

# Caso aislado

## Angiosarcoma epitelioides de tiroides en adenoma folicular

C. Valentí, M. Manrique, E. Zozaya y M. Gómez-Dorransoro

*Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Navarra, Pamplona.*

### SUMMARY

*Epithelioid angiosarcoma of the thyroid gland is an uncommon and controversial tumor. We present a case of angiosarcoma on a follicular adenoma of the thyroid gland. The patient was a 67-year-old male who had been suffering from goiter for 40 years and suddenly developed an intense pain in the neck. He underwent surgical resection of the right lobe of the thyroid including a large node with partial necrosis. A malignant tumor was found growing in this node and showed histologic, immunohistochemical and ultrastructural features of an epithelioid angiosarcoma. On inclusion of almost the whole node, infiltration of the capsule was not found. This kind of tumor is very uncommon in the thyroid gland. Nevertheless, lengthy evolution of goiter provides the necessary substrate for the development of this type of neoplastic lesion since involutive phenomena associated with an important vascular proliferation can be found (1).*

**Rev Esp Patol 1998; 31(1): 39-44.**

**Key words:** Thyroid - Epithelioid angiosarcoma - Angiosarcoma

### RESUMEN

*El angiosarcoma epitelioides de tiroides es un tumor raro y controvertido. Presentamos un caso de angiosarcoma desarrollado sobre un adenoma folicular de tiroides. Corresponde a un varón de 67 años que consulta de urgencia por presentar un dolor intenso en la región cervical. Refiere una historia de bocio de 40 años de evolución. Se extirpa el lóbulo derecho de tiroides con un gran nódulo en parte necrótico y en donde crece un tumor maligno que muestra características histológicas, inmunohistoquímicas y ultraestructurales correspondientes a un angiosarcoma epitelioides. No se observa infiltración de la cápsula tras la inclusión casi total del nódulo. Es muy infrecuente que este tipo de tumores se desarrollen en el tiroides. Sin embargo, es en bocios de larga evolución donde se da el sustrato necesario para el desarrollo de este tipo de neoplasias, ya que existen fenómenos involutivos asociados a una gran proliferación vascular (1).*

**Palabras clave:** Tiroides - Angiosarcoma epitelioides - Angiosarcoma

### INTRODUCCIÓN

El angiosarcoma de tiroides presenta una mayor incidencia en el área alpina, y se desarrolla casi exclusivamente en bocios de larga evolución (2). Ha sido una

entidad muy discutida durante años ya que algunos autores la consideraban una variante del carcinoma anaplásico de tiroides (3). No obstante, hoy día se acepta por casi todos los patólogos a la luz de los resultados inmunohistoquímicos y ultraestructurales.

Presentamos un caso de angiosarcoma epitelióide que se desarrolla sobre un adenoma folicular.

## CASO CLÍNICO

Un varón de 67 años consultó de urgencia por un dolor intenso en la región cervical. Refería historia de bocio de 40 años de evolución sin notar un aumento de su tamaño en los últimos meses. En la exploración física se palpó un gran bocio nodular de grado III en el lóbulo derecho. Radiológicamente se observó desplazamiento traqueal hacia la izquierda por el bocio, que en parte era intratorácico. Se le extirpó el lóbulo derecho y el istmo de tiroides para estudio anatomopatológico.

Tras el diagnóstico de angiosarcoma epitelióide en bocio nodular, el paciente recibió tratamiento complementario con 45 Gy, en fracciones de 1,8 Gy/día de cobalto 60 ( $^{60}\text{C}$ ) sobre cadenas ganglionares cervicales, lecho tiroideo, huecos supraclaviculares y mediastino superior. Se realizó sobreimpresión a 12 Mev, hasta completar una dosis de 55 Gy.

El paciente continúa asintomático tras 3 años de seguimiento.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La pieza de resección se fijó en formol al 10% y se incluyó en parafina. Se realizaron cortes de 4  $\mu$  de grosor que fueron teñidos con hematoxilina-eosina. Asimismo se prepararon cortes histológicos de 3  $\mu$  desparafinados en portas silanizados para estudio inmunohistoquímico con el método avidina-biotina-peroxidasa. Los anticuerpos utilizados fueron FVIII prediluido (p), CD31 (p), vimentina (p), calcitonina (p) y CEA (1:500) de Biogenex; Ulex Europeus (1:1.500) de Kem-en-ts; CAM 5.2 (p) de Beckton Dickinson; tiroglobulina (1:400) de Dako y EMA (p) de Biomedica.

Para el estudio ultraestructural se incluyó material fijado en formol, fragmentos que fueron postfijados en tetraóxido de osmio al 1%, deshidratados en series de etanol y embebidos en epoxy-resina (glycidether). Se aplicó la técnica de Reynolds convencional. Las secciones se visualizaron y fotografiaron en el microscopio electrónico Zeiss EM-900.

## RESULTADOS

### Descripción macroscópica

La pieza reseçada correspondía al lóbulo derecho e istmo del tiroides. En el lóbulo derecho se encontró un gran nódulo de 10 cm de diámetro máximo, bien delimitado por una cápsula continua de 0,3 cm de grosor medio (Fig. 1). El nódulo presentaba extensas zonas de necrosis, hemorragia y calcificaciones focales, hechos que sugerían un nódulo folicular con accidentes involutivos.

### Descripción microscópica y ultraestructural

La mayor parte de los cortes histológicos del nódulo descrito correspondían a un adenoma folicular con ex-



Figura 1. Nódulo bien encapsulado de 10 cm con evidentes fenómenos involutivos.



**Figura 2.** Sustitución del parénquima tiroideo normal por una proliferación en parte papilar y en parte sólida de células de aspecto epitelioido (original, HE  $\times 100$ ).



**Figura 3.** El patrón que predomina es el de canales que se anastomosan entre sí revestidos por células tumorales (original, HE  $\times 200$ ).

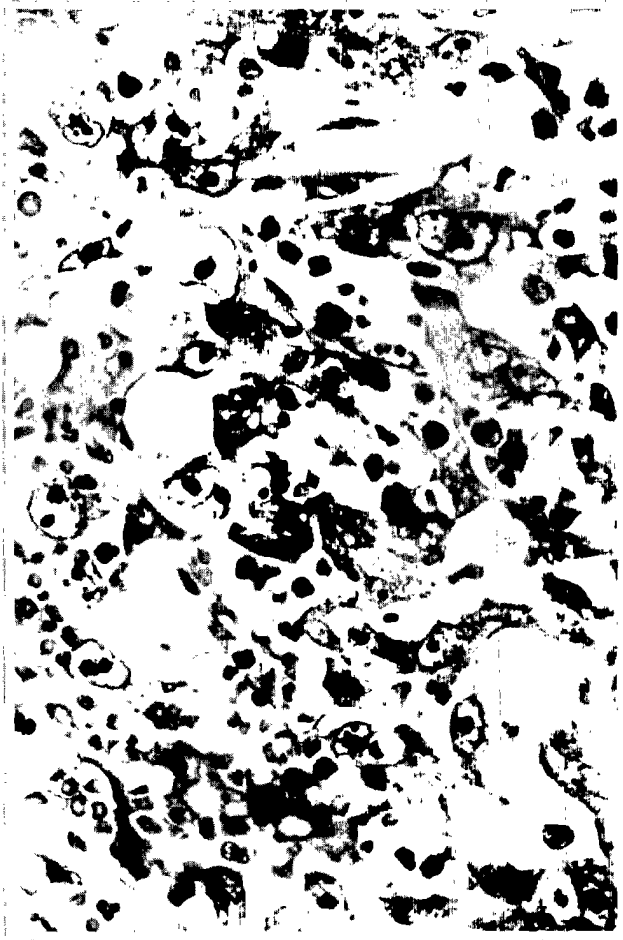
tensas áreas de necrosis y hemorragia. No obstante, y de forma multifocal, encontramos áreas sólidas de células epitelioides con marcada atipia y con ocasionales luces intracitoplasmáticas; en otras zonas el patrón predominante era de canales vasculares anastomosados entre sí, con o sin transformación papilar, tapizados por las mismas células epitelioides descritas en las áreas sólidas (Figs. 2 y 3). Las células presentaban citoplasma amplio eosinófilo y núcleo grande con cromatina vesicular, con uno o varios nucléolos. Es de destacar la marcada anisocariosis, con algunas células de gran tamaño de núcleos polilobulados y características claramente malignas (Fig. 4). El índice mitótico era medio, con algunas mitosis atípicas en el seno de la tumoración.

Se realizaron numerosos cortes de la cápsula del nódulo sin que en ninguno de ellos existiera infiltración

por las células tumorales. Tampoco se objetivó ningún foco tumoral fuera del nódulo descrito.

El estudio inmunohistoquímico reveló positividad (tanto en las áreas sólidas como en las canaliculares) para marcadores endoteliales, de forma difusa: Ulex Europeus, CD31; focal para FVIII y CD34. También eran intensamente positivas para CAM 5.2 y vimentina. Las células tumorales no expresaban tiroglobulina, calcitonina, CEA ni EMA.

El estudio ultraestructural fue muy difícil dada la extensa necrosis y hemorragia que presentaba el nódulo. Tras la realización de diversas inclusiones pudimos realizarlo, cerciorándonos mediante los cortes semifinos de que las células estudiadas correspondían al proceso tumoral (Fig. 5). Al demostrar la existencia de cuerpos de Weibel-Palade (Fig. 6), filamentos intermedios cito-



**Figura 4.** A mayor aumento las células presentan una marcada anisocariosis e imágenes de mitosis (flechas) (original, HE  $\times 600$ ).

plasmáticos y uniones celulares primitivas en las células tumorales, corroboramos la diferenciación endotelial de las mismas.

## DISCUSIÓN

El angiosarcoma de tiroides presenta una mayor incidencia en el área alpina (según algunos autores del 10% al 20% de las lesiones tiroideas malignas) (4), y se desarrolla casi exclusivamente en bocios de larga evolución. Es una entidad muy discutida durante años ya que algunos autores la consideraban una variante del carcinoma indiferenciado de tiroides con patrón pseudovasculoso (5). A la luz de los resultados morfológicos, inmunohistoquímicos y ultraestructurales que apoyan la diferen-



**Figura 5.** Algunas de las células presentan en el seno de la tumoración luces intracitoplasmáticas con hematíes en su interior (original, HE  $\times 1100$ ).

ciación endotelial, es aceptada como una entidad por la mayoría de los autores.

En nuestro caso en particular, el principal diagnóstico diferencial se establece con un proceso benigno hiperplásico-endotelial como resultado de una exuberante reorganización de una zona hemorrágica. Si bien es cierto que en procesos reactivos puede verse una ligera atipia e incluso alguna mitosis, en nuestro caso la presencia de numerosas células con marcada atipia con nucléolo grande hialino y mitosis atípicas nos indican que se trata de un proceso maligno, probablemente originado en el contexto de una lesión reactiva. En los bocios de larga evolución existen fenómenos de regresión, edema y hemorragia, con quistes y organización parcial de los trombos, así como hialinización y calcificación, asociados a una importante proliferación del en-



**Figura 6.** Cuerpos de Weibel-Palade en el citoplasma de una célula tumoral (original, HE  $\times 50.000$ ).

dotelio, pero raramente atipia. Es fácil aceptar que éste sea el sustrato necesario para una malignización posterior (1), aunque no tiene por qué ser siempre así, ya que la línea de diferenciación que demuestran las células tumorales no indica necesariamente la naturaleza de la célula de la que se origina (2). No obstante, se cree que además de relacionarse con las zonas bociógenas debe existir algún otro factor, desconocido, ya que áreas bociógenas distintas a las alpinas no presentan una mayor incidencia de desarrollo de estas neoplasias.

Hace unos años la coexpresión de marcadores endoteliales y de queratinas en un angiosarcoma se hubiera interpretado de forma distinta a la actual. Hoy día la mayor parte de los patólogos interpretan la positividad para CAM 5.2 en angiosarcomas como marcador de la diferenciación epitelioides del tumor (1, 2); otros explican dicha positividad por la capacidad que tienen las

células tumorales de sintetizar queratinas, como ocurre en células no tumorales de animales vertebrados de bajo rango (6). También se ha descrito esta coexpresión inmunohistoquímica en angiosarcomas de otras localizaciones (6, 7), así como en una amplia gama de tumores de partes blandas (sarcoma sinovial, sarcoma epitelioides, leiomioma, etc.), sin que por ello dejen de formar parte del grupo de los sarcomas.

Los marcadores endoteliales considerados como más específicos son CD31, Ulex Europeus y FVIII (3, 8). Este último, según algunos autores, es específico (9) pero poco sensible (1, 3); para otros es menos específico ya que consideran que puede existir positividad en tumores no endoteliales por producirse fenómenos de fagocitosis de las células tumorales que están en contacto directo con la sangre (2, 8). El CD31 es el marcador más sensible y específico dentro de los procesos de proliferación vascular (8, 10).

En los angiosarcomas de tiroides es importante destacar la negatividad para otros marcadores epiteliales (EMA, CEA, tiroglobulina) ya que el carcinoma anaplásico con diferenciación angiomatosa presenta positividad para más de un marcador epitelial (10). En la actualidad, es una discusión puramente académica, ya que el tratamiento y pronóstico entre estos dos procesos no varía. Además, algunos autores consideran estas dos entidades distintas pero dentro de un mismo espectro de diferenciación (8).

El estudio ultraestructural, si bien no es imprescindible, confirma la diferenciación endotelial al observarse cuerpos de Weibel-Palade, vesículas de pinocitosis, formación de luces, etc. (7, 10, 11). Por el contrario, si encontráramos desmosomas, filamentos intermedios y lisosomas, sugeriría más que se tratara de una variante de carcinoma anaplásico de tiroides.

En general, los angiosarcomas de tiroides tienen muy mal pronóstico. Las series publicadas son muy cortas, pero parece que el mal pronóstico se asocia a una extensión masiva extratiroidea en el momento de la intervención. En 2 casos publicados de angiosarcoma en nódulos foliculares que no sobrepasan la cápsula (1, 2), al igual que el descrito, la evolución es buena, estando libres de enfermedad a los 2 y 3 años de la extirpación. El seguimiento del paciente expuesto es de 3 años, y está libre de enfermedad, por lo que pensamos que su pronóstico es favorable. Por último, hay que destacar que la mayor parte de los tumores malignos anaplási-

cos con diferenciación sarcomatosa son carcinomas indiferenciados (2), pero debe hacerse un estudio inmunohistoquímico, y a poder ser ultraestructural, para descartar que no se trata de un verdadero angiosarcoma de tiroides.

### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. J. Rosai la revisión del caso, y al Dr. S. Simoes sus comentarios realizados en el VIII Curso de Patología Quirúrgica de San Sebastián.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Lavolec J, Zidar A, Zidanik B. *Epithelioid angiosarcoma of the thyroid gland. Report of two cases.* Arch Pathol Lab Med 1994; 118: 642-646.
2. Eusebi V, Carcangiu ML, Dina R, Rosai J. *Keratin-positive epithelioid angiosarcoma of the thyroid: A report of four cases.* Am J Surg Pathol 1990; 14: 737-747.
3. Tötsch M, Dobler G, Fechtinger H, Sandbichler P, Ladurner D, Schmid KW. *Malignant hemangioendothelioma of the thyroid. Its immunohistochemical discrimination from undifferentiated thyroid carcinoma.* Am J Surg Pathol 1990; 14(1): 69-74.
4. Hedinger C. *Geographic pathology of thyroid diseases.* Pathol Res Pract 1981; 171: 285-292.
5. Krisch K, Holzner JH, Kokoschka R y cols. *Hemangioendothelioma of the thyroid gland-true endothelioma or anaplastic carcinoma.* Pathol Res Pract 1980; 170: 230-242.
6. Gray M, Rosenberg AE, Dickersin GR, Bhan AK. *Cytokeratin expression in epithelioid vascular neoplasms.* Hum Pathol 1990; 21: 212-217.
7. McCluggage WG, Clarke R, Toner PG. *Cutaneous epithelioid angiosarcoma exhibiting cytokeratin positivity.* Histopathology 1995; 27: 291-294.
8. Mills SE, Gaffey MJ, Watts JC, Swanson PE, Wick MR, LiVolsi VA, Nappi O, Weiss L. *Angiomatoid carcinoma and "angiosarcoma" of the thyroid gland. A spectrum of endothelial differentiation.* Am J Clin Pathol 1994; 102: 322-330.
9. Guarda LA, Ordonez NG, Smith JL, Hanssen G. *Immunoperoxidase localization of factor VIII in angiosarcomas.* Arch Pathol Lab Med 1982; 106: 515-516.
10. Ritter JH, Mills SE, Nappi O, Wick MR. *Angiosarcoma-like neoplasms of epithelial organs. True endothelial tumors or variants of carcinoma?* Semin Diagn Pathol 1995; 12(3): 270-282.
11. Tanda F, Massarelli G, Bosingu L, Cossu A. *Angiosarcoma of the thyroid: A light, electron microscopic and histoimmunological study.* Hum Pathol 1988; 19: 742-745.