

## Casos Clínicos

Arch. Esp. Urol., 61, 6 (736-740), 2008

**METÁSTASIS TARDIAS EN TIROIDES Y PÁNCREAS DE CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS. PRESENTACIÓN DE DOS CASOS**

Mariano Urdiales-Viedma, Rafael J. Luque<sup>1</sup>, Fernando Elósegui-Martínez<sup>1</sup>, Sebastián Martos-Padilla y Rafael López-Urdiales.

Unidad de Anatomía Patológica. Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda.  
Servicio de Anatomía Patológica<sup>1</sup>. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén. España.

Correspondencia

Mariano Urdiales Viedma  
Unidad de Anatomía Patológica  
Hospital San Juan de la Cruz  
23400 Úbeda. Jaén. (España)  
mariano.urdiales.sspa@juntadeandalucia.es

Trabajo recibido: 7 de noviembre 2007.

**Resumen.-** OBJETIVO: Comunicar dos casos de metástasis tardías de carcinoma renal de células claras.

MÉTODOS: Dos pacientes, hombre y mujer, con historia de nefrectomía previa hacía 17 y 16 años respectivamente, presentaron nuevos tumores en tiroides y páncreas, que se extirparon.

RESULTADOS: La histopatología de ambas lesiones correspondió a tumores de células claras y el estudio inmunohistoquímico fue compatible con metástasis de carcinoma renal de células claras.

CONCLUSIONES: 1º) Ante nódulos en tiroides o páncreas, en pacientes con historia previa de cualquier tipo de carcinoma, se debe considerar la posibilidad de una metástasis. 2º) Los pacientes con carcinoma renal de células claras y nefrectomía (resección), deben tener un seguimiento de por vida, con una actitud de alerta a la aparición de nódulos en tiroides o en páncreas. 3º) En presencia de un tumor de células claras en tiroides o en páncreas, se debe incluir la posibilidad de un carcinoma renal metastático en el diagnóstico diferencial. 4º) El tratamiento de elección es la resección quirúrgica.

**Palabras clave:** Carcinoma renal de células claras. Metástasis. Tiroides. Páncreas.

**Summary.-** OBJECTIVE: To report two cases of late metastases of clear cell renal cell carcinoma.

METHODS: Two patients, a male and a female with history of nephrectomy 17 and 16 years before for renal cell carcinomas, presented new tumours in the thyroid and pancreas, which were excised.

RESULTS: Pathology reported that both lesions were clear cell tumours and immunohistochemically they were consistent with metastases from clear renal cell carcinomas.

CONCLUSIONS: 1º) Previous history of any type of carcinoma should suggest the possibility of metastases when facing a thyroid or pancreatic nodule. 2) All life follow-up should be made, nephrectomy (resection) for a renal cell carcinoma. 3) In the presence of a clear cell tumour of the thyroid or pancreatic glands, the differential diagnosis must always include metastatic renal cell carcinoma. 4) The treatment of choice is surgical resection.

**Keywords:** Clear cell renal carcinoma. Metastases. Thyroid. Páncreas.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma renal de células claras (CRCC), se caracteriza por tener una biología en gran parte impredecible. Se han publicado regresiones espontáneas de metástasis tras nefrectomía así como una capacidad metastásica que en ocasiones se manifiesta antes de diagnosticar el primario y otras veces con metástasis que aparecen muchos años después de haberse diagnosticado y tratado el carcinoma renal (1-2). Las dos últimas circunstancias dan lugar con frecuencia a que el diagnóstico de presunción inicial sea el de tumor primario del órgano metastatizado.

Comunicamos dos casos de carcinomas renales de células claras que se presentan como nódulos tumorales en

tiroides y páncreas, a los 17 y 16 años respectivamente de haberseles practicado a ambos pacientes sendas nefrectomías por carcinomas renales.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Paciente varón de 72 años de edad, que es remitido desde otro centro por nódulo tiroideo derecho de corta evolución, con signos de compresión de vía aérea. La ecografía mostró imágenes propias de bocio multinodular con presencia de un nódulo sólido en lóbulo derecho y la gammagrafía detectó un área fría a dicho nivel. Previamente al ingreso se había realizado una PAAF que resultó insuficiente para diagnóstico y su

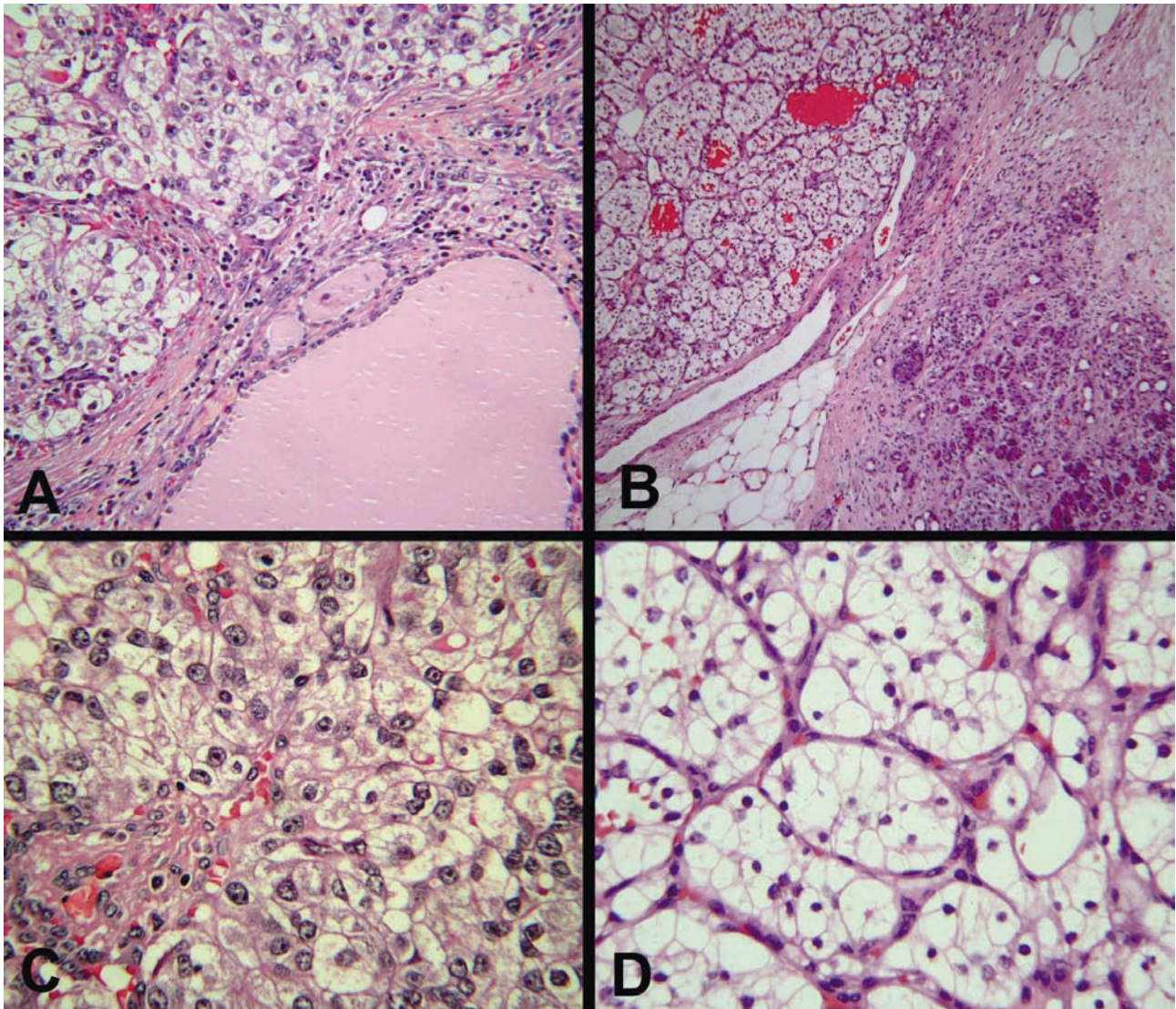


FIGURA 1. Carcinoma renal de células claras en tiroides (caso 1, A y C) y páncreas (caso 2, B y D). El caso 1 correspondía a un grado 3 de Fuhrman y el caso 2 a un grado 1 (figuras C y D, respectivamente). Técnica de hematoxilina-eosina, 10x (A), 4x (B) y 20x (C y D)."

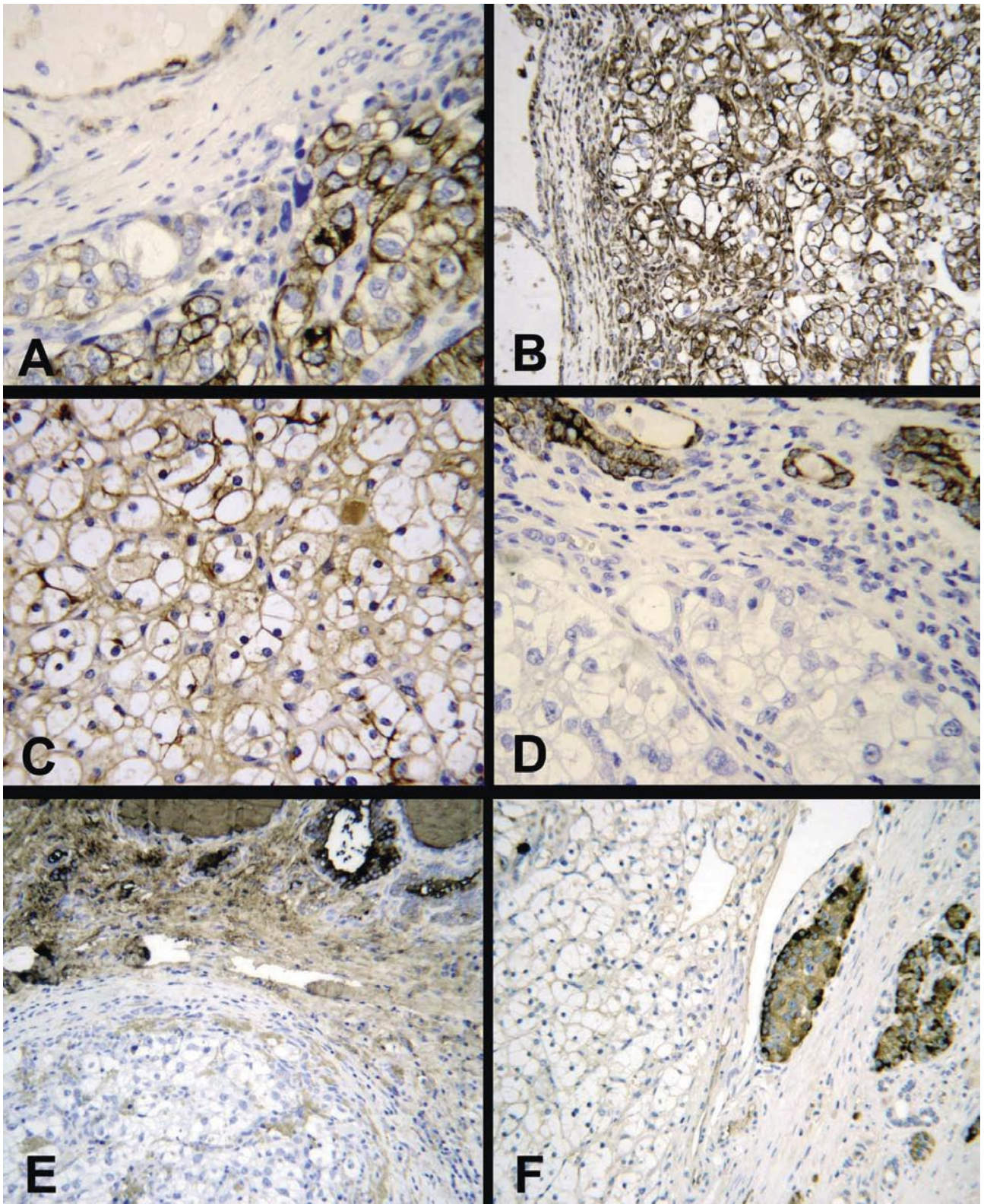


FIGURA 2. Perfil inmunohistoquímico de las neoplasias: positividad a citoqueratina AE1/AE3 (A), vimentina (B) y CD10 (C). Negatividad a citoqueratina 7(D), tiroglobulina (E), y cromogranina (F), (en las tres últimas figuras existe el control interno positivo correspondiente al parénquima del órgano metastatizado). Técnica inmunohistoquímica, 40x (Ay D), 10x (B, E y F) y 20x (C).

repetición posterior mostró signos de hiperplasia folicular, por lo que se decide realizar hemitiroidectomía derecha, con control intraoperatorio. Se detectó en la pieza un nódulo parduzco, pálido, de 2,6 cm que se procesó para estudio histológico (ver abajo). Tras el diagnóstico se indagó en la historia del paciente en otros Centros, descubriéndose que 17 años antes había sufrido una nefrectomía radical derecha por carcinoma renal. Tras 9 meses el paciente muestra hinchazón cervical y por técnicas de imagen se detectan múltiples adenopatías cervicales, así como imágenes ocupantes de espacio en seno piriforme izquierdo. La evolución de las lesiones requiere la realización de traqueotomía. Tras tres meses de este último cuadro el paciente es remitido a Cuidados Paliativos ante la ausencia de posibilidades terapéuticas.

## Caso 2

Mujer de 66 años que viene al hospital con dolor abdominal y cuadro de coledocistitis, antecedentes de hernia de hiato y en tratamiento por hipertensión arterial. La analítica es irrelevante, salvo el colesterol total levemente elevado. Marcadores tumorales normales. El informe ecográfico del abdomen, sugiere un conglomerado adenopático, si bien no pueden descartar una neoplasia de cabeza de páncreas. Se le realiza un TAC abdominopélvico con contraste intravenoso que informa de una masa de 4 cms en cabeza de páncreas, que capta el contraste intravenoso de forma intensa en la fase precoz, sugiriendo un tumor hipervasculoso, compatible con tumor endocrino. La gammagrafía ósea es normal, consistente con la edad de la paciente. Se le practica una pancreatectomía, colecistectomía y coledocorrafia en Abril de 2007. En la actualidad, 5 meses después, la paciente se encuentra bien, sin evidencia de otras metástasis. Ni en el acto quirúrgico ni en la disección macroscópica de la pieza se encuentran adenopatías.

En el páncreas encontramos 3 nódulos bien delimitados que miden respectivamente 4 cms., 1 y 0.7 cms., cuyas superficies de corte son de consistencia blanda, aspecto homogéneo y coloración amarillenta.

El estudio histológico de los nódulos tumorales de los dos pacientes, mostró un cuadro microscópico similar constituido por una población celular homogénea, de citoplasmas claros, con atipia nuclear correspondiente a los grados 3 (caso 1) y 1 (caso 2) de Fuhrman (Figura 1), mostrando las tumoraciones una marcada red vascular. Los estudios inmunohistoquímicos mostraron positividad a citoqueratina, vimentina, antígeno de la membrana epitelial y a CD10 y negatividad a citoqueratinas 7 y 20, cromogranina, tiroglobulina, sinaptofisina, HMB45 y antígeno carcinoembrionario (Figura 2). Se emitió un diagnóstico de metástasis de carcinoma renal de células claras y al revisar las historias clínicas se encontró que ambos pacientes habían sido diagnosticados 17 y 16 años antes de carcinoma renal de células claras (hi-

pernefroma), no apreciándose en ninguno de los casos infiltración de la vena renal ni de la cápsula del riñón.

## DISCUSIÓN

El carcinoma renal de células claras (CRCC) es el tumor de riñón más frecuente, constituye aproximadamente el 2-3% de las neoplasias malignas del adulto y es más frecuente en varones en la sexta década de la vida (2-3). Los dos casos que presentamos, se diagnostican a una edad más temprana, a los 55 y 51 años y uno de los tumores apareció en una mujer. Ambos datos están en concordancia con revisiones previas de carcinomas renales con metástasis en órganos endocrinos, en las que se observó que estos pacientes eran 10 años más jóvenes que la media de edad para la máxima incidencia de carcinomas renales, la mayoría eran de bajo grado y existía una mayor incidencia en mujeres con una proporción de seis a uno (4).

A pesar de la rica vascularización de la glándula tiroidea, la incidencia de metástasis a su nivel es baja (5). En estudios autópsicos, la afectación secundaria del tiroides por una neoplasia se debe con frecuencia a la extensión directa desde órganos vecinos (3,5). En el caso de metástasis a distancia, los primarios suelen estar situados en mama, pulmón, tracto gastrointestinal, melanomas, linfomas, leucemias y después estaría el riñón (5). En el caso de estudios clínicos, el CRCC es el primario más frecuente, de tal forma que más del 50% de las metástasis tiroideas que se descubren en la clínica son de origen renal, aunque en algún estudio se ha sugerido que el primario más frecuente era de origen pulmonar (6).

En páncreas las neoplasias secundarias son más infrecuentes que los tumores primarios y la afectación pancreática como único sitio de enfermedad metastásica es rara (7). Los carcinomas del tracto gastrointestinal son los primarios que más frecuentemente afectan al páncreas por extensión directa. En estudios postmortem, los carcinomas primarios que con más frecuencia metastatizan en páncreas son por orden decreciente de pulmón, mama, melanomas y estómago. En series clínicas, por orden decreciente, los primarios metastatizantes se localizan en pulmón, riñón, mama y tracto gastrointestinal. La afectación pancreática por CRCC ocurre en el 0,25-3% de los casos (7).

Las metástasis tiroideas y pancreáticas debidas a un CRCC pueden ser la primera manifestación de la neoplasia o bien pueden ocurrir después de un largo período silente de hasta 25 años tras la nefrectomía (5), pudiendo ambas situaciones inducir a un diagnóstico clínico-radiológico erróneo de neoplasia primaria tiroidea o pancreática como ocurrió en los casos que presentamos.

El problema diagnóstico también se complica a la hora del estudio histológico ya que tanto en el páncreas

como en el tiroides se ven células claras con relativa frecuencia. En tiroides, la aparición de células claras es un acontecimiento secundario que ocurre en procesos no neoplásicos y neoplásicos (tumores foliculares, papilares, de células de Hürthle, etc), no existiendo un carcinoma de células claras de tiroides como entidad específica (8).

En páncreas podemos ver células claras en el tumor sólido pseudopapilar de células claras, el tumor endocrino pancreático con células claras distintivo de la enfermedad de Von Hippel-Lindau (los tumores endocrinos pancreáticos convencionales no suelen ser de células claras), tejido adrenal ectópico, el carcinoma ductal pancreático que puede estar compuesto principalmente de células claras, en el raro PEComa o tumor de azúcar y en carcinomas metastáticos de células claras, como el carcinoma de ovario (7-9).

El diagnóstico intraoperatorio de estos tumores con células claras, si se desconoce la existencia de un primario renal, es prácticamente imposible; agravándose la dificultad por el artefacto causado con la congelación, que da un aspecto más eosinófilo al citoplasma de las células tumorales (3).

Con técnicas de histoquímica, la ausencia de glucógeno detectable con PAS y de grasas va contra el diagnóstico de CRCC, pero su positividad no excluye otras neoplasias (5).

La mejor herramienta de laboratorio disponible para hacer un buen diagnóstico diferencial es la inmunohistoquímica. Los CRCC son positivos a pancitoqueratinas, citoqueratinas de bajo peso 8, 18, 19, al antígeno de la membrana celular epitelial (EMA), vimentina (de forma variable), al antígeno del carcinoma de células renales y a CD10 y negativos a citoqueratinas 7 y 20, marcadores neuroendocrinos (cromogranina, sinaptofisina, péptido intestinal vasoactivo, insulina, polipéptido pancreático), inhibina, tiroglobulina, TTF1, CEA, beta-catenina y HMB45 (2-3-7-8).

Al valorar la tinción con tiroglobulina es importante tener presente que los tumores tiroideos pueden contener en ocasiones muy poca tiroglobulina y por otra parte, puede haber atrapamiento de folículos tiroideos por la metástasis y el artefacto por difusión y absorción pasiva de tiroglobulina que produce falsos positivos (5-8).

Si bien, en general la existencia de metástasis sugiere un mal pronóstico, el carcinoma de células claras de riñón es hasta cierto punto una excepción (3), de forma que ante nódulos metastáticos solitarios o incluso múltiples en tiroides y páncreas, el tratamiento de elección es el quirúrgico (3-4-6-9-10).

En cualquier caso, el pronóstico se ensombrece en los tumores de alto grado nuclear, como ocurre en nuestro primer caso.

## CONCLUSIONES

- Ante un nódulo en tiroides o páncreas, en pacientes con historia anterior de cualquier tipo de carcinoma, se debe descartar en primer lugar la posibilidad de una metástasis.
- Los pacientes con un diagnóstico de carcinoma renal de células claras y nefrectomía, deben tener un seguimiento de por vida, con una actitud de alerta ante la aparición de nódulos en tiroides o en páncreas.
- En presencia de un tumor de células claras en tiroides o en páncreas, se debe incluir la posibilidad de un carcinoma renal en el diagnóstico diferencial.
- El tratamiento de elección es la resección quirúrgica, en general con buenos resultados.

## BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (\*lectura de interés y \*\*lectura fundamental)

1. BUJONS, A.; PASCUAL, X.; ROSALES, A. y cols.: "Thyroid metastasis of a renal carcinoma. Case report". Arch. Esp. Urol., 59: 811, 2006.
2. MURPHY, W.M.; GRIGNON, D.J.; PERLMAN, E.J.: "Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures, Atlas of tumor pathology, fourth series; 109-159". Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 2004.
- \*\*3. HEFFESS, C.S.; WENIG, B.M.; THOMPSON, L.D.: "Metastatic renal cell carcinoma to the thyroid gland. A clinicopathologic study of 36 cases". Cancer, 95: 1869, 2002.
- \*4. GREEN, L.K.; RO, J.Y.; MACKAY, B. y cols.: "Renal cell carcinoma metastatic to the thyroid". Cancer, 63: 1810, 1989.
5. ROSAI, J.; CARCANJUI, M.L.; DELELLIS, R.A.: "Tumors of the thyroid gland, Atlas of tumor pathology, third series; 183-184 and 289-296". Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1992.
- \*6. DEQUANTER, D.; LOTHAIRE, P.; LARSIMONT, D. y cols.: "Intrathyroid metastasis: 11 cases". Ann. Endocrinol., 65: 20, 2004.
7. HRUBAN, R.H.; PITMAN, M.B.; KLIMSTRA, D.S.: "Tumors of the pancreas. Atlas of tumor pathology, fourth series; 325-335". Washington, DC, 2007.
8. HOANG, M.P.; HRUBAN, R.H.; ALBORES-SAAVEDRA, J.: "Clear cell endocrine pancreatic tumor mimicking renal cell carcinoma: A distinctive neoplasm of von Hippel-Lindau disease". Am. J. Surg. Pathol., 25: 602, 2001.
- \*\*9. WENTE, M.N.; ESPOSITO, I.; HARTEL, M. y cols.: "Renal cancer cell metastasis into the pancreas: A single center experience and overview of the literature". Pancreas, 30: 218, 2005.
- \*\*10. VAN DER POEL, H.G.; ROUKEMA, J.A.; HORENBLAS, S. y cols.: "Metastectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis". Eur. Urol., 35: 197, 1999.