

# *Carcinoma medular sólido del tiroides con estroma amiloide*

## **Reporte de un caso**

Por los Dras.: ERNESTO ALA VEZ MARTÍN (15),  
AGUSTÍN PARAMIO RUIBAL(16) y JULIÁN VIERA  
YANIZ(17)

*Horn* en 1951 publicó 7 casos de una variante morfológica de tumores tiroideos, entre los cuales se encontraban algunos casos de carcinoma medular, aunque no identificó el material amiloide. El primer reporte de esta neofor- 111 acción fue realizado por *Brandenburg* en 1954 y *Laskowski*<sup>11</sup> en 1957, propuso el término de "carcinoma thyroideum hyalinicum". Pero fueron *Hazard, Hawk y Criuf'* en 1959, quienes individualizaron este tumor como una entidad ana- tomoclínica, describiendo sus principales características, en un estudio de 21 casos encontrados en un período de 29 años.

El carcinoma medular del tiroides constituye uno de los tumores más interesantes, no sólo del tiroides, sino del organismo en general. Este tumor se caracteriza: morfológicamente, por un patrón sólido —ni papilar, ni folicular—, la presencia de amiloide en su estroma y metástasis frecuentes a los ganglios linfáticos y clínicamente, por un comportamiento biológico intermedio entre el alto grado de malignidad del carcinoma anaplásico y el bajo grado de malignidad del carcinoma papilar.<sup>28</sup>

Además de las características ya señaladas, parece ser el tumor tiroideo más frecuentemente asociado con feocromocitoinas,<sup>8,10,12,13,15,18, 21,25</sup> el único asociado a tumores neurales mucosos<sup>21,29</sup> y el único tipo con incidencia familiar.<sup>8,13\*20</sup> Se ha reportado también su asociación con: hiperplasia o adenoma paratiroideo,<sup>5,1:<> 23>25</sup> síndrome de *Cushing*<sup>4</sup> y la producción de distintas

sustancias con acción hormonal: calcitonina,<sup>14,22</sup> prostaglandin<sup>30</sup> y 5-hydroxi-indolacético.<sup>27</sup>

Todos estos datos subrayan el valor de su separación de otros tipos de tumores tiroideos.

En este trabajo presentamos el primer caso de carcinoma medular (sólido) con estroma amiloide publicado en nuestro país, describiendo sus características más notables y relacionándolas con las reportadas en la literatura.

### REPORTE CLINICO-PATOLOGICO

C.M.H. (H.C. 519704) femenina, 50 años, operada de 2 nodulos tiroideos a los 18 años de edad, asociados a: nerviosismo, pérdida de peso, palpitaciones, insomnio y

15 Endocrinólogo, responsable del Dpto. de Enfermedades del Tiroides del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas. (Director: Prof. Oscar Mateo de Acosta). Instructor de Medicina Interna de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de la Habana, Hospital Docente "Cdte. M. Fajardo", Zapata y D. Vedado, Habana.

16 Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Escuela "Cdte. Fajardo", Zapa'a y D. Vedado, Habana, Cuba. Instructor de Anatomía Patológica de la Facultad de Ciencias Médicas de La Universidad de la Habana.

17 Residente de Anatomía Patológica en el Hospital Escuela "Cdte. M. Fajardo", Zapata y D. Vedado, Habana, Cuba.

anorexia (no examen anatomopatológico). A los 32 años comienza a presentar "crisis asmáticas" durante los meses de invierno. A los 36 años notó aumento de volumen localizado en el lóbulo derecho del tiroides, que ha crecido lentamente hasta la fecha. Señala además palpitaciones, nerviosismo, pérdida de peso y "malestar general". Menstruaciones normales. Madre muerta, tenía bocio; 2 hermanos muertos: 1 por fiebre tifoidea y otro por intoxicación con Parathione, ambos presentaban bocio; 1 hijo con pequeño bocio difuso y una hija normal. Al examen físico se constató una tumoración tiroidea visible y palpable en el lóbulo derecho, dura, ligeramente dolorosa y no desplazable con la deglución. No síntomas compresivos. T.A. 130-90. El resto del examen físico fue normal.

Entre los exámenes complementarios realizados durante su ingreso se encontraban: Calcio: 15.8 mg% y Fósforo: 3 mg% (26-11-68). Calcio 12.6 mg% y Fósforo: 3.5 mg% (8-III-68); Proteínas totales: 6.2 gr%, Serina 3.6 gr % y Globulina 2.6 gr%; Serotina 14.1 mg/24 horas; Ac. vanilmándélico: negativo; P.B.I.: 3.8 mg%. (2-III-68); colesterol 268 mg%. Fondo de Ojo, Electrocardiograma y RX de Tórax normal. RX de arcada dental: poca visualización de la lámina dura. Aortografía por la técnica de Seldinger: a) adrenal derecha normal, b) adrenal izquierda aumentada de tamaño, conservando su forma normal y comprimiendo el polo superior del riñón izquierdo (Fig. 1) y c) aumento de calibre de la arteria adrenal izquierda (Fig. 2). Prueba del frío: TA. Basal 145-100; 1er. minuto: 170-120; 2do. minuto: 160-105; 3er. minuto: 160-115; 4to. minuto: 155-105 y 5to. minuto: 155-100. Prueba de Histamina: TA Basal: 15!>- 100; 1er. minuto: 150-130; 2do. minuto: 230- 150; 3er. minuto: 230-150; 4to. minuto: 20u- 130. Se alcanzó la cifra basal a los 10 minutos. Úurante la prueba la paciente refirió calor en la lengua, enrojecimiento facial, zumbido de oídos y palpitaciones.

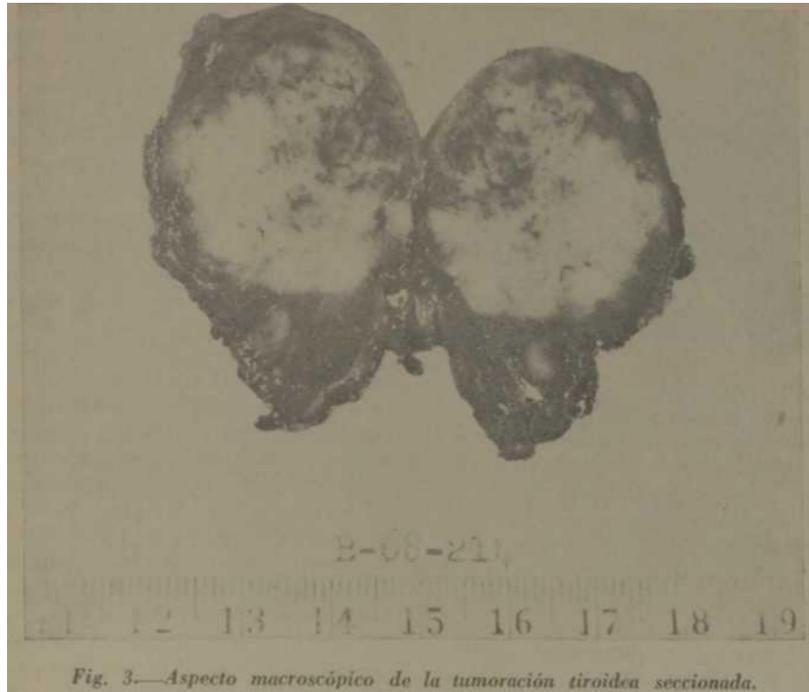
La paciente fue intervenida quirúrgicamente el 6-II-68, realizándosele hemitiroidectomía derecha. El espécimen quirúrgico (B-68-214) consistió en: 1) un fragmento de tejido correspondiente al hemitiroides derecho que pesó gramos y midió 5.5 x 3 x 2 cms. (en sus diámetros mayores) con dos tumoracioaes una en su polo superior gris blanquecina, de consistencia firme, de 3 cms. de diámetro, bien delimitada, aunque no encapsulada y otra de 0. 4 x 0.3 cms. de color gris blanquecino e independiente de la tumoración principal (Fig. 3). 2) un fragmento de tejido correspondiente a



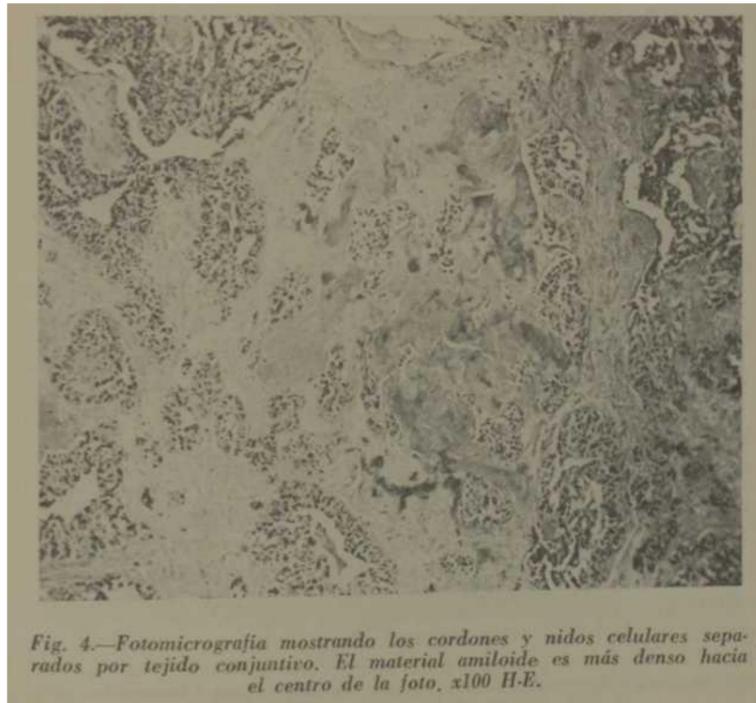
Fig. 1.—Adrenal izquierda (entre líneas) aumentada de tamaño comprimiendo polo superior riñón izquierdo.



Fig. 2. Aumento del calibre de la arteria adrenal inferior (señalada con flechas).



*Fig. 3.—Aspecto macroscópico de la tumoración tiroidea seccionada.*



*Fig. 4.—Fotomicrografía mostrando los cordones y nidos celulares separados por tejido conjuntivo. El material amiloide es más denso hacia el centro de la foto, x100 H-E.*

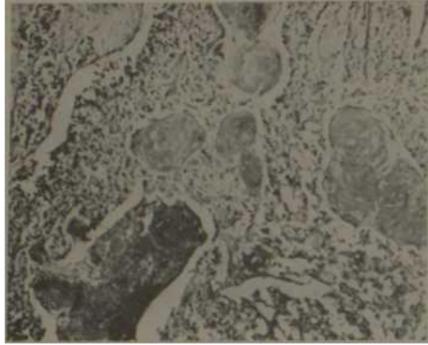
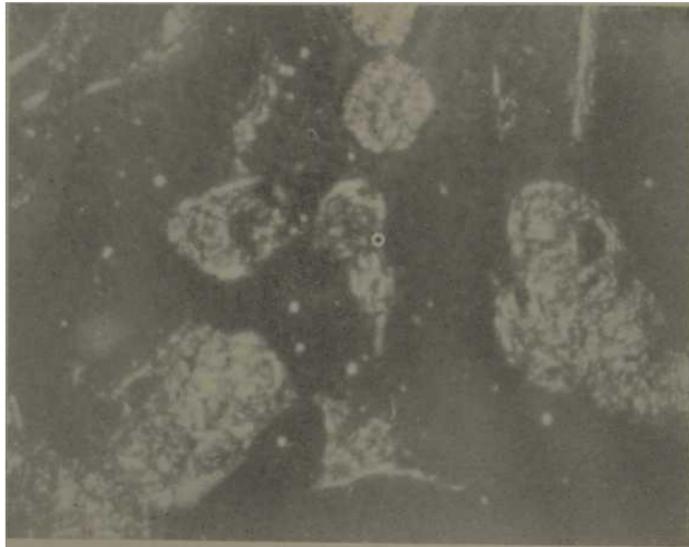


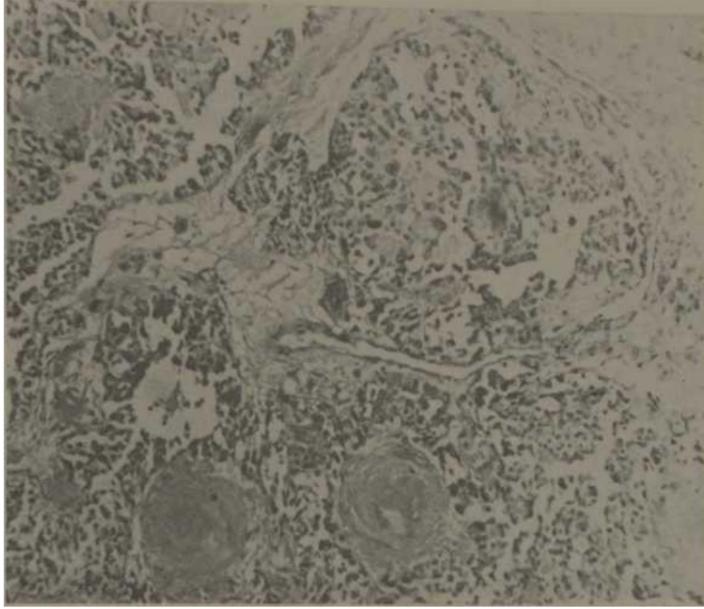
Fig. 5.—Otro aspecto histológico donde el infiltrado celular tumoral es más denso. Acúmulos de sustancia amiloide con aspecto homogéneo. x100 Rojo Congo.

ganglio linfático que midió 2 x 1.5 cms. de consistencia aumentada al corte, y cuya superficie de sección mostraba sustitución de la arquitectura normal, por un tejido gris blanquecino.

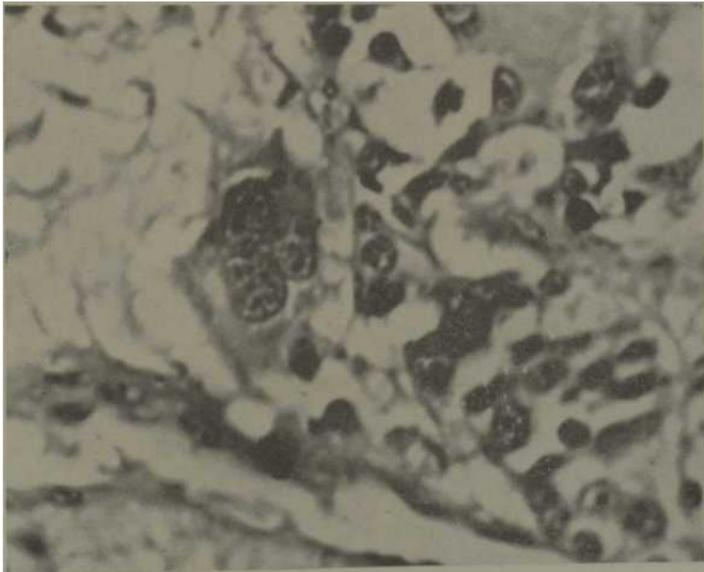
Histológicamente, la tumoración estaba constituida por células redondas y poliédricas, dispuestas en nidos y cordones, separados por bandas de tejido conjuntivo

que le daban un aspecto organoide (Fig. 4); entre éstas bandas y en ocasiones en los grupos celulares se encontraban masas eosinófilas, acelulares (Figs. 4 y 5), que se coloreaban metaeromáticamente con el cristal violeta, amarillo con la coloración de Van Giesson, Rojo Congo y P.A.S. positivas, Azul de Aloian ligeramente positivo en los bordes y además con la coloración de Rojo Congo, rotando filtros polaroides cruzados, presentaban dicrotismo y una refringencia amarillo-verdosa (Fig. 6), identificándose como amiloide este material. En algunos campos, más celulares, se identificaron pequeños acúmulos de sustancia amiloide de forma esférica entre células de apariencia poliédrica y plasmocitoide (Fig. 7). Los elementos celulares Inmorales presentaban anisocitosis moderada y ocasionalmente nucléolo prominente, pero no se observaron figuras mitóticas (Fig. 9); esporádicamente se encontraron células de gran tamaño con varios núcleos, promedio de 2 a 4 (Figs. 7 y 8). El material amiloide era más denso hacia la porción central del tumor en donde se evidenciaron también calcificaciones (Fig. 10). En los bordes de la neoformación se observó invasión e incorporación de folículos a la misma (Fig. 11). La pequeña tumoración adyacente y el ganglio linfático presentaron una estructura idéntica a la descrita en la tumoración.

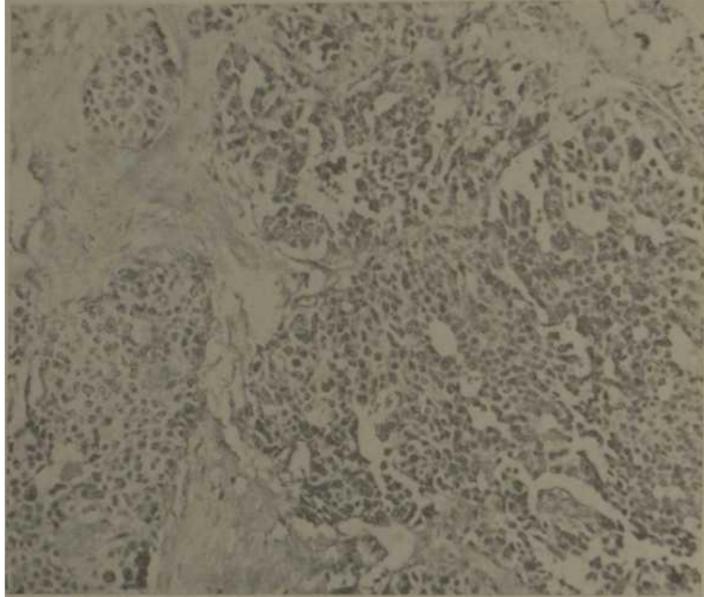




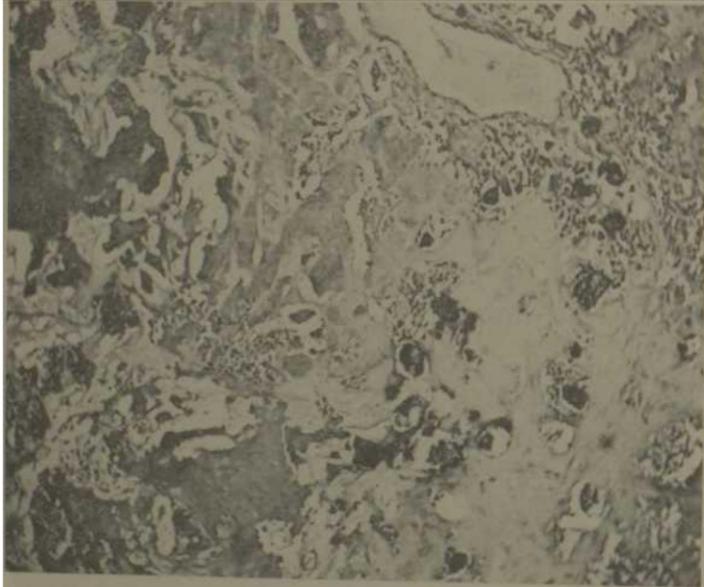
*Fig. 7.—En este campo se identifican: masas redondeadas de sustancia amiloide (abajo); pequeñas masas intercelulares (arriba derecha) de amiloide con aspecto plasmocitoide de las células vecinas y una célula multinucleada (centro) x200 H-E.*



*Fig. 8.—Imagen a mayor aumento de la Fig. 7, donde se aprecian las características de la célula gigante trinucleada. x450 HE.*



*Fig. 9.—Fotomicrografía de otro campo para mostrar detalles citológicos. Nótese la anisocitosis y ausencia de mitosis. x200 H.E.*



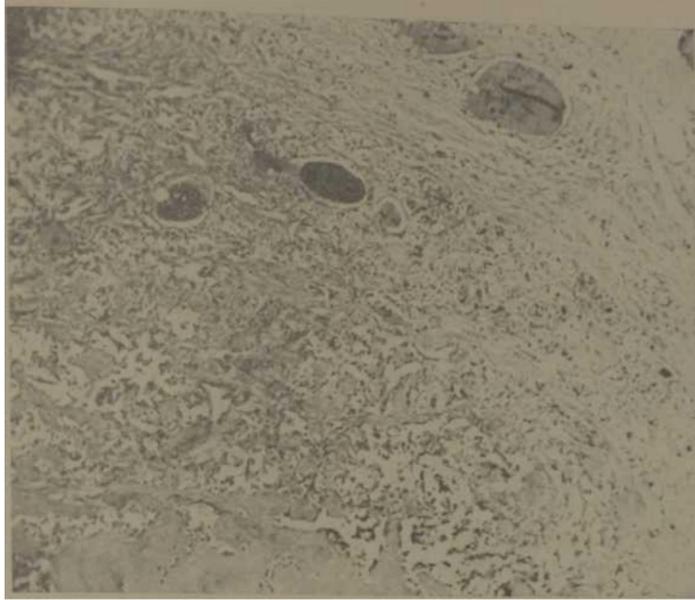


Fig. 11. Aspecto histológico de los bordes de la tumoración en los cuales es evidente la invasión e incorporación de los folículos vecinos (arriba, derecha-J x100 H-É.

Diagnóstico: Carcinoma medular (sólido) con estroma amiloide del hemitiroides derecho con diseminación intraglandular al mismo lóbulo y metástasis a ganglio linfático vecino.

Con este diagnóstico se completó la tiroidectomía el 26-11-68 presentando el hemitiroides izquierdo (B-68-598) fibrosis y atrofia moderada.

Posteriormente la paciente se negó a ser intervenida quirúrgicamente para exploración de la adrenal izquierda.

#### COMENTARIOS

La supervivencia de los pacientes portadores de carcinoma medular varía desde algunos meses hasta más de 30 años,<sup>8,12,28,31</sup> como posiblemente ocurre en nuestra paciente. La discordancia entre la prolongada supervivencia, muchas veces observada, y la naturaleza histológica del tumor considerado como de tipo anaplásico, ha llamado siempre la atención. Al comprobarse que este tumor tiene su origen en las células C o

parafoliculares del tiroides<sup>14,26</sup> y no en las células foliculares, pudiera aceptarse que se trate de un tumor diferenciado de las primeras y por lo tanto no existiría la discordancia entre la evolución clínica y el patrón histológico.

Estos tumores se caracterizan por ser redondeados y bien delimitados, aunque no encapsulados, de consistencia firme y de color gris blanquecino, variando en tamaño de 0.8 a 13 cms. Básicamente su estructura citológica está constituida por elementos redondeados, poliédricos o pleomórficos, con núcleo central de 8 micras de diámetro promedio, sin nucléolo prominente, con escaso número de mitosis y que se disponen en pequeños grupos o cordones sólidos.<sup>5,6,28</sup> Williams y col.<sup>28</sup> señalaron que al menor grado de actividad mitótica de estos tumores correspondía el mayor tiempo de supervivencia; en nuestro caso se cumple esta observación. Las cé

lulas bi y trinucleadas son frecuentes. Las variaciones del patrón histológico incluyen: a) trabecular, el más frecuente y al que corresponde el caso presentado, b) a células fusiformes, c) con disposición nuclear en empalizada (recordando a los neurileomas, d) semejante al tumor carcinoide, y e) pseudopapilar.<sup>5,28</sup>

El hallazgo único y distintivo, señalado como el principal criterio diagnóstico por la mayor parte de los autores, lo const tuvo la formación de amiloide por el tumor y sus metástasis.<sup>5,6,28</sup> Las características morfológicas ultraestruc. turales y tintoreales del amiloide en el carcinoma medular no difieren de las señaladas en otros tipos de amiloidosis, cuya formación, como ha sido demostrado experimentalmente, es de origen reticulo-endotelial. *Albores-Saavedra* y col.<sup>1</sup> por estudios histoquímicos y cultivo de tejidos concluyeron que las células tumorales eran las responsables de la producción de amiloide. Estos mismos autores señalaron, en observaciones con microscopios de luz, la apariencia plasmocitoide que adquirirían las células durante la producción de esta sustancia por acúmulo intracitoplasmático de productos precursores. La actividad fluorescente del amiloide en este tumor fue estudiado por *Vassar y Culling*,<sup>2i</sup> sugiriendo que esta sustancia se derivaba de la tiroglobulina, op'nión que no es compartida por otros autores. Otro detalle propio de esta neoformación es que no se encuentra mezclada con otro tipo de tumor tiroideo.<sup>0</sup>

La calcificación focal del amiloide es frecuente y rara la observación de cuerpos psamomatosos.<sup>5,28</sup>

Las metástasis por vía linfática son frecuentes, variando de un 48% a un 70%.<sup>6,11</sup> así como la diseminación intraglandular o metástasis en el lóbulo opuesto<sup>5,16,17</sup> *Freeman y Lindsay* notaron

la tendencia del tumor a invadir folículos e incorporarlos dentro del mismo, lo cual también se observó en nuestro caso.

La asociación del carcinoma medular y el feocromocitoma, generalmente bilateral, ha sido reportada con tanta frecuencia que se ha pensado en la existencia de un nuevo síndrome "carcinoma medular y feocromocitoma".<sup>8,10,12,15, 19,20,25</sup> La presencia de ambas entidades conjuntamente o en forma aislada, ha sido señalada,<sup>8,15,20</sup> en varios miembros de una misma familia a través de varias generaciones en forma tal que ha permitido pensar que este síndrome sea heredado en forma autosómica dominante. En nuestra paciente, aunque no tenemos la comprobación anatómica del feocromocitoma, el aumento de tamaño de la adrenal izquierda, así como la respuesta patológica a la prueba de Histamina, nos sugieren la presencia de éste. La ausencia de un feocromocitoma en la adrenal derecha no puede descartarse pues puede ser muy pequeño; pero su ausencia no iría en contra de este síndrome, ya que ha sido reportado como feocromocitoma unilateral.<sup>28</sup> El análisis del árbol genealógico de nuestra paciente pone en evidencia la alta incidencia de tiroidopatía en las 3 generaciones que pudimos revisar. La ausencia de hipertensión, referida por la paciente en sus familiares no niega la misma de manera absoluta. Además, la muerte de sus hermanos no impide su verificación y la poca edad de sus hijos no nos permite descartar la posibilidad de su constatación futura.

La calcemia elevada, la fosfatemia en el límite inferior de lo normal, así como la poca iritidez de la lámina dura, pudieran ser secundarias a hiperplasia o adenoma de la paratiroides. La asociación de hiperplasia o adenomas parati-

roides al carcinoma medular y feocromocitoma,<sup>13\*15</sup> pudiera explicarse de 2 formas: a) que se tratara de una entidad clínica similar a la adenomatosis múltiples familiar<sup>3</sup> y por lo tanto, determinada genéticamente o b) dado que las células C o parafoliculares son productores de calcitonina y su producción se encuentra aumentada en los carcinomas medulares, la bipocalcemia ocasionada y mantenida por ellas, determina una respuesta compensadora de parathormona y la consiguiente hiperplasia y/o formación adenomatosa;<sup>25</sup> se trataría, por lo tanto, de una patología paratiroidea secundaria y no determinada genéticamente.

#### SUMARIO

Se reporta el primer caso en nuestro medio de carcinoma medular con estroma amiloide del tiroides posiblemente asociado con feocromocitoma. Se describen sus principales características y se relacionan con las reportadas en la literatura.

#### SUMMARY

The authors report the first case of amyloid-producing medullary carcinoma of the thyroid in its country, possibly associated with pheochromocytoma.

The main characteristics are described and related with the previous reports in the literature.

#### KESUMÄ

On présente l'observation du premier cas parmi nous de carcinome de la thyroïde avec strome amyloïde, peut être associé avec un pheochromocytome. On décrit les plus remarquables signatures par rapport aux données de la littérature.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Es wird den ersten Fall im unserem Land eines Medullaren Schilddrüsenkarzinoms mit Amiloid Stroma, den möglicherweise mit einem Pheochromozitom zusammenhanbt berichtet. Die wichtigsten Eigenschaften des Tumors werden beschrieben, und werden mit der Berichten der Literatur verglichen.

#### BIBLIOGRAFIA

1. —Albores-Saavedra, J., Rose, G.G., Ibañez, M.L., Russell, W. O., Cray, C.E. and Dmochowski, L.: The Amyloid in solid carcinoma of the thyroid gland: staining characteristics, tissue culture microscopic observations. *Lab. Invest.* 13: 77, 1964.
2. —Brandenburg, W.: Metastasierender Amyloidkropf. *Zentralbl. Allg. Path.* 91: 422, 1954.
3. —Cushman, P.: Familial Endocrine Tumors. *Amer. J. Med.* 32: 352, 1962.
4. —Donahower, G., Schumacher, O.P. and Hazard, J.B.: Two cases of medullary thyroid carcinoma causing Cushing's syndrome. *Clinical Research.* 14: 430, 1966.
5. —Freeman, D. and Lindsay, S.: Medullary carcinoma of the thyroid gland: a clinical pathological study of 33 patients. *Arch. Path.* 80: 575, 1965.
6. —Hazard, J.B., Hawk, W.A. and Crile, G.: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid. A clinical pathologic entity. *J. Clin. Endocrinol.* 19: 152, 1959.
7. —Horn, R.C.: Carcinoma of the thyroid gland. Description of a distinctive morphological variant and report of seven cases. *Cáncer.* 4: 697, 1951.
8. —Huang, S. and Me Leish, W.A.: Pheochromocytoma and medullary carcinoma of the thyroid. *Cáncer* 21: 302, 1968.
9. —Ibañez, M.L., Ritsell, W.O., Albores-Saavedra, J., Lampertico, P., White, E.C. and Clark, R.L.: Thyroid carcinoma. Biologic behavior and mortality. *Cáncer.* 19: 1039, 1966.
10. —Kaye, R.H. and Zack, F.G.: Co-existent pheochromocytoma and thyroid carcinoma (Sympé's syndrome). *J. Mount Sinai Hosp.* 31: 476, 1964.
11. —Laskowski, Citado por Williams E.ü. y col.<sup>18</sup>.
12. —Ljunberg, O., Cederquist, E. and Studnitz, W.: Medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma. A familial chromaffinomatosis. *British Med. J.* 1: 279, 1967.

13. —Manning, P.C., Molner, G.D., Black, B. M., Priestley, J. T. and Woolner, L.B.: Pheocromocytoma, Hyperparathyroidism and Thyroid Carcinoma occurring coincidentally. Report of a case. *New Eng. J. Med.* 268 : 68, 1963.
14. Meyer, J.S. and Abdel-Bari, IV.: Granules and Thyrocalcitonin-like activity in medullary carcinoma of the thyroid gland. *New Eng. J. Med.* 278: 523, 1969.
15. —Notvok, D.S.: Familial pheocromocytoma and thyroid carcinoma. *Ann. Int. Med.* 60: 1028, 1964.
16. —Rouse, R.M. and Wholan, T.J.: Multicentric medullary carcinoma of the thyroid gland. Case report. *J. Clin. Endocrinol.* 26: 231, 1966.
17. —Russell, W.L., Ibañez, M.J., Clark, R.L. and White, E.C.: Thyroid carcinoma: classification, intraglandular dissemination and clinicopathological study based upon whole organ sections of 80 Glands. *Cáncer* 16: 1425, 1963.
18. —Sapira, J.D., Altman, M., Vandyk, K. and Shapiro, A.D. Bilateral adrenal pheocromocytoma and medullary thyroid carcinoma. *New Eng. J. Med.* 273: 140, 1965.
19. —Sipple, J.H.: The association of pheocromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Amer. J. Med.* 31: 163, 1961.
20. —Sminke, R.N. and Hartman, W.H.: Familial amyloid-producing medullary thyroid carcinoma and pheocromocytoma. *Ann. Int. Med.* 63: 1027, 1965.
21. —Sminke, R.N., Hartman, W.H., Prout, T.E. and Rimoin, D.L.: Syndrome of bilateral pheocromocytoma, medullary carcinoma and multiple neuromas. *New Eng. J. Med.* 279: 1, 1968.
22. —Tashjian, Jr. A. H. and Meloin, K.E.W.: Medullary carcinoma of the thyroid: Thyrocalcitonin in plasma and tumor. *New Eng. J. Med.* 279: 279, 1968.
23. —Urbanski, F.Y.: Medullary thyroid carcinoma, parathyroid adenoma and bilateral pheocromocytoma: (unusual triad of endocrine tumors. *J. Chronic Dis.* 20: 627, 1967.
24. —Vassar, P.D. and Culling, C.F.: The significance of amyloid in carcinoma of the thyroid gland. *Amer. J. Clin. Path.* 18: 288, 1965.
25. —Williams, E. D.: A review of 17 cases of carcinoma of the thyroid and pheocromocytoma. *J. Clin. Path.* 18: 288, 1965.
26. —Williams, E.D.: Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J. Clin. Path.* 19: 144, 1966.
27. —Williams, E.D.: Diarrhea and thyroid carcinoma. *Proc. Roy. Soc. Med.* 59: 602, 1966.
28. —Williams, E.D., Brottn, C.L. and Doniaci, I.: Pathological and clinical findings in a series of 67 cases of medullary carcinoma of the thyroid gland. *J. Clin. Path.* 19: 103, 1966.
29. —Williams, E.D. and Pollack, D.J.: Multiple mucosa neuromata with endocrine tumors: syndrome allied to von Recklinghausen's disease. *J. Path. Bact.* 91: 71, 1966.
30. —Williams, E.D., Karin, S.M.M. and Sandler, M.: Prostaglandin secretion by medullary carcinoma of the thyroid: possible cause of associated diarrhea. *Lancet* i: 22, 1968.
31. —Woolner, L.B., Bahrs, O.H., Black, B.M., McConahey, W. M. and Keating, F.R.: Classification and prognosis of thyroid carcinoma: a study of 885 cases observed in a thirty year period. *Amer. J. Surgery* 102: 354, 1961.