

NEOPLASIAS AGRESIVAS DE TIROIDES: UNA PATOLOGÍA EXCEPCIONAL

REPORTE DE DOS CASOS Y CORRELACIÓN RADIOLÓGICA Y ANATOMOPATOLÓGICA.

Virginia López Barbero ¹, Manuel Navarro Navarro ¹,
Irene Salvador Marí ², Alejandra V. Canon
Galusso ², Elisa Ortega Pastor ², Nicolas Mena Viveros ³,
Roberto García Zornoza ³.

¹ **Servicio de Radiodiagnóstico**, ² **Servicio de Anatomía
Patológica**, ³ **Servicio de Otorrinolaringología**.
Hospital Universitario del Vinalopó, Elche (Alicante).

OBJETIVOS DOCENTES

- Proporcionar una comprensión clara y concisa sobre los tumores agresivos de la glándula tiroides, incluyendo su incidencia, características histológicas, y subtipos reconocidos.
- Comprender cómo diferenciar los tumores agresivos de tiroides de otras neoplasias tiroideas más frecuentes mediante técnicas radiológicas e histológicas.
- Destacar los últimos avances en técnicas de diagnóstico y las estrategias de tratamiento disponibles.

REVISIÓN DEL TEMA

El nódulo tiroideo solitario es una tumoración palpable dentro de una glándula tiroidea normal. Son una entidad con una altísima prevalencia, pero con un riesgo de malignidad global muy bajo (1.5-10%). La inmensa mayoría corresponden a trastornos no neoplásicos (nódulo dominante en un bocio multinodular, quiste simple, foco de tiroiditis) o a neoplasias benignas, como un adenoma folicular. La proporción benignidad/malignidad es 10:1.

- ✓ Los nódulos solitarios tienen más probabilidad de ser neoplásicos que los múltiples.
- ✓ Los nódulos en jóvenes son más frecuentemente neoplásicos que en mayores.
- ✓ Los nódulos en los hombres son neoplásicos con mayor probabilidad que en la mujer.
- ✓ El antecedente de RT en cabeza y cuello aumenta el riesgo de cáncer de tiroides.
- ✓ Los nódulos calientes en gammagrafía tienen más probabilidad de ser benignos que malignos.

Tabla 1. Características epidemiológicas generales de los nódulos tiroideos.

La mayoría de los nódulos malignos se originan del epitelio folicular, siendo el más frecuente el carcinoma papilar, seguido del folicular. Otras neoplasias malignas que pueden originarse en la glándula tiroidea, mucho más infrecuentes, son el carcinoma medular, las metástasis, el carcinoma anaplásico, el linfoma y el sarcoma primario de tiroides.

- ✓ Carcinoma papilar: 85-90% de los casos
- ✓ Carcinoma folicular: 10%
- ✓ Carcinoma de células de Hurtle: <5%
- ✓ Carcinoma medular: <1-3%
- ✓ Carcinoma anaplásico (indiferenciado): <1%
- ✓ Sarcoma primario de tiroides: 0.01-1.5%

Tabla 2. Prevalencia de los distintos tipos de neoplasias tiroideas

Los tumores más agresivos de la tiroides son el **carcinoma anaplásico (CAdT)** y el **sarcoma primario (SPdT)**.

El CAdT suele surgir a partir de una neoplasia tiroidea bien diferenciada, pero puede coexistir con ella o formarse *de novo*. Microscópicamente se puede clasificar en **variantes escamoide o sarcomatoide**. Este último se caracteriza por contener células fusiformes o gigantes, ocasionalmente multinucleadas, similares a los osteoclastos. Las células en huso presentar un crecimiento estoriforme o fascicular, lo que los **hace indistinguibles de un sarcoma verdadero**, por lo que el diagnóstico es complicado.

Los **sarcomas indiferenciados del tiroides** pueden ser primarios, desarrollándose a partir del tejido conectivo, o bien secundarios a radioterapia. Por su presentación y evolución clínica, e incluso por su histología, **se pueden confundir fácilmente con carcinomas anaplásicos de tiroides**.

Tanto los sarcomas como los anaplásicos se presentan como una **tumoración cervical anterior de gran tamaño, de rápido crecimiento, indolora, que debutan con clínica compresiva de la vía aerodigestiva**.

La primera prueba que se realiza ante la sospecha de una neoplasia de tiroides es la ecografía, con posterior punción-aspiración con aguja fina (PAAF) y/o biopsia con aguja gruesa (BAG) para su análisis histológico, y TC/RM para estadiaje y planificación quirúrgica.

Las características ecográficas que nos permiten sospechar la existencia de una neoplasia tiroidea son la **hipogenicidad marcada, los bordes lobulados y mal definidos, con espiculaciones y el mayor eje anteroposterior que transversal**. El tamaño no es un criterio, un nódulo pequeño que presenta estos hallazgos debe ser biopsado.

El tratamiento consiste en resección quirúrgica radical, aunque la resección completa (R0) es muy difícil, ya que ambos presentan un **crecimiento rápido y muy invasivo**. El tratamiento quimioterápico se administra con el objetivo de disminuir la masa tumoral, para evitar la obstrucción de la vía aerodigestiva.

La **tasa de supervivencia en ambos casos es extremadamente baja**, con una supervivencia media de 6 meses y una mortalidad entre el 70-100%, como consecuencia de la obstrucción respiratoria o por complicaciones por las metástasis.

	Ca. Anaplásico	Sarcoma
Terminología	Tumor indiferenciado de tiroides agresivo. Surge de un carcinoma diferenciado, de un bocio multinodular o de novo. Dos subtipos: escamoide o sarcomatoide.	Tumor maligno primario de tiroides no epitelial. Varios subtipos: angiosarcoma, hemangioendotelioma, leiomiosarcoma, fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno (actual sarcoma pleomorfo indiferenciado).
Epidemiología	7 ^a -8 ^a década 3 mujeres : 1 hombre Raro, 1-2% de las neoplasias tiroideas	6 ^a -7 ^a década 3 mujeres : 1 hombre Muy raro, 0.01-1.5% de las NdT.
Presentación	Masa cervical grande, dolorosa, rápido crecimiento. Disnea, disfonía, disfagia. 50% metástasis: pulmón, hueso, cerebro.	
Factores predisponentes	BMN preexistente, radiación en el cuello.	Tumor preexistente, radiación en el cuello.
Anatomía patológica	Deriva de células foliculares del endodermo. No concentra yodo ni produce tiroglobulina. Alto grado de actividad mitótica, con infiltración Importante.	Surge de tejido conectivo, de forma secundaria a radiación, por transformación de un carcinoma diferenciado. Células tumorales con forma de huso, redondas u ovoides, dispuestas en forma de remolino con crecimiento invasivo, con alta actividad mitótica y áreas de necrosis.
Estudios de imagen	Masa tiroidea grande, infiltrante, heterogénea, hipoeoica, con necrosis, hemorragias, calcificaciones.	

Tabla 3. Características generales del carcinoma anaplásico y el sarcoma tiroideo

A continuación, se presentan dos casos de neoplasias agresivas de tiroides diagnosticados recientemente en nuestro hospital:

Caso 1 : varón de mediana edad que acude a Urgencias por masa cervical anterior detectada unos días antes. No compromiso de vía aérea o digestiva. Asintomático. Gran bebedor y fumador de 20 paquetes-año.

Exploración física: bocio visible. Ambos lóbulos tiroideos aumentados de tamaño, pétreos, adheridos a planos profundos.

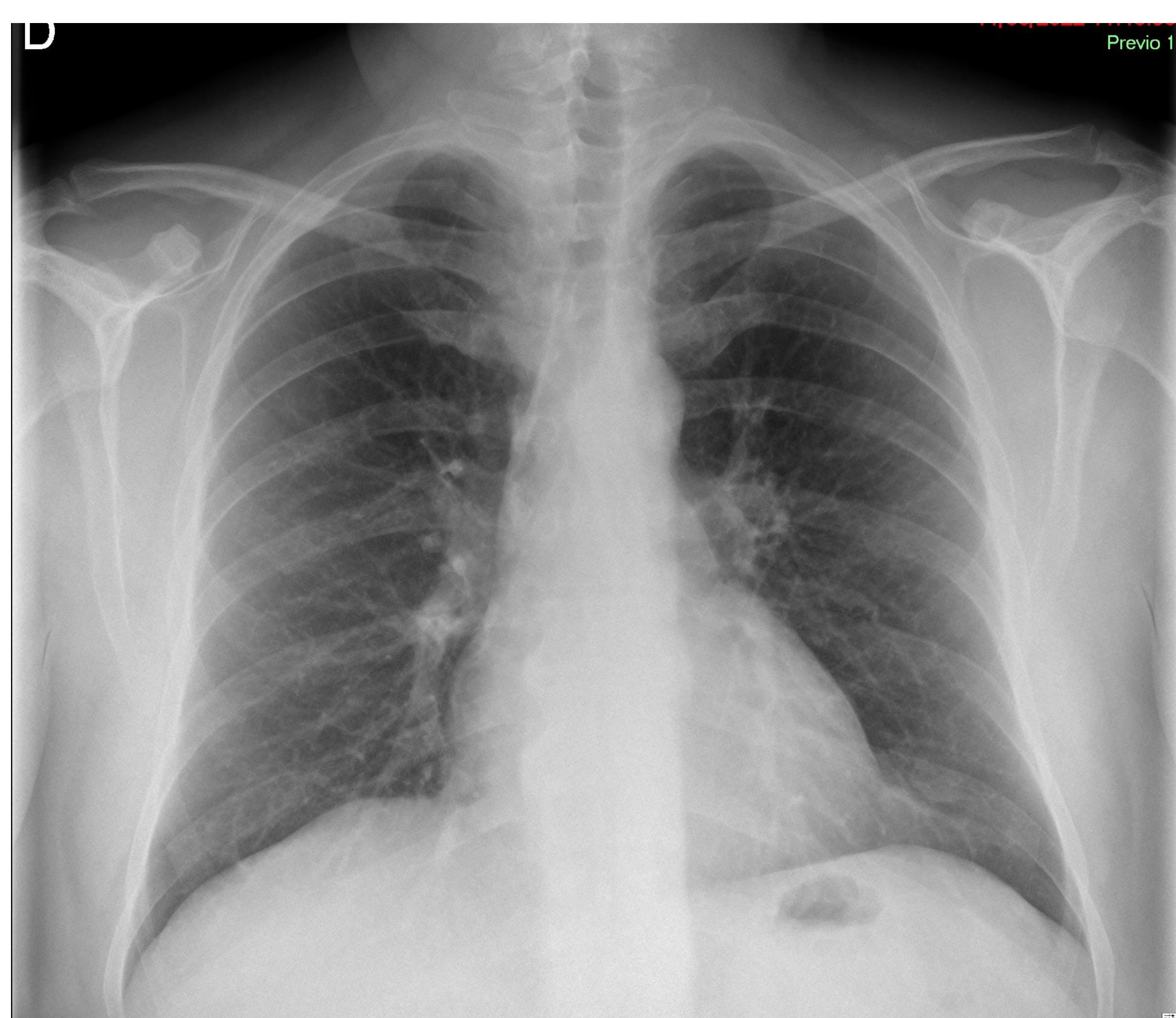
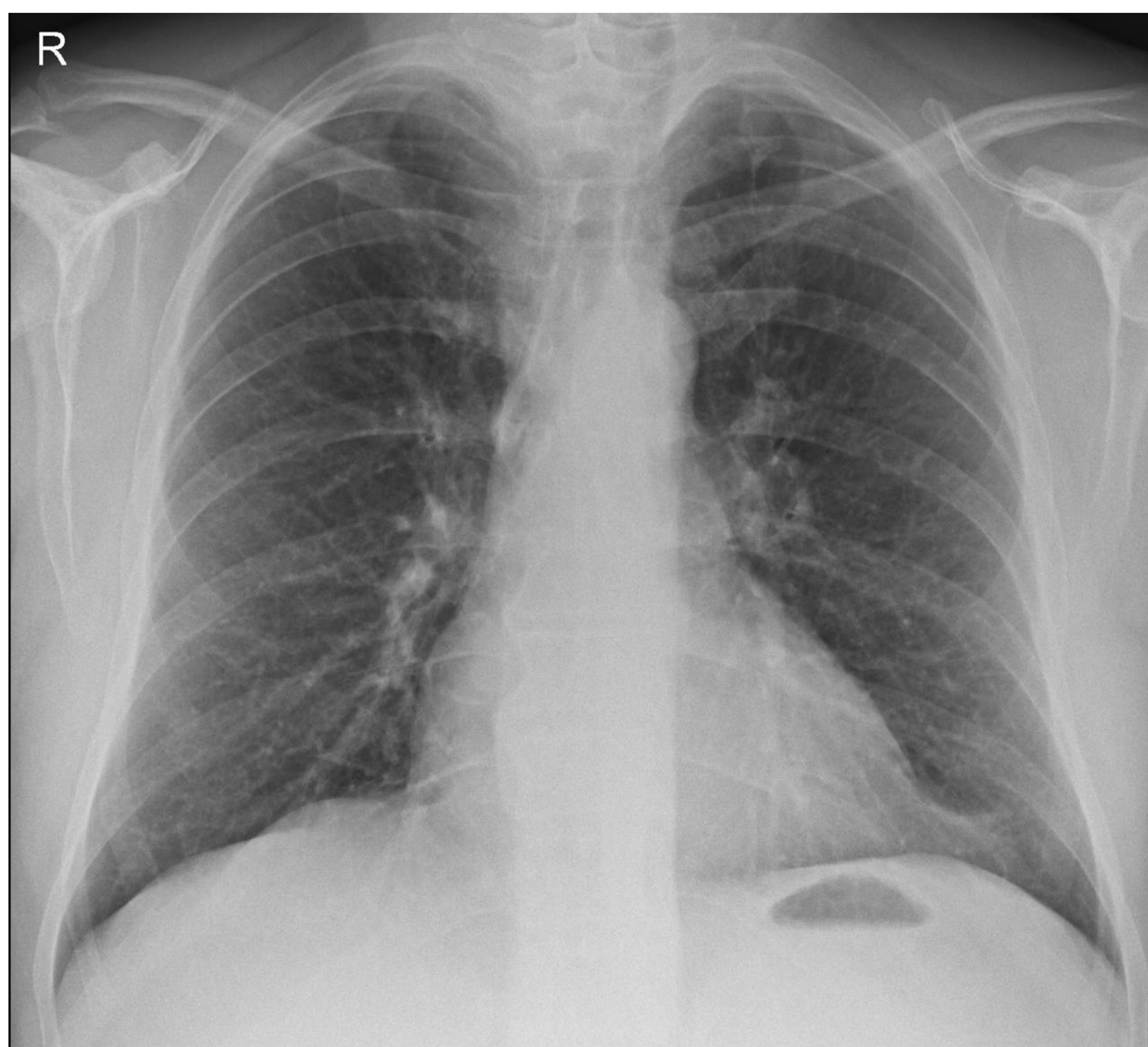
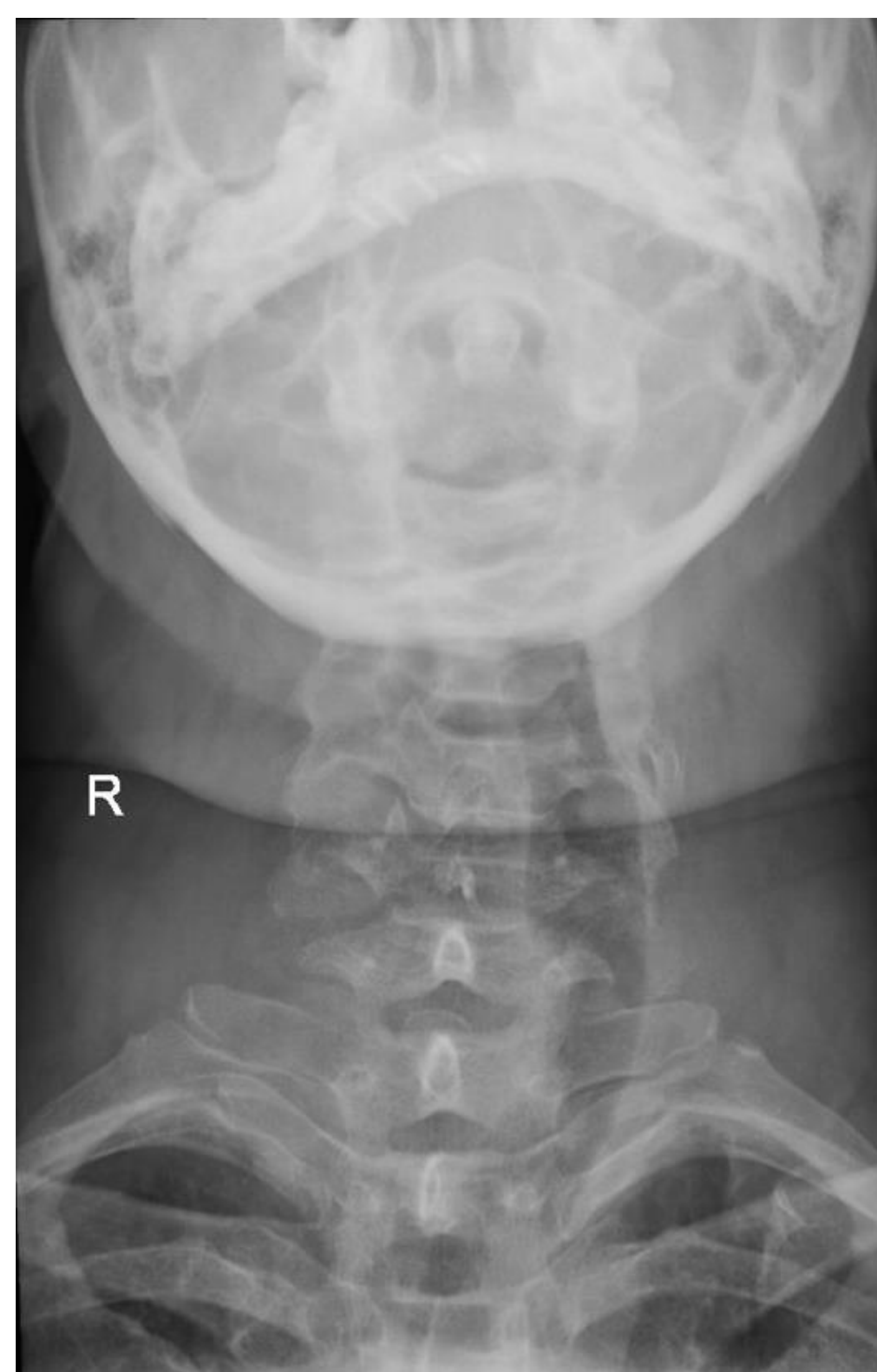


Figura 1. Radiografía cervical y de tórax

Se observa desviación de la vía aérea hacia la izquierda, alteración no presente en radiografía previa (abajo a la izquierda, 1 año antes).

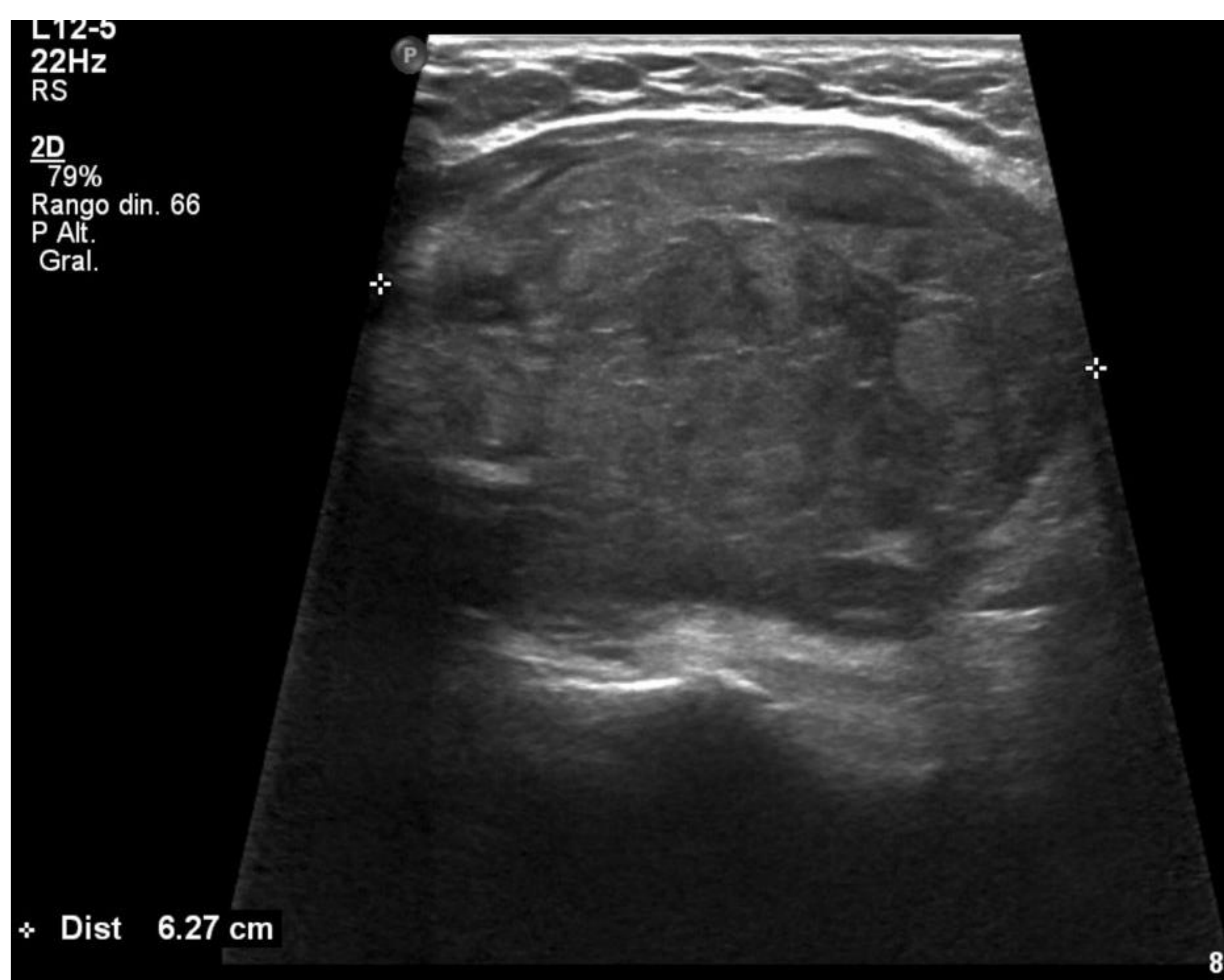
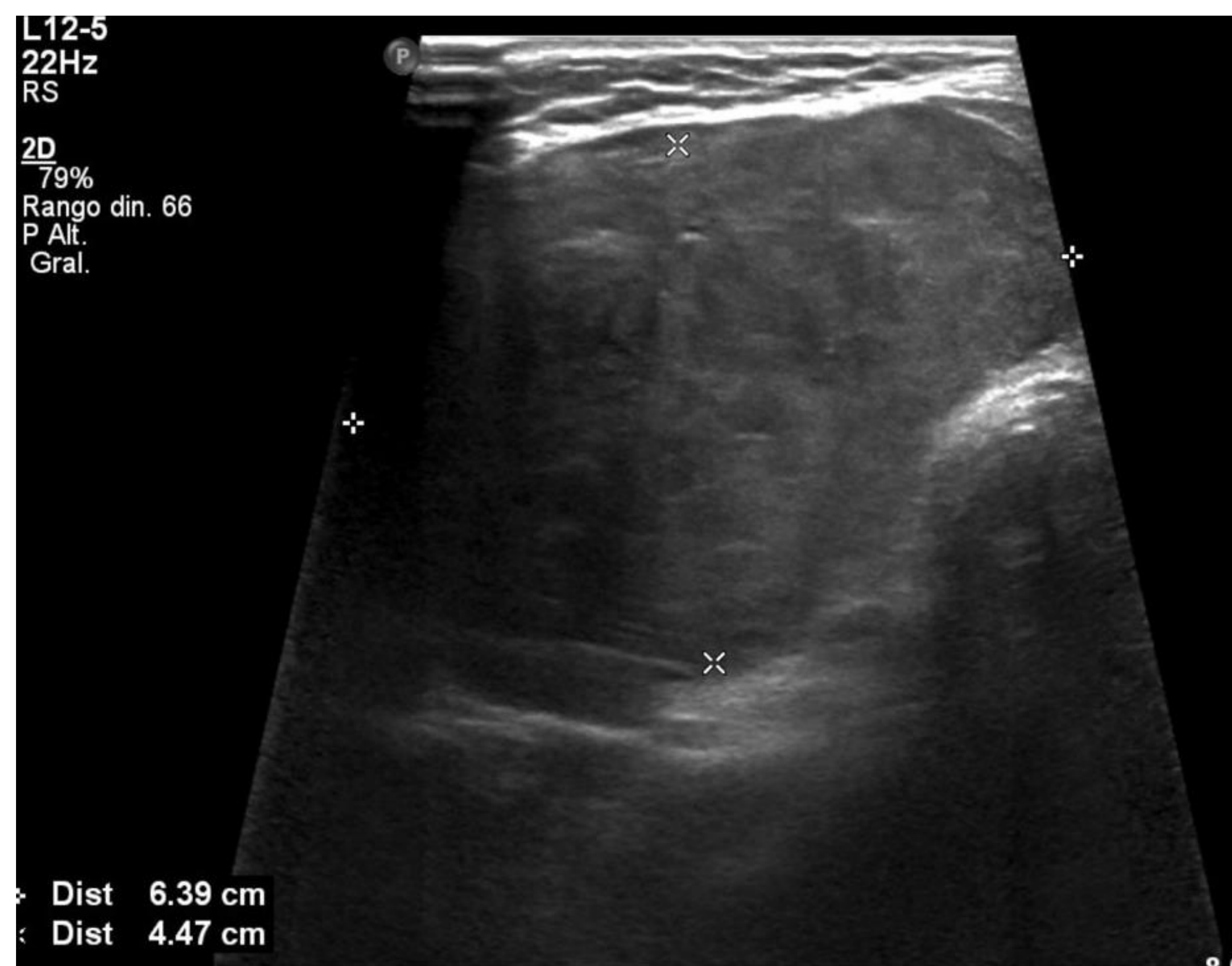
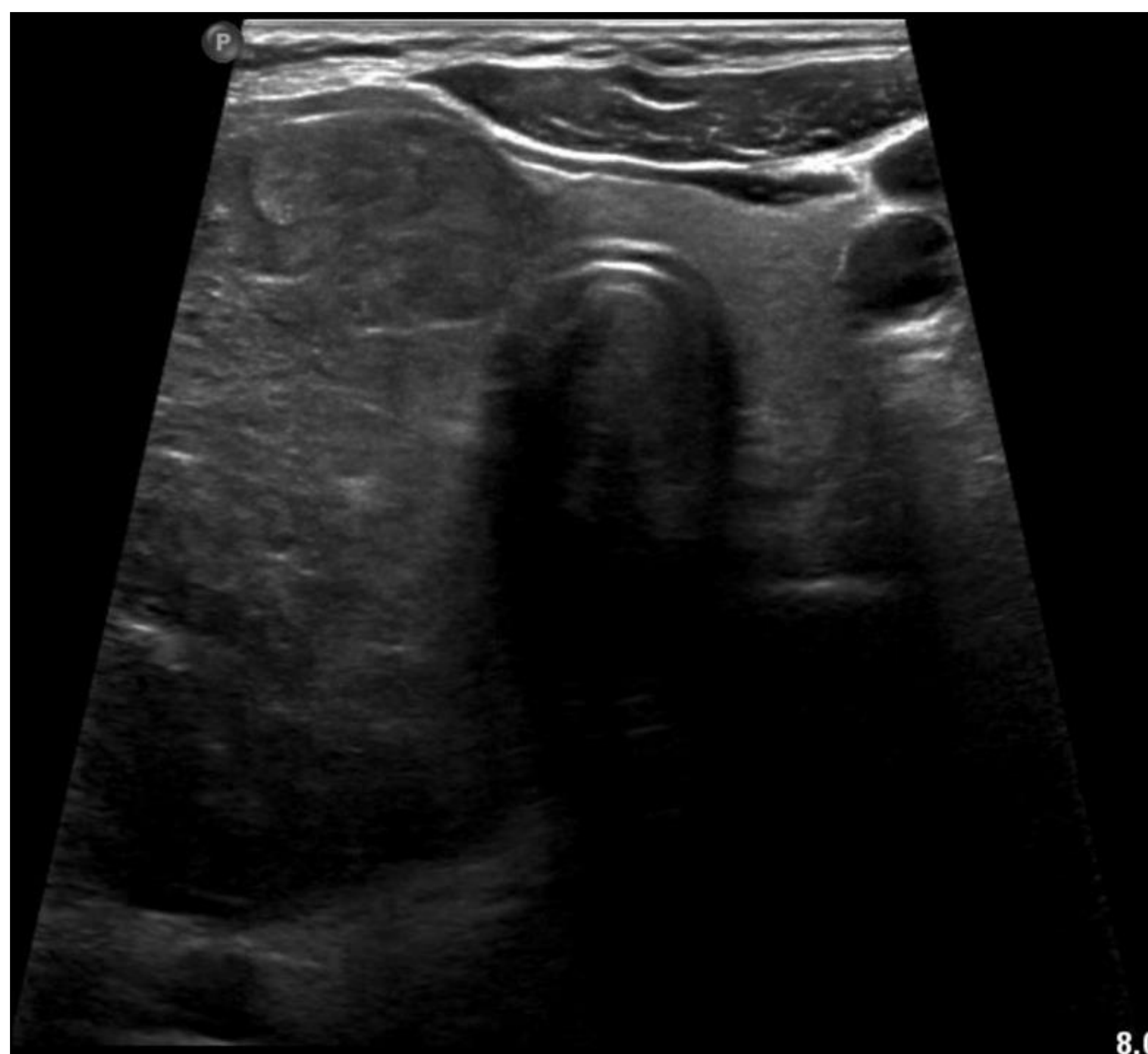


Figura 2. Ecografía cervical.

Se observa un nódulo que ocupa la totalidad del LTD, con medidas: 6,4 x 4,5 x 6,3 cm, de aspecto sólido, hipoecoico, de bordes ligeramente lobulados, sin microcalcificaciones. Se categoriza como TIRADS-5 (alta sospecha), recomendamos PAAF preferente.

En el informe de la PAAF, se informa: "*sospechoso de malignidad. Aisladas células de mediano tamaño con escaso citoplasma, sueltas y dispersas sobre fondo necrótico*", con recomendación de exéresis completa de la lesión.

Según los criterios TIRADS de 2017 del *American College of Radiology*, los nódulos correspondientes a la categoría más alta, el TIRADS-5, se caracterizan por ser: **sólidos o casi completamente sólidos (2pt)**, **hipoecoicos/muy hipoecoicos (2/3pt)**, **más altos que anchos** medidos en el plano axial (3pt), con **márgenes lobulados o irregulares/con extensión extratiroidea (2/3pt)**, con **calcificaciones periféricas/microcalcificaciones (2/3pt)**. Se asigna la categoría 5 cuando suman ≥ 7 puntos. En este caso, se trata de un nódulo sólido, hipoecoico, más alto que ancho, lobulado, sin calcificaciones visibles, sumando 9 puntos, altamente sospechoso de malignidad.

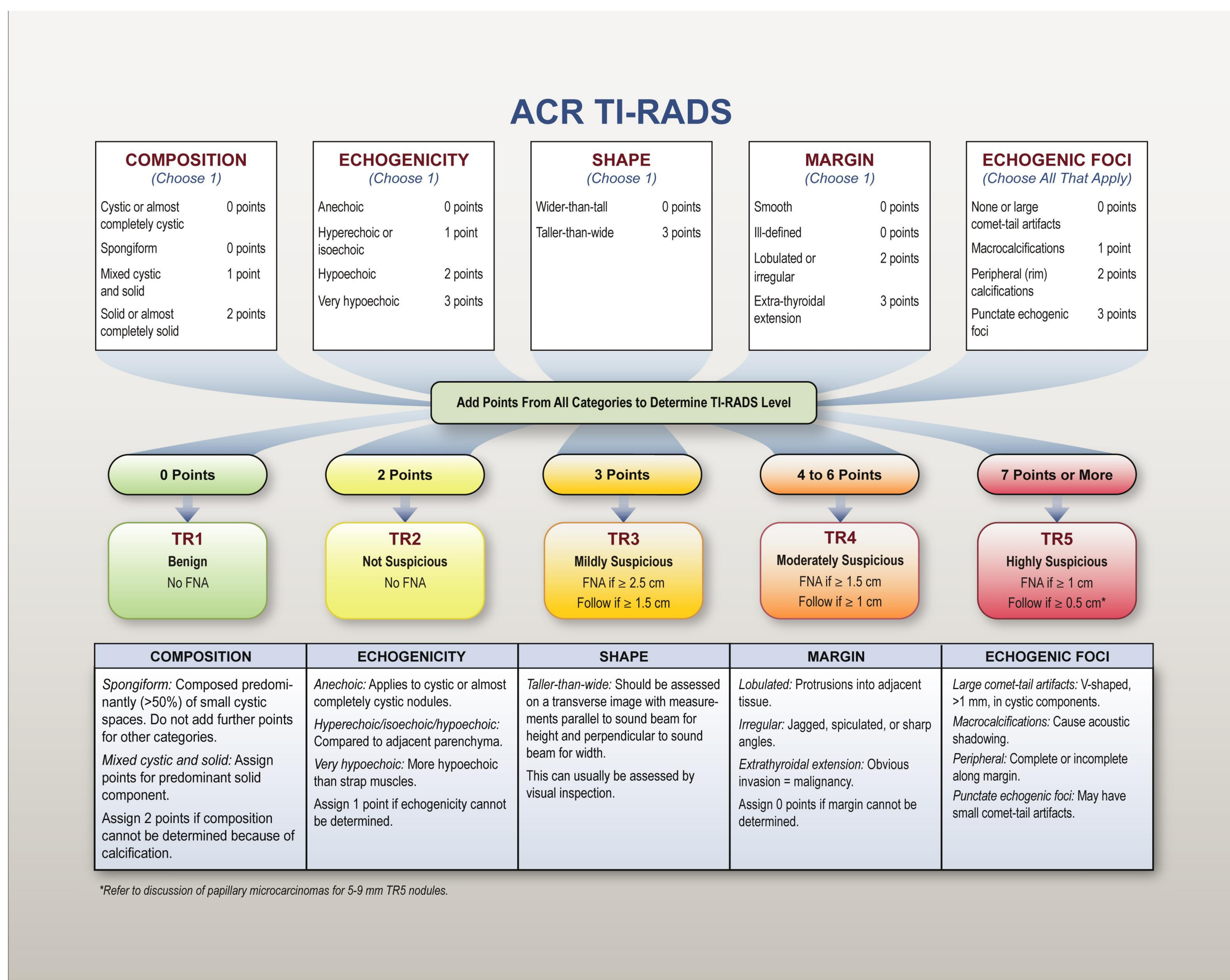


Figura 3. Esquema de la clasificación TIRADS del American College of Radiology, 2017.
<https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>

Resultados de la PAAF:

Figura 9. Proliferación neoplásica de células fusiformes, con pleomorfismo nuclear dispuestas con patrón estoriforme (Hematoxilina-eosina).

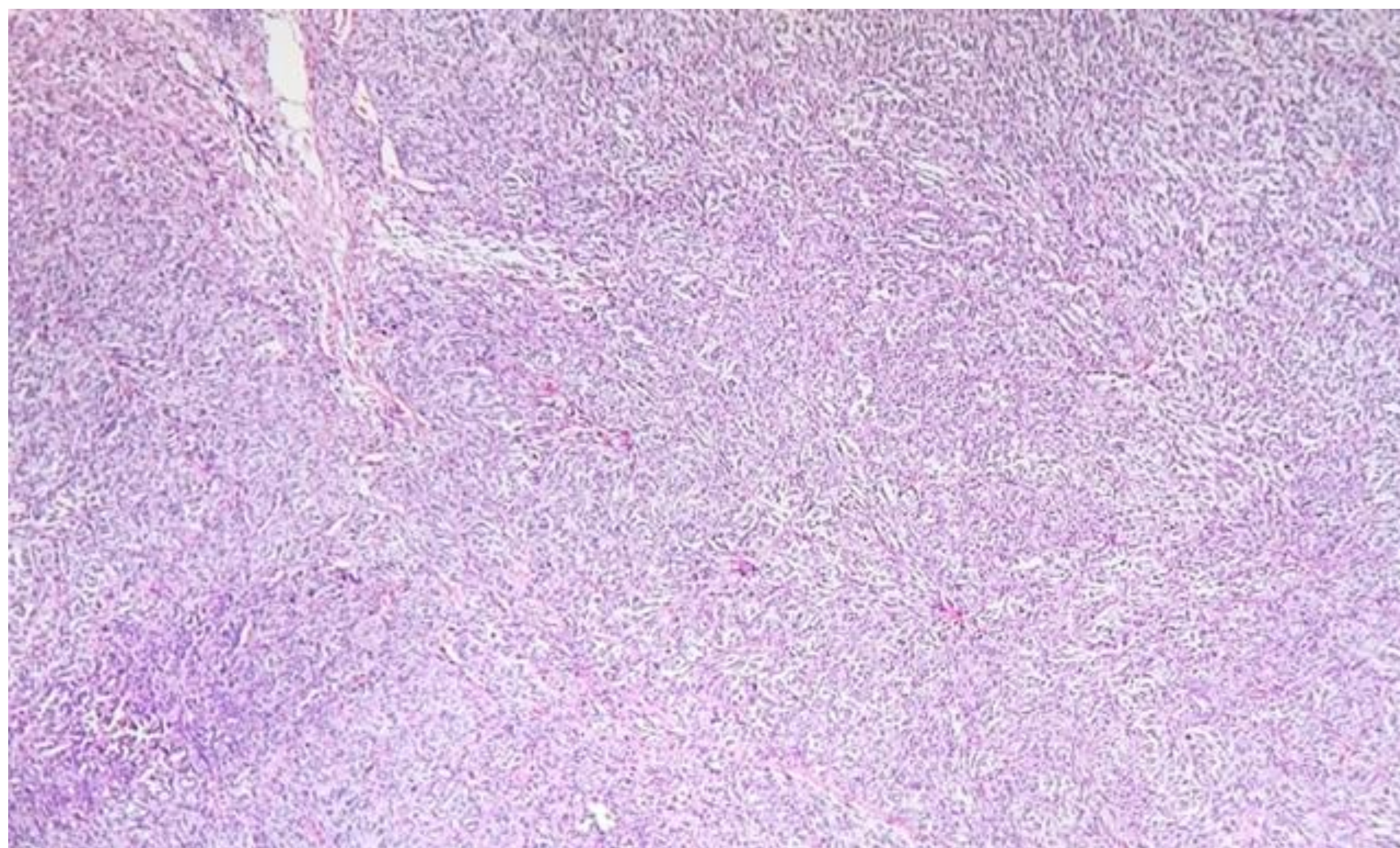


Figura 10. Lesión tumoral a mayor aumento (Hematoxilina-eosina).

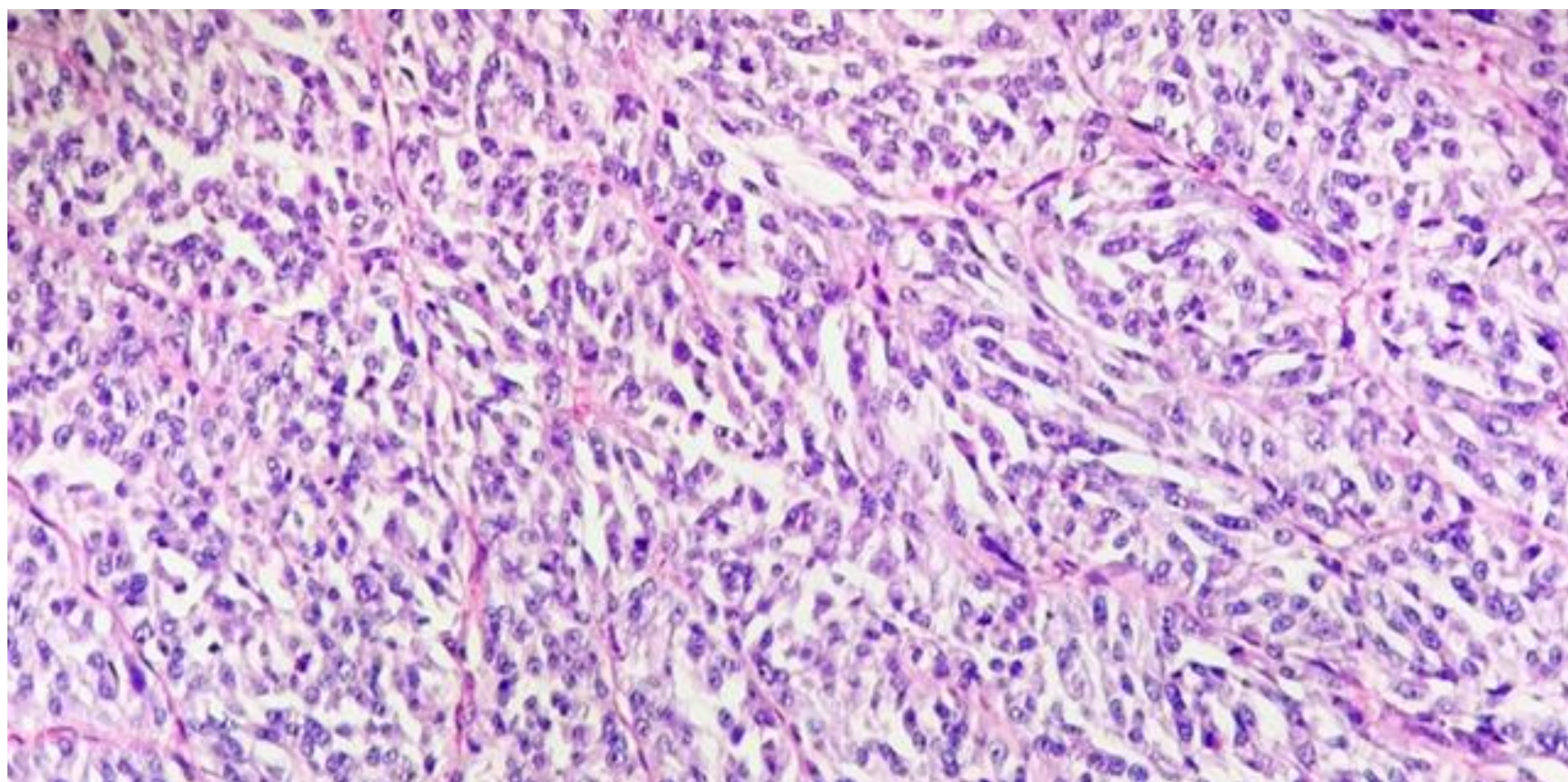




Figura 4. TC cervical sin contraste IV (por alergia a contraste yodado):

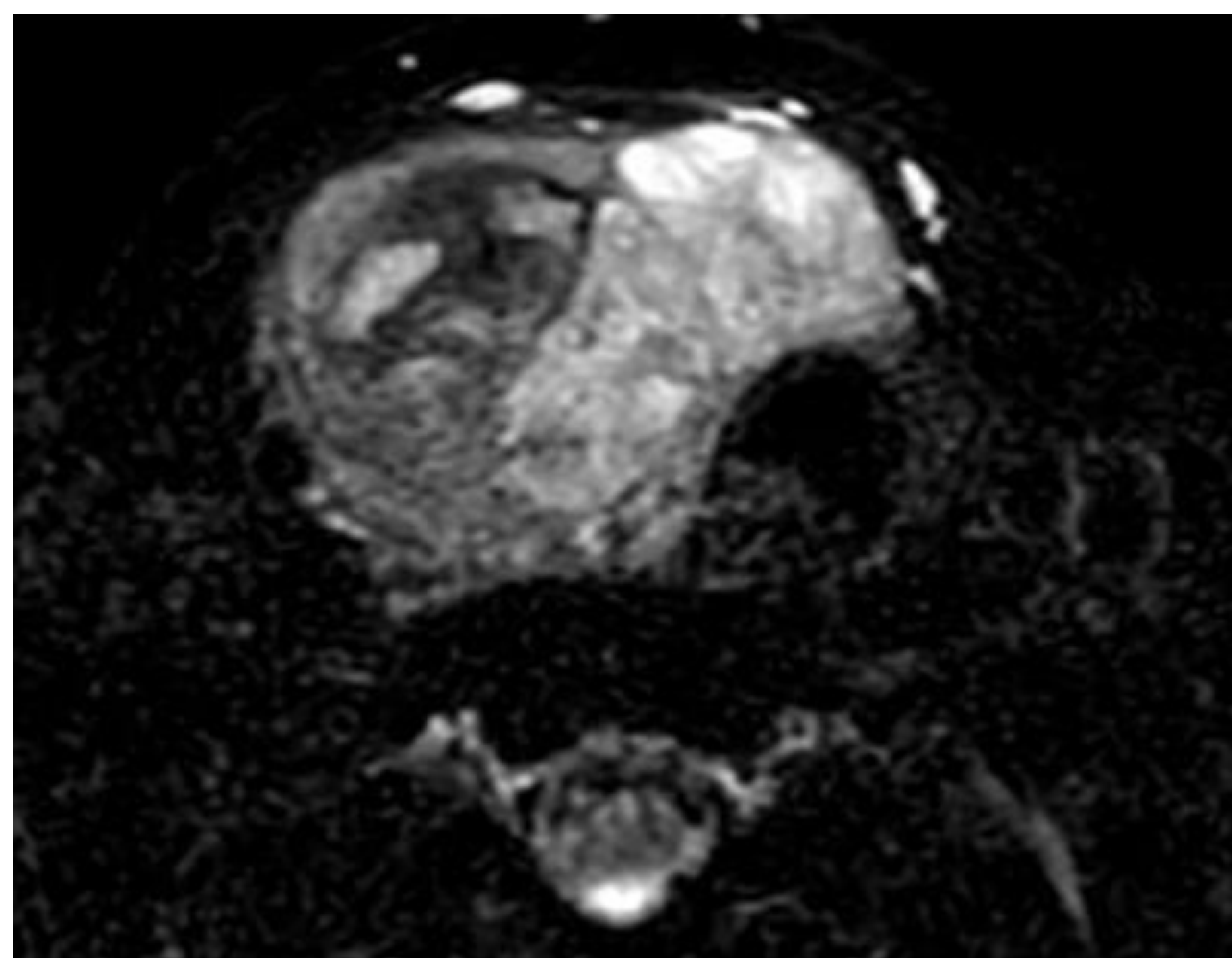
Voluminoso nódulo tiroideo que ocupa la práctica totalidad del lóbulo, con medidas: 7.2x5x7cm de diámetro transversal, anteroposterior y longitudinal respectivamente, con participación del istmo tiroideo. La lesión es sólida, hipodensa, con bordes bien definidos y de aspecto lobulado, sin calcificaciones.

Condiciona desplazamiento lateral izquierdo de la tráquea, sin signos de infiltración de la misma.

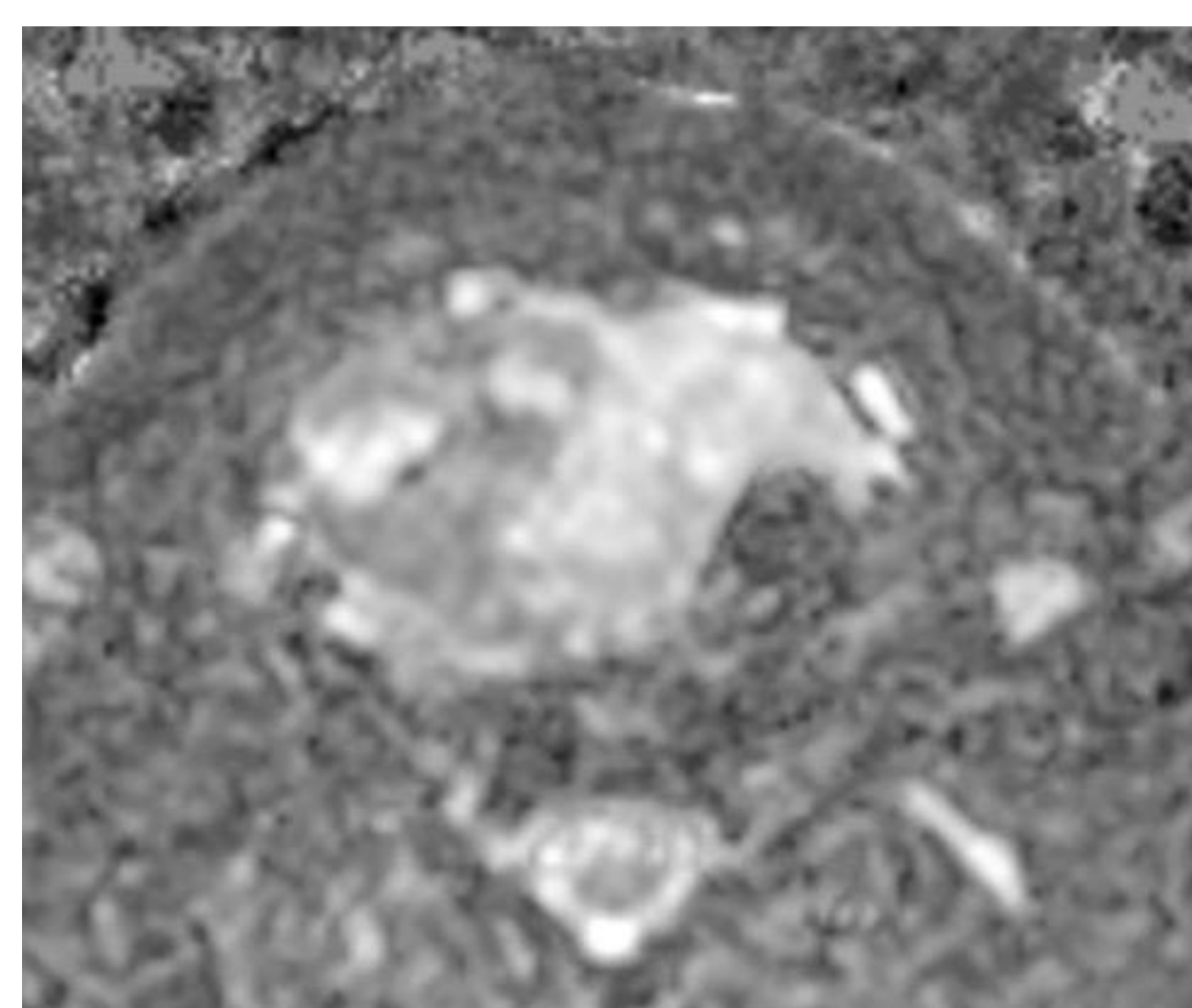
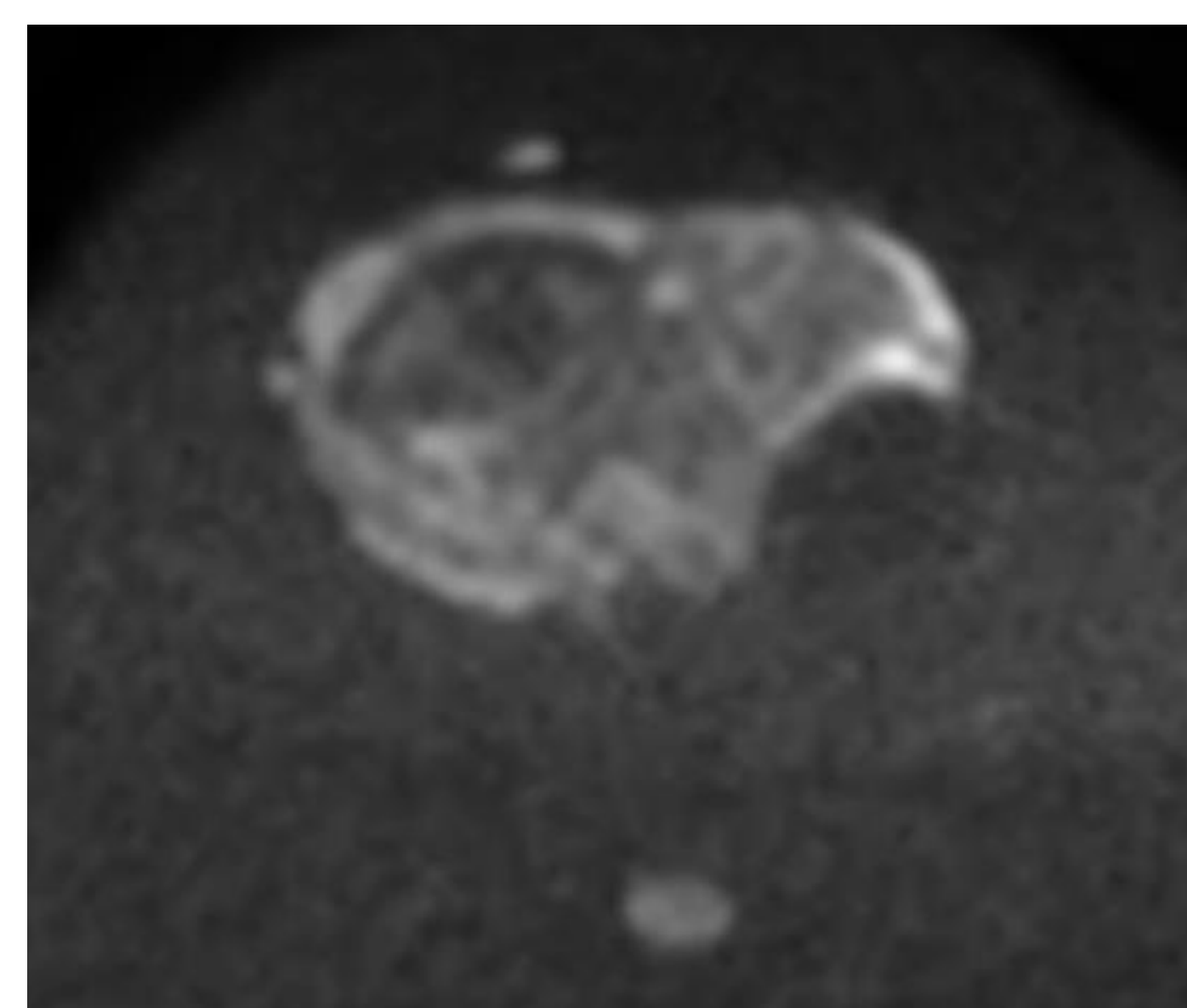
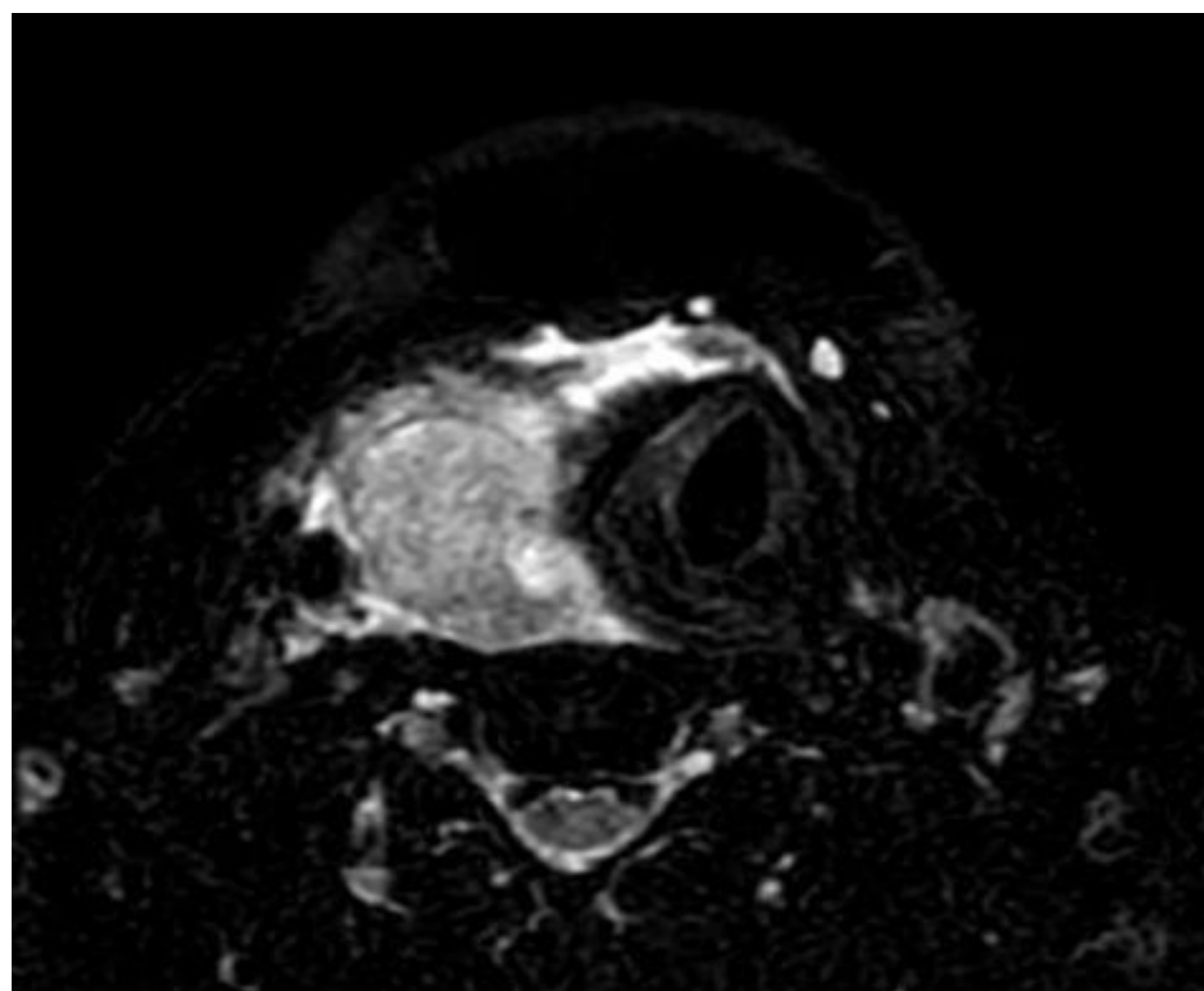
Se detecta una adenopatía de 15x25mm adyacente al polo inferior del nódulo.

Por imagen la lesión presenta un comportamiento atípico, y consideramos incluir en el diagnóstico diferencial lesiones tiroideas poco frecuentes, como el linfoma.

Nódulo pulmonar solitario de 12mm en LSD sugestivo de metástasis.



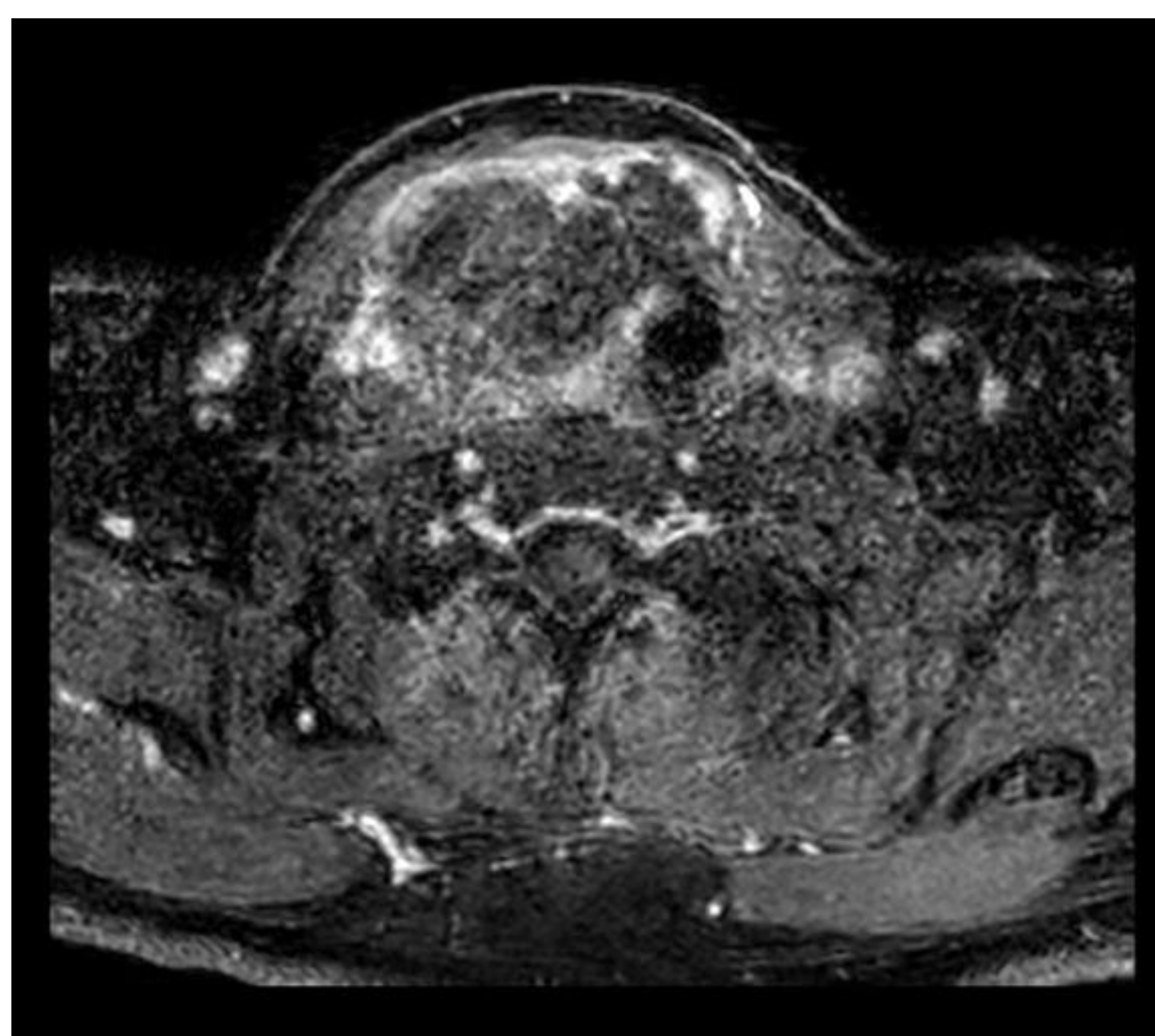
Secuencias T2 dixon, axial.



Secuencia de difusión, con valor B1000 y mapa ADC.



Secuencia T2, sagital.



Secuencia T1 con gadolinio, axial.

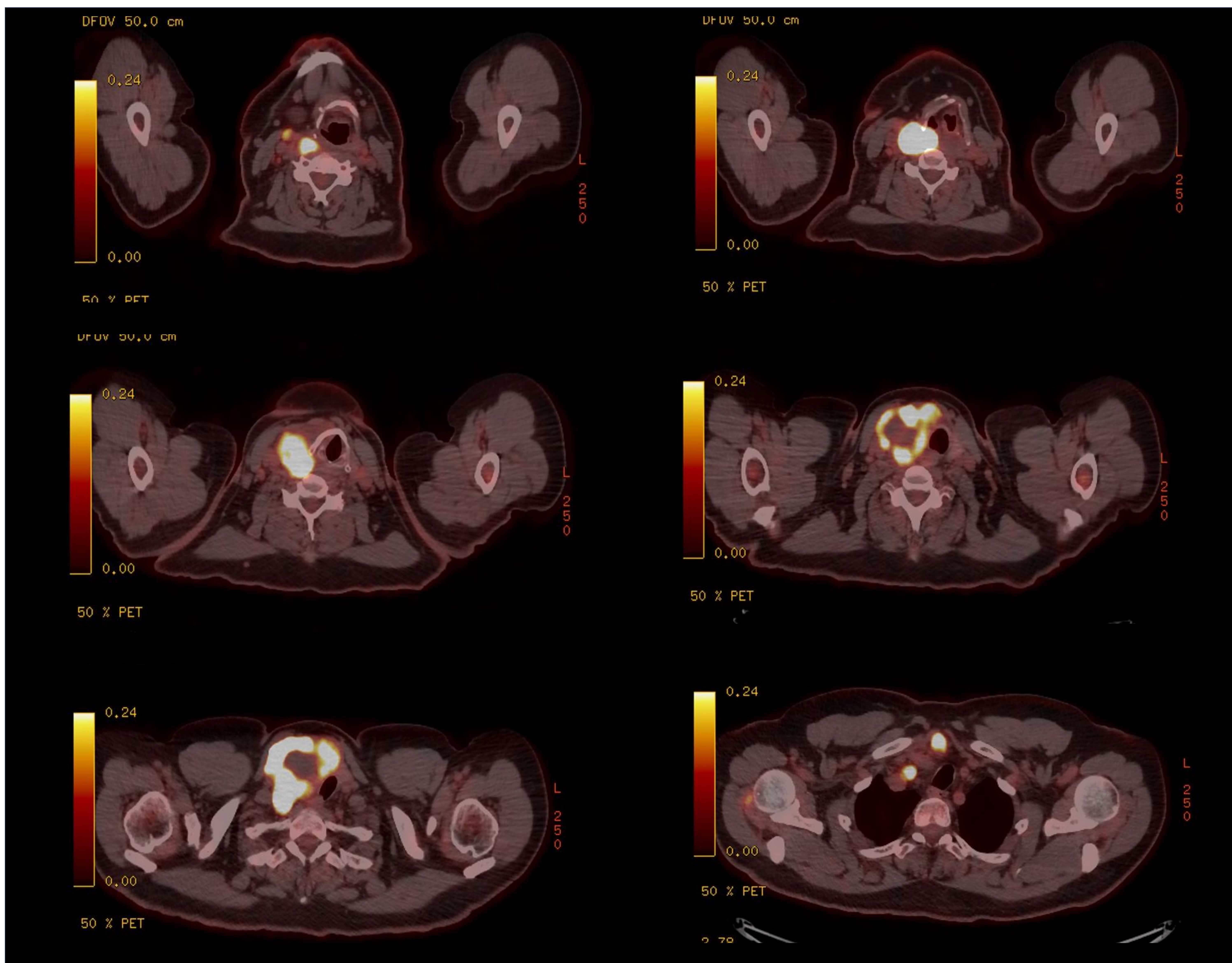
Figura 5. RM de cuello con contraste IV:

Lesión que ocupa la totalidad del LTD, heterogénea, de bordes bien definidos, con una amplia zona de necrosis y realce periférico en secuencia T1 con contraste. Presenta restricción en difusión por alta celularidad

Tiene un amplio contacto con la vertiente lateral derecha de la tráquea, la cual desplaza hacia la izquierda, no identificándose una reducción significativa del calibre transversal, y no observándose signos en RM de infiltración traqueal.

Obliteración espacio grasa traqueo esofágico derecho, sin identificarse signos de infiltración esofágica.

Figura 6. PET-TAC con 18F-FDG, imágenes de fusión



Gran **nódulo en LTD** de 74 x 56 mm de diámetro, que desplaza tráquea, con una zona central ametabólica sugestiva de necrosis e **incremento metabólico en la periferia**, con un **SUV máximo de 32'16 g/ml**, compatible con **lesión de características metabólicas malignas**. Adenopatías menores de 1 cm de diámetro en nivel I, II, III y una **lesión de 24 x 18 mm de diámetro en la encrucijada cervicotorácica derecha**, con un **SUV máximo de 15'28 g/m**, compatible con **lesiones de características metabólicas malignas**. No se observan otras adenopatías cervicales, axilares, mediastínicas o hiliares con actividad de FDG. A nivel pulmonar destacan tres lesiones nodulares, una en LSD, otra en LID y en LII, de 12 mm de diámetro, con un SUV máximo de 4'12 g/ml, compatible con lesiones metastásicas.

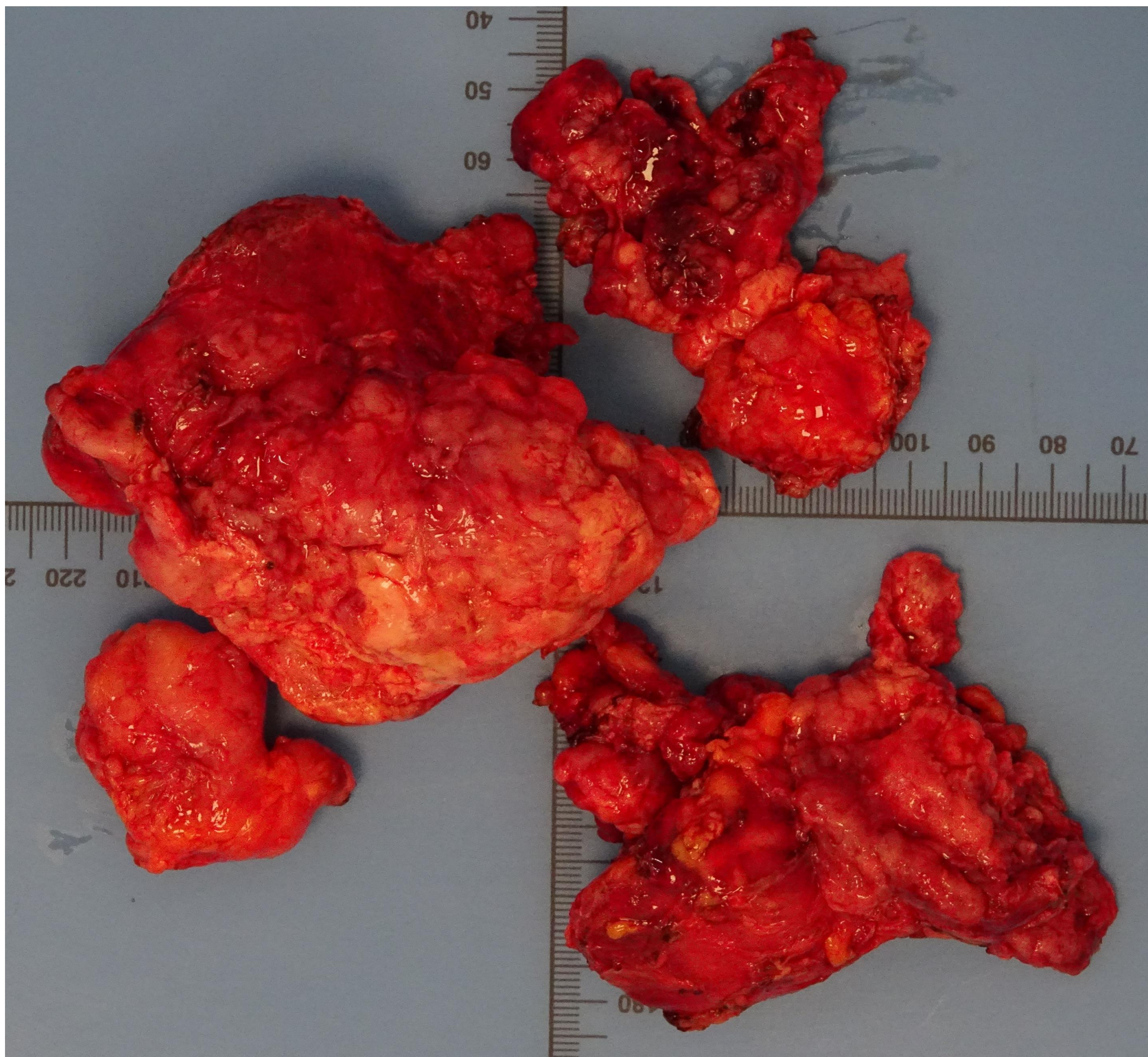


Figura 7. Pieza quirúrgica

Parte quirúrgico:

"Gran tumoración tiroidea multilobulada, con diagnóstico AP intraoperatorio de carcinoma agresivo. Infiltra la vena yugular interna y se encuentra adherido en bloque a la musculatura tiroidea, el nervio laríngeo recurrente y la musculatura adyacente.

Se realiza hemitiroidectomía derecha, vaciamiento cervical derecho de áreas I, III, IV, con múltiples adenopatías de gran tamaño.

No se realiza hemitiroidectomía izquierda. Traqueotomía temporal".

Informe de anatomía patológica de la pieza quirúrgica:

"Tumor mesenquimal maligno, inmunofenotipo concordante con sarcoma pleomorfo indiferenciado

TNM: pT3, N1, Mx, según AJCC 8ª ED .

Grado de diferenciación 3, con presencia de extensas áreas de necrosis, calcificaciones y hemorragia.

*Asociado se identifica **foco microscópico de carcinoma papilar** subtipo convencional, de 5 mm de diámetro máximo, limitado a tiroides (pT1a, N1b, Mx; según AJCC 8ª ed)".*

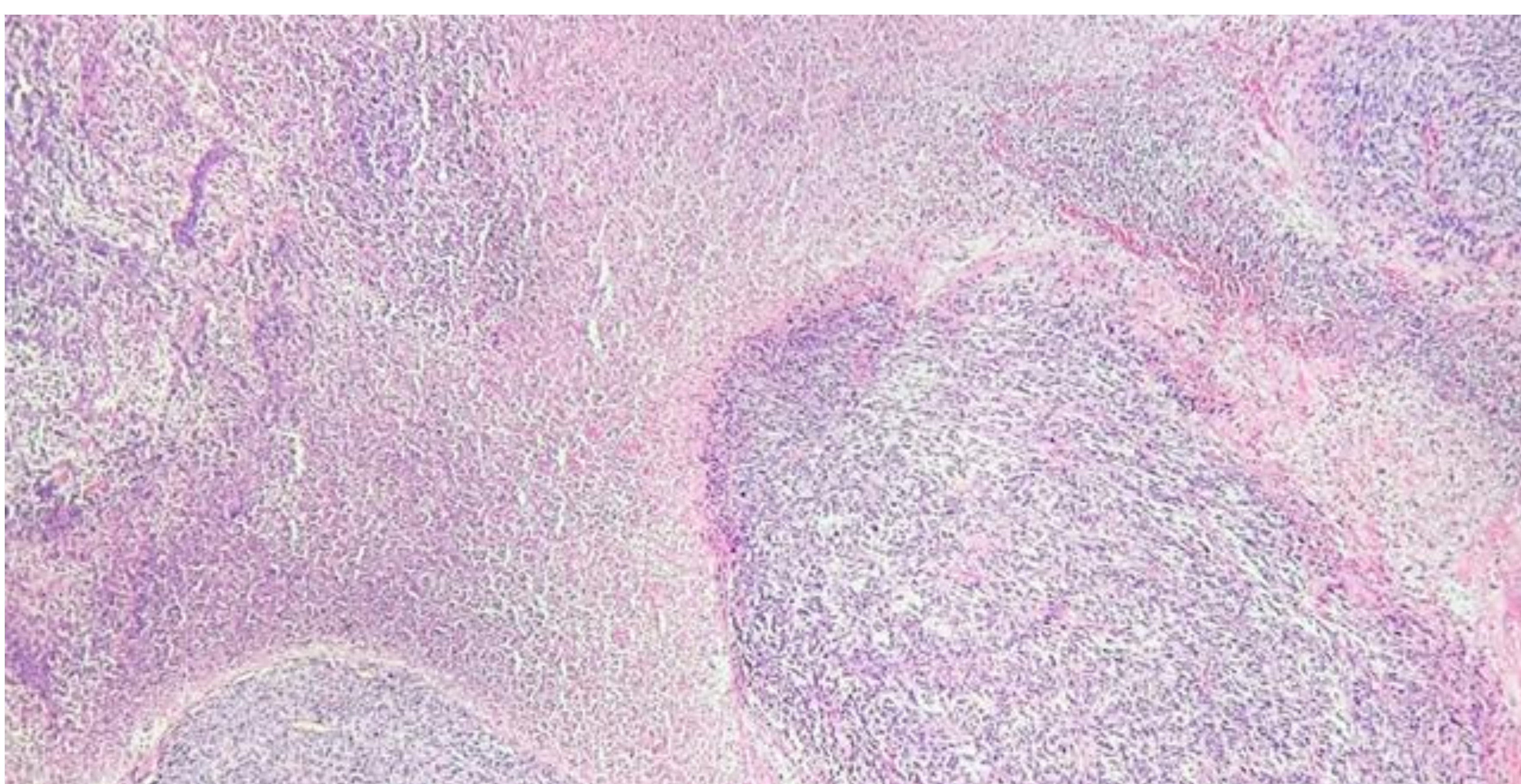


Figura 8. Imagen de microscopía óptica de fragmento del nódulo tiroideo, tinción con hematoxilina-eosina.

Proliferación celular neoplásica compuesta por células fusiformes que se disponen, con patrón estoriforme, identificándose grandes áreas de necrosis.

El estudio inmunohistoquímico muestra positividad para **el marcador mesenquimal vimentina** y de forma aislada **ciclina en neoplasia mesenquimal** y **positividad para tiroglobulina en carcinoma papilar**. Índice de proliferación Ki 67: 60%.

El diagnóstico definitivo en este caso fue un **sarcoma pleomorfo indiferenciado**, el tipo más raro de neoplasia tiroidea y el más agresivo. El paciente falleció a los 4 meses del diagnóstico como consecuencia de la progresión de los restos tumorales que invadieron la vía aérea.

Este tipo de neoplasia es extremadamente rara y con altísima mortalidad, con una rápida progresión que causa el fallecimiento del paciente por compresión de la vía aérea en la mayor parte de los casos. Se desarrollan de forma primaria a partir del tejido del conectivo, y **pueden coexistir en la glándula con otros tipos de carcinoma, como en este caso, donde también se diagnosticó un papilar**. Por la evolución clínica y **por la histología de la PAAF/BAG es frecuente que se confundan con un carcinoma anaplásico**, de hecho, en la literatura consultada en muchas ocasiones se refieren como indistinguibles, siendo necesario un estudio inmunohistoquímico de la pieza quirúrgica, no de un cilindro de biopsia o con células obtenidas por PAAF.

Caso 2. Varón de mediana edad, en seguimiento por un nódulo tiroideo derecho.

Se trata de un varón fumador activo con un consumo acumulado de 40 paquetes-año, ex-enolismo, sin otros antecedentes destacables. En 2016 es remitido al servicio de Otorrinolaringología refiriendo bultoma cervical anterior derecho de un mes de evolución. Se realiza ecografía cervical, donde se detecta un **nódulo predominantemente sólido, de 32x31x41mm, de contornos bien definidos, isoecoico, sin evidentes microcalcificaciones**. Se le asigna una categoría TIRADS-3 y se realiza PAAF, con resultado negativo para células malignas, sugestivo de nódulo folicular benigno con fenómenos de quistificación (categoría 2 de bethesda).

Se decide seguimiento ecográfico anual. El paciente acude durante los 3 años siguientes a revisiones, sin encontrar cambios; después de la última ecografía de 2019 se pierde el contacto hasta 2023, cuando consulta por cambio en la consistencia del nódulo, lo percibe con consistencia pétrea, indoloro.

Figura 9. Evolución por ecografía del nódulo tiroideo derecho. No se observan cambios significativos de tamaño ni en la ecogenicidad. No se detectan adenopatías.

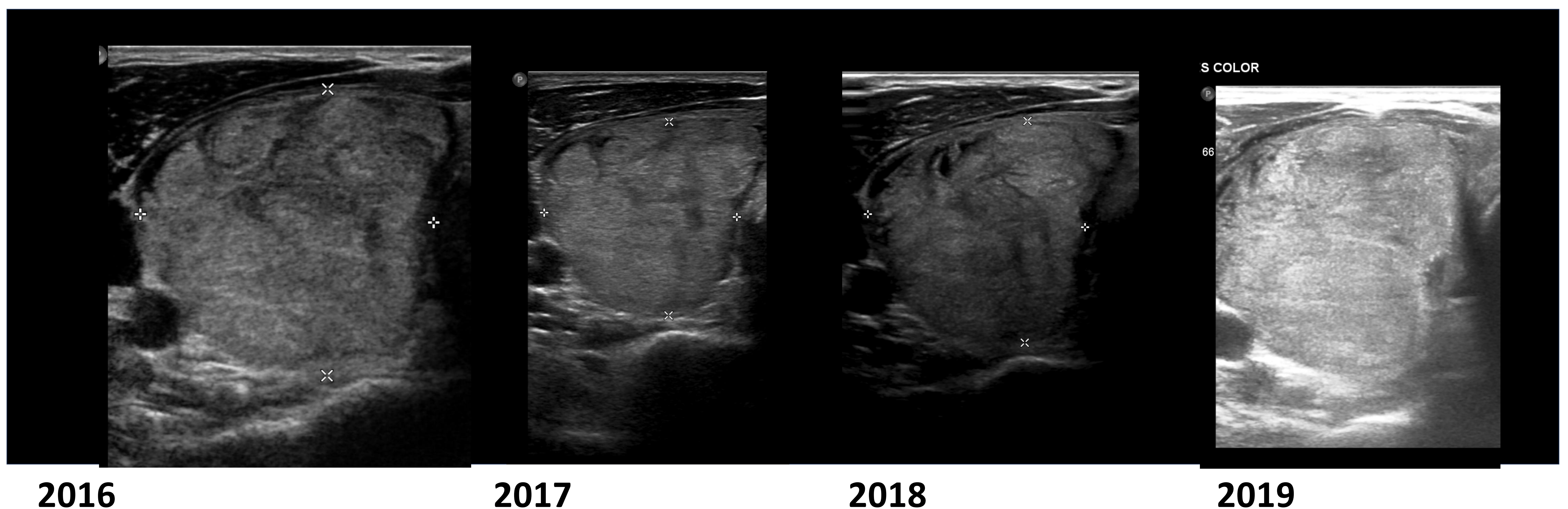
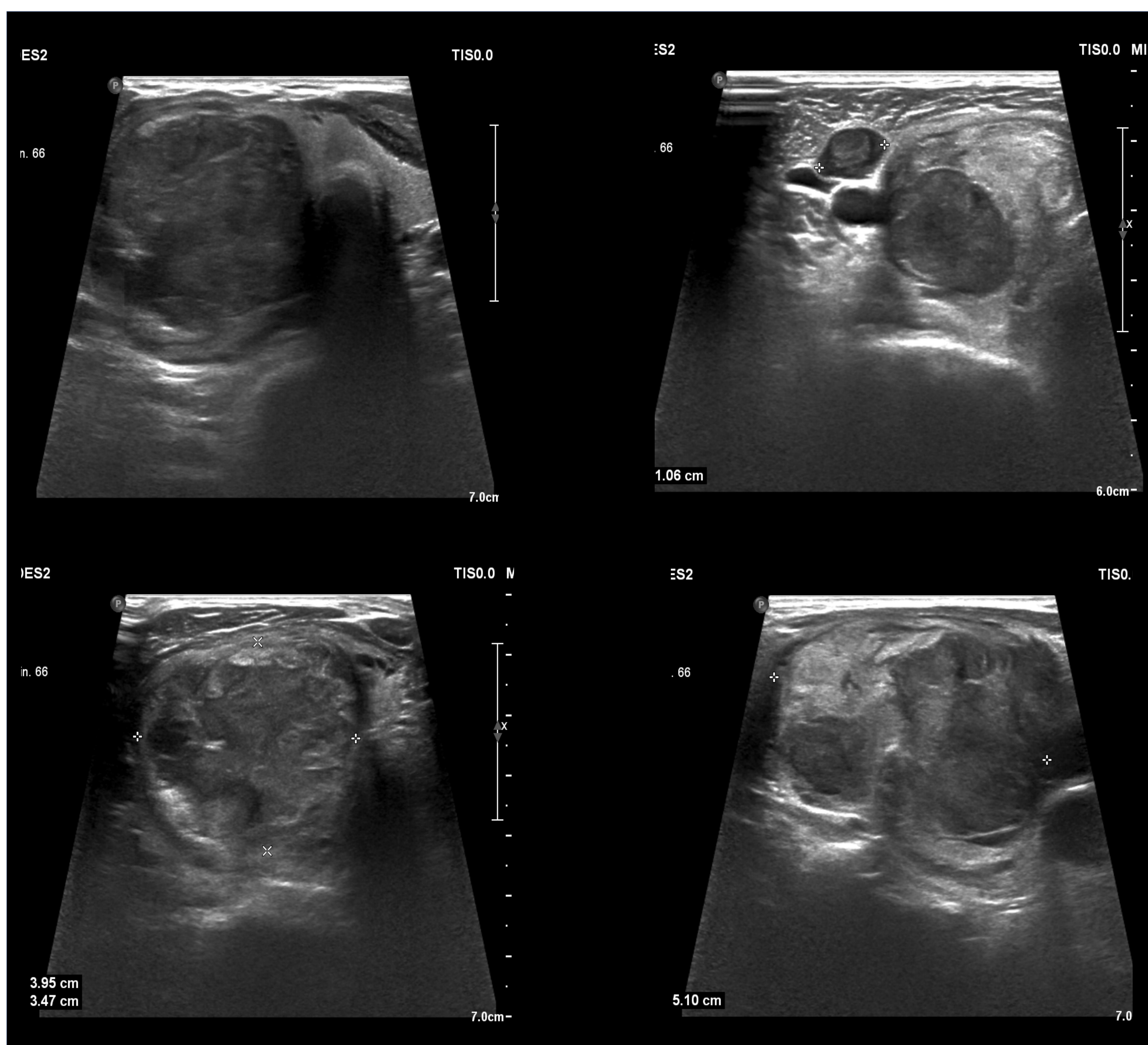


Figura 10. Ecografía de 2023, se constata un aumento de tamaño de la tumoración, con cambio en la ecoestructura, más heterogénea, con áreas muy hipoecoicas y microcalcificaciones. Adenopatía sospechosa de malignidad en nivel III. TIRADS-5.



Ante la alta sospecha de neoplasia maligna se realiza BAG de la lesión tiroidea y de la adenopatía. A continuación, se muestran las imágenes histológicas de la BAG y el estudio inmunohistoquímico

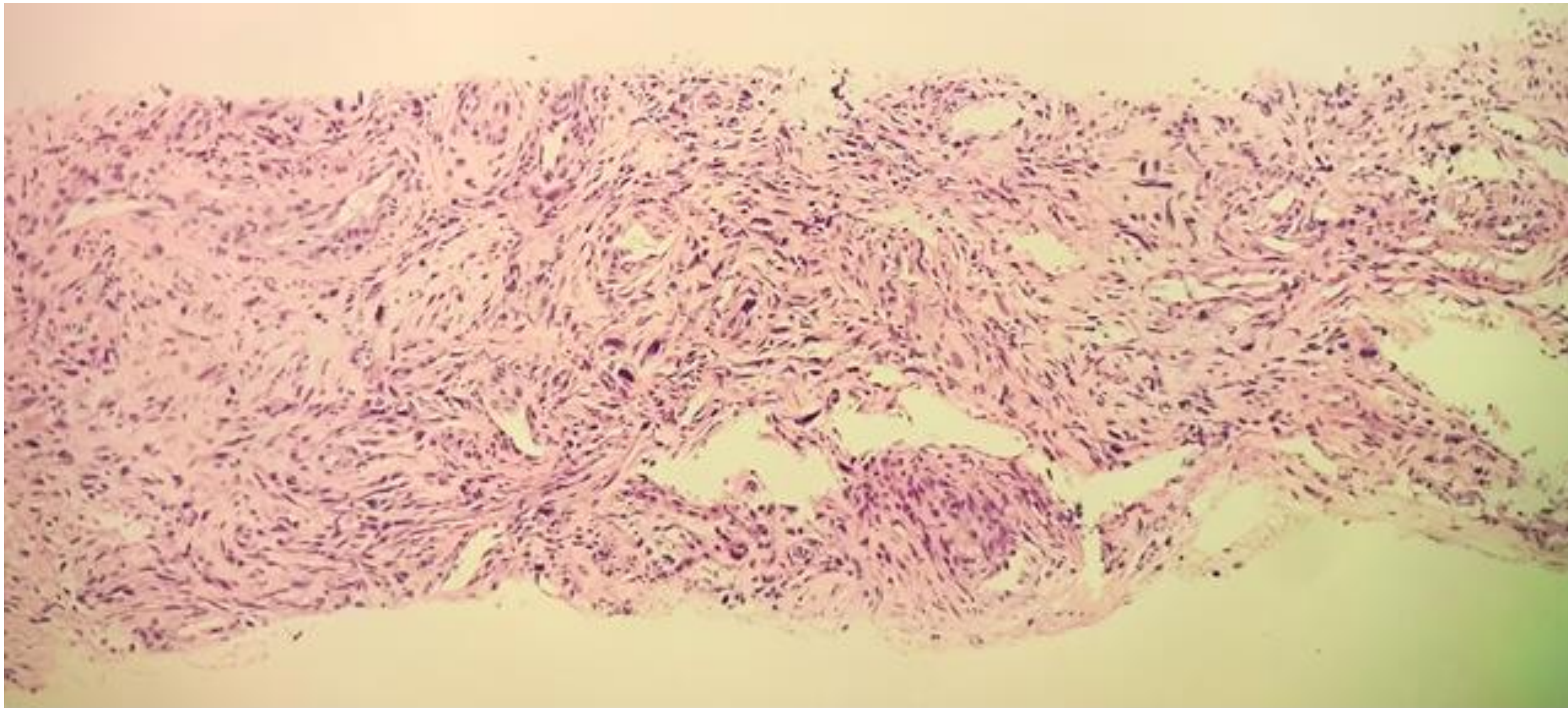


Figura 11: Biopsia con aguja gruesa, hematoxilina-eosina. Proliferación neoplásica de células fusiformes, con núcleos hiper cromáticos, con marcada atipia y pleomorfismo nuclear.

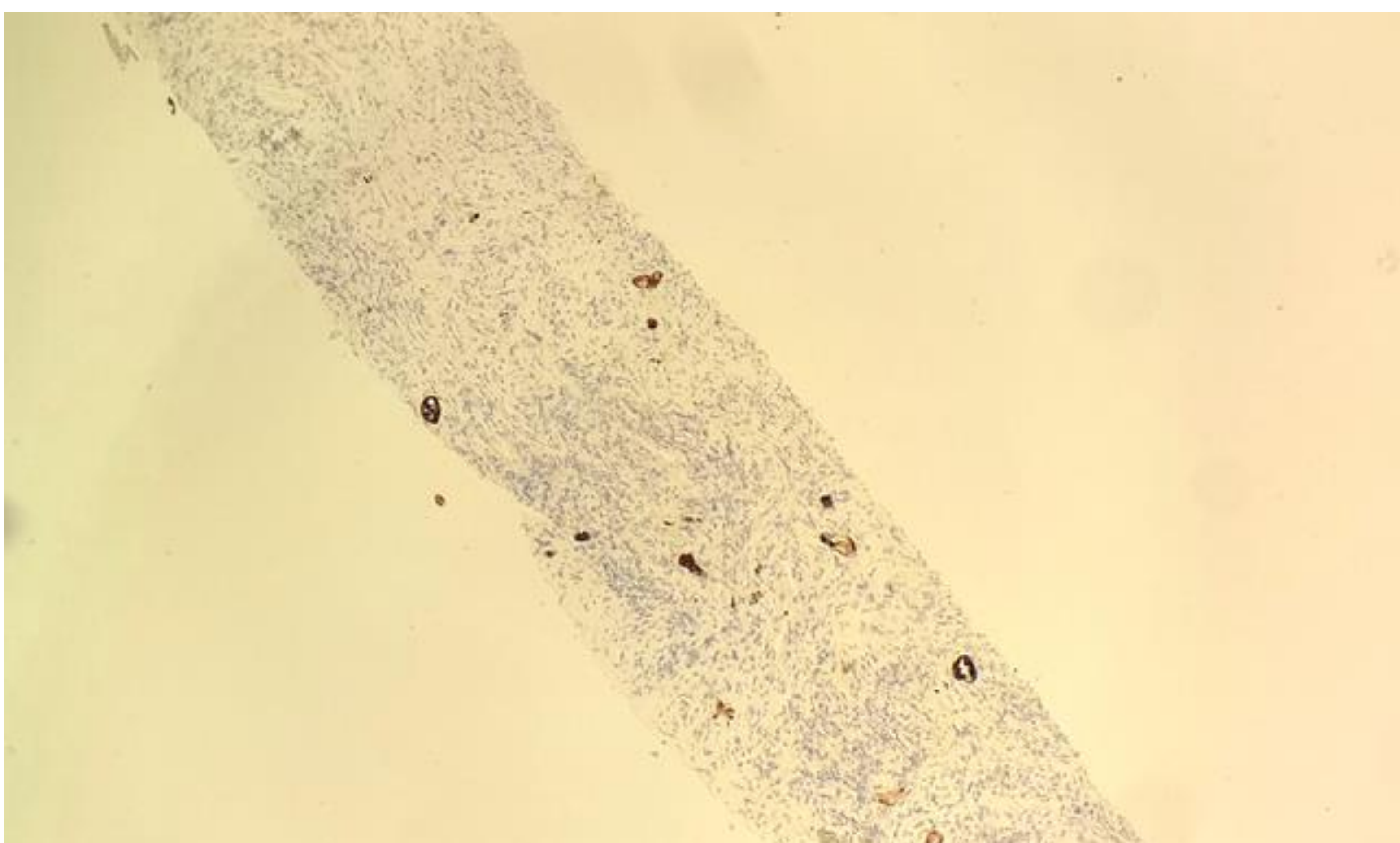


Figura 12: Estudio inmunohistoquímico con CKAE1/AE3.

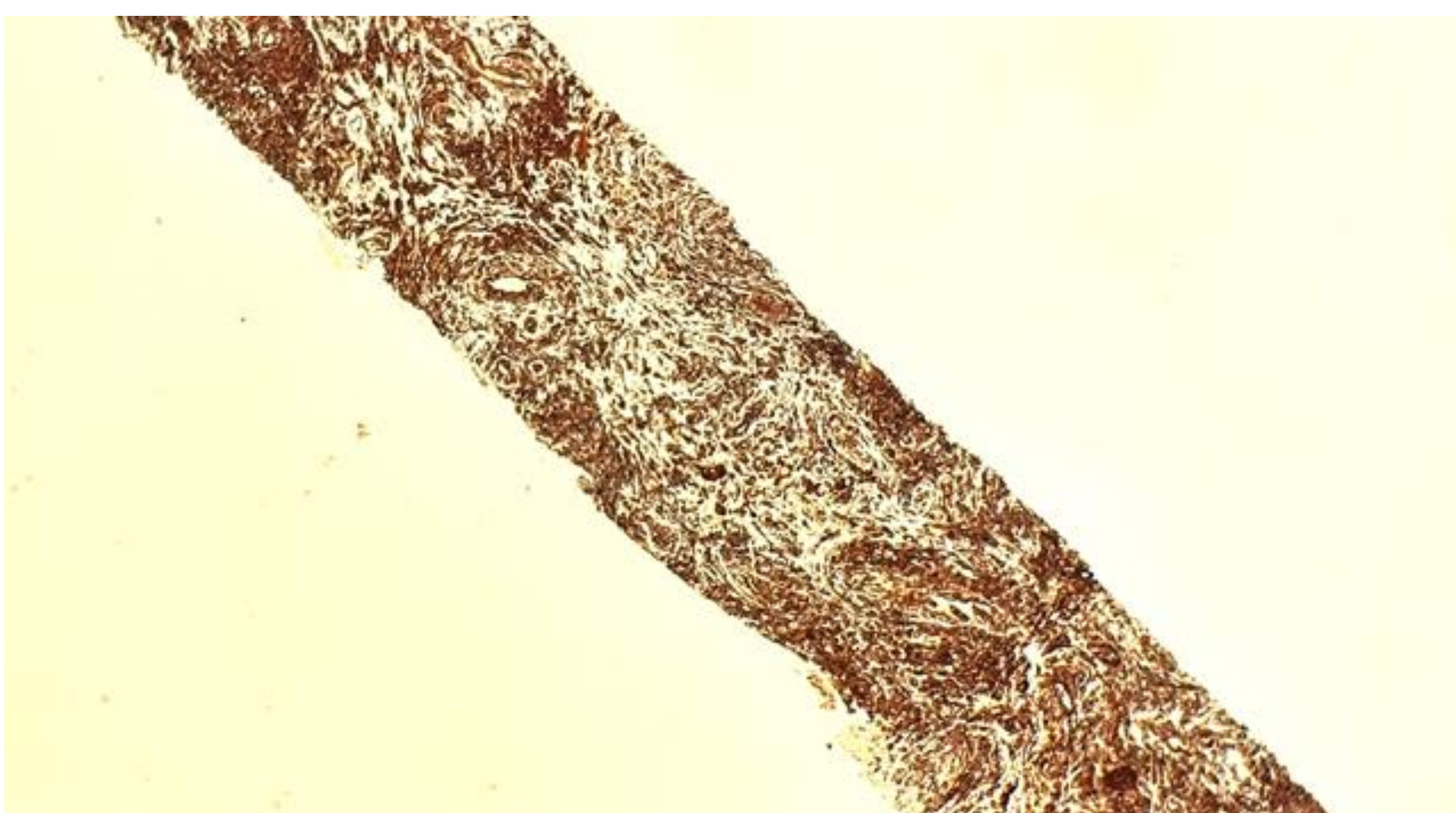


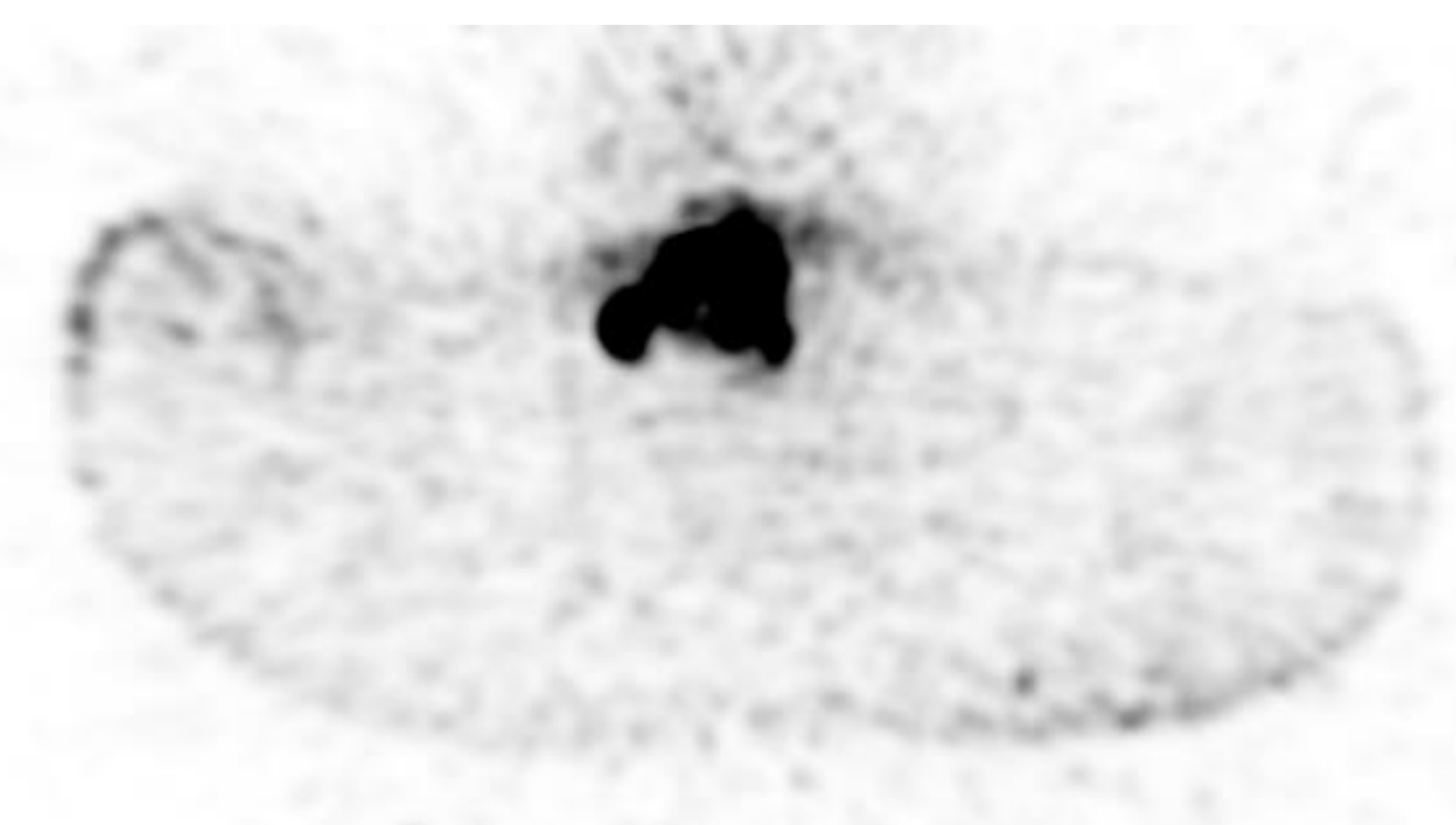
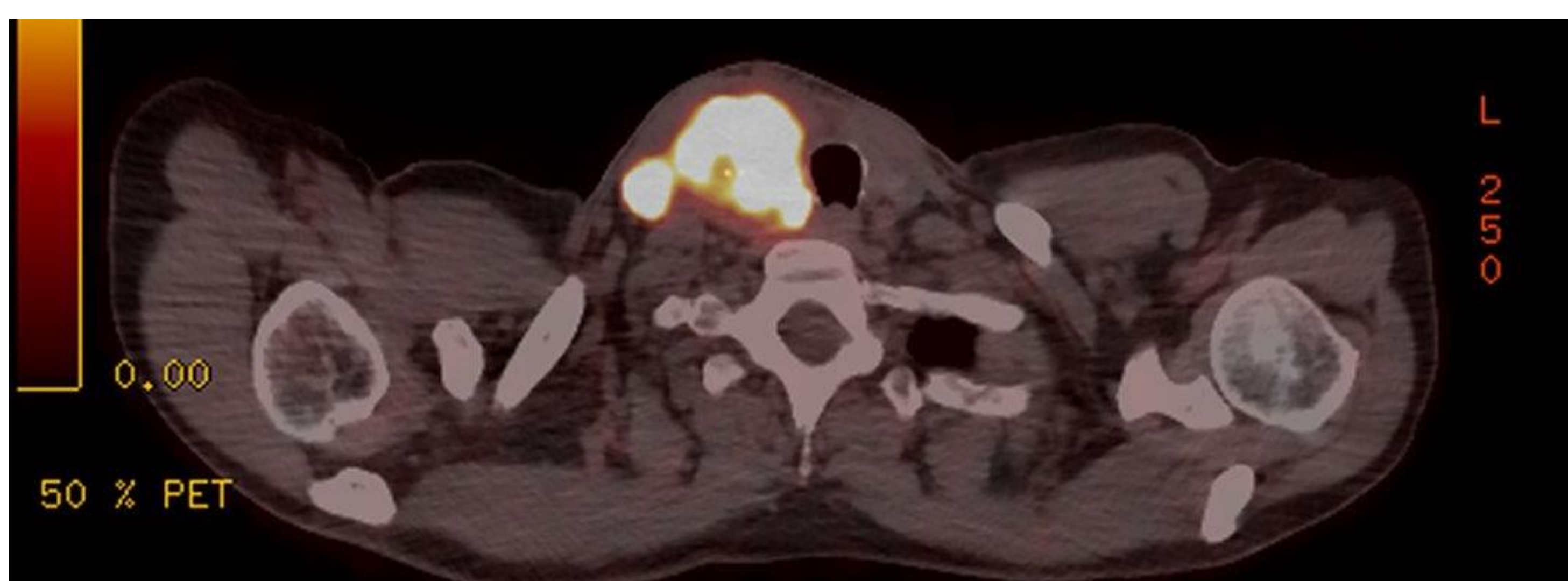
Figura 13: Estudio inmunohistoquímico con Vimentina

Figura 14. Imágenes de la TC de cuello con contraste IV.



Tumor que ocupa la práctica totalidad del lóbulo tiroideo derecho de 5,7x5x5,5 cm. Predominantemente **sólida, con áreas necróticas, contornos aceptablemente bien definidos y calcificaciones centrales.** Presenta un amplio contacto con la cara lateral derecha la tráquea, desplazándola, sin signos de invasión endotraqueal. Extensión posterior y medial de la lesión con **pérdida de plano graso de separación con pared lateral esofágica derecha, vena yugular interna derecha, espacio graso traqueoesofágico derecho (teórico trayecto del nervio recurrente derecho) y musculatura prevertebral derecha, con probable infiltración de alguna de estas estructuras.** No se observan signos de infiltración arterial carotídea derecha. Adenopatía de 2,6x1,7x2,5 cm en espacio III-IV derecho.

Figura 15. Imágenes del PET-TAC con 18F-FDG.



Masa dependiente del LTD, que contacta con pared lateral traqueal, pared anterior esofágica, sin clara infiltración de las mismas, con **contenido heterogéneo y microcalcificaciones que asocia intenso incremento del metabolismo difuso, con SUVmáximo 36.61g/ml, de características metabólicas malignas.** Adenopatías laterocervicales bilaterales, subcentimétricas de predominio derecho, en niveles II y III, con SUVmáximo 28.27g/ml, (izquierdas en nivel II de 8mm y SUVmáximo 2.45g/ml) de **características malignas.**

El paciente es intervenido realizando tiroidectomía total (se reseca en su totalidad, salvo zona adherida a cartílago tiroides y cricoides), vaciamiento radical modificado derecho y vaciamiento funcional y central izquierdo. Se sacrifica el nervio recurrente junto con la pieza, englobado en el tumor, se realiza ligadura de vena yugular interna y se conserva el músculo ECM y el nervio espinal. **Resultado del TNM: pT4a pN1b (4/46) cM0 resección R2.**

En el informe de la anatomía patológica se informa de un **carcinoma anaplásico de tiroides con presencia de células gigantes tipo osteoclasto** (6 cm de diámetro máximo) que infiltra glándula paratiroides y partes blandas peritiroideas. No se observa embolización linfovascular ni afectación perineural. Se identifican 18 ganglios linfáticos, 2 con metástasis, sin extensión extracapsular. Márgenes quirúrgicos afectados.

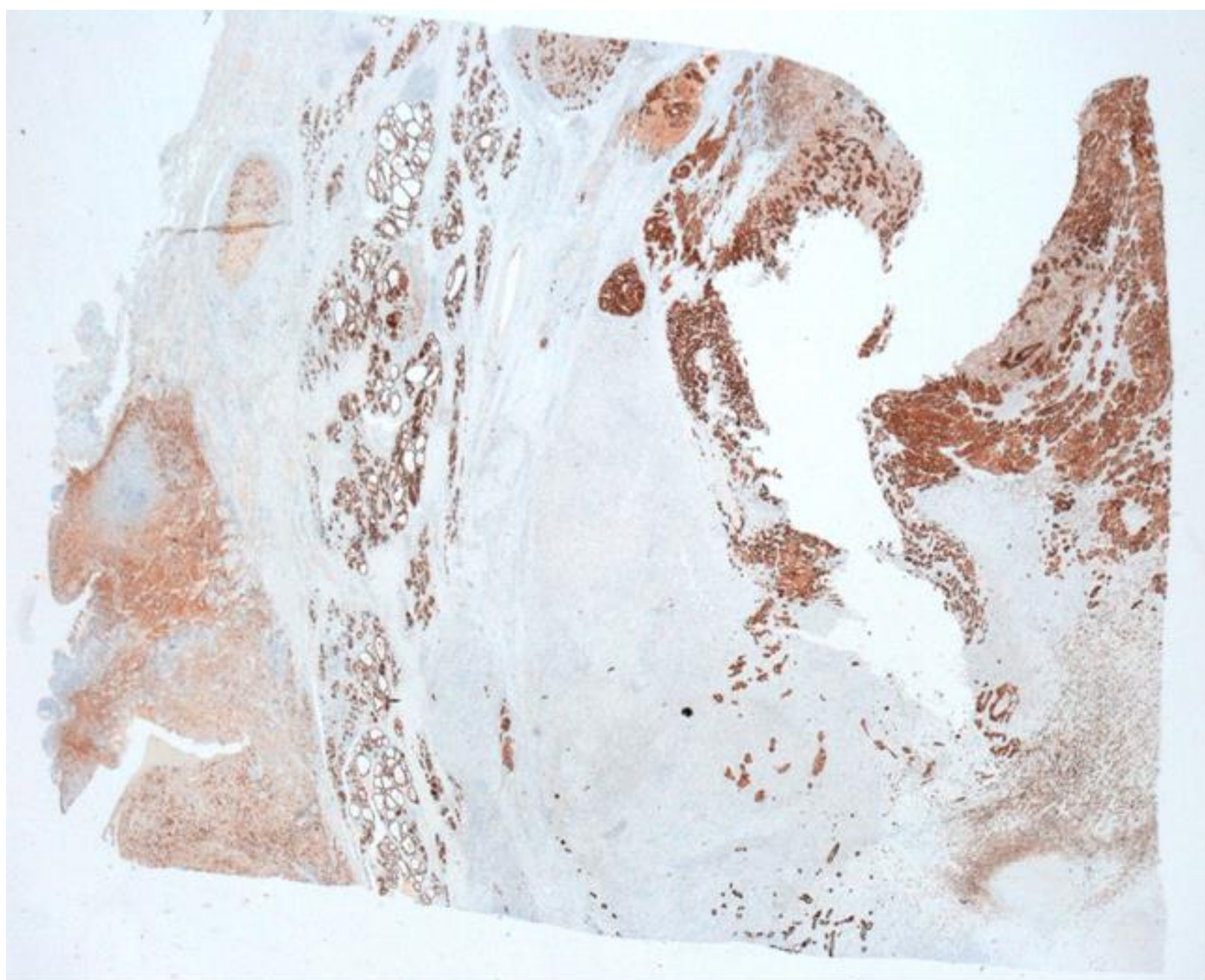


Figura 16. Estudio inmunohistoquímico para CKAE1/AE3 sobre la pieza quirúrgica, que muestra positividad parcheada.

Este caso sirve como ejemplo para demostrar la **dificultad que en ocasiones nos encontramos para diferenciar un carcinoma anaplásico de tiroides de un sarcoma.**

El servicio de Anatomía Patológica recibe varios cilindros de la BAG de la tiroides en los que identifican una proliferación neoplásica de células fusiformes, con núcleos hipercromáticos, con marcada atipia y pleomorfismo nuclear, que resultó negativa para el estudio inmunohistoquímico con CKAE1/AE3, Ck34BE12, Tiroglobulina, TTF1, HMB45, Desmina, Actina de musculo liso, Caldesmon, Betacatenina, S100 y STAT6 y positiva para Vimentina, con lo cual se diagnosticó de sarcoma pleomorfo indiferenciado de tiroides. **Este marcador es el único que fue positivo en el anterior caso, confirmado, de sarcoma tiroideo.**

Posteriormente reciben la pieza de tiroidectomía, en la cual se identifican áreas de proliferación celular epitelioide, con citoplasma amplio eosinófilo y núcleos bizarros, con otras áreas sarcomatoides. El estudio inmunohistoquímico muestra positividad para CKAE1/AE3 con negatividad para Vimentina en áreas epitelioides y negatividad para CKAE1/AE3 con positividad para Vimentina en las áreas sarcomatoides. Finalmente se diagnostica de **carcinoma anaplásico con áreas de diferenciación sarcomatoide**.

Por lo tanto, el primero diagnóstico resultó erróneo como consecuencia de haber realizado la BAG en una **zona de diferenciación sarcomatoide**. Como se decía anteriormente, y como se reporta en otros casos clínicos publicados, **estas dos neoplasias suelen ser muy difíciles de distinguir**.

Este error no tiene consecuencias clínicas para el paciente, dado que el paso siguiente en ambos es tiroidectomía completa con vaciamiento cervical funcional de forma preferente.

CONCLUSIONES

El sarcoma de tiroides es una neoplasia muy rara y agresiva que requiere ser diferenciada del carcinoma anaplásico, por su peor pronóstico. Los dos casos se presentan como una masa cervical anterior de consistencia pétreo, de crecimiento rápido, indolora, con síntomas de compresión de la vía aérea y digestiva, en personas de mediana edad. El diagnóstico diferencial por imagen es prácticamente imposible, tanto por ecografía, TC, RM o PET-TC. Es necesario obtener una muestra de tejido suficiente para realizar un análisis histológico e inmunohistoquímico, y posteriormente, confirmar los resultados con el análisis de la pieza completa. La cirugía es el pilar del tratamiento, con radioterapia y quimioterapia para disminuir el volumen tumoral. El pronóstico en ambos casos es infausto a corto plazo.

REFERENCIAS

1. Gupta AJ, Singh M, Rani P, Khurana N, Mishra A. Primary sarcomas of thyroid gland- series of three cases with brief review of spindle cell lesions of thyroid. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2017;11(2).
2. Chen Q, Huang Q, Yan JX, Li C, Lang JY. Primary undifferentiated pleomorphic sarcoma of the thyroid: A case report and review of the literature. Medicine [Internet]. 2018 Feb 1.
3. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. Journal of the American College of Radiology : JACR [Internet]. 2017 May 1.
4. Huang YY, Wu YK. Sarcomatoid carcinoma of the thyroid: Report of a subtype of anaplastic thyroid carcinoma. [cited 2024 Mar 25]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcmj.2012.07.003>
5. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional, 10e.V inay Kumar & Abul K. Abbas & Jon C. Aster. Elsevier España. 2021.