

# Carcinoma medular de la glándula tiroides. Estudio inmunohistoquímico y ultraestructural de diez casos

Drs. José David Mota Gamboa\*, Enrique Sanabria\*\*, Norma Oviedo de Ayala\*,  
Jorge García Tamayo\*\*\*

Instituto Anatomopatológico José A O'Daly. Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.  
Los Chaguaramos, Caracas

## RESUMEN

*El carcinoma medular de tiroides es un tumor neuroendocrino que se origina de las células C. Estudiamos diez casos, 4 de sexo masculino y 6 femeninos. El promedio de las edades fue de 20 años (extremos de 9 a 53 años). Las secciones histológicas de los tumores mostraron células redondas, poligonales y fusiformes arregladas en nidos y áreas sólidas. En siete tumores se observaron depósitos de amiloide confirmados con la coloración de rojo congo. El estudio de inmunohistoquímica demostró positividad a calcitonina en 8/9 tumores; la cromogranina fue positiva en 7/9 casos y el CEA resultó positivo en 9/9. Siete casos fueron estudiados con microscopía electrónica y se observaron gránulos neurosecretorios intracitoplasmáticos con diámetros de 100 a 350 nm.*

*Se revisa la literatura sobre el tema y se enfatiza la importancia de las técnicas de inmunohistoquímica y microscopía electrónica como métodos complementarios en el estudio de los carcinomas medulares de la glándula tiroides.*

*Palabras clave: Carcinoma medular. Tiroides. Inmunohistoquímica. Ultraestructura.*

## SUMMARY

*Medullary thyroid carcinoma is a neuroendocrine tumor which arises from thyroid C cells. We studied ten cases, 4 males and 6 females. Their mean ages was 20 years (range 9-53). Sections of the tumors revealed round, polygonal or fusiform cells arranged in a solid or nesting pattern. The presence of amyloid was confirmed*

*by Congo Red stain in seven tumors. Immunohistochemical staining revealed calcitonin positive cells in 8/9 tumors, chromogranin positive in 7/9 cases and CEA positive cells in 9/9 cases. Electron microscopy was performed in seven cases and showed intracytoplasmic neurosecretory granules 100-350 nm in diameter. We reviewed the literature and emphasize the value of immunohistochemistry and electronmicroscopic studies as complementary methods in the analysis of medullary carcinoma of the thyroid gland.*

*Key words: Medullary carcinoma. Thyroid. Immunohistochemistry. Ultrastructure.*

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma medular de tiroides fue descrito por primera vez por Hazard en 1959 (1). Posteriormente Williams en 1966 (2) sugirió su origen en las células parafoliculares. Albores Saavedra (3) describió las características ultraestructurales y fue Braunstein (4) quien señaló la presencia de gránulos neurosecretorios en las células de estos tumores. Estas neoplasias se originan en las células C de la glándula tiroides y forman parte según Pearse del sistema que el denominó APUD (5); se supone que las células C pueden derivar del endodermo, hipótesis que estaría apoyada por la presencia en los carcinomas medulares de péptidos parecidos a los encontrados en los tumores carcinoides y otros tumores neuroendocrinos del tracto digestivo. Los métodos inmunohistoquímicos han permitido a los patólogos estudiar la presencia de diferentes sustancias en las células de estos tumores y el marcaje de calcitonina en las secciones histológicas establece el diagnóstico de carcinoma medular (6-9). El carcinoma medular de la glándula tiroides se puede

\*Profesor Agregado IAP José A O'Daly. Facultad de Medicina. UCV.

\*\*Profesor Asistente IAP José A O'Daly. Facultad de Medicina. UCV.

\*\*\*Profesor Titular IAP José A O'Daly. Facultad de Medicina. UCV. Este trabajo fue parcialmente financiado por el CDCH de la UCV.

presentar con su clásico patrón sólido y constituido por células redondas a ovoides, fusiformes o poligonales sin formación de folículos o de papilas; sin embargo, se han descrito múltiples variantes de carcinoma medular que incluyen presencia de folículos, papilas; células escamosas, células claras y otros hallazgos que pueden llevar a errores diagnósticos (10-14). En este trabajo presentamos diez casos de carcinoma medular de tiroides estudiados por inmunohistoquímica con calcitonina, cromogranina y antígeno carcinoembrionario (CEA). Se analizan las características ultraestructurales en siete y se revisa la literatura a nuestro alcance sobre este importante grupo de tumores.

### MATERIALES Y MÉTODOS

Para el estudio microscópico se seleccionaron los bloques de parafina representativos de 10 casos de carcinoma medular de la glándula tiroides, cuyo material en fresco había sido previamente fijado en formol al 10% amortiguado con sales de fosfato a un pH de 7,4. Posteriormente se obtuvieron secciones de 3 micras de espesor que se colorearon con hematoxilina-eosina y con la coloración de rojo congo para determinar la presencia de amiloide.

Para el estudio inmunohistoquímico se obtuvieron secciones de 3 micras de espesor de los bloques de parafina de nueve casos con diagnóstico histológico de carcinoma medular, las cuales fueron recogidas en láminas portaobjetos cubiertas con polilisina. Posteriormente fueron desparafinadas, hidratadas y se procesaron según la técnica de estreptavidina biotina peroxidasa como sigue:

Se lavaron en Buffer fosfato (PBS) por 5 minutos antes de iniciar el procedimiento; se realizó predigestión enzimática cuando fue necesario con tripsina en baño de María a 37 grados centígrados durante 3 a 10 minutos. La peroxidasa endógena fue bloqueada tratando los tejidos durante 5 minutos a temperatura ambiente con peróxido de hidrógeno al 3%; se lavaron en PBS por 2 minutos, posteriormente se procedió al bloqueo de proteína con dos gotas de un agente bloqueador de proteínas fabricado por los laboratorios Inmunon de la casa Shandon; la incubación con el bloqueador se mantuvo por 5 minutos a temperatura ambiente sin lavar; después de escurrir el agente bloqueador de proteínas, se secó suavemente alrededor de los cortes y se procedió a cubrir los tejidos con el anticuerpo primario (anticalcitonina 490310 dilución 1/50, anticromo-

granina monoclonal 490340 dilución 1/50 y CEA 410325 prediluido. Todos estos anticuerpos (fabricados por los laboratorios Inmunon Shandon) se incubaron en cámara húmeda a temperatura ambiente durante 40 minutos. Posteriormente las láminas se lavaron suavemente en tres cambios de buffer durante 1 a 2 minutos y se procedió a colocar en cada corte una a 2 gotas de anticuerpo secundario biotinilado. Incubamos en cámara húmeda durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las láminas se lavaron con PBS en 3 cambios durante 1 a 2 minutos. Posteriormente después de secar cuidadosamente se cubrió cada corte con 2 gotas de streptavidina-peroxidasa y se incubaron en cámara húmeda durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se lavaron las láminas con PBS tres veces durante 1 a 2 minutos. Para el revelado del cromógeno se cubrió cada sección con varias gotas de solución cromógena de diamino-bencidina y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente hasta que se desarrolló un color satisfactorio. Se verificó con un microscopio de luz cuando fue necesario, se lavaron las láminas en agua destilada durante 2 minutos y se contrastaron con hematoxilina por 1 a 2 minutos; posteriormente se lavaron con agua corriente durante 2 minutos, se deshidrataron, se aclararon en xilol y se montaron. Los resultados de las reacciones se interpretaron así: (-) ausencia de reacción, (+) reacción con marcaje positivo débil, (++) reacción de moderada intensidad, (+++) reacción de marcada intensidad, (++++) reacción de muy marcada intensidad. El porcentaje de células con marcaje positivo se interpretó así: (+) Ausencia de marcaje, (++) marcaje positivo hasta 25% de las células, (++) marcaje entre más de 25% y 50% de las células, (+++), marcaje entre más de 50% y 75% de las células, (++++) marcaje en más del 75% de las células. Se utilizaron controles positivos para cada anticuerpo; para CEA se empleó un adenocarcinoma de colon, para calcitonina y cromogranina un carcinoma medular de la glándula tiroides.

Para el estudio ultraestructural se emplearon muestras representativas de tumores fijados en glutaraldehído al 2,5% amortiguado con sales de fosfato a un pH de 7,3, fijados posteriormente en tetraóxido de osmio al 1%, deshidratados en alcohol y óxido de propileno y finalmente embebidos en una mezcla de resinas epoxi. De los bloques de plástico se realizaron cortes de 1 micra con ultramicrotomo Porter Blohm, equipado con cuchilla de diamante y teñidos con azul de toluidina, para guiar la obtención de cortes ultrafinos que posteriormente fueron

contrastados con citrato de plomo y acetato de uranilo. Luego se observaron en un microscopio de transmisión Hitachi 500.

### RESULTADOS

Las neoplasias estudiadas se diagnosticaron en 10 pacientes, 4 de sexo masculino y 6 de sexo femenino. El promedio de las edades fue de 29 años; la menor era una niña de 9 años y el mayor un hombre de 53 años. La función tiroidea era normal en todos los casos. Los síntomas más relevantes eran aumento de volumen del cuello en 6, pérdida de peso y aumento de volumen del cuello en 1, pérdida de peso, nerviosismo y sudoración en 1; dos de los pacientes eran asintomáticos. Tres de los pacientes tenían antecedentes de carcinoma medular en la familia y en siete no se conocían antecedentes familiares. Todos los pacientes fueron tratados con tiroidectomía total. A 4 se les realizó vaciamiento ganglionar cervical. Para el momento del diagnóstico 4 de los pacientes presentaban metástasis a los ganglios linfáticos cervicales ipsilaterales; en dos de estos cuatro pacientes además de las metástasis cervicales, se observaron metástasis a ganglios linfáticos mediastinales y mama en una paciente y en otro, metástasis pulmonares y óseas.

Los tumores tenían un tamaño promedio de 3,12 cm. El menor de 0,4 cm y el mayor de 7 cm. Siete eran solitarios y tres multicéntricos; dos eran encapsulados y ocho no encapsulados; 7 localizados en el lóbulo derecho, 3 comprometían ambos lóbulos. En el estudio con microscopía de luz los tumores mostraron una apariencia sólida en 7 casos, sólida con escasos folículos en 2 casos y sólida con presencia de folículos y pseudopapilas en un caso. Los tumores estaban constituidos por células redondas de núcleos plasmocitoides 8/10, fusiformes 7/10, poligonales 5/10 y cúbicas 3/10. Ocasionalmente se observaron células claras en un caso y células con aspecto en anillo de sello en otro tumor. Las células tumorales redondas presentaban núcleos plasmocitoides discretamente desviados a la periferia con atipias moderadas. Las células fusiformes mostraban núcleos elongados a ovoides con hipercromasia. Los nucléolos eran poco prominentes. Dos de los casos mostraron células con pseudoinclusiones nucleares. El tumor que presentaba folículos y pseudopapilas mostró células con núcleos claros en el epitelio de los folículos. El estroma de los carcinomas medulares mostró fibrosis que era leve en la

mayoría de los casos y en 5 se observó hialinización estromal. En siete de los 10 casos se observó presencia de amiloide (Figura 1), al observar los tumores teñidos con rojo congo a la luz polarizada. La vascularización estromal fue prominente en seis, se observaron focos de hemorragia en dos casos y necrosis en cuatro. Nueve de los tumores eran intratiroides y uno se extendía a los tejidos blandos extratiroides. Se evidenció invasión vascular en 3/10, invasión de la cápsula tumoral en 1/2 tumores encapsulados. En 4 casos se presentaron metástasis ganglionares. En dos de los casos se observó hiperplasia de células C.

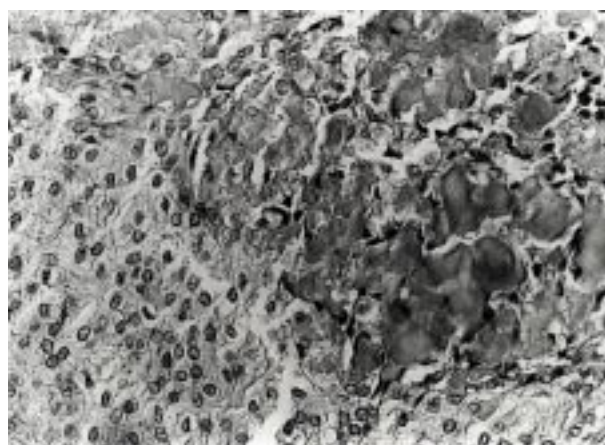


Figura 1. Carcinoma medular de la glándula tiroidea. Las células tumorales presentan citoplasma abundante y núcleos redondos a ovoides. El estroma presenta un material congófilico. Coloración de rojo congo X 250.

El estudio inmunohistoquímico (Cuadro 1) para calcitonina (Figura 2) se realizó en 9/10 tumores y fue positiva en 8 y negativa en 1. La positividad fue de fuerte intensidad en 4 casos y el porcentaje de células marcadas varió entre 70% y 100%. En dos de los casos se observó reacción de moderada intensidad. En dos casos el marcaje fue de leve intensidad. En una de las neoplasias la reacción fue negativa. Nueve de los tumores fueron estudiados con cromogranina y el marcaje resultó positivo en 7/9 (Figura 3). La reacción fue de fuerte intensidad y difusa en 4/9 casos; de fuerte intensidad y en 15% de las células en 1/9 casos y de moderada intensidad y en el 60% de las células tumorales en 1/9 casos. Uno de los tumores estudiados mostró marcaje débil en el 80% de las células y en 2/9 el tumor resultó

negativo a cromogranina. Se estudiaron 9 tumores con CEA (Figura 4) y el resultado fue positivo en todos los casos. El marcaje fue de fuerte intensidad en 5/9 neoplasias con más del 60% de las células tumorales positivas; 3/9 mostraron marcaje débil. En 1/9 se observó marcaje moderadamente intenso en el 60% de las células.

Cuadro 1

Carcinoma medular de tiroides. Estudio inmunohistoquímico. Intensidad de la reacción y porcentaje de células neoplásicas positivas (N = 10)

N°	Cromogranina		Calcitonina		CEA	
	INT	% cel +	INT	% cel +	INT	% cel +
1	4+	100%	4+	100%	4+	85%
2	4+	100%	4+	100%	NR	NR
3	4+	100%	2+	30%	4+	100%
4	4+	80%	4+	80%	4+	100%
5	4+	15%	4+	70%	1+	10%
6	(-)	0%	(-)	0%	4+	70%
7	NR	NR	NR	NR	1+	40%
8	(-)	0%	1+	50%	3+	60%
9	1+	80%	1+	60%	1+	50%
10	2+	60%	2+	60%	2+	60%

Intensidad de la reacción (INT): 1+ Débil intensidad de la reacción. 2+ Moderada intensidad de la reacción. 3+ Fuerte intensidad de la reacción. 4+ Muy fuerte intensidad de la reacción. (-) Reacción negativa. % cel += Porcentaje de células positivas. Reacción no realizada= NR

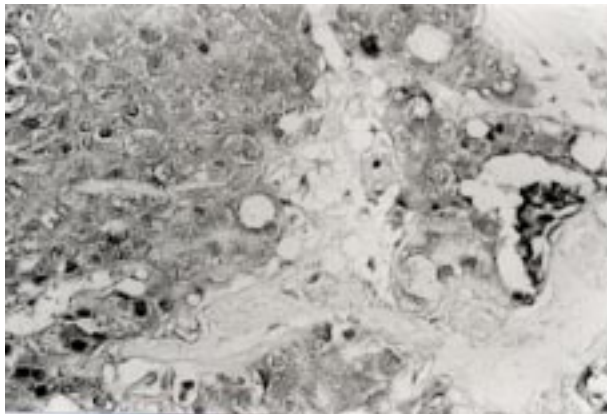


Figura 2. Carcinoma medular de la glándula tiroides. Las células tumorales muestran marcaje positivo a calcitonina. Inmunohistoquímica. Técnica de Streptavidina Biotina peroxidasa. X250.

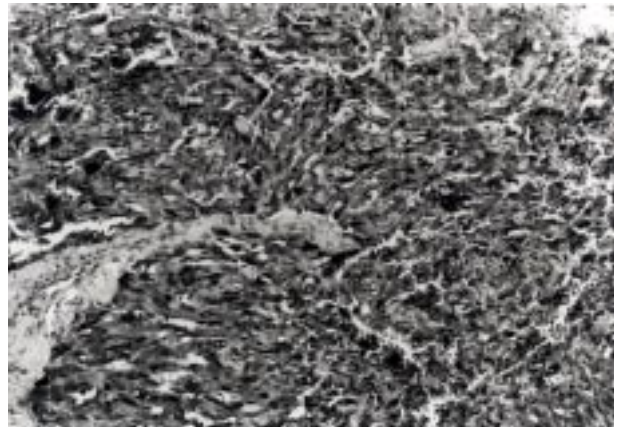


Figura 3. Microfotografía de un carcinoma medular de tiroides con marcaje positivo para cromogranina. Inmunohistoquímica. Técnica de Streptavidina Biotina Peroxidasa X250.

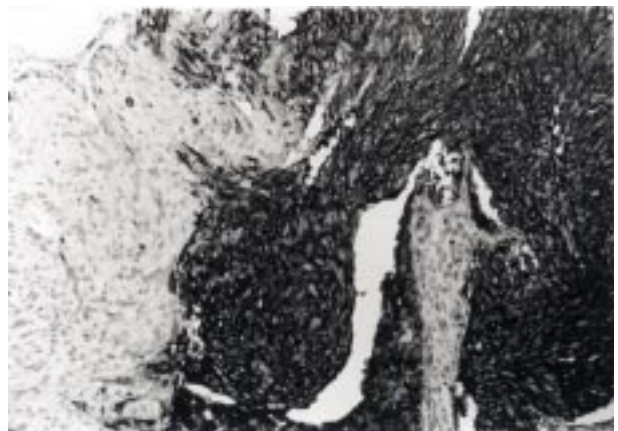


Figura 4. Microfotografía de un carcinoma medular de tiroides con marcaje positivo de fuerte intensidad para antígeno carcinoembrionario (CEA). Inmunohistoquímica. Técnica de Streptavidina Biotina Peroxidasa. X 250.

### Microscopia electrónica

Siete de los casos se estudiaron con microscopia electrónica y en todos observamos que el citoplasma contenía gránulos neurosecretorios (Figura 5) con diámetros variables que oscilaron entre 130 y 300 nm; estaban cubiertos por membranas, los de menor tamaño eran de centro electrón denso rodeados por un halo y los de mayores dimensiones eran de centro pálido, sin halo. En cinco de los casos los gránulos

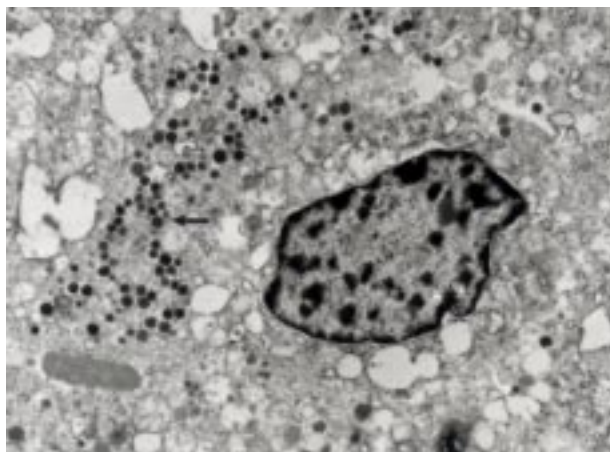


Figura 5. Micrografía electrónica de un carcinoma medular de tiroides. Obsérvese la presencia de gránulos neurosecretorios (←) en el citoplasma de una célula neoplásica. 3500 X.

neurosecretorios eran abundantes y en dos eran escasos. Se observaron células con abundantes mitocondrias y retículo endoplasmático rugoso (RER) abundante; otras células mostraban escasas mitocondrias, RER y Aparato de Golgi poco prominentes. Los tumores cuyas células presentaban escasos gránulos, mostraban pocas organelas. En la mayoría de los casos las células neoplásicas mostraban núcleos redondos a ovoides que presentaban cromatina regularmente distribuida. En uno de los casos observamos pseudoinclusiones nucleares y en otro se observaron verdaderas inclusiones nucleares caracterizadas por material fibrilar en arreglo lineal paralelo rodeados por áreas lúcidas. Las células mostraban uniones epiteliales y el estroma presentaba fibras colágenas que eran escasas en las áreas con mayor densidad celular; en otras zonas observamos abundantes fibras colágenas y en dos de las lesiones examinadas observamos fibrillas delgadas con un diámetro promedio de 10 nm que mostraban las características del amiloide.

### DISCUSIÓN

En este trabajo se estudiaron 10 casos de carcinomas medulares de la glándula tiroides en pacientes con una edad promedio de 29 años y se observó un predominio de pacientes del sexo femenino con una relación de 1.5:1. En tres pacientes se observaron antecedentes de carcinoma medular en la familia por lo que los tumores se consideraron hereditarios

y asociados a neoplasias endocrinas múltiples. Los carcinomas medulares de la glándula tiroides pueden ser esporádicos o formar parte de neoplasias endocrinas múltiples (MEN 2). En estos casos se incluyen tres tipos de síndromes: el síndrome de sipple o MEN 2A (15,16) que se presenta con carcinoma medular de tiroides asociado a feocromocitoma bilateral y a hiperplasia de paratiroides. El síndrome MEN 2B (17) que se presenta con carcinoma medular de tiroides, neuromas cutáneomucosos, hábito marfanoide e hiperplasia de paratiroides y finalmente el carcinoma medular de tiroides sin otras lesiones endocrinas no identificables clínica ni histológicamente (18). Se ha demostrado el origen genético y heredofamiliar de esta condición sindromática comprobándose una herencia autosómica dominante con alta penetrancia (19). Actualmente se puede diagnosticar el carcinoma medular heredofamiliar de los MEN2 con el análisis de una muestra de sangre y con técnicas de genética molecular usando RNA polimerasa, metodología con la cual se puede localizar el locus genético ubicado en el cromosoma 10 y en una región específica 10q11.2 que contiene el ret proto-oncogen (6,17,18). Al mismo tiempo este tipo de análisis permite descubrir los portadores de la mutación genética del proto-oncogen entre los miembros de las familias con antecedentes de carcinoma medular y a su vez puede determinarse dicha alteración en algunos casos de carcinomas medulares considerados clínicamente como esporádicos. Esto sin duda ha sido un gran avance y actualmente no es necesario conocer los antecedentes familiares para clasificar a un paciente con carcinoma medular de tiroides en el grupo de las neoplasias endocrinas múltiples o MEN2 ya que el análisis de la mutación del RET proto-oncogen permite distinguir entre carcinomas medulares hereditarios y esporádicos. Siete de los diez casos presentados en este trabajo mostraron carcinomas medulares esporádicos. Según De Lellis (6) los carcinomas medulares heredofamiliares se originan como una serie de eventos genéticos que llevan a la activación de oncógenes, inactivación de genes supresores de tumores, alteración de genes que regulan el crecimiento celular, intervención de factores de crecimiento y de los genes que controlan la apoptosis. Como podemos observar el problema es complejo y hasta el momento no se conocen bien los mecanismos que inician el proceso de mutación genética y el desarrollo del carcinoma medular, sin embargo, se ha avanzado bastante al determinar los portadores de la anomalía genética.

Los carcinomas medulares esporádicos representan el 75% y los hereditarios conforman el 25%. Se supone que las formas hereditarias no diagnosticadas a tiempo, especialmente las que se presentan con el MEN 2B evolucionan agresivamente (6,19-21) porque estos tumores se presentan a temprana edad y cuando se diagnostican pueden alcanzar mayor tamaño y estar en estadios más avanzados. Se debe insistir en realizar el estudio genético debido a que es una prueba fácil en la que sólo se necesita una muestra de sangre para determinar las mutaciones del RET-*proto-oncogen*, especialmente la mutación del codón 918 que puede tener valor pronóstico porque los pacientes con esta mutación presentan tumores más agresivos (8,19,22). Los carcinomas medulares de tiroides son poco frecuentes en nuestro medio y representan el 3,91% de los carcinomas de la glándula tiroides en una casuística de 128 carcinomas estudiados en el IAP José A O' Daly de la UCV (datos no publicados). Otros autores señalan que la frecuencia de este tumor oscila entre 5% a 10% (6,20). Los carcinomas medulares de tiroides derivan de las células C y tienen la capacidad de producir una serie de sustancias peptídicas y hormonas entre las cuales la calcitonina representa la hormona que lo caracteriza y cuya determinación en sangre es la clave para el diagnóstico (6,16,23). Williams (16) observó que los carcinomas medulares eran los responsables de las cifras elevadas de calcitonina en la sangre de los pacientes con este tipo de tumor. Posteriormente Albores Saavedra (3) y Braunstein (4) identifican gránulos neurosecretorios en estas neoplasias con la microscopía electrónica. Sipple en 1961 (15), Williams en 1965 (16) y Huang en 1968 (24) publicaron la asociación de feocromocitomas de la suprarrenal y adenomas de la glándula paratiroides con carcinoma medular de la glándula tiroides sentando las bases de lo que a la postre conocemos como neoplasias endocrinas múltiples o MEN 2 (6,19,20,24,26). En nuestro medio una de las primeras publicaciones sobre carcinoma medular fue realizada por González y col. (27), quienes presentaron las características histológicas y ultraestructurales de dos carcinomas medulares con la demostración de amiloide. Otro trabajo fue publicado por Avila Mayor y col. (27), quienes presentaron la histología, ultraestructura e inmunohistoquímica para calcitonina y CEA en 7 carcinomas medulares.

Los carcinomas medulares de tiroides cuando no se diagnostican a tiempo muestran un comporta-

miento agresivo. La mortalidad para las formas esporádicas según O Riordan (28) es de 12% a los 6 años y de 23% a los 18 años y en las formas hereditarias se ha estimado en un 2% a los 6 años y de 7% a los 18 años. En 4 de nuestros 10 casos se observaron metástasis a los ganglios linfáticos regionales y dos pacientes presentaron metástasis a distancia para el momento del diagnóstico. Uno de los pacientes con enfermedad avanzada presentaba un carcinoma medular esporádico y el otro un síndrome de neoplasia endocrina múltiple, tipo MEN2A. Entre los pacientes con la forma hereditaria de carcinoma medular se observó hiperplasia de paratiroides en uno, feocromocitoma bilateral en el segundo caso; el tercer paciente era una niña de 9 años quien presentó carcinoma medular e hiperplasia de células C en la glándula tiroides y en su familia se encontraron otros miembros con carcinoma medular de tiroides.

El carcinoma medular de la glándula tiroides ha sido considerado como uno de los grandes simuladores de otras neoplasias desde el punto de vista microscópico (29). Cinco hallazgos histopatológicos se pueden observar en este tipo de tumores: el estroma rico en amiloide, el arreglo en nidos y trabéculas, la uniformidad nuclear con escasas atipias, los gránulos neurosecretorios y la inmunohistoquímica positiva para calcitonina y CEA; sin embargo, estos tumores pueden exhibir acinos, folículos, papilas y sus células pueden ser pequeñas, gigantes, claras y oxifílicas; además se pueden observar tumores con diferenciación escamosa y/o secreción de mucinas (12,30).

La inmunohistoquímica es una de las herramientas obligadas para el diagnóstico de estos tumores porque si bien las formas clásicas son fáciles de reconocer, las variantes histológicas pueden ser confundidas con otras neoplasias. La presencia de calcitonina, cromogranina y CEA en las células neoplásicas son determinantes en el diagnóstico. Nosotros estudiamos 9 de los 10 casos con inmunohistoquímica para calcitonina, 9/10 con cromogranina y 9/10 con CEA. De los 9 casos estudiados con calcitonina 8 resultaron positivos y uno negativo. El tumor cuyas células eran negativas a calcitonina mostró presencia de escasos gránulos en el estudio con microscopía electrónica. El marcaje para CEA resultó positivo en 9/9 tumores estudiados con este marcador. En uno de los 10 casos estudiados no se pudo realizar inmunohistoquímica para calcitonina, sin embargo, la ultraestructura demostró gránulos neurosecre-

torios. Después de analizar estos tumores concluimos que para el diagnóstico de carcinoma medular, actualmente además de la microscopia de luz, es muy importante el análisis de las células tumorales con microscopia electrónica e inmunohistoquímica como métodos combinados para demostrar la presencia de gránulos neurosecretorios y de sus péptidos. Finalmente debemos señalar que la tiroglobulina resulta negativa en los carcinomas medulares y es positiva en los tumores epiteliales de origen folicular. Un aspecto de gran importancia es la presencia de carcinomas tiroideos que expresan calcitonina y tiroglobulina. Esto ha motivado opiniones controvertidas por diferentes patólogos (29,31-33) y la OMS ha agrupado a estos tumores como carcinomas mixtos foliculares y medulares (34). Otros los han denominado carcinomas medulares con expresión de tiroglobulina. Es posible que desde el punto de vista filogenético la presencia de este tipo de carcinomas esté relacionado con la existencia en la glándula tiroides de células multipotenciales, que se diferencian a las líneas foliculares y parafoliculares o que se encuentren remanentes embriológicos endodérmicos en la glándula tiroides, que puedan tener la potencialidad de desarrollar carcinomas con las células foliculares y parafoliculares. La OMS (34) ha reconocido en su última clasificación una forma mixta de carcinoma folicular y medular la cual sólo puede ser demostrada si se determinan por inmunohistoquímica la producción de tiroglobulina y calcitonina por las células tumorales de una neoplasia tiroidea. Este tipo de tumores han sido objeto de publicaciones controvertidas (29,32,33). Para este trabajo no estudiamos la reacción a tiroglobulina en estos carcinomas medulares; sin embargo, pudimos observar folículos atrapados por el tumor y en uno de los casos se evidenciaron áreas pseudopapilares. Estos hallazgos han sido descritos por otros autores en carcinomas medulares. En siete casos se evidenció la presencia de amiloide; el hallazgo de fibrillas de amiloide es un dato que cuando se observa en un carcinoma sólido de tiroides ayuda al patólogo a diagnosticar carcinoma medular; sin embargo, la ausencia de amiloide no descarta este diagnóstico y su presencia, sin otros hallazgos propios de carcinoma medular, no garantiza de que estemos siempre frente a un carcinoma medular. La microscopia electrónica de transmisión resulta de valiosa ayuda en el diagnóstico de estos tumores, por la presencia de los gránulos neurosecretorios pequeños y grandes en cantidad variable y a su vez permite reconocer la presencia de

las fibrillas de amiloide. La ultraestructura ha contribuido igualmente al reconocimiento de los carcinomas medulares anficrinos, es decir, aquellas neoplasias cuyas células muestran la producción de secreción de mucinas y la presencia de gránulos neuroendocrinos en la misma célula neoplásica (30).

El objetivo de este trabajo ha sido mostrar los hallazgos inmunohistoquímicos y ultraestructurales en 10 carcinomas medulares de la glándula tiroides y revisar la literatura sobre este tema.

#### REFERENCIAS

1. Hazard JB, Hawk WA, Crile G. Medullary solid carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity. *J Clin Endocr* 1959;19:152-161.
2. Williams ED. Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Path* 1966;19:114-118.
3. Albores Saavedra J, Rose GG, Ibañez ML, Russell WO, Grey CE, Dmochowski L. The amyloid in solid carcinoma of the thyroid gland. Staining characteristic, tissue culture and electron microscopic observations. *Lab Invest* 1964;13:77-93.
4. Braunstein H, Stephens Ch L, Gibson RL. Secretory granules in medullary carcinoma of the thyroid. Electron microscopic demonstration. *Arch Path* 1968;85:306-313.
5. Pearse AG. The cytochemistry of thyroid C cells and their relationship to calcitonin. *Proc Roy Soc London S B.* 1966;164:478-487.
6. De Lellis R. Multiple endocrine neoplasia syndromes revisited clinical, morphologic, and molecular features. *Lab Invest* 1995;72:494-502.
7. De Lellis R, May L, Tashjian AH, Wolfe HJ. C cell granule heterogeneity in man. An ultrastructural immunocytochemical study. *Lab Invest* 1978;38:263-269.
8. De Lellis R, Rule AH, Spiler Y. Calcitonin and carcinoembryonic antigen as tumor markers in medullary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1978;70:587-594.
9. Mendelsohn G, Wells SA, Baylin SB. Relationship of tissue carcinoembryonic antigen and calcitonin to tumor virulence in medullary thyroid carcinoma. An immunohistochemical study in early localized and virulent disseminated stages of disease. *Cancer* 1984;54:657-662.
10. Uribe M, Grimes M, Fenoglio-Preiser CM, Feind C. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 1985;9:577-594.

11. Albores Saavedra J, Gorraez de la Mora T, De la Torre-Rendon F, Gould E: Mixed medullary-papillary carcinoma of the thyroid. A previous unrecognized variant of thyroid carcinoma. *Hum Pathol* 1990;21:1115-1155.
12. Dominguez-Malagon H, Delgado-Chavez R, Torres-Najera M, Gould E, Albores Saavedra J. Oxiphilic and Squamous variant of medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1989;63:1183-1188.
13. Harach HR, Bergholm U. Medullary (C cell) carcinoma of the thyroid with features of follicular oxyphilic cell tumors. *Histopathology* 1988;13:645-656.
14. Holm R, Sobrinho-Simões M, Nesland JM, Johannessen JV. Concurrent production of calcitonin and thyroglobulin by the same neoplastic cells. *Ultrastructural Pathol* 1986;10:241-248.
15. Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med* 1961;31:163-166.
16. Williams DE. A Review of 17 cases of carcinoma of the thyroid and pheochromocytoma. *J Clin Path* 1965;18:288-292.
17. Vasen H F, Vermeij A. Hereditary medullary thyroid carcinoma. *Cancer detection and prevention* 1995;19:143-150.
18. Olson JE, Hughes JH, Alpern HD. Family members of patients with sporadic medullary thyroid carcinoma must be screened for hereditary disease. *Surgery* 1992;112:1047-1079.
19. Matheu CG, Chin KS, Easton DF, Thorpe K, Carter C, Liou GI, et al. A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia type 2a on chromosome 10. *Nature* 1987;328:527-528.
20. Cordies JN, Cordies JS. Carcinoma medular de tiroides. Revisión de la literatura e informe de casos. *Rev Cub Cir* 1979;18:229-238.
21. Capella C, Bordi C, Monga G, Buffa R, Fontana P, Bonfanti G, Solcia E. Multiple endocrine cell type in thyroid medullary carcinoma. Evidence for calcitonin, somatostatin, ACTH, 5HT and small granule cells. *Virchows Arch (A)* 1978;377:111-128.
22. Fink M, Weinhausel A, Niederle B, Hass OA. Distinction between sporadic and hereditary medullary thyroid carcinoma (MTC) by mutation analysis of the Ret Proto-oncogen. *Int J Cancer (Pred oncol)* 1996;69:312-316.
23. Michelsen H, Sepulveda L, Gac A. Carcinoma medular de tiroides y adenomatosis endocrina multiple tipo II B. *Rev Med Chile* 1981;109:332-338.
24. Huang S, Mc Leish W. Pheochromocytoma and medullary carcinoma of thyroid. *Cancer* 1968;21:302-311.
25. Gordon PR. Medullary carcinoma of the thyroid gland: A clinicopathologic study of 40 cases. *Cancer* 1973;31:915-923.
26. González JE, Potenza L, Michelena A, Rojas G. Carcinoma medular de la glándula tiroides. *Bol Méd Hosp Central "Dr Carlos Arvelo"* 1975;6:46-54.
27. Avila Mayor A, Garcia Tamayo J, Rodriguez B. Carcinoma medular de tiroides. Estudio histológico, inmunohistoquímico y ultraestructural. *Invest Clin* 1982;23:229-247.
28. O Riordain DS, O'Brien T, Weaver AL, Gharib H, Hay I D, Grant C, Van Heerden J A. Medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. *Surgery* 1994;116:1017-1023.
29. Matias-Guiu X. Mixed medullary and follicular carcinoma of the thyroid. On the search for its histogenesis. *Am J Pathol* 1999;155:1413-1418.
30. Martin-Lacave Y, Gonzalez-Campora R, Moreno-Fernandez A, Sanchez Gallego F, Mointero C, Galera Davidson H. Mucosubstances in medullary carcinoma of the thyroid. *Histopathology* 1988;13:55-66.
31. Landon G, Ordoñez NG. Clear cell variant of medullary carcinoma of the thyroid. *Hum Pathol* 1985;16:844-847.
32. Volante M, Papotti M, Roth J, Saremaslani P, Speel E J M, Lloyd R V, et al. Mixed medullary-follicular thyroid carcinoma. Molecular evidence for a dual origin of tumor components. *Am J Pathol* 1999; 155:1499-1509.
33. Papotti M, Volante M, Komminoth P, Sobrinho-Simões M, Bussolati G. Thyroid carcinomas with mixed follicular and C-cell differentiation patterns. *Sem Diagn Pathol* 2000;17:109-119.
34. Hedinger Ch, Williams ED, Sobin L. Histopathological typing of thyroid tumors. WHO International histological classification of tumors. 2ª edición. Berlin: Springer-Verlag; 1988.

Correspondencia: Instituto Anatomopatológico José A O'Daly. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Los Chaguaramos Caracas.  
Email: Motajose@hotmail.com