

## CÁNCER DE TIROIDES E HIPERTIROIDISMO

FABIÁN PITOIA  
HUGO NIEPOMNISZCZE

**C**uando hablamos de cáncer de tiroides e hipertiroidismo, es necesario hacer una diferenciación clara de las dos situaciones principales a las cuales podemos referirnos. Por un lado, la asociación de hipertiroidismo por enfermedad de Graves y cáncer de tiroides, y por el otro, la presencia de un cáncer de tiroides con hiperproducción autónoma de hormonas tiroideas. Una tercera causa de hipertiroidismo en pacientes con cáncer de tiroides, aunque extremadamente poco frecuente, puede ser la producción hormonal por metástasis masivas de un cáncer de tiroides.

En este capítulo, trataremos de analizar estas asociaciones, y describiremos los estudios publicados y nuestra propia experiencia en relación a los puntos previamente mencionados.

### **Cáncer de tiroides en pacientes con enfermedad de Graves**

El comportamiento más agresivo del cáncer de tiroides en los pacientes con enfermedad de Graves es un tema de controversia. De todas maneras, varios estudios demostraron que existiría un incremento de la agresividad en este grupo de pacientes<sup>1-4</sup>, incluyendo una publicación de nuestro grupo que demostraba cómo en una paciente de 49 años de edad que había sido tiroidectomizada por un carcinoma folicular de tiroides, y considerada como libre de enfermedad, nueve años después de la tiroidectomía desarrolló un exoftalmos bilateral y anticuerpos anti-receptor de TSH (TRAb) marcadamente elevados, indicando la presencia de una enfermedad de Graves. Los niveles de Tg se incrementaron progresivamente y aparecieron metástasis pulmonares<sup>5</sup>.

Nosotros, así como otros investigadores, hemos sugerido que los TRAb jugarían un papel preponderante en el crecimiento tumoral en estos pacientes<sup>1-5</sup>.

Los nódulos tiroideos son frecuentes en los pacientes con enfermedad de

Graves y generan la preocupación de la posible presencia de malignidad<sup>6</sup>. En la actualidad, el incremento en el uso de la ecografía de tiroides ha llevado a un notable aumento en el diagnóstico de nódulos tiroideos no palpables, situación que obviamente se reproduce en los pacientes con hipertiroidismo por enfermedad de Graves, por lo que cada vez más frecuentemente estamos descubriendo microcarcinomas (tumores menores a 1 cm de diámetro) en pacientes con esta patología<sup>4, 7, 8</sup>.

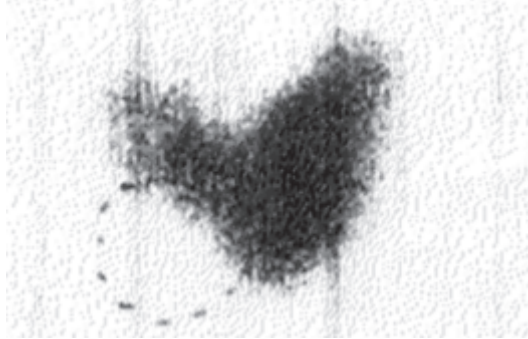
Algunos otros autores han planteado que el pronóstico del cáncer de tiroides en pacientes con enfermedad de Graves no sería peor que el observado en pacientes eutiroideos<sup>9, 10</sup>. Inclusive se ha planteado que la presencia de multifocalidad, metástasis ganglionares, y metástasis a distancia en los pacientes con enfermedad de Graves sería similar a la observada en los pacientes eutiroideos; sin embargo, existe mucho debate todavía con respecto a este punto<sup>1, 4</sup>. Las diferencias encontradas en las distintas publicaciones pueden ser atribuidas a diferencias en las alteraciones genéticas de base y/o en la ingesta de yodo como un factor ambiental<sup>11</sup>.

Recientemente se demostró que los niveles circulantes de TRAb no siempre suelen estar relacionados con un peor pronóstico<sup>10</sup>, aunque en la mayoría de las investigaciones existe una clara relación de estos niveles con la progresión tumoral<sup>6, 7</sup>.

Tratando de dilucidar este punto, algunos estudios realizados *in vitro* postularon que las células tumorales tiroideas podrían recibir una protección significativa evitando su progresión a la apoptosis por la elevación de IL-4 producida directamente dentro de la glándula tiroides por los linfocitos T activados, en pacientes con enfermedad de Graves<sup>12</sup>. Se postula que, en estos casos, la IL-4 y la IL-10 generadas por los linfocitos que infiltran la glándula podrían afectar la biología del cáncer tiroideo y llevarían a potenciar el papel de otros factores antiapoptóticos como las IGFs<sup>13</sup>. Entonces, esta capacidad disminuida del tirocito neoplásico a seguir el camino de la apoptosis en respuesta a estímulos genotóxicos podría jugar un papel en la acumulación de mutaciones que eventualmente conducirían a la transformación maligna y/o mayor agresividad en los pacientes que asocian estas dos patologías.

Nosotros hemos presentado<sup>14</sup> y actualmente estamos publicando un caso de una paciente de 29 años de edad con diagnóstico de enfermedad de Graves, que ingresó a nuestro hospital por un cuadro de convulsiones secundario a la presencia de múltiples lesiones metastáticas en sistema nervioso central<sup>15</sup>. Esta paciente había sido tratada con metimazol durante un año, y cuando realizamos el centellograma tiroideo encontramos un nódulo "frío" (Figura 1), en el que la punción aspirativa demostró la presencia de un carcinoma papilar. Además, se demostraron múltiples lesiones metastáticas a nivel pulmonar. Luego de la tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar modificado, la paciente recibió varias dosis de I<sup>131</sup> (total acumulado de 700 mCi) y terminó falleciendo por sus metástasis cerebrales.

En este caso pudimos realizar la búsqueda de alteraciones genéticas en varios genes usualmente afectados en las células tumorales tiroideas, y encontramos dos mutaciones activantes: una en el receptor de TSH (codón 623) y otra en el codón 61 del *N-Ras*.



**Figura 1:** Centellograma tiroideo que evidencia la presencia de un nódulo frío en una paciente con un bocio hipercaptante por una enfermedad de Graves.

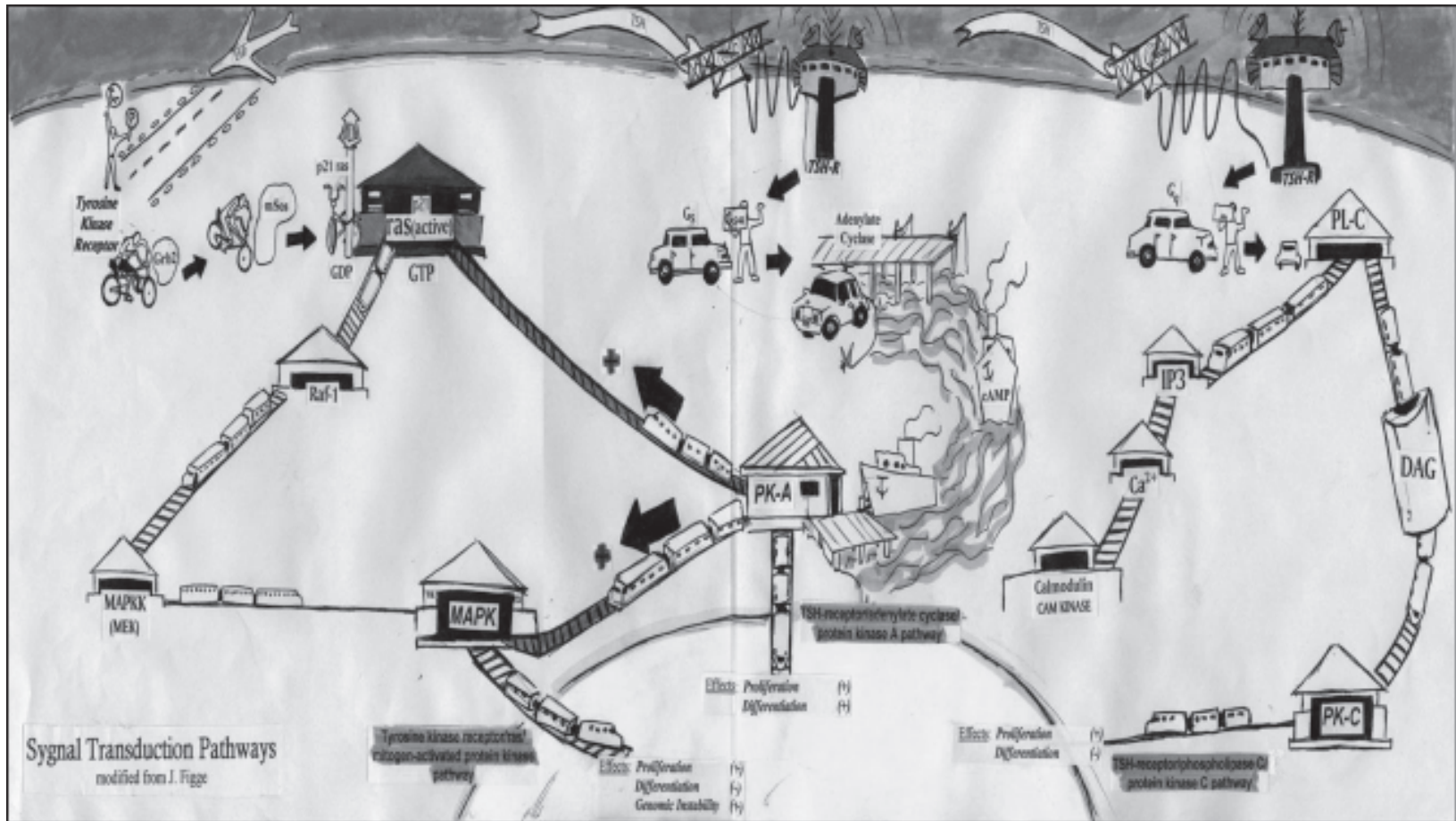
Con una mutación activante del receptor de TSH uno esperaría encontrar un nódulo centellográficamente caliente, sin embargo ésta no era la situación en la paciente comentada. Lo que creemos ocurrió en este caso fue que la mutación activante del receptor de TSH no podía llegar a ejercer su efecto en la producción hormonal, sino que en algún momento de la cascada intracelular terminaba siendo desviada hacia la vía desdiferenciada de la MAP-Kinasa (señales cruzadas; *cross-signaling*), (Figura 2) confiriéndole a este tumor una agresividad inusitada, determinada por un lado por la mutación *Ras*, a la cual se agregaba la potenciación por esta desviación, todo a su vez promovido por la presencia de elevados anticuerpos TRAb que seguramente jugaron un papel adicional en el hiperestímulo proliferativo del tumor papilar en esta paciente.

### Cáncer de tiroides en pacientes con enfermedad de Plummer

La mayoría de los nódulos autónomos son neoplasias foliculares benignas; sin embargo, existen presentaciones de nódulos calientes malignos, en los cuales suele detectarse la presencia de mutaciones activantes del receptor de TSH<sup>16-22</sup>. Nosotros hemos tenido una interesante experiencia en este sentido, que hemos publicado<sup>23</sup>. En una paciente de 64 años de edad, a la que se le había diagnosticado un hipertiroidismo subclínico asociado a la presencia de un nódulo caliente (Figura 3) y en la cual se había indicado una hemitiroidectomía por la presencia de este gran nódulo que medía 6 x 3 cm, el hallazgo anatómopatológico reveló la presencia de un carcinoma folicular.



**Figura 3:** Nódulo centellográficamente caliente observado en una paciente con un carcinoma folicular con 2 mutaciones activantes (receptor de TSH y *N-Ras*)



**Figura 2:** Esquema demostrando la probable presencia de señales cruzadas dentro de la célula tiroidea en una paciente con una mutación del receptor de TSH y un nódulo centellográficamente frío.  
(Figura presentada en el 74º Congreso de la American Thyroid Association, Los Angeles, 2002)

El análisis genético del tejido neoplásico reveló la presencia de dos mutaciones activantes: una en el receptor de TSH en el codón 620 (una mutación no descrita hasta el momento de la publicación), asociada a otra del codón 12 del *Ki-Ras*.

Se describieron varias mutaciones puntuales activantes en los pacientes con enfermedad de Plummer (adenomas tóxicos); estas mutaciones suelen encontrarse a lo largo de todos los dominios del receptor de TSH con amplias diferencias entre las series publicadas, que oscilan entre 10 y 80% de los casos analizados<sup>24-26</sup>.

En este caso, pensamos que la mutación activante del receptor de TSH probablemente fue el evento inicial, y que probablemente la hiperestimulación en la división celular pudo luego haber conferido el potencial para la aparición de una nueva mutación en el gen *Ras*, que determinó la transformación maligna, con un aumento de la proliferación probablemente generada por la exacerbación de la cascada de la MAP-Kinasa.

### **Hipertiroidismo generado por el carcinoma tiroideo metastático**

En muy raras situaciones, el carcinoma folicular metastático puede generar un hipertiroidismo, Según Ehrenheim y col.<sup>27</sup>, en 1946 apareció publicado el primer caso de tirotoxicosis debido a la presencia de metástasis hiperfuncionantes en un paciente con un carcinoma folicular de tiroides. Este mismo autor presentó 20 casos similares en el año 1986, y recientemente se analizaron 54 casos publicados en la literatura<sup>28</sup>.

Esta situación suele presentarse más frecuentemente en pacientes mayores de 40 años de edad, y los síntomas de hipertiroidismo no difieren de los que ocurren en pacientes con enfermedad de Graves.

Nosotros hemos tenido la oportunidad de tratar a una paciente con estas características, con un carcinoma folicular muy agresivo, que no permitía la elevación de TSH luego de la suspensión de la terapia supresiva que terminó falleciendo por sus metástasis sistémicas (Cross y col., datos no publicados).

A pesar de la elevada captación del radioyodo por estas metástasis, a expensas en general de grandes masas metastáticas, el efecto terapéutico del yodo radioactivo suele ser muy escaso, probablemente por una disminución en la estimulación para la organificación en estas células, determinado por la ausencia de receptor de TSH<sup>29</sup>.

Por otro lado, la administración de radioyodo en estos pacientes puede desencadenar una crisis tirotóxica<sup>30</sup>, por lo que debemos ser cuidadosos al administrar tratamiento con <sup>131</sup>I en pacientes ancianos y/o pacientes con enfermedades cardiovasculares previas que presentan esta situación.

Como hemos visto en este capítulo, existen tres probables situaciones que –solas o combinadas– pueden generar el desarrollo de hipertiroidismo en pacientes con cáncer de tiroides: por un lado, la enfermedad de Graves y la asociación coincidental de un tumor maligno tiroideo; por otro, la presencia de un nódulo autónomo maligno, y en tercer lugar, la presencia de un hipertiroidismo generado por la hiperproducción hormonal por las mismas células tumorales metastáticas.

Existe controversia sobre la presencia de mayor agresividad en pacientes

con cáncer de tiroides que asocian una enfermedad de Graves, si bien desde el punto de vista fisiológico es fácil entender el por qué de la mayor agresividad en estos casos. Finalmente, por fortuna la presencia de un hipertiroidismo determinado por la presencia de múltiples masas metastáticas es una situación poco frecuente, que rara vez tiene una solución satisfactoria para el paciente.

### Referencias

1. Belfiore A, Garofalo MB, Giuffrida D, et al. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 830-5, 1990.
2. Ozaki O, Ito K, Kobayashi K, Toshima K, Iwasaki H, Yashiro T. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *World J Surg* 14: 437-40, 1990.
3. Mazzaferri EL. Thyroid cancer and Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 826-9, 1990.
4. Pellegriti G, Belfiore A, Giuffrida D, Lupo L, Vigneri R. Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 2805-9, 1998.
5. Katz SB, Garcia AJ, Niepomniszcze H. Development of Graves' disease nine years after total thyroidectomy due to follicular carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 7: 909-11, 1997.
6. Filetti S, Belfiore A, Amir SM, et al. The role of thyroid-stimulating antibodies of Graves' disease in differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 318: 753-9, 1988.
7. Cantalamessa L, Baldini M, Orsatti A, Meroni L, Amodei V, Castagnone D. Thyroid nodules in Graves' disease and the risk of thyroid carcinoma. *Arch Intern Med* 159: 1705-8, 1999.
8. Kikuchi S, Noguchi S, Yamashita H, Uchino S, Kawamoto H. Prognosis of small thyroid cancer in patients with Graves' disease. *Brit J Surg* 93: 434-9, 2006.
9. Hales IB, McElduff A, Crummer P, et al. Does Graves' disease or thyrotoxicosis affect the prognosis of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 886-9, 1992.
10. Yano Y, Shibuya H, Kitagawa W, et al. Recent outcome of Graves' disease patients with papillary thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 157: 325-9, 2007.
11. Belfiore A, Russo D, Vigneri R, Filetti S. Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 55: 711-8, 2001.
12. Vella V, Mineo R, Frasca E, Mazzon E, Pandini J, Belfiore A. Interleukin-4 stimulates papillary thyroid cancer cell survival: Implications in patients with thyroid cancer and concomitant Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2880-9, 2004.
13. Takeshita A, Nagayama Y, Yokoyama N, et al. Rarity of oncogenic mutations in the thyrotropin receptor of autonomously functioning thyroid nodules in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 2607-11, 1995.
14. Cross A, Suárez H, Bruno O, Vanegas M, Moncet D, Niepomniszcze H. Fatal outcome of a young woman with papillary thyroid carcinoma and Graves' disease. Possible implication of the crosstalk (cross-signalling) mechanism [Abstract 129]. *Comunicación al 74th Annual Meeting of the American Thyroid Association*. Los Angeles, 2002.
15. Cross A, Suárez H, Bruno O, Vanegas M, Moncet D, Niepomniszcze H. Fatal outcome of a young woman with papillary thyroid carcinoma and Graves' disease. Possible implication of the crosstalk (cross-signalling) mechanism. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008 (*in press*).
16. Spambalg D, Sharifi N, Elisei R, Gross JL, Medeiros-Neto G, Fagin JA. Structural studies of the thyrotropin receptor and Gs alpha in human thyroid cancers: Low prevalence of mutations predicts infrequent involvement in malignant transformation. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 3898-901, 1996.
17. Russo D, Tumino S, Arturi F, et al. Detection of an activating mutation of the thyrotropin receptor in a case of an autonomously hyperfunctioning thyroid insular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 735-8, 1997.
18. Russo D, Wong MG, Costante G, et al. A Val677 activating mutation of the thyrotropin receptor in a Hürthle cell thyroid carcinoma associated with thyrotoxicosis. *Thyroid* 9: 13-7, 1999.

19. Camacho P, Gordon D, Chiefari E, et al. A Phe486 thyrotropin receptor mutation in an autonomously functioning follicular carcinoma that was causing hyperthyroidism. *Thyroid* 10: 1009-12, 2000.
20. Mircescu H, Parma J, Huot C, et al. Hyperfunctioning malignant thyroid nodule in an 11-year-old girl: pathologic and molecular studies. *J Pediatrics* 137: 585-7, 2000.
21. Fuhrer D, Tannapfel A, Sabri O, Lamesch P, Paschke R. Two somatic TSH receptor mutations in a patient with toxic metastasizing follicular thyroid carcinoma and non-functional lung metastases. *Endocr Rel Cancer* 10: 591-600, 2003.
22. Gozu H, Avsar M, Bircan R, et al. Does a Leu512Arg thyrotropin receptor mutation cause an autonomously functioning papillary carcinoma? *Thyroid* 14: 975-80, 2004.
23. Niepomnisczce H, Suárez H, Pitoia F, et al. Follicular carcinoma presenting as autonomous functioning thyroid nodule and containing an activating mutation of the TSH receptor (T620I) and a mutation of the Ki-RAS (G12C) genes. *Thyroid* 16: 497-503, 2006.
24. Russo D, Arturi F, Wicker R, et al. Genetic alterations in thyroid hyperfunctioning adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 1347-51, 1995.
24. Takeshita A, Nagayama Y, Yokoyama N, et al. Rarity of oncogenic mutations in the thyrotropin receptor of autonomously functioning thyroid nodules in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 2607-11, 1995.
25. Parma J, Duprez L, Van Sande J, et al. Diversity and prevalence of somatic mutations in the thyrotropin receptor and Gs alpha genes as a cause of toxic thyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 2695-701, 1997.
26. Trulzsch B, Krohn K, Wonerow P, et al. Detection of thyroid-stimulating hormone receptor and Gs alpha mutations in 75 toxic thyroid nodules by denaturing gradient gel electrophoresis. *J Mol Med* 78: 684-91, 2001.
27. Ehrenheim C, Heintz P, Schober O, Schicha H, Hundeshagen H. Jodinduzierte T3-Hyperthyreose beim metastasierenden follikularen Schilddrüsen Karzinom. *Nuklearmed* 25: 201-4, 1986.
28. Salvatori M, Saletnich I, Rufini V, et al. Severe thyrotoxicosis due to functioning pulmonary metastasis of well-differentiated cancer. *J Nucl Med* 39: 1202-07, 1998.
29. Rosario F, Marques AR, Roque L, et al. Metastatic follicular carcinoma associated with hyperthyroidism. *Clin Nucl Med* 30: 79-82, 2005.
30. Cerletty JM, Listwan WJ. Hyperthyroidism due to functioning metastatic thyroid carcinoma. Precipitation of thyroid storm with therapeutic radioactive iodine. *JAMA* 242: 269-70, 1979.

