



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Instituto de Anatomia Patológica

### **Carcinoma Medular da Tiroideia – um Caso Clínico**

Ana Rita Moedas Aranha

---

**JULHO'2019**



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Instituto de Anatomia Patológica

### **Carcinoma Medular da Tiroideia – um Caso Clínico**

Ana Rita Moedas Aranha

**Orientado por:**

Professora Doutora Isabel Fonseca

---

**JULHO'2019**

## **RESUMO**

O carcinoma medular da tiroideia é uma neoplasia rara, com difícil diagnóstico, tanto clínico como anatomopatológico.

Os sintomas podem ser inespecíficos, causados pelo efeito compressivo da massa ou devidos a síndrome paraneoplásico. No presente caso, o doente com 53 anos teve como primeiro sintoma disfonia. À observação, verificou-se uma massa cervical com adenopatias satélite confirmadas posteriormente por exames imagiológicos (tomografia computadorizada e ecografia cervicais). A citologia aspirativa por agulha fina, sendo o pilar de diagnóstico nestes casos, foi determinante para excluir uma possível origem folicular do tumor. Seguindo a marcha diagnóstica, foi realizado doseamento de calcitonina sérica e no aspirado por agulha fina, que se revelou fundamental para o diagnóstico de carcinoma medular da tiroideia. O doente foi submetido a tireoidectomia total e linfadenectomia cervical, cuja peça operatória permitiu o diagnóstico definitivo de carcinoma medular, com ressecção incompleta. Do período operatório e pós-operatório resultaram múltiplas complicações.

A gestão de um doente com carcinoma medular pode ser complexa, desde o diagnóstico, o controlo do tratamento e suas complicações até à vigilância sobre a recorrência.

## **PALAVRAS-CHAVE**

Carcinoma Medular da Tiroideia; Caso Esporádico; Diagnóstico Diferencial; Citologia; Histologia

*O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.*

### **ABSTRACT**

Medullary thyroid carcinoma is a rare neoplasia with a difficult diagnosis, on a clinical and anatomopathological level.

The symptoms can be unspecific or may be caused by mass effect or due to paraneoplastic syndrome. In this case report, the 53-year-old patient had dysphonia as the first symptom. The observation revealed a cervical mass with lymph node involvement, then confirmed by the imaging exams (cervical CT scan and ultrasound). The fine-needle aspiration cytology, being the diagnosis cornerstone, was essential for the differential diagnosis with cancers of follicular origin. The patient was submitted to total thyroidectomy and cervical lymph node dissection. The histology of the specimen revealed the definitive diagnosis of medullary thyroid carcinoma and an incomplete resection. Many surgical and post-surgical complications resulted from the procedure.

The management of a patient with medullary thyroid carcinoma can be difficult since the diagnosis, treatment and complications to the surveillance for recurrent disease.

### **KEY WORDS**

Medullary Thyroid Carcinoma; Sporadic Case; Differential Diagnosis; Cytology; Histology

*O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.*

## ÍNDICE

Introdução .....	4
Caso Clínico.....	5
Discussão .....	12
Agradecimentos .....	20
Bibliografia .....	21
Quadros e Figuras .....	23

## INTRODUÇÃO

O carcinoma medular da glândula tiroideia corresponde a menos de 10% da totalidade de tumores malignos da tiroideia. Em 75% dos casos, o carcinoma medular da tiroide é esporádico, sendo os restantes casos hereditários.<sup>1</sup> Apenas 10 a 15% dos doentes se apresentam sintomáticos à altura do diagnóstico, sendo estes sintomas geralmente resultantes do efeito compressivo da massa tumoral.<sup>2</sup>

Os casos esporádicos não estão associados a mutações germinativas do proto-oncogene RET, hiperplasia das células C ou história familiar de carcinoma medular da tiroideia ou feocromocitoma. A forma de apresentação mais comum desta patologia é o nódulo solitário da tiroideia, sendo que 80% dos doentes com um tumor palpável ou maior que 1 cm apresentam metástases ganglionares.<sup>3</sup> O diagnóstico num estadio inicial e a possibilidade de uma resseção cirúrgica completa são os principais fatores de bom prognóstico deste tumor.

O diagnóstico diferencial do carcinoma medular da tiroideia pode ser difícil, visto que pode assumir múltiplas variantes histológicas.

Neste trabalho, apresenta-se um caso clínico, desde o diagnóstico até ao *follow-up*, com a sua discussão subsequente.

## CASO CLÍNICO

H.D.E., sexo masculino, 53 anos de idade, caucasiano, vendedor de automóveis, iniciou em julho de 2017 queixas de disфонia inicialmente intermitente, com início após infecção respiratória superior. Com agravamento progressivo, a disфонia passou a constante. O esforço vocal, que realizava bastante na sua profissão, era fator de agravamento. Negava dispneia, disfagia, tosse, dor (odinofagia, cervicalgia ou toracalgia), anorexia ou febre. Não notou emagrecimento. Não realizou qualquer terapêutica para alívio sintomático.

Em setembro de 2017, dois meses depois do início dos sintomas, por este quadro, foi encaminhado pelo seu médico assistente à consulta de otorrinolaringologia do Hospital Santa Maria, tendo sido posteriormente enviado à consulta de oncologia da tireoide do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil.

Em novembro de 2017, refere início de dejeções diarreicas, sem conteúdo hemático. Referia tensão arterial de cerca de 120/70 mmHg. Negava febre, vômitos, dor abdominal ou anorexia. Negava hiperhidrose ou prurido. Mantinha disфонia, aparentemente estável.

Tinha como antecedentes pessoais bronquite asmática enquanto criança, não havendo outros antecedentes pessoais relevantes médicos ou cirúrgicos, tendo sido até ao momento saudável. Não realizava medicação em ambulatório. Tinha atividade física regular. Negou hábitos tabágicos, alcoólicos ou outros toxicofílicos.

Nos antecedentes familiares destaca-se a mãe que foi submetida a tireoidectomia por bócio de causa que não sabe identificar, desconhecendo-se história de cancro ou outras doenças de carácter hereditário ou genético.

Ao exame objetivo, palpou-se massa cervical à direita, endurecida, mas móvel, com cerca de 4 cm, com dificuldade em definir o limite inferior, com adenopatias cervicais direitas. Não se palpavam gânglios à esquerda. Ao exame com laringoscópio, constataram-se nódulos do terço posterior da laringe, a pressionar a corda vocal esquerda, paralisia em abdução da corda vocal direita com atrofia, e tensão supraglótica, com sinais de refluxo gástrico.

A primeira hipótese diagnóstica é a de neoplasia, principalmente pelas características da massa ao exame objetivo e pela presença de adenopatias, mas também pela história de disфонia num homem na faixa etária dos 50 anos. A localização da massa à palpação coloca a hipótese de um tumor primário da tireoide, podendo este levar a uma lesão do nervo recorrente, mas também se poderia tratar de um carcinoma da

laringe, causando disфонia, apesar desta hipótese não ter sido verificada pela laringoscopia. Ainda, as massas poderiam resultar de metastização à distância de um outro tumor. Sem exames complementares de diagnóstico, poderia ser colocada a hipótese de uma doença inflamatória, como a tuberculose ganglionar, apesar de ser muito improvável, visto a ausência de outros sintomas constitucionais, como febre.

Em novembro de 2017, realizou então tomografia computadorizada (TC) cervical, citologia aspirativa por agulha fina e análises laboratoriais.

A TC cervical revelou encarceramento do nervo recorrente por massa na base do pescoço associada a adenopatias satélites, com via aérea permeável e de calibre normal. Revelou então adenopatias adicionais mínimas nos níveis III e IV das cadeias jugulares internas mais evidentes à direita, três nodularidades sólidas na base do pescoço à direita, uma sugestiva de tumor primitivo preenchendo a goteira traqueo-esofágica e perdendo interface com o contorno posterior do lobo direito da tiroideia, fortemente hipoeocóico e com calcificações milimétricas, de 4,5 x 3 cm. As outras duas nodularidades sugeriram adenopatias na área supraclavicular, não poupando o território visceral e o nível IV da cadeia jugular interna medindo 4,1 x 2,6 cm e 2,4 x 1 cm.

A citologia aspirativa por agulha fina foi realizada através da punção da massa de maiores dimensões, que revelou agregados de células epiteliais atípicas *thyroid transcription factor 1* (TTF-1) positivas em amostra de baixa celularidade.

A avaliação laboratorial das funções tiroideia e paratiroideia não mostrou alterações, nomeadamente sugestivas de hipo ou hipertiroidismo ou hiperparatiroidismo.

Em janeiro de 2018, realizou ecografia cervical com nova citologia aspirativa por agulha fina, com doseamento no aspirado de tiroglobulina e calcitonina, e ainda avaliação laboratorial sérica, com doseamento de calcitonina sérica.

A ecografia cervical identificou uma massa paratraqueal direita, que fazia corpo com a vertente posterior do lobo direito da tiroide, sólida, hipoeocogénica, e com múltiplos focos hiperecogénicos internos, de contorno irregular, que media 52 x 27 x 29 mm nos maiores eixos crânio-caudal, transversal e ântero-posterior respetivamente e cujas características semiológicas sugeriam uma lesão agressiva com origem tiroideia, com classificação no *Thyroid Imaging Reporting and Data System* (TI-RADS) de 5. Encontraram-se associadas adenopatias latero-cervicais nos níveis III, IV e V homolaterais, a maior no nível IV com 38 x 26mm, que foi submetida a citologia aspirativa ecoguiada. As adenopatias cervicais tinham ecoestrutura sobreponível à da

massa paratraqueal descrita (sólidas, hipocogénicas, com focos hiperecogénicos internos). Não foi possível puncionar a lesão primária, visto que o eixo jugulo-carotídeo se encontrava entre o conglomerado adenopático e a massa paratraqueal. Não foram observadas alterações ecoestruturais focais no lobo esquerdo da tiroide nem gânglios com dimensões ou características arquiteturais suspeitas nas cadeias latero-cervicais à esquerda.

A citologia da massa adenopática revelou “células em agregados e em papilas, com relação núcleo-citoplasma aumentado, com moldagem nuclear e com fenda nuclear”. O doseamento de tiroglobulina foi negativo ( $<0,2\text{ng/mL}$ ).

O doseamento de calcitonina revelou aumento deste parâmetro, em relação aos valores de referência, tanto no aspirado da adenopatia com  $18845.0\text{ pg/mL}$  ( $< 8.5\text{ pg/mL}$ ), como no valor sérico com  $1666.0\text{ pg/mL}$  ( $< 8.5\text{ pg/mL}$ ).

A avaliação laboratorial apresentou um marcador tumoral elevado, *carcinoembryonic antigen* (CEA) de  $20.1\text{ ng/ml}$ ; calcitonina elevada de  $1305.0\text{ pg/mL}$ ; ácido vanilmandélico  $5.4\text{mg/24h}$ , dentro da normalidade; metanefrinas totais ligeiramente elevadas de  $1.2\text{ mg/24h}$ ; restantes parâmetros normais.

Em fevereiro de 2018, realizou TC cervico-toraco-abdominal, onde foi relatado aumento das dimensões do tumor primitivo em relação à primeira TC, na vertente posterior do lobo direito da tiroide, antes com dimensões de  $4,5 \times 3\text{ cm}$ , agora com  $5,3\text{ cm}$  de maior eixo transversal. A adenopatia adjacente, de nível IV à direita, apresentava-se com  $24\text{ mm}$  de maior eixo transversal, estendendo-se no plano longitudinal por  $50\text{ mm}$  até ao opérculo torácico, com aumento comparativamente ao exame anterior ( $41 \times 26\text{ mm}$ ). Na apreciação cervical superior havia gânglios subcentimétricos, já identificados na TC anterior, no nível superior do território da jugular interna esquerda e no triângulo cervical posterior homolateral com  $6\text{ mm}$ . Não se identificaram adenopatias mediastínicas. Excluíram-se ainda nódulos sugestivos de secundarismo no parênquima pulmonar, com presença de micronódulos subpleurais apicais bilaterais, aparentemente estáveis em relação às imagens de novembro. Verificou-se ainda nódulo de  $7,2\text{ mm}$  na supra-renal esquerda.

Ainda em fevereiro de 2018, realizou teste genético para pesquisa de mutações no gene RET, cujo resultado foi indeterminado.

Em março de 2018, realizou endoscopia digestiva alta e broncofibroscopia, que não mostraram alterações.

Em abril de 2018, foi submetido a tireoidectomia total com preservação de nervo recorrente esquerdo, celulectomia cervical direita e do compartimento central.

O exame anatomopatológico da peça operatória revelou na macroscopia:

A (Hemitiroidectomia direita) - Peça operatória de hemitiroidectomia direita com 10 x 7 x 3 cm, que interessou tecidos moles adjacentes com 6 cm de maior eixo. O lobo tiroideu mede 4,5 cm de maior eixo e contém um tumor branco, firme, de limites infiltrativos, com 4,5 cm de maior eixo, que infiltra os tecidos moles adjacentes. Isolaram-se dois gânglios linfáticos, o maior com 7 mm.

B (Hemitiroidectomia esquerda) - Peça operatória de hemitiroidectomia esquerda com 7 g e 3,5 cm maior eixo, sem aspetos particulares. Isola-se um gânglio linfático com 2 mm.

C (Linfadenectomia direita) - Peça operatória de linfadenectomia constituída por três fragmentos com dimensões compreendidas entre 10 cm e 2 cm, nos quais se isolam 11 gânglios linfáticos e um conglomerado adenopático com 4,5 cm de maior eixo.

D (Excisão gânglio linfático e glândula submaxilar direita) - Peça operatória de linfadenectomia com 6,5 cm de maior eixo na qual se isolam 5 gânglios linfáticos, o maior com 7 mm. Foi interessada glândula salivar com 21 mm de maior eixo.

E (Excisão gânglio linfático da cadeia do recorrente esquerdo) - Três fragmentos de tecido fibroadiposo com dimensões compreendidas entre 2 cm e 1 cm, sem particularidades. Não se isolam gânglios linfáticos.

Estabeleceu-se o diagnóstico anatomopatológico de carcinoma medular da glândula tiroideia, lobo direito, com maior eixo de 4,5cm. Não se observaram áreas pouco diferenciadas, mas há extensão extratiroideia e invasão linfovascular. Há tecido de neoplasia a menos de 1 mm da margem cirúrgica. O restante tecido tiroideu não revelou alterações com significado patológico. Os gânglios linfáticos peritiroideus (referências A- e B-) não revelaram metástases. Os gânglios linfáticos cervicais direitos (referência C-) revelaram metástases ganglionares em 8 dos 11 gânglios isolados e no conglomerado adenopático com 4,5 cm e extensão extracapsular superior a 2 mm. Os gânglios linfáticos submaxilares (referência D-) não mostraram metástases. Na glândula salivar interessada não se encontraram alterações com significado patológico. Resultou o estadiamento patológico pT3b (R1) pN1b.

Ainda durante o procedimento cirúrgico houve necessidade de alargamento da incisão de esternotomia e abertura da clavícula direita. O doente sofreu laceração da

parede do tronco braquio-cefálico com correção. Fez osteossíntese da clavícula com placas e parafusos no mesmo tempo operatório.

No pós-operatório, realizou radiografia torácica de controlo, onde se verificou fratura da placa de osteossíntese, com descoaptação dos topos de fratura. Foi necessária a utilização de cruzado posterior.

Ainda durante o internamento, teve pneumonia e foi medicado com piperacilina e tazobactam. Refira-se também durante o internamento crise de ansiedade, com necessidade de medicação.

Resultaram da intervenção: Síndrome de Horner à direita, paralisia marginal direita e hipoparatiroidismo pós-operatório.

Teve alta medicado com levotiroxina 125 mcg oral uma vez por dia, calcitriol 0,25 mcg oral uma vez por dia e cálcio oral uma vez por dia, diazepam 5mg oral uma vez por dia, e olanzapina 5mg oral uma vez por dia.

Em maio de 2018, a reavaliação clínica e laboratorial revelou tolerância alimentar apenas para dieta pastosa, manutenção das queixas de disфонia, com dores marcadas na região clavicular e edema e cianose do membro superior direito. Mostrou ainda descida no marcador tumoral CEA (3.7 ng/mL), descida acentuada da calcitonina (28.7 pg/mL), com valores de cálcio e fósforo dentro dos intervalos de referência, com paratormona (PTH) baixa de 6.8 pg/mL, e marcadores de função tiroideia compatíveis com hipotiroidismo, *thyroid-stimulating hormone* (TSH) de 53.7 µUI/mL e tiroxina (T4) livre de 1.09 ng/dl.

Em julho de 2018, o doente já tolerava ingestão de sólidos, mantendo-se estável no restante quadro. Apresentava-se com hemoglobina de 11.9 g/dL, com volume globular média de 85fL, revelando anemia microcítica motivo pelo qual iniciou ácido fólico 1 mg e sulfato ferroso 90 mg (Folifer®) uma vez por dia. Inicia nesta altura terapêutica da fala.

Em agosto de 2018, em nova avaliação o doente apresentava-se aparentemente estável, com valor de calcitonina de 25.5pg/mL, mantendo-se em descida. Parou Folifer® por hemoglobina estar novamente dentro dos valores de referência.

Em outubro de 2018, apesar da descida do marcador tumoral CEA (1.5 ng/mL), a calcitonina apresentava-se com valores de 35.2 pg/mL, o que representava uma subida em relação às últimas análises laboratoriais. A TSH estava ainda elevada (16.48 µUI/mL), revelando hipotiroidismo não compensado, mas com melhoria

comparativamente a maio do mesmo ano. Altera-se então a dose de levotiroxina para 250mcg.

A revisão de parâmetros laboratoriais em janeiro de 2019 mostrou um marcador estável CEA 1.6 ng/mL, mas com aumento da calcitonina para 45.1 pg/mL. Nesta altura, o nível de TSH 0,82  $\mu$ UI/mL encontrava-se já dentro dos limites de referência.

Em fevereiro de 2019 o doente, sob terapêutica da fala, notou agravamento das queixas de disfagia para sólidos e líquidos, mantendo dores ocasionais na clavícula direita e edema e cianose do membro superior direito.

Atualmente está medicado com levotiroxina 250 mcg oral uma vez por dia, calcitriol 0,25 mcg oral uma vez por dia e cálcio oral uma vez por dia, diazepam 5mg oral uma vez por dia, olanzapina 5mg oral uma vez por dia.

Antecedentes Pessoais e Familiares			
<ul style="list-style-type: none"> <li>♂, 53 A, AP irrelevantes</li> <li>AF: mãe tireoidectomizada, por bócio de causa que não identifica</li> </ul>			
Resumo das queixas e <i>follow-up</i>		MCDTs	Intervenções
07-17	Início de disfonia		
09-17	1ª consulta: - Massa cervical com cerca de 4 cm, limite inferior mal definido, com adenopatias cervicais direitas - Paralisia da corda vocal direita		
11-17		TC cervical: - Tumor primitivo do LD da tiroide com 4,5x3cm - Adenopatias satélites Citologia: - Células epiteliais atípicas TTF-1 +	
01-18		Ecografia cervical: - Tumor do LD da tiroide 52x27x29mm - Múltiplas adenopatias latero-cervicais Citologia: - Células em papilas, relação núcleo-citoplasma aumentado - Tg – e Calcitonina + Análises: - ↑CEA, ↑ calcitonina	
02-18		TC cervico-toraco-abdominal: - ↑ Tumor e ↑ Adenopatia - Nódulo com 7,2mm na SR esquerda - Sem evidência de metástases Teste genético: indeterminado	
04-18	Complicações pós-cirurgia: - Laceração tronco braquio-cefálico - Fratura clavícula - Síndrome de Horner - Paralisia marginal - Hipoparatiroidismo Complicações internamento: - Pneumonia - Perturbação de ansiedade		Cirúrgica: - Tireoidectomia total - Celulectomia cervical direita e do compartimento central Medicamentosa: - Levotiroxina 125mcg id - Calcitriol 0,25mcg id - Cálcio id - Diazepam 5mg id - Olanzapina 5mg id
05-18	Reavaliação clínica: - Disfagia para sólidos	Reavaliação laboratorial: - ↓CEA, ↓ calcitonina - ↓PTH	
10-18		Reavaliação laboratorial: - ↓ CEA, ↑ calcitonina - ↑ TSH	Medicamentosa: - Levotiroxina 250mcg id

**QUADRO 1.** Resumo do caso clínico.

## DISCUSSÃO

Neste caso, a mudança de instituição de saúde e primeiros exames complementares de diagnóstico inconclusivos, num doente aparentemente sem fatores de risco, constituem os principais desafios no diagnóstico.

Através dos exames complementares de diagnóstico, mais especificamente pela primeira TC, coloca-se como hipótese diagnóstica carcinoma papilar da tiroide com comportamento agressivo associado a metastização ganglionar. No entanto, a citologia revelou apenas células epiteliais atípicas, que expressavam TTF-1, não sendo conclusiva.

Ora, a positividade do TTF-1 aponta para uma neoplasia primária da tiroide, mas não esclarece qual delas, visto que todas podem expressar este fator. Ainda, o carcinoma do pulmão (tanto o carcinoma de pequenas células como o adenocarcinoma do pulmão) pode também expressar o TTF-1, pelo que se coloca também como hipótese a metastização de carcinoma do pulmão. Contudo, a TC descreve a lesão de maiores dimensões na goteira traqueo-esofágica como sugestiva de tumor primário.

Analicamente, verificando-se uma função tiroideia normal, apenas é esclarecido que, a ser um tumor primário da tiroide, este é não funcionante, tal como uma grande parte dos tumores da tiroide.

A ecografia cervical confirma então a origem tiroideia da lesão, observando-se uma pontuação máxima no TI-RADS.

A segunda citologia, da massa adenopática, colocou ainda algumas dúvidas, pois mostrou células em agregados e papilas, compatíveis com metástase de carcinoma papilar. No entanto, o doseamento negativo de tiroglobulina refuta esta hipótese e uma eventual hipótese de carcinoma folicular, pelo que restam as hipóteses de carcinoma medular da tiroide e carcinoma do pulmão.

Por fim, o doseamento de calcitonina confirma a hipótese de carcinoma medular da tiroide, esclarecendo também a causa da diarreia, visto que o aumento sérico da calcitonina pode levar a este sintoma, constituindo uma síndrome paraneoplásica. Como o resultado dos testes genéticos foi inconclusivo, assume-se o diagnóstico de carcinoma medular esporádico, com invasão linfática, mas sem metastização à distância. Ainda, o nódulo da supra-renal esquerda juntamente com a elevação verificada das metanefrinas urinárias poderia levantar a suspeita de um feocromocitoma (muitas vezes associado ao carcinoma medular), mas, visto que o doente se encontrava normotenso, essa hipótese é bastante improvável. Foi excluída também a hipótese de hiperparatiroidismo, uma vez

que a função paratiroideia analiticamente se encontrava dentro dos valores de referência.

Neste caso, o estadio clínico insere-se na categoria IV-a, e é cT3N1bM0, visto que o tumor tem mais de 4 cm, tem metástases ganglionares confirmadas nas cadeias cervicais e aparentemente não há metástases à distância verificadas através da TC toraco-abdominal, nem há queixas do doente que nos façam pensar nessa hipótese. Sabe-se que doentes com invasão dos gânglios linfáticos locais têm uma sobrevivência aos 5 anos de 75,5%.<sup>4</sup> Este estadiamento permite então a intervenção cirúrgica, determinante num melhor prognóstico.

O carcinoma medular da glândula tiroideia, diagnóstico do presente caso clínico, é um tumor raro, neuroendócrino, que se divide em duas principais categorias – esporádico (o mais comum) e hereditário – e que tem origem nas células parafoliculares produtoras de calcitonina, também conhecidas como células C. Por isso, uma doença nodular da tiroide acompanhada de níveis séricos de calcitonina elevados deve colocar de imediato a hipótese de carcinoma medular.

A apresentação clínica desta neoplasia é normalmente sob a forma de um nódulo solitário indolor da tiroide, acompanhado em 50% dos casos com metástases cervicais detetáveis. Apenas 10 a 15% dos doentes apresentam sintomas, sendo estes resultantes do efeito compressivo da massa, tais como estridor, disfagia, ou disfonia, como no presente caso clínico. É ainda possível que os doentes apresentem sintomas derivados de síndromes paraneoplásicas, como diarreia, devido à produção excessiva de calcitonina e elevada carga tumoral; ou síndrome de Cushing, resultante da produção ectópica de hormona adrenocorticotópica (ACTH).<sup>2</sup>

Mas há outros sinais menos específicos deste tumor que podem ser encontrados, nomeadamente a localização do tumor no terço superior da glândula (por ser a localização predominante das células C) e dor à palpação.

À ecografia, o carcinoma medular apresenta-se mais frequentemente como um nódulo sólido hipocogénico, com microcalcificações<sup>5</sup>, tal como se visualizou neste doente.

O diagnóstico definitivo é baseado nas características histológicas do tumor, nomeadamente células plasmacitóides, com citoplasma rosa pálido abundante e núcleo redondo ou oval com cromatina granular, agrupadas em trabéculas, em padrões insular ou “em toalha”.<sup>3,5,6</sup> Podem não ser identificados depósitos amiloides, compostos pela calcitonina produzida pelo tumor, apesar de estes estarem presentes em 80% dos

tumores.<sup>6</sup> Na citologia, as células apresentam-se dispersas e pouco coesas e o amiloide pode ser facilmente confundido com coloide.

A citologia aspirativa por agulha fina é o pilar de diagnóstico histológico desta e de outras patologias da glândula tiroideia. É por este método que são diagnosticados a maioria dos carcinomas medulares da tiroide esporádicos. Este é um diagnóstico de exclusão, quando não há hiperplasia nodular ou neoplasias papilares ou foliculares bem diferenciadas. É comum a presença de células binucleadas e núcleo excêntrico com aparência plasmocitóide, e podem ainda ser visíveis fragmentos de amiloide, confirmados através do corante vermelho do Congo.

Como sistematização dos resultados da citologia aspirativa da tiroide, é utilizado o sistema Bethesda, que aqui se inseria na categoria VI, maligno. O sistema Bethesda, para além de uniformizar a forma de relatar as citologias da tiroide, permite uma classificação diagnóstica em 6 categorias (Quadro 2), cada uma com diferente risco de malignidade e normas de orientação respetivas.

Histologicamente, a maior dificuldade na identificação e diagnóstico deste tumor é devida às suas múltiplas variantes histológicas, como a variante papilar ou pseudopapilar, folicular, de pequenas células ou de células claras, entre outras, que se podem confundir com muitos outros tumores, primários ou secundários, da tiroide.

Por exemplo, na preparação citológica, as células podem aparentar formações microfoliculares, lembrando tumor de diferenciação folicular.<sup>7</sup> Podem também apresentar uma aparência papilar (normalmente devido a artefacto da preparação), que, juntamente com a presença de inclusões intranucleares, pode dirigir a marcha diagnóstica erroneamente para o carcinoma papilar.<sup>2</sup>

Quanto à imunohistoquímica, o marcador mais específico e sensível do carcinoma medular é a calcitonina, que, em conjunto com uma imunohistoquímica para tiroglobulina negativa, permite a sua diferenciação dos tumores da tiroide com origem folicular. No entanto, a imunohistoquímica apresenta desvantagens em relação ao doseamento da calcitonina no aspirado da punção por agulha fina, nomeadamente o preço e a taxa de falsos positivos.<sup>8</sup> Outra desvantagem da imunohistoquímica é a dependência da celularidade da amostra. No caso da amostra da primeira citologia deste doente encontrou-se esse mesmo problema: uma baixa celularidade que limita a identificação do tumor pela imunohistoquímica.

As normas de orientação clínica da *American Thyroid Association* (ATA) sugerem que se realize o doseamento da calcitonina na punção em todos os resultados

citológicos inconclusivos ou não diagnósticos, em que não seja possível a utilização da imunohistoquímica.<sup>9</sup> Ainda, Trimboli et al. sugere a seguinte estratégia para seleção dos doentes: realização do doseamento sérico de calcitonina em todos os doentes submetidos ou propostos a biópsia tiroideia e recurso a doseamento na punção apenas nos doentes que apresentem valores séricos elevados.<sup>8</sup>

O que distingue o carcinoma medular hereditário do esporádico? Os tumores hereditários estão normalmente associados a mutações germinativas RET e são mais frequentemente multifocais, mas não têm nenhuma outra característica histológica ou citológica que os diferencie dos tumores esporádicos.

Em termos epidemiológicos, como já foi referido, a forma esporádica tem maior incidência, com pico entre a 5ª e 6ª década de vida, enquanto as formas hereditárias representam cerca de 15% dos carcinomas medulares e a maioria manifesta-se antes dos 20 anos de idade.<sup>2</sup> Dentro das formas de apresentação hereditárias existem várias descritas, nomeadamente: *multiple endocrine neoplasia 2* (MEN2) type A, type B, e ainda *familial medullary thyroid carcinoma* (FMTC). Todas estas síndromes hereditárias caracterizam-se por uma elevada incidência familiar, prevalentes por mais de uma geração, visto serem autossómicas dominantes.

Tanto a síndrome MEN2A como a MEN2B têm uma grande prevalência de outros tumores neuroendócrinos, sendo o mais relevante o feocromocitoma, mas também podem cursar com hiperplasia primária da paratiroideia. Na síndrome MEN2A o carcinoma medular tem maior incidência antes da 2ª década de vida, já na MEN2B a maior incidência é antes dos 10 anos de idade.

Já no caso na FMTC, a maior incidência do carcinoma medular é entre os 50 e 60 anos e os critérios incluem a presença de múltiplos portadores, família afetada acima dos 50 anos e a exclusão de existência de feocromocitoma ou hiperparatiroidismo nos membros da família afetada.

Quanto à genética do tumor, o teste genético com identificação de mutação germinativa RET é a peça chave no diagnóstico da doença hereditária, mas sabe-se também que as mutações somáticas RET estão presentes em 50% dos casos esporádicos, aparentemente com um papel na progressão da doença e não na sua génese.<sup>6</sup>

As mutações mais comuns são a substituição da arginina por cisteína (Cys634Arg) no caso do MEN2A e a substituição da metionina por treonina (Met918Thr) no MEN2B. As mutações deste proto-oncogene resultam numa proteína

RET “hiperativa” que transmite sinais para a célula sem ter de se ligar com os fatores de crescimento extracelulares, e conseqüentemente leva ao crescimento desmesurado da célula e à sua divisão excessiva, conduzindo à formação de tumores no sistema endócrino e outros órgãos.

Os portadores de mutações RET apresentam com maior frequência metástases ganglionares e à distância de carcinoma medular da tireoide e, portanto, pior prognóstico do que os doentes sem mutação RET.

Ainda, cerca de 5 a 10% dos doentes com aparente tumor esporádico têm doença hereditária (FMTC ou MEN2A), por isso, assim que é concretizado o diagnóstico de carcinoma medular, os doentes devem ser submetidos a rastreio de feocromocitoma e hiperparatiroidismo.<sup>6</sup>

Um dos achados que poderia ajudar na distinção entre tumor hereditário e esporádico seria a hiperplasia das células C, considerada um precursor do carcinoma medular da tireoide nas suas formas hereditárias, associada às mutações germinativas do proto-oncogene RET. Esta é uma característica microscópica frequentemente encontrada nas tireoidectomias profiláticas em doentes com mutações RET conhecidas.

A hiperplasia das células C, definida por mais de 50 células C num campo de pequena ampliação de 100x<sup>11</sup>, ao contrário do que se possa pensar, não é um marcador específico de doença hereditária, visto que este é até um achado comum em peças de tireoidectomia sem carcinoma medular da tireoide.<sup>10</sup> Apesar de teoricamente se distinguir hiperplasia neoplásica e reativa, devendo ser considerada reativa quando não é visível em preparações com hematoxilina eosina, esta distinção pode não ser fácil na prática. A ausência de hiperplasia de células C em doentes com carcinoma medular, como parece ser o presente caso, não exclui a possibilidade de doença hereditária, pelo que todos os doentes com carcinoma medular devem ter a possibilidade de realizar teste genético para mutação germinativa RET, quaisquer que sejam as características histológicas, com ou sem hiperplasia de células C.<sup>9</sup>

Quanto ao tratamento, há pouco benefício na quimioterapia e o iodo radioativo não é eficaz, porque o tumor não tem origem folicular. Por isso, a ressecção cirúrgica completa é tratamento mais eficaz disponível.

Após a cirurgia é necessário dar continuidade à terapêutica do doente, atenuar, dentro do possível, as complicações resultantes da intervenção cirúrgica, e também manter a vigilância sobre uma possível recorrência da neoplasia ou o aparecimento de

metástases à distância. No carcinoma medular da tireoideia, as metástases surgem mais frequentemente no fígado, no pulmão ou no osso.

As complicações mais frequentes da tireoidectomia são a lesão dos nervos recorrentes, do tronco nervoso simpático cervical, hipoparatiroidismo, e, como é comum a muitos procedimentos cirúrgicos, hematomas, seromas, e ainda infecção da ferida operatória.

Neste caso, o doente já tinha lesão do nervo recorrente direito provocado pelo próprio tumor, conseguindo-se preservar o esquerdo, mas surgiram outras complicações pela lesão da via simpática cervical, com ptose, miose e anidrose à direita (síndrome de Horner). Foi ainda observada paralisia marginal direita, com alteração da expressão facial. E ainda, devido ao elevado volume da massa tumoral, foi necessária esternotomia, com alargamento e abertura da clavícula direita. Tudo isto complicou o internamento e o pós-operatório deste doente, debilitando-o tanto fisicamente como psicologicamente.

Se este doente mantivesse a diarreia devido ao excesso de calcitonina, poderia beneficiar ainda de tratamento com análogos da somatostatina. E em casos de doença irressecável (não sendo este o caso), a citorredução poderia ser benéfica, com alívio dos sintomas.

A vigilância pós-tireoidectomia pode ser realizada através do doseamento anual sérico de calcitonina e de CEA, sendo que deve ser iniciada aos dois ou três meses de pós-operatório, para que se possam obter novos valores *baseline*.<sup>15</sup> Podem ser adicionados à rotina exames de imagem como a ecografia cervical. Se for verificada alteração nos marcadores tumorais ou no estado geral e queixas do doente, pode ser indicada a realização de TC, ressonância magnética ou PET (tomografia por emissão de positrões). Se este se tratasse de um caso hereditário, estaria ainda indicada a vigilância das supra-renais e da paratiroide. De qualquer maneira, tendo sido detetado um nódulo da supra-renal esquerda é importante manter a vigilância sobre o mesmo.

Neste caso em concreto permanece a dúvida se há persistência de tumor, visto que os valores de calcitonina têm vindo a aumentar, apesar do CEA estar estável. Seria importante a realização da ecografia das partes moles cervicais para verificar se a invasão microscópica das margens cirúrgicas tem repercussão imagiológica na localidade cirúrgica. Poderá ser então necessário uma nova cirurgia para ressecção tumoral, com todas as complicações que isso possa implicar. Caso não haja achados suspeitos nesta

ecografia, seria importante a realização de uma TC toraco-abdominal para exclusão de metastização à distância.

No entanto, hipoteticamente, se o CEA estivesse a aumentar e a calcitonina estável seria mais preocupante pois demonstraria uma “desdiferenciação” da neoplasia.

Quanto ao tratamento da recorrência locorregional, deve ser oferecida a possibilidade de ressecção cirúrgica, quando exequível, mesmo que já exista metastização, visto que o doente pode morrer por invasão e compressão da traqueia. Uma alternativa, para quando não é possível a cirurgia, é a radioterapia. No entanto, a radioterapia não tem um papel significativo no tratamento dos doentes com carcinoma medular, tendo sobretudo aplicação nos casos paliativos, já sem opção cirúrgica.

Devido ao risco de recorrência deste doente, especialmente pela invasão das margens cirúrgicas, é sugerida radioterapia como tratamento adjuvante. Esta opinião sobre o uso de radioterapia adjuvante é controversa, mas Brierley J et al. compararam a cirurgia com radioterapia e só cirurgia, com taxas de recorrência de 14% e 48%, respetivamente.<sup>12</sup> Há que ter em atenção que a radioterapia acarreta vários efeitos secundários, entre eles cicatrizes extensas, com fibrose, que pode limitar possíveis intervenções futuras.

Também a quimioterapia tem demonstrado eficácia limitada nestes doentes, com raras respostas completas e múltiplos efeitos adversos. Ciclos com doxorubicina, dacarbazina, capecitabina e 5-fluorouracil demonstraram respostas parciais até 24 a 29%.<sup>13</sup>

Há ainda disponíveis terapêuticas molecularmente dirigidas ao proto-oncogene RET e à inibição da via tirosina cinase, que atuam tanto nos processos patológicos de oncogénese, metastização, angiogénese e manutenção do microambiente do tumor. Isto não se aplica neste caso, visto não há mutação RET conhecida e não há benefício em utilizar esta terapêutica em casos esporádicos sem mutação do proto-oncogene, apesar de haver registos de respostas.

Entre os inibidores da via tirosina cinase, salienta-se o vandetanib e cabozantinib, entre outros ainda em estudo. Todas estas terapêuticas parecem ter um efeito drástico na descida dos marcadores tumorais, mas nem sempre na resposta do tumor. O efeito mais importante desta terapêutica é o prolongamento da sobrevivência livre de progressão, com estabilização da doença. Importa salientar ainda que estes fármacos têm múltiplos efeitos secundários, como diarreia, estomatite, náuseas e hipertensão arterial.<sup>14</sup>

O prognóstico do carcinoma medular da tireoideia está diretamente relacionado com o estadio da doença. Apesar da taxa de sobrevivência aos 10 anos ser aproximadamente de 80%, esta desce para 45% nos doentes com envolvimento linfático, como é o caso deste doente.

Aparentemente o comportamento biológico do tumor é semelhante entre casos esporádicos e familiares, mas pensa-se que os casos esporádicos acarretem um pior prognóstico pela maior dificuldade de diagnóstico, reconhecendo-se os tumores num estadio mais avançado, e idade mais avançada aquando a ocorrência do carcinoma medular esporádico. A presença de mutações somáticas RET nos casos esporádicos adiciona ainda um pior prognóstico a estes casos, daí também a importância dos testes genéticos.<sup>17, 18</sup>

As principais dificuldades neste caso clínico foram o diagnóstico pela citologia, tendo esta sido repetida, e a gestão das múltiplas complicações pós-cirúrgicas. Pela primeira citologia e seu relatório não é perceptível se foi feito doseamento de calcitonina e tiroglobulina e foi inconclusivo ou se esse estudo não foi realizado, e ainda que painel de imunohistoquímica foi analisado para além do TTF-1, que permitisse uma melhor compreensão do tumor. Ainda, uma das maiores limitações no entendimento deste caso corresponde à não existência, até ao momento, de um “*outcome*” final definitivo do carcinoma medular da tireoideia.

Concluindo, este caso mostra-nos que o diagnóstico do carcinoma medular esporádico pode ser difícil por múltiplos motivos, nomeadamente pelas características da neoplasia. A gestão de um doente com carcinoma medular submetido a tiroidectomia pode ser desafiante, pelas múltiplas complicações que podem surgir, pelo ajuste terapêutico realizado regularmente, e ainda pela vigilância sobre uma possível recorrência loco-regional. É importante não esquecer a importância de um diagnóstico correto para que se possa efetuar uma gestão do doente mais correta possível, assegurando também uma melhor qualidade de vida ao doente, a par da sobrevivência.

## **AGRADECIMENTOS**

Obrigada à orientadora deste trabalho final de mestrado, pelo tempo que me dedicou e por me ter aberto as portas ao serviço de anatomia patológica do IPO de Lisboa Francisco Gentil.

À instituição que é a Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, o meu obrigada pelos docentes e discentes que têm vindo a contribuir para a minha formação.

Tenho ainda a agradecer a todos que me acompanharam neste percurso de seis anos, à minha família, ao meu namorado e aos meus amigos, pela paciência que têm tido e compreensão pelas ausências nos convívios. Com especial carinho, à minha avó Piedade e ao meu avô Moedas, por me terem visto iniciar este percurso e por tudo o que me ensinaram.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1** – Matias-Guiu X., De Lellis R. (2014) Medullary Thyroid Carcinoma: a 25-Year Perspective. *Endocr Pathol* 2014 Mar; 25(1):21-9
- 2** – Biddinger P.W. Medullary Carcinoma. In: Nikiforov Y.E., Biddinger P.W., Thompson L.D.R. 1st Ed. *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid: A comprehensive guide for practicing thyroid pathology*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2009; 249-77
- 3** – Hu M.I., Ying A.K., Jimenez C. (2014) Update on Medullary Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2014 Jun; 43(2):423-42
- 4** – Roy M., Chen H., Sippel R.S. (2013) Current Understanding and Management of Medullary Thyroid Cancer. *The Oncologist* 2013; 18:1093-1100
- 5** – Faggiano A., Ramundo V., Lombardi G., Colao A. Diagnosis and Differential Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer. In: Dr. Evanthia Diamanti-Kandarakis Ed. *Contemporary Aspects of Endocrinology*. Croatia: IntechOpen. 2011; 235-50
- 6** – Chernock R.D., Hagemann I.S. (2015) Molecular Pathology of Hereditary and Sporadic Medullary Thyroid Carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 2015 Jun;143(6):768-77.
- 7** – Samulski T.D., Livolsi V.A., Montone K., Baloch Z. (2014) The variable pathologic presentation of medullary and micro-medullary thyroid cancer: An Institutional Experience. *Pathol Res Pract*. 2014 Mar;210(3):182-5.
- 8** – Trimboli P., Guidobaldi L., Bongiovanni M. et al. (2016) Use of Fine-Needle Aspirate Calcitonin to Detect Medullary Thyroid Carcinoma. *Diagn Cytopathol*. 2016 Jan;44(1):45-51.
- 9** – Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. (2009) Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009 Nov; 19:1167-1214.
- 10** – Fuchs T.L., Bell S.E., Chou A., Gill A.J. (2019) Revisiting the Significance of Prominent C Cells in the Thyroid. *Endocr Pathol*. 2019 Jan 29. Epub
- 11** – Albores-Saavedra J.A., Krueger J.E. (2001) C-cell hyperplasia and medullary thyroid microcarcinoma. *Endocr Pathol* 2001; 12(4):365-77.
- 12** – Brierley J., Tsang R., Simpson W.J. et al. (1996) Medullary thyroid cancer: Analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid* 1996; 6:305-310

- 13** – Youn Y.N., Lakhani V., Wells S.A. et al. (2006) Medullary thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15:639-660
- 14** – Wells S.A., Gosnell J.E., Gagel R.F. et al. (2007) Vandetanib in metastatic hereditary medullary thyroid cancer: Follow-up of an open-label phase II trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(18)suppl:6018
- 15** – Pacini F., Castagna M.G., Brilli L. et al. (2010) Thyroid cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v214-9.
- 16** – Azar F.K., Lee S.L., Rosen J.E. (2015) Medullary Thyroid Cancer: An Update for Surgeons. *Am Surg*. 2015 Jan;81(1):1-8.
- 17** – Moo-Young T.A., Traugott A.L., Moley J.F. (2009) Sporadic and Familial Medullary Thyroid Carcinoma, State of the Art. *Surg Clin North Am*. 2009 Oct; 89(5): 1193–1204.
- 18** – Taccaliti A., Silveti F., Palmonella G., Boscaro M. (2011) Genetic Alterations in Medullary Thyroid Cancer: Diagnostic and Prognostic Markers. *Curr Genomics*. 2011 Dec; 12(8): 618–625.
- 19** – Cibas E.S., Ali S.Z. (2009) The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2009; 132:658-665.

## QUADROS E FIGURAS

	<b>Categoria Diagnóstica</b>	<b>Risco de Malignidade (%)</b>	<b>Gestão do Doente</b>
<b>I</b>	Não-diagnóstica ou Não-satisfatória	1-4	Repetir PAAF eco-guiada
<b>II</b>	Benigna	0-3	Vigilância clínica
<b>III</b>	Atipia de significado indeterminado ou Lesão Folicular de significado indeterminado	≈5-15	Repetir PAAF
<b>IV</b>	Neoplasia folicular ou Suspeita de neoplasia folicular	15-30	Lobectomia
<b>V</b>	Suspeita de malignidade	60-75	Lobectomia ou tiroidectomia total
<b>VI</b>	Maligna	97-99	Tiroidectomia total

**Quadro 2.** Sistema Bethesda para classificação de citologia aspirativa por agulha fina da tireoide. Adaptado de: *Cibas E.S., Ali S.Z. (2009) The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Am J Clin Pathol. 2009; 132:658-665.* Abreviaturas: PAAF, Punção aspirativa por agulha fina.