

CARCINOMA MEDULAR DEL TIROIDES: REPORTAJE DE LA CASUISTICA DE ANATOMIA PATOLOGICA Y DE ENDOCRINOLOGIA DEL HOSPITAL DR. SALVADOR B. GAUTIER.

* Dr. Miguel A. Logroño Battle
** Dr. Roberto Logroño Di Vanna
*** Dr. Julio César Castillo Vargas
**** Dra. Rocío Acosta

INTRODUCCION

En el año 1951, Horn describió un carcinoma tiroideo caracterizado por la presencia de grupos sólidos de células epiteliales regulares.

En 1955, Hazard y asociados designaron este neoplasma como carcinoma medular y, además, lo definieron clínicamente como una entidad clínico-patológica en el 1959.

Los APUDomas son tumores que se originan de células pertenecientes al sistema APUD. Este concepto nuevo de apenas el año 1974, desarrollado por Pearce agrupa a los neoplasmas cuyas células secretan hormonas, polipéptidos y sustancias como las aminas biógenas, que producen granos de secreción.

Ejemplos de células del sistema APUD son: las células neurosecretorias de las suprarrenales, las células enterocromafínicas del intestino, los melanocitos de la piel y las células parafoliculares "C" del tiroides.

Ejemplos de APUDomas o tumores de origen neurosecretorio son: el feocromocitoma (en las suprarrenales), insulinosas (en el páncreas), el tumor carcinoide (en el tracto gastro-intestinal y respiratorio, el CA a células de avena (en el tracto respiratorio) y en la piel, el carcinoma trabecular o "merckell cell CA". En el tiroides, estos tumores están bien representados por el CA medular.

El CA medular de tiroides es un carcinoma primario que comprende del 5 al 10% de los tumores malignos de esa glándula.

MATERIAL Y METODOS

El departamento de anatomía patológica del Hospital Salvador B. Gautier (IDSS) comenzó a funcionar en octubre de 1953. Desde esa fecha hasta el presente nosotros hemos estudiado casi 35,000 biopsias.

66 tumores malignos del tiroides han sido diagnosticados en el departamento desde su fundación, los que han servido para la elaboración de este trabajo.

De esta casuística, hemos tenido la oportunidad de diagnosticar sólo un caso de carcinoma medular de tiroides (CMT), aunque hemos participado en el estudio histopatológico de otro paciente asegurado padeciendo de CMT,

- (*) Jefe del Departamento de Patología, Hospital Dr. Salvador B. Gautier, Instituto Dominicano de Seguros Sociales (IDSS), Santo Domingo, R.D.
(**) Residente de Patología, Saint Barnabas Medical Center, Livingstone, New Jersey, USA.
(***) Jefe del Departamento de Endocrinología, Hospital Dr. Salvador B. Gautier (IDSS), Santo Domingo, R.D.
(****) Médico del Departamento del Servicio de (Endocrinología), Hospital Dr. Salvador B. Gautier, IDSS, Santo Domingo, R.D.

cuya operación y diagnóstico fue realizada en otra institución hospitalaria de la ciudad.

El propósito fundamental de esta presentación es el de reportar estos dos casos de CMT y el de divulgar algunas de sus características histopatológicas y clínicas.

En razón de que el CMT es una entidad reconocida como tal desde 1959, hemos querido aprovechar la oportunidad para revisar nuestra casuística, tratando de detectar posibles casos de CMT no diagnosticados correctamente. Más adelante haremos comentarios pertinentes a dos casos diagnosticados por nosotros como CA indiferenciado o anaplásico del tiroides.

CASO No. 1

B.M. Femenina de 39 años, consulta en el Departamento de Endocrinología en noviembre de 1986, por masa en tiroides de 9 años, asociada a insomnio, nerviosismo y diarreas. Se palpaba masa en el lóbulo derecho. Gamagrafía con 40% de captación y áreas frías. Se estudió la posibilidad de un hipertiroidismo sub-clínico, pero fue descartado.

En marzo 4/87 se le practica tiroidectomía sub-total derecha; el estudio anatómo-patológico resultó en un carcinoma medular del tiroides con depósitos de amiloide.

Un mes más tarde se le extirpa el resto de la glándula, sin que se identificara tumor contralateral o multicéntrico.

Actualmente la paciente está asintomática, integrada a su trabajo, y en muy buenas condiciones generales.



FIG. No. 1. Aspecto macroscópico del CMT No. 33156. Se aprecia un tumor sólido, ovoideo, encapsulado, de un color marrón claro y grisáceo, que midió 4 cm. en diámetro mayor y pesó 28 G.

CASO No. 2

C.N. Femenina de 49 años en el 1982 cuando consulta por vez primera en el H.S.B. Gautier, referida de San Cristóbal con diagnóstico de bocio nodular de 1.3 años de evolución, con pruebas de función tiroidea normales. Gamagrafía mostrando área fría en polo superior izquierdo, y el tratamiento no había modificado el tamaño del nódulo.

La paciente regresa en julio de 1983, con historia de

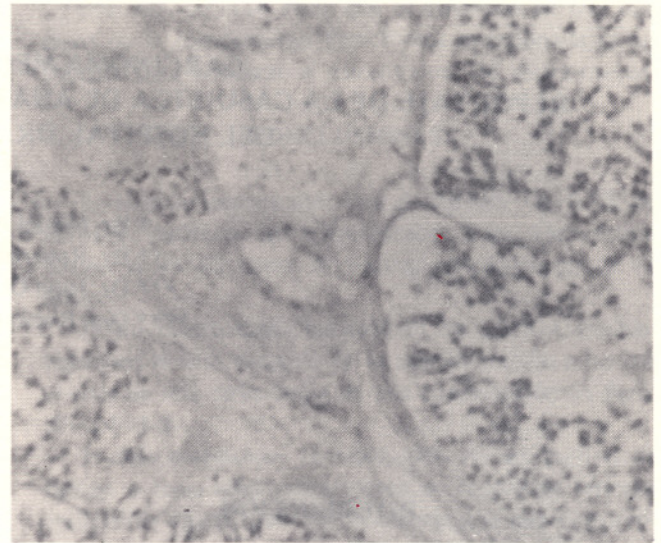


FIG. No. 2. Vista microscópica del CMT formado por células esféricas, poligonales o fusiformes, con cierta disposición trabecular, y moderada cantidad de estroma hialino que contiene amiloide.

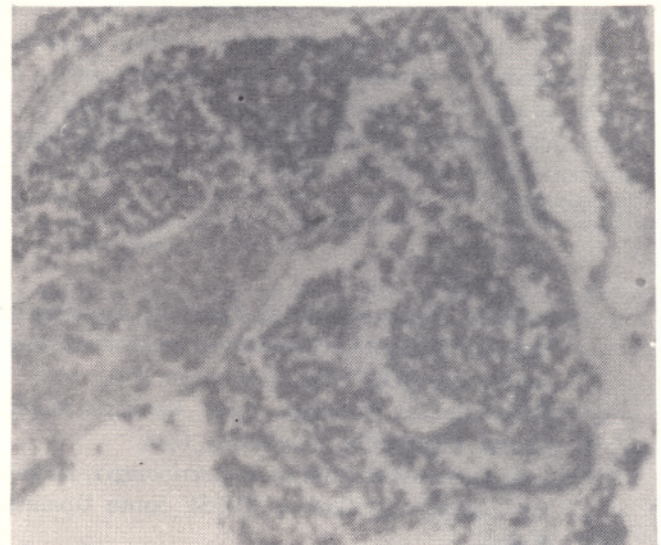


FIG. No. 3. Tinción del CMT con coloración especial de inmunoperoxidasa para tiro-calcitonina, la que resultó positiva.

haber sufrido tiroidectomía parcial en mayo de 1983, en el Hospital Luis E. Aybar, con diagnóstico anatomopatológico de CARCINOMA MEDULAR DEL TIROIDES.

Admitida con fines de completar tratamiento y darle seguimiento.

Un rastreo con yodo 131 mostró permanencia del lóbulo derecho sin presencia de tejido tiroideo ectópico.

Se re-interviene en agosto de 1983 sin que se reconozca tejido tumoral residual ni contralateral.

En agosto de 1984 la paciente estaba asintomática y sin recidiva.

FORMAS DE PRESENTACION DEL CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

1. Forma esporádica, no familiar.
2. Formas familiares hereditarias (transmisión autosómico-dominante):
 - A) Forma asociada al síndrome de neoplasias endocrinas múltiples (tipo MEN-IIa), el que incluye:
 - Carcinoma medular de tiroides.
 - Feocromocitoma.
 - *Hiperplasia y/o adenoma de paratiroides.
 - *También conocido como Síndrome de Sipple.
 - B) Forma asociada al síndrome de neoplasias endocrinas múltiples (tipo MEN-IIb), que puede incluir:
 - Carcinoma medular de tiroides.
 - Feocromocitoma.
 - Neuromas múltiples (de lengua, labios, párpados).
 - Ganglioneuromatosis del sistema gastrointestinal.
 - Apariencia marfanoide (extremidades largas y delgadas, anomalías esqueléticas y escaso tejido graso corporal).
 - C) Forma familiar-hereditaria no asociada a síndrome alguno.

HALLAZGOS PATOLOGICOS

El CMT, caso No. 1, era de consistencia discretamente firme, de color marrón claro exhibiendo en algunas zonas color grisáceo y un punteado rojizo de aspecto petequeal, así como algunas estrías blanquecino-grisáceas. Su forma era ovoidea y se encontraba totalmente rodeado por una delgada cápsula conectiva, lo cual ha sido infrecuentemente reportado—, dando la impresión diagnóstica de una lesión adenomática, particularmente por proceder de un solo lóbulo, el derecho, del tiroides.

El tumor era unicéntrico y además se comprobó que no afectaba la totalidad de la glándula ni se asociaba a lesiones típicas de bocio nodular. Debemos señalar que en su forma hereditaria-familiar, el CMT tiende a ser multicéntrico y afecta ambos lóbulos de la glándula.

El neoplasma midió 4 cm. en diámetro mayor y pesó 28 G. Por lo general, el CMT mide de 2-3 cm. en diámetro,

pero en la forma esporádica puede alcanzar un mayor tamaño, debido a que su descubrimiento suele ser tardío.

La cápsula del tumor lucía intacta y sin adherencias a las estructuras circunvecinas. Tampoco pudo advertirse, macroscópicamente, tejido tumoral en las venas de la cápsula de la lesión.

HALLAZGOS MICROSCOPICOS

Microscópicamente, el elemento celular tumoral del CMT puede variar desde formas esféricas y poligonales hasta formas fusiformes, las que pueden coexistir en el mismo tumor. En nuestro caso, la mayoría de las células eran poligonales y, en menor cantidad, observamos células esféricas y fusiformes, las que se agrupaban en nidos sólidos y en algunas áreas se disponían en forma trabecular. Pudimos también apreciar bastante uniformidad en la morfología y el tamaño celular tumoral.

El estroma conectivo de soporte es muy abundante, con una densidad variable y aspecto hialino generalizado, el cual contiene sustancia amiloide, tal como pudimos demostrar con la coloración específica de violeta de metilo.

En forma casi invariable, el CMT contiene amiloide en cantidades variables. El amiloide puede también ser demostrado en las metástasis del tumor, lo cual es de fundamental importancia en la diferenciación del CMT de otros carcinomas primarios del tiroides que no producen esa sustancia.

La sustancia amiloide no teñida es autofluorescente y si se trata con tioflavina T, la fluorescencia se hace intensa. Al colorear con violeta de metilo el amiloide exhibe metacromasia y con la de azul de alcian también ocurre tinción del mismo.

Cuando se usa la tinción de P.A.S., el amiloide tiñe de morado débil y con la de rojo congo tiñe rojizo con birefringencia y dicroísmo.

Este caso fue enviado en consulta al departamento de patología del Saint Barnabas Medical Center, donde fue teñido con el rojo congo, de manera positiva, y además, con la coloración inmunohistoquímica para identificar la calcitonina, específica para CMT, la cual resultó positiva también.

La amiloidosis del CMT es de tipo primario (idiopática); nunca ha sido reportada la asociación de CMT con una amiloidosis secundaria. Tampoco ha sido reportada la producción de amiloide por ningún otro carcinoma tiroideo primario.

Según algunos autores, la producción de amiloide en estos neoplasmas es debida a la presencia de niveles elevados de ácido mucopolisacárido en las células tumorales, la que se deposita en el estroma.

Una neoplasia conocida como MIELOMA MULTIPLE o PLASMOCITOMA, en su forma solitaria, es el único otro tumor que puede asociarse a depósitos de amiloide, pero no existe la más mínima semejanza en el aspecto micros-

cópico que pudiere suscitar la más mínima confusión en el diagnóstico del CMT.

En algunas ocasiones, el aspecto microscópico del CMT puede semejar el de los tumores carcinoides, los insulinomas malignos y aún el de las células "en avena", de los llamados "oat cell CA" de pulmón. Otros CMT pueden imitar la histología de los paragangliomas y, cuando sus células se disponen en empalizada, a los neurileomas o schwannomas.

Cuando la fijación del tejido tumoral del CMT es pobre, puede existir una disposición pseudo-papilar. Aunque algunos CMT pueden presentar microacinos ocasionales, éstos usualmente no contienen coloide.

Salvo algunos reportes excepcionales como los de Lawrence N. Parker y colaboradores, estos tumores ocurren como carcinomas sólidos, alveolar o trabecular, sin que se observe su combinación con los hallazgos clásicos de los carcinomas tiroideos mixtos, de tipo papilar, folicular o indiferenciado.

El citoplasma de las células tumorales del CMT es finamente granular y eosinófilo. Los núcleos son hipercromáticos y algo pleomórficos; la actividad mitótica es usualmente discreta, lo que ocurrió en nuestro caso.

Otro hallazgo presente en nuestro caso y que ha sido bien descrito, fue el de focos múltiples de calcificación, que no poseen la disposición laminada que caracteriza a los cuerpos de psamoma. Estos últimos son un hallazgo frecuente de los carcinomas papilíferos del tiroides.

DISCUSION CLINICA

Se ha descrito que el CMT puede ocurrir en pacientes con edades de menos de 1 año hasta los 79 años, con un promedio de 50 años.

Las mujeres son más frecuentemente afectadas en una proporción variable que en algunas estadísticas duplica a la del sexo masculino, aunque otros autores reportan una incidencia ligeramente mayor en varones.

Luego de diagnosticado histo-patológicamente, el curso clínico de esta neoplasia maligna es variable, pudiendo durar el paciente desde pocos meses hasta 25 años.

Aunque el tumor es de crecimiento relativamente lento y suele tener un curso crónico, al momento del diagnóstico pueden haber metástasis a través de los vasos linfáticos y sanguíneos y también extensión directa a estructuras vecinas, tales como tráquea, laringe y esófago.

No existe una correlación firme entre los hallazgos histopatológicos y el curso clínico y pronóstico de la neoplasia. Actualmente se le otorga una gran importancia al grado de coloración del CMT a la coloración inmunológica de calcitonina, señalándose que cuando el tumor tiñe intensa y homogéneamente a la coloración anticalcitonina, el pronóstico es mucho más favorable que cuando la tinción

ocurre débilmente, lo cual se atribuye al mejor o peor grado de diferenciación celular del tumor.

Otros autores mencionan su impresión de que cuando el CMT está constituido predominantemente por células fusiformes, exhibiendo frecuentes zonas de necrosis y mitosis, se asocian a un pronóstico pobre.

Es frecuente que los CMT hagan metástasis a los ganglios linfáticos de las cadenas cervical y supracervical; a veces las metástasis pueden ser bilaterales. En otras ocasiones éstas tienen lugar en los ganglios linfáticos mediastínicos o para-aórticos, a hueso o a vísceras tales como pulmón, hígado y suprarrenales.

Diarrea es un hallazgo clínico frecuente en estos pacientes. Esta se atribuye a los niveles circulantes de prostaglandinas y de calcitonina en los pacientes con CMT. En los dos casos que reportamos, ésta fue reportada a los clínicos por ambos pacientes.

La calcitonina —hormona reguladora de calcio, secretada por las células parafoliculares "C" del tiroides— que se encuentra elevada en el suero y tejidos de los pacientes con CMT, no sólo parece ser responsable de la diarrea en estos casos, sino también en la producción de amiloide.

SUMARIO

Dos casos raros de carcinoma medular del tiroides son reportados, uno de los cuales (caso No. 33156, Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Dr. Salvador B. Gautier, IDSS), fue autenticado a través de una consulta con los miembros del Departamento de Anatomía Patológica del SAINT BARNABAS MEDICAL CENTER, de N.J., donde le practicaron una coloración de rojo congo para amiloide —que dio positiva—, y además fue teñido con la coloración inmunohistoquímica para identificar la CALCITONINA, específica para el CMT, la cual resultó igualmente positiva.

Los hallazgos clínicos, radiográficos y patológicos son presentados y discutidos brevemente. Creemos que estos dos casos de CMT son los primeros reportados en la República Dominicana.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- "Tumors of the Thyroid Gland". By William A. Meissner, M.D., and Shields Warren, M/D. Atlas of Tumor Pathology. Second Series. Fascicle 4. The Armed Forces Institute of Pathology, 1969.
- "The Pathologic Basis of Disease". By Robbins, Cotran and Kumar. 3rd edition, 1984. The Saunders Co.
- "Advances in the Diagnosis and Treatment of Medullary Thyroid Carcinoma". By Michael Brunt, M/D and Samuels A. Wells, M.D. Surgical Clinics of North America. Vol. 67, No. 2, April 1987.
- "Medullary Carcinoma of the Thyroid: An Immunocytochemical

- and Histochemical Study of 25 cases using eight Separate Markers". *Cancer* 56 : 2481-2491, 1985.
- "Cytologic Diagnosis of a Medullary Carcinoma of the Thyroid by Sevier-Munger Silver Staining and Calcitonin Immunocytochemistry". By Jonas Rastad, M.D., PhD et al. The International Academy of Cytology-Acta Cytologica January-February 1987.
- "Immunoreactive Calcitonin in Amyloid Fibrils of Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland". By M. Butler, MPhil, MIBiol. and Santanu Khan, Bsc, MB, Pathology Laboratory Medicine. Vol. 110, July 1986.
- "Early Diagnosis and Treatment of Medullary Thyroid Carcinoma". By Samuel A. Wells, M.D. et al. *Archives of Internal Medicine*. Vol. 145. July 1985.
- "Familial Medullary Thyroid Carcinoma without Associated Endopathies: A Distinct Clinical Entity". By J.R. Farndon et al. *British Journal of Surgery*. Vol. 73, 278-281, April 1986.
- "Ultrasound Diagnosis of C-Cell Carcinoma of the Thyroid". By Wolf B. Schwerek, M.D., Rudolph Grun, M.D., Robert Wahl, M.D. *Cancer* 55 : 624-630, 1985.
- "Medullary Carcinoma of the Thyroid: Papillary and Pseudopapillary Patterns". By Samuel Glasgow, M.D., Edwin N. Beckman, M.D. and Michael Witkin, M.D. *Southern Medical Journal*. Vol. 80, No. 4, April 1987.
- "Disseminate Calcitonin-Poor Medullary Thyroid Carcinoma in a patient with Calcitonin-Rich Primary Tumor". By John M. Ruppert, B.A., Joseph C. Eggleston, M.D. et al. *The American Journal of Surgical Pathology* 10 (7): 513-518, 1986.
- "Synaptophysin and Neurofilament Proteins as Markers for Neuroendocrine Tumors". By Markku Miettinen, M.D. *Archives Pathology Laboratory Medicine*. Vol. III, Sept. 1987.
- "Synaptophysin: A New and Promising Pan-Neuroendocrine Marker". By Victor E. Gould, M.D. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. Vol. 111, Sept. 1986.
- "Synaptophysin: A New Marker for Pancreatic Neuroendocrine Tumors". By G. Chejfec, M.D., et al. *American Journal of Surgical Pathology* 11 (4): 241-247, 1987.
- Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases*. By Leopold G. Koss. Vol. Two. Third edition. Pag. 1035-1036. 1979.
- Carcinoma of the Thyroid with a Mixed, Medullary, Papillary, Follicular and Undifferentiated Pattern*. By Lawrence N. Parker, M.D., et al. *Archives of Internal Medicine*. Vol. 145, August 1985.
- Paraneoplastic Opsoclonus-Myoclonus Association with Medullary Thyroid Carcinoma and Review of the Literature*. By Edward Dropcho, M.D., et al. *Archives of Neurology*. Vol. 43. April 1986.
- Identification of Calcitonin and Calcitonin Gene Related Peptide Messenger Ribonucleic Acid in Medullary Thyroid Carcinomas by Hybridization Histochemistry*. By J.D. Zajac et al. *Journal of Clinical Endocrinology*. Vol. 62, No. 5, Jul 1985.
- Technetium - 99m (V) DMSA in the Imaging of Medullary Thyroid Carcinoma*. By J. Clarck, M.D., et al. *The Journal of Nuclear Medicine*. Vol. 28, No. 2, Feb. 1987.
- Pathology*. By W.A.D. Anderson, M.D., et al. Sixth edition, 1971. The C.V. Mosby Company.
- Evan's Histological Appearances of Tumours*. By David J.B. Ashley. Third edition, 1978. Churchill-Livingstone.
- Neuroendocrine Carcinoma (Trabecular Carcinoma) of the Skin with Ectopic ACTH Production*. By Hiroshi Iwasaki, M.D. et al. *Cancer* 48 : 753-756, 1981.
- A Cutaneous APUDoma or Merckell Cell Tumor*. By C. De Wolf-Peeters, M.D. et al. *Cancer* 46 : 1810-1816, 1980.
- Medullary (Solid) Carcinoma of the Thyroid: A Clinico Pathologic Entity*. By John B. Hazard, M.D. et al. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol. 19, Pag. 152-161. 1959.