

CASO CLÍNICO

<https://dx.doi.org/10.14482/sun.40.01.986.147>

Isolated metastasis in the thyroid gland secondary to renal cell carcinoma: case report

Metástasis aislada en glándula tiroidea secundaria a carcinoma de células renales: reporte de caso

ANDRÉS OCTAVIO GARCÍA-TRUJILLO¹, KAREN MILENA FERIZ-BONELO²,
GUILLERMO EDINSON GUZMÁN-GÓMEZ³, JORGE WILMAR TEJADA-MARÍN⁴,
FABIO NELSON FIGUEROA-AGUDELO⁵, ANA MARÍA ARRUNÁTEGUI-RAMÍREZ⁶,
DIEGO MAURICIO ESTUPIÑÁN-CAICEDO⁷, MARIA ANGELICA GUERRA-SOTO⁸

¹ Universidad Icesi, Department of Health Sciences, Endocrinology Fellow, Calle 18 No. 122-135, Cali, Colombia, email andresogt@gmail.com, Orcid <https://orcid.org/0000-0003-1654-4670>

² Fundación Valle del Lili, Department of Endocrinology, Cra 98 No. 18-49, Cali 760032, Colombia. Endocrinologist, email karen.feriz@fvl.org.co, Orcid <https://orcid.org/0000-0003-1207-4245>

³ Fundación Valle del Lili, Department of Endocrinology, Cra 98 No. 18-49, Cali 760032, Colombia. Endocrinologist, email guillermoeguzman@gmail.com, Orcid <https://orcid.org/0000-0001-7969-0849>

⁴ Universidad Icesi, Department of Health Sciences, Endocrinology Fellow, Calle 18 No. 122-135, Cali, Colombia, email jorgtejada87@gmail.com, Orcid <https://orcid.org/0000-0002-7408-410X>

⁵ Universidad Icesi, Department of Health Sciences, Endocrinology Fellow, Calle 18 No. 122-135, Cali, Colombia, email fabio.figueroa777@gmail.com, Orcid <https://orcid.org/0000-0001-6070-9327>

⁶ Fundación Valle del Lili, Department of Pathology, Cra 98 No. 18-49, Cali 760032, Colombia, email ana.arrunategui@fvl.org.co Orcid <https://orcid.org/0000-0002-6999-5478>

⁷ Universidad Icesi, Department of Health Sciences, Endocrinology Fellow, Calle 18 No. 122-135, Cali, Colombia, email diego.estupinan@fvl.org.co Orcid <https://orcid.org/0000-0001-6021-0913>

⁸ Fundación Valle del Lili, Centre of Clinical Research, Cra 98 No. 18-49, Cali 760032, Colombia, email maria.guerra.so@fvl.org.co, Orcid <https://orcid.org/0000-0001-9808-4369>

Corresponding Author: Maria Angelica Guerra. Email maria.guerra.so@fvl.org.co Fundación Valle del Lili. Cra 98 Nro.18 -49 Cali 760032, Colombia. Tel.: (57) (2) 3319090 Ext: 4022. Institution: Fundacion Valle del Lili, Cra. 98 #18-49, Cali, Valle del Cauca. Funding: None. Author contribution. A.G, F.F, J.T, D.E, and M.G gathered medical data and redacted the manuscript. K.M.F y G.E.G consulted and revised the document. G.E.G y A.M.A revised the document and contributed to the discussion.

RESUMEN

Introducción

La enfermedad metastásica a tiroides corresponde a 2% de las malignidades tiroideas en series de autopsias. Hasta el 50% de las metástasis se deben a carcinoma de células renales (RCC). Estas pueden ocurrir varios años después del diagnóstico o la nefrectomía. La presentación aislada en la glándula tiroides es rara.

Presentación caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 68 años con historia de RCC manejada con nefrectomía y linfadenectomía retroperitoneal. Tras 7 años libre de síntomas notó la aparición de una masa sobre la región tiroidea. La ultrasonografía reportó nódulos tiroideos bilaterales. Por el antecedente oncológico y la afirmación de síntomas durante la deglución se le realizó tiroidectomía total. El reporte histopatológico fue compatible con metástasis de RCC.

Discusión

La literatura muestra que el tiempo medio de metástasis a tiroides en pacientes con RCC es 92 meses. La mayoría de los pacientes son asintomáticos. Se recomienda la tiroidectomía total para prevenir progresión de la enfermedad con impacto favorable en la supervivencia.

Conclusión

En los pacientes con nódulos tiroideos y antecedente de RCC se debe sospechar enfermedad metastásica.

Palabras clave: Carcinoma de células renales, metástasis de neoplasia, nódulo tiroideo, reporte de caso.

ABSTRACT

Introduction

Metastatic disease of the thyroid corresponds to 2% of thyroid malignancies in autopsy series. Up to 50% of metastases are due to renal cell carcinoma (RCC). These can occur several years after diagnosis or nephrectomy. An isolated presence in the thyroid gland is rare.

Clinical case presentation

We present the case of a 68-year-old woman with a history of RCC managed with nephrectomy and retroperitoneal lymphadenectomy. After 7 years free of symptoms, she noticed a mass over the thyroid region. Ultrasonography reported bilateral thyroid nodules. Due to the oncologic history and the affirmation of symptoms during swallowing, a full thyroidectomy was performed. The histopathological report was compatible with RCC metastasis.

Discussion

The literature shows that the median time for thyroid metastasis in patients with RCC is 92 months. Most patients are asymptomatic, and a full thyroidectomy is recommended to prevent disease progression with a favorable impact on Survival.

Conclusion

In patients with thyroid nodules and a history of RCC, metastasis should be suspected.

Keywords: renal cell carcinoma, neoplasm metastasis, thyroid nodule, case report.

INTRODUCTION

The thyroid nodule is a discrete lesion within the thyroid gland that is radiologically distinct from the surrounding parenchyma (1). Its prevalence in the population depends on the method of detection, varying from 5% by palpation, to 65% by ultrasonography. Only about 5 to 10% of thyroid nodules are malignant (2). Metastatic disease to the thyroid corresponds to 2% of thyroid malignancies. In a clinical series, 25 to 50% are due to renal cell carcinoma (RCC) (3).

RCC is the third most common neoplasm of the urogenital tract. The most frequent sites of metastasis are the lung (45.2%), bone (29.5%), lymph nodes (21.8%), liver (20.3%), adrenal glands (8.9%), and brain (8.1%) (4). At the neck level, the thyroid is the second most frequent site after the lymph nodes (5). Metastases can occur several years after diagnosis or nephrectomy. We pre-

sent the case of a patient with isolated relapse in the thyroid gland, following a prolonged asymptomatic course after an initial nephrectomy.

Clinical Case Presentation

We present a 68-year-old woman with a history of renal cell carcinoma managed with nephrectomy and retroperitoneal lymphadenectomy (2012). She had a history of arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, and hyperuricemia. She had no relevant family or psychosocial history.

After 7 years free of symptoms, she noticed the appearance of a mass over the thyroid region, accompanied by a sensation of discomfort when swallowing. On physical examination, a thyroid nodule was palpated in the right lobe. No adenopathies were palpable.

Ultrasonography reported bilateral thyroid nodules: 2.5 x 1.5 cm in the right thyroid lobe, and 1.1 x 0.6 cm in the left thyroid lobe. The fine needle aspiration biopsy (ultrasound guided) report of the larger lesion was BETHESDA I. Due to the oncologic history and the affirmation of symptoms during swallowing, a full thyroidectomy was performed.

Histopathology showed a non-encapsulated neoplastic lesion separated from the thyroid tissue by a fibrotic area (see figure 1), positive for anhydrase (see figure 2), RCC, PAX8, CD10, and CAM 5.2; negative for TTF-1 (see figure 3), thyroglobulin (see figure 4), synaptophysin, calcitonin, chromogranin, GATA-3 or CD4. Cell proliferation index is given by Ki-67 of 15%. No other lesions were identified in the rest of the gland. It was concluded that it was compatible with RCC. Positron emission tomography with 18-Fluorodeoxyglucose and other radiological studies did not document synchrony with other lesions until 4 months after thyroidectomy.

About 8 months later, she presented local recurrence in the pancreas, nivolumab and ipilimumab were started, and the latter was suspended after 3 months due to suspicion of pneumonitis. After 10 months, pulmonary metastases were identified, and treatment was changed to axitinib.

Discussion

Despite its high vascularity, metastases to the thyroid gland are not common. It has been suggested that the thyroid microenvironment with high concentrations of oxygen and iodine limits the anchorage and subsequent growth of circulating tumor cells (6). In a clinical series, the main

primary site of malignancy reported is the kidney, followed by the lung. The latter is the most frequent site in an autopsy series (3).

Metastases are usually multifocal by autopsy and solitary in clinical series with sizes of <15 mm. Metastases of renal origin are usually >15 mm in size, unilateral, and unifocal (7). In our patient, two suspicious lesions were identified by ultrasonography, with corroboration of a metastatic neoplasm of renal origin in the larger one with a longitudinal diameter of 25 mm.

The literature shows that the average time for thyroid metastasis in patients with RCC is 8.8 years (5.0 to 10.3 years), close to the time described for our patient (7 years). Identification of metastases can occur up to 20 years of follow-up after initial diagnosis. Most patients are asymptomatic or report a palpable painless mass (8). Dysphagia, dysphonia, cervical pain, cough, wheezing, and dyspnea have also been described (9,10). Rapidly growing masses that raise suspicion of primary high-grade thyroid lesions such as anaplastic carcinoma (11) have been described.

Ultrasonography does not allow for distinguishing the origin of the lesion, usually characterized as a hypoechogenic nodule in a euthyroid patient (12). Preoperative diagnosis by fine needle aspiration biopsy leads to the correct diagnosis in 73.7% of evaluated metastases. In the remaining 24% of cases, the diagnosis may erroneously correspond to primary thyroid malignancy, benign follicular nodules, normal and indeterminate. In RCC, misdiagnosis may occur in 28.6% of cases. As in our case, surgical management in the presence of non-diagnostic biopsies and a history of malignancy (13) is recommended.

Metastatic lesions to the thyroid can be identified as isolated or immersed in primary thyroid lesions. Metastases of RCC have been identified in lesions such as follicular adenoma, papillary carcinoma, oncocytic adenoma, and carcinoma (14). This situation of coexistence difficults the preoperative diagnosis of the lesions. In our patient, no concomitant lesions were documented.

Immunohistochemistry becomes the main tool in the correct identification of the lesion. TTF-1 is used to identify tumors of pulmonary and thyroid origin. The joint staining for TTF-1 and Thyroglobulin allows confirming or excluding the origin in the thyroid follicles of the neoplastic lesion (15). In the patient, both stains were negative in the neoplastic lesion and positive in the surrounding thyroid tissue. The specific complementary positivity for RCC marker, CD10 and carbonic anhydrase in the neoplastic lesion allowed for establishing the origin in renal cells.

Total thyroidectomy is recommended to prevent disease progression, although, in unilateral involvement, hemithyroidectomy can be considered. After surgery, survival is estimated at 3.4 to 5.2 years (8,16). Survival without thyroidectomy can be as short as 12 months (17). The main cause of mortality is a generalized metastatic disease with a worse prognosis if there is extra-thyroid involvement of the identified lesion (18).

CONCLUSION

In patients with documentation of thyroid nodules and a history of RCC, a metastatic disease should be suspected. Histologic confirmation and timely intervention can change the oncologic prognosis.

Conflicts of interest: none

Source of funding: The present research has not received specific grants from public sector agencies, commercial sector, nor non-profit entities.

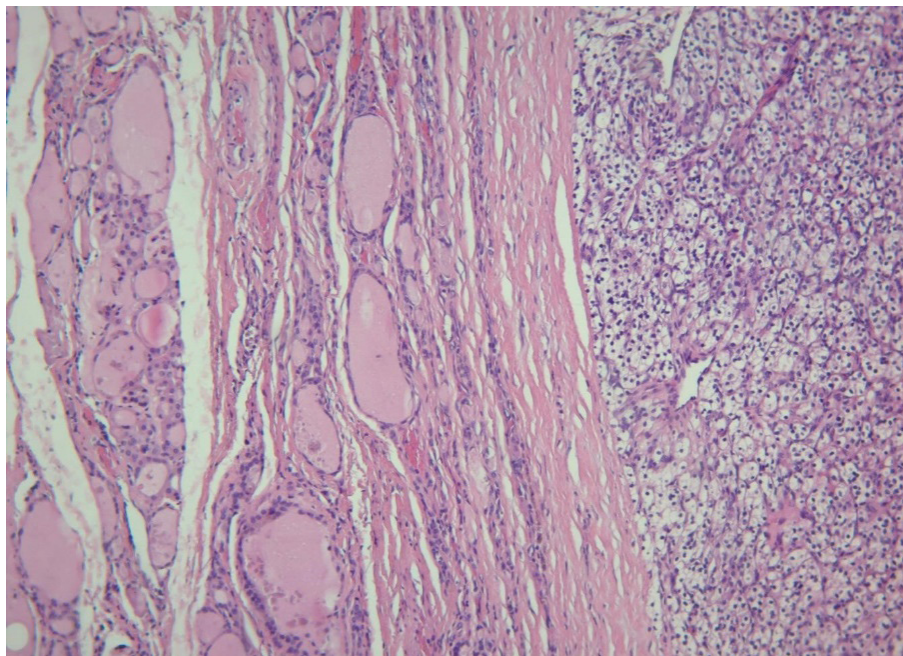


Figure 1. Transition between thyroid tissue and RCC (H & E 100x).

Isolated metastasis in the thyroid gland secondary to renal cell carcinoma: case report

Andrés Octavio García-Trujillo, Karen Milena Feriz-Bonelo, Guillermo Edinson Guzmán-Gómez, Jorge Wilmar Tejada-Marín, Fabio Nelson Figueroa-Agudelo, Ana María Arrunátegui-Ramírez, Diego Mauricio Estupiñán-Caicedo, María Angelica Guerra-Soto

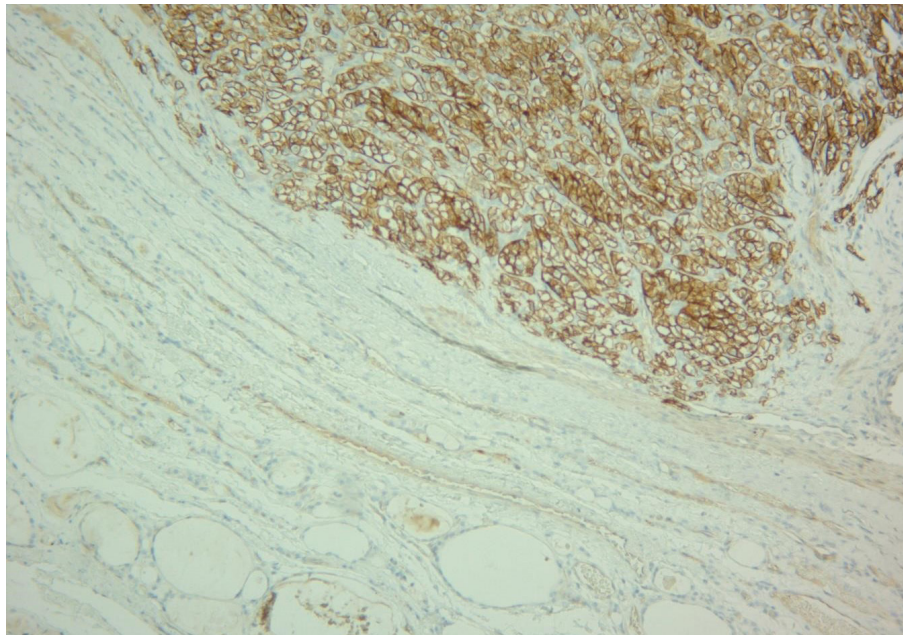


Figure 2. Immunohistochemistry for carbonic anhydrase (100x).

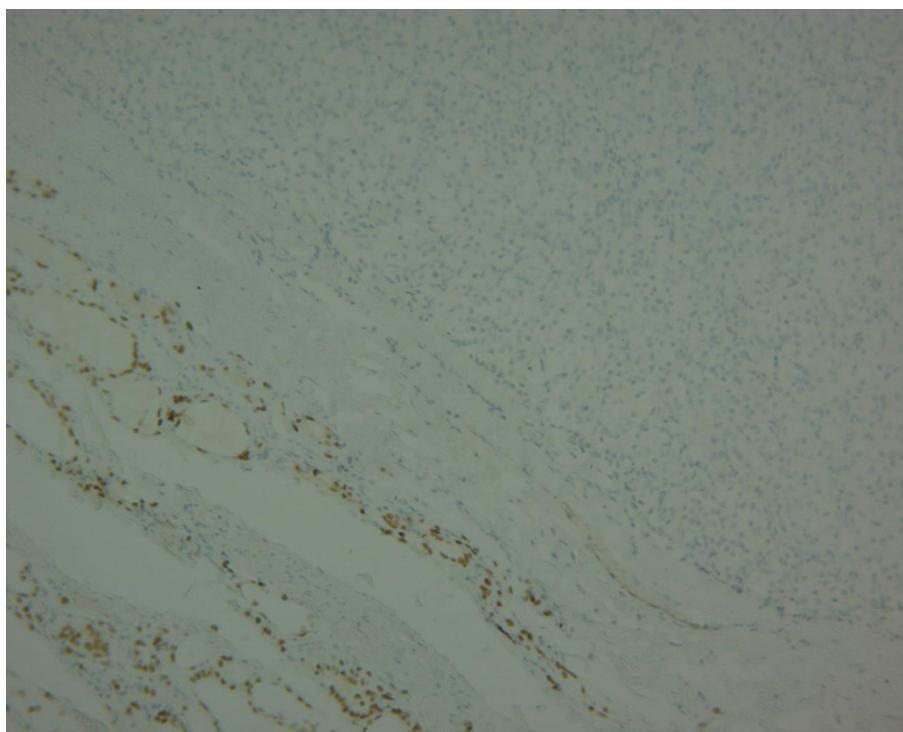


Figure 3. Immunohistochemistry for TTF-1 (100x).

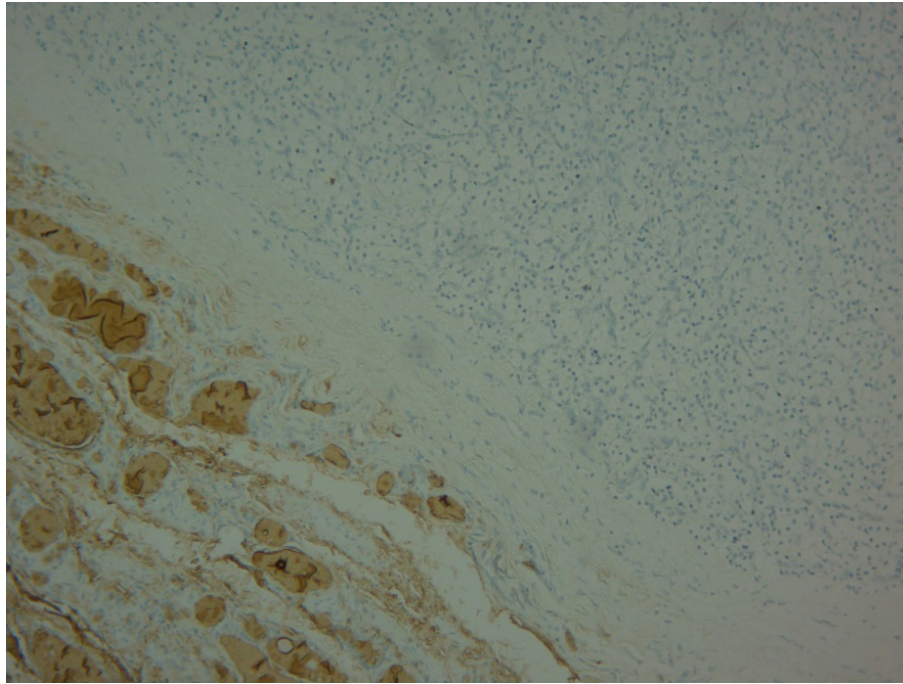


Figure 4. Immunohistochemistry for thyroglobulin (100x)

BIBLIOGRAPHY

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan 1;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020
2. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The diagnosis and management of thyroid nodules a review. Vol. 319, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2018. p. 919-24. doi: 10.1001/jama.2018.0898.
3. Nixon IJ, Coca-Pelaz A, Kaleva AI, Triantafyllou A, Angelos P, Owen RP, et al. Metastasis to the Thyroid Gland: A Critical Review. Vol. 24, *Annals of Surgical Oncology*. Springer New York LLC; 2017. p. 1533-9. doi: 10.1245/s10434-016-5683-4.

4. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: A population-based analysis. *Annals of Oncology*. 2012 Apr;23(4):973–80. doi: 10.1093/annonc/mdr362.
5. Lieder A, Guenzel T, Lebentrau S, Schneider C, Franzen A. Diagnostic relevance of metastatic renal cell carcinoma in the head and neck: An evaluation of 22 cases in 671 patients. *International Braz J Urol*. 2017;43(2):202–8. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0665.
6. Willis R. A. Metastatic Tumours in the Thyroid Gland. *Am J Pathol*. 1931;7(3):187-208.3.
7. Ghossein CA, Khimraj A, Dogan S, Xu B. Metastasis to the thyroid gland: a single-institution 16-year experience. *Histopathology*. 2021 Mar 1;78(4):508–19. doi: 10.1111/his.14246.
8. Tjahjono R, Phung D, Gurney H, Gupta R, Riffat F, Palme CE. Thyroid gland metastasis from renal cell carcinoma: a case series and literature review. *ANZ J Surg*. 2021 Apr 1;91(4):708–15. doi: 10.1111/ans.16482.
9. Kihara M, Yokomise H, Yamauchi A. Metastasis of renal cell carcinoma to the thyroid gland 19 years after nephrectomy: A case report. *Auris Nasus Larynx*. 2004 Mar;31(1):95–100. doi: 10.1016/j.anl.2003.09.002.
10. Geisbush TR, Dymon Z, Gabriel MS, Yedavalli V. A multimodal and pathological analysis of a renal cell carcinoma metastasis to the thyroid gland 11 years post nephrectomy. *J Radiol Case Rep*. 2019 Apr 1;13(4):1–9. doi: 10.3941/jrcr.v13i4.3497.
11. Riaz K, Tunio MA, AlAsiri M, Elbagir Mohammad AA, Fareed MM. Renal Cell Carcinoma Metastatic to Thyroid Gland, Presenting Like Anaplastic Carcinoma of Thyroid. *Case Rep Urol*. 2013;2013:1–4. doi: 10.1155/2013/651081.
12. Ramírez-Plaza CP, Domínguez-López ME, Blanco-Reina F. Thyroid metastasis as initial presentation of clear cell renal carcinoma. *Int J Surg Case Rep*. 2015;10:101-3. doi: 10.1016/j.ijscr.2015.03.003.
13. Chung AY, Tran TB, Brumund KT, Weisman RA, Bouvet M. Metastases to the thyroid: A review of the literature from the last decade. Vol. 22, *Thyroid*. 2012. p. 258–68. doi: 10.1089/thy.2010.0154.
14. Medas F, Calò PG, Lai ML, Tuveri M, Pisano G, Nicolosi A. Renal cell carcinoma metastasis to thyroid tumor: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2013 Dec 10;7:265. doi: 10.1186/1752-1947-7-265.

15. Wada N, Hirakawa S, Rino Y, Hasuo K, Kawachi K, Nakatani Y, et al. Solitary metachronous metastasis to the thyroid from renal clear cell carcinoma 19 years after nephrectomy: Report of a case. *Surg Today*. 2005 Jun;35(6):483–7. doi: 10.1007/s00595-004-2953-8.
16. Beutner U, Leowardi C, Bork U, Lüthi C, Tarantino I, Pahernik S, et al. Survival after renal cell carcinoma metastasis to the thyroid: Single center experience and systematic review of the literature. Vol. 25, *Thyroid*. Mary Ann Liebert Inc.; 2015. p. 314–24. doi: 10.1089/thy.2014.0498.
17. Jackson G, Fino N, Bitting RL. Clinical Characteristics of Patients With Renal Cell Carcinoma and Metastasis to the Thyroid Gland. *Clin Med Insights Oncol*. 2017 Dec 5;11. doi: 10.1177/1179554917743981.
18. Machens A, Dralle H. Outcome after thyroid surgery for metastasis from renal cell cancer. *Surgery*. 2010 Jan;147(1):65–71. doi: 10.1016/j.surg.2009.08.015.

ANEXO 1. VERSIÓN DEL ARTÍCULO EN ESPAÑOL.

Introducción

El nódulo tiroideo es una lesión discreta dentro de la glándula tiroidea que es radiológicamente distinta del parénquima circundante (1). La prevalencia en la población depende del método de detección, variando de 5% mediante palpación hasta 65% por ultrasonografía. Sólo cerca del 5 al 10% de los nódulos tiroideos corresponden a malignidad (2). La enfermedad metastásica a tiroides corresponde a 2% de las malignidades tiroideas. En las series clínicas el 25 al 50% se deben a carcinoma de células renales (RCC) (3).

El RCC es la tercera neoplasia más común del tracto urogenital. Los sitios de metástasis más frecuentes son pulmón (45.2%), hueso (29.5%), ganglios linfáticos (21.8%), hígado (20.3%), glándulas suprarrenales (8.9%) y cerebro (8.1%) (4). A nivel de cuello, la tiroides es el segundo sitio más frecuente después de los ganglios linfáticos (5). Las metástasis pueden ocurrir varios años después del diagnóstico o la nefrectomía. Presentamos el caso de una paciente con recaída aislada en glándula tiroidea posterior a un curso asintomático prolongado después de la nefrectomía inicial.

Presentación caso clínico

Presentamos a una mujer de 68 años con historia de carcinoma de células renales manejada con nefrectomía y linfadenectomía retroperitoneal (2012). Tenía antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hiperuricemia. Ella no tuvo antecedentes familiares o psicosociales de importancia.

Tras 7 años libre de síntomas notó la aparición de una masa sobre la región tiroidea acompañada de sensación de molestia con la deglución. Al examen físico, se palpó un nódulo tiroideo en el lóbulo derecho. No se palparon adenopatías.

La ultrasonografía reportó nódulos tiroideos bilaterales: en lóbulo tiroideo derecho 2.5 x 1.5 cm y en lóbulo tiroideo izquierdo de 1.1 x 0.6 cm. El reporte de la biopsia por aspiración con aguja fina (bajo guía ecográfica) de la lesión de mayor tamaño fue BETHESDA I. Por el antecedente oncológico y la afirmación de síntomas durante la deglución se le realizó tiroidectomía total.

En la histopatología se describió lesión neoplásica no encapsulada separada del tejido tiroideo por área fibrótica (ver figura 1), positiva para anhidrasa (ver figura 2), RCC, PAX8, CD10 y CAM 5.2; negativa para TTF-1 (ver figura 3), tiroglobulina (ver figura 4), sinaptofisina, calcitonina, cromogranina, GATA-3 o CD4. Índice de proliferación celular dado por Ki-67 del 15%. Se concluyó compatible con RCC (Ver figuras 1 – 5). La tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa y otros estudios radiológicos no documentaron sincronía con otras lesiones hasta 4 meses posterior a la tiroidectomía.

Alrededor de 8 meses después presentó recidiva local en páncreas, se inició nivolumab e ipilimumab, este último suspendido a los 3 meses por sospecha de neumonitis. Luego de 10 meses se identificaron metástasis pulmonares, se cambió tratamiento a axitinib.

Discusión

A pesar de su alta vascularización no son comunes las metástasis a la glándula tiroides. Se ha planteado que el microambiente tiroideo con altas concentraciones de oxígeno y yodo limitan el anclaje y posterior crecimiento de células tumorales circulantes (6). En las series clínicas, el principal sitio primario de malignidad registrado es el riñón, seguido de pulmón. Este último, es el sitio más frecuente en las series de autopsia (3).

Las metástasis suelen ser multifocales por autopsia y solitarias en las series clínicas con tamaños <15 mm. Las metástasis de origen renal suelen tener tamaños >15 mm, unilaterales y unifocales (7). En nuestra paciente, se identificaron por ultrasonografía dos lesiones sospechosas, con la corroboración de una neoplasia metastásica de origen renal en la de mayor tamaño con diámetro longitudinal de 25 mm.

La literatura muestra que el tiempo promedio de metástasis a tiroides en pacientes con RCC es 8.8 años (5.0 a 10.3 años), cercano al tiempo descrito para nuestra paciente (7 años). La identificación de metástasis puede ocurrir hasta 20 años de seguimiento después del diagnóstico inicial. La mayoría de los pacientes son asintomáticos o reportan una masa indolora palpable (8). También se ha descrito disfagia, disfonía, dolor cervical, tos, sibilancias y disnea (9,10). Se ha descrito masas con crecimiento rápido que hacen sospechar lesiones tiroideas primarias de alto grado como carcinoma anaplásico (11).

La ultrasonografía no permite distinguir el origen de la lesión usualmente caracterizada como nódulo hipocogénico en un paciente eutiroides (12). El diagnóstico preoperatorio mediante biopsia por aspiración con aguja fina lleva al diagnóstico correcto en el 73.7% de las metástasis evaluadas. En el 24% restante de casos, el diagnóstico puede corresponder erróneamente a neoplasia maligna tiroidea primaria, nódulos foliculares benignos, normal e indeterminada. En RCC, el diagnóstico incorrecto puede presentarse en el 28.6% de los casos. Al igual que en nuestro caso, se recomienda el manejo quirúrgico ante biopsias no diagnósticas y el antecedente de malignidad (13).

Las lesiones metastásicas a la tiroides pueden identificarse como aisladas o estar inmersas en lesiones tiroideas primarias. Metástasis de RCC han sido identificadas en lesiones como adenoma folicular, carcinoma papilar, adenoma y carcinoma oncocíticos (14). Esta situación de coexistencia dificulta el diagnóstico preoperatorio de las lesiones. En nuestra paciente no se documentaron lesiones concomitantes.

La inmunohistoquímica se convierte en la principal herramienta en la identificación correcta de la lesión. TTF-1 es usada para identificar tumores de origen pulmonar y tiroideo. La tinción conjunta para TTF-1 y Tiroglobulina permite confirmar o excluir el origen en los folículos tiroideos de la lesión neoplásica (15). En la paciente, ambas tinciones fueron negativas en la lesión neoplásica y positivas en el tejido tiroideo circundante. La positividad complementaria específica para marcador de RCC, CD10 y anhidrasa carbónica en la lesión neoplásica permitió establecer el origen en células renales.

Se recomienda la tiroidectomía total para prevenir progresión de la enfermedad, aunque en compromiso unilateral se puede plantear la hemitiroidectomía. Tras la cirugía, la supervivencia se calcula en 3.4 a 5.2 años (8,16). La supervivencia sin tiroidectomía puede ser tan corta como 12 meses (17). La principal causa de mortalidad es la enfermedad metastásica generalizada con peor pronóstico si existe compromiso extratiroideo de la lesión identificada (18).

Conclusión

En pacientes con documentación de nódulos tiroideos y antecedente de RCC se debe sospechar enfermedad metastásica. Su confirmación histológica e intervención oportuna puede cambiar el pronóstico oncológico.