Rev Venez Oncol 2003;15(2):108-114

CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES, VARIEDAD DE CÉLULAS ALTAS.

PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

MARIE LAURE GARCÍA, JOSÉ FRANCISCO MATA

CLÍNICA ATÍAS, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN: El carcinoma papilar de células altas, fue descrito por Hawks y Hazard en 1976, como una variedad de carcinoma tiroideo más agresiva, que representa aproximadamente el 10 % de todos los carcinomas papilares de tiroides. Se presenta el caso de un paciente masculino de 69 años quien presenta disfagia, sin otros concomitantes, y cuyo ecosonograma tiroideo se evidencia la presencia de un nódulo único hipoecoico e irregular, en el lóbulo derecho de la glándula tiroides, con calcificaciones. El paciente fue intervenido realizándose una tiroidectomía total. El estudio histopatológico reveló la presencia de una lesión tumoral de 18 mm x 14 mm x 12 mm, parcialmente encapsulada, constituida por proliferación de células epiteliales columnares con arreglo papilar, con abundante citoplasma eosinófilo, núcleo oval perpendicular a la superficie celular y presencia de atipias, hendiduras y seudoinclusiones. Se observó infiltración extensa de la cápsula sin extensión extratiroidea. También se identificaron extensas áreas de necrosis y presencia de calcificaciones distróficas. El diagnóstico histopatológico definitivo fue carcinoma papilar de tiroides de células altas, el cual, constituye una entidad poco frecuente, de peor pronóstico en relación con el carcinoma papilar de tiroides clásico y, está relacionado con la presencia de hallazgos clínico-patológicos desfavorables como edad avanzada, lesiones mayores de 5 cm, extensión extratiroidea y frecuente compromiso vascular y linfático para el momento del diagnóstico.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma papilar, tiroides, células altas.

SUMMARY: The tall cell variant of papillary thyroid carcinoma is an uncommon disease described by Hawks and Hazzard in 1976, as a more aggressive variant of papillary carcinoma, accounting for up to 10 % of all papillary carcinomas of the thyroid gland. We present the case of a 69 year old man with dysphagia. Thyroid sonography demonstrated an hipoecoic, irregular nodule, at the right lobule of the thyroid gland. Surgical exploration was performed and the frozen-section was reported as "papillary carcinoma with extensive necrosis". The total thyroidectomy was completed. Pathologic study demonstrated a single, partially encapsulated, irregular mass in the upper pole of the right lobule that measured 18 mm x 14 mm x 12 mm. The distinctive histological features included cells with a tall columnar shape, oxyphilic cytoplasm, and formation of papillae. The nuclei were oval, with atypia, seudoinclusions and grooves. There was extensive infiltration of the capsule without extrathyroid extension. We also observed extensive necrosis and presence of dystrophic calcifications. Definitive pathologic diagnosis was tall cell variant of papillary thyroid carcinoma, which is a more aggressive variant. However, since these tumors occurs in older patient and the tumors are usually very large at the time at presentation, with frequent extension out of the thyroid gland, it is not know if these factors are associated with worse prognosis independently of the histological characteristics.

KEY WORDS: Papillary carcinoma, thyroid, tall cell.

Recibido: 15/01/2003 Revisado: 30/01/2003
Aceptado para Publicación: 18/02/2003

Correspondencia: Dra. Marie Laure García
Clínica Atías, Avenida Roosvelt, Edificio antiguo, piso 3. Laboratorio de Anatomía Patológica. Caracas, Venezuela Mail: marielaure2000@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El carcinoma papilar de tiroides es la variedad más común de carcinoma tiroideo [1]. Se define como un tumor epitelial maligno que muestra evidencia de diferenciación folicular, con estructuras papilares típicas o estructuras foliculares, así como hallazgos nucleares característicos (núcleo en "vidrio esmerilado", grande, pálido, de contorno irregular con hendiduras y pseudoinclusiones) [2]. Este tipo de carcinoma generalmente tiene un pronóstico más favorable que el carcinoma folicular, carcinoma de células de Hurthle, carcinoma medular y carcinoma anaplásico [1,3,4]. Dentro del gran grupo de variedades descritas de carcinoma papilar de tiroides, se han identificado varios subtipos histológicos [3]. Las formas usuales de carcinoma papilar de tiroides, manifiestan un curso clínico relativamente indolente, incluso en presencia de enfermedad metastásica. Sin embargo, algunos subtipos de carcinoma papilar de tiroides han manifestado un curso menos favorable. Los subtipos más agresivos de carcinoma papilar de tiroides incluyen el carcinoma papilar de células columnares, descrita por Evans en 1986 [5], la variedad difusa esclerosante y la variedad de células altas [6-9].

La variedad de células altas de carcinoma papilar de tiroides, descrito por Hawk y Hazard en 1976, ha sido considerada una neoplasia más agresiva [6]. Estudios posteriores de Johnson y col. [3], demuestran este hecho, aunque las razones de estas diferencias en el comportamiento biológico no han podido ser explicadas.

Caso clínico

Se trata de paciente masculino de 69 años de edad, quien presenta dificultad para la deglución, sin otro concomitante, motivo por el cual consulta. Dentro de los antecedentes personales destaca el diagnóstico 3 años antes de carcinoma de vejiga tratado y hábitos tabáquicos acentuados durante 25 años. El examen físico revela la presencia de un nódulo localizado en el lóbulo derecho de tiroides de 2 cm, consistencia pétrea, sin adenomegalias cervicales. El resto del examen físico no mostró alteraciones significativas.

Entre los exámenes paraclínicos se practicó el ultrasonido cervical que evidencia la presencia de un nódulo único, hipoecóico, irregular, de 25 mm x 23 mm, con calcificaciones, localizado en el lóbulo derecho de la glándula tiroides (Figura 1).

El resto de los estudios complementarios, incluidas las pruebas de funcionalismo tiroideo resultaron normales.

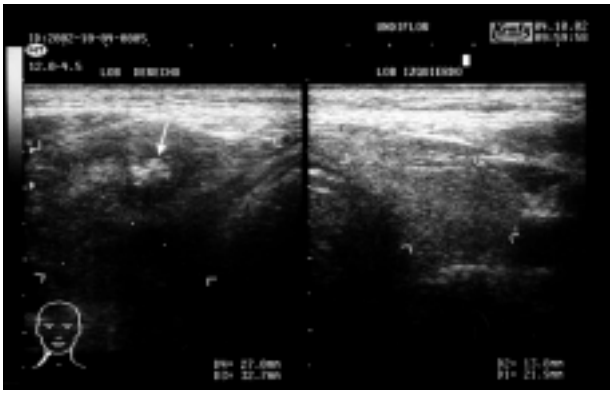

Figura 1. Ultrasonido cervical. Nódulo hipoecoico e irregular con calcificaciones (flecha), localizado en el lóbulo derecho de la glandula tiroides.

El paciente fue intervenido en noviembre de 2002. Se realizó el abordaje mediante incisión cervical transversa, encontrándose un nódulo sólido en el lóbulo tiroideo derecho, adherido al nervio recurrente derecho y a la tráquea, sin infiltración aparente de los mismos. Se practicó lobectomía derecha e istmectomía. Se solicitó biopsia peroperatoria que reportó "carcinoma

papilar de tiroides con extensa necrosis", por lo que se completa la tiroidectomía total, preservando las cuatro glándulas paratiroides y los nervios recurrentes.

Hallazgos histopatológicos

El espécimen de lobectomía derecha e istmectomía midió 37 mm x 22 mm x 15 mm. Superficie externa lobulada. Al corte se identificó una lesión tumoral, localizada en el polo superior, de 18 mm x 14 mm x 12 mm, irregular, sin cápsula definida, color pardo amarillento, con calcificaciones y áreas de aspecto necrótico (Figura 2).

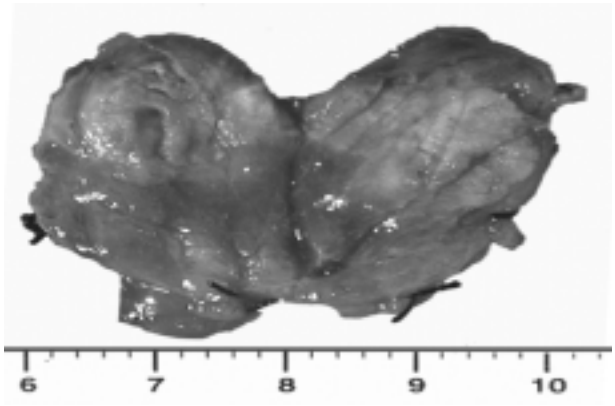

Figura 2. Sección longitudinal del lóbulo derecho de la glándula tiroides. Se identifica una lesión tumoral, irregular, localizada en el polo superior.

El estudio histopatológico evidenció una lesión tumoral parcialmente encapsulada, de bordes infiltrativos, constituida por la proliferación de células epiteliales columnares con arquitectura papilar, las cuales tienen como característica resaltante la presencia de abundante citoplasma eosinófilo y núcleo oval, de localización perpendicular a la superficie, con atipias, seudoinclusiones y hendiduras (Figura 3). El hallazgo de aclaramiento nuclear, característico del carcinoma papilar, no fue evidente. Dichas células tumorales infiltran extensamente la cápsula, sin extensión extratiroidea y también se identificaron amplias áreas de necrosis y presencia de calcificaciones distróficas (Figura 4). En el intersticio se apreció moderado infiltrado inflamatorio predominantemente mononuclear, constituido por linfocitos y plasmocitos. El resto de la glándula tiroides no mostró alteraciones macroscópicas o microscópicas significativas. El diagnóstico histopatológico definitivo fue carcinoma papilar de tiroides de células altas.

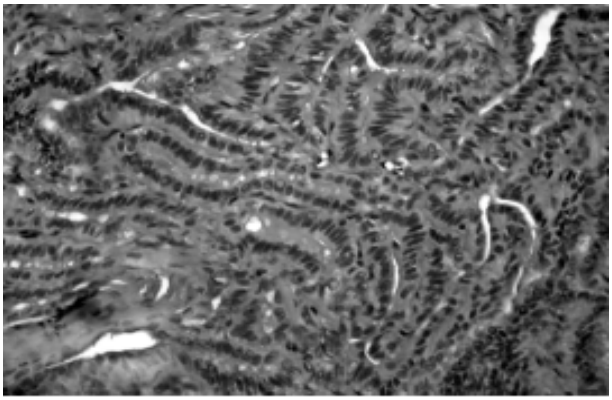

Figura 3. Carcinoma papilar de células altas de tiroides. H&E 400X.

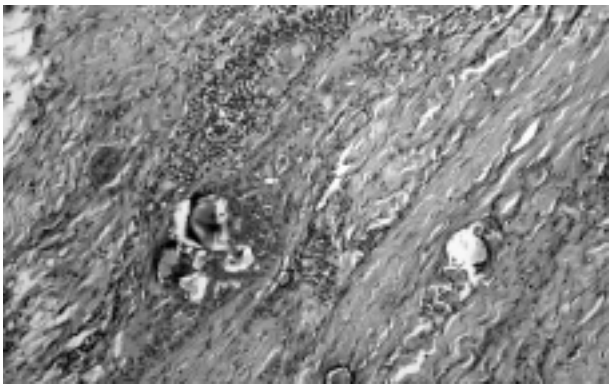

Figura 4. Carcinoma papilar de células altas de tiroides. Calcificaciones distróficas. H&E 250X.

DISCUSIÓN

Los carcinomas papilares de glándula tiroides usualmente son neoplasias de crecimiento lento, con una mortalidad baja (6,8 %), sin embargo, se asocia un mal pronóstico a aquellos pacientes con edad mayor de 50 años, con tamaño tumoral mayor de 4 cm de diámetro, extensión extratiroidea y metástasis a distancia al momento del diagnóstico [1]. Si bien es cierto que en estudios anteriores no se han observado diferencias en cuanto al pronóstico de los pacientes con la variedad clásica y la variedad folicular de carcinoma papilar de tiroides, si se ha observado un curso más agresivo de la enfermedad en pacientes con otras variedades de carcinoma papilar [7,10].

Histológicamente los carcinomas papilares de la glándula tiroides están caracterizados por la presencia de núcleo grande, vesiculoso, con hendiduras y seudoinclusiones intranucleares. Los cuerpos de Psammoma están presentes en un 30 % a 40 % de los casos. Aunque el patrón papilar ramificado es típico, otros patrones pueden verse, incluyendo el patrón folicular, trabecular o sólido, solos o en combinaciones [11,12,19] .

La variante de células altas descrita por Hawks y Hazard es la variedad más frecuente de carcinoma papilar de tiroides asociado a un pronóstico desfavorable y da cuenta de al menos un 10 % de todos los carcinomas papilares de tiroides [10]. Está caracterizada por una población de células epiteliales neoplásicas que tienen una altura de al menos dos veces más que las células epiteliales del carcinoma papilar clásico [3]. Frecuentemente estos tumores exhiben patrón trabecular, seudoinclusiones y cromatina gruesa. Sin embargo, la presencia de aclaramiento nuclear característico (“ojos de Anita la huerfanita”), no es un hallazgo conspicuo en esta variedad [10,13]. Estos autores reportaron en sus estudios que el carcinoma papilar de células altas era una patología extremadamente agresiva con una tasa de mortalidad muy elevada, que se ha estimado en alrededor de 25 %, según diferentes reportes [3,9]. Sin embargo, en virtud de que este tipo de tumor ocurre en pacientes mayores (edad media de 57 años) y por lo general los tumores son usualmente de gran tamaño para el momento del diagnóstico, ahora se sabe que estos dos factores están asociados al pronóstico desfavorable que tienen estos tumores [1,3].

Estos tumores tienen la tendencia de mostrar un patrón papilar muy evidente y frecuentemente presentan abundante infiltrado linfocitario intersticial y en la vecindad del mismo. También se han reportado casos de carcinoma papilar de células altas asociados a tiroiditis [14].

Por otra parte, los extendidos citológicos, están caracterizados por la presencia de escaso coloide y marcada celularidad. Las células se encuentran dispersas y varían de forma y tamaño. El hallazgo más prevalente es la presencia de células con abundante citoplasma cianofílico o anfofílico, con núcleo grande y nucléolo prominente. Estos elementos celulares están caracterizados también por la presencia de hendiduras en sus núcleos [15,16]. Sin embargo, el diagnóstico citológico de esta variedad de carcinoma papilar puede ser difícil ya que esta variante puede no estar presente en toda la masa tumoral y la citología por punción puede ser tomada de las áreas que no son diagnósticas [4].

Existen muchas otras variantes de carcinoma papilar que están asociadas con un peor pronóstico. La variante de células columnares con núcleos estratificados y la variante difusa esclerosante han sido reportadas con un curso clínico más agresivo que las formas usuales de carcinoma papilar [17-19].

En la mayoría de los casos de carcinoma de células altas, se presentan áreas típicas de carcinoma papilar clásico, por lo que algunos autores han recomendado designar con el término de carcinoma papilar de células altas sólo a aquellos casos donde más del 30 % del

tumor está constituido por esta variante, e incluso, autores como Rosai, han propuesto que, al menos 50 % de la lesión este constituida por esta variante [3,10,20].

Según estudios realizados por Gamboa y col. [21], en 229 casos de carcinoma papilar de tiroides, la variante de células altas se presentó más frecuentemente en mujeres, con una frecuencia de 8,5 %. La edad media fue de 43 años. El tamaño tumoral medio fue de 4 cm. El seguimiento medio de estos pacientes fue de 80,3 meses; 83 % presentó metástasis ganglionares y 17 % mostró además metástasis pulmonar. Se describió recurrencia local en un caso.

Evans [5], en 1986 reportó dos casos de carcinoma papilar de tiroides, de células columnares. El carcinoma de células columnares está caracterizado por células neoplásicas altas con marcada estratificación nuclear en asociación con focos sólidos de células fusiformes y áreas microfoliculares. Ambos tumores se presentaron en hombres jóvenes y ambos murieron a causa de la enfermedad en un lapso de 2 años.

La variante de células altas de carcinoma papilar de tiroides fue descrita por primera vez por Hawk y Hazard [3], en 1976. Está constituida por células columnares altas, con un tamaño tumoral que frecuentemente es mayor de 6 cm de diámetro, con presencia de abundantes papilas. La edad media de presentación según dicho estudio fue de 57 años y la mortalidad fue de 22 %, con la muerte de los pacientes a causa de la enfermedad pocos años después del diagnóstico.

En estudios posteriores realizados por Johnson y col., quienes evaluaron 12 pacientes con carcinoma papilar, variedad de células altas de tiroides, estos autores no encontraron diferencias significativas en relación al tamaño tumoral entre la variedad clásica y la variedad de células altas, aun cuando esto probablemente lo atribuyen al pequeño número de casos estudiados. Tampoco observaron diferencias en cuanto a la edad de los pacientes en ambas variantes, sin embargo, la edad media de los 12 pacientes evaluados fue 8 años menor que la edad promedio reportada por Hawks y Hazard. La incidencia de muerte por la enfermedad fue de 25 %, similar a la reportada por Hawks y Hazard. También se observaron diferencias en la incidencia de compromiso de ganglios linfáticos cervicales (75 % para la variedad de células altas y 42 % para la variedad clásica); sin embargo, estas no fueron estadísticamente significativas y si se encontraron diferencias significativas en relación con la extensión del tumor en los tejidos blandos del cuello, enfermedad recurrente y metástasis. Los resultados de este estudio muestran que la variedad de células altas de carcinoma papilar de tiroides es más agresiva, con peor pronóstico en relación con la forma usual de carcinoma papilar, sin embargo, las razones por las cuales este tumor se comporta de forma más agresiva no se conocen [3].

También se han hecho estudios morfométricos para determinar si existen diferencias de ploidía de ADN o hallazgos morfométricos nucleares entre el carcinoma papilar de tiroides clásico y la variante de células altas, ya que se conoce según estudios anteriores [22], que las neoplasias benignas y malignas de tiroides difieren en su contenido de ADN. Sin embargo, estudios realizados por Flint y col., no mostraron diferencias significativas en el contenido de ADN, características de la cromatina o tamaño y forma nuclear, por lo que concluyeron que las diferencias en el curso clínico de estas dos variantes de carcinoma papilar debían ser explicadas por otros mecanismos [6,14,21].

De cualquier forma, en virtud de todos estos hallazgos, se recomienda que focos de esta variable de carcinoma papilar sean reportados por el patólogo, cuando el porcentaje de los mismos es igual o mayor al 30 % y, los clínicos que siguen estos pacientes deben ser informados

ya que el tumor puede tener un curso clínico más agresivo que la forma usual de carcinoma papilar [3,23].

Con relación al diagnóstico diferencial, esta variante debe diferenciarse histológicamente de la variedad columnar de carcinoma papilar, en la cual las células columnares son más altas, los núcleos se encuentran seudoestratificados y, están localizados perpendicularmente a la superficie. También debe considerarse como diagnóstico diferencial la presencia de metaplasia escamosa, sobre todo cuando se encuentra asociada a carcinoma papilar. Incluso estas variantes pueden coexpresarse en algunos tumores [18,21,24].

Ciertos hallazgos histopatológicos tienen importante significación pronóstica. Algunos de estos hallazgos son la presencia de atipia nuclear, necrosis tumoral e invasión vascular. Se consideran grado 1 aquellas neoplasias que no reúnen estas características, y grado 2 cuando se encuentran uno o más de esos hallazgos [16,25,26].

Según trabajos realizados por Akslen y col. [25], los pacientes con la variedad de células altas de carcinoma papilar de tiroides mostraron la tendencia a tener una menor supervivencia cuando se compararon con aquellos con la forma usual de carcinoma papilar. El grado histológico fue también altamente significativo.

Factores que han sido asociados a curso clínico más agresivo incluyen edad mayor de 50 años, sexo masculino, tamaño tumoral mayor, falta de encapsulación, multicentricidad, extensión extratiroidea y la presencia de metástasis para el momento de la presentación [1,27,28].

Tomando en cuenta el considerable número de variables histológicas descritas, el escaso número de casos analizados en las diferentes revisiones y la invariable asociación de estos casos con características clínico-patológicas que se conoce representan hallazgos de peor pronóstico, sería interesante estudiar si la morfología por sí misma podría ser un factor predictivo de mal pronóstico independiente para los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Sra. Evelyn Quintero: por su valiosa colaboración en la edición del material fotográfico.

REFERENCIAS

1. Carcangio ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. Cancer 1985;55:805-828.
2. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. Histological typing of thyroid tumors. WHO international histological classification of tumors. 2ª edición. Berlin: Springer Verlag, 1988:9-11.
3. Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol 1988;12:22-27.
4. Ohori NP, Schoedel KE. Cytopathology of high-grade papillary thyroid carcinomas: Tall-cell variant, diffuse sclerosing variant, and poorly differentiated papillary carcinoma. Diagn Cytopathol 1999;20:19-23.
5. Evans HL. Columnar cell carcinoma of the thyroid. A report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. Am J Clin Pathol 1986;85:77-80.
6. Flint A, Davenport RD, Lloyd RV. The tall cell variant of papillary carcinoma of the thyroid gland. Arch Pathol Lab Med 1991;115:169-171.

7. Roque L, Nunes VM, Ribeiro C, Martins C, Soares J. Karyotypic characterization of papillary thyroid carcinomas. Cancer 2001;92:2529-2538.

8. Mai KT, Perkins DG, Yazdi HM, Commons AS, Thomas J, Meban S. Infiltrating papillary thyroid carcinoma. Arch Pathol Lab Med 1998;122:166-171.

9. Cameselle J, Febles C, Cameselle JF, Alfonsín N, Moldes J, Barreiro F. Cytologic clues for distinguishing the tall cell variant of thyroid papillary carcinoma. A case report. Acta Cytol 1997;41:1310-1316.

10. Bocklage T, DiTomasso JP, Ramzy I, Ostrowski Ml. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: Cytologic features and differential diagnostic considerations. Diagn Cytopathol 1997;17:25-29.

11. Vickery AL Jr, Carcangiu ML, Johannessen JV, Sobrinho-Simoes M. Papillary carcinoma. Semin Diagn Pathol 1985;2:90-100.

12. Vickery AL Jr. Thyroid papillary carcinoma. Pathological and philosophical controversies. Am J Surg Pathol 1983;7:797-807.

13. Ozaki O, Ito K, Mimura T, Sugino K, Hosoda Y. Papillary carcinoma of the thyroid. Tall cell variant with extensive lymphocyte infiltration. Am J Surg Pathol 1996;20:695-698.

14. Livolsi VA. Papillary neoplasms of the thyroid. Pathologic and prognostic features. Am J Clin Pathol 1992;97:426-434.

15. Pisan T, Giovagnoli MR, Intrieri FS, Veccione A. Tall cell variant of papillary carcinoma coexisting with chronic lymphocytic tyroiditis. A case report. Acta Cytol 1999;43:435-438.

16. Damiani S, Dina R, Eusebi R. Cytologic grading of aggressive and nonaggressive variants of papillary thyroid carcinoma. Am J Clin Pathol 1994;101:651-655.

17. Tscholl-Ducommun J, Hedinger CE. Papillary thyroid carcinomas. Morphology and prognosis. Virchows Arch (Pathol Anat) 1982;396:19-39.

18. Akslen LA, Varhaug JE. Thyroid carcinoma with mixed tall-cell and columnar-cell features. Am J Clin Pathol 1990;94:442-445.

19. Rosai J. Tumors of the thyroid gland. Atlas of tumor pathology. 3rd series. Washington DC. AFIP. 1992.

20. Rosai J. Ackerman's surgical pathology. 8ª edición. St. Louis: Mosby-Yearbook. Inc. 1996:514-525.

21. Gamboa A, Candanedo F, Uribe NO, Angeles A. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. A cytohistologic correlation. Acta Cytol 1997;41:672-676.

22. Johannessen JV, Sobrinho-Simoes M, Tangen KO, Lindmo T. A flow cytometric deoxyribonucleic acid analysis of papillary thyroid carcinoma. Lab Invest 1981;45:336-341.

23. Pilotti S, Collini P, Manzari A, Marubini E, Rilke F. Poorly differentiated forms of papillary thyroid carcinoma: Distinctive entities or morphological patterns? Sem Diagn Pathol 1995;12:249-255.

24. Sauders CA, Nayar R. Anaplastic spindle-cell squamous carcinoma arising in association with tall-cell papillary cancer of the thyroid: A potential pitfall. Diagn Cytopathol 1999;21:413-418.

25. Akslen LA, LiVolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. Cancer 2000;88:1902-1908.

26. Akslen LA. Prognostic importance of histologic grading in papillary Thyroid carcinoma. Cancer 1993;72:2680-2685.

27. Ostrowski ML, Merino MJ. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol 1996;20:964-974.

28. Asa S, Bedard Y. Fine needle aspiration cytology and histopathology in thyroid cancer diagnosis and treatment. Quality Medical Publishing. Inc. 2000.