

# *Carcinoma papilar familiar de tiroides*

Juan Carlos Rojas, Jaime J. Ahumada, Oscar Grisales · Santafé de Bogotá, Colombia

El carcinoma papilar de tiroides es la neoplasia más común de la glándula tiroides; aunque la mayoría de las lesiones son tumores esporádicos, se ha postulado la existencia del carcinoma de tiroides papilar familiar como una entidad distinta. El número de informes sobre esta entidad es escaso, y por lo general se encuentra acompañada de síndromes diferentes como el de la poliposis adenomatosa familiar del colon. En este trabajo se presentan tres casos de sexo femenino en una misma familia, que sugieren la característica hereditaria de este carcinoma, sin relación con síndromes adicionales, y se hacen algunas consideraciones sobre los factores etiológicos, diagnósticos y pronósticos (*Acta Med Colomb* 2000;25:156-159).

**Palabras clave:** carcinoma papilar familiar de tiroides, poliposis múltiple familiar del colon.

## Introducción

El carcinoma papilar de tiroides (CPT) es la neoplasia más común de la glándula tiroides; aunque la mayoría de las lesiones son tumores esporádicos, se ha postulado la existencia del carcinoma de tiroides papilar familiar como una entidad distinta. El número de informes sobre esta entidad es escaso. En este trabajo se presentan tres casos en una misma familia que sugieren la característica hereditaria de este carcinoma.

## Informe de los casos

### Caso 1

Mujer de 30 años, quien consultó por presentar lesión nodular en la región cervical, la cual en la gammagrafía de tiroides se demuestra como hipocaptante; se le practicó lobectomía izquierda en enero de 1994, con resultado de anatomía patológica de "carcinoma papilar variedad folicular con áreas de patrón clásico e invasión focal a la cápsula tiroidea". La lesión tumoral midió 1,3x1x1 cm. Se completó la tiroidectomía tres meses después, demostrándose focos pequeños de carcinoma papilar de tiroides con dos ganglios de la cadena yúgulo-carotídea comprometidos por tumor; no se observó tumor macroscópico. La paciente no recibió terapia complementaria con yodo radiactivo, I-131; en el seguimiento la paciente recibe tratamiento con levotiroxina y permanece asintomática.

### Caso 2

Mujer de 47 años de edad, hermana mayor de la paciente anterior, quien en agosto de 1995 presentó nodulación en la región cervical izquierda la cual en la gammagrafía de tiroides se reveló como una zona fría en el polo superior del lóbulo izquierdo. De esta lesión se tomó citología aspirativa la cual fue reportada como negativa para malignidad; sin embargo, en septiembre de 1996 se le realizó lobectomía izquierda con biopsia por congelación informada como CPT; no se informó el tamaño de la lesión tumoral. Se

completó la tiroidectomía con informe definitivo de carcinoma papilar variedad folicular con invasión a la cápsula del órgano. En el lóbulo derecho se encontró un foco de carcinoma de 0,6 cm. Dos meses más tarde recibió terapia con 150 mCi de I-131 y el recorrido practicado una semana después demostró concentración exclusiva en un remanente en línea media del cuello, sin captaciones adicionales. En el seguimiento la tiroglobulina ha permanecido por debajo de 5,5 ng/ml, con adecuada supresión de TSH mediante hormona tiroidea y sin evidencia clínica de recidiva tumoral.

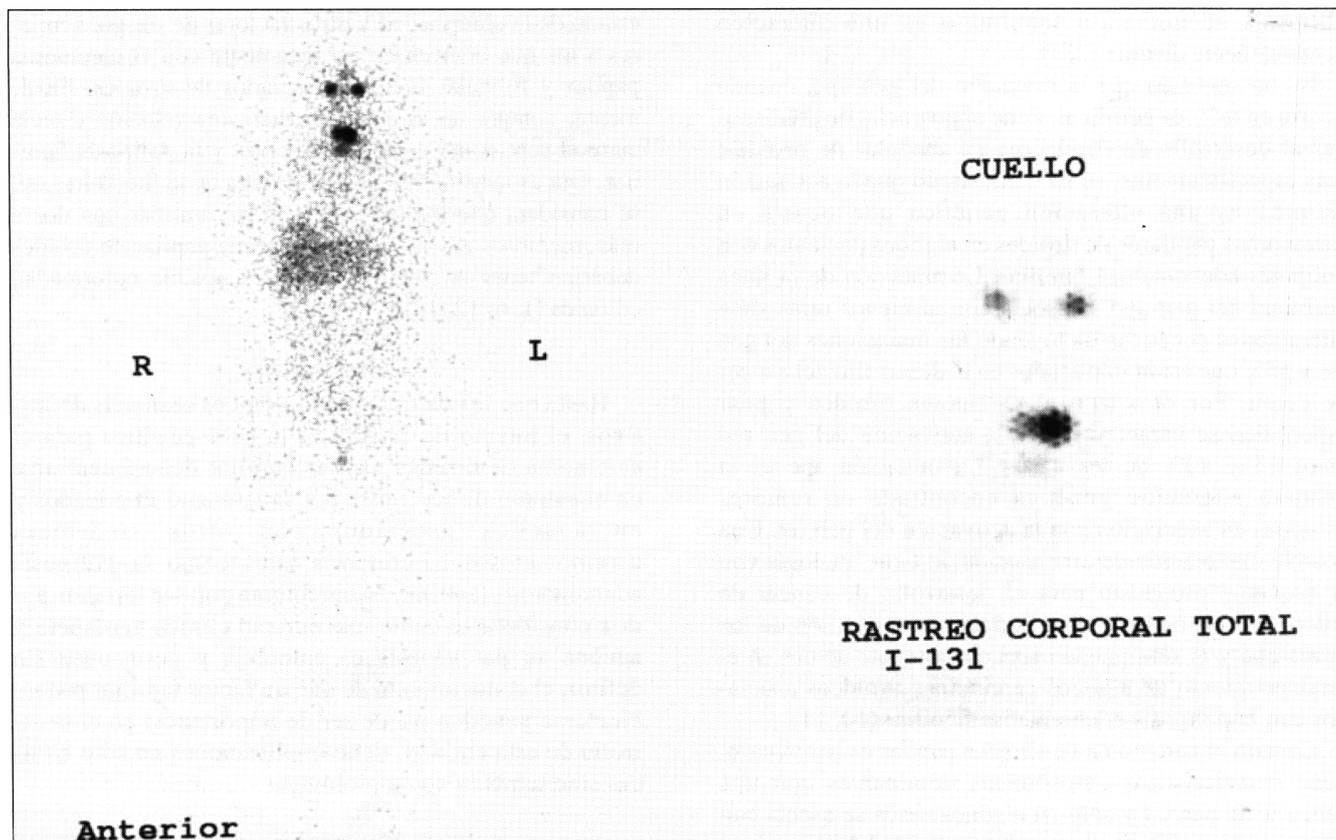
### Caso 3

Mujer de 39 años, hermana de las dos pacientes previamente descritas, presentó nodulación en la región anterior izquierda del cuello. La gammagrafía tiroidea reveló un área hipocaptante en el polo inferior del lóbulo izquierdo. En abril de 1999 se le practicó lobectomía izquierda, con biopsia por congelación informada como CPT en lesión nodular de bordes mal definidos, con diámetro mayor de 2,7 cm. Se completó la tiroidectomía en el mismo acto quirúrgico y el informe definitivo anota carcinoma papilar bien diferenciado del lóbulo izquierdo de la tiroides con infiltración a la cápsula y dos focos microscópicos de carcinoma papilar en el lóbulo derecho. Pasadas seis semanas recibió 150 mCi de I-131, y el recorrido posterior demostró mínimo remanente cervical anterior sin evidencia de captaciones anormales de radiotrazador. Actualmente recibe terapia de supresión con hormona tiroidea.

En ninguna de estas pacientes se encontraron antecedentes de exposición a radiación ionizante. Dada la relación del carcinoma papilar familiar con la poliposis adenomatosa del colon, se investigó sintomatología digestiva del tracto gastrointestinal inferior, sin encontrarse.

---

Dr. Juan Carlos Rojas: Residente IV de Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Cancerología; Dres. Jaime J. Ahumada y Oscar Grisales: Asociación Nuclear Diagnóstica, Medicina Nuclear, Clínica Palermo. Santafé de Bogotá.



**Figura 1.** Recorrido corporal total y toma de cabeza y cuello de la paciente, realizados a los ocho días de administrada la terapia de I-131. Se observa la concentración del yodo radiactivo en el remanente tiroideo.

Adicionalmente, se tuvo conocimiento de que la madre de estas pacientes había fallecido 15 años antes debido a metástasis sistémicas (pulmón y cuero cabelludo) de un "tumor en la tiroides". No fue posible obtener la documentación correspondiente.

### Discusión

El carcinoma de la glándula tiroides es una de las enfermedades malignas más frecuentes del sistema endocrino y puede ocurrir en forma esporádica o bien como un desorden familiar siendo el más conocido el carcinoma medular (1). El CPT casi siempre se presenta esporádicamente excepto por reportes de grupos familiares que se han expuesto a radiación o asociado con síndromes hereditarios como la poliposis adenomatosa familiar del colon o hamartomas múltiples, raramente en gemelos homocigóticos y en algunos grupos familiares (2-4).

La frecuencia relativa del carcinoma papilar esporádico respecto del familiar es incierta; sin embargo, las observaciones de algunos autores basados en la historia familiar de todos los pacientes con carcinoma papilar de tiroides han revelado que entre 3.5 y 10.5% va a tener otro familiar en primer grado afectado (2,4, 6, 7). Se ha definido el carcinoma papilar familiar cuando dos o más pacientes relacionados en primer o segundo grado en una familia lo presentan,

considerándose el carcinoma papilar de tiroides familiar clínicamente más agresivo que la forma esporádica (3, 8, 9). Se ha postulado que el carcinoma de tiroides papilar familiar es un síndrome tumoral hereditario de etiología desconocida. Cuando es hereditario el CPT tiene dominancia autosómica con penetrancia parcial y no se asocia de manera consistente con otras neoplasias malignas (9). Los casos descritos son raros y por lo tanto los estudios de linaje genético no han sido aplicados extensamente en este trastorno (2, 3). Los estudios de Lote en 1980, en el norte de Noruega, demostraron una mayor agresividad con invasión más frecuente de los ganglios linfáticos que en los casos esporádicos. Concluyen que algunos factores genéticos pueden predisponer a los pacientes para desarrollar este tipo de síndrome, y que la elevada incidencia local puede ser debida a la interacción entre genes susceptibles y factores ambientales (5).

La poliposis adenomatosa familiar del colon se ha establecido plenamente como un síndrome tumoral hereditario que, adicionalmente, se ha asociado epidemiológicamente con el carcinoma papilar de tiroides; la poliposis adenomatosa es causada por una mutación de las líneas germinales de los genes de la poliposis adenomatosa del colon que se localizan en la región 5q21. No se conoce si el carcinoma papilar familiar es una variante fenotípica de la

poliposis adenomatosa familiar o es una alteración genéticamente distinta (2, 8).

Se ha sugerido que la mutación del gen *apc*, cuando ocurre en la línea germinal, tiene el potencial de predisponer al desarrollo de carcinoma no medular de tiroides; más específicamente, se ha demostrado que la activación *ret/ptc1* es una alteración genética que ocurre en carcinomas papilares de tiroides en algunos pacientes con poliposis adenomatosa familiar. La mutación de la línea germinal del gen *apc* se asocia con al menos otras siete alteraciones genéticas incluyendo las mutaciones del gen *ras* y *p53*, que están implicados en el desarrollo del cáncer de colon. Por otro lado el carcinoma tiroideo papilar esporádico se caracteriza por la activación del gen *ret* entre 25 y 40% de los casos. La mutación *apc* es la primera alteración genética encontrada en tumores tiroideos en asociación con la activación del gen *ret*. Una posible explicación de esta asociación tiene analogía con el esquema propuesto para el desarrollo de cáncer de colon, las dos mutaciones -es decir, la activación de los genes *apc* y el *ret*- pueden secuencialmente actuar en el establecimiento de algunos carcinomas tiroideos asociados con la poliposis adenomatosa familiar (10, 11).

Cuando el carcinoma de tiroides papilar es hereditario, tiene características autosómicas dominantes con una penetrancia parcial y sólo en algunos casos se asocia con otras neoplasias. Se ha observado que la edad de inicio es la tercera década y la relación entre los géneros masculino y femenino es de 1:2, y algunas veces puede ser más agresivo que el carcinoma de tiroides esporádico, demostrando, además, como en los casos presentes, mayor grado de multicentricidad (4, 6). La etiología genética aún no ha sido identificada plenamente aunque el clonaje posicional de estos genes es ahora posible y está siendo investigado por varios grupos. De esta manera y con base en la revisión de los informes de carcinoma papilar familiar se sugiere la presencia de dos subgrupos: uno, como síndrome de carcinoma papilar asociado con poliposis múltiple, y el otro, como un carcinoma papilar familiar libre de desórdenes asociados (12).

Revisando la literatura, y habiéndose planteado las consideraciones anteriores, algunos autores han sugerido las siguientes recomendaciones clínicas: todos los pacientes con CPT, especialmente los jóvenes, deberían ser interrogados cuidadosamente, debido a que en un porcentaje no despreciable de los casos pueden tener un familiar afectado. Cuando dos o más miembros en una familia tienen CPT todos los familiares en primero y segundo grado deberían tener un examen de cuello, incluyendo palpación tiroidea y ultrasonido si se considera necesario, obviamente, tratando de no despertar actitudes cancerofóbicas que harían más daño que bien. Debido a que la multifocalidad es frecuente la tiroidectomía total es lo recomendado; y aunque se ha mencionado la mayor agresividad de la modalidad familiar, se recomienda un enfoque y tratamiento acordes con el

estado de la enfermedad y otros factores de riesgo, similares a los que ocurren espontáneamente con el carcinoma papilar y folicular bien diferenciados de tiroides. Finalmente, aunque no se ha observado una relación directa entre el carcinoma papilar de tiroides y la poliposis familiar, esta asociación ha sido informada en la literatura; así, se considera que los miembros de las familias con dos o más miembros afectados de carcinoma papilar de tiroides deberían tener un seguimiento para posible enfermedad colónica (1, 6, 12, 13).

### Conclusión

Hasta que los datos epidemiológicos sean más definitivos, el intento de establecer la base genética para el carcinoma de tiroides papilar familiar deberá centrarse en el estudio de los genes potencialmente implicados y en aquellos asociados con otros síndromes carcinomatosos hereditarios tales como la poliposis adenomatosa familiar. El carcinoma papilar familiar podría considerarse como una entidad clínica verdadera y aunque su patogénesis es compleja y permanece sin definir, el conocimiento de que un factor familiar probablemente genético puede ser de importancia en el desarrollo de esta entidad, tiene implicaciones no sólo clínicas sino también epidemiológicas.

### Summary

Papillary carcinoma of the thyroid (PTC) is the most prevalent malignancy of the thyroid gland. Although the majority of lesions are sporadic tumors, an established relationship exists between familial adenomatous polyposis and PTC. Moreover, some authors postulate the existence of familial PTC as a distinct entity. Evidence for this is limited, however, there being few well characterized descriptions of pedigrees with high prevalence of PTC. In this article three cases of papillary carcinoma of the thyroid are presented who belong to the same family, all of them of the feminine gender, and not affected by the familial adenomatous polyposis syndrome. Some considerations are made about the etiology, diagnosis and prognosis.

Key words: familial papillary thyroid carcinoma, familial multiple polyposis of the colon.

### Referencias

1. Lupoli G, Vitale G, Caraglia M, Abbruzzese A, Tagliaferri, Blanco A. Familial papillary microcarcinoma: a new clinical entity. *Lancet* 1999; **353**: 637-639.
2. Fagin JA. Editorial: Familial Nonmedullary thyroid carcinoma- The case for genetic susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**:342-344.
3. Malchoff CD, Sarfarazi M, Tendier B, Forouhar F, Whalen G, Malchoff DM. Familial papillary thyroid carcinoma is genetically distinct from familial adenomatous polyposis coli. *Thyroid* 1999; **9**(3):247-252.
4. Grossman R, Tu Sh, Duh Q, Siperstein A, Novosolov F, et al. Familial nonmedullary thyroid cancer. An Emerging entity that warrants aggressive treatment. *Arch Surg* 1995; **130**:892-897.
5. Lote K, Andersen K, Nordal E, Brennhovd IO. Familial occurrence of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1980; **46**:1291-1297.

6. **Kraimps J, Bouin-Pineau M, Amati P, Mothes D, Bonneau D, Barbier J.** Familial papillary carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1997;**121**:715-718.
7. Two families with an autosomal dominant inheritance pattern for papillary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:345-348.
8. **Takami H, Ozaka O, Ito K.** Familial Nonmedullary thyroid cancer. *Arch Surg* 1995;**131**:676.
9. **A Malchoff CD, Malchoff DM.** Familial nonmedullary thyroid carcinoma. *Semin Surg Oncol* 1999;**16**(1): 16-18.
10. **Cetta F, Chiappetta G, Melillo R, Petracci M, Montalto G, Fusco A.** The ret/ptc1 oncogene is activated in familial adenomatous polyposis-associated thyroid papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**:1003-1006.
11. **Ain KB.** Papillary thyroid carcinoma: etiology, assessment, and therapy. In: Burman KD, ed. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1995;**24**:711-760.
12. **Phade V, Lawrence W, Max M.** Familial papillary carcinoma of The thyroid. *Arch Surg* 1981;**116**:836-37.
13. **Loh KC.** Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series. *Thyroid* 1997;**7**:107-113.