

Carcinoma medular de tireoide

Medullary thyroid carcinoma

André Afonso Nimtz RODRIGUES¹
Fernando Antônio Maria Claret ALCADIPANI¹
Armando ÂNTICO FILHO²
Alexandre Babá SUEHARA³
André Luis Maion CASARIM¹
Thiago Cerizza PINHEIRO⁴

RESUMO

O carcinoma medular de tireoide é caracterizado por propriedades histológicas específicas e pela produção de um marcador tumoral, a calcitonina. É uma neoplasia que corresponde a 5% a 10% de todos os cânceres tireoidianos. Nos portadores de carcinoma medular de tireoide, a cura ou prevenção são praticamente eficazes quando são usados programas de rastreamento genético e/ou bioquímicos em todos os membros de famílias reconhecidas como transmissoras do carcinoma medular de tireoide, associado ou não a outra endocrinopatia. Propriedades imuno-histoquímicas das células tireoidianas, junto com determinações séricas de calcitonina, têm identificado pacientes com alto risco de desenvolver carcinoma medular de tireoide. Nessa linha, este estudo apresenta trabalho de acompanhamento de dois pacientes com histórico de disfunções tireoidianas na família, atendidos no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Jundiaí, entre janeiro de 2008 e novembro de 2009, devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. Ambos os pacientes foram submetidos a tireoidectomia e, após um ano, não mais apresentavam os

¹ Faculdade de Medicina de Jundiaí, Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Jundiaí, SP, Brasil.

² Faculdade de Medicina de Jundiaí, Departamento Morfologia e Patologia Básica. Jundiaí, SP, Brasil.

³ Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Departamento de Cirurgia, São Paulo, SP, Brasil.

⁴ Faculdade de Medicina de Jundiaí, Curso de Medicina. R. Francisco Telles, 250, Vila Arens, 13202-550, Jundiaí, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: T.C. PINHEIRO. E-mail: <tcp_ata@yahoo.com.br>.

sintomas da doença. Durante a investigação, foi realizado estudo bioquímico através da dosagem de calcitonina como programa de rastreamento e, a análise anatomopatológica e imunoistoquímica pós-tireoidectomia evidenciando quadros compatíveis com carcinoma medular de tireóide. O diagnóstico e tratamento precoce desta neoplasia permitem a eventual cura do paciente.

Termos de indexação: Calcitonina. Carcinoma. Glândula tireoide. Programa de rastreamento.

ABSTRACT

Medullary thyroid carcinoma is characterized by specific histological properties and by the production of a tumor marker called calcitonin. This neoplasm corresponds to 5 to 10% of all thyroid cancers. Cure or prevention of medullary thyroid carcinoma is usually achieved when genetic screening and/or biochemical programs are used on all members of families that carry the gene, whether associated or not with other endocrine diseases. Determination of the immunohistochemical properties of thyroid cells and serum calcitonin levels has identified patients at high risk of medullary thyroid carcinoma. Thus, this study presents the follow-up of two patients with a history of thyroid disorders in the family, seen at the Head and Neck Surgery Service of the Jundiá School of Medicine between January 2008 and November 2009. Both patients were submitted to thyroidectomy and after one year, they no longer presented symptoms of the disease. The screening program consisted of determining serum calcitonin levels and post-thyroidectomy immunohistochemical, anatomical and pathological analyses, which evidenced features characteristic of medullary thyroid carcinoma. Early diagnosis and treatment of this neoplasm allow the patient to be cured.

Indexing terms: Calcitonin. Carcinoma. Thyroid gland. Screening mass.

INTRODUÇÃO

Os nódulos de tireoide têm alta prevalência na população, sendo o câncer dessa glândula a neoplasia endócrina mais comum¹.

Já o Carcinoma Medular de Tireoide (CMT) é uma neoplasia rara, que corresponde a 5% a 10% de todos os cânceres tireoideos, podendo ocorrer sob a forma esporádica (75% dos casos) ou familiar (25% dos casos). É um tumor maligno que acomete as células parafoliculares, também denominadas células C, Produtoras de Calcitonina (CT)^{1,2}. Na forma familiar da doença, são encontrados três diferentes subtipos, denominados Neoplasias Endócrinas Múltiplas do tipo II (MEN II - *Multiple Endocrine Neoplasia, Type II*), e definidos em função da combinação dos tecidos afetados e da presença/ausência de anormalidades em seu desenvolvimento. O padrão de herança observado para as três formas é o autossômico dominante

com penetrância incompleta, sendo usualmente o CMT a primeira manifestação clínica³.

Entre as contribuições da patogênese molecular, a mais importante é, sem dúvida, a possibilidade de diagnosticar os indivíduos portadores de mutações do gene RET em famílias com carcinoma medular de tireoide, e assim obter a cura da doença, antes mesmo de sua apresentação clínica⁴.

O diagnóstico do CMT baseia-se em achados clínicos, citológicos, testes laboratoriais e de imagem. A queixa mais frequente é o aparecimento de nódulo endurecido no pescoço, que pode representar tanto o tumor primário como a metástase linfonodal. A presença de sintomas sugestivos de hipercalcemia (hiperparatireoidismo por hiperplasia da paratireoide), e/ou de feocromocitoma (palpitações, irritabilidade, cefaleia e hipertensão), assim como rouquidão, disfagia e diarreia, devem ser investigadas. Tais dados da história clínica devem ser estendidos no interro-

gatório sobre os antecedentes dos familiares de primeiro e segundo grau de todos os pacientes com queixa de nódulo na região tireoidea, para explorar a possibilidade de se estar diante de um grupo de portadores de carcinoma medular familiar. Nesse sentido, os familiares sob risco de desenvolvimento do CMT devem encaminhados ao *screening* genético, por meio de teste molecular e teste bioquímico com radioimunoensaio da calcitonina sérica basal e pós-estímulo⁵.

Assim, o objetivo deste trabalho foi destacar a realização do rastreamento de CMT, através da dosagem de calcitonina em um segundo paciente, a partir da história de um caso de CMT isolado na família.

CASO CLÍNICO

Este estudo apresenta trabalho de acompanhamento de dois pacientes no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Jundiaí, entre maio de 2008 e outubro de 2009.

O primeiro caso trata de uma paciente do sexo feminino, de 22 anos, encaminhada ao referido serviço para avaliação e conduta. A paciente relatou nódulo no lobo esquerdo da tireoide há um ano, também palpável ao exame clínico. Foi realizada Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF), sendo observado quadro compatível de lesão folicular de tireoide. A ultrassonografia complementar encontrou dois nódulos no lobo esquerdo da tireoide, com dimensões de 1,2cm e 1,0cm. Na tomografia computadorizada cervical foram encontradas linfonodomegalias na região cervical bilateral (níveis IB, IIA, IIB, e III), sendo a paciente encaminhada para Tireoidectomia Total (TT). O laudo anatomopatológico demonstrou nódulo tireoidiano com 2,5cm X 2,0cm, encapsulado, caracterizado por proliferação de células pequenas, com núcleos arredondados e hipercromáticos. Foram encontradas células com distribuição em blocos, formando cordões que esboçavam arranjo papilífero. Foi observado estroma com extensa deposição de material hialino denso e homogêneo, e presença de infiltração focal da cápsula tumoral. Constatou-se ausência de extensão extratireoidiana.

O diagnóstico foi sugestivo de carcinoma medular de tireoide.

Realizou-se o esvaziamento cervical central e lateral, pois, segundo a literatura, o esvaziamento central (níveis VI e VII) é praticamente mandatório nos casos de CMT, assim como o esvaziamento dos níveis I, II, III, IV e V é indicado para controle da neoplasia, dada a incidência de metástases ganglionares que acompanham esse tumor.

Na imuno-histoquímica, utilizando-se o método do complexo estreptoavidina-biotina-peroxidase, obteve-se resultado positivo para calcitonina, sugerindo o diagnóstico de quadro morfológico e imuno-histoquímico compatível com CMT (Figura 1).

Um ano após a tireoidectomia total, período em que a paciente fez reposição de T4 (100mcg/1 vez ao dia), ela não apresentava nódulos palpáveis na região cervical, assim como referiu sentir-se assintomática, tendo exibido os seguintes resultados: TSH 0,2mUI/L (Vr: 0,3 a 5,0mUI/L), T₄ livre 1,3µg/dL (Vr: 0,8 a 1,9µg/dL), calcitonina 9,8pg/mL (Vr: até 10pg/mL).

Dosagem de calcitonina realizada nos familiares da paciente constatou nível sérico elevado no pai, enquanto outros familiares de primeiro e segundo

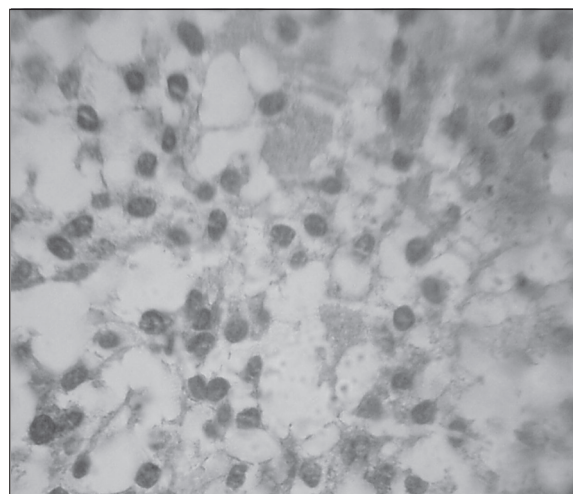


Figura 1. Imagem da imuno-histoquímica (100X), utilizando-se o método do complexo estreptoavidina-biotina-peroxidase, mostrando quadros compatíveis com carcinoma medular de tireoide.

graus apresentaram valores de calcitonina menores que 5pg/mL.

No segundo caso, trata-se de paciente masculino de 62 anos, com calcitonina elevada (maior que 250pg/mL) e antecedente familiar (filha) de carcinoma medular de tireoide. O exame clínico apresentava tireoide palpável e fibroelástica, com tamanho preservado, indolor, sem nódulos palpáveis nem sinais flogísticos. A ultrassonografia complementar evidenciou aumento de volume do lobo direito, com contornos normais e ecotextura heterogênea, sem calcificações, apresentando cistos (pequenos cistos de permeio menores que 0,4cm) e um nódulo hipoecogênico próximo ao istmo, medindo 0,8cm. O lobo esquerdo estava aumentado de volume, com contorno normal e ecotextura heterogênea, sem cistos, com microcalcificações esparsas no tecido tireoidiano e presença de nódulos calcificados no terço médio do lobo, medindo 1,6cm X 1,0cm. Na PAAF foi encontrado quadro compatível com lesão folicular. No Raios X do tórax, não foram encontradas lesões sugestivas de metástases.

Foi realizada TT e esvaziamento cervical profilático central e lateral esquerdo. O exame anatomopatológico confirmou o quadro de CMT (Figura 2), acusando predomínio de células claras no lobo

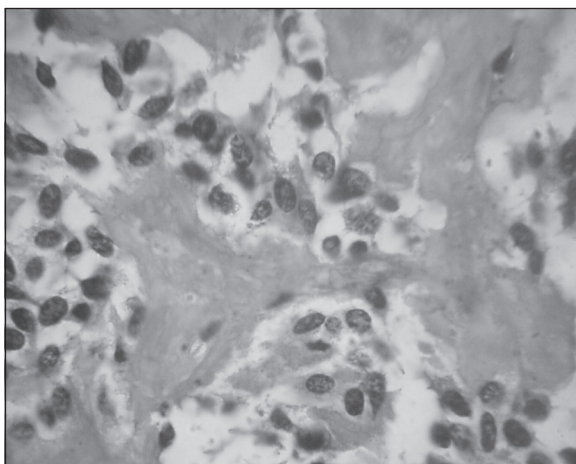


Figura 2. Imagem do exame anatomopatológico (100X), utilizando o método de hematoxilina-eosina, confirmando o quadro de carcinoma medular de tireoide.

direito (5,5 X 4,0 X 2,0cm), no esquerdo (5,0 X 2,0 X 1,5cm) e no istmo (2,0 X 1,0 X 0,3cm). Aos cortes observaram-se duas lesões esbranquiçadas mal delimitadas, medindo a menor 1,0cm no lobo direito, e a maior, 1,5cm subcapsular no lobo esquerdo, com pontos de calcificação no centro. O restante da tireoide apresentava coloração castanho-amarelada de aspecto coloide, com infiltração focal de cápsula da tireoide à direita e ausência de invasão vascular. A paratireoide não apresentou anormalidades.

Um ano após a TT, período em que o paciente fez reposição de T4 (100mcg/1 vez ao dia), ele referiu sentir-se assintomático, apresentando TSH 0,4mUI/L (Vr: 0,3 a 5,0mUI/L), T_4 livre 1,2 μ g/dL (Vr: 0,8 a 1,9 μ g/dL) e calcitonina 9,6 (Vr: até 10pg/mL).

DISCUSSÃO

A grande maioria das neoplasias malignas tireoideanas é chamada de Carcinomas Diferenciados da Tireoide (CDT). Muito embora os CDT se caracterizem por serem esporádicos, diversos trabalhos têm demonstrado um risco aumentado de 3,21 a 10,3 vezes em familiares de pacientes afetados por essa neoplasia⁵.

Mutações germinativas do proto-oncogene RET causam predisposição para todas as formas de carcinoma medular da tireoide familiar *Familial Medullar Thyroid Carcinoma* (FMTC), seja quando elas fazem parte da MEN II, seja quando se apresentam como manifestação isolada⁶.

A MEN IIA, a mais frequente de todas as formas, é encontrada quando todos os indivíduos afetados desenvolvem CMT bilateralmente ou hiperplasia de células C, produtoras de calcitonina, geralmente antes dos 30 anos de idade, com possibilidade de associação com feocromocitoma (50% dos casos) e hiperparatireoidismo (10% a 20% dos casos). No entanto, anormalidades de desenvolvimento são raras. Existem, ainda, variantes raras de MEN IIA associadas à doença de Hirschsprung (HSCR) ou a manifestações cutâneas, traduzidas por líquen amiloide cutâneo⁷.

A MEN IIB é a mais distinta e agressiva das três categorias e se caracteriza pela presença de CMT e feocromocitoma, associados ao fenótipo *habitus marfanoides*, a neuromas de mucosa, ganglioneuromatoses intestinais e distúrbios neurológicos⁷.

No que se refere ao padrão de herança das síndromes MEN II, o risco que um indivíduo tem de herdar uma mutação no oncogene RET, tendo um dos genitores afetados pela mutação em heterozigose, é sempre de 50%. Como se trata de uma anomalia dominante, ou seja, apenas uma mutação em um dos dois alelos é responsável pela predisposição à síndrome MEN II, a chance de o indivíduo vir a desenvolver a FMTC, sendo ele portador da mutação genética, é de aproximadamente 100% na maioria das mutações. Entretanto, em MEN IIA e IIB, a expressividade é variada e depende do tipo de mutação. Em alguns casos, indivíduos portadores da mutação no RET manifestam MTC, mas não manifestam as outras formas de câncer frequentemente observadas entre outros indivíduos da mesma família⁸.

O CMT é um tumor com rápida disseminação linfática e com desenvolvimento de metástases locais para os linfonodos das cadeias centrais, laterais, cervicais e mediastinais, além de metástases à distância, especialmente para o pulmão, o fígado e ossos⁹.

O exame de imagem pela ultrassonografia permite observar a multiplicidade dos nódulos e auxilia a detecção de metástases linfonodais. Se forem detectados linfonodos no espaço visceral do pescoço, é aconselhável a realização de uma tomografia computadorizada, para descartar a possibilidade de comprometimento de linfonodos mediastinais^{1,10}.

Em 1962, Copp *et al.*¹¹, descreveram um peptídeo associado ao metabolismo do cálcio, chamado calcitonina. Este peptídeo é secretado pelas células do tipo C da tireoide e tornou-se consequentemente um importante marcador dessas células e do tumor medular da tireoide. Em casos hereditários, o diagnóstico diferencial da neoplasia tireoidiana pode ser alcançado pela determinação da presença de calcitonina. A determinação sérica pode

indicar hipótese diagnóstica e também serve de marcador de recorrências e/ou metástases tardias. Nas células tumorais, a imuno-histoquímica para calcitonina tanto pode determinar definitivamente o tipo histológico, como pode indicar o carcinoma medular primário em metástases com diagnóstico indeterminado.

Os níveis de calcitonina, basal ou estimulado por pentagastrina e/ou cálcio, são sempre aumentados nos pacientes com CMT, de modo que valores aumentados de CT após cirurgia são geralmente os primeiros sinais de persistência e recorrência da doença.

A prevenção e cura do CMT são obtidas por cirurgia⁷. Se os níveis de CT estão elevados, o procedimento cirúrgico é a tireoidectomia total, associada ao esvaziamento da cadeia central dos linfonodos cervicais¹². Vale lembrar que, no procedimento cirúrgico, a morbidade do esvaziamento é mínima, e mais preocupante do que um hipoparatiroidismo é a recidiva ganglionar, que muitas vezes não permite um resgate cirúrgico adequado e cura.

Ezabella *et al.*¹³ realizaram um estudo de detecção precoce de CMT, baseado na dosagem de calcitonina, investigando 28 parentes de pacientes com CMT. Os valores máximos da calcitonina sérica em indivíduos sadios foram considerados como 10 e 320pg/mL, em condições basais e após estímulo, respectivamente. Em 2 dos casos estudados, fez-se o diagnóstico precoce do CMT pelos níveis excessivamente elevados da CT. Foi realizada tireoidectomia total e limpeza ganglionar preventiva, tendo os achados patológicos e imunocitoquímicos confirmado a presença de CMT em ambos os casos.

As investigações consistem em fazer um levantamento da história da família quanto ao aparecimento da doença, com encaminhamento dos indivíduos sob risco de desenvolvimento de CMT ao rastreamento por meio do teste bioquímico com radioimunoensaio da calcitonina sérica basal e pós-estímulo, exame imuno-histológico e diagnóstico por imagem¹⁰.

Como o estadiamento da doença é o fator prognóstico mais relevante, preconiza-se que pa-

cientes com CMT esporádico devam ser identificados numa fase ainda precoce da doença. Diversos estudos foram publicados nos últimos anos abordando a utilidade da medida rotineira de calcitonina, com a finalidade de permitir um diagnóstico precoce de CMT em pacientes com nódulos de tireoide. Esses estudos encontraram uma prevalência de CMT de 0,6% a 1,4% em pacientes portadores de bócio nodular¹⁴. Baseado nesses resultados, a sugestão de inclusão de medida de calcitonina na avaliação rotineira de nódulos de tireoide passou a ser amplamente discutida¹⁵.

Nesse sentido, a pergunta a ser formulada é a seguinte: qual a utilidade ou o quanto é útil dosar calcitonina com o intuito de se fazer um diagnóstico pré-operatório de CMT esporádico? Tal resposta reside no conhecimento de que a calcitonina é um marcador sensível e específico para o diagnóstico de hiperplasia de células C e CMT. Diversos estudos publicados nos últimos dez anos sugerem que a medida de calcitonina basal em pacientes com doença nodular tireoidiana, deve ser considerada, levando-se em conta o achado de CMT em até 41% dos pacientes que apresentam níveis de calcitonina basal elevados^{14,16}.

Além disso, os níveis pré-operatórios de calcitonina correlacionam-se significativamente com o tamanho do tumor e com a possibilidade de metástases à distância. Cohen *et al.*¹², utilizando método imunorradiométrico para dosagem de calcitonina, demonstraram que um nível basal pré-operatório de calcitonina superior a 1.000pg/mL correspondeu à média de tamanho tumoral de 25mm e associou-se ao encontro de metástases à distância em 10,5% dos casos, enquanto casos com níveis inferiores a 1.000pg/mL apresentaram tumores com média de 7mm e metástases à distância em apenas 3,3% dos casos. Nos casos com calcitonina menor que 100pg/mL, a média de tamanho tumoral correspondeu a 3mm. No mesmo trabalho, os autores descreveram que níveis pré-operatórios de calcitonina basal inferiores a 50pg/mL correlacionaram-se com normalização pós-operatória em 97,8% dos casos estudados.

É importante lembrar que, apesar de a calcitonina ser reconhecida como um marcador tumoral para CMT, outras doenças podem ser acompanhadas de elevação dos níveis séricos desse marcador, tais como carcinoma pulmonar, síndrome carcinoide, carcinoma de mama e outras^{13,17}. Em conclusão, nível de calcitonina basal superior a 10pg/mL em ensaio imunométrico pode ser sugestivo de hiperplasia de células C ou mesmo CMT, principalmente em casos suspeitos para tais condições. Em pacientes portadores de nódulos de tireoide sem suspeita clínica prévia, valores de calcitonina basal acima do valor de referência devem ser valorizados e investigados de maneira a afastar possíveis interferentes, assim como deve ser aplicado teste de estímulo para secreção de calcitonina¹⁸.

CONCLUSÃO

Investigação em parentes de pacientes com CMT por meio da dosagem de calcitonina pode levar ao diagnóstico e tratamento precoces dessa neoplasia, possibilitando eventual cura. O carcinoma medular de tireoide, apesar de sua frequência rara e das controvérsias sobre sua origem, tem um desenvolvimento agressivo e, por isso, deve ser rastreado e rapidamente tratado, sendo relatada na literatura a eficácia dos procedimentos cirúrgicos profiláticos em membros assintomáticos das famílias acometidas pela doença

REFERÊNCIAS

1. Siqueira D, Rocha AP, Puñales MK, Maia AL. Identification of occult metastases of medullary thyroid carcinoma by calcitonin measurement in washout fluid from fine needle aspiration of cervical lymph node. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009; 53(4): 479-81.
2. Lundgren CI, Delbridg L, Learoyd D, Robinson B. Surgical approach to medullary thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51(5):818-24.
3. Cote GJ, Gagel RF. Lessons learned from the management of a rare genetic cancer. *N Eng J Med.* 2003; 349(16):1566-8.

4. Maciel RMB. Tumorigênese molecular tiroideana: implicações para a prática médica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002; 46(4):381-90.
5. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86(21):1600-8.
6. Alsanea O, Clark OH. Familial thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2001; 13(1):44-51.
7. Cerutti JM, Silva AMA. Base genética do carcinoma medular da glândula tireóide. *In: De Carvalho MB. Tratado de tireóide e paratireóide.* Rio de Janeiro: Rubio; 2007. p.535-43.
8. Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V. Familial medullary thyroid carcinoma with noncysteine RET mutations: phenotype-genotype relationship in a large series of patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 86(8): 3746-53.
9. Méndez AS, Galavís V, Ablan F, Gallego E, Cardénas K. Medullar carcinoma of thyroid: a purpose of a case. *Col Med Est Táchira.* 2002; 11(3):46-8.
10. Magalhães PKR, Castro M, Elias LLK. Carcinoma medular de tireóide: da definição às bases moleculares. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003; 47(5):5515-28.
11. Copp MR, Carvalho MB. *Tratado de cirurgia de cabeça e pescoço e otorrinolaringologia.* Rio de Janeiro: Atheneu, 2001. v.1, p.659.
12. Cohen R, Campos JM, Salaün C. Pre-operative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(2):919-22.
13. Ezabella MCL, Hayashida CY, Bisi H, Abelin NM, Brandão LG, Toledo SPA. Early detection of the medullary thyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1990; 34(6):34-6.
14. Hauache OM, Vieira JGH, Maciel RMB. Diagnóstico laboratorial do carcinoma medular de tireóide: calcitonina basal e testes de estímulo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003; 47(5):529-33.
15. Correia-Deur JEM, Toledo RA, Imazawa AT, Lourenço Jr DM, Ezabella MCL, Tavares MR, *et al.* Sporadic medullary thyroid carcinoma: clinical data from a University Hospital. *Clinics.* 2009; 64(7):379-86.
16. Horvit PK, Gagel RF. Editorial: the goitrous patient with an elevated serum calcitonin - what to do? *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(2):335-7.
17. Saller B, Feldmann G, Haupt K. RT-PCR-based detection of circulating calcitonin-producing cells in patients with advanced medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(1):292-6.
18. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, *et al.* Medullary thyroid cancer: management guidelines of the american thyroid association. *Thyroid.* 2009; 19(6):565-612.

Recebido em: 14/6/2010

Versão final reapresentada em: 3/12/2010

Aprovado em: 10/12/2010

