

CARCINOMA ANAPLÀSTIC DE TIROIDE AMB CÈL·LULES RABDOIDES I ONCOCÍTIIQUES

Gisela Margarit Torras; Nadia Espejo Herrera; Montse Sardà Roca; Salma Al Galmaue El Masoudi; Maria Alejo Sánchez.

Consorci Hospitalari de Vic.

INTRODUCCIÓ:

El Carcinoma Anaplàstic de Tiroide (CAT) és una neoplàsia maligna infreqüent (1-4 % dels carcinomes de tiroides), agressiva, composta, total o parcialment, per cèl·lules fol·liculars tiroïdals no diferenciades. Microscòpicament, el CAT pot estar constituït per cèl·lules epitelials, sarcomatoides i cèl·lules gegants. Es pot presentar com: paucicel·lular, angiomatoide, limfoepitelioma-like, amb cèl·lules petites, osteoclàstiques i amb fenotip rabdoide (1). El CAT amb fenotip rabdoide és extremadament infreqüent, amb 16 casos reportats en la literatura segons la nostra revisió, 7 d'ells amb estudi citològic). Presentem un cas de carcinoma anaplàstic, rebut al nostre hospital, amb un component cel·lular amb fenotip rabdoide.

CAS CLÍNIC:

Home de 71 anys amb massa cervical de creixement ràpid de 6 cm, sense altres símptomes. En l'ecografia s'observaven dos nòduls al lòbul tiroïdal dret de 6,2 cm (TIRADS 4a) i de 2,5 cm (TIRADS 3). Es practica una Punció-Aspiració amb Agulla Fina (PAAF) del nòdul més gran i s'envien 4 extensions a Anatomia Patològica, sense material per fer bloc.

Troballes citològiques:

Extensions hemàtiques, sense col·loide, amb abundant cel·lularitat aïllada i en grups. S'identifiquen nombroses cèl·lules amb diferenciació oncocítica, així com cèl·lules aïllades que mostren anisocariosi, amb nuclis arrodonits, excèntrics, cromatina granular, nuclèols, ocasionals mitosis i escàs citoplasma dens (Figura 1). Amb aquestes troballes ens vam plantejar el diagnòstic diferencial morfològic entre: neoplàsia de cèl·lules oncocítiques, carcinoma medul·lar i carcinoma anaplàstic, com a primeres opcions.

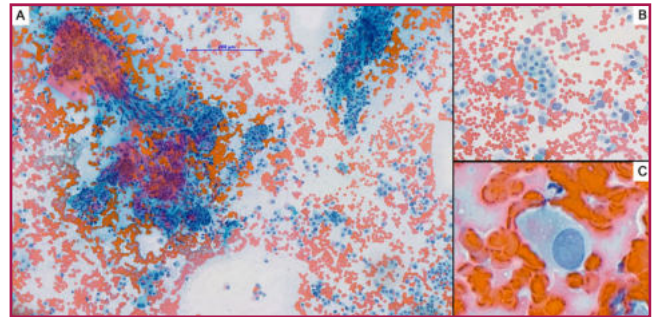


Figura 1. A. Extensions amb abundant cel·lularitat en grups i aïllada, 10X, PAP. B. Cèl·lules amb diferenciació oncocítica, 20X, PAP. C. Les cèl·lules aïllades mostren nuclis arrodonits, excèntrics, amb nuclèol focal, anisocariosi i cromatina granular, 60X, PAP.

La manca de bloc cel·lular va impossibilitar la realització de tècniques complementàries i es va diagnosticar com: Bethesda V: SOSPITÓS PER A MALIGNITAT.

En una tomografia post-punció es va identificar creixement del nòdul del lòbul dret amb expansió endotoràcica i desplaçament de la tràquea, sense signes d'infiltració als òrgans adjacents, amb adenopaties paratraqueals dretes, peritumorals, i pretraqueals. Aleshores, es va procedir a una tiroidectomia total.

Troballes histològiques:

En l'hemitiroide dreta s'observava un nòdul de 7,5 x 6 x 5 cm, majorment ben delimitat, amb una zona irregular i hemorràgica que contactava amb el marge anterior. El tumor mostrava aspecte heterogeni, color rosat amb àrees groguenques-blanquinoses i focus hemorràgics. Al lòbul esquerre es va identificar un nòdul blanquinos de 0,2 cm.

Microscòpicament, la massa tumoral dominant corresponia a una proliferació de cèl·lules oncocítiques atípiques, focus de cèl·lules epiteloides indiferenciades, necrosi i mitosis atípiques i cèl·lules d'aspecte

rabdoide (Figura 2), que a l'estudi immunohistoquímic expressaven desmina i mioigenina (Figura 3).

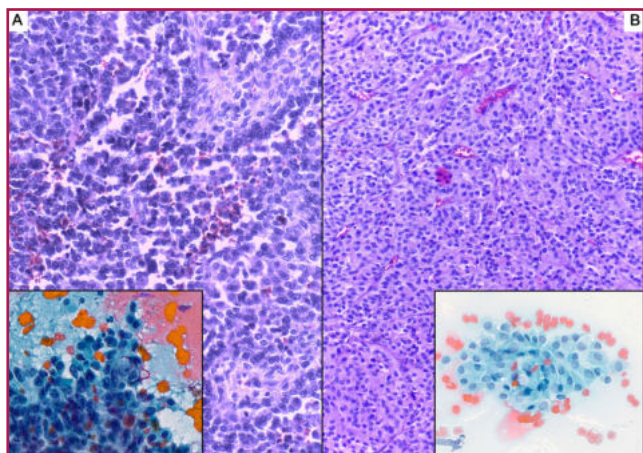


Figura 2. Talls histològic amb cèl·lules anaplàstiques de característiques rabdoïdes (A) i amb diferenciació oncocítica (B), 20X, HE, comparades amb un grup de cèl·lules similars en l'extensió citològica 20X, PAP.

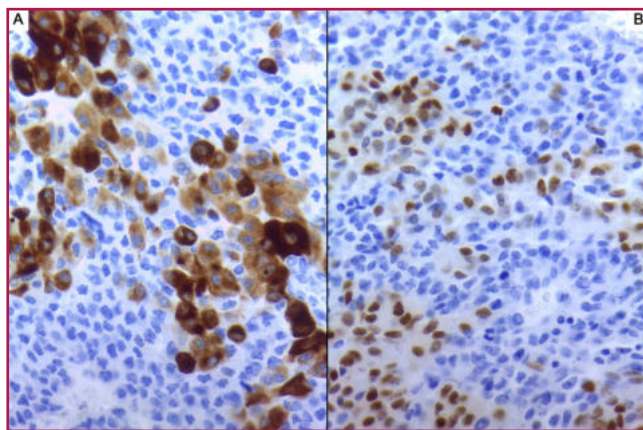


Figura 3. Positivitat per desmina, 40 X, (A) i mioigenina, 40 X, (B), en el component anaplàstic de l'hemitiroide dreta.

Els resultats de l'estudi immunohistoquímic realitzat es detallen en la Taula 1.

Biomarcadors Negatius (component anaplàstic)	Biomarcadors Positius (component anaplàstic)
CK AE1/AE3	
CK7	
CK19	
CK20	
TTF-1	
Tiroglobulina	
Tiroperoxidasa	
Calcitonina	
PAX8	
Cromogranina A	
CEA	
	p53
	Vimentina
	Desmina
	Mioigenina

Taula 1. Resultat de l'estudi immunohistoquímic sobre la peça de resecció (tiroidectomia). CK: Citoqueratina, TTF-1: Factor de Transcripció Tiroïdal 1, PAX8: Paired box gene-8 protein, CEA: antígen carcinoembriònic, p53: proteïna 53.

El diagnòstic histològic definitiu va ser: CARCINOMA ANAPLÀSTIC AMB ÀREES DE DIFERENCIACIÓ RABDOMIOBLÀSTICA, EN RELACIÓ AMB CARCINOMA ONCOCÍTIC AMB INTENSA PERMEACIÓ VASCULAR PERITUMORAL, al lòbul dret i un MICROCARCINOMA PAPIL·LAR, VARIANT FOL·LICULAR, al lòbul esquerre.

No es va detectar mutació en NRAS (codó 12, 13, 59, 61, 117, 146) ni BRAF (codó 600) al tumor del lòbul dret.

El pacient va començar quimioteràpia i fou èxitus, quatre mesos després del diagnòstic, per complicacions infeccioses, no relacionades amb la seva malaltia ni tractament.

DISCUSSIÓ:

Amb aquest cas volem il·lustrar l'estudi citològic i histològic d'una neoplàsia molt poc freqüent com és el CAT amb cèl·lules rabdoïdes.

En l'estudi citològic, els aspirats dels CAT mostren entre moderada i marcada cel·lularitat que es distribueix en grups i aïllada. Les cèl·lules, solen ser epitelioides (rodones o poligonals) i/o fusocel·lulars. Com en el nostre cas, es poden veure formes plasmacitoides i rabdoïdes. Són característics els nuclis engrandits, irregulars, amb pleomorfisme extrem, cromatina en grumolls, nuclèol prominent i irregular, pseudoinclusions intranuclears, nuclis excèntrics, mutinucleacions i figures mitòtiques. Es pot trobar necrosi tumoral, inflamació extensa de tipus neutrofilic, teixit fibrós, i cèl·lules gegants tipus osteoclast (no neoplàsiques) (2).

En 22 a 78 % dels casos, el CAT coexisteix amb carcinomes de tiroïdes més o menys diferenciats, (carcinomes papil·lars, fol·liculars, de cèl·lules oncocítiques, medul·lars i altres). Aquest fet suggereix que el CAT podria provenir de la desdiferenciació d'un carcinoma ben diferenciat (2,3). El nostre cas podria haver-se originat del carcinoma de cèl·lules oncocítiques, al coexistir els dos tipus cel·lulars ja identificats en l'estudi citològic.

Una limitació va ser la manca de bloc cel·lular per a realitzar estudi immunohistoquímic, que es va fer a la peça quirúrgica. Les cèl·lules no diferenciades del CAT usualment mostren un fenotip epitelial (citoqueratina positiva) i poden estar desproveïdes de marcadors tiroïdals (tiroglobulina, TTF1, calcitonina, PAX8), positius en altres carcinomes de tiroïdes.

Els CAT amb fenotip rabdoide sovint mostren positivitats per vimentina, actina, mioglobina i negativitat per desmina, amb variacions en els pocs casos reportats (4,5). En el nostre cas el component anaplàstic no va mostrar positivitats per citoqueratines, ni marcadors tiroïdals, però sí per desmina, miogenina i vimentina, que confirmen la diferenciació rabdomioblàstica esmentada al diagnòstic definitiu. En neoplàsies amb morfologia rabdoide el diagnòstic diferencial ha d'incloure el carcinoma rabdoide amb deficiència d'INI-1 (SMACB1) (6).

Aquests carcinomes no solen mostrar expressió de desmina i miogenina, com en el nostre cas, però és un tipus de carcinoma que és important identificar, ja que els pacients poden ser candidats a teràpia dirigida. Les mutacions TP53, CTNNB1 (β -catenina), RAS (HRAS, KRAS i NRAS) i BRAF (V600E) s'observen fins a 80 %, 70 %, 50 % i 30 % dels casos respectivament en els CAT. L'anàlisi molecular del nostre cas (NRAS i BRAF) va resultar negativa.

Clínicament, el CAT és més freqüent en dones (D:H = 2:1), entre 60-70 anys. La majoria dels pacients presenten una massa dura que creix ràpidament i que pot comprimir el coll provocant dispnea, disfàgia, disfonia i dolor. El tumor envaeix localment les estructures circumdants en 70 % dels pacients i 75 % tenen metàstasis (principalment a pulmó, ossos i cervell). El tractament sol consistir en cirurgia i/o quimioradiació. L'alteració d'EGFR, VEGFR i ALK es pot utilitzar per a teràpia dirigida i alguns casos expressen PD-L1. La qualitat de la resecció, edat menor, tumors petits, unilaterals, i absència de metàstasi i d'invasió local són factors pronòstics favorables.

CONCLUSIONS:

En casos tan infreqüents com el que presentem, el diagnòstic definitiu requereix forçosament l'estudi histològic de la peça d'exèresi, però l'estudi citològic és de gran importància per l'orientació diagnòstica-terapèutica i el fet de disposar de material de bloc cel·lular, per estudis immunocitoquímics o moleculars, afegeix valor a l'estudi citològic. ■

Bibliografia

1. Ericson LA, Nosé V. Anaplastic thyroid carcinoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours. Lyon: IARC; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 10). <https://publications.iarc.fr>.
2. Staerckel GA, Bishop JA, Shidham VB, and Zarka MA. Undifferentiated (Anaplastic) Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Thyroid. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology 2nd Edition. Springer International Publishing AG. 2018 S.Z. Ali, E.S. Cibas (eds.), 189-204
3. Lu YT, Huang HI, Yang AH, Tai SK. Thyroid carcinoma with rhabdoid phenotype: Case report with review of the literature. *Auris Nasus Larynx*. 2016; 43(6): 706-709. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2016.03.006>
4. Bansal S, Sancheti S, Kaur S, Somal P, Kalra SK, Sali AP. Anaplastic thyroid carcinoma with rhabdoid phenotype: An unusual case and a comprehensive review. *Diagnostic Cytopathology*. 2020;1-6. <https://doi.org/10.1002/dc.24516>.
5. Olthof M, Persoon ACM, Plukker JTM, van der Wal JE, Links TP. Anaplastic Thyroid Carcinoma with Rhabdomyoblastic Differentiation: A Case Report with a Good Clinical Outcome. *Endocr Pathol*. 2008;19:62-65. DOI 10.1007/s12022-008-9017-3
6. Liu Z, Seshadri M, Gupta V, Papanicolau-Sengos A, Merzianu M. INI1-Deficient Thyroid Carcinoma is an Aggressive Disease with Epithelioid and Rhabdoid Phenotype. A Case Report, Survey of INI1 Expression in Thyroid Lesions and Literature Review. *Head Neck Pathol*. 2021;15(4):1246-1252. doi: 10.1007/s12105-021-01338-0.