

Gran Ronda de Medicina Interna y Especialidades del Hospital Nacional Cayetano Heredia / Grand Round of Internal Medicine and Specialties at the Hospital Nacional Cayetano Heredia

Editor de sección: Dr. Sergio Vásquez Kunze; Editores asociados: Dr. Héctor Sosa Valle, Dr. Ray Ticse Aguirre, Dr. Leslie Soto Arquíñigo, Dra. Elena Zelaya Arteaga

Caso clínico 03-2013. *Varón de 31 años con bocio, adenopatías, hipertensión e hipercalcemia*

Clinical case 03-2013. A 31 year-old man with goiter, lymphadenopathy hypertension and hypercalcemia

Sergio Vásquez ¹, Miguel Barrios ², Jaime Villena ³, Hermes Tejada ⁴.

CASO CLÍNICO

Dr. Miguel Barrios Josán (*Residente de tercer año de Medicina interna*):

Varón de 31 años natural y procedente de Pucallpa con bocio, adenopatías, hipertensión e hipercalcemia.

El paciente inició sus síntomas hace 5 años, con aumento progresivo del volumen y dolor intermitente de la tiroides, pero no acudió a atención médica. Siete meses antes de su admisión notó lesiones nodulares dolorosas en la tiroides y adenopatías cervicales, axilares y retroauriculares. Dos meses después cursa con episodios intermitentes de cefalea holocraneana, palpitaciones y dolor abdominal en mesogastrio de 5 a 10 minutos de duración. Por esto acudió a centro de salud de su localidad donde le diagnosticaron hipertensión arterial, recibiendo captopril en forma irregular. Continuó con los síntomas y 3 semanas antes de su admisión en nuestro hospital se agregaron deposiciones acuosas, de 5 a 6 cámaras por día, sin moco ni sangre, sin pujo o tenesmo y no relacionadas a la ingesta de alimentos. Negaba dolor abdominal o fiebre asociada. En estas últimas semanas se quejó de dolor en extremidades y columna lumbar así como de malestar general. Por persistencia de los síntomas fue referido a nuestro hospital, siendo estudiado en consultorio y luego admitido por emergencia.

En las funciones biológicas estaba hiporéxico,

la sed aumentada, refería una pérdida de peso de 20 kilos en los últimos 7 meses, presentaba deposiciones acuosas persistentes. Había un aumento del volumen urinario.

Tenía antecedentes de tétanos neonatal, mordedura por Bothrops hace 3 años e historia de quemaduras de tercer grado en miembros superiores con injertos de piel a los 16 años. Negaba historia de diabetes mellitus, fiebre tifoidea, fiebre Malta, hepatitis B o C y transfusiones previas. Tenía una historia familiar de bocio en su madre y en 3 hermanos sin estudios diagnósticos. No consumía alcohol y no fumaba. No refería conducta sexual de riesgo para enfermedades transmisibles. Trabajaba como agricultor.

En la revisión anamnésica de sistemas y aparatos no se describieron otros hallazgos.

A la admisión, al examen físico tenía presión arterial 160/90 mm Hg en ambos brazos y varias oportunidades, pulso 84 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 24 por minuto y temperatura de 37 °C, pesaba 45 kg y su índice de masa corporal era 18 Kg/m². Lucía en regular estado general, marcadamente adelgazado y con adecuado estado de hidratación. La piel era húmeda, caliente, con palidez leve, sin ictericia. El tejido celular subcutáneo estaba disminuido de forma difusa. Presentaba múltiples adenopatías de 2x2 cm en región cervical anterior y posterior, dolorosas a la palpación, poco móviles, de consistencia dura

¹ Médico asistente, Servicio de Medicina Interna. Departamento de Medicina, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Médico Residente de 3er año de Medicina Interna. Departamento de Medicina, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

³ Médico asistente, Servicio Endocrinología. Departamento de Medicina, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

⁴ Médico asistente, Servicio de Oncología. Departamento de Medicina, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

CONVERSATORIO CLÍNICO / CLINICAL CONVERSATORY

y adenopatías axilares bilaterales de 2x3 cm de similares características. En el examen de cuello se evidenció un bocio prominente, a predominio de lóbulo izquierdo, de consistencia dura, y con múltiples nódulos dolorosos a la palpación. En tórax y pulmones el murmullo vesicular pasaba bien bilateralmente, sin ruidos agregados. Al examen cardiovascular los ruidos cardíacos eran rítmicos y no se auscultaban soplos, no se evidenció ingurgitación yugular ni reflujo hepato-yugular. El resto de la exploración física no fue contributivo.

En la consulta externa se hicieron los siguientes exámenes: hemoglobina 14,5 gr/dl, leucocitos 8 060/mm³ sin desviación izquierda y fórmula normal, plaquetas 356 mil/mm³, INR: 1,36; glucosa: 126 mg/dl, urea: 30,6 mg/dl, creatinina: 0,7 mg/dl, electrolitos y ácido úrico normales y proteínas totales en 9,4 mg/dl, albúmina: 5,3 mg/dl. El dosaje de calcio total fue 13,5 mg/dl por lo cual fue referido a emergencia donde se decide su admisión para manejo y completar estudios diagnósticos.

La radiografía de tórax mostró infiltrado intersticial y lesiones micronodulares bilateral

(Figura 1A). La tomografía de tórax evidenció la presencia de una tumoración en la región cervical que comprometía el lóbulo tiroideo izquierdo de 48x40 mm, de parénquima heterogéneo con captación de contraste, bordes parcialmente definidos, con efecto de masa sobre la tráquea y múltiples adenopatías (Figura 1B). En el tórax había infiltrado intersticial y lesiones micronodulares bilateral (Figura 1C), además adenopatías axilares bilaterales.

Se realizó una tomografía abdominal, que evidenció lesiones nodulares de diferente tamaño en el hígado sin compromiso de las vías biliares y masa de aspecto nodular que comprometía la glándula suprarrenal izquierda (Figura 1D).

Se realizó la biopsia de un ganglio cervical cuyo resultado anatomopatológico fue sugerente de macro metástasis de células epiteliales de patrón sólido con focos de necrosis tumoral (Figura 2). El estudio de inmunohistoquímico informó panqueratina, CK 20 y CK 7 positivos, sugiriendo que los hallazgos eran compatibles con carcinoma metastásico. Además se realizaron endoscopia digestiva alta e ileocolonoscopia que no mostraron alteraciones.

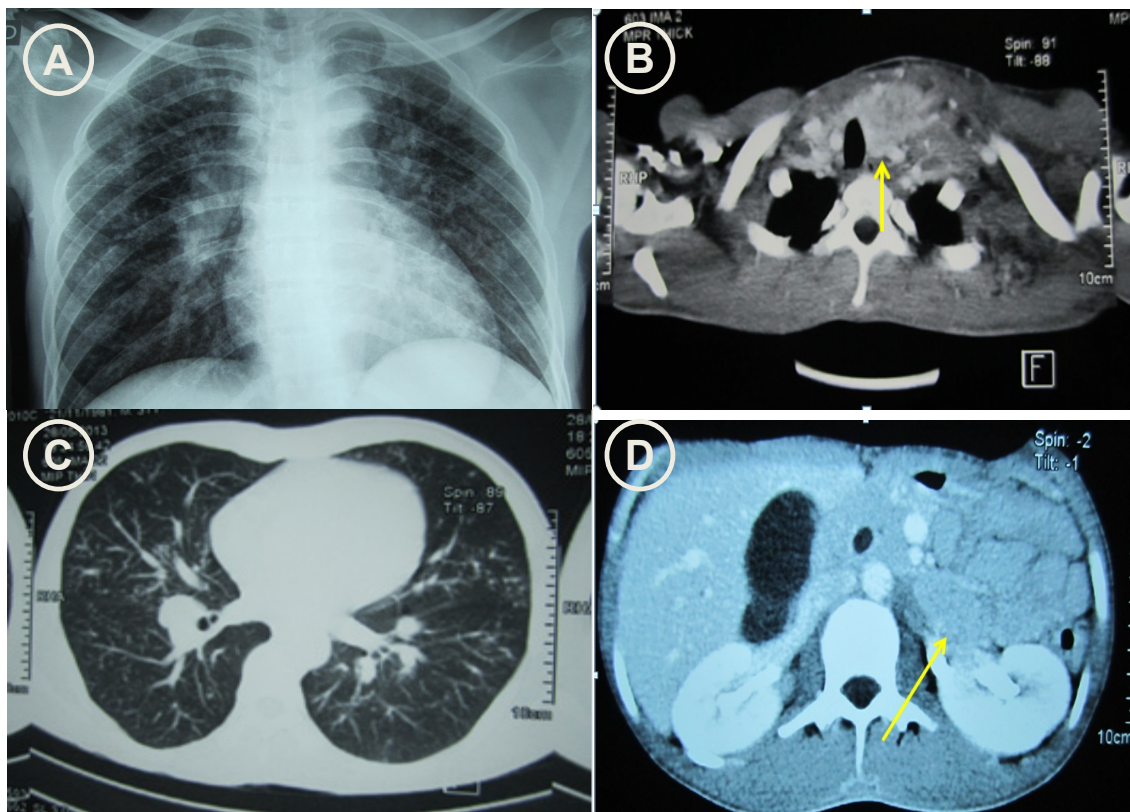


Figura 1. (A) Radiografía de torax con infiltrado micronodular. (B) TEM de torax muestra bocio con nodulos predominio lóbulo izquierdo tiroideo (flecha). Se observan calcificaciones. Notese desplazamiento de la tráquea. (C) TEM de torax muestra micronódulos difusos en ambos campos pulmonares. (D) TEM abdominal muestra masa en glándula adrenal izquierda (flecha)

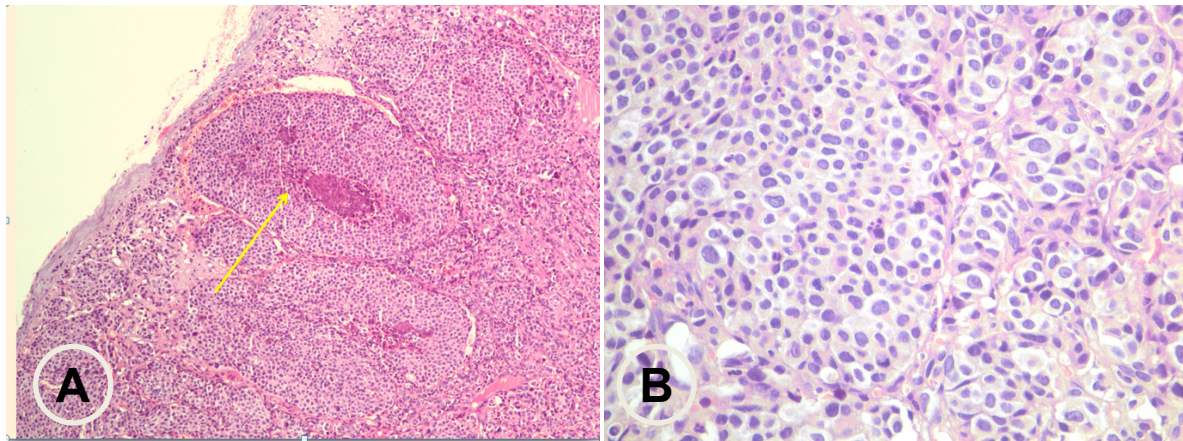


Figura 2. Biopsia de ganglio cervical: A) aumento 100X: proliferación de células formando nidos, necrosis central (flecha). B) aumento 400X: infiltrado de células de tipo epiteliode, con relación núcleo – citoplasma aumentado y cromatina densa.

El perfil tiroideo mostró TSH de 0,078 μ U /ml (VN: 0,27- 4,2), T3 125 ng/dl (VN: 86-190) y T4 libre 0,95 ng/dl (VN: 0,8-2,0). Se realizó un parasitológico seriado 3 veces y coprocultivo negativo.

La ecografía de tiroides mostró volumen tiroideo marcadamente incrementado a predominio del lóbulo izquierdo, con presencia de nódulos con microcalcificaciones y múltiples adenopatías de aspecto metastásico.

El paciente recibió inicialmente hidratación, furosemida y pamidronato para el manejo de la hipercalcemia, con disminución progresiva de los niveles de calcio. Recibió tratamiento antihipertensivo con terazocina y carvedilol y para la diarrea se indicó octreotide 100 μ g subcutáneo cada 8 horas.

DISCUSIÓN

En este punto el paciente fue llevado a discusión, la cual se centró en el diagnóstico etiológico, tratamiento y manejo de las comorbilidades, participando los servicios de medicina interna, oncología y endocrinología.

Dr. Sergio Vásquez Kunze (Medicina Interna)

El paciente tiene una historia crónica caracterizada por un bocio progresivo con nódulos, adenopatías cervicales y luego generalizadas. Este impresiona ser el problema central y que precede a los otros síntomas cardiovasculares como palpitaciones y al diagnóstico de hipertensión arterial asociada a cefalea y dolor abdominales paroxísticos. Aunque la cefalea no es un síntoma frecuente en hipertensión arterial puede

presentarse si esta es severa y de reciente inicio. Al final se añade dolor generalizado. Además en las funciones biológicas aparece diarrea, poliuria y caquexia. En los antecedentes es resaltable su procedencia de una zona tropical y la enfermedad tiroidea no estudiada en su familia. El examen físico corroboraba la hipertensión arterial, la caquexia y el bocio con nódulos firmes, además de las adenopatías. En los exámenes de laboratorio resalta la hipercalcemia, pudiendo ser ésta la causa directa de la poliuria. En los estudios de imágenes son significativos los micronódulos pulmonares, las lesiones hepáticas y la tumoración dependiente de la glándula suprarrenal.

Dado que el problema cardinal e inicial es el nódulo tiroideo de crecimiento progresivo a lo largo de los años es clave discutir éste hallazgo.

Nódulos tiroideos

Dado el compromiso sistémico de este paciente no voy a analizar en detalle los bocios multinodulares tóxicos ni los no tóxicos, tampoco los adenomas tóxicos solitarios. Todos estos están confinados a la glándula tiroides y pueden causar en su variedad tóxica síntomas de tirotoxicosis usualmente leves que aunque pueden tener síntomas y signos cardiovasculares no explican los demás hallazgos de este paciente como adenopatías, hipercalcemia ni demás mencionados. Quedaría revisar las neoplasias tiroideas (Tabla 1). Las benignas tampoco las discutiré, otra vez por su confinamiento a la glándula tiroides. Quedaría discutir el comportamiento clínico de las neoplasias malignas de tiroides. Este paciente tiene características clínicas para este grupo (Tabla 2): varón joven, nódulos de gran tamaño (> 4 mm), extensión tumoral a estructuras adyacentes, adenopatías y presencia de metástasis

(pulmón, hígado). Los 4 tipos más frecuentes de neoplasia maligna de tiroides son: carcinoma papilar, folicular, anaplásico y medular. Por último mencionar un grupo misceláneo conformado por linfomas, sarcomas y metástasis.

Carcinoma papilar

Es la neoplasia maligna de tiroides más frecuente (70-90%), la edad de presentación es entre los 30 y 50 años y de mayor incidencia en mujeres. Puede ser unilateral o bilateral (1). Al diagnóstico, en la gran mayoría de pacientes está confinado a la tiroides, 15% puede tener invasión extratiroidea y hasta un tercio con compromiso linfático. La presencia de metástasis a distancia al momento diagnóstico es muy infrecuente (< 5%) (2). Es una neoplasia de evolución indolente, larvada y de buen pronóstico. Las metástasis al pulmón pueden ser micronodulares o de tipo miliar como en nuestro paciente (3). Aunque nuestro paciente tiene un curso de años, y podría tener metástasis linfática y a distancia por un cáncer papilar, no se explica la hipertensión ni la diarrea. La hipercalcemia es rara en este tipo de cáncer, reportada solo en metástasis ósea. Aunque la masa en la suprarrenal podría ser metastásica, su tamaño la hace poco probable de ser metástasis.

Tabla 1. Clasificación de neoplasias tiroideas malignas.

CELULAS EPITELIALES FOLICULARES
Carcinomas bien diferenciados
Papilar
Folicular
Indiferenciado (anaplásico)
CELULAS C PRODUCTORAS DE CALCITONINA
Cáncer de tiroides medular
Esporádico
Familiar
NEM 2
OTRAS MALIGNIDADES
Linfomas
Sarcomas
Metástasis

Carcinoma folicular

Es mucho menos frecuente que el papilar (5-10%) y descrito en zonas de deficiencia de yodo. La edad de presentación también es mayor y la media en la mayoría de series es mayor de 50 años. También es de mayor incidencia en mujeres. La presentación es un nódulo indoloro, la presencia de adenopatías es rara (<5%). Tiende a hacer metástasis de forma hematogena comúnmente a pulmones y huesos, presentándose éstas al diagnóstico en un 5 a 20% (4). Si bien el dolor generalizado puede corresponder a metástasis óseas y subsecuente hipercalcemia, otra vez no explica claramente la hipertensión, la diarrea y la masa adrenal en nuestro paciente.

Cáncer anaplásico

Es raro (1-2%) entre las neoplasias de tiroides. La edad de presentación es aún mayor que los precedentes (60 años). Es altamente maligno, no encapsulado y se extiende a estructuras adyacentes y también por vía hematogena en forma temprana (5). Dado lo larvado de la presentación de nuestro paciente (años), su edad y sus otros componentes clínicos ya descritos tampoco parece ser el mejor diagnóstico.

Carcinoma Medular de Tiroides (CMT)

Da cuenta del 5 a 10% del cáncer de tiroides. Puede ser esporádico o familiar. Dentro de las formas familiares están: la neoplasia endocrina múltiple (NEM) 2A, NEM 2B y el CMT familiar sin características de NEM (Tabla 3). El marcador del CMT es la calcitonina en niveles muy altos.

NEM tipo 2

Se conforma por 2 neoplasias constantes: el CMT y el feocromocitoma y en su variante 2A se adiciona la hiperplasia o adenoma paratiroideo. El NEM 2A tiene las 3 subvariantes mostradas en la tabla 3. El NEM en su variante 2B es la combinación de CMT, feocromocitoma, neuromas mucosos y gastrointestinales, y hábitos marfanoides. Discutiré el NEM 2A pues el paciente no tiene características fenotípicas del 2B.

Tabla 2. Factores de riesgo para carcinoma de tiroides en pacientes con nódulos tiroideos.

Historia de irradiación en cabeza y cuello	Historia familiar de cáncer tiroideo o NEM 2
Edad < 20 ó > 45 años	Parálisis de cuerdas vocales
Enfermedad bilateral	Nódulo fijo a estructuras adyacentes
Nódulo > 4 cm	Extensión extratiroidea o linfática
Sexo masculino	Deficiencia de yodo (folicular)

CONVERSATORIO CLÍNICO / CLINICAL CONVERSATORY

Tabla 3. Variantes clínicas de la NEM 2.

NEM 2A
Carcinoma medular de tiroides
Feocromocitoma
Hiperplasia paratiroidea o adenoma
NEM 2A con liquen amiloidótico cutáneo
NEM 2A con enfermedad de Hirschsprung
Carcinoma medular de tiroides familiar
NEM 2B
Carcinoma medular de tiroides
Feocromocitoma
Neuromas gastrointestinales y de mucosas
Hábito marfanoide

NEM tipo 2A

El CMT es elemento central de esta enfermedad y su manifestación más frecuente. Usualmente desarrolla en la niñez comenzando como una hiperplasia de las células productoras de calcitonina (células C). Cuando su tamaño alcanza 1 cm las metástasis regionales y linfáticas son muy frecuentes (75%). Estas comienzan primero en los linfáticos regionales del cuello y mediastino, luego hígado, pulmones, hueso, cerebro y raramente piel (6). Las metástasis a pulmón suelen ser tipo bola de cañón y menos frecuentemente micronodulares como presenta nuestro paciente (7). Es de interés que la calcitonina u otras hormonas secretadas por el CMT pueden causar flushing y diarrea, éste era uno de los problemas cardinales de nuestro paciente (8). La función tiroidea es normal.

El dosaje de calcitonina sérica con o sin estimulación con calcio o pentagastrina permite un diagnóstico que puede ser temprano y así mejorar

el pronóstico (9,10). También se puede dosar la calcitonina en la aguja de aspiración del nódulo. La citología por aspiración por aguja fina tiene una alta sensibilidad diagnóstica. La biopsia muestra células fusiformes y la inmunohistoquímica es positiva para calcitonina y antígeno carcinoembrionario (CEA). Puede haber fibrosis y calcificación en estadios tardíos (11) como lo demostraba la ecografía del paciente. Estos estudios deberían completarse en este paciente para confirmar el diagnóstico.

El Feocromocitoma puede ocurrir en el 50% de los NEM 2 A y la mitad son unilaterales y raramente malignos. Las palpitaciones, nerviosismo, cefalea e HTA paroxística son los más comunes. Estos se deben a la secreción de epinefrina, que es más común en los feocromocitomas asociados a NEM (12,13).

Nuestro paciente tenía todos estos síntomas los cuales en el contexto de la tumoración adrenal hacen el diagnóstico de Feocromocitoma de muy alta probabilidad. La demostración bioquímica de metanefrinas libres en plasma y en orina de 24 horas es diagnóstica y es lo que se debería hacer para demostrar el Feocromocitoma.

Por último el hiperparatiroidismo ocurre en el 15 a 20% de los pacientes y aparece en la 3ra a 4ta década de la vida. Su presentación es similar al hiperparatiroidismo primario con hipercalcemia, hipofosfatemia, hipercalcemia con niveles inapropiadamente altos de PTH intacta. La histología por lo general es hiperplasia (14). Al presentar hipercalcemia nuestro paciente, se debería descartar hiperparatiroidismo con dosaje de PTH intacta. Esta debería estar claramente suprimida si solo fuera por metástasis ósea asociada a hipercalcemia.

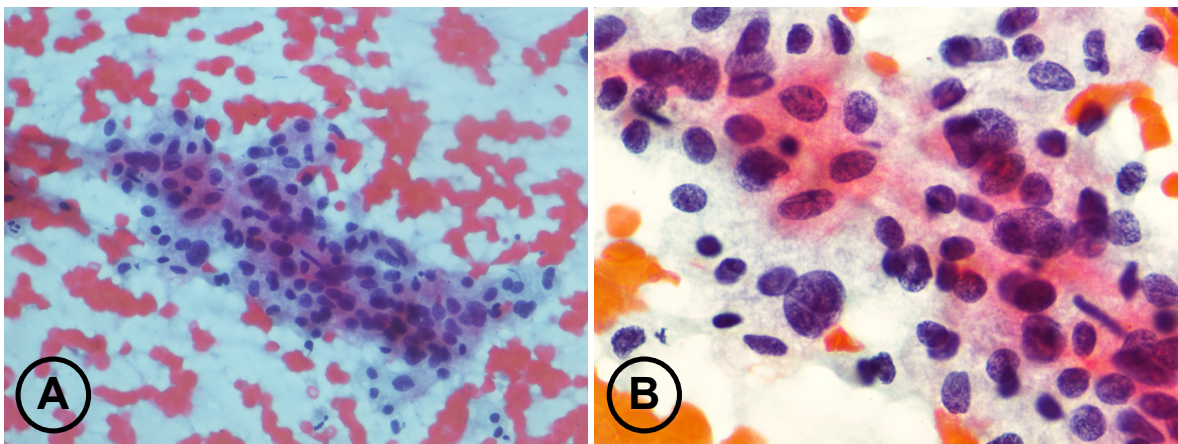


Figura 3. PAP de BAAF de tiroides: A) extendido hemorrágico hiper celular de células foliculares y agregados con relación núcleo/citoplasma elevada, tamaño nuclear variado con formas fusiformes y ovoides. B) la cromatina es hiper crómica, grumosa (en sal y pimienta), se observó escaso coloide. Algunas células mostrando hendiduras.

CONVERSATORIO CLÍNICO / CLINICAL CONVERSATORY

Es interesante analizar el informe de patología de nuestro paciente. Este no describe células fusiformes. Los estudios de inmunohistoquímica demostraron queratina lo cual lo colocaba en estirpe epitelial (es decir un carcinoma, a diferencia de los linfomas sarcomas o melanomas). Los carcinomas pueden clasificarse de acuerdo a su positividad del K20, K7 entre otras queratinas. El reporte de este paciente fue K20+ y K7+. Esta combinación se describe en carcinoma urotelial, pancreático, gástrico, mucinoso de ovario y colangiocarcinoma. El carcinoma de tiroides es típicamente K20- (o menos intenso) y K7+ (15). Es por esta razón que se hizo también endoscopias digestivas alta y baja sospechando en cáncer en tubo digestivo, además por la diarrea. No se realizó inmunohistoquímica para calcitonina en la biopsia probablemente por la falta de sospecha.

Mi diagnóstico es NEM tipo 2A y de acuerdo a lo analizado se debe hacer un aspirado con aguja fina o una biopsia, nueva inmunohistoquímica que incluya calcitonina, también calcitonina sérica, dosaje de metanefrinas libres en plasma y en orina de 24 horas, y por último PTH intacta en correlación con el calcio sérico de ese momento. En cuanto al manejo se le inició octreotida para disminuir la diarrea asociada a péptidos hormonales y manejo de la presión arterial como feocromocitoma con alfa bloqueantes y luego betabloqueantes.

EVOLUCIÓN

Posteriormente se realizó el estudio de la masa tiroidea con aspiración por aguja fina, encontrándose en el PAP un extendido hemorrágico hiper celular de células foliculares y agregados con relación núcleo/citoplasma elevada, tamaño nuclear variado con formas fusiformes y ovoides. La cromatina era hiper crómica, grumosa (en sal y pimienta), se observó escaso material coloide (Figura 3). La conclusión fue: Citología de neoplasia maligna sugerente de cáncer medular de tiroides.

Se repitió el estudio de inmunohistoquímica de la biopsia de ganglio cervical en otra institución cuyo informe fue: CK 20 Negativo; Tiroglobulina Negativo; CK 7 Positivo; Sinaptofisina Positivo; TTF1 Positivo; Calcitonina positivo, concluyendo “patrón de metástasis de carcinoma neuroendocrino, sugerente de neoplasia primaria tiroidea de tipo medular”.

Además, la PTH intacta fue 18 pg/ml (6,2- 29 pg/ml) con calcio sérico en 12 mg/dl; la calcitonina sérica

en 1 899 pg/ml; metanefrinas plasmáticas en 303 pg/ml (VN: 110 -195 pg/ml), metanefrinas en orina de 24 horas 6,57 mg/24h (VN: 0,05–1 mg/24h) y la relación metanefrinas/creatinina en orina de 24h 7,3 (VN: 0 – 0,06). El estudio de gammagrafía ósea con MDP – Tc 99m no mostró metástasis ósea.

Luego del tratamiento, la presión arterial se mantuvo en rangos normales, disminuyó el volumen y la frecuencia de la diarrea.

COMENTARIOS**Dr. Jaime Villena Chavez (Endocrinología)**

Este paciente con historia familiar de bocio, acude con un cuadro florido y avanzado de neoplasia endocrina múltiple. El bocio es de larga evolución y de grado III. El dosaje de calcitonina que se le hizo a este paciente mostró un valor de 1 899 pg/ml, siendo los valores sospechosos de cáncer medular mayor de 100 ng/ml e indicativo de metástasis cuando es mayor de 400 pg/ml, como fue este caso. Actualmente hay un debate si se debe solicitar calcitonina en todo paciente con bocio nodular, para detectar estos casos tempranamente. La Asociación Americana de Tiroides (16) no lo propugna, la Europea, sí (17). La calcitonina tiene mayor sensibilidad que la biopsia por aspiración y dada la disponibilidad y menor costo de este análisis en nuestro medio, creemos que si debe ser de rutina, particularmente en los casos de bocio familiar.

La NEM A, es autosómica dominante, es detectado tempranamente por el análisis genético de la mutación del proto-oncogene RET en los familiares y se asocia adicionalmente a Enfermedad de Hirschprung y liquen amiloidótico cutáneo, que este paciente no tuvo (18).

El tratamiento debe ser siempre la tiroidectomía total dado el compromiso bilateral por hiperplasia en los casos familiares y hasta en 30% en los casos esporádicos. En casos con tejido residual importante puede intentarse la radioterapia. Los citotóxicos tradicionales son de limitada utilidad (18). Hay 2 nuevas drogas aprobadas por la FDA, para el manejo del Cáncer Medular de Tiroides, Vandetanib y Cabozantinib, ambos inhibidores de tirosina quinasa, que han mejorado el pronóstico de estos pacientes (18,19). El seguimiento se hace entre otros con los marcadores tirocalcitonina y antígeno carcinoembrionario (CEA).

CONVERSATORIO CLÍNICO / CLINICAL CONVERSATORY

Una de las molestias que más incomoda al paciente es la diarrea, que se presenta en el 30% de los casos de cáncer medular y que a veces precede al bocio, es de tipo secretorio, debida a los niveles circulantes de calcitonina (20).

Este paciente cursó adicionalmente con hipercalcemia y niveles no suprimidos de PTH, lo que indica autonomía de la glándula paratiroidea, es decir hiperparatiroidismo primario, que en estos casos es debido a hiperplasia.

Finalmente el feocromocitoma, que en la mitad de casos causa hipertensión sostenida, ha sido de fácil control en este paciente. En estos casos debe operarse primero el feocromocitoma y luego el bocio, para evitar obstrucción del esófago y la vía aérea. Sin embargo dado el estado clínico deteriorado y avanzado del paciente pudiera controlarse médicamente el feocromocitoma y brindarle radioterapia externa y la posibilidad del uso de inhibidores de tirosina quinasa (21).

Dr. Hermes Tejada Benavides (Oncología)

La NEM Tipo 2A esta constituida por el carcinoma medular que se origina en las células parafoliculares o células C de la tiroides que forma parte del sistema endocrino difuso (APUD), lo que confiere capacidad para producir calcitonina y antígeno carcinoembrionario (CEA) entre otras sustancias (enolasa, histamina, ACTH, somatostatina, cromogranina, sustancia P y pro-opiomelanocortina) (22).

Por ello la identificación de estos marcadores mediante estudios de inmunohistoquímica es diagnóstica y su determinación en sangre periférica resulta útil en el seguimiento. Representa el 10% de los tumores tiroideos malignos, teniendo una agresividad intermedia entre los carcinomas foliculares y los pobremente diferenciados.

Microscópicamente, se observa acúmulo de células redondas o poligonales (células C) separado por estroma fibroso y depósitos de amiloide (60 a 80%). Los núcleos son uniformes, con mitosis escasa y citoplasma eosinófilo con apariencia granular. Es característico encontrar adenopatías calcificadas en el momento del diagnóstico y metástasis a distancia en las mismas localizaciones que otros tumores tiroideos (23).

Existen formas esporádicas y familiares (20%) que siguen un patrón hereditario autosómico dominante y suelen presentar mutación en el oncogen RET. Se presenta por igual en ambos sexos y suele manifestarse como un nódulo único en los casos esporádicos, mientras que en los familiares suele ser bilateral, multifocal asociado a hiperplasia de células C (24,25). Su evolución clínica es variable puede producir una muerte rápida en los casos de pacientes con metástasis pulmonares, hepáticas u óseas mientras que otros permanecen relativamente asintomáticos a pesar de tener una gran carga tumoral.

Con relación al tratamiento, la radioterapia está destinada al control local para evitar la obstrucción de vías aéreas superiores siempre y cuando el tumor de tiroides sea irreseccable, en cuanto a la quimioterapia, vandetanib y cabozantinib son los tratamientos categoría 1 (NCCN) apoyado en estudios fase III, teniendo como tratamiento alternativo dacarbacina (26).

En cuanto al feocromocitoma se define como un tumor derivado de las células cromafines que producen y secretan catecolaminas. La mayoría de los casos acontecen de forma esporádica, pero en casi 25% de las ocasiones se asocia a mutaciones en la línea germinal de determinados genes de susceptibilidad: VHL, RET, SDHD, SDHB y SDHC. Se ha descrito asociación de feocromocitoma bilateral en el contexto de NEM 2A y NEM 2B.

La diferenciación entre feocromocitoma benigno y maligno es difícil, generalmente los feocromocitomas malignos son de mayor tamaño y peso, suelen ser positivos al marcador de proliferación nuclear MIB-1. El único criterio absoluto de malignidad es la metástasis, otras características de los tumores benignos son: tener menor tasa de mitosis por campo, menor tasa de invasión vascular y capsular, así como ausencia de ploidias en el ADN y expresión del péptido Y.

Su tratamiento tanto en el benigno como en el maligno es la extirpación quirúrgica, previo bloqueo alfa adrenérgico, se puede utilizar la vía laparoscópica si es menor de 6 cm. En relación con la quimioterapia la estreptozocina demostró una respuesta de 42 a 60%, pero no se observó respuesta completa y solo un tercio presentó respuesta parcial. La combinación de ciclofosfamida, vincristina y dacarbacina han sido usados y en algunos casos se ha podido obtener respuesta completa.

EVOLUCIÓN FINAL

El paciente inició radioterapia para prevención de compromiso de la vía aérea. Se discutió con los servicios de endocrinología y oncología sobre el tratamiento quirúrgico del Feocromocitoma o médico de la hipertensión arterial y se concluyó que si bien era posible el tratamiento quirúrgico, el tratamiento médico también podía ser una alternativa dado el compromiso avanzado de la neoplasia del paciente. Se discutió este aspecto con el paciente quien prefirió la terapia médica. Se continuaron los antihipertensivos y octreotide, controlando la presión arterial y logrando disminuir la frecuencia de las cámaras diarreicas. El dolor fue aliviado con morfina.

El paciente fue dado de alta para seguimiento ambulatorio. El paciente se manifestó agradecido de la atención médica multidisciplinaria que se le brindó y por la sinceridad con la que se le explicaron las decisiones clínicas sobre el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico ominoso de su enfermedad.

DIAGNÓSTICO FINAL

Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 A

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006; 295:2164
2. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1990; 19: 545-576.
3. Lin JD, Chao TC, Chou SC, Hsueh C. Papillary thyroid carcinomas with lung metastases. *Thyroid*. 2004; 14(12):1091-6.
4. Grebe SKG, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996; 24:761-801.
5. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery*. 2001; 130: 1028-1034.
6. Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, et al. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 61:299-310.
7. Afshar K, Alalawi R, Boylen CT. Micronodular radiographic pulmonary pattern in metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Natl Med Assoc*. 2007; 99 (5):575-577.
8. Cox TM, Fagan EA, Hillyard CJ, Allison DJ, Chadwick VS. Role of calcitonin in diarrhoea associated with medullary carcinoma of the thyroid. *Gut*. 1979; 20(7):629-33.
9. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:163-168.
10. Costante G, Durante C, Francis Z, et al. Clinical interest of calcitonin determination in C cell disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009; 5:35-44.
11. Yokozawa T, Fukata S, Kuma K, et al. Thyroid cancer detected by ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *World J Surg*. 1996; 20: 848-853.
12. Pomares FJ, Canas R, Rodriguez JM, et al. Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2A pheochromocytoma. *Clin Endocrinol*. 1998; 48:195-200.
13. Nguyen L, Niccoli-Sire P, Caron P, et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: a prospective study. *Eur J Endocrinol*. 2001; 144: 37-44.
14. Herfarth KK, Bartsch D, Doherty GM, et al. Surgical management of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Surgery*. 1996; 120:966-973.
15. Fischer S, Asa S. Application of immunohistochemistry to thyroid neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132:359-372.
16. American Thyroid Association Guidelines Task Force; Kloos RT, Eng C, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009; 19(6):565-612
17. Elisei R, Romei C. Calcitonin estimation in patients with nodular goiter and its significance for early detection of MTC: European comments to the guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid Research*. 2013; 6(Suppl 1):S2.
18. Griebeler ML, Gharib H, Thompson GB. Medullary Thyroid Carcinoma. *Endocr Pract*. 2013; 19:1-31.
19. Durante C, Paciaroni A, Plasmatti K, Trulli F, Filetti S. Vandetanib: opening a new treatment practice in advanced medullary thyroid carcinoma. *Endocrine*. 2013; 14. [Epub ahead of print].
20. Fabian E, Kump P, Krejs GJ. Diarrhea caused by circulating agents. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012; 41(3):603-10.
21. Moline J, Eng C. Multiple endocrine neoplasia type 2: an overview. *Genet Med*. 2011; 13(9):755-64.
22. Gertner ME, Kebebew E. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Curr Treat Options Oncol*. 2004; 5(4):315-25.
23. Raue F, Frank-Raue K. Multiple endocrine neoplasia type 2: 2007 update. *Horm Res*. 2007; 68 (S5): 101-4.
24. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, et al. Medullary carcinoma of the thyroid. Study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients,

CONVERSATORIO CLÍNICO / CLINICAL CONVERSATORY

- Medicine (Baltimore). 1984; 63(6):319-42.
25. Kouvaraki MA. RET proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid*. 2005; 15 (6):531-44.
26. Kloos R. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association *Thyroid*. 2009; 19 (6):565-612.

Recibido: 23/08/2013

Aceptado: 02/09/2013