



## IV CONGRESO VIRTUAL HISPANOAMERICANO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

*Presentación*

*Volver al  
Índice*

*Volver al  
Inicio*

Conferencia Invitada:

"TUMORES INFRECUENTES DE  
LA GLÁNDULA TIROIDES"

**Clara S. Heffess, M.D.**

Chief Endocrine Division

Armed Forces Institute of Pathology

6825 16th St. N.W.

Building 54 Room G066-9

Washington, D.C. 20306-6000, USA

### TERATOMAS

Los teratomas son tumores que se originan en las células germinales y están compuestos de tejidos derivados de las tres capas germinales; ectodermo, mesodermo y endodermo.

Estos tumores son más comunes en las gonadas, región sacrococcigea, mediastino y en la región de la glándula pineal. También pueden ocurrir en la zona del cuello y pueden envolver la glándula tiroides. Debido a que en la literatura, no existía un criterio definido de clasificación de los mismos en diferentes categorías

tales como benignos, inmaduros y malignos, el AFIP efectuó un estudio en el cual se estableció la siguiente clasificación. Los tumores fueron separados en 3 categorías:

- ≈ Benignos: Estos tumores contienen solamente elementos maduros (GRADO 0).
- ≈ Inmaduros: Cuando los tejidos identificados se asemejan a los del embrión, generalmente tejido neuroectodérmico inmaduro formando tubos o rosetas y estos fueron divididos en 3 grados para poder separar los teratomas inmaduros de los malignos. Esto se efectuó modificando la clasificación de los teratomas de ovario y sacrococcigeos.

Inmaduros:

- ≈ Grado 1: limitación del grado de inmadurez, con presencia de tejido embrionario solamente visible en un campo microscópico de bajo aumento (objetivo 4x con un ocular 10x, usando un microscopio Olympus BH40).
- ≈ Grado 2: > de 1 pero < de 4 campos de focos de tejido inmaduro a bajo aumento
- ≈ Grado 3: > de 4 campos de focos de tejido inmaduro a bajo aumento, junto a la presencia de mitosis y atipia celular.

Con esta clasificación, los tumores de Grado 0, fueron designados como benignos; los tumores de Grado 1 y 2, fueron designados como inmaduros, y los tumores de Grado 3, fueron considerados malignos. En este estudio de 30 pacientes, habían 15 mujeres y 15 varones, con una edad promedio de 12.4 años (recién nacidos-

56 años). Solamente dos pacientes tenían 50 y 56 años de edad. De acuerdo a las edades se crearon dos grupos: 18 pacientes correspondían al grupo de neonatos e infantes (neonatos a 2 años de edad) y 12 pacientes en el segundo grupo en que la edad variaba de 13 años de edad a 56 años de edad (promedio de 30 años de edad). La edad promedio a la presentación fue mayor para las mujeres que los varones (16 años vs. 7 años). Desde el punto de vista estadístico esta diferencia no fue significativa ( $P=0.157$ ).

Todos los pacientes consultaron por la presencia de una masa en el cuello, y un caso fue más complicado debido a la presencia del cordón umbilical rodeando el cuello (feto muerto). Los pacientes tenían dificultades para respirar, presentando disnea y estridor.

Algunos pacientes tenían estudios tales como ultrasonido o scan de la glándula tiroides antes de la cirugía. Cuatro pacientes tenían un nódulo frío tiroideo, y en otros tres pacientes la alteración en la glándula tiroides era difusa.

## MACROSCOPIA

El tamaño de los tumores varía de 2-13 cm de diámetro. La superficie externa de los tumores era bosalada o lobulada, la consistencia era blanda a firme y eran quísticos. Los bordes eran bien circunscriptos o infiltrativos. La superficie al corte era multiloculada, con un contenido cremoso o necrótico variable. Tejido cerebral fue identificado en varios casos, y también se observó áreas pigmentadas de color negro. Cartilago y hueso también fue identificado.

## MICROSCOPIA

Estos tumores presentaron numerosos tipos de tejidos y se identificaron varios patrones de crecimiento en un mismo tumor. Los espacios quísticos estaban revestidos de epitelios diferentes: escamoso, epitelio columnar ciliado pseudoestratificado, epitelio transicional y glandular. La presencia de piel estaba asociada con estructuras pilosebáceas. Hemos observado tejido pancreático en dos casos, tejido hepático en otros dos casos y tejido pulmonar. Todos los tumores tenían un componente neural que consistía de elementos gliales maduros, plexo coroideo, retina y elementos neurales primitivos. Estos últimos estaban compuestos de células de pequeño y mediano tamaño con núcleos hipercromáticos densos acompañados de mitosis, formando estructuras similares a las rosetas o con un patrón de crecimiento difuso. El tejido neural en nuestros casos fue considerado maduro en 7 casos (GRADO 0), predominantemente maduro en 14 casos (GRADO 1 y 2), y predominantemente o exclusivamente inmaduro o maligno en 4 casos (GRADO 3). Cartilago, hueso, músculo estriado y liso, tejido adiposo y tejido conectivo mixoide se observaron en muchos casos. En las secciones en que se visualizaba hueso, se observó también médula ósea. Parenquima tiroideo fue detectado en 24 casos ya sea rodeando al teratoma o entre los tejidos. Es interesante de hacer notar, que en los casos en que el parenquima tiroideo no se visualizó (6 casos), los teratomas fueron clasificados como inmaduros o malignos.

## INMUNOHISTOQUIMICA

En todos los casos en que se efectuaron estudios inmunohistoquimicos, los tejidos reaccionaron con los marcadores respectivos. Los tejidos inmaduros reaccionaron con una variedad de marcadores que incluyen: Proteina S100, proteina acidica glial fibrilar, NSE y la proteina del neurofilamento. La cromogranina se observo en los islotes pancreaticos, alfa-fetoproteina en el parenquima hepatico, desmina en las areas de musculo esquelatico. El Myo D1, fue reactivo en areas mesenquimales inmaduras, incluyendo tejido primitivo de diferenciacion muscular.

## TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Excepto por 2 casos en que un feto nacio muerto y otro que fallecio a la hora de nacer, el resto de los pacientes tuvieron tratamiento quirurgico inicial. Ademas, los pacientes con diagnostico de malignidad (5), dos pacientes fueron tratados con quimioterapia, dos con radiation y uno con una combinacion de ambos. Cuatro (4) pacientes , fueron perdidos sin poder obtener un seguimiento. El numero de pacientes con seguimiento adecuado fueron 26, de los cuales 18 pacientes se encontraban bien con un promedio de seguimiento de 17 años, 5 patients fallecieron en el dia del parto como resultado de compresion traqueal y falta de desarrollo normal del cuello, pero sin evidencia de metastasis, y 3 pacientes fallecieron debido a la agresividad del tumor (seguimiento promedio de 1.7 años), con metastasis pulmonares o recurrencia local. Los 3 pacientes que fallecieron eran adultos con teratomas malignos. Un cuarto paciente en esta categoria se encontraba vivo sin evidencia de enfermedad despues de 11.1 años y con un teratoma que tenia metastasis en los ganglios

mediastínicos y pulmon, detectado 3 meses después de la presentación, y fue tratado con una combinación de radioterapia y quimioterapia.

## CORRELACION CLINICOPATOLOGICA

Es importante la correlación entre la edad a la presentación y la histología. Los neonatos e infantes tenían una preponderancia de teratomas inmaduros (GRADO 1 y 2) sobre los maduros. No se observaron teratoma malignos. Entre los niños y adultos, había una preponderancia de teratomas malignos (GRADO 3), sobre los maduros con ausencia de teratomas inmaduros.

Estas diferencias estaban reflejadas en los resultados clínicos de los diferentes grupos de acuerdo a la edad. Por ejemplo, entre los 17 neonatos e infantes 5, (29.4%), fallecieron como resultado de la compresión traqueal pero ninguno falleció por diseminación tumoral. En contraste las 3 muertes entre los 9 adultos y niños (33.3%), ocurrieron como resultado de recurrencia o metástasis.

Los pacientes que tenían una masa en el cuello y síntomas tales como estridor y dificultad respiratoria, al igual que aquellos pacientes con tumores de un tamaño mayor de 5 cm tuvieron una supervivencia más corta.

Los tumores que tenían elementos inmaduros o maduros histológicamente, no metastatizaron en contraste con el grupo de teratomas malignos.

Un teratoma cervical se considera como teratoma tiroideo cuando el tumor ocupa parte de la glándula, o

bien hay una continuidad directa entre el tumor y la glandula tiroides, o un teratoma cervical esta acompañado con ausencia total de la glandula tiroides. Esta ultima circunstancia se ha explicado de la siguiente manera: Lo mas probable es que la glandula tiroides haya sido totalmente reemplazada por el tumor, o que el tumor se desarrollo en el anlage tiroideo con falta de progresion en la formacion de una glandula tiroides madura. Especificamente, nosotros consideramos un teratoma tiroideo, si tejido tiroideo normal se encuentra dentro del tumor o en contiguidad con la masa tumoral o si el tumor esta localizado en la parte anterior del cuello en el cual la glandula tiroides no se ha podido identificar. Como podran observar el origen de un teratoma tiroideo es arbitrario, y en algunos casos en que tejido tiroideo se encuentra adyacente a un teratoma, no se puede discernir con seguridad si por ejemplo el teratoma se origina en los tejidos blandos e invade la glandula tiroides o bien representa un componente del teratoma. La mayoría de los teratomas tiroideos se reconocen como tal, basados en la clinica y la patologia. A nivel clinico particularmente en los neonatos, el diagnostico diferencial incluye: el hygroma quistico, el quiste del conducto tirogloso, y los quistes branquiales.

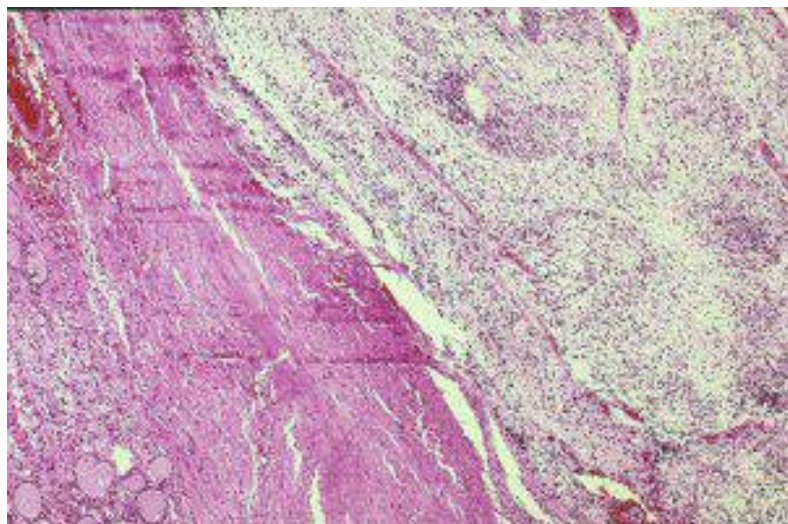


Fig. 1 Teratoma maduro, elementos neurales

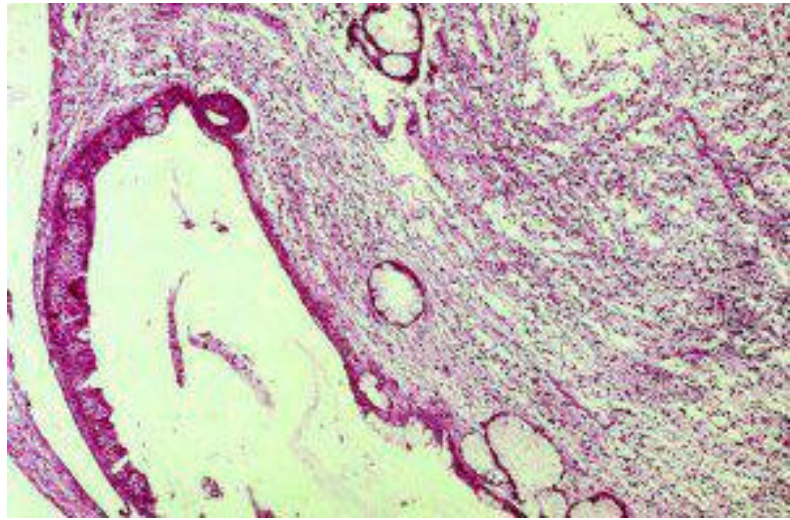


Fig. 2 Teratoma maduro

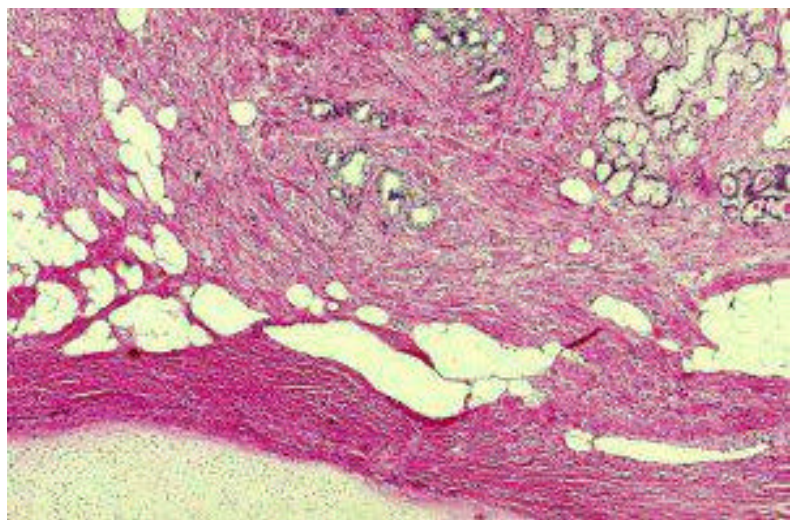


Fig. 3 Teratoma maduro

## BOCIO DISHORMONOGENETICO

Los bocios dishormonogeneticos son hiperplasias determinadas geneticamente debido a defectos enzimaticos durante la sintesis de la hormona tiroidea. La prevalencia de la enfermedad en USA y Europa es de 1 en 30.000-50.000 nacidos vivos.

El BD es la segunda causa mas frecuente de hipotiroidismo congenito permanente, seguido de las disgenesias ( aplasia, hipoplasia, o ectopia). Se conocen 5 defectos enzimaticos los cuales producen un error metabolico en la sintesis de la hormona



tiroidea, y como consecuencia un aumento de la hormona TSH causando un bocio compensatorio. Debido a las alteraciones nodulares hiperplásicas en el parénquima tiroideo, es importante el reconocimiento de la enfermedad, para evitar un diagnóstico erróneo tumoral inexistente en la mayoría de los casos.

Clinicamente un bocio es considerado dishormonogénico si es familiar en un área no endémica, si está asociado con sordera (síndrome de Pendred), congénito, o se presenta en la infancia, o adolescencia con hipotiroidismo/cretinismo, o recurrente después de la tiroidectomía. El BD puede ocurrir a cualquier edad, pero predomina en los jóvenes, y en general el bocio y el hipotiroidismo aparecen antes de los cambios histológicos. Los pacientes presentan a la consulta debido a un agrandamiento tiroideo y el laboratorio ratifica la presencia del hipotiroidismo.

## PATOLOGIA

La glándula tiroides está aumentada de tamaño, es multinodular y asimétrica. Focos degenerativos con hemorragia, fibrosis y quistes son comunes de observar. Histológicamente, la alteración del parénquima es difusa. Los nódulos hiperplásicos varían en celularidad, arquitectura dentro de un mismo nódulo y entre los múltiples nódulos. Los nódulos tienden a ser celulares y sólidos, pero otros patrones histológicos pueden observarse. Áreas trabeculares, insulares, papilares, y alteraciones mixoides se observan frecuentemente. La fibrosis internodular tiende a ser marcada en muchos casos, resultando en irregularidades en la periferia de los nódulos,

simulando invasión capsular. Las anomalías nucleares son constantes y de dos tipos: los núcleos pueden ser irregulares en su forma e hiperclomáticos, o también pueden ser vesiculares. Los núcleos hiperclomáticos abundan en el tejido internodular. Mitosis son raras. Los folículos aparecen como espacios redondeados o alargados, sin presencia de coloides (muy característico), o bien escaso coloides, pálido y acuoso. La marcada disminución de coloides es un elemento constante en el parénquima tiroideo. Muy raramente se observan carcinomas, ya sea papilar (microscópico) o folicular en estos casos.

Las células foliculares reaccionan intensamente con la tiroglobulina y no se observa reacción con la calcitonina. Debido a la celularidad y patrones histológicos de los nódulos, se diagnostican en forma equivocada carcinomas papilares, foliculares, medulares o anaplásticos.

Para un diagnóstico certero se necesita la confirmación bioquímica, pero la presentación clínica, y la patología siempre sugieren la posibilidad del diagnóstico. También es necesario recordar, que en los casos de disfunción tiroidea, el hipotiroidismo puede ser severo con cretinismo, o bien el paciente puede ser clínicamente eutiroideo en los casos no severos. En los casos BD se han encontrado 5 deficiencias o defectos enzimáticos. Ellos consisten en (1) un defecto en el transporte de yodo, (2) defecto en la organificación del yodo, (3) un defecto en la unión de la yodotirosina, (4) un defecto en la yodotirosina dehalogenasa, (5) un defecto en la secreción de las yodoproteínas. En la mayoría de los casos el defecto se transmite como un defecto autosómico recesivo.

Características histológicas para el diagnóstico incluyen:

- Nódulos marcadamente celulares, con un patrón de crecimiento sólido o microfolicular.
- Proceso que envuelve la glándula en su totalidad con ausencia de parénquima normal entre los nódulos.
- Atipia nuclear marcada.
- Concentración de los núcleos hipercromáticos atípicos en el tejido internodular.
- Ausencia marcada de coloide, o bien presencia de un coloide acuoso.
- Fibrosis marcada entre los nódulos.

Estos cambios histológicos sugieren la presencia del BD, incluso ante la ausencia de confirmación clínica o bioquímica. Cambios histológicos similares se pueden observar en pacientes tratados con el propiltiouracil por un tiempo prolongado, también ocurren bocios iatrogénicos en infantes luego de la administración de agentes antitiroideos, propiltiouracil y yoduro de potasio a las madres.

El BD difiere notablemente de los bocios nodulares endémicos por la falta de coloide, un grado menor de procesos degenerativos, y la presencia de la atipia nuclear. La administración sistémica de yodo radioactivo con el propósito de tratamiento, puede producir cambios similares, pero la atipia nuclear está distribuida en forma difusa y uniforme sin predilección de las áreas internodulares.

El problema fundamental que atañe a esta entidad, es la frecuencia errónea de diagnósticos tumorales malignos. Los casos recibidos en consulta, tenían

diagnostico de malignidad, tales como carcinoma papilar, carcinoma folicular y carcinoma medular.

Algunos investigadores postulan que para poder diagnosticar un tumor maligno, la presencia de invasion vascular o capsular debe ser incontrovertible, y la presencia de extension tumoral masiva extra-tiroidea y metastasis distantes son indispensables y facilitan el diagnostico.

Excepto por algunos casos de carcinoma papilar, la mayoría de los casos reportados consisten en la presencia de carcinoma folicular. Esto hace pensar en la posibilidad de que el incremento del TSH sea considerado como un factor etiologico en el desarrollo del carcinoma folicular. Una asociacion entre el TSH y el carcinoma folicular fue sugerida en un estudio epidemiologico que muestra una mayor incidencia de este tipo de tumor en las areas bociosas de Colombia, Argentina y los Estados Unidos.

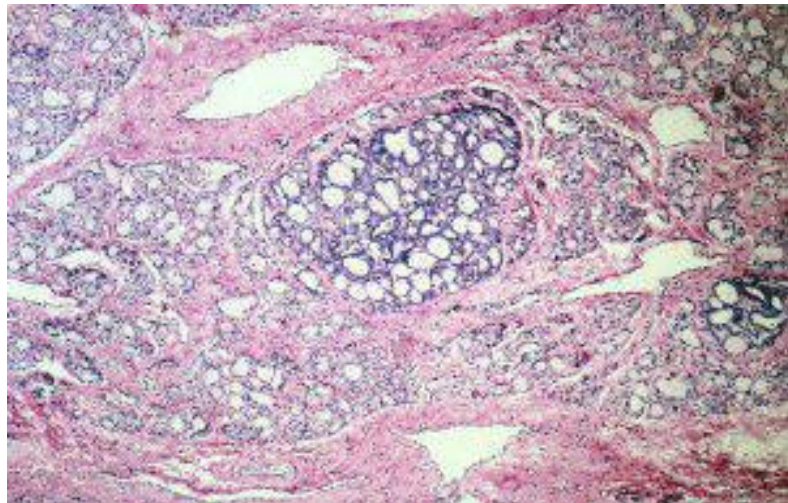


Fig. 4 Tejido tiroideo anormal, se observan múltiples nódulos

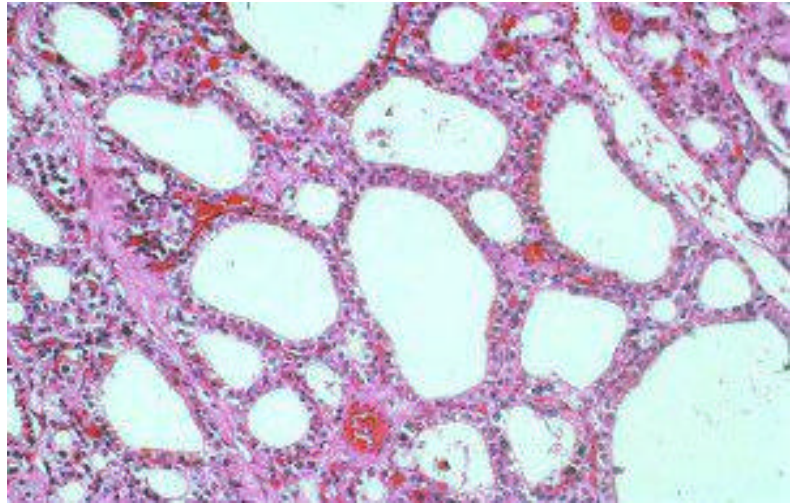


Fig. 5 Ausencia de coloide

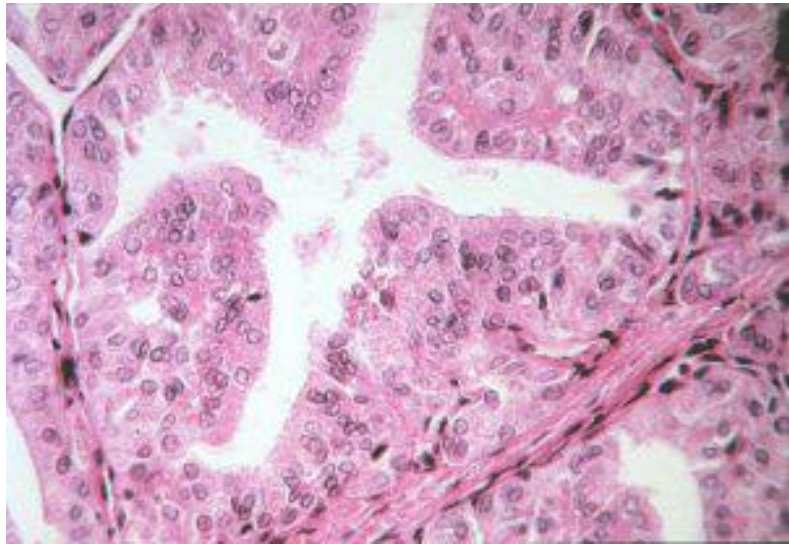


Fig. 6 Hiperplasia marcada, ausencia de coloide

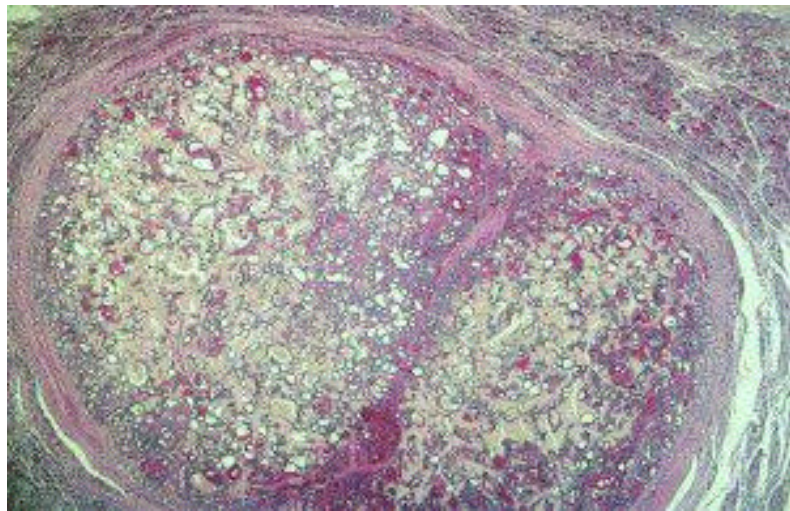


Fig. 7 Nódulo encapsulado

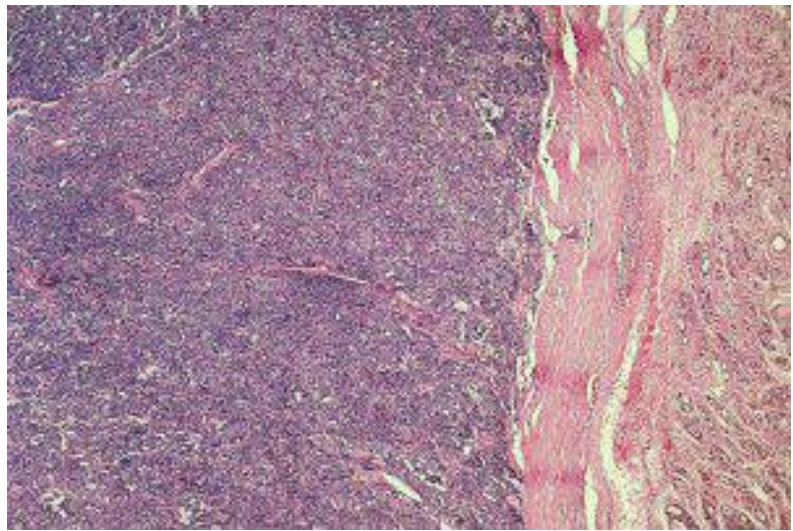


Fig. 8 Nódulo hipercelular encapsulado, se confunde con un tumor folicular

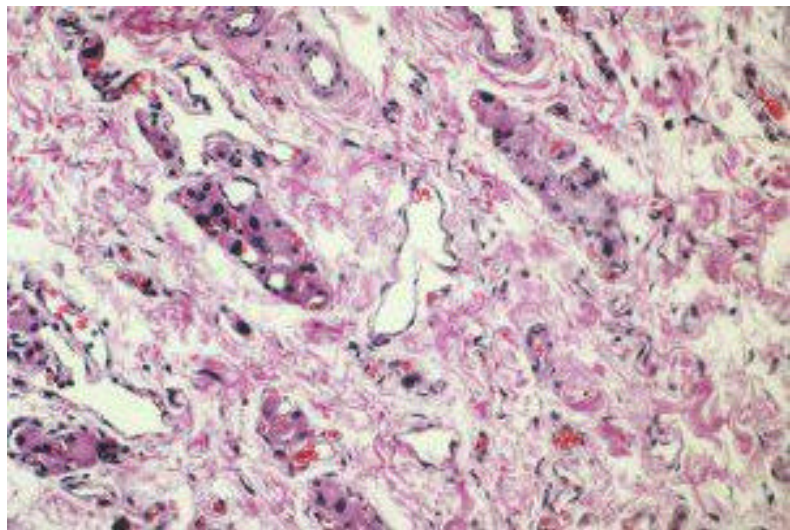


Fig. 9 Fibrosis marcado asociado con atrofia del parénquima tiroideo. Se visualizan núcleos aumentados de tamaño e hipercromáticos.

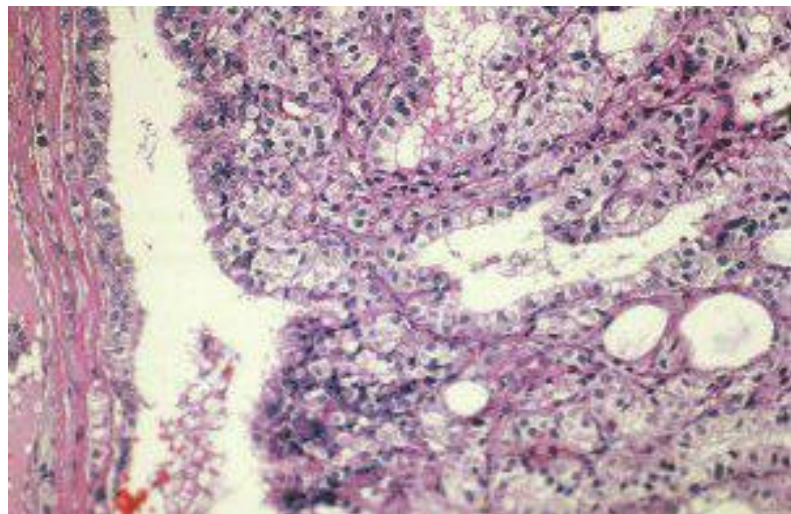


Fig. 10 Este nódulo muestra pseudopapilas y ausencia de coloide. El parénquima fuera del nódulo, muestra núcleos hipercromáticos y aumentados de tamaño.

## CARCINOMA PAPILAR, VARIANTE ESCLEROSA DIFUSA

La variante esclerosa difusa del carcinoma papilar fue descrita inicialmente por Crile and Fisher en 1953, luego por Hazard y Lindsay durante una revision de tumores tiroideos. La variante esclerosa difusa del carcinoma papilar de la tiroides constituye una entidad con características clinicas importantes a la cual se le ha dado muy poca atencion. La incidencia de este tumor es baja cuando se lo compara entre todos los carcinomas papilares, pero no constituye una entidad rara, si el paciente es una mujer joven. Ocurre en niñas, adolescentes y pacientes en la segunda decada de la vida. Muchos medicos e inclusive especialistas en la glandula tiroides, no estan muy familiarizados con esta variante. Lo que ocurre es que la mayoría de los pacientes que tienen este disorder son tratados medicamento por un diagnostico de tiroiditis de Hashimoto, debido al agrandamiento tiroideo bilateral o unilateral y la presencia de anticuerpos antiroideos en el suero.

Lo mas importante es el diagnostico temprano del tumor y con una reseccion completa de la glandula tiroides, para poder obtener una buena sobrevida.

Una característica que atañe a este tumor, es que la deteccion del mismo puede obtenerse con un estudio radiografico de los tejidos blandos del cuello, que muestra una miriada de cuerpos de psamoma.

Desde el punto de vista macroscopico, el patologo, al seccionar el specimen comenta acerca de las características del tejido y la presencia de calcificaciones (como si fueran granos de arena) en la

glandula tiroides.

La histologia es caracteristica, la glandula tiroides exhibe una esclerosis difusa intersticial con una infiltracion linfocitica marcada con centros germinales. Ocasionalmente se han descrito la presencia de nodulos en la glandula tiroides, pero frecuentemente lo que se observa es la presencia de excrecencias papilares con nidos solidos de metaplasia escamosa embebidos en un estroma conectivo denso. Los cuerpos de psamoma son numerosos en o entre la formaciones epiteliales y distribuidos en el parenquima tiroideo a traves de los vasos linfaticos. Ademias, se observan focos tumorales de cancer papilar en el tejido tiroideo. Este tipo de carcinoma generalmente envuelve la capsula de la glandula y tambien tiene tendencia a extenderse a los tejidos blandos del cuello. Este tumor tiende a metastatizar en los ganglios linfaticos cervicales y el pulmon.

El diagnostico preciso de esta entidad es importante en el preoperatorio, los pacientes presentan un bocio difuso que simula otras entidades patologicas, por ello el hallazgo radiografico de los cuerpos de psamoma con estudios radiograficos o ultrasonografia son de suma importancia, ya que en el pasado los pacientes eran tratados por la tiroiditis medicamente y la reseccion quirurgica se efectuaba solamente cuando los ganglios linfaticos del cuello eran prominentes. EL tratamiento recomendado consiste en la reseccion quirurgica de la glandula tiroides junto a una diseccion del cuello modificada por la presencia de metastasis en los ganglios linfaticos. EL pronostico de los pacientes con este tipo de tumor es menos favorable que con otras variantes del carcinoma papilar.



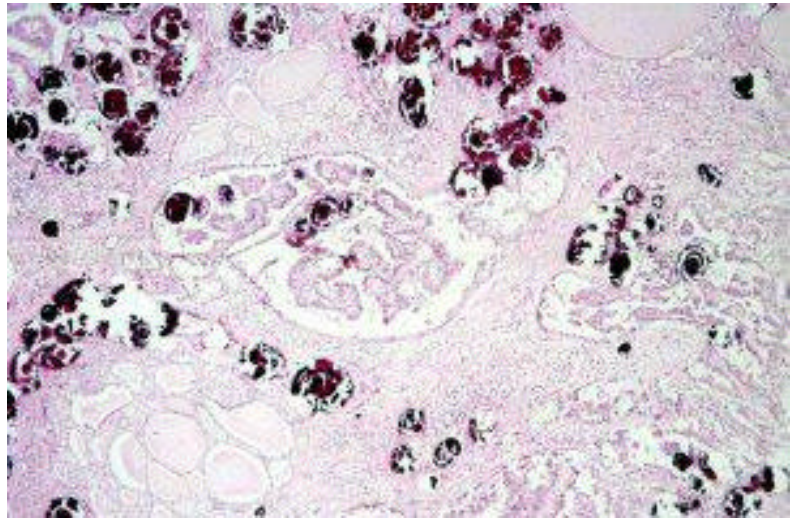


Fig. 11 Se observan numerosos cuerpos de psamoma distribuidos en el parénquima tiroideo.

Muchos de ellos se encuentran adyacentes a focos de carcinoma papilar.

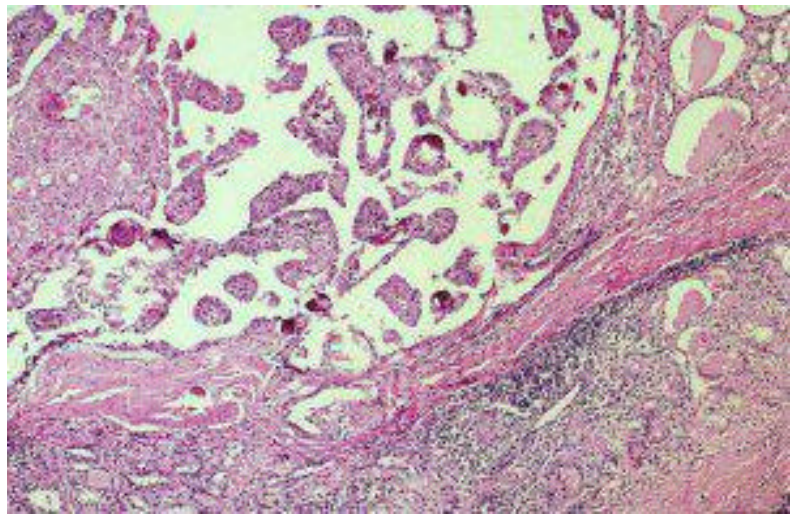


Fig. 12 Esta variedad se caracteriza por tener un fondo de tiroiditis crónica.

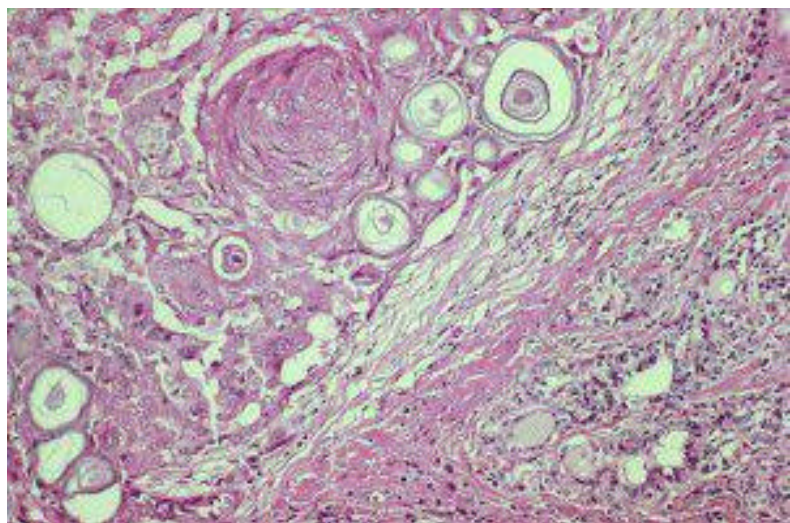


Fig. 13 Metaplasia escamosa, otra característica de éste tumor.

## BIBLIOGRAFIA

1. Thompson LDR, Rosai J, Heffess CS. Primary thyroid teratomas. A clinicopathologic study of 30 cases. *Cancer* 2000;88:1149-1158
2. Vujanic GM, Harach HR, Minic P, Vuckovic N. Thyroid / cervical teratomas in children: immunohistochemical studies for specific thyroid epithelial cell markers. *Pediatr Pathol* 1994;14:369-375
3. Kimler SC, Muth WF. Primary malignant teratoma of the thyroid: case report and literature review of cervical teratomas in adults. *Cancer* 1978;42: 311-317
4. Ghossein RA, Rosai J, Heffess CS. Dyshormonogenetic goiter: A clinicopathologic study of 56 cases
5. Medeiros- Neto G, Gil-Da-Costa MJ, Santos CL, et al. Metastatic thyroid carcinoma arising from congenital goiter due to mutation in the thyroperoxidase gene. *J Clin Endocrinol Metab (United States)*, 1998;83:4162-4166
6. de Lima MA, Gontijo VA, Schmitt FC. [ Immunohistochemical identification of biochemical defect of dyshormonogenetic goiter]. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo (Brazil)*, 1998, 53: 86-90
7. Albareda M, Puig Domingo, Wengrowicz S, et al. Clinical forms of presentation and evolution of diffuse sclerosing variant and insular variant of follicular carcinoma of the thyroid. *Thyroid (United States)* 1998;8: 385- 391
8. Martin-Perez E, Iarranaga E, Serrano P. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid *Eur J Surg (Norway)* 1998;164:713-715