular variant of thyroid carcinoma: a neoplasm with distinctive phenotype associated with the activation of the WNT/ β -catenin pathway. *Mod Pathol*. 2018;31(8): 1168-79.