

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES.
ESTUDIO HISTOLOGICO, INMUNOCITOQUIMICO
Y ULTRAESTRUCTURAL.

Alfonso Avila Mayor*, **Jorge García Tamayo**** y **Blanca de Rodríguez****

** Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. ** Instituto Anatómico Patológico, Universidad Central de Venezuela, Apartado 50647, Caracas, Venezuela.*

RESUMEN

Se evaluaron siete carcinomas medulares de tiroides que por ultraestructura evidenciaron gránulos neurosecretorios de 100-200 nm en el citoplasma de las células tumorales. Con técnicas de inmunoperoxidasa, en tres casos se demostró fuerte positividad para calcitonina y antígeno carcinoembrionario. En un caso de apariencia mixta papilar-folicular, se observó reactividad para la calcitonina en estructuras de arreglo papilar y negatividad en estructuras foliculares. El antígeno carcinoembrionario fue negativo. Las reacciones de inmunoperoxidasa fueron negativas en un caso que no mostró depósitos amiloides pero sí gránulos neurosecretorios. Casos con reactividad inmunohistoquímica negativa, ausencia de amiloide y demostración ultraestructural de gránulos los consideramos carcinomas medulares atípicos. El carcinoma medular del tiroides se asocia frecuentemente al síndrome de neoplasia endocrina múltiple y tiene morfología y producción hormonal variables. En su evaluación integral, la histología convencional debe complementarse con estudios inmunocitoquímicos y ultraestructurales.

INTRODUCCION

El carcinoma medular del tiroides es una variedad rara de cáncer tiroideo, con una incidencia del 7 al 10% (6, 16, 30, 49). Su histogénesis se relaciona con las células parafoliculares o células C (12, 16, 27), que en conjunto con la serie cromafínica se han agrupado bajo el término de **sistema endocrino disperso** o **sistema APUD** (38). El carcinoma medular además de segregar calcitonina (21, 51) puede producir ACTH (23, 30), histaminasa (13, 23), prostaglandinas (51), 5-hidroxitriptamina, kalikreina y antígeno carcinoembrionario (6), y clínicamente puede asociarse al síndrome de carcinoide (24, 34), síndrome de Cushing o al síndrome de **neoplasia endocrina múltiple** (6, 26). El aspecto histológico del carcinoma medular ha sido bien caracterizado en su forma más clásica pero su diagnóstico puede hacerse difícil por la presencia de arreglos foliculares, imágenes papilares o el predominio de elementos fusiformes o anaplásicos con escaso o ningún amiloide (5, 32). La demostración de reactividad para calcitonina y antígeno carcinoembrionario con la técnica de inmunoperoxidasa así como la demostración a nivel estructural de los gránulos neurosecretorios característicos de las células C, han demostrado ser de gran utilidad diagnóstica (10, 14, 19, 32, 46). El objeto de este trabajo es tratar de evaluar en conjunto métodos histológicos convencionales, técnicas de inmunoperoxidasa y estudio ultraestructural combinados para el diagnóstico del carcinoma medular del tiroides.

MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron para revisión 20 carcinomas tiroideos de los cuales se habían procesado muestras para estudio ultraestructural en la sección de microscopía electrónica del Instituto Anatómico-Patológico de la Universidad Central de Venezuela. En un primer grupo forman parte del presente estudio, 7 casos que evidenciaron gránulos neurosecretorios al nivel ultraestructural y cuyo diagnóstico se consideró compatible con carcinoma medular. El estudio de otro grupo de carcinomas de tiroides es motivo de reporte separado.

Métodos Histológicos Convencionales.

Los cortes histológicos de los tumores fueron teñidos con la técnica rutinaria de hematoxilina-eosina (H-E) y con tinciones de rojo Congo para amiloide, y de Fontana-Masson y Grimelius para gránulos argentaafínicos y argirófilos respectivamente.

Técnicas de Inmunoperoxidasa.

Se practicaron las técnicas para calcitonina y antígeno carcinoembrionario (ACE). Cortes de 5 micras fueron secados en estufa a 60° durante 30 minutos, desparafinados y deshidratados en alcoholes. Posteriormente se colocaron en solución metanol-peróxido de hidrógeno, por 20 minutos, para bloquear la peroxidasa endógena y se lavaron en agua destilada. Las láminas fueron colocadas en cámara húmeda con suero normal de cochino por 15 minutos, para eliminar la coloración de fondo. Se añadieron 2-3 gotas de calcitonina y antígeno carcinoembrionario separadamente, incubando en cada caso durante 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente, las muestras fueron lavadas con buffer tris-salino y se colocaron 2-3 gotas de IgG como anticuerpo de combinación o puente, durante 30 minutos. Después de lavado en buffer tris-salino se añadieron 2-3 gotas de peroxidasa-antiperoxidasa durante 30 minutos, a temperatura ambiente. Después de lavar con tris-salino, se añadió diaminobencidina (DAB) peróxido por 3-5 minutos. Previo lavado con agua destilada se contratiñó con hematoxilina (1 minuto) y finalmente se practicó lavado en agua, deshidratación, aclaramiento con xilol y montaje en Permount.

Método Ultraestructural.

Pequeños fragmentos de tejido tumoral fijados previamente en glutaraldehído o formol tamponado, fueron lavados en buffer cacodilato, pH 7,2 y 4°C de temperatura y post-fijados en tetraóxido de osmio al 2% durante 1 hora. Posteriormente el material fué deshidratado en alcoholes de concentraciones crecientes y en óxido de propileno e incluidos en una mezcla de epon-araldita. Cortes de una micra de espesor teñidos en azul de toluidina se examinaron con microscopía de luz. Cortes ultrafinos fueron colocados en rejillas de cobre, contrastadas con acetato de uranilo y citrato de plomo y examinados en un microscopio electrónico de transmisión Hitachi H-500.

RESULTADOS

CASO N° 1.

Paciente femenino de 18 años de edad, con historia de aumento progresivo de volumen de la región tiroidea desde 5 años antes y a quien clínicamente le demostraron nódulos tiroideos isocaptantes. Macroscópicamente se observó un nódulo tumoral circunscrito, de 2.5 cms. de diámetro, de color pardo grisáceo y consistencia elástica. Histológicamente el tumor estaba constituido por masas tumorales sólidas, dispuestas for-

formando grandes lóbulos circunscritos por bandas colágenas, con células poligonales, frecuentemente voluminosas, núcleos redondeados y abundante citoplasma eosinofílico (Fig. 1). Otras porciones estaban consti-

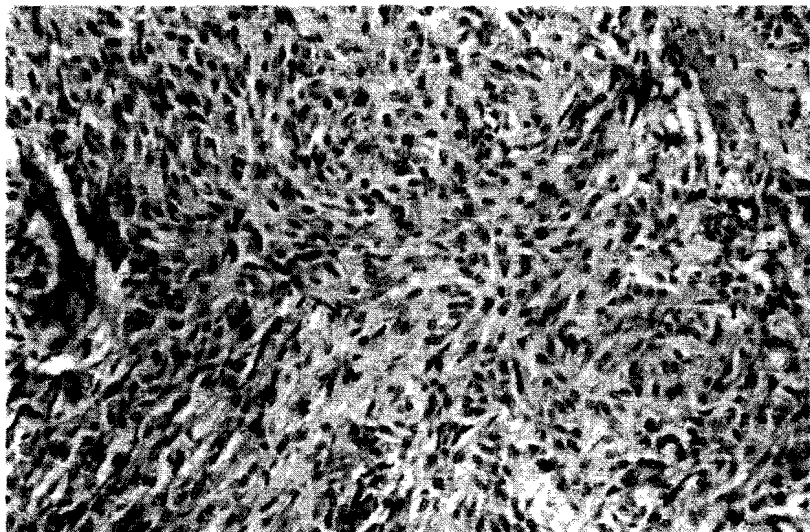


Fig. 1.— Carcinoma medular del tiroides. Area sólida con células poligonales de abundante citoplasma y discreto pleomorfismo nuclear. (H-E) x 180.

tuidas por células más pequeñas, de aspecto fusiforme y con mayor pleomorfismo nuclear, observándose masas de tejido tumoral extendidas entre los folículos tiroideos de zonas contiguas. Aisladamente se observaron concreciones calcificadas y en el estroma se demostraron abundantes depósitos amiloideos (Fig. 2). En las preparaciones de inmunoperoxidasa se observó fuerte actividad enzimática para la calcitonina y el antígeno carcinoembriónico (Fig. 3). La tinción de Fontana-Masson fué negativa para gránulos argentaafínicos y la tinción de Grimelius demostró finos gránulos argirófilos.

CASO N° 2.

Paciente masculino de 61 años de edad, cardiópata e hipertenso que consultó por exoftalmos, anasarca, pérdida brusca de la voz y debilidad de miembros inferiores. En el examen físico se demostró nódulo duro de 4x3 cms. adherido a planos profundos, en el lado derecho del cuello y el gammagrama mostró tiroides hiperplásico con nódulo hipocaptante en el lóbulo derecho. Con los diagnósticos de hipertiroidismo, síndrome de

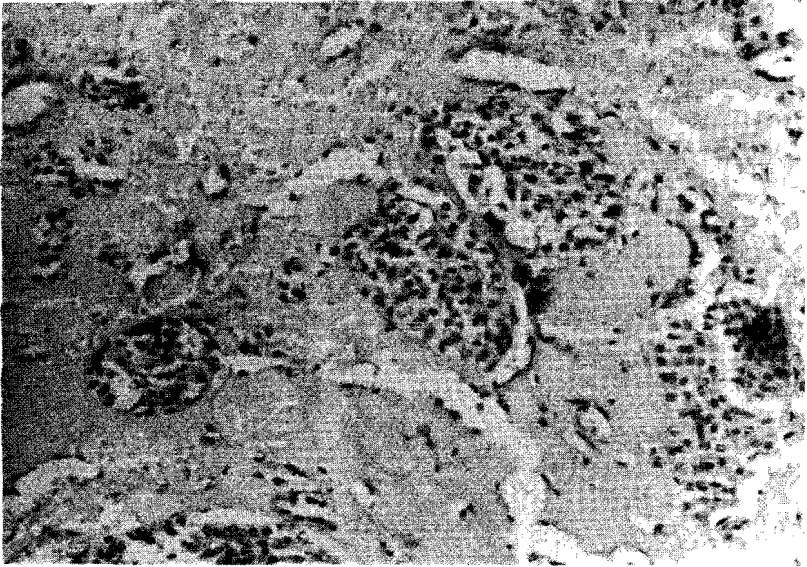


Fig. 2.— Islotes celulares de varios tamaños colocados en un estroma amiloideo abundante. (H-E) x 180.

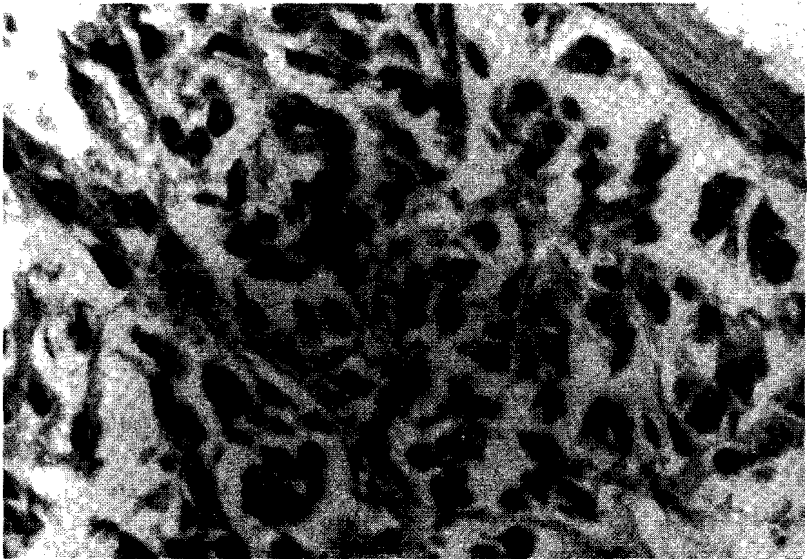


Fig. 3.— Preparación de Inmunoperoxidasa que demuestra actividad enzimática para calcitonina, x 400.

Cushing y adenomatosis endocrina múltiple se practicó tiroidectomía, muriendo el paciente después de una evolución tórpida. El tejido tiroideo

midió 2,5x2x1 cms. y macroscópicamente mostró en la superficie de corte, áreas lobuladas amarillentas. Histológicamente el tumor estaba constituido por masas organoides de tamaños variables y separadas por finos septos conectivos. Los núcleos eran frecuentemente hiper cromáticos y el citoplasma acidofílico. En pequeñas áreas, las células mostraban contornos fusiformes, observándose tejido tumoral infiltrando la cápsula y parénquima tiroideo vecino. En algunos vasos sanguíneos se demostraron trombos tumorales y focalmente el estroma mostró depósitos amiloideos. Con técnicas de inmunoperoxidasa para calcitonina y antígeno carcinoembriónico, las células mostraron positividad.

CASO N° 3.

Paciente masculino de 15 años de edad, con tumoración laterocervical izquierda, de 8 meses de evolución, y nódulo palpable en el lóbulo izquierdo del tiroides, no captante del I-131. Macroscópicamente se demostró nódulo rosado de 2 cms. de diámetro, de consistencia firme y que mostraba al corte áreas induradas, blanquecinas. Histológicamente se demostró un estroma fibrocolágeno denso y abundante, con depósitos de amiloide y masas tumorales comprimidas, con células fusiformes, de citoplasma eosinofílico y núcleos hiper cromáticos. Las preparaciones de inmunoperoxidasa mostraron fuerte positividad para calcitonina y antígeno carcinoembriónico.

CASO N° 4.

Paciente de 42 años de edad, que consultó por aumento de volumen en la región lateral e inferior derecha del cuello, con masa palpable en esa región. El gammagrama tiroideo mostró nódulo no captante en el lóbulo derecho. Macroscópicamente el tiroides midió 7x4x3 cms. y pesó 35 grs. El lóbulo derecho, de mayor tamaño, era abollonado, grisáceo y de consistencia blanda. Histológicamente se demostró un tumor parcialmente encapsulado, con masas de células neoplásicas dispuestas en un arreglo papilar, con núcleos redondos u ovals y citoplasma acidofílico. Intercaladas entre las estructuras papilares se demostraron estructuras foliculares, simples o complejas, con células de núcleos claros y escaso material rosado en las luces. En el estroma del tumor no se demostró amiloide y las técnicas de inmunoperoxidasa demostraron positividad para calcitonina en las células con arreglo papilar, mientras que las estructuras foliculares fueron negativas. Las preparaciones para antígeno carcinoembriónico fueron negativas.

CASO N° 5.

Paciente femenino, de 32 años de edad, que consultó por presentar nódulo tiroideo, nerviosismo, temblor y diarrea. El gammagrama tiroideo demos-

tró nódulo de 5 cms. hipercaptante en el lóbulo derecho y nódulo de 3 cms. hipocaptante en el lóbulo izquierdo. Se practicó tiroidectomía total y al examen macroscópico mostró nódulo tumoral blanquecino en el lóbulo derecho y área central blanco-amarillenta con zona fibrosa en el lóbulo izquierdo. Se hizo el diagnóstico de síndrome de Sipple y nueva intervención quirúrgica demostró feocromocitoma bilateral y tumor metastásico hepático. Las suprarrenales mostraron masas ovoides parcialmente encapsuladas, de 500 y 700 grs. respectivamente, constituidas por tejido pardo, heterogéneo con áreas espongiiformes. En uno de los tumores se vieron quistes con líquido seroso turbio y focalmente se demostraron remanentes dispersos de corteza suprarrenal atrófica. La cuña de hígado mostró un nódulo circunscrito subcapsular de 0.5 cms. de diámetro, con centro reblandecido. Microscópicamente las lesiones de suprarrenales correspondieron a un feocromocitoma muy vascularizado, arreglado en mosaicos de células grandes, pleomórficas y que contenían pigmento pardo granular o glóbulos hialinos. En la cuña hepática se observó nódulo hialino constituido por tejido amorfo, poco celular y eosinofílico, rodeado por escasos grupos de células epiteliales tumorales. La tinción de rojo Congo demostró amiloide polarizable. La paciente fué egresada para control quimioterápico por consulta externa, pero posteriormente se demostraron lesiones osteolíticas en el cráneo, costillas, articulación sacroilíaca y fémur derecho.

CASO N° 6.

Paciente femenino de 24 años de edad, que en febrero de 1978 presentó fiebre, dolor articular y aumento de volumen del cuello. En Abril se acentuó la sintomatología con crecimiento más rápido y dolor en el cuello. El gammagrama tiroideo mostró captación a las 24 horas, en el límite inferior normal, con nódulo no captante en la mitad inferior de la glándula tiroides. La radiología del torax mostró sombra en el compartimiento anterior y superior del mediastino y una biopsia por punción realizada en Septiembre fué reportada como compatible con carcinoma medular. Evaluada en la clínica de tiroides se sugirió el diagnóstico de hemangiopericitoma contra carcinoma medular. El exámen físico del cuello mostró tumoración difusa a nivel tiroideo, dura y fija a planos profundos que infiltraba ambos lóbulos del tiroides, tráquea y músculos y se insinuaba en el mediastino anterior. Se practicó biopsia incisional que mostró tumor sólido constituido por trabéculas, islotes y masas organoides de células neoplásicas separadas por septos fibrocolágenos con abundantes vasos sanguíneos de paredes finas y luces dilatadas. La coloración de rojo Congo y las preparaciones para calcitonina y antígeno carcinoembrionario fueron negativas. La tinción de Fontana-Masson fué negativa y la tinción de Grimelius fué debilmente positiva. La paciente reingresó en Septiembre de

1981 con una tumoración ulcerada en la piel del cuello que histológicamente mostró características similares.

CASO N° 7.

Correspondió a paciente de sexo femenino, de 57 años de edad, hospitalizada en otra institución y de quien se recibieron preparaciones de (H-E) y muestras de tejido para proceso y estudio con el microscopio electrónico. Macroscópicamente el tumor tiroideo correspondió a nódulo oval y amarillento, de 2x1.5 cms. Histológicamente el tumor estaba constituido por masas celulares neoplásicas poliédricas, que mostraban frecuentes núcleos hipercromáticos e infiltraban el parénquima tiroideo vecino. En áreas centrales se demostraron cambios hialinos y depósitos de material amiloide.

Hallazgos Ultraestructurales.

En todos los casos se observó que los tumores estaban constituidos por células que presentaban criterios ultraestructurales de la célula C, mostrando gránulos citoplasmáticos neurosecretorios de 100-200 nm (Figs. 4 y 5), con núcleo central electrón-denso y membrana limitante externa. Los

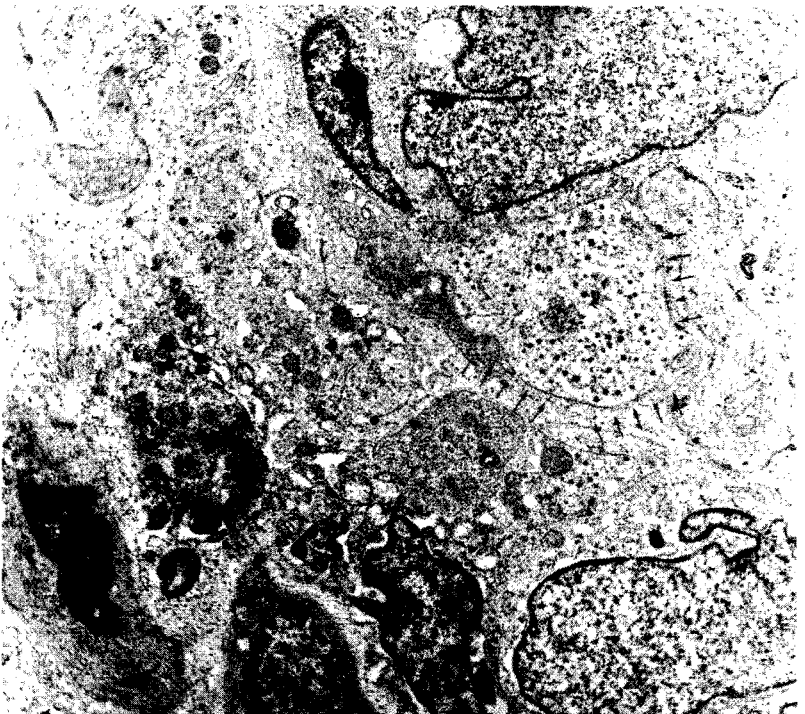


Fig. 4.— Células tumorales del caso 6. Las flechas señalan masa citoplasmática con numerosos gránulos neurosecretorios. M.E. x 1.700.

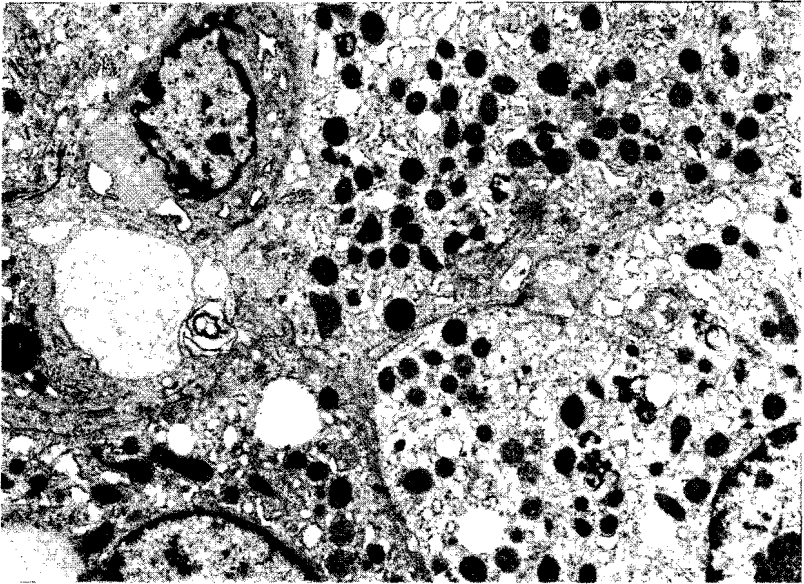


Fig. 5.— Caso 5. Características ultraestructurales de células C. En el citoplasma hay abundantes gránulos neurosecretorios. Se observa núcleo central denso y moderado polimorfismo. M.E. x 3.000.

gránulos frecuentemente estaban dispuestos alrededor del aparato de Golgi prominente. El retículo endoplasmático era bien desarrollado, y se demostraron sistemas de microfilamentos y microtúbulos, lámina basal, mitocondrias y vesículas dilatadas. No se observaron microvellosidades o desmosomas. Los núcleos fueron irregulares o indentados, mostraron nucleolos prominentes y en algunos casos se observó una cisterna perinuclear dilatada. Frecuentemente se demostró estroma abundante con masas de material fino tipo apud-amiloide y fibras colágenas de 64 Å de periodicidad (Fig. 6).

DISCUSION

El carcinoma medular del tiroides es una neoplasia de moderado grado de malignidad, algo más común en hombres que en mujeres (30). Se han reportado casos de carcinoma medular con arreglo papilar (25) y se han descrito carcinomas con estroma amiloideo y arreglo celular mixto, papilar y folicular o folicular puro, algunos de los últimos con reacción negativa para la calcitonina y gránulos demostrables por ultraestructura (5, 40, 48). Nuestros casos demostraron características macro y microscópicas descritas en el carcinoma medular (6, 7, 16, 51). El caso 4 presentó un arreglo mixto papilar y folicular y en contraste con los casos mencionados, no



Fig. 6.— Estroma tumoral con masa fibrilar fina de Apud-amiloide y fibras colágenas de 64 A° de periodicidad, M.E. x 9.000.

demonstró depósitos de amiloide y la reacción para la calcitonina fué positiva en las estructuras papilares. Con el microscopio electrónico se demostraron gránulos neurosecretores. En algunos de los tumores se observaron focos de calcificación. Si bien se han descrito depósitos calcificados en carcinomas medulares del tiroides, pocos casos han mostrado verdaderos cuerpos de psamoma (6, 17) lo que es frecuente en el carcinoma papilar (22). En 6 de nuestros casos y en la metástasis de 1 de ellos, se demostró material amiloide intersticial positivo para el rojo Congo y con dicroísmo a la luz polarizada. Williams (50) demostró amiloide en 67 carcinomas medulares y sus metástasis y Hazard (16) lo reportó en todos sus casos. El amiloide es producido por las células tumorales del carcinoma medular y esto se traduce morfológicamente por un aspecto plasmocitoide de las mismas (1). Un menor contenido de amiloide ha sido descrito en los tumores con predominio de células fusiformes (17). En ausencia del mismo, el arreglo variable del crecimiento tumoral origina problemas diagnósticos y puede plantear las posibilidades de paraganglioma o feocromocitoma o cuando predomina un estroma fibroso con escasos nidos celulares, simular un tumor carcinoide (17, 28, 37). El amiloide del carcinoma medular tiñe igual que el amiloide usual, pero se ha sugerido que es un tipo diferente (2, 17) que semeja al amiloide del tumor de los islotes del páncreas y que fué denominado apud-amiloide por Pearse (38). Esta sustancia se caracterizaría por la ausencia de triptófano y tirosina y por no tener autofluorescencia. En algunos casos de carcinoma folicular del tiroides se ha demostrado amiloide (40, 48). Nosotros tuvimos la oportunidad de examinar un caso

de carcinoma indiferenciado de células gigantes y fusiformes que mostró material amiloide positivo para el rojo Congo, con dicroismo a la luz polarizada. Existen reportes de variantes anaplásicas de carcinoma medular (32, 36) pero el caso no fué incluido en esta categoría al considerar con otros autores (5, 37, 48) que la presencia de amiloide es un criterio de por si insuficiente para establecer la histogénesis de un tumor tiroideo y porque las preparaciones de inmunoperoxidasa para calcitonina y antígeno carcinoembriónico fueron negativas y no se observaron definitivos gránulos neurosecretores con el microscopio electrónico.

Ultraestructuralmente se demostraron en nuestros casos características de las células C (1, 3, 21, 33). La correcta identificación de los gránulos neurosecretores debe tomar en cuenta no solo su tamaño individual sino su frecuencia en número suficiente de células y su relación con las organelas y complejos de Golgi, sitio de su producción (14), ya que otras estructuras, entre ellas lisosomas y gotas lipídicas presentes frecuentemente en otros tipos de carcinomas tiroideo pueden simular la ultraestructura de estos gránulos (14, 21). Un criterio importante tomado en cuenta para mantener el caso 6 dentro del grupo de los carcinomas medulares fué la demostración de gránulos neurosecretores en el citoplasma de las células tumorales. Es interesante anotar que recientemente Marcus y colaboradores (29) además de gránulos neurosecretores, demostraron con el microscopio electrónico, melanosomas en diferentes estadios de maduración en un carcinoma medular productor de calcitonina. El carcinoma medular del tiroides se relaciona en su histogénesis con las células parafoliculares (16, 27, 51) originadas de la cresta neural y del cuerpo último-branquial, estructura que se asocia a su vez con la cuarta bolsa faríngea (14). Estas células, descritas por primera vez por Nonidez en 1953 en el tiroides del perro y denominadas células C por Pearse (38) son difíciles de demostrar (12). En un estudio de 326 tiroides humanos fueron detectadas en 2 casos (12) mientras en otro (17) se vieron pocas células de este tipo, distribuidas sin ningún arreglo especial. Se han colocado las células C dentro de una primera categoría del sistema APUD, originada en la cresta neural junto a la médula adrenal, células simpáticas, células del cuerpo carotídeo y melanocitos (39). Las originadas en el tubo neural comprenden la pineal, hipotálamo y pituitaria y finalmente las células originadas del ectoblasto de programación endocrina incluyen el sistema entero-pancreático, paratiroides y placenta. Citoquímicamente el atributo más notable de las células APUD es su capacidad para incorporar y decarboxilar los precursores amínicos, incluyendo el 3,4 dihidroxifenil-alanina y el 5 hidroxitriptófano (8, 14). Han sido identificados aproximadamente 35 péptidos fisiológicamente activos, y un mismo péptido se ha encontrado en diferentes células endocrinas (8, 14). Si se acepta que las células APUD poseen un ancestro común en la cresta neural, las mismas pueden considerarse

como totipotenciales con respecto a la producción de aminas y polipéptidos (14). El carcinoma medular del tiroides produce calcitonina (16, 31, 32, 49, 51) polipéptido con 32 aminoácidos, regulador del calcio plasmático (16) y cuya demostración con técnicas de inmunoperoxidasa, ha demostrado ser de gran utilidad diagnóstica (6, 35, 46). Por otra parte, ciertos carcinomas medulares han mostrado contener el antígeno carcinoembrionario (8, 18), glicoproteína del intestino fetal que puede elevarse en el suero de pacientes con carcinomas de diversos órganos (35). Hay diferencias en la distribución de los gránulos positivos a estas dos sustancias en las células del carcinoma medular: los gránulos de calcitonina aparecen difusos en el citoplasma y los de antígeno carcinoembrionario se condensan en la periferia (9, 45). Nosotros demostramos fuerte positividad para la calcitonina y el antígeno carcinoembrionario en los 3 primeros casos. El caso 4 mostró positividad focal para calcitonina en las células tumorales con arreglo papilar, mientras estructuras de aspecto folicular fueron negativas. Este mismo caso fué negativo para el antígeno carcinoembrionario y el caso 6 fué negativo para ambos. La positividad para antígeno carcinoembrionario no está demostrada en todos los carcinomas medulares (9). Estos casos con reactividad histoquímica negativa, ausencia de amiloide y demostración ultraestructural de gránulos los consideramos carcinomas medulares atípicos, los cuales deben separarse de los carcinomas típicos en campos morfológicos, funcionales y pronósticos (5, 32, 49).

Los gránulos argirófilos de las células C son identificables con la tinción de Grimelius (5, 16, 45, 47, 48) y se han relacionado con su origen neuro-ectodérmico (17). Por otra parte, las células argentafínicas del tumor carcinoide producen hormonas polipeptídicas y catecolaminas. Estas características son responsables de su similitud humoral con el carcinoma medular del tiroides (24). Tumores carcinoides y carcinomas medulares del tiroides pueden contener y segregar o causar la secreción de calcitonina, prostaglandina y serotonina en la sangre. Además, se han descrito otros casos de síndrome carcinoide producidos por tumores no carcinoides (24). Ljungberg (28) no demostró argentafinidad en las células C y describió un segundo tipo de células parafoliculares argentafínicas diferentes a ellas. Ultraestructuralmente las células enterocromafines de los tumores carcinoides también serían comparables con las células parafoliculares del tiroides (12), mostrando ambas gránulos neurosecretores. Recientemente han sido reportado gránulos de melanina en un tumor carcinoide de pulmón, lo que estaría de acuerdo con su origen común a partir de la cresta neural (15). Gould y De Lellis (14) sin embargo, consideran que se origina confusión del uso y abuso del término carcinoide, usando a veces como sinónimo de tumor neuroendocrino y que a pesar de su estirpe neuroendocrina, no se deben hacer designaciones genéricas para reemplazar términos bien establecidos como feocromocitoma, carcinoma

medular y paraganglioma. Carcinoide sería un término genérico, que englobaría un amplio espectro de tumores benignos o malignos, funcionantes o no, argirófilos y/o argentafínicos, de células neuroendocrinas no homogéneas, debiendo reservarse el mismo para los productores de 5-hidroxitriptamina (11). En el caso 6 las dificultades diagnósticas se debían a la ausencia de amiloide y la negatividad en las reacciones de inmunoperoxidasa para calcitonina y antígeno carcinoembrionario. La morfología del tumor se caracterizó por un arreglo trabecular y organoide que planteaba un diagnóstico diferencial con tumor carcinoide; la tinción de Grimelius demostró débil positividad en gránulos citoplasmáticos y con el microscopio electrónico se observaron células que contenían gránulos neurosecretorios. No conocemos reportes de tumores carcinoides del tiroides, pero no podemos descartar totalmente un tumor neuroendocrino de este tipo. Si analizamos la evolución clínica y los hallazgos radiológicos debemos considerar también la posibilidad de un tumor neuroendocrino como los descritos por Rosai (41) en el mediastino anterior, que infiltrando extensamente la región tiroidea haya ulcerado la piel del cuello.

En el 90% de los casos el carcinoma medular es esporádico (6) pero puede ocurrir en forma familiar con un carácter autosómico dominante (7, 14, 28). En el caso 5 el carcinoma medular estuvo asociado a feocromocitoma bilateral. Esta asociación fue descrita por primera vez en 1961 por Sipple (43) y desde entonces se han descrito más de 200 casos (6). En 1968 Steiner (44) agrupó el cuadro de carcinoma medular, adenoma o hiperplasia paratiroidea y el síndrome de Cushing bajo la denominación de neoplasia endocrina múltiple (NEM) también conocido como tipo IIa y lo diferenció del tipo I descrito por Wermer y caracterizado por adenomas pituitario, del páncreas y glándula paratiroides (52). Un tercer tipo de NEM, el III ó IIb correspondiente a la asociación de carcinoma medular con neuromas o ganglioneurofibromas y feocromocitomas fue descrito en pacientes de constitución marfanoide (40, 42, 51). Brown y colaboradores (4) y Galera y colaboradores (9) describieron casos de NEM tipo III en gemelos y recientemente Larraza y Albores Saavedra (26) describieron como un nuevo síndrome endocrino múltiple, la asociación de adenoma pituitario, carcinoma papilar multicéntrico, paraganglioma bilateral del cuerpo carotídeo, hiperplasia paratiroidea, leiomioma gástrico y amiloidosis sistémica. Los términos de neoplasia endocrina múltiple (NEM) o adenomatosis endocrina múltiple (AEM) no pueden considerarse enteramente satisfactorios (14) toda vez que una hiperplasia difusa de algunas células endocrinas puede ser el proceso patológico dominante. Jaffe (20) engloba el conjunto de alteraciones no tumorales con el término genérico de displasia neuroendocrina.

Para concluir, consideramos que se impone en los casos de carcinoma medular de tiroides un estudio integral que, además de una evaluación

clínico-endocrinológica completa, utilice técnicas inmunocitoquímicas y ultraestructurales como complemento de las técnicas histológicas convencionales para eliminar posibles márgenes de error en su diagnóstico.

ABSTRACT

Medular carcinoma of thyroid. Histological, immunocytochemical and ultrastructural studies. Avila, A. (*Cátedra de Anatomía-Patológica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Apartado Postal 526, Maracaibo, 4001-A Venezuela*). *Invest Clín* 23(4): 229-247, 1982. — Seven medullary carcinomas of thyroid with ultrastructural demonstration of neurosecretory granules in the cytoplasm of tumor cells were evaluated. Using immunoperoxidase technics, three cases showed strong positivity for calcitonin and carcinoembryogenic antigen. One case with mixed papillary-follicular appearance showed calcitonin reactivity in the papillary structures but not in the follicular areas. Carcinoembryonic antigen was negative. Immunoperoxidase reactions were negative in a case which didn't show amyloid deposits but showed neurosecretory granules. Cases with negative immunohistochemical reaction, absence of amyloid and ultrastructural demonstration of granules were considered atypical medullary carcinomas. Thyroid medullary carcinoma is frequently associated with the multiple endocrine neoplasia syndrome and it has a variable morphology and hormonal production. In its integral evaluation, the conventional histology must be complemented with immunocytochemical and ultrastructural studies.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— ALBORES SAAVEDRA J, ROSE G, IBANEZ M, RUSSELL W, GREY C, DMOCHOWSKY L: The Amyloid in Solid Carcinoma of the Thyroid Gland. Staining characteristics, tissue culture, and Electron Microscopic Observations. *Lab Invest* 13: 77-93, 1964.
- 2— BENDITT EP, ERIKSEN N: Chemical classes of amyloid substance. *Am J Pathol* 65: 231-252, 1971.
- 3— BRAUNSTEIN H, STEPHENS Y GIBSON RL: Secretary granules in Medullary Carcinoma of the Thyroid. *Arch Path* 85: 306-313, 1968.
- 4— BROWN WJ, BARAJAS L, WAISMAN J, DE QUATRO V: Ultrastructural and Biochemical correlates of adrenal and extra-adrenal pheochromocytoma, *Cancer* 29: 744-759, 1972.

- 5- BUSSOLATTI G, MONGA G: Medullary carcinoma of the thyroid with atypical patterns. *Cancer* 44: 1769, 1979.
- 6- CIVANTOS R: Pathological aspects of thyroid malignancies. Hormones and cancer. 125-150 Edited by K Charynla Symposia Specialists, Miami 1976.
- 7- CHONG GC, BEAHR'S OH, SIZEMORE GW, WOOLNER LB: Medullary Carcinoma of the thyroid gland. *Cancer* 35: 695-704, 1975.
- 8- DE LELLIS RA, RULE AH, SPILER I, NATHANSON L: Calcitonin and carcinoembryogenic antigen as tumor markers in medullary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 70: 587-594, 1978.
- 9- GALERA H, GONZALEZ-CAMPORA R, MATILLAM A, MARTIN I: Multiple Endocrine Neoplasia type 2b in twins. *Histopathology* 6: 111-119, 1982.
- 10- GOLTZMAN D, POTTS J, CHESTER E, MALOOF F: Calcitonin as a tumor marker. Use of the Radioimmunoassay for calcitonin in the post-operative evaluation of patient with Medullary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 290: 1035-1039, 1974.
- 11- GARCIA TAMAYO J: Aspectos ultraestructurales de la patologia tumoral. *Invest Clin* 23(3): 123-215, 1982.
- 12- GONZALEZ-LICEA A, HARTMAN W, YARDLEY JH: Medullary carcinoma of the thyroid. Ultrastructural evidence of its origin from the parafollicular cell and its possible relation to carcinoid tumors. *Am J Clin Pathol* 49: 512-520, 1968.
- 13- GOULD VE: Neuroendocrinomas and neuroendocrine carcinomas. APUD cell system, neoplasms and their aberrant secretory activites. *Pathol Ann* 11: 253-386, 1977.
- 14- GOULD VE, DE LELLIS RA: The neuroendocrine cell system: its tumors, hyperplasias and dysplasias. En: *Principles and Practice of Surgical Pathology*. Silverberg S.S. Ed. John Wiley & Sons, New York, 1981.
- 15- GRAZER R, COHEN SM, JACOBS TR, LUCAS P: Melanin Containing peripheral carcinoid of the lung. *Am J Surg Pathol* 6: 73-78, 1982.
- 16- HAZARD JB: The C. cells (parafollicular cells) of the thyroid gland and medullary thyroid carcinoma. A Review. *Am J Pathol* 88: 214-245, 1977.

- 17- IBANEZ ML: Medullary carcinoma of the thyroid gland. En: Pathology annual Vol 9 S.E. Sommers Ed. Pag. 263-290. New York, Appleton. Century Crofts Co 1974.
- 18- ISHIKAWA N, HAMADA S: Association of medullary carcinoma of the thyroid with carcinoembryonic antigen. British J of Cancer. 34: 111-115, 1976.
- 19- JACKSON CE, TASHJIAN AH, BLOCK MA: Detection of medullary thyroid cancer Ann Intern Med 78: 845-852, 1973.
- 20- JAFFE R, HASHIDA Y, YUNIS EJ: Pancreatic Pathology in Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy. Lab Invest 42, 356-365, 1980.
- 21- JOHANNESSEN JV, GOULD VE, WELLINGTON JAO: The fine structure of human thyroid cancer. Human Pathol 9: 385-400, 1978.
- 22- JOHANNESSEN JV, SOBRINHO-SIMOES M: The Origin and significance of thyroid Psammoma Bodies. Lab Invest 43: 287-296, 1980.
- 23- KAMEYA T, SHIMOSATO T, ADACHI I: Immunohistochemical and ultrastructural analysis of medullary carcinoma of the thyroid in relation to hormone production. Am J of Pathol 89: 555-569, 1977.
- 24- KAPLAN LE, SIZEMORE GW, PERKIN GW, JAFFE BM: Humoral similaritis of carcinoid tumors and medullary carcinoma of the thyroid. Surgery 74: 21-29, 1973.
- 25- KAKUDO K, MIYAWACHI A, TAKAI S: C. Cell carcinoma of the thyroid. Papillary type. Acta Path Jap 29: 653-659, 1979.
- 26- LARRAZA O, ALBORES-SAAVEDRA J, BENAVIDES G: A new multiple endocrine neoplasia syndrome: Pituitary adenoma, multicentric papillary thyroid carcinoma, bilateral carotid body paraganglioma, parathyroid hyperplasia, gastric leiomyoma and systemic amyloidosis. En syllabus: Seventh annual review and recent practical advances in pathology. University of Miami. Mia. 1982.
- 27- LJUNGBERG O, DYMILING J: Pathogenesis of C. Cell Neoplasia in thyroid gland. C. Cell proliferation in a case of chronic hypercalcemia. Acta Path Microbiol Scand: Section A 80: 577-588, 1972.
- 28- LJUNGBERG O: Argentaffin Cells in human thyroid and parathyroid and their Relationship to C. Cells and medullary carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand Section A 80: 589-599, 1972.

- 29- MARCUS J, DISE C, LIVOLSI V: Melanin production in a medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 49: 2518-2526, 1982.
- 30- MEISSNER W, WARREN S: Tumors of the thyroid gland. Atlas of tumors pathology series 2 fascicle 4. pp 96-101. Washington D.C. AFIP 1969.
- 31- MELVIN JEW, MILLER HH, TASHJIAN AH: Early diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland by means of a calcitonin assay. *N Engl J Med* 285: 1115-1120, 1971.
- 32- MENDELSON G, BIGNER S, EGGLESTON J: Anaplastic variants of medullary thyroid carcinoma. A light microscopic and Immunohistochemical study. *The Am J Surg Pathol* 4: 333-341, 1980.
- 33- MEYER J, HULTON W, KENNY A: Medullary carcinoma of thyroid gland. Subcellular distribution of calcitonin and relationship between granules and amyloid. *Cancer* 31: 433-441, 1973.
- 34- MOERTEL CH, BEAHR O, WOOLNER L, TYCE G: Malignant carcinoid syndrome associated with non-carcinoid tumors. *N Engl J Med* 29: 244-248, 1965.
- 35- MUKAI K, ROSAI J: Applications of Immunoperoxidase techniques in surgical Pathology. *Progress in Surgical Pathology*. Vol I pag 15-49. Masson New York, 1980.
- 36- NIEUWENHUIJZEN A, BOSMAN F, VAN BERGEN J: Medullary Differentiation of anaplastic thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 77: 541-547, 1982.
- 37- NORMAN T, JOHANNESSEN JV, GAUTVIK KM: Medullary carcinoma of the thyroid. Diagnostic problems. *Cancer* 38:366-377,
- 38- PEARSE AGE, POLLAK JM: Endocrine tumors of neural crest origin. Neurolophomas, Apudomas and the APUD concept. *Med Biol* 52: 3-18, 1974.
- 39- PEARSE AGE, TAKOR-TAKOR T: Embriology of the diffuse neuroendocrine system and its relationship to the common peptides. *Fed Proc* 38: 2288, 1979.
- 40- POLLIACH A, FREUND V: Mixed papillary and follicular carcinoma of the thyroid gland with stromal amyloid. *Am J Clin Pathol* 53: 592-595, 1970.

- 41- ROSAI J, HIGA E: Mediastinal Endocrine Neoplasin of probable thynic origin, related to carcinoid tumor. Clinicopathologic study of 8 cases. *Cancer* 29: 1061-1074, 1972.
- 42- SCHIMKE R, HARTMAN W, PROUT T, RIMOIN D: Syndrome of bilateral pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma and multiple neurona. A possible regulatory defect in the differentiation of chromaffin tissue. *M Engl J Med* 279: 1-7, 1968.
- 43- SIPPLE JH: The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med* 31: 163-166, 1961.
- 44- STEINER AC, GOODMAN AD, POWERS SR: Study of a Kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing disease: Multiple endocrine neoplasia type 2. *Medicine*: 47: 371-409, 1968.
- 45- SWEENY EC, Mc DORNEL L, O'BRIEN C: Medullary carcinoma of the thyroid presenting as tumors of the pharynx and larynx. *Histopathology* 5: 263-275, 1981.
- 46- TALERMAN A, LINDEMAN J, KIEVIT P, DROGE C: Demonstration of calcitonin and carcinoembryonic antigen (CEA) in medullary carcinoma of the thyroid (MCT) by Immunoperoxidase technique. *Histopathology* 3: 503-510, 1979.
- 47- TATEISHI R, TAKAHASHI Y, NOGUCHI A: Histologic and ultra-cytochemical studies on thyroid medullary carcinoma. Diagnostic significance of argirophil secretory granules. *Cancer*. 30: 755-763, 1972.
- 48- VALENTA LJ, MICHEL-BECHET M, MATTSON JC, SINGER FR: Microfollicular thyroid carcinoma with amyloid rich stroma, resembling the medullary carcinoma of the thyroid (M.T.C.). *Cancer* 39: 1573-1586, 1977.
- 49- WHITE I, VIMADALAL S, CATZ B: Occult medullary carcinoma of thyroid. An Unusual Clinical and Pathologic presentation. *Cancer* 47: 1364-1368, 1981.
- 50- WILLIAMS ED, BROWN CL, DONIACH I: Pathological and clinical findings in a series of 67 cases of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Path* 19: 103-113, 1966.
- 51- WILLIAMS EE: Medullary carcinoma of the thyroid. En: *Recent Advances in Pathology N° 9* Edited by C.C. Harrison and K. Wern-

bren. pags 156-182. Churchill livingstone Edinburg. London and New York, 1975.

- 52- WERMER P: Endocrine adenomatosis and peptic ulcer in a large kindred. Inherited multiple tumors and mosaic pleiotropism in man. Am J Med 35: 205-212, 1963.
-