

Club endocrino: CASO N° 3

C. Alberola Carbonell

M. Prieto Rodriguez

Hospital Universitario La Fe

Valencia



Historia clínica

- ✓ Mujer de 51 años con antecedente de Adenocarcinoma de endometrio en 2009
- ✓ En TC de control por la neoplasia ginecológica se informa de la existencia de adenopatías paratraqueales y nódulos pulmonares bilaterales.
- ✓ Se realiza PAAF transbronquial de adenopatías mediastínicas de los territorios ganglionares 7 y 4 R

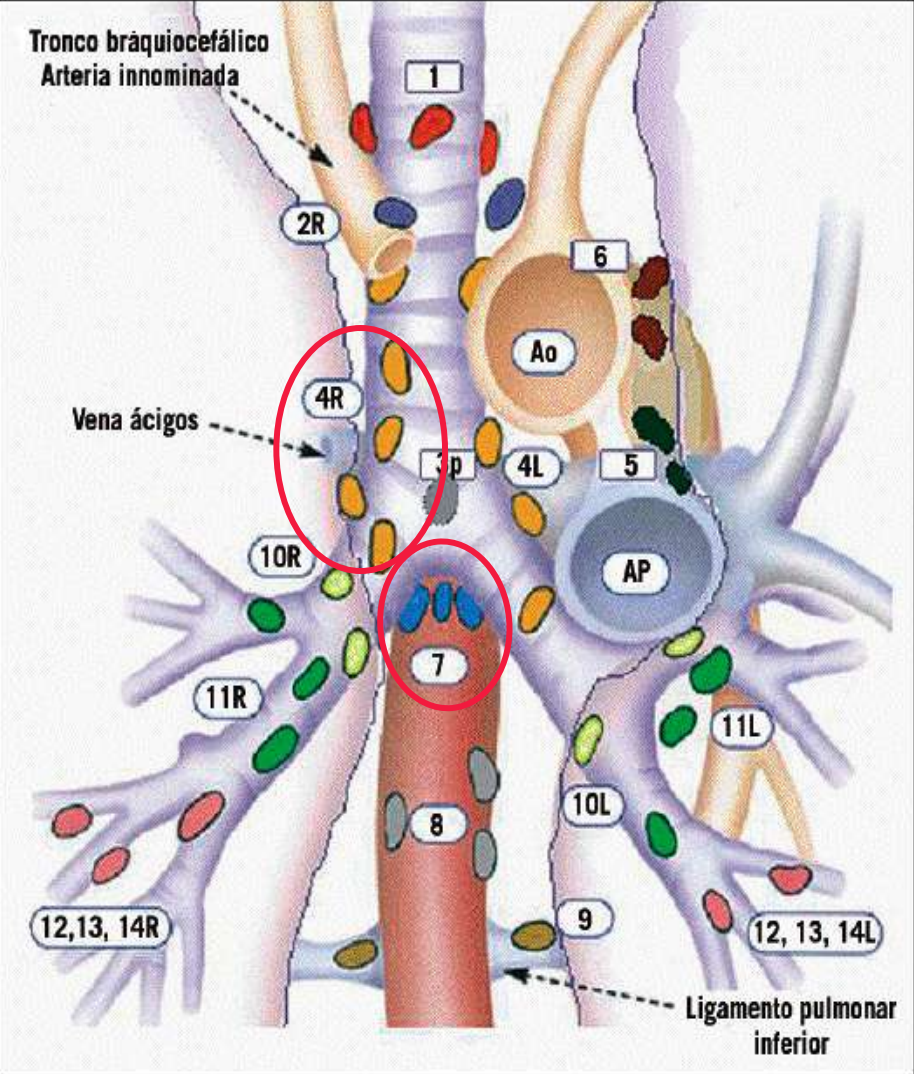


TABLA 1

Estaciones ganglionares según Mountain y Dresler¹

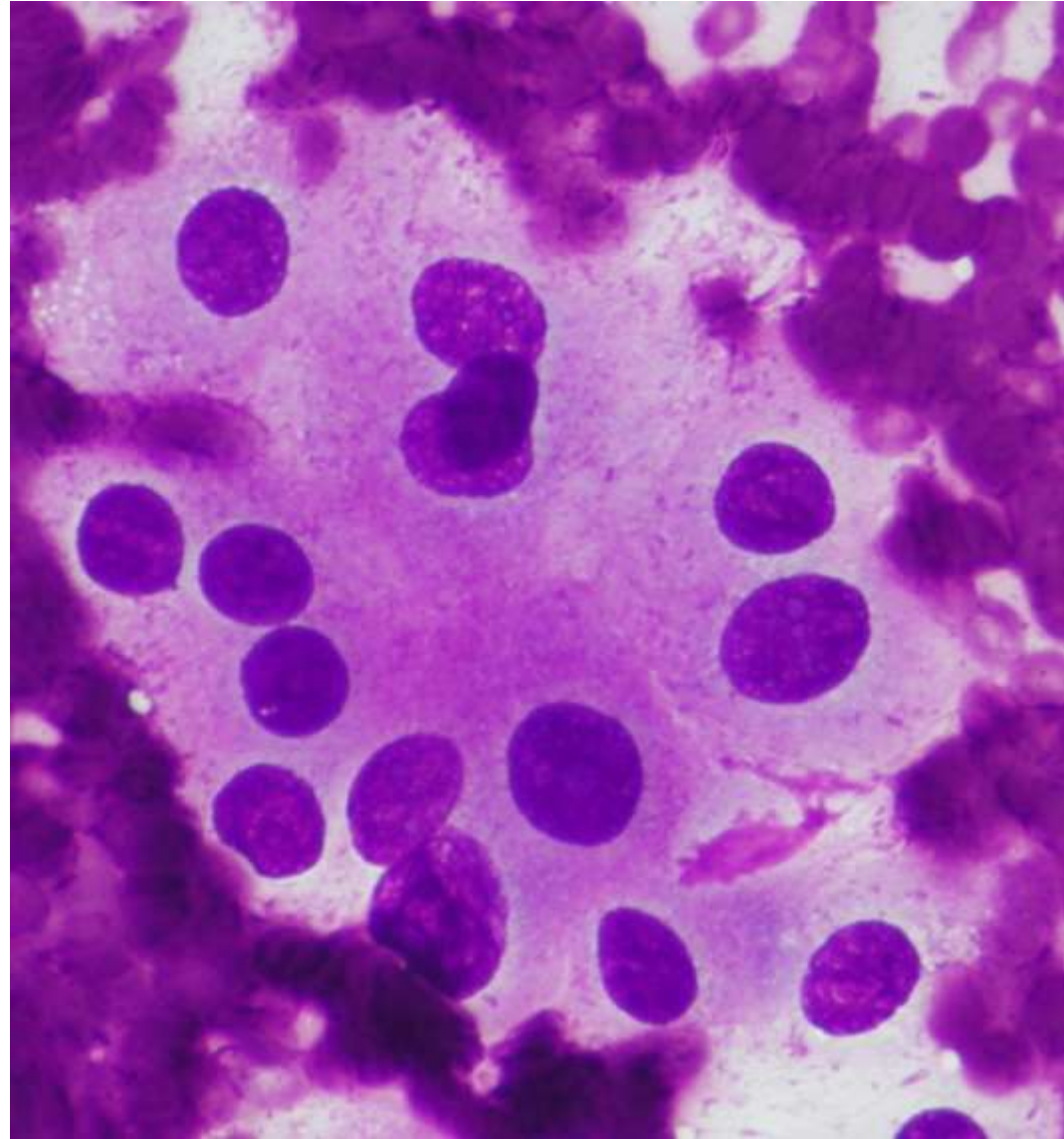
Ganglios mediastínicos	
Ganglios mediastínicos altos	
1	Mediastínicos más altos (1R y 1L)
2	Paratraqueales superiores (2R y 2L)
3	Prevasculares (3a) y retrotraqueales (3p)
4	<u>Paratraqueales inferiores (4R y 4L)</u>
Ganglios aórticos	
5	Subaórticos (ventana aortopulmonar)
6	Para-aórticos (aorta ascendente)
Ganglios mediastínicos inferiores	
7	<u>Subcarínico</u>
8	Paraesofágico
9	Del ligamento pulmonar
Ganglios intrapulmonares	
10	Hiliar (10R y 10L)
11	Interlobar (11R y 11L)
12	Lobar (12R y 12L)
13	Segmentarios (13R y 13L)
14	Subsegmentarios (14R y 14L)

L: *left* (izquierda); R: *right* (derecha).



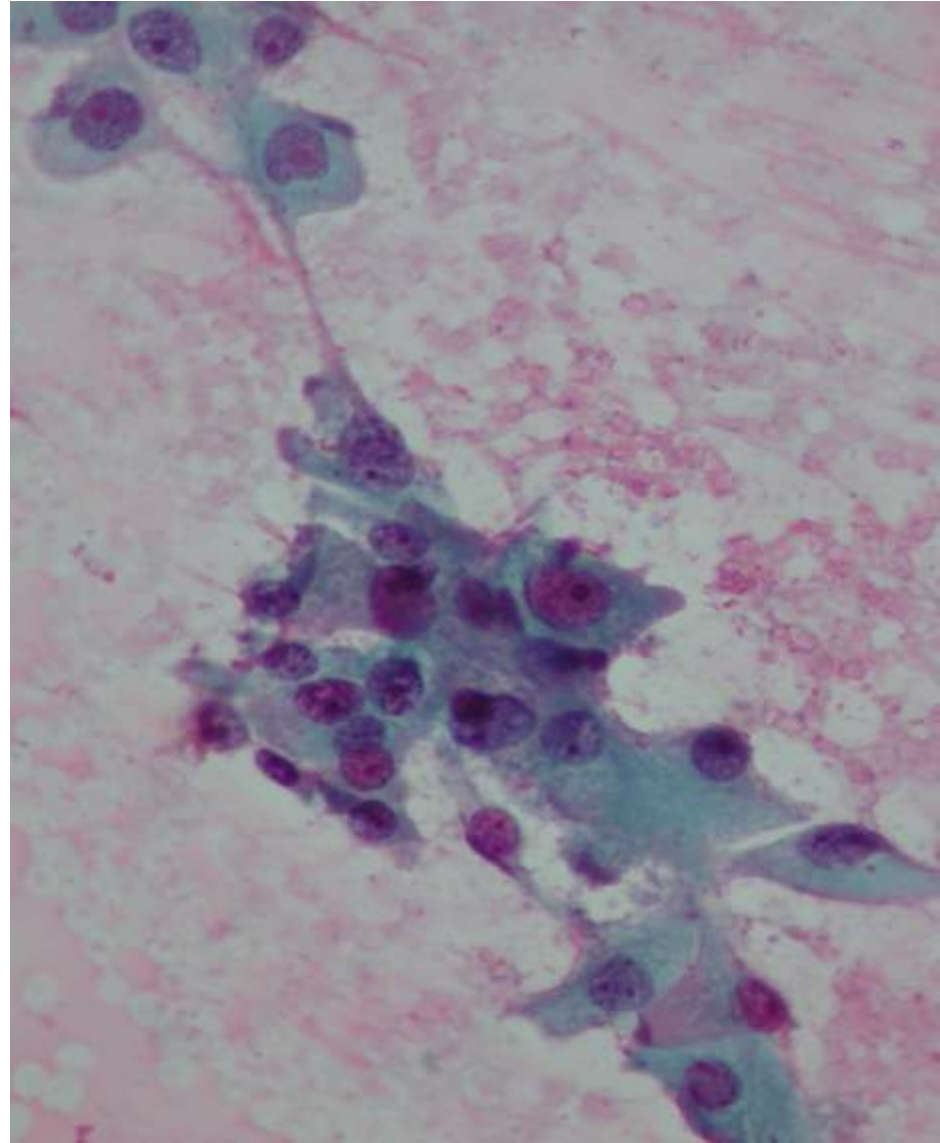
Características citológicas

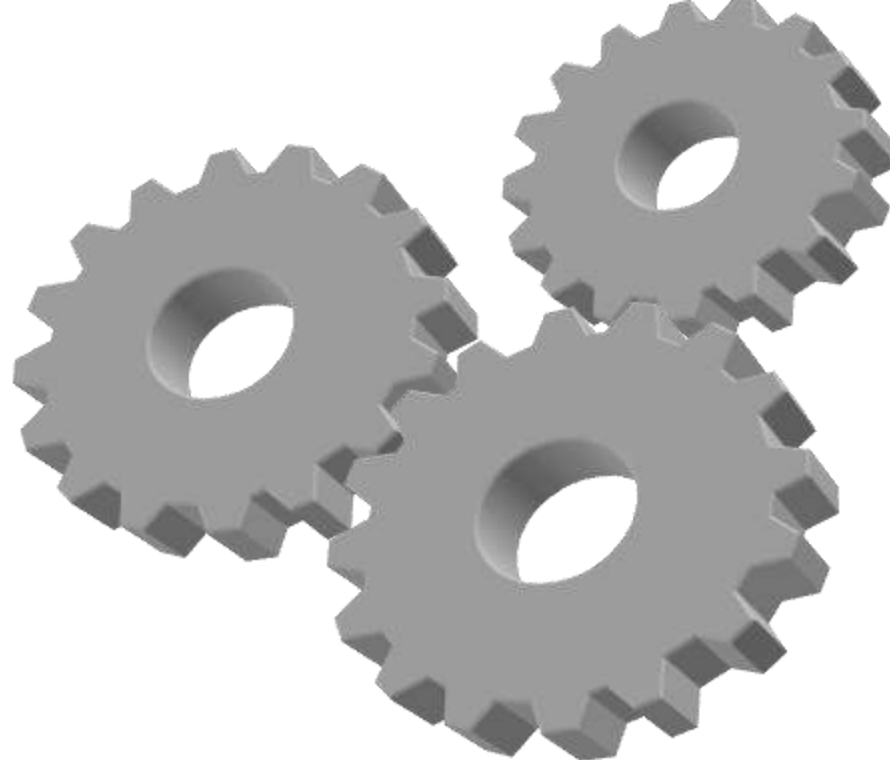
- **Abundante celularidad epitelial dispuesta en grupos tridimensionales, en placas monocapa y de forma aislada**
- **Aspecto oncocítico de la celularidad**
- **Ausencia de celularidad de ganglio linfático y de material coloide**



Características celulares

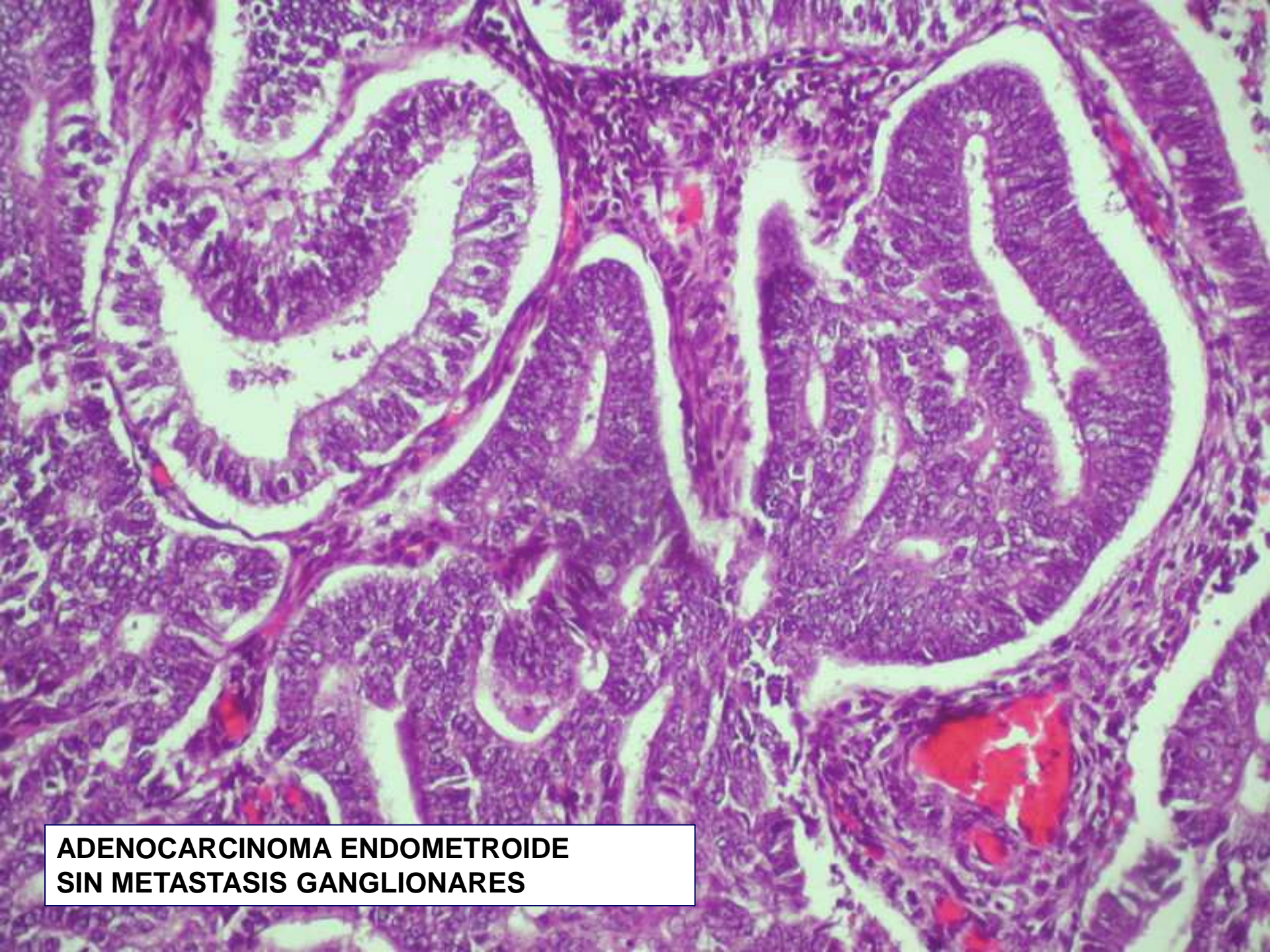
- **Células de núcleos de aspecto monomorfo, con nucleolo evidente y ocasional binucleación. Se observan núcleos de aspecto pleomórfico.**
- **Citoplasmas amplios, bien delimitados, de aspecto granular**



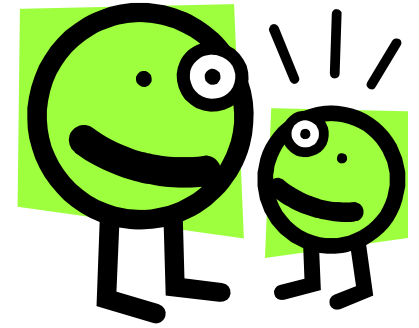


**Diagnóstico citológico: Imágenes
citológicas compatibles con tumor
oncocítico.**

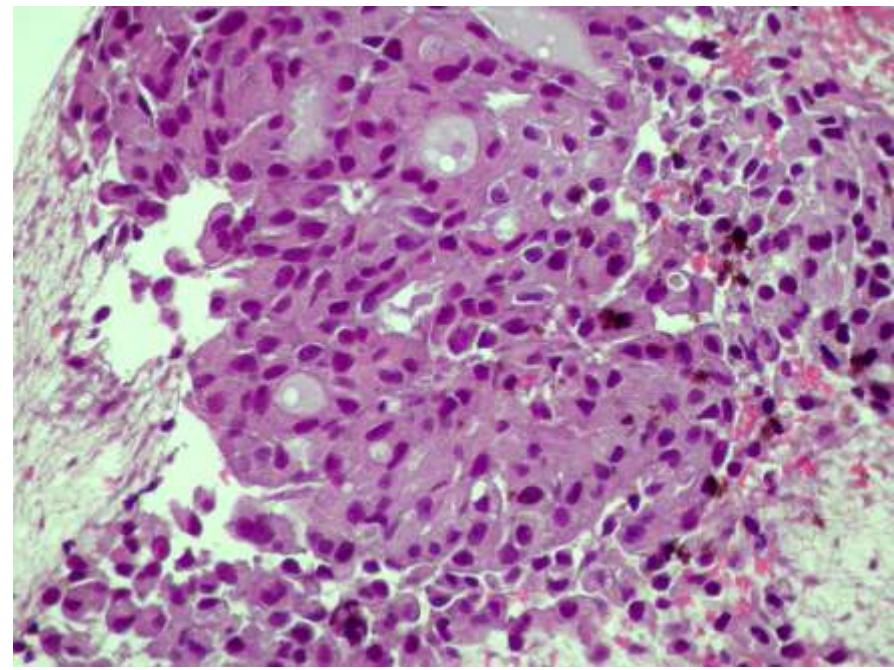
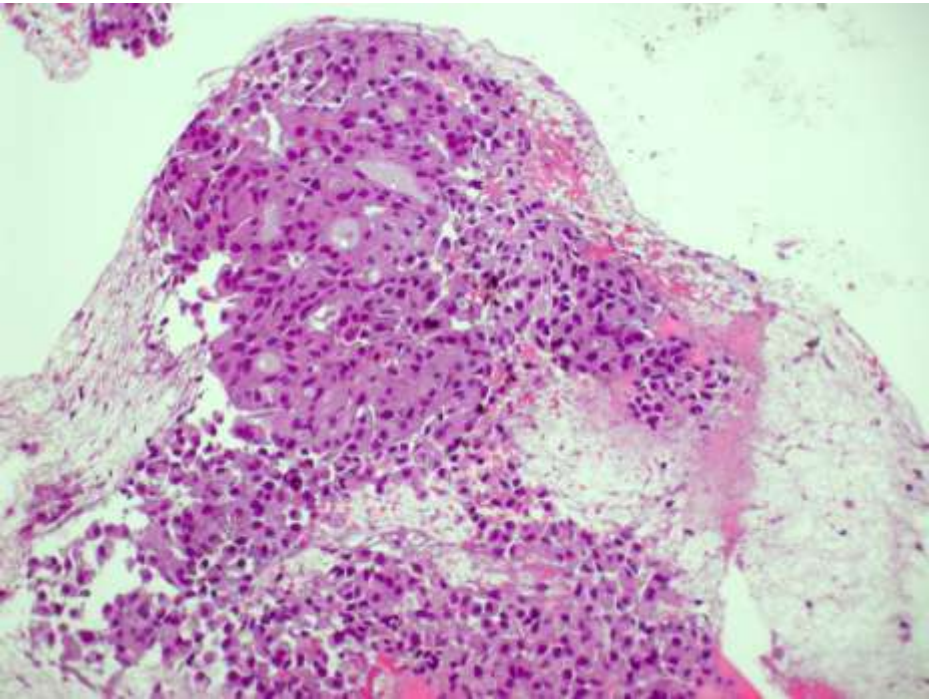
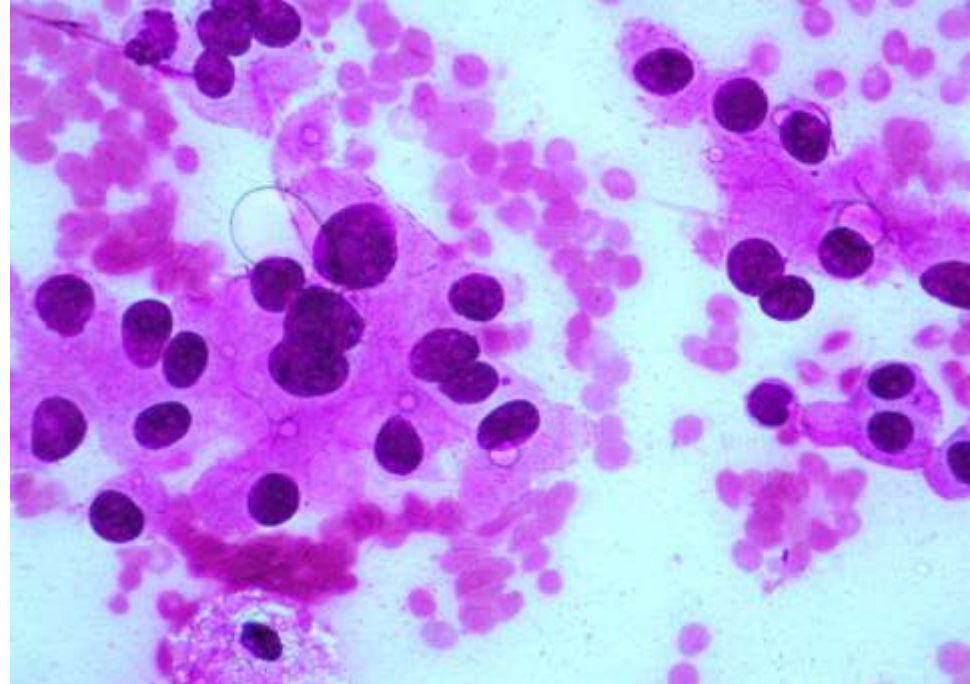
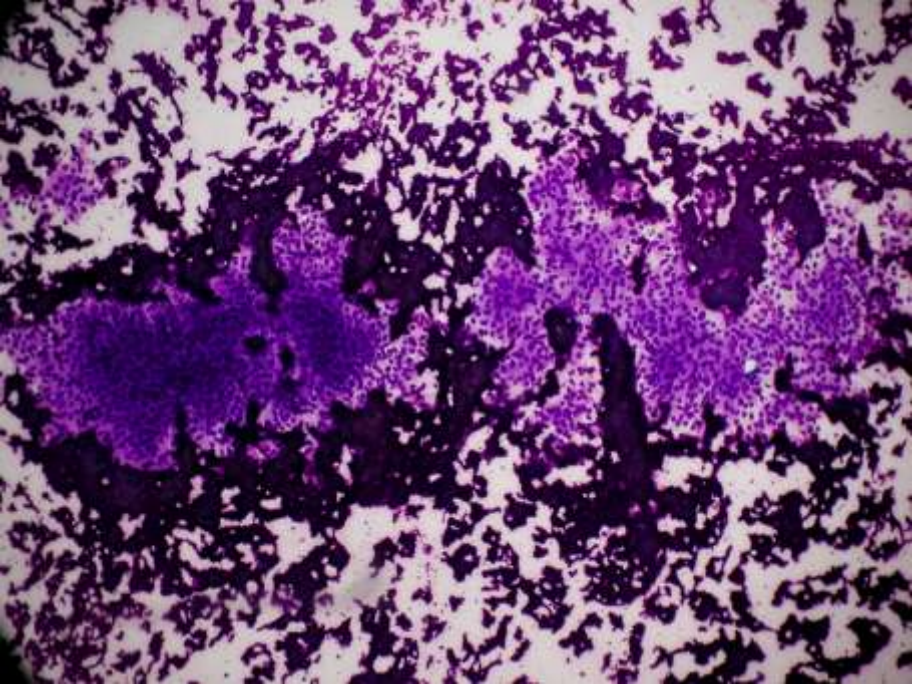
**Se sugiere tumor de células de Hürthle
de probable origen tiroideo**

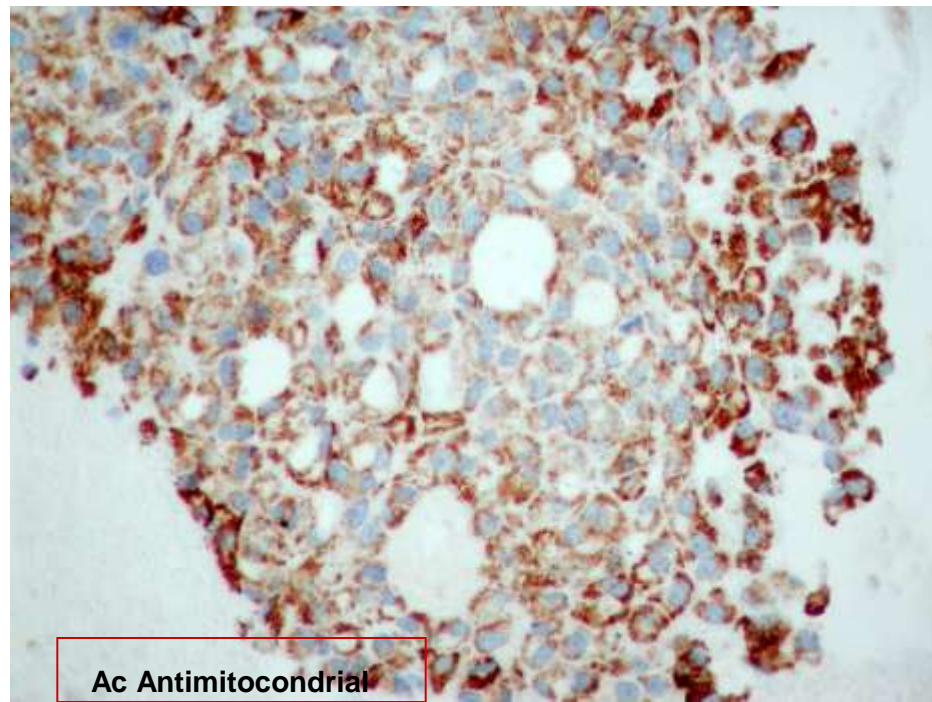
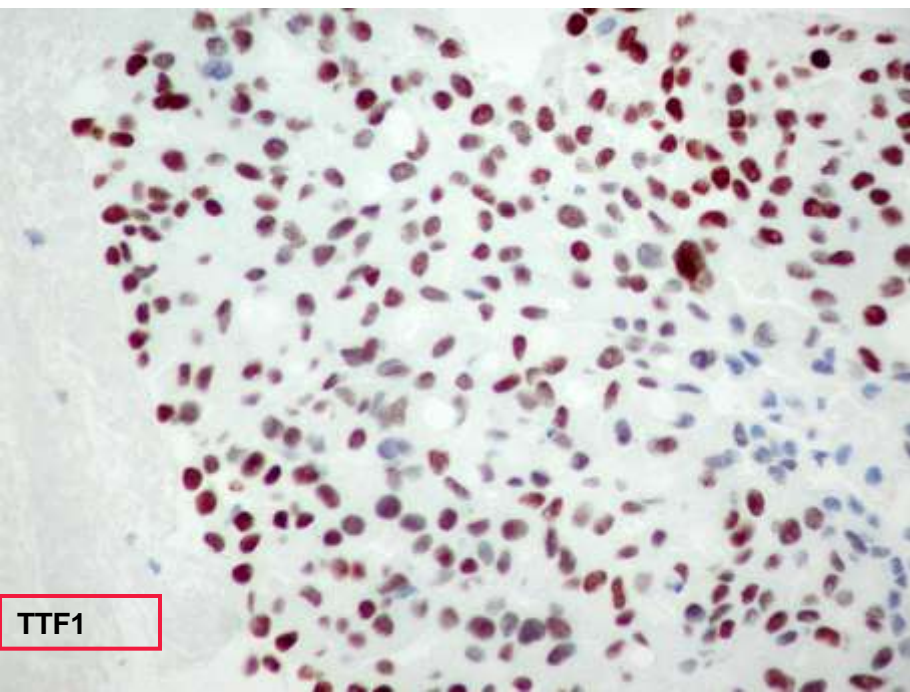
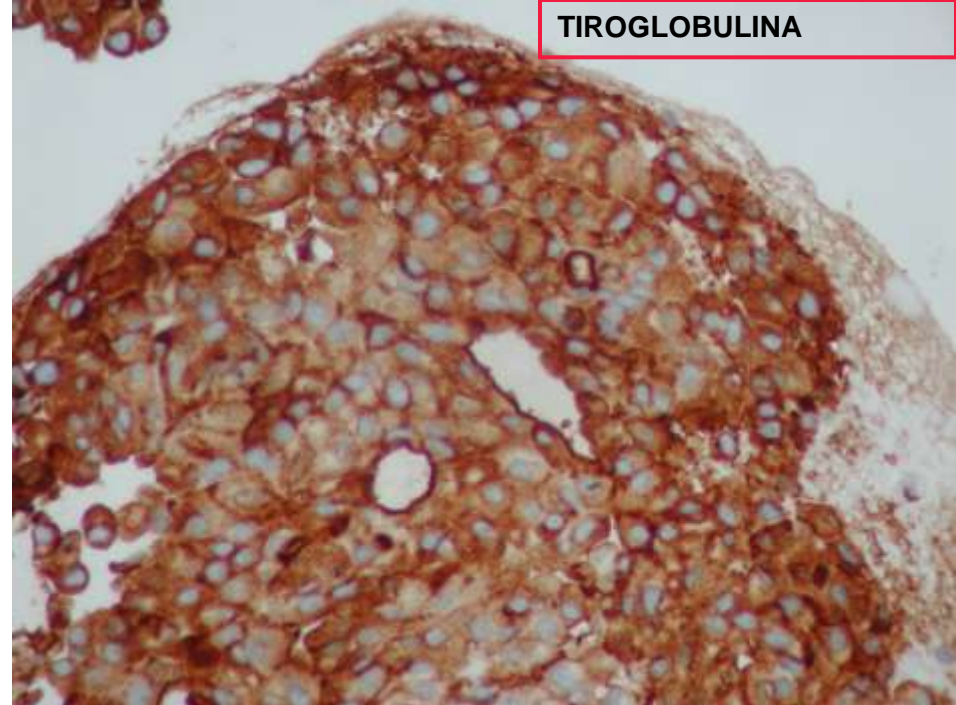
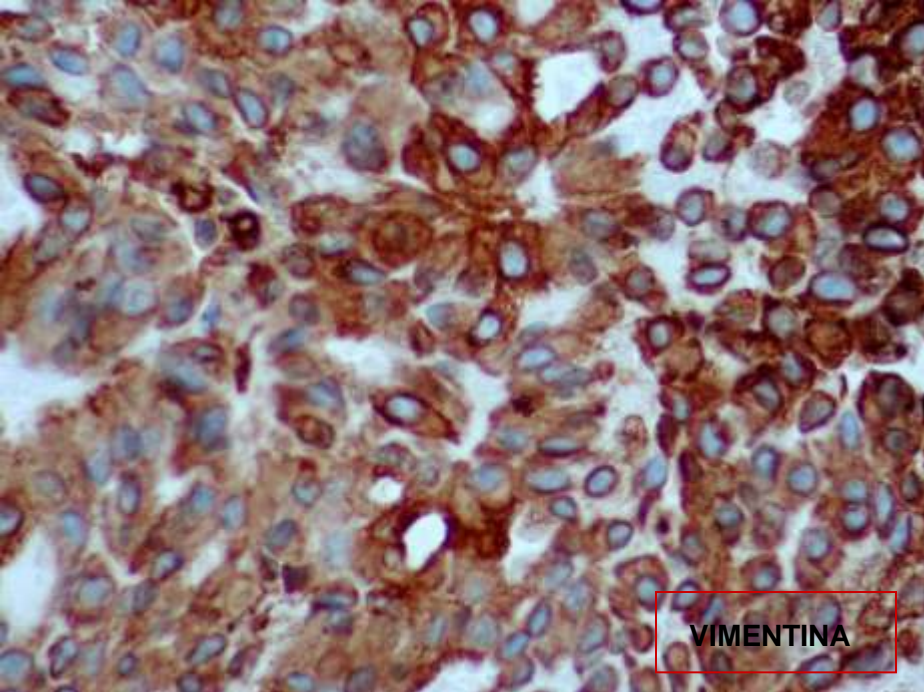


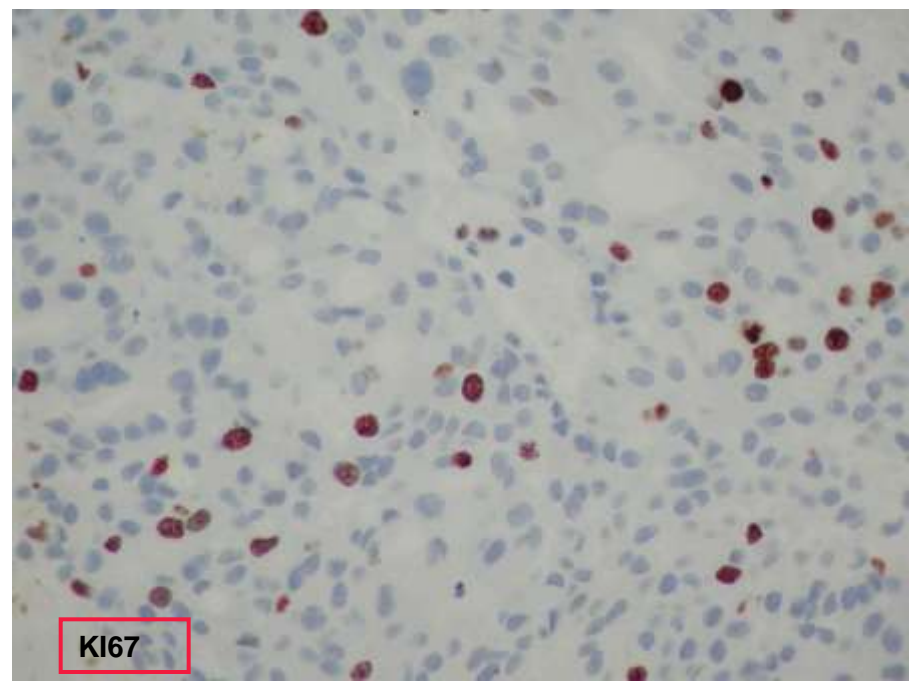
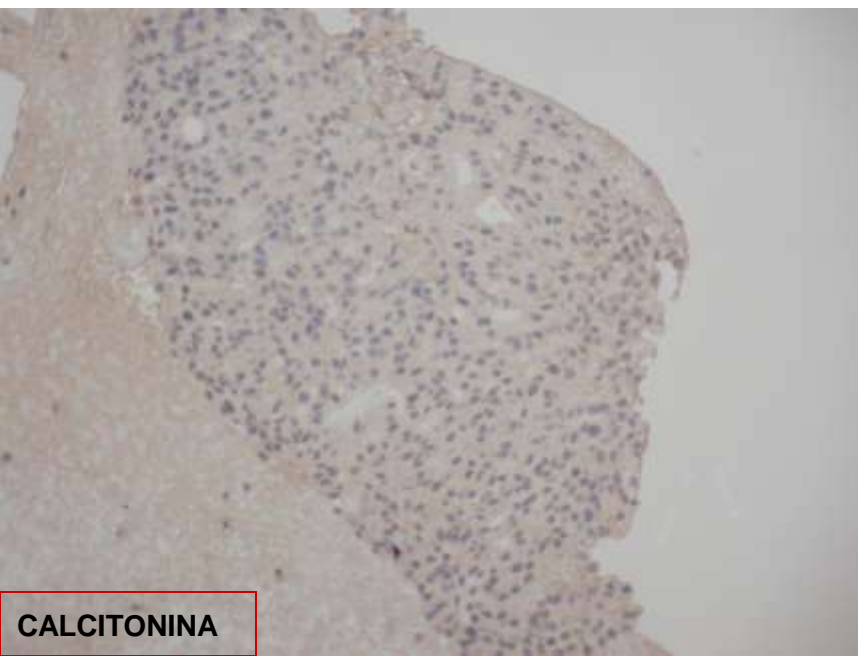
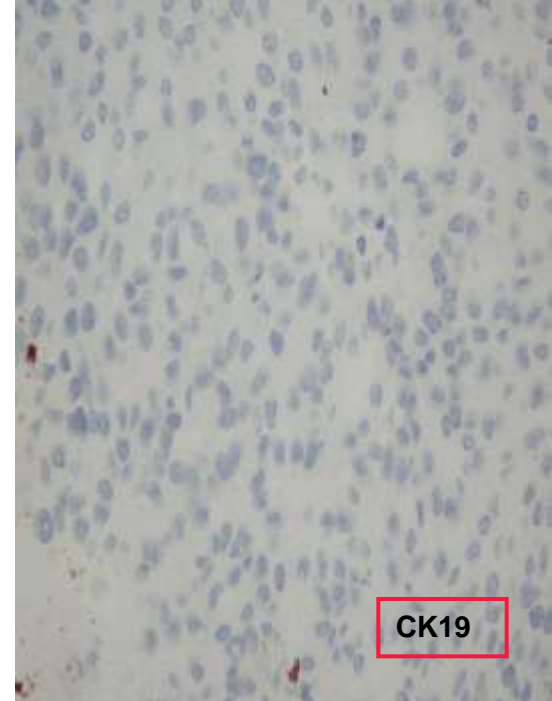
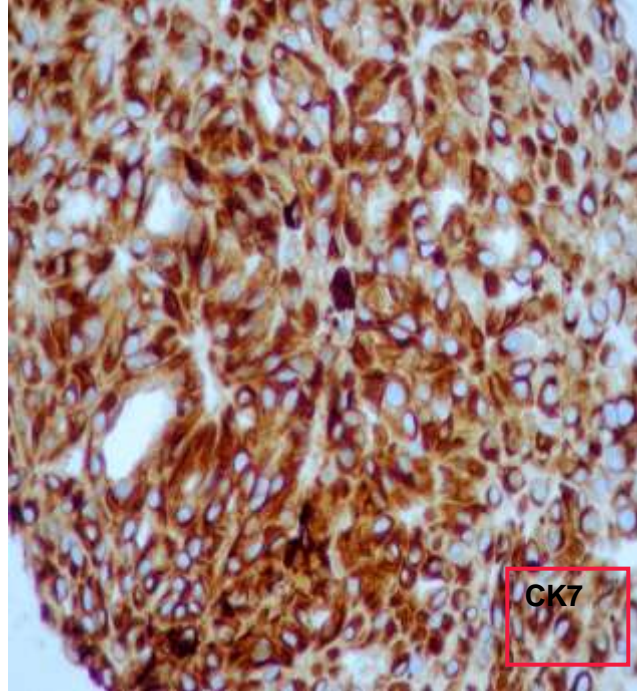
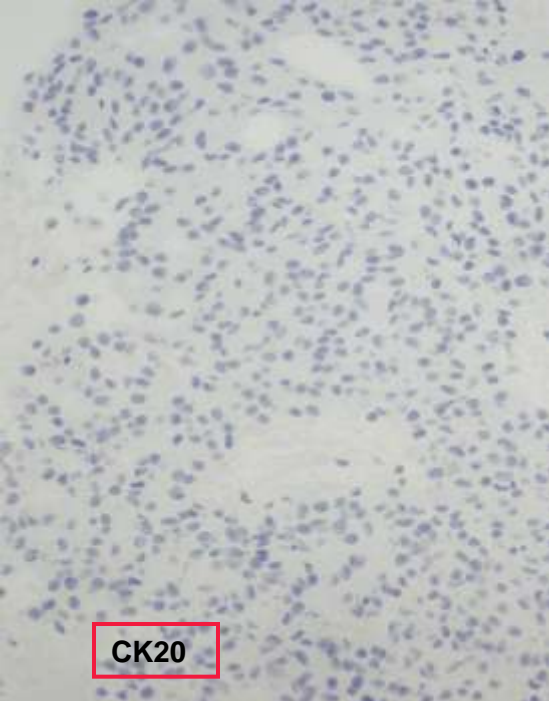
**ADENOCARCINOMA ENDOMETROIDE
SIN METASTASIS GANGLIONARES**

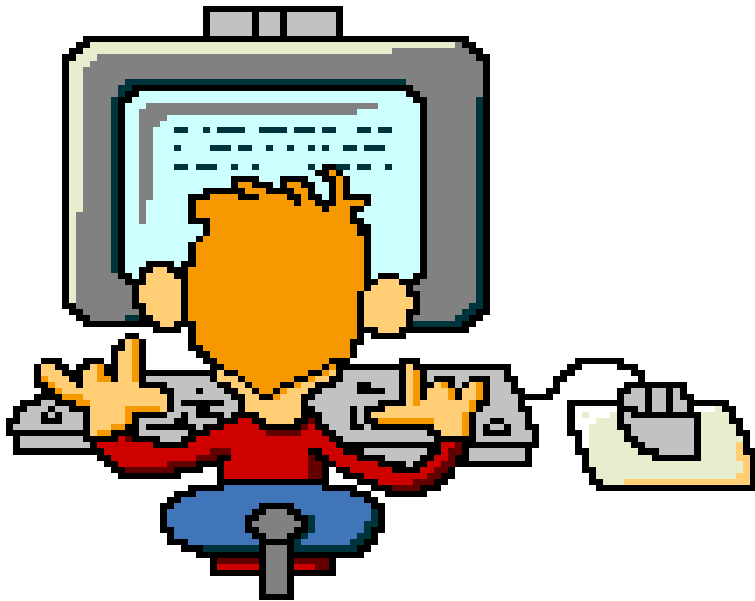


-
- Mujer de 51 años con antecedente de Adenocarcinoma de endometrio
 -
 - TAC: Múltiples nódulos pulmonares y adenopatías mediastínicas. PAAF x EBUS
 - La TAC muestra además **bocio multinodular con nódulo dominante tiroideo derecho de 3 cm. SE REALIZA PAAF TIROIDEA**

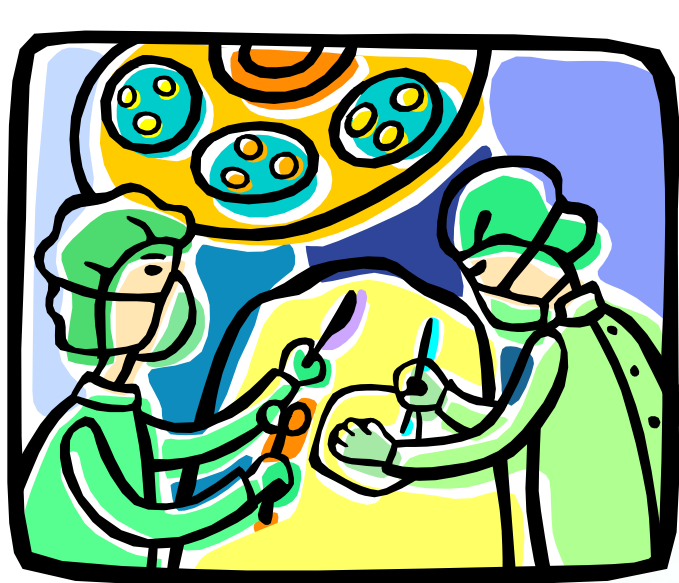


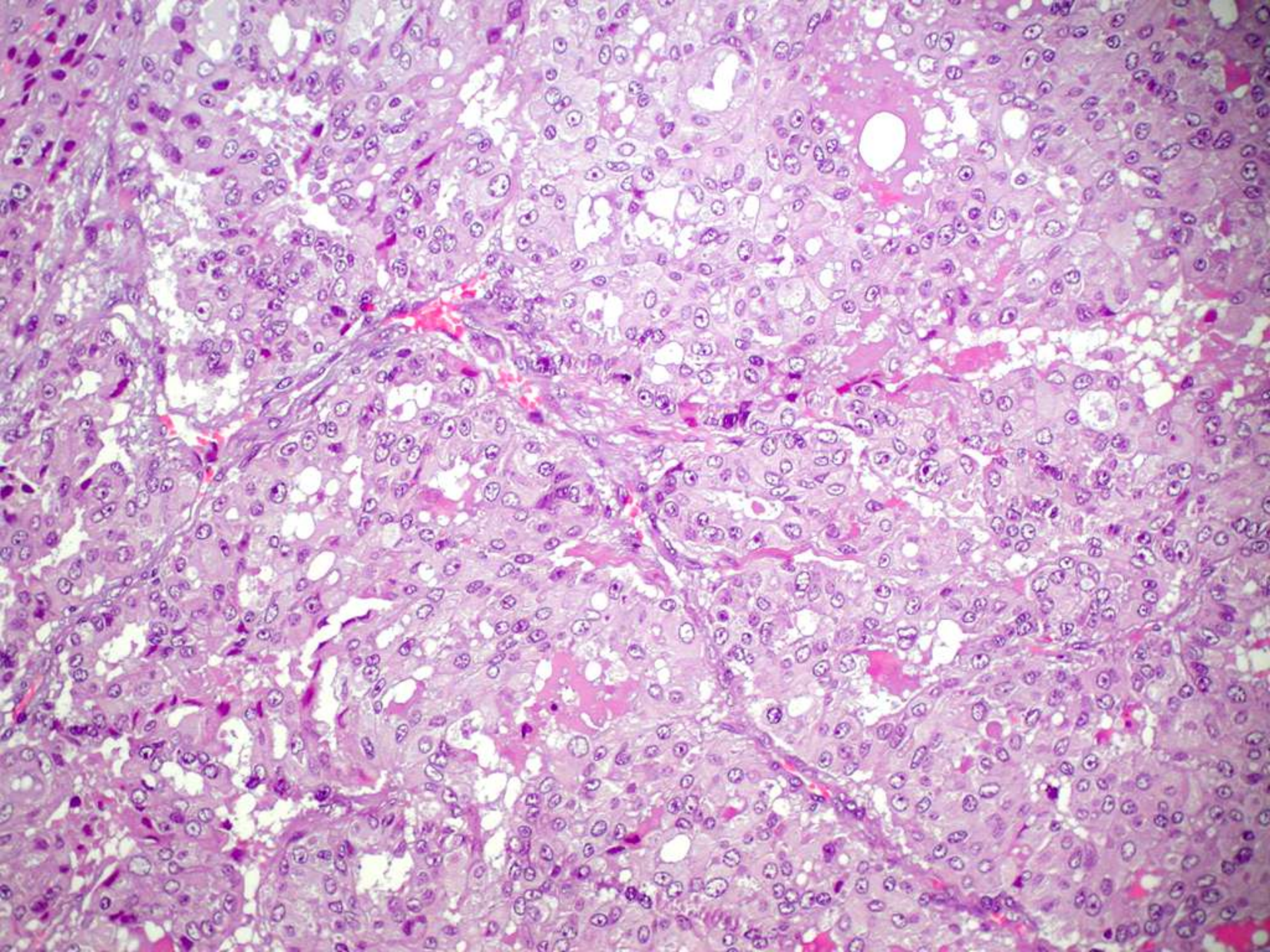


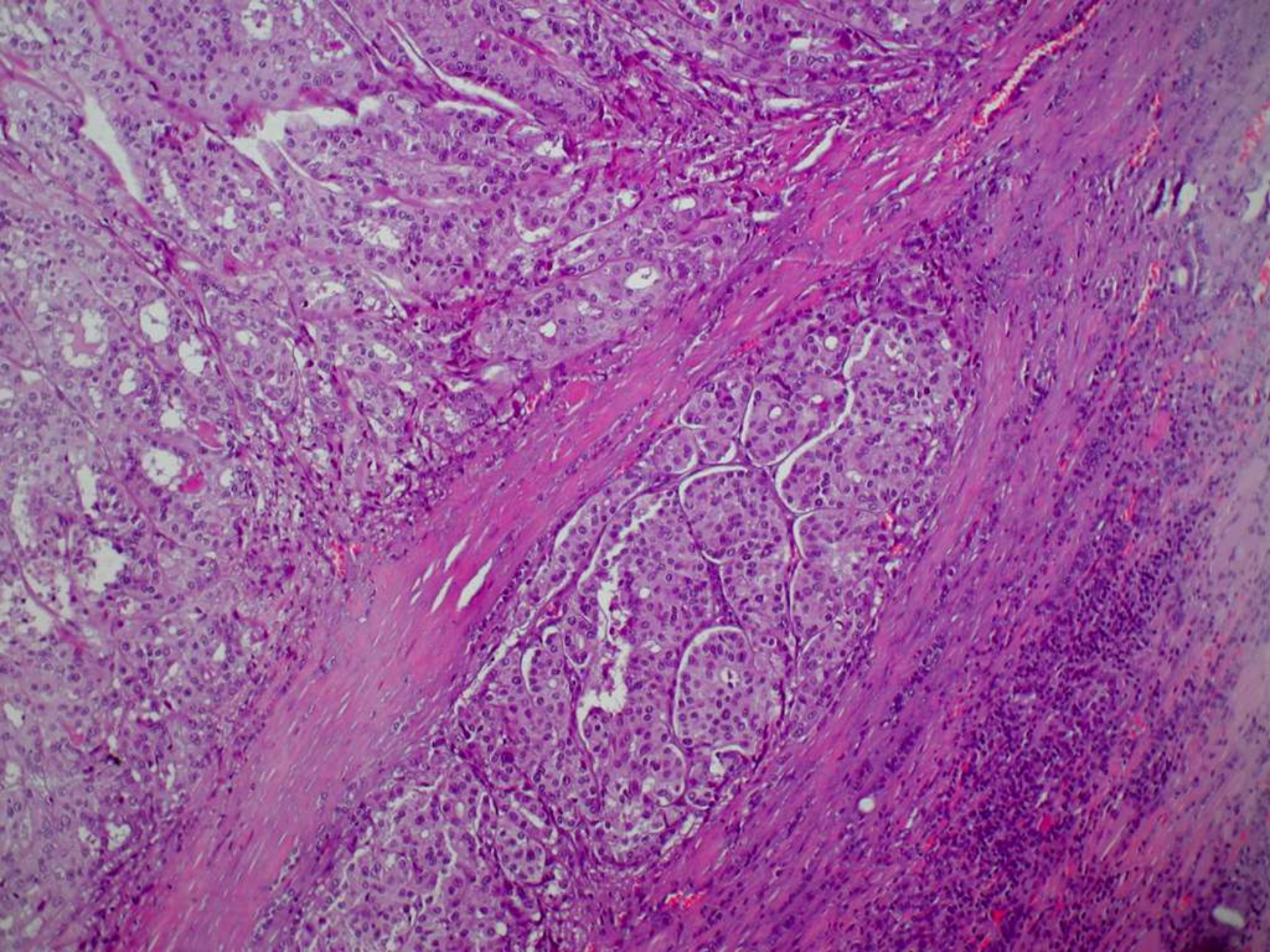


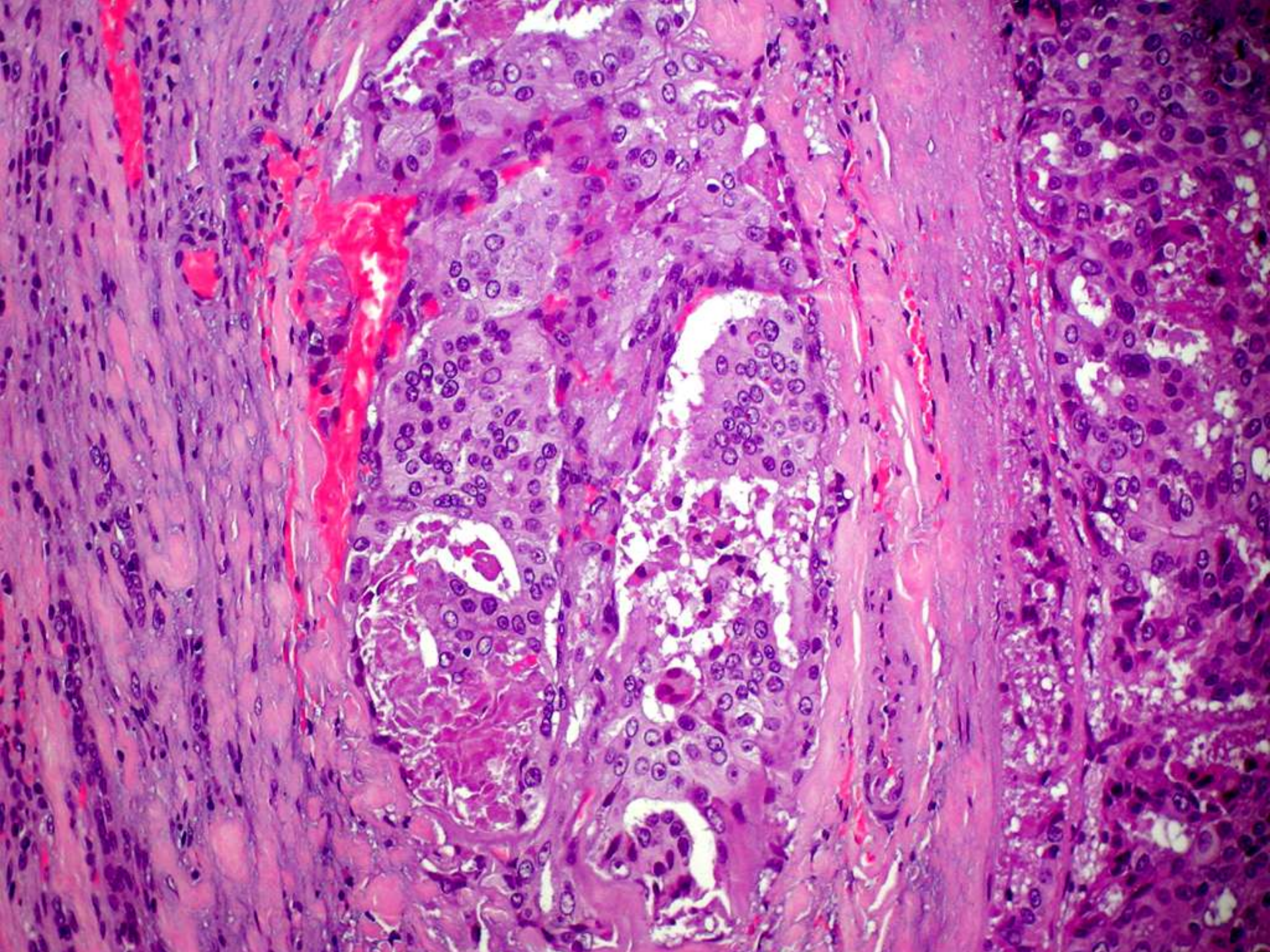


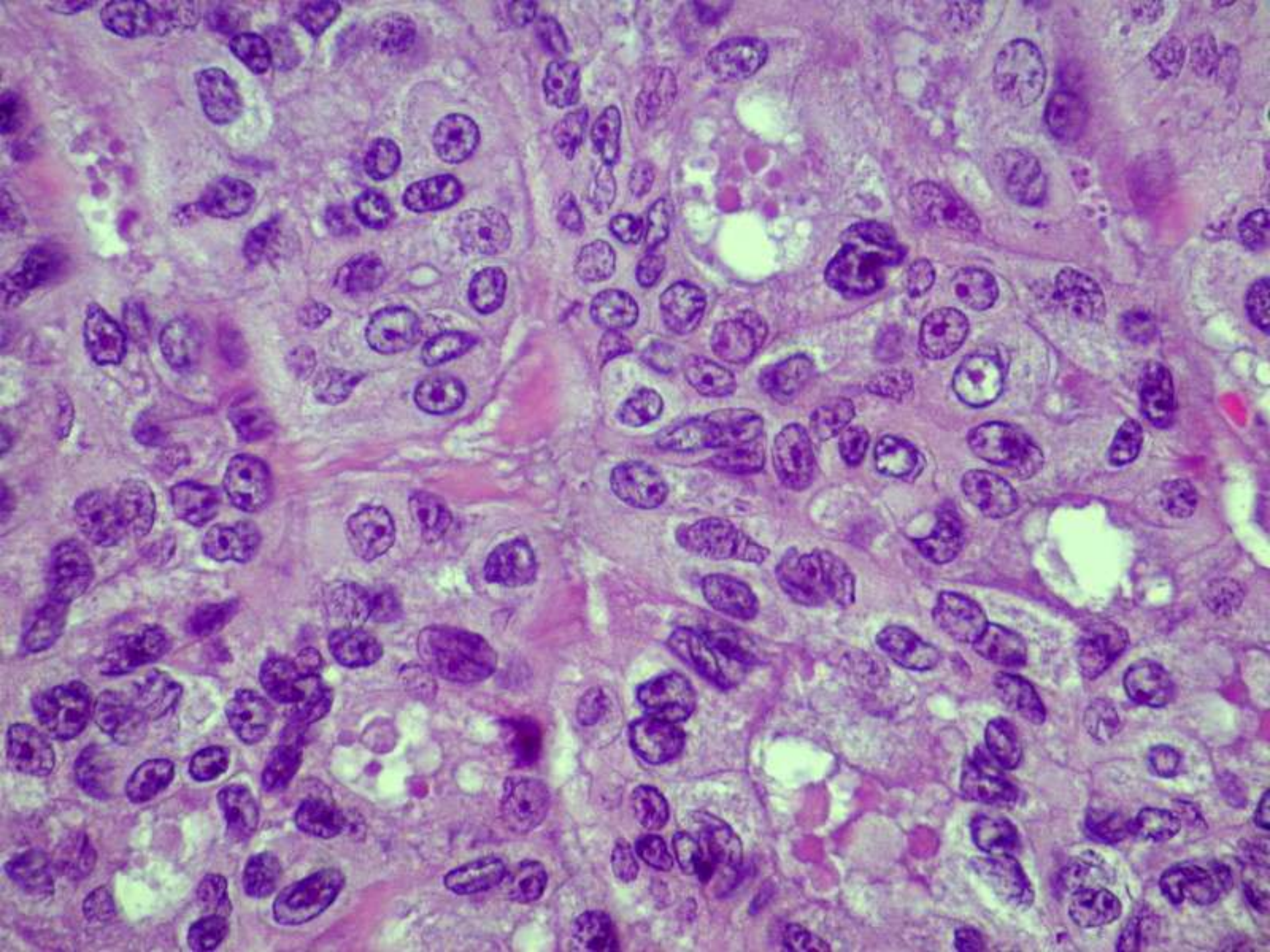
**Diagnóstico citológico:
Imágenes citológicas
compatibles tumor de células
de Hürthle**

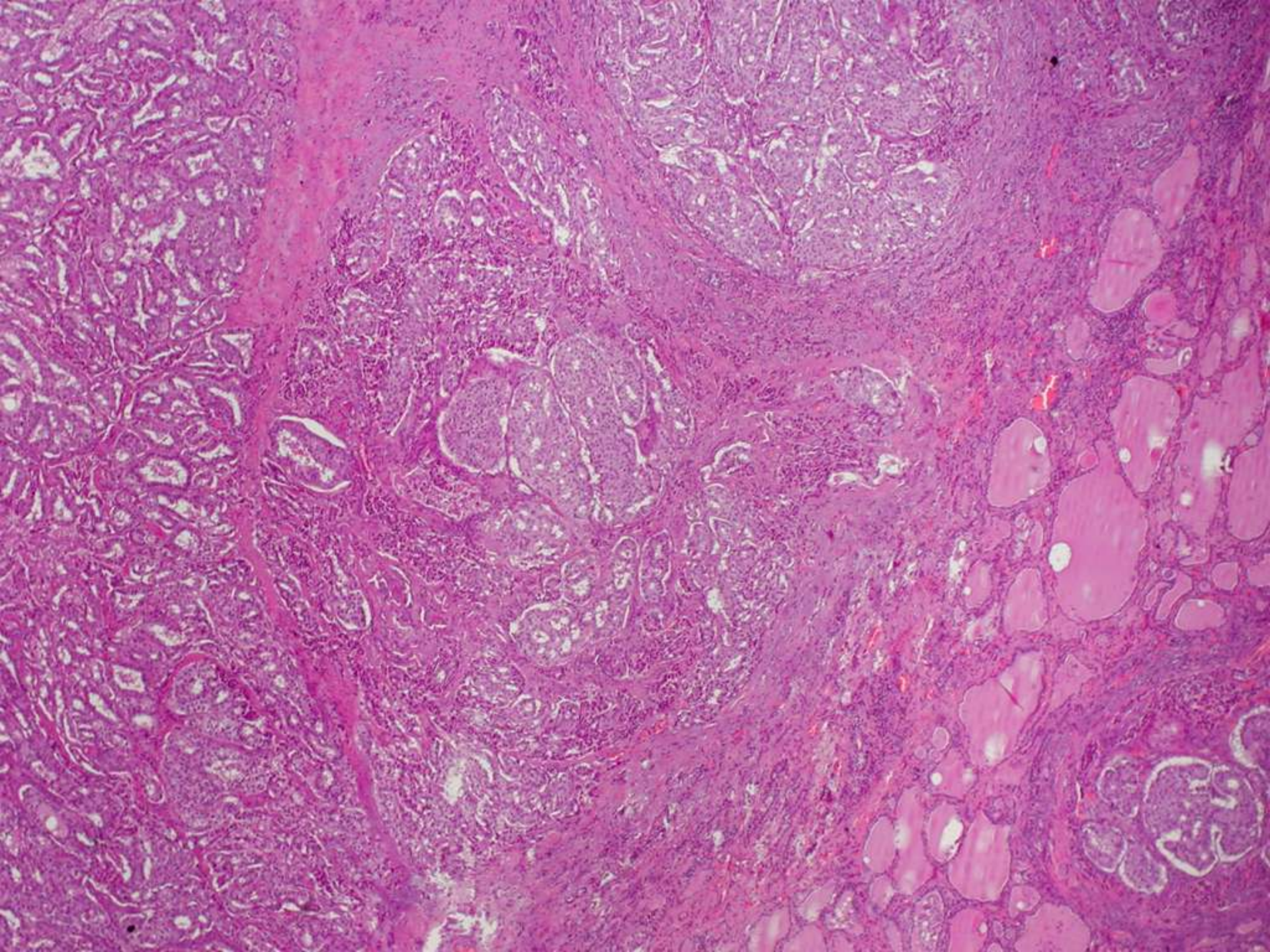












Inmunohistoquímica

□ **Tipo celular**

- Células foliculares
 - Tiroglobulina
 - TTF1
- Células C
 - Calcitonina
 - CEA
 - Cromogranina

□ **Tipo de patología**

□ **Carcinoma papilar**

- CK19
- CD56 -
- P63 +

Carcinoma folicular

- citoqueratina bajo peso mol.
- Galectina 3 (45-95%)
- HBME-1(50-100%)
- P27kip 1

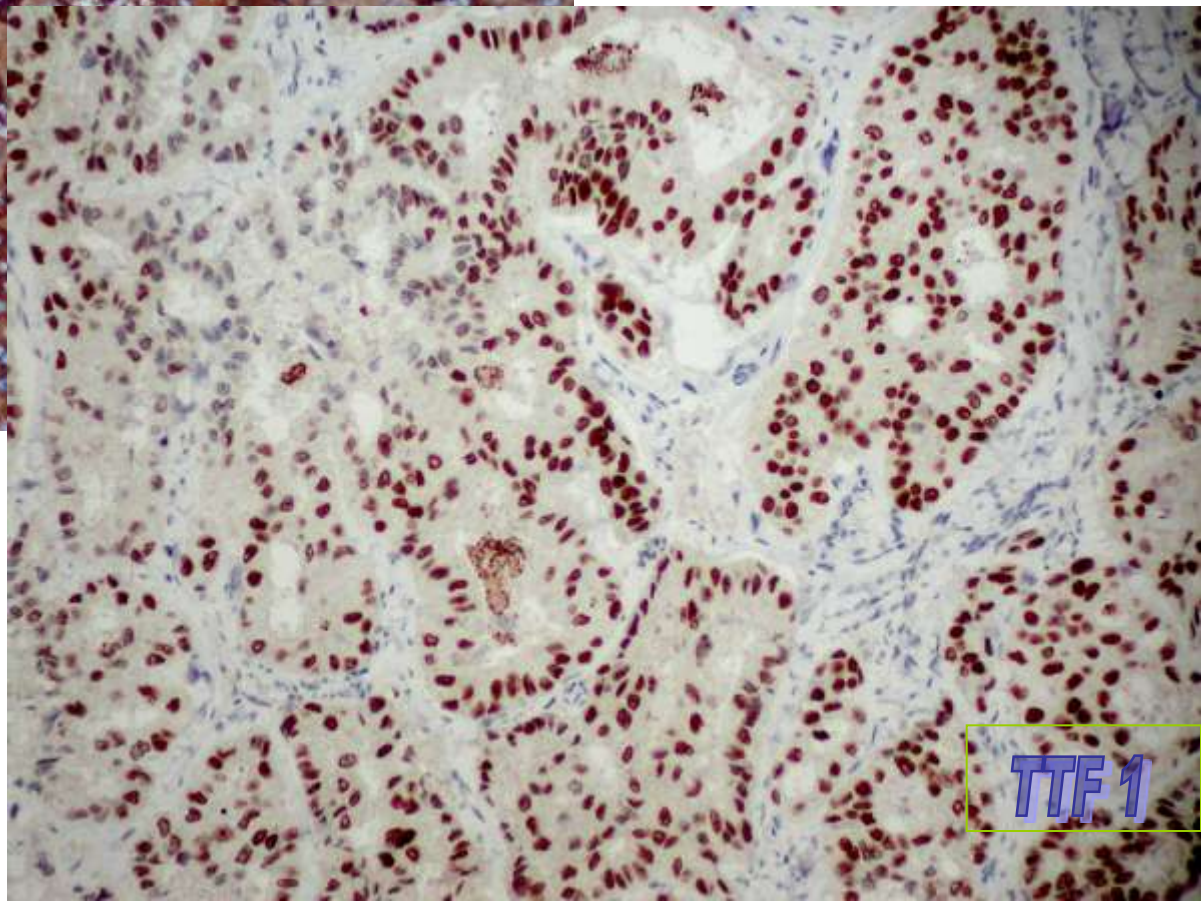
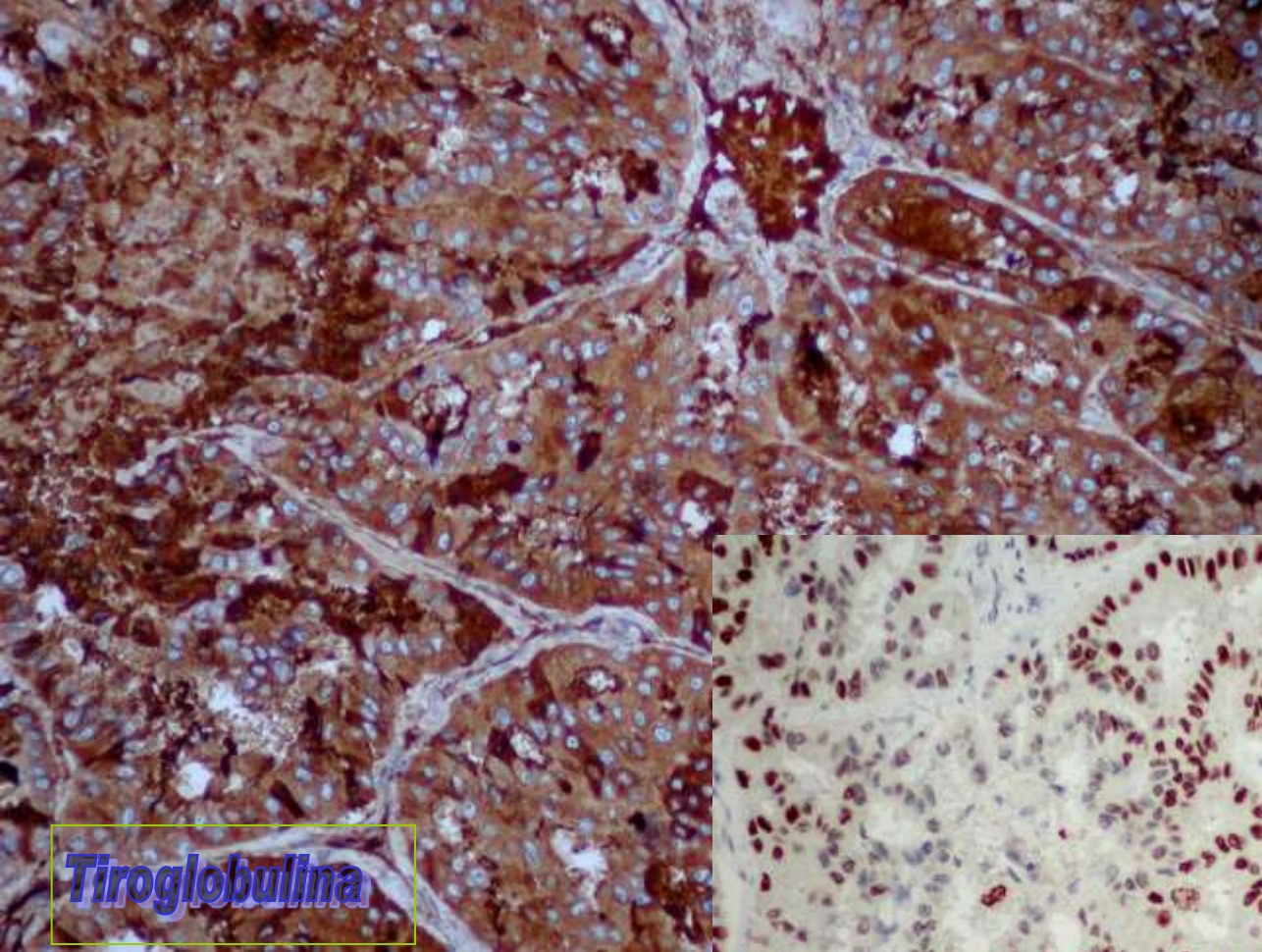
□ **Carcinoma medular**

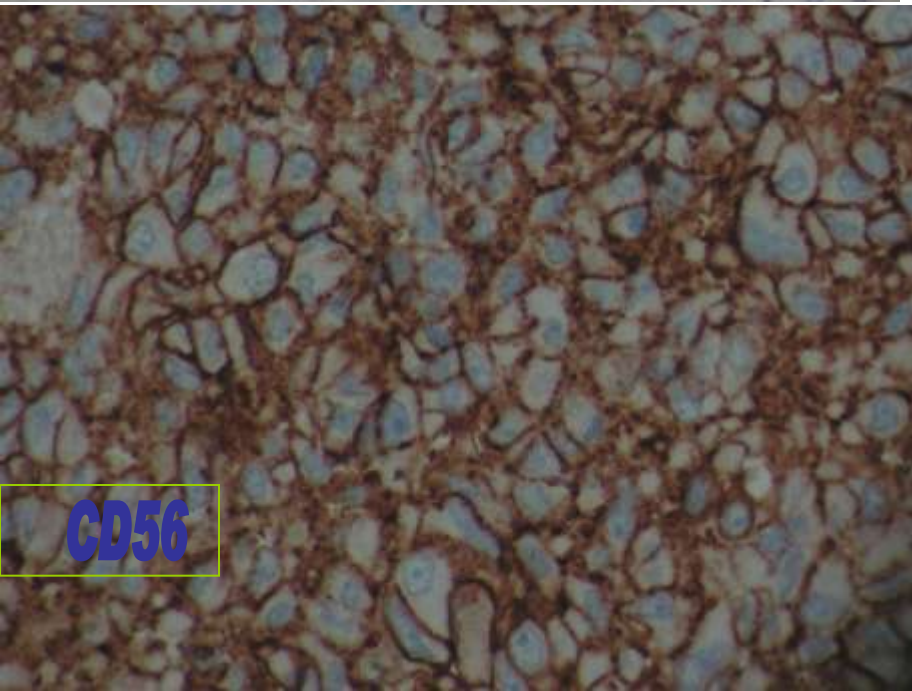
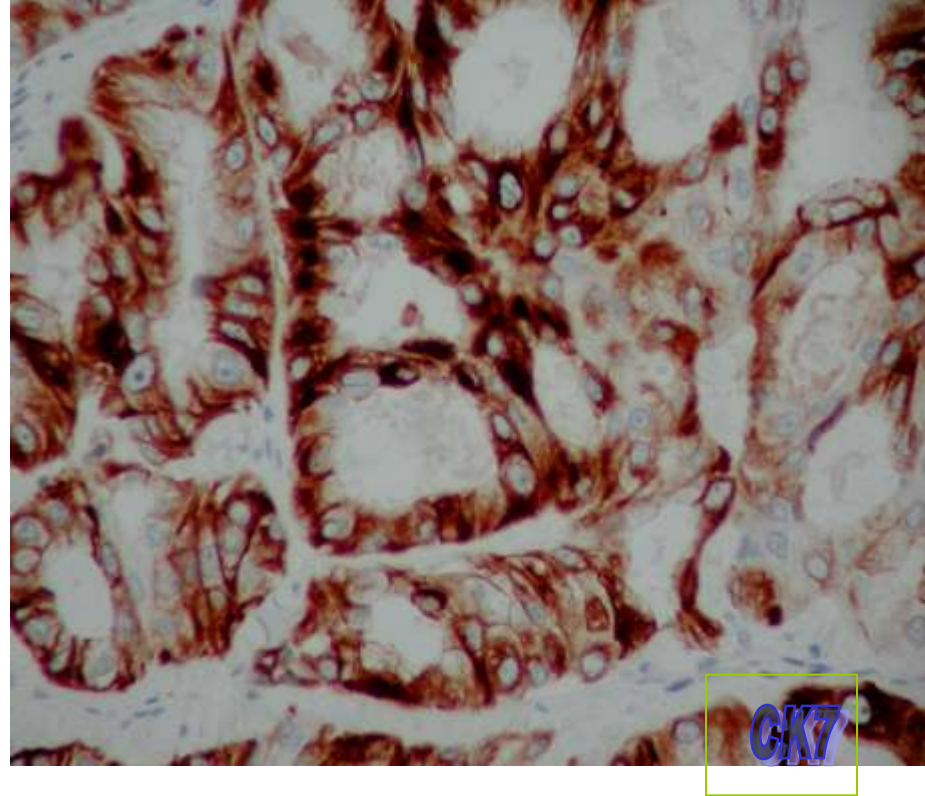
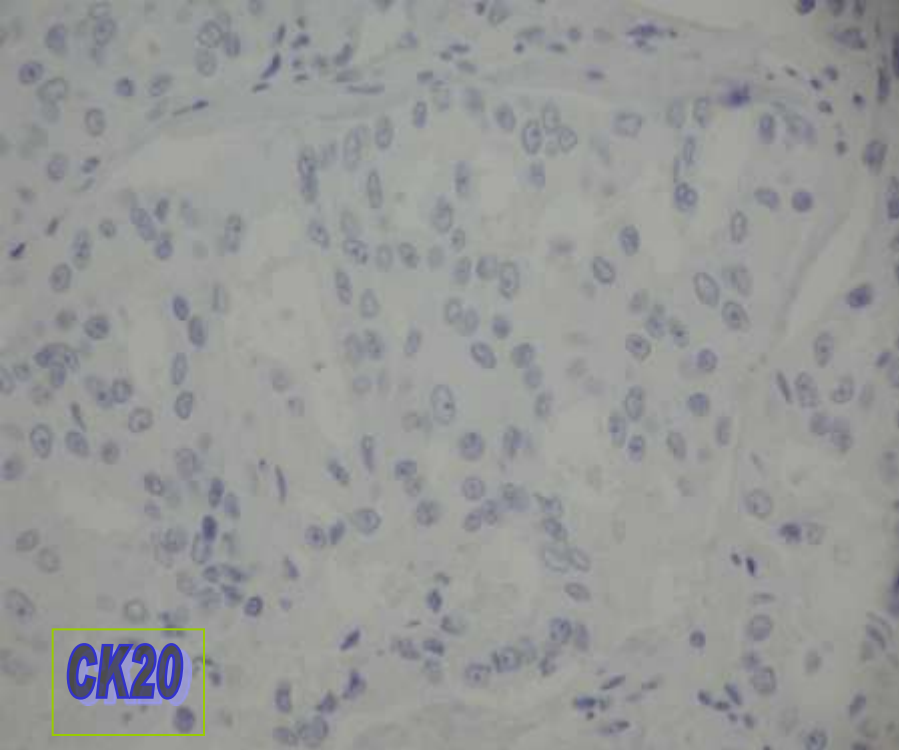
- Calcitonina, Bcl2, N-myc

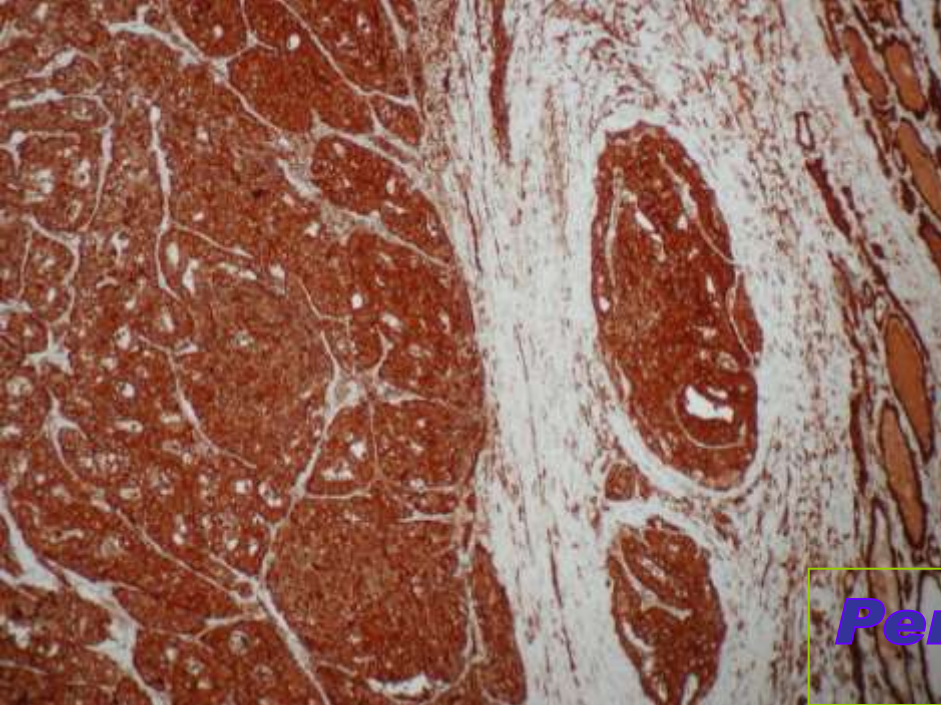
Marcadores pronósticos

- P53 (mutación en 15% carcinomas tiroides. Mal pronóstico)
- P27 y Ki-67
- E-cadherina
- Beta-catenina. Se relacionan con la desdiferenciación. Mal pronóstico
- Ciclina D1. Predicción de metástasis en c.papilar

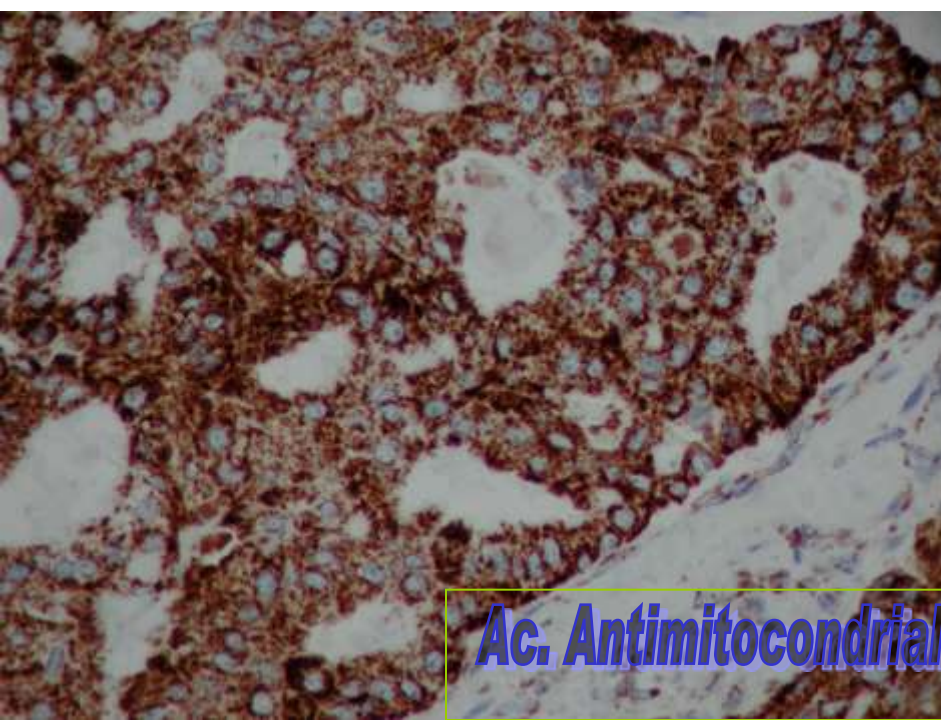
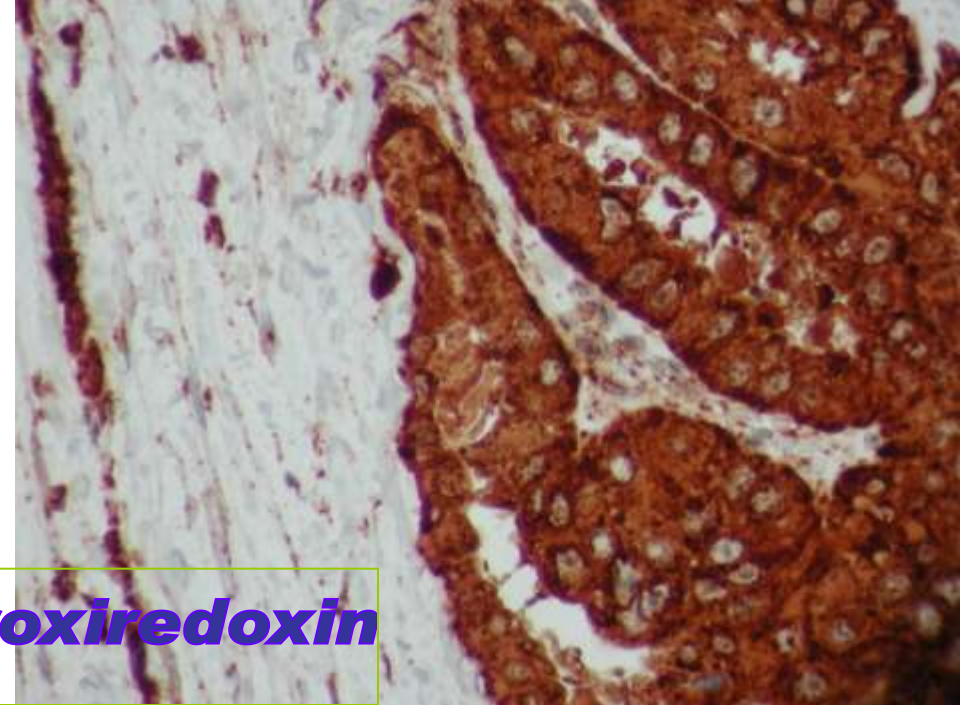
Zafon et al. Histopathology, 2007
Cancer Research, 57, 1997
Tallini, G; Am. J. Sur. Pat 1999



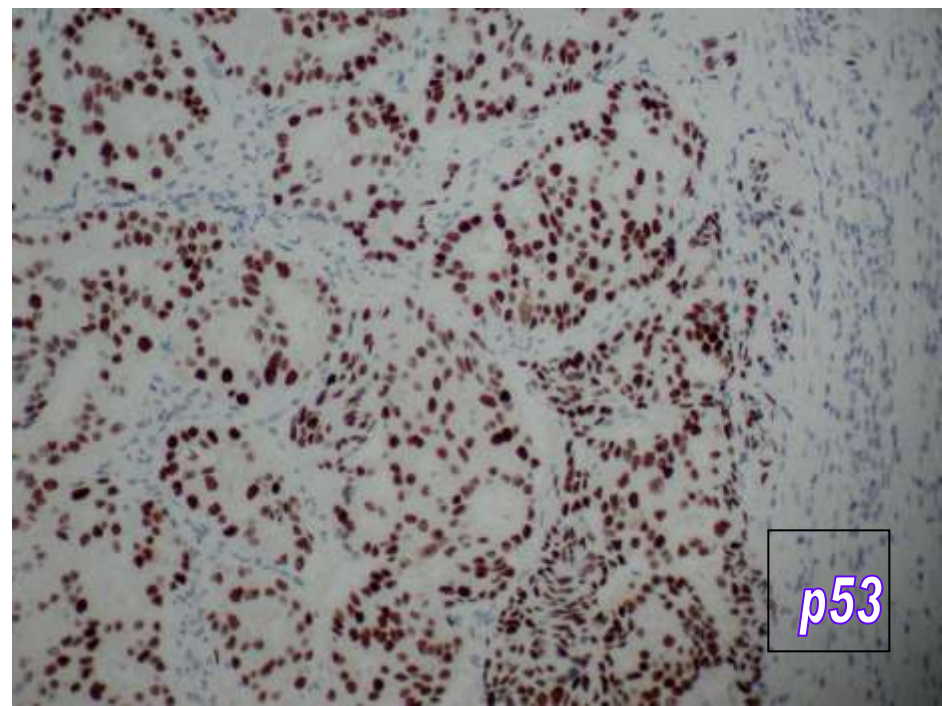
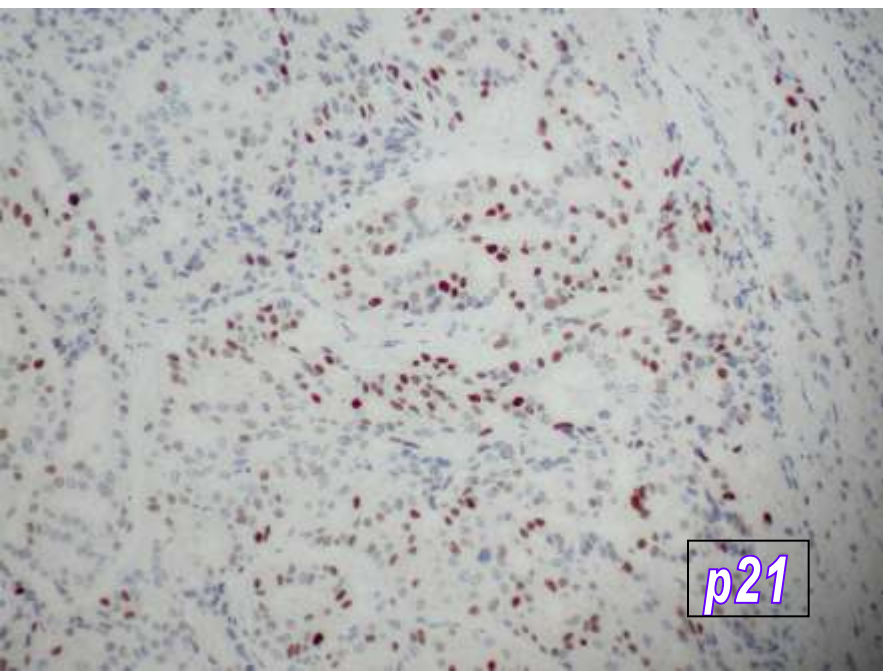
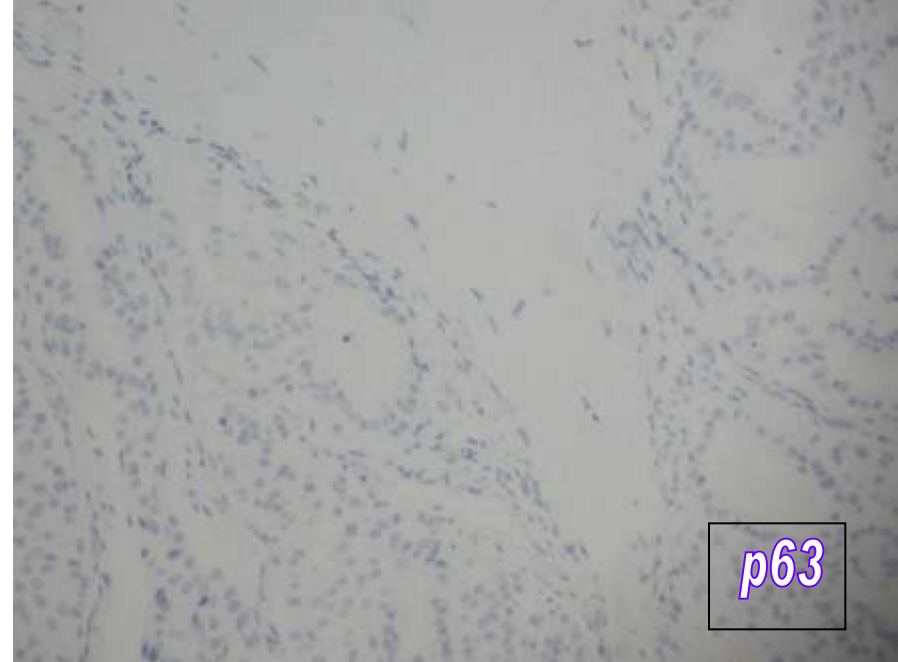
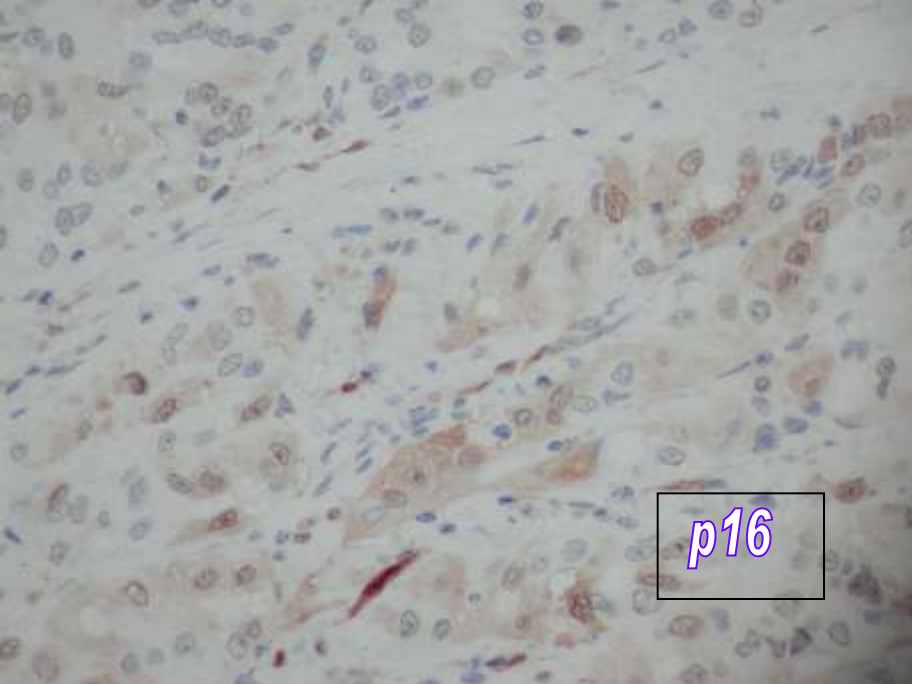


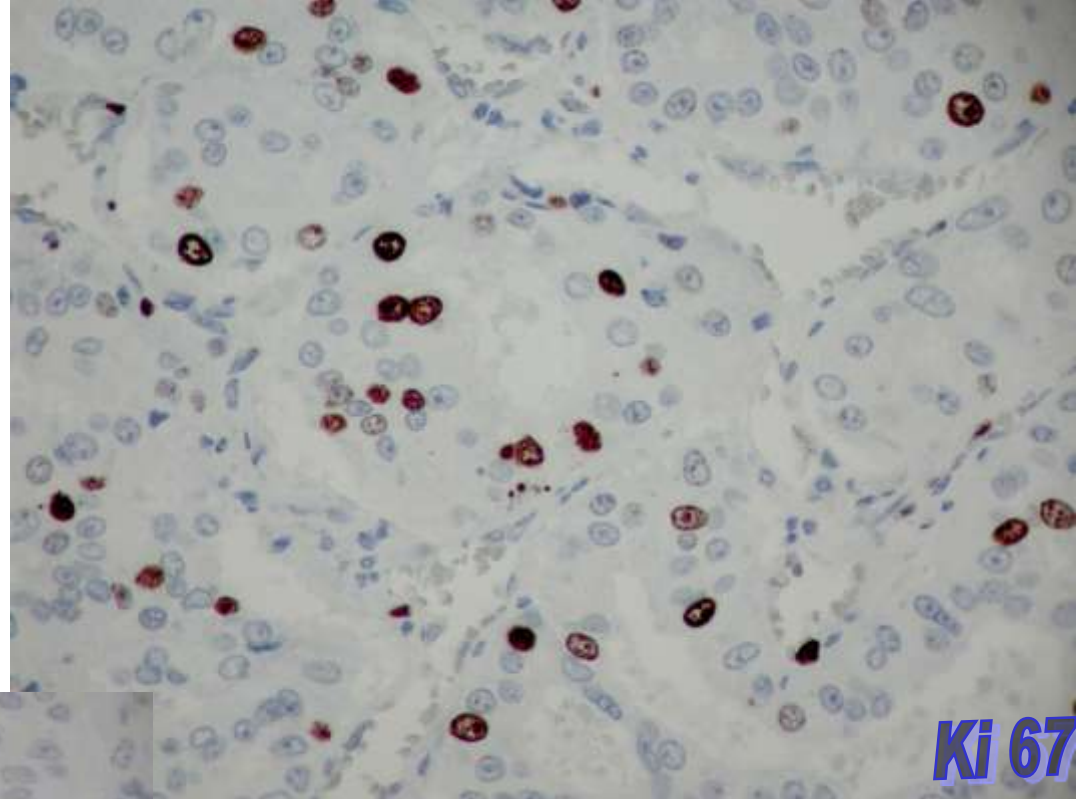


Peroxiredoxin

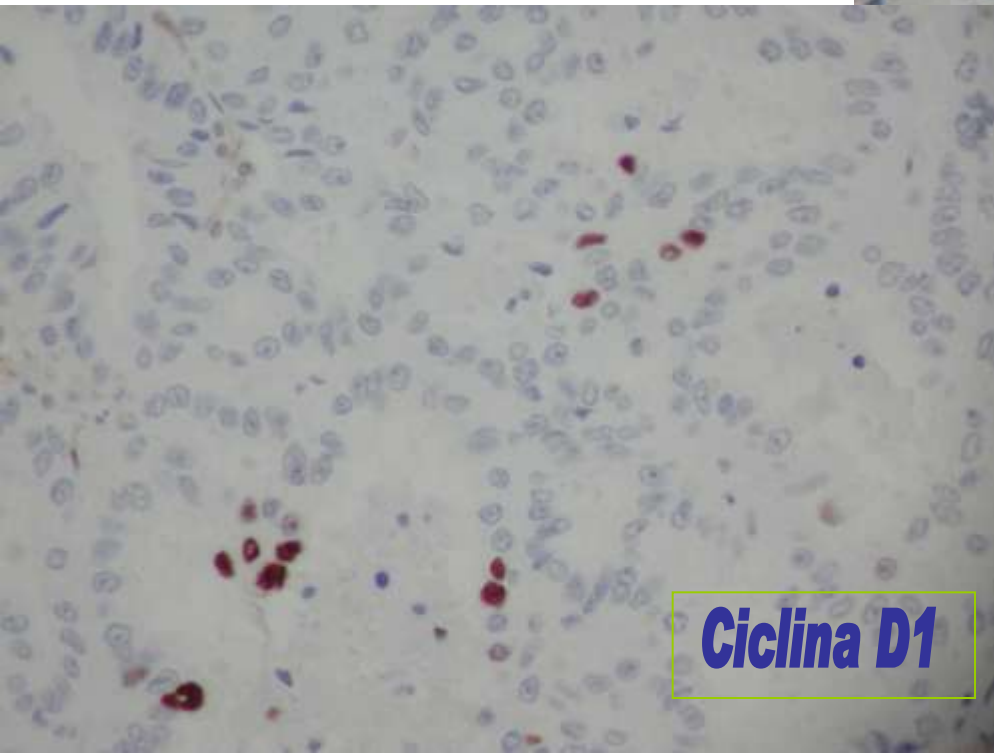


Ac. Antimitochondrial

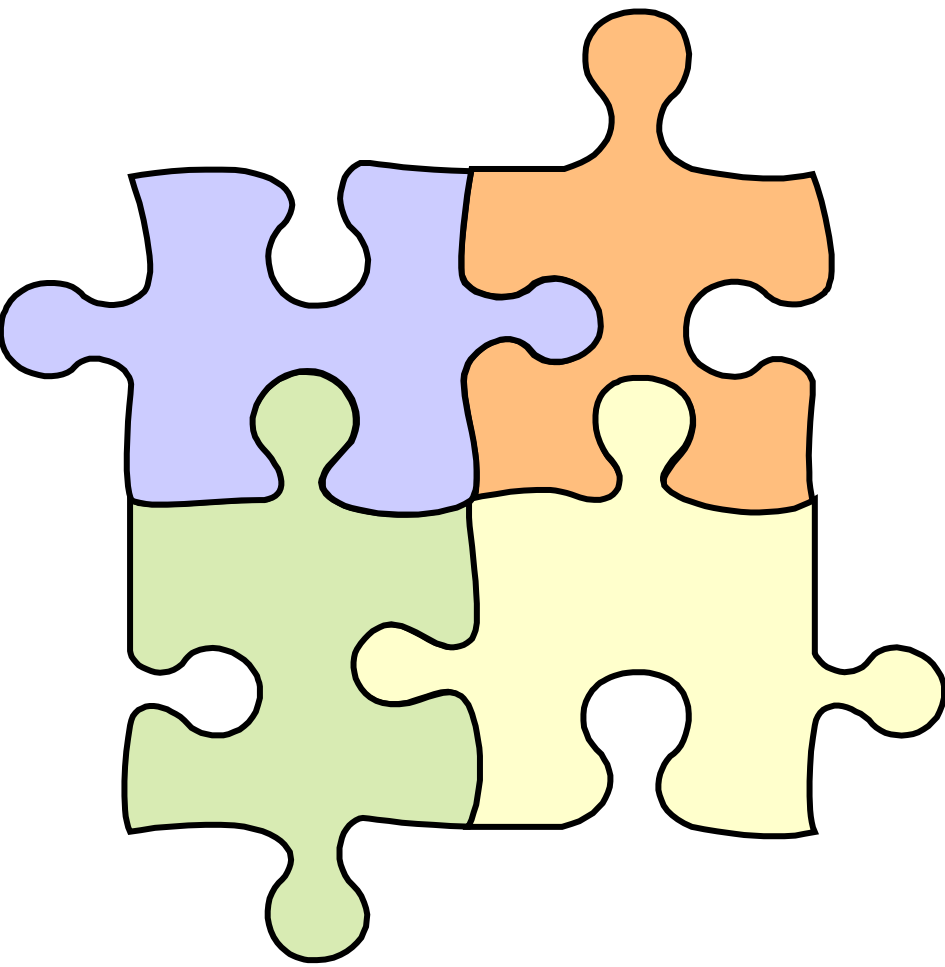




Ki 67



Cyclin D1



**Tiroidectomía total: Carcinoma folicular de 3 cm. de diámetro, masivamente infiltrante variante oncocítica con embolización tumoral, que afecta al lóbulo tiroideo derecho y parte del istmo
No se identifican metástasis ganglionares.**

Actualización H^a clínica

- Tiroidectomía y vaciamiento ganglionar
- Tratamiento con L-Tiroxina
- Dosis terapéutica de 131-I (174mCi) tras estímulo con TSHr. (2010-12-17)
- Rastreo de distribución: Depósitos de actividad en cuello, ténues depósitos en ambos campos pulmonares(2011-01-18)
- TAC de control y se valora nueva administración de 131-I en 6 meses

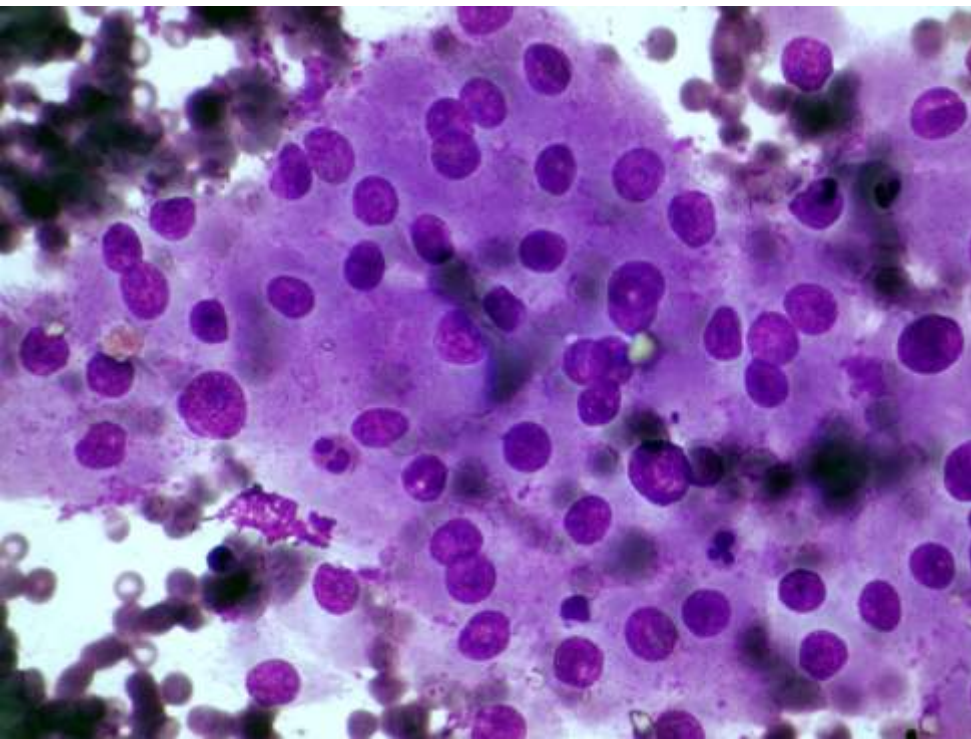


Patogénesis de los oncocitos

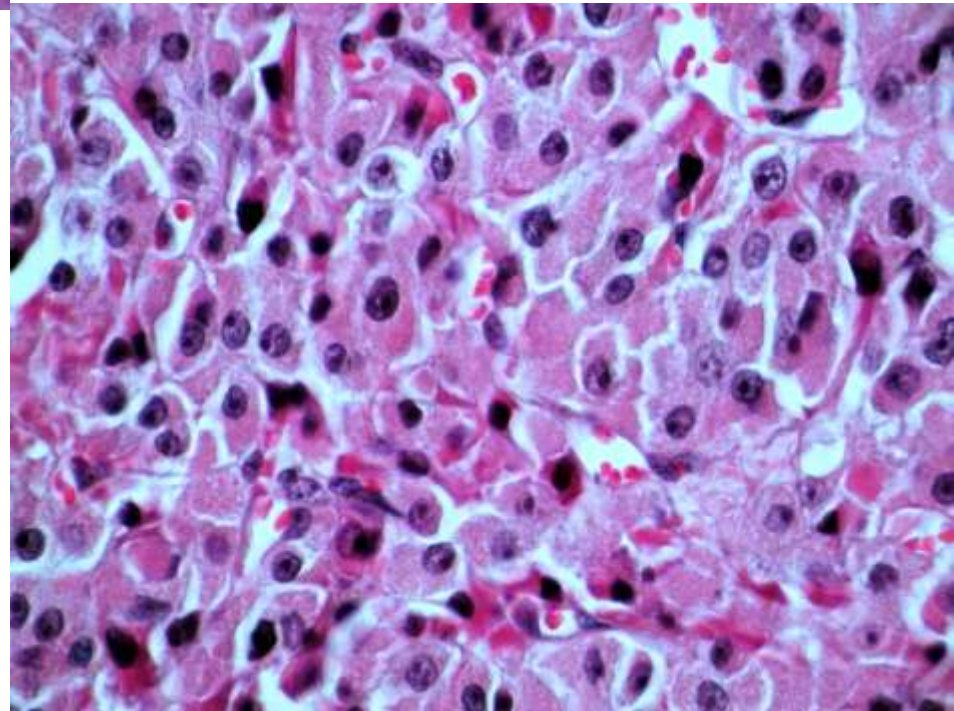
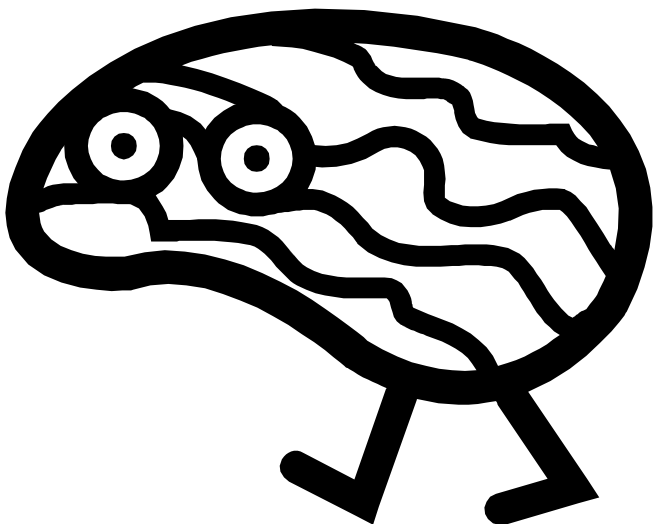
- Patogénesis desconocida
- Los oncocitos se encuentran en los tumores y enfermedades autoinmunes
- Abundante citoplasma granular eosinófilo y núcleo hipercromático
- Los oncocitos son el resultado de un aumento de la expresión de inmunoproteosoma secundaria a inflamación crónica.

Células oncocíticas, oxifilas, de Hürthle y de Askanazy

- Los cambios oncocíticos en nódulos tiroideos parecen estar relacionados con el DNA mitocondrial.
- Los cambios genéticos producen una proliferación y transformación neoplásica de las células foliculares.



Carcinoma Hürthle



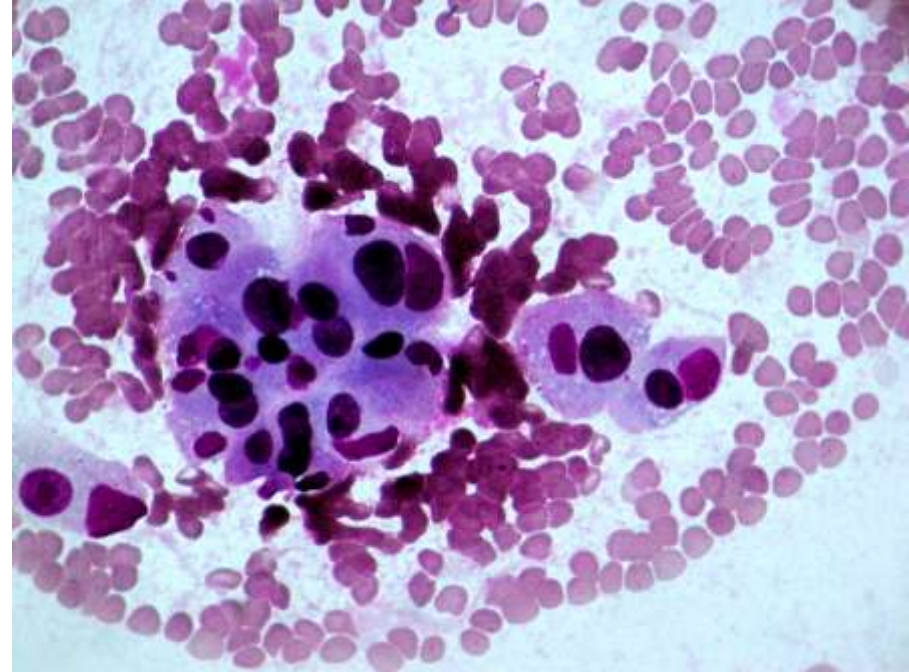
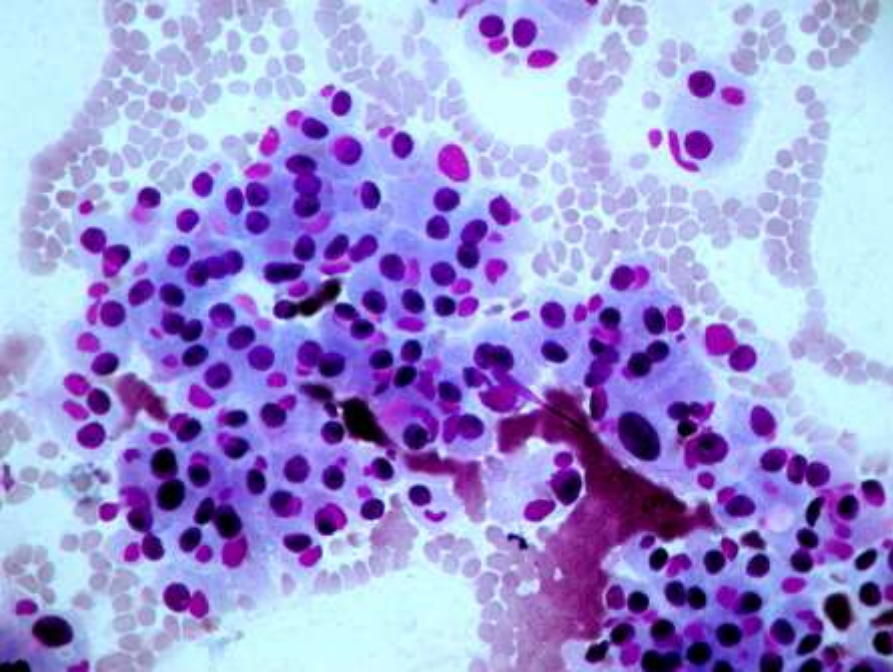
Bethesda guidelines for Cytology

- I. Non-diagnostic or unsatisfactory**
- II. Benign**
- III. Atypia of undetermined significance (or follicular lesion of undetermined significance)**
- IV. Follicular neoplasm (or suspicious for a follicular neoplasm)**
- V. Suspicious for malignancy**
- VI. Malignant**

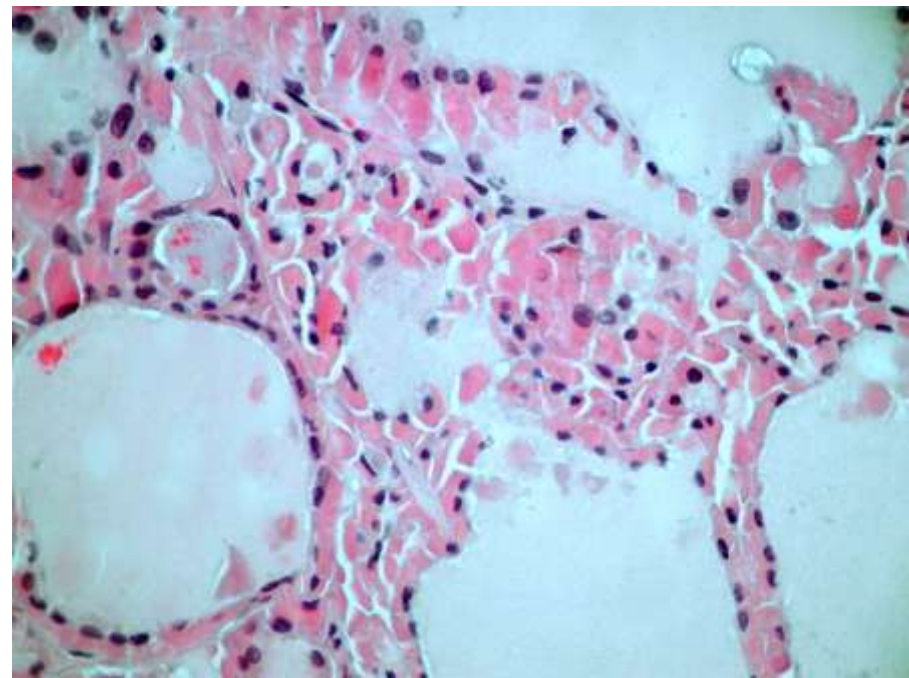
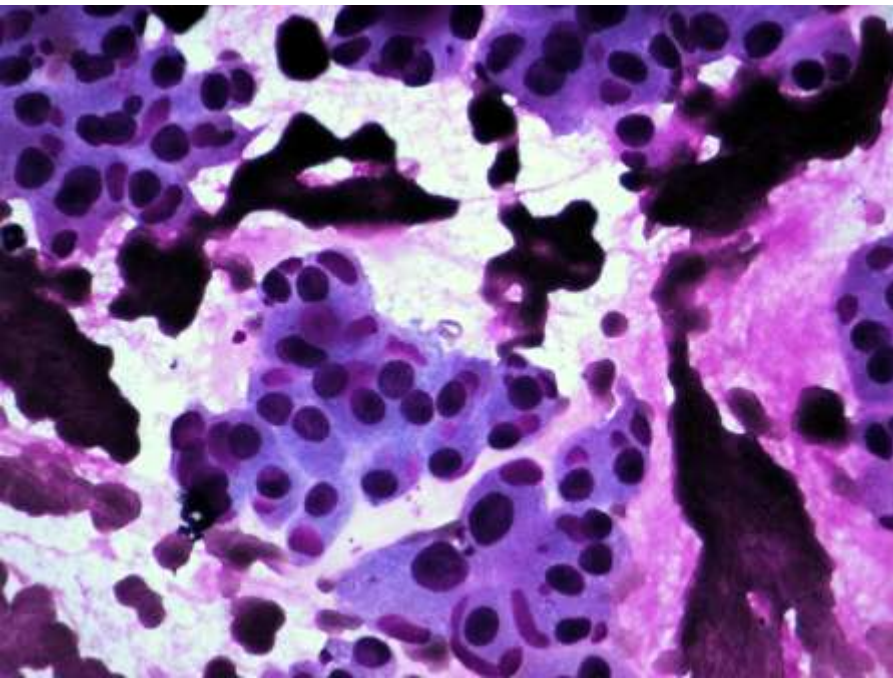
- PAAF compuesta únicamente por células de Hürthle se interpreta como sospechoso de neoplasia folicular, tipo células de Hürthle, pero el riesgo de malignidad es bajo.
- Parece que hay más concordancia cuando el diagnóstico de la PAAF es de atíпия de significado indeterminado

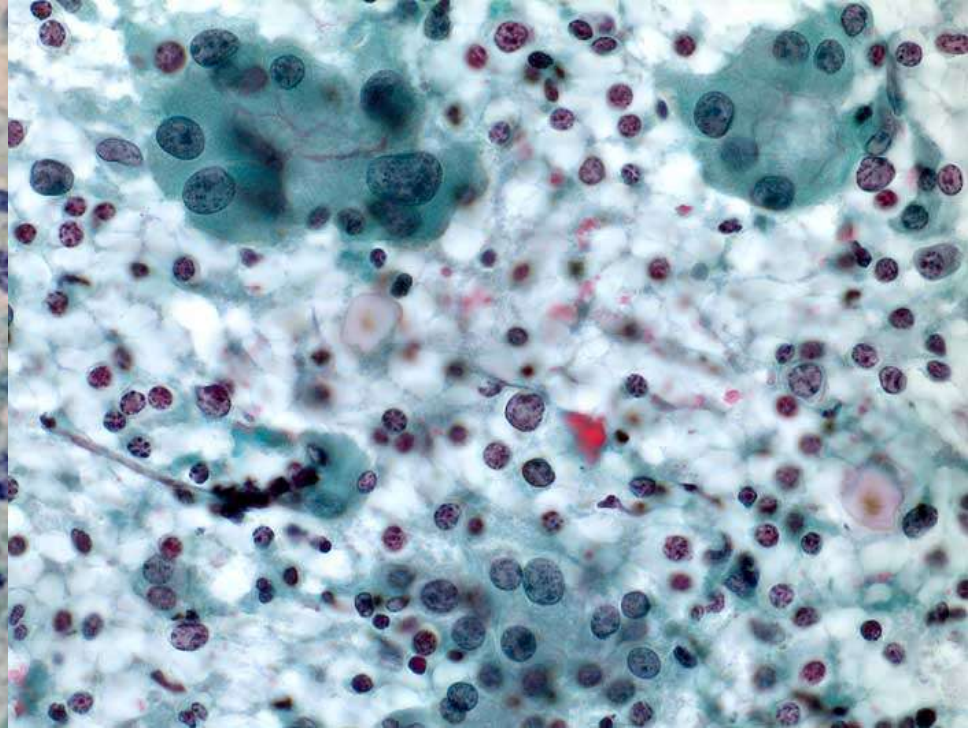
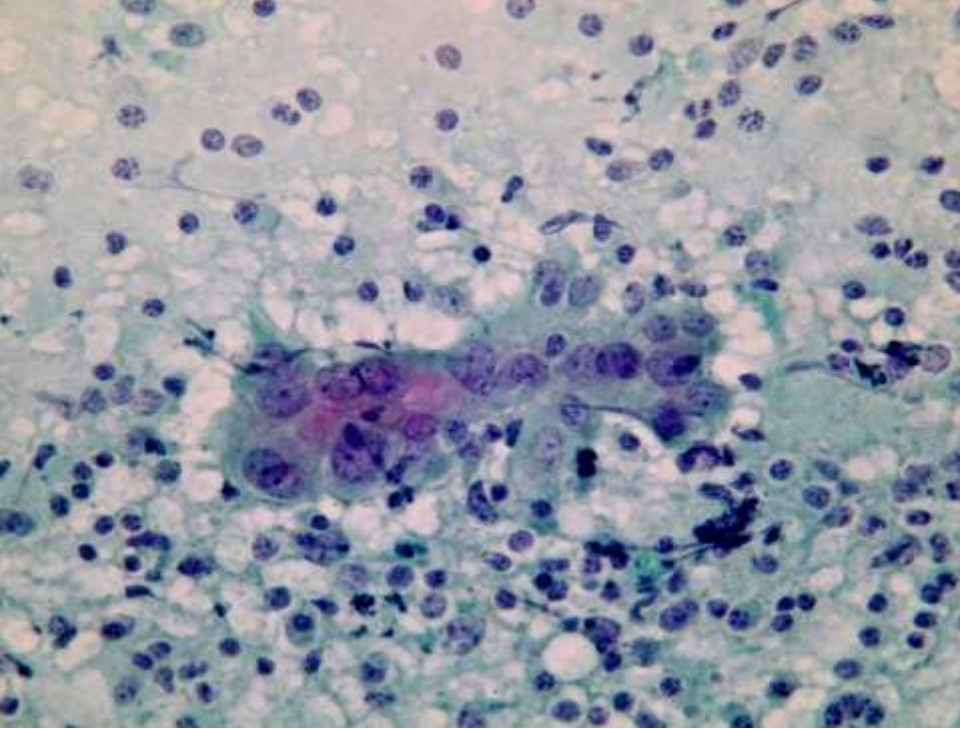
D.D. lesiones benignas

- Adenoma oncocítico
 - Adenoma benigno de células de Hürthle con arquitectura papilar
- Tiroiditis de Hashimoto
 - Carcinoma papilar focal o carcinoma papilar variante oncocítica
 - Carcinoma papilar de células de Hürthle con estroma linfoide (Warthin-like tumor)
- Hiperplasia de tiroides

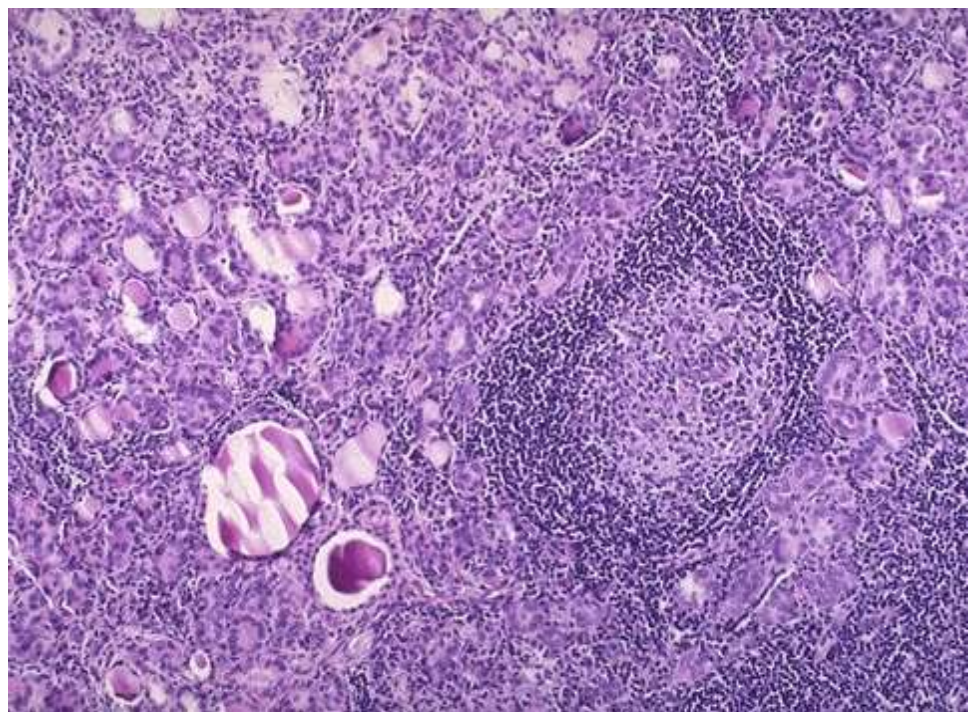


Adenoma Hürthle





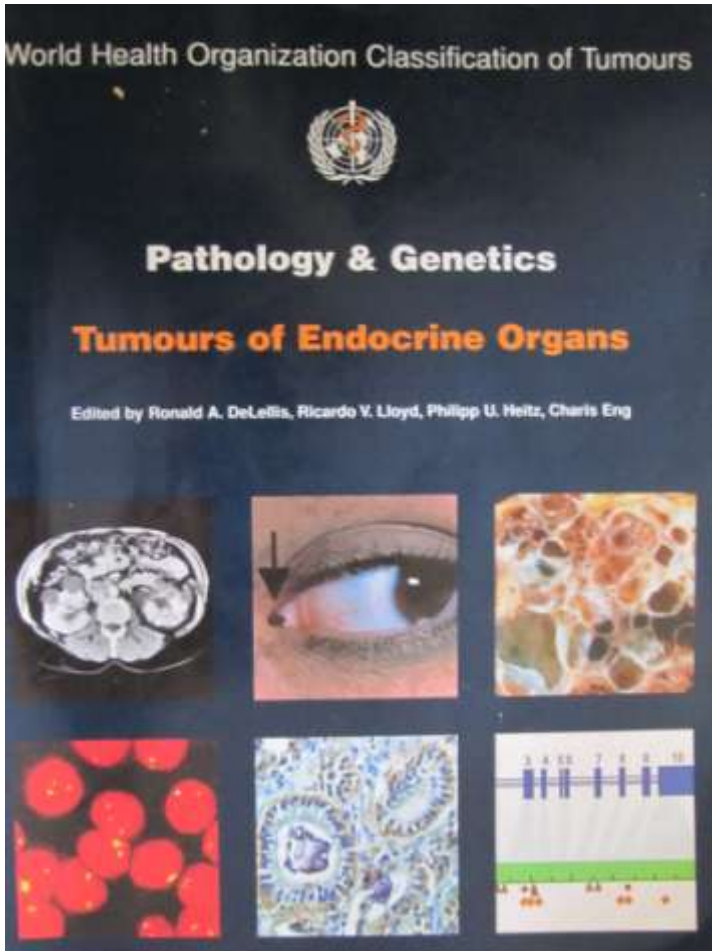
Nódulo oncocítico en el contexto de Tiroiditis de Hashimoto



Hiperplasia de tiroides

- **Hiperplasia simple** (Enfermedad de Graves) 6%. El más frecuente es el carcinoma papilar. 10mm.
- **Hiperplasia nodular** 7,3-6,3%

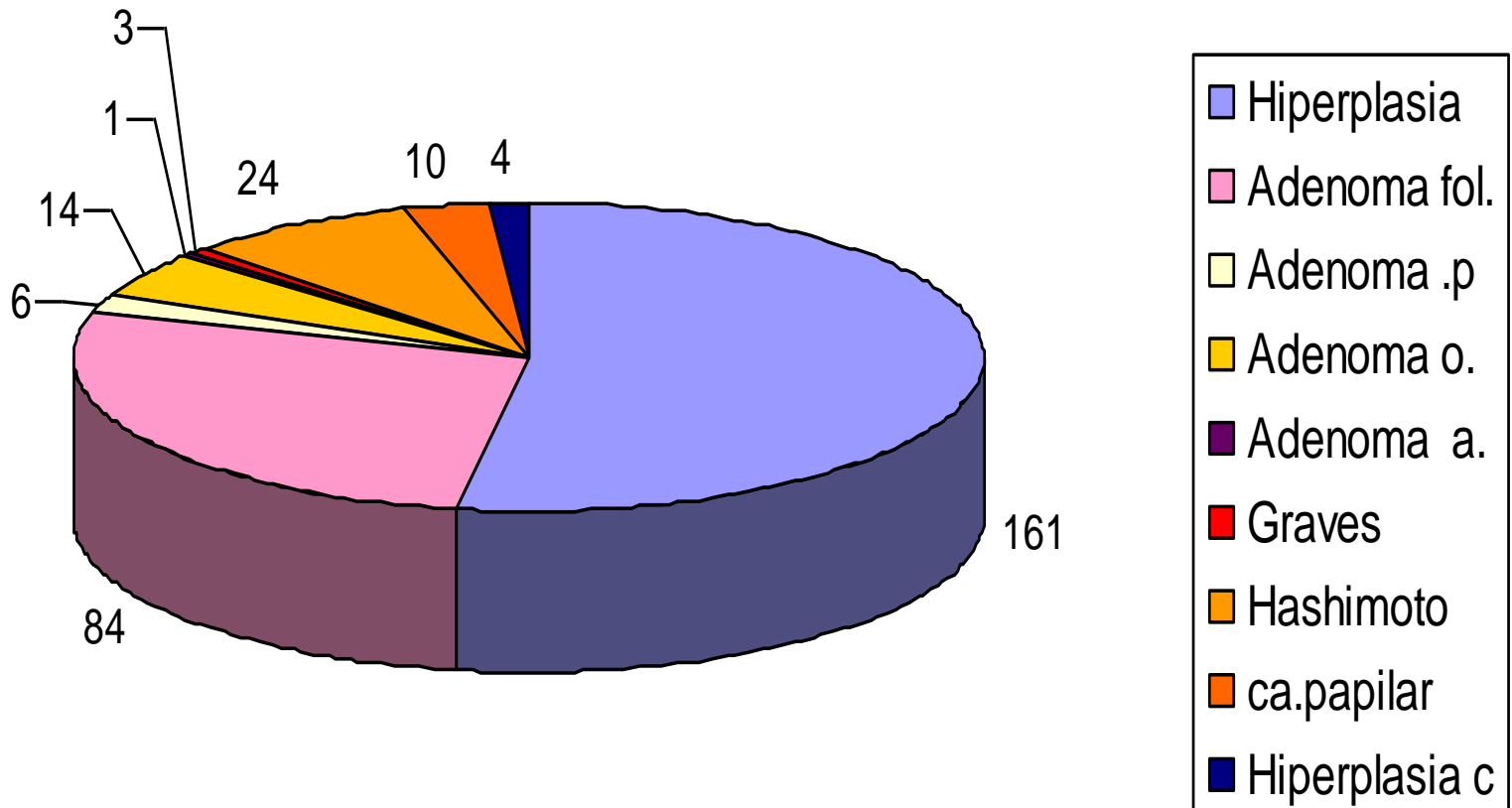
WHO 2004



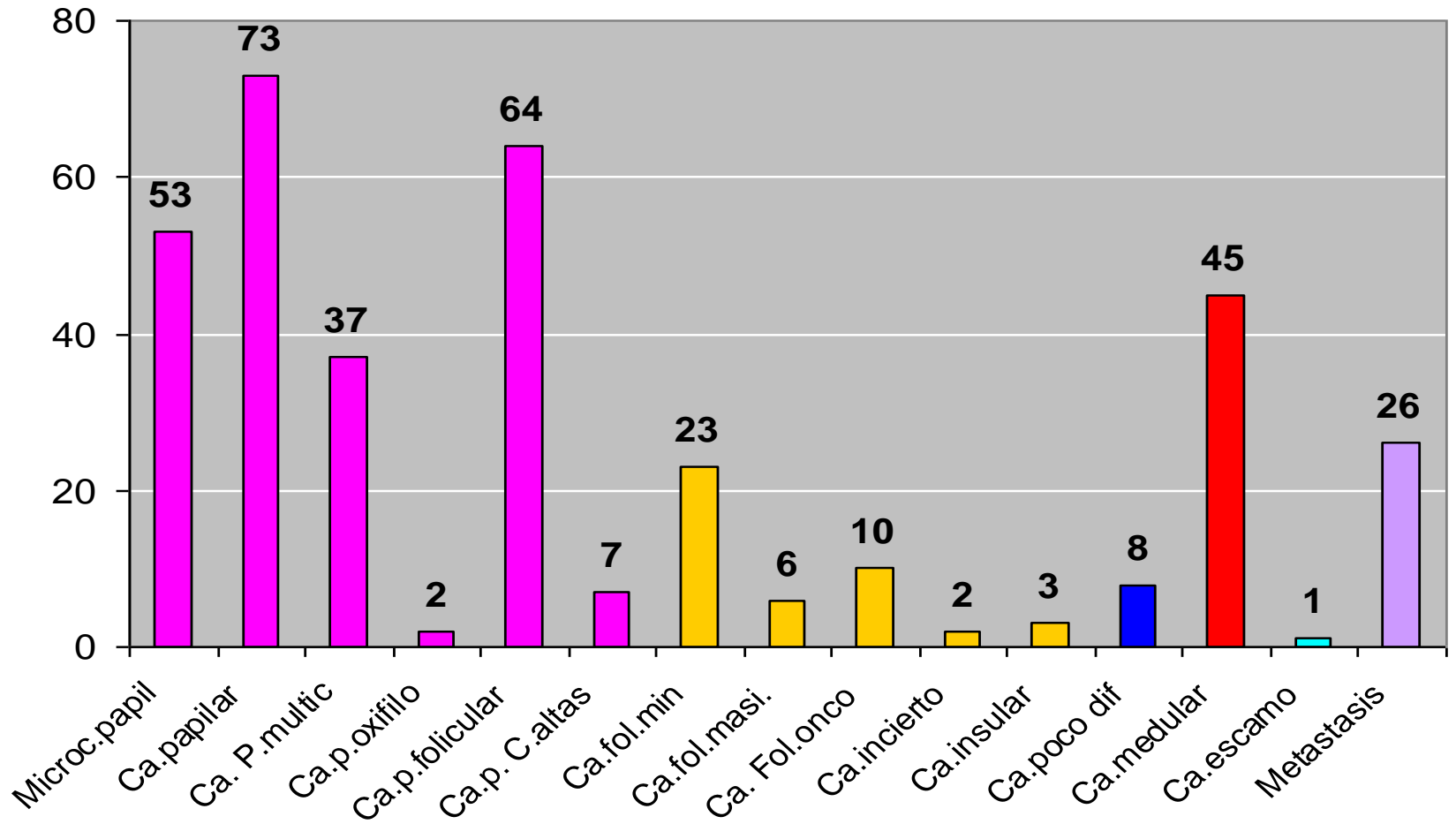
- Thyroid carcinomas
 - Papillary carcinoma
 - Follicular carcinoma
 - Poorly differentiated carcinoma
 - Undifferentiated (anaplastic) carcinoma
 - Squamous cell carcinoma
 - Mucoepidermoid carcinoma
 - Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia
 - Mucinous carcinoma
 - Medullary carcinoma
 - Mixed medullary and follicular cell carcinoma
 - Spindle cell tumour with thymus-like differentiation
 - Carcinoma showing thymus-like differentiation

Revisión 2000-2010: 657 casos

Número de lesiones benignas (N=297)



NÚMERO DE LESIONES MALIGNAS (N=360)

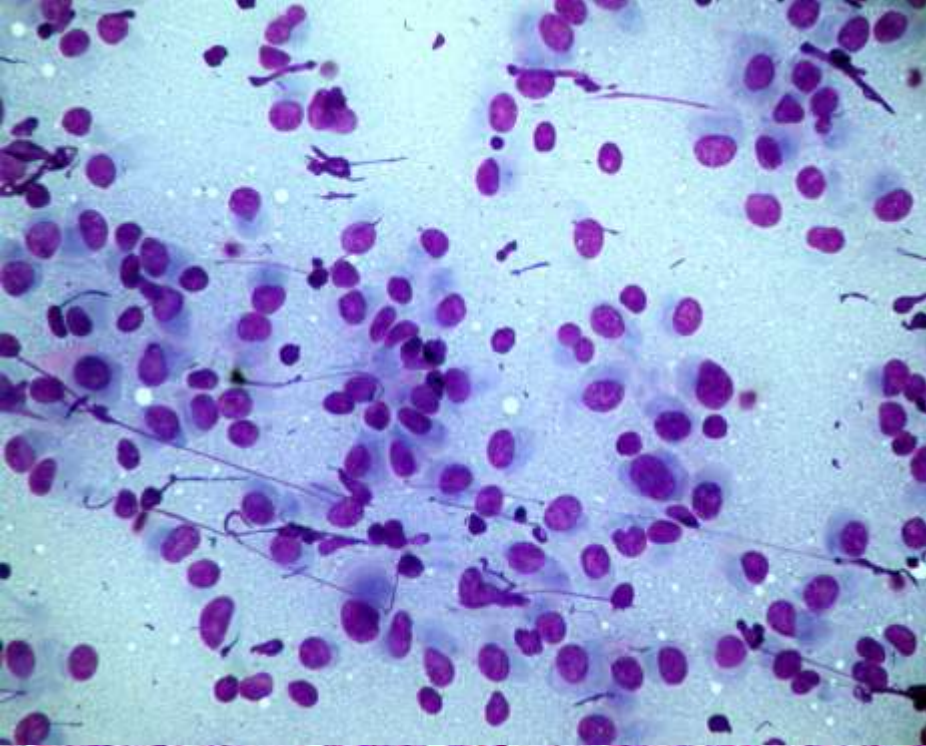


CARCINOMA PAPILAR VARIANTE ONCOCITICA

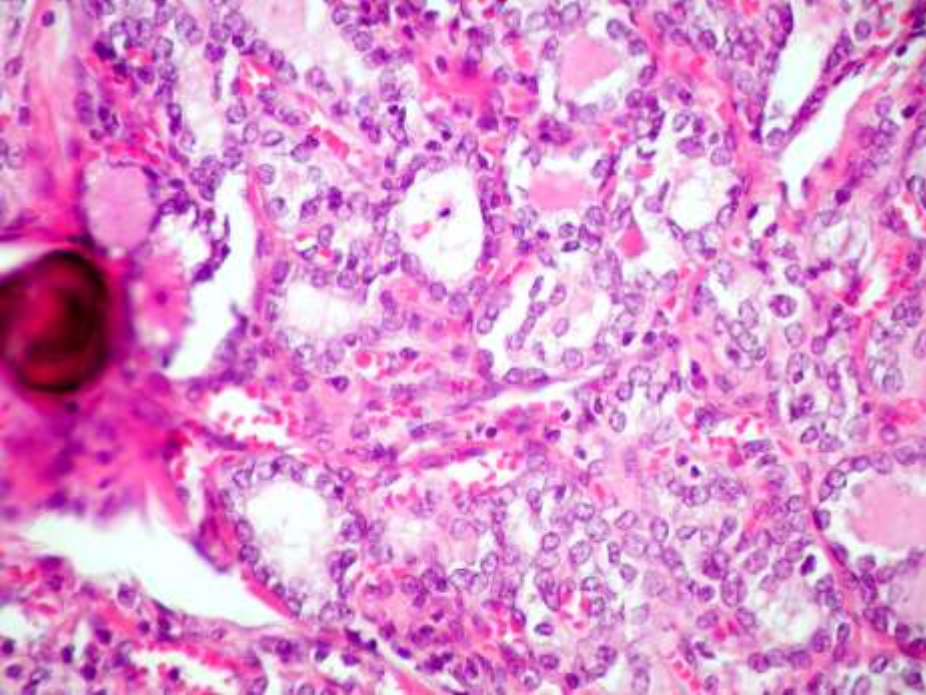
- Nódulo de color marrón o gris/blanco
- Arquitectura papilar o folicular y variable cantidad de coloide
- Encapsulados /masivamente infiltrantes

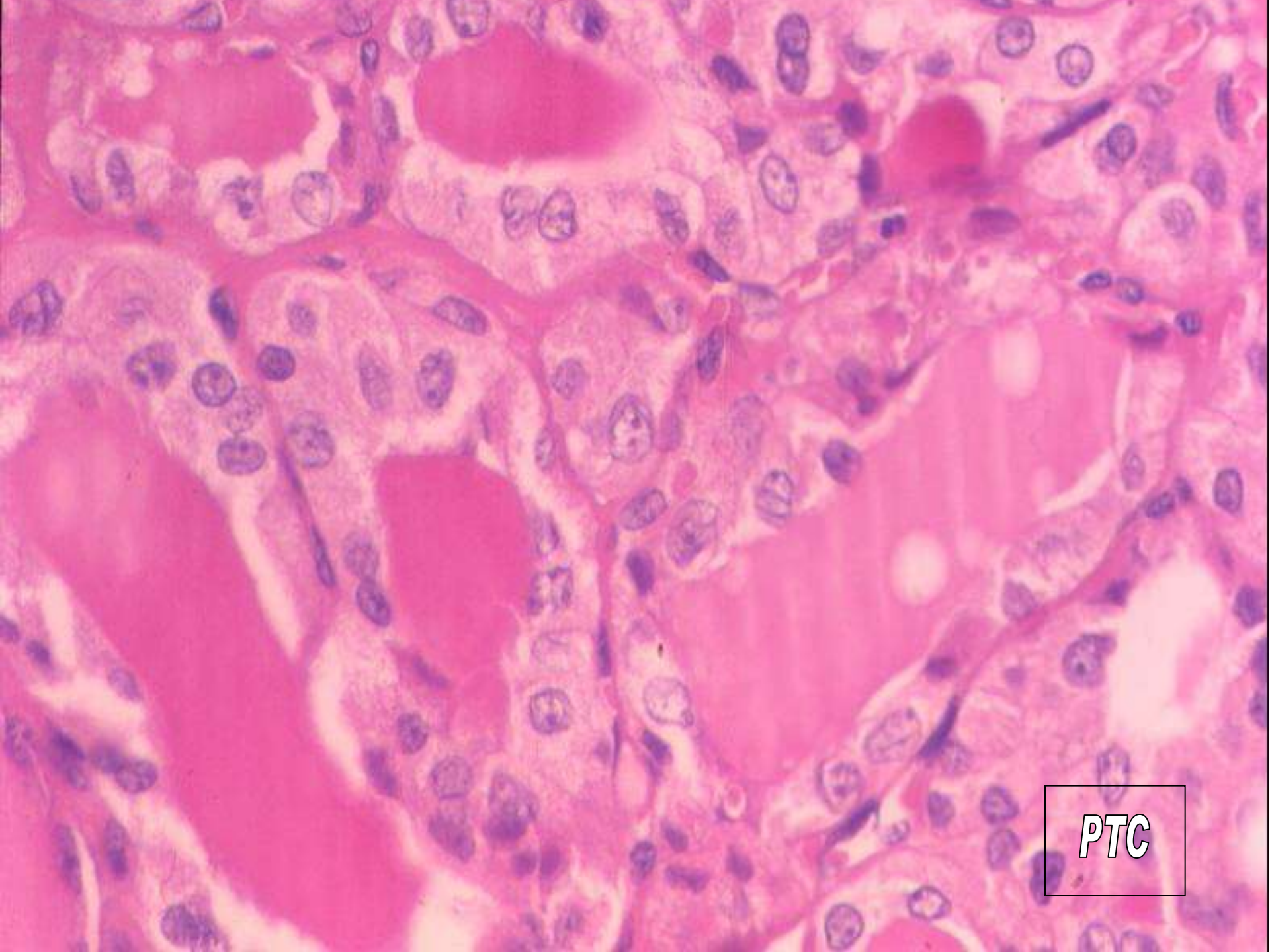
Rasgos nucleares propios del carcinoma papilar convencional

Las células oncocíticas tienen amplio citoplasma granular, eosinófilo



Carcinoma papilar oxífilo





PTC

Carcinoma folicular oncocítico

- **Carcinoma folicular con un 75% de células oncocíticas**
- 3-4% de los carcinomas tiroideos
- Edad media 61 años
- Ratio M/H 6,5:3,5
- Tamaño mayor que el adenoma
- Metástasis en el 30% de los casos y también a distancia (pulmón, hueso)
- Nódulo tumoral marrón, necrosis, infarto, hemorragia, cicatriz
- Variedad de patrones histológicos, escaso coloide basófilo, similar a cuerpos de psamoma
- **Invasión capsular y/o vascular**
- **Mínima o masivamente invasivo**

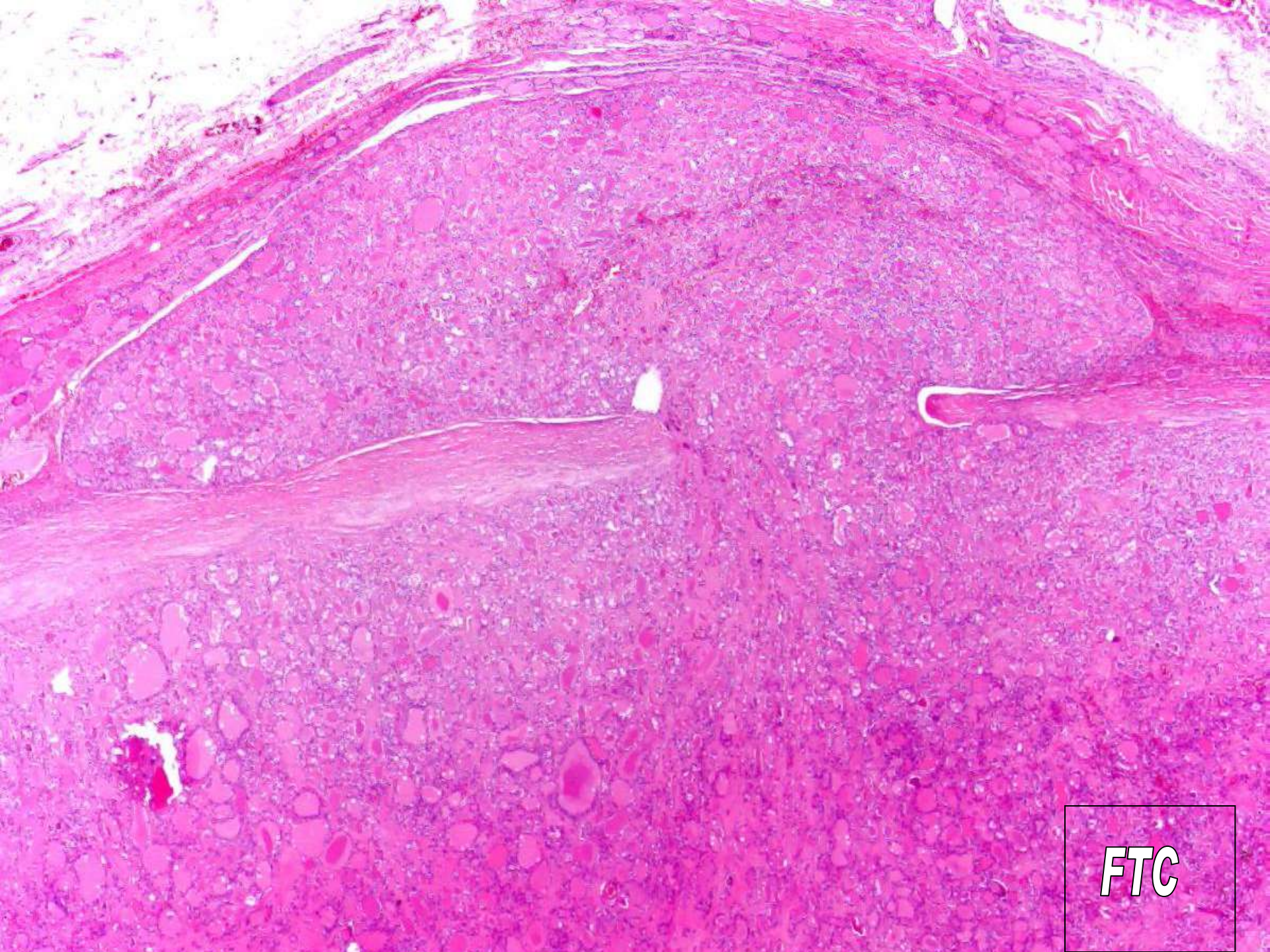
Carcinoma folicular oncocítico

■ Inmunohistoquímica:

- Tiroglobulina +
- TTF1 +
- Citoqueratina 7 +
- Citoqueratina 20 -

■ M.E.

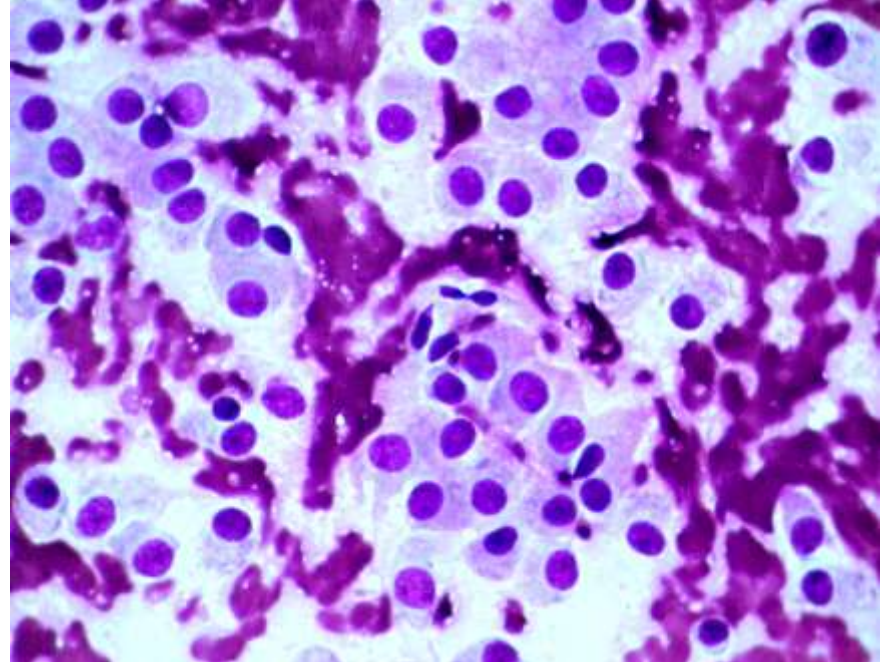
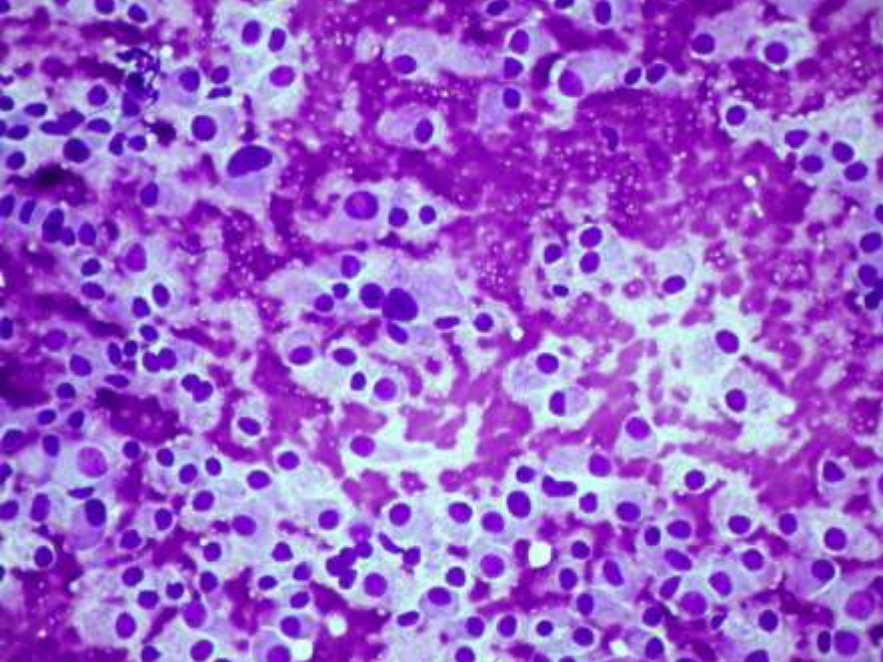
- Aumento de mitocondrias en nº, tamaño y pleomorfismo



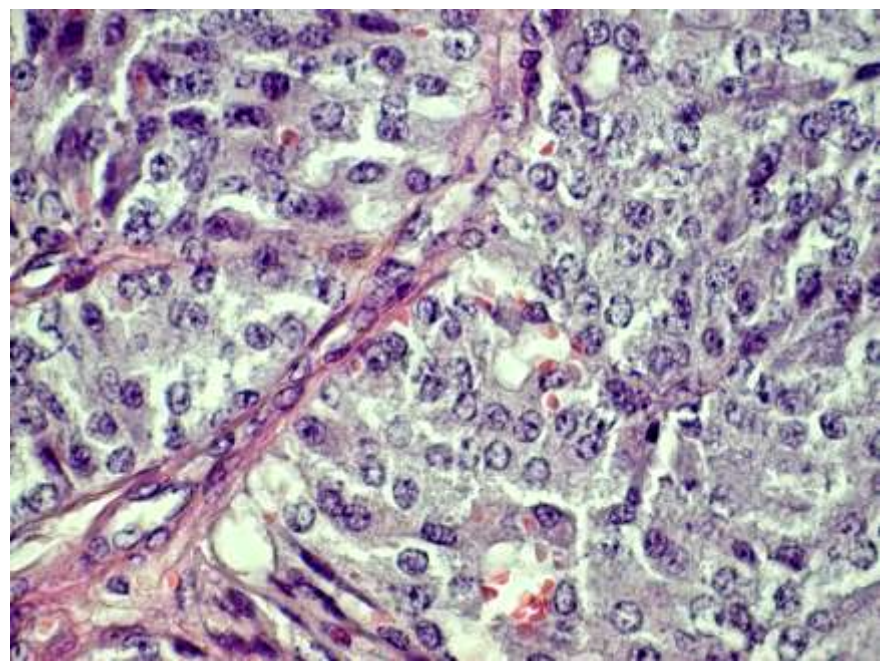
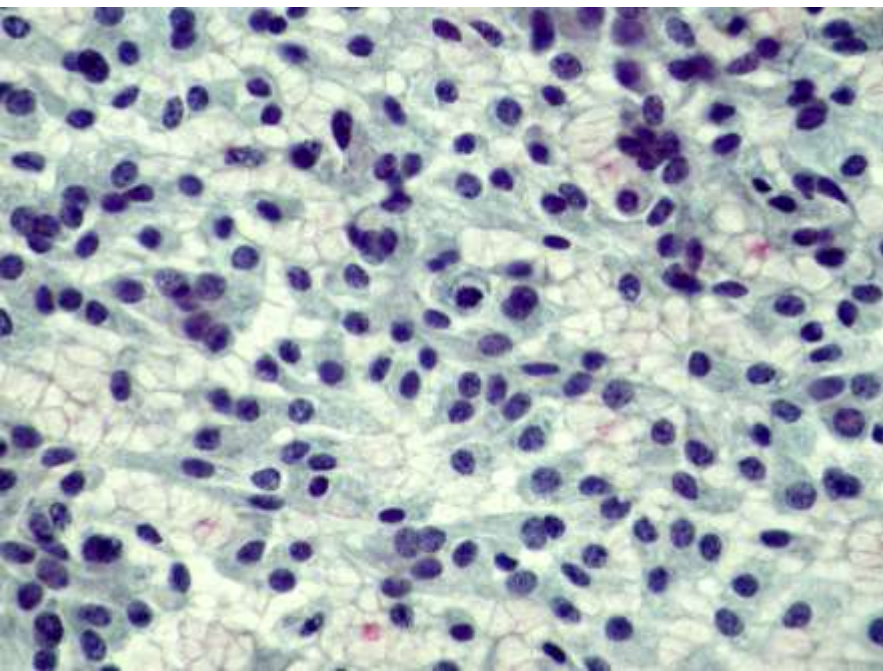
FTC

Carcinoma medular oncocítico

- Acúmulos de células de arquitectura insular
- Células más poligonales que las fusocelulares clásicas
- Núcleos en sal y pimienta de apariencia neuroendocrina
- ***Cromogranina, calcitonina y CEA +***
- ***Tiroglobulina negativo***



Carcinoma medular de tiroides variante oncocitica



- Carcinoma papilar tiroideo de células oxifílicas (habitualmente presenta los cambios nucleares característicos)
- Carcinoma folicular variante oncocítica (Infiltración capsular y/o vascular)
- Carcinoma medular de tiroides (mayor variabilidad celular, Calcitonina + , no coloide, amiloide, < cohesión celular)
- Neoplasias paratiroides oncocíticas Tiroglobulina y TTF1 -, hormona paratiroidea +
- Metastasis de Oncocitoma, especialmente renal

Patología molecular

- **Carcinoma papilar**

- RET/PTC reordenamiento
- TRK reordenamiento
- RAS mutations
- BRAF mutations
- Beta-catenin
- Sobreexpresión de Ciclina D1 y disregulación de p27 (metastasis)

- **Carcinoma folicular**

- Alteraciones cromosómicas y variaciones del DNA mitocondrial y/o mutaciones de GRIM-19, en el oncocítico
- PPARgamma reordenamiento(PAX8) (35-45%)
- Mutaciones puntuales del gen RAS, (40-50%), de TP53, PTEN

CONCLUSIÓN

□ **H.E.** Sigue siendo la principal arma diagnóstica

□ **I.H.** Siempre en correlación con la histología y la clínica

□ **Patología Molecular**

– **B-RAFFmutación-RET/PTC**

– **RAS mutacion/8/PPAR gamma reordenamiento/FTC y variante folicular del PTC**

Predicción de malignidad

- ✓ Tamaño del nódulo > de 1,5cm
- ✓ Edad > 45 años
 - ✓ Kim TH et al Thyroid 2010;20(11):1229-34
- ✓ Presencia de metástasis ganglionar
 - ✓ Guerrero et al J.Cancer 2010 Jun 2;1:23-6
- ✓ Invasión externa
- ✓ Metástasis a distancia
- Tiroglobulina sérica como marcador de recurrencia
- TNM avanzado

Malignidad en los tumores de células foliculares oncocíticas (Hürthle)

- Claves diagnósticas
 - Invasión capsular/vascular
 - Núcleos esmerilados





