



13  
11201 24  
ESTADO LIBRE Y SOBERANO DE QUERÉTARO  
FEB 24 1995

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO  
NACIONAL SIGLO XXI  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

## CARCINOMA MEDULAR DE LA GLANDULA TIROIDES ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO DE 14 CASOS.

TESIS DE POSTGRADO  
Que para obtener el Título de :  
Especialista en :  
**ANATOMIA PATOLOGICA**  
P R E S E N T A :  
DR. LUIS ENRIQUE VALDEZ RUIZ



MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



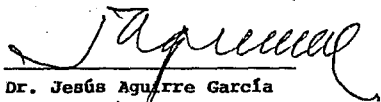
## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

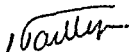
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO



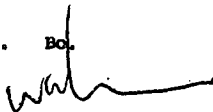
Dr. Jesús Aguirre García  
Jefe del Departamento de  
Anatomía Patológica  
Hospital de Especialidades  
C.M.N. Siglo XXI I.M.S.S.

PROFESOR DEL CURSO  
Y ASESOR DE TESIS

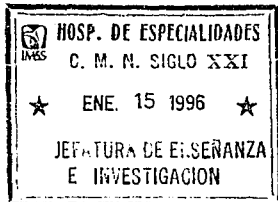


Dr. Héctor Santiago Payán  
Jefe del Departamento de  
Anatomía Patológica  
Hospital de Oncología  
C.M.N. Siglo XXI I.M.S.S.

Vo. Bo.



Dr. Niels Wachter Rodarte  
Jefe de Enseñanza e Investigación  
Hospital de Especialidades  
C.M.N. Siglo XXI I.M.S.S.



**A MIS PADRES**

**VICENTE Y GUILLERMINA, A QUIENES DEBO TODO LO QUE SOY**

**AGRADECIMIENTO ESPECIAL A MIS MAESTROS**

**DR. JESUS AGUIRRE GARCIA**

**DR. HECTOR SANTIAGO PAYAN**

**DR. LUIS BUTRON PEREZ**

**DR. CARLOS GUZMAN PATRACA**

**DRA. MA. ELENA ROJAS T.**

**DR. HECTOR MORENO LARA**

## I N D I C E

TITULO.....	1
INTRODUCCION.....	2
OBJETIVOS.....	3
MATERIAL Y METODOS.....	4
RESULTADOS.....	5
DISCUSION.....	7
CONCLUSIONES.....	24
TABLAS.....	25
FIGURAS.....	31
BIBLIOGRAFIA.....	38

T I T U L O

CARCINOMA MEDULAR DE LA GLANDULA TIROIDES

ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO DE 14 CASOS

El carcinoma medular de la glándula tiroides conocido también como carcinoma sólido amiloidótico o carcinoma de células C (1) fué descrito inicialmente por Horn en 1951 (2). Posteriormente Hazard y col en 1959 (3) definieron los criterios histológicos más importantes de esta neoplasia incluyendo el estroma amiloideo y acuñaron el término de carcinoma medular. Más tarde en 1966 Williams propuso que esta lesión se originaba de las células parafoliculares o células C (4); esta hipótesis finalmente fué confirmada mediante análisis bioquímicos y ultraestructurales por Meyer en 1968 (5).

Las células C, cuyo principal producto de síntesis es la calcitonina, derivan de la cresta neural y migran a la glándula tiroides en etapas tempranas del desarrollo, normalmente ocupan una localización folicular separadas del intersticio por la membrana basal (1).

Estas células se encuentran predominantemente en la porción media de los lóbulos laterales de la glándula y característicamente están ausentes en el istmo y la pirámide tiroidea (1,6).

El carcinoma medular puede presentarse de manera esporádica o en forma familiar, ésta última con un patrón de herencia autosómica dominante y en muchos casos representa un componente del síndrome de neoplasia endócrina múltiple tipos II (IIA) ó III (IIB) (7,8).

A nivel microscópico la morfología es variable aunque en general están formados por células agrupadas en islotes o trabéculas sólidas delimitadas por estroma hialino que contiene depósitos amiloides; las células pueden ser fusiformes, redondas o poligonales; el citoplasma es eosinófilo, granular y los núcleos pueden variar de redondos a ovals de cromatina grumosa y nucleolo aparente (9,10).

Esta neoplasia es localmente invasora y puede metastatizar a ganglios linfáticos cervicales y mediastinales así como a órganos distantes, particularmente a pulmón, hígado y sistema esquelético (11, 12).



## O B J E T I V O S

- 1.- Determinar la frecuencia del carcinoma medular de la glándula tiroides en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- 2.- Dilucidar la relación del carcinoma medular de la glándula tiroides con los síndromes de neoplasia endócrina múltiple.
- 3.- Establecer el diagnóstico diferencial con otras neoplasias primarias de la glándula tiroides.
- 4.- Revisar la biología molecular del carcinoma medular de tiroides.
- 5.- Estudiar la conducta biológica y la respuesta al tratamiento del carcinoma medular de tiroides.

## M A T E R I A L   Y   M E T O D O S

De los archivos del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social se obtuvieron 17 casos diagnosticados como carcinoma medular de tiroides encontrados en 59,621 estudios quirúrgicos efectuados en un lapso de 11 años, comprendido de Enero de 1984 a Diciembre de 1994.

De los 17 casos estudiados, durante la reevaluación se excluyeron 3 de ellos, dos fueron diagnosticados finalmente como adenomas de células de Hürthle y el caso restante como adenoma trabecular hialinizante.

De los 14 casos identificados como carcinomas medulares en cada uno de ellos se tabularon los siguientes datos: sexo, edad, forma de presentación (esporádica vs. familiar), manifestaciones clínicas y tiempo de evolución.

La evaluación del tamaño del tumor se basó en el informe de patología al momento de la cirugía; histológicamente, los 14 tumores fueron clasificados de acuerdo al patrón de crecimiento, tipo celular y la presencia o ausencia de amiloide en el estroma.

El número de laminillas del tumor primario revisado en cada caso varió de una a ocho y en la mayoría fueron dos o más; los cortes fueron fijados en formaldehído al 10 % y teñidos con hematoxilina-eosina; en cuatro casos se empleó la tinción de rojo Congo para corroborar la presencia de amiloide.

## R E S U L T A D O S

La patología tiroidea del Hospital de Oncología del Centro del Centro Médico Siglo XXI fué estudiada retrospectivamente por 11 años, desde Enero de 1984 hasta Diciembre de 1994. En total fueron encontrados 59,621 estudios quirúrgicos; de los cuales, 818 casos correspondieron a lesiones tiroideas. Del total de estas lesiones, 365 fueron neoplasias malignas primarias de la glándula tiroides. La frecuencia del carcinoma medular fué de 3.8 % de todas las neoplasias malignas primarias y del 1.7 % de toda la patología tiroidea. La edad de los pacientes osciló entre 17 y 48 años, con un predominio hacia la cuarta década de la vida; 8 casos fueron hombres y 6 mujeres.

De los 14 carcinomas medulares, 2 casos se presentaron en forma familiar aislada y otro en asociación a NEM IIB, los 11 casos restantes fueron de tipo esporádico. En 12 casos el motivo de consulta fué un crecimiento de la cara anterior o lateral del cuello de 2 meses a 12 años de evolución; en 2 casos el antecedente de importancia fué la muerte del padre por carcinoma medular por lo que se les realizó gammagrama tiroideo, pruebas de funcionamiento tiroideo y determinación de calcitonina; los resultados fueron anormales; al examen físico mostraron aumento de volumen del lóbulo derecho de la glándula. Los tumores midieron entre 1.3 y 10 cm de diámetro; 3 de ellos fueron lesiones multicéntricas. Los patrones histológicos identificados en estas neoplasias incluyeron: sólido puro (dos casos) sólido con zonas nodulares (tres casos), sólido con zonas insulares (dos casos), sólido con zonas fasciculares (un caso), fascicular con zonas nodulares (un caso), festoneado con zonas tubulares (un caso), insular puro (un caso), insular con zonas tubulares (un caso), tubular puro (un caso) y trabecular puro (un caso). En 8 casos el tipo celular predominante fué de células poliédricas; en 4 casos, además de las células poliédricas se observaron células fusiformes. Un caso mostró células de tipo anaplásico y otro, células pequeñas. En 7 casos se ob-

servó substancia amiloide, la cual fué confirmada en 4 casos con tinción de rojo Congo.

Es importante señalar que en 11 casos hubo extensión extra tiroidea y en 3 casos los tumores no mostraron ruptura de la cápsula; a 7 pacientes se les practicó tiroidectomía total, a 6 tiroidectomía subtotal y solamente se aplicó radioterapia en el caso restante.

Los sitios de metástasis fueron: 9 a ganglios linfáticos cervicales, 2 a pulmón y 1 a piel.

Un paciente quedó fuera de tratamiento quirúrgico por tener un tumor irresecable y falleció 4 meses después del diagnóstico. Posterior a la tiroidectomía subtotal, dos pacientes recibieron radioterapia y estuvieron en vigilancia durante 4 y 7 años respectivamente antes de su fallecimiento. 3 pacientes tuvieron un seguimiento por un período de tiempo de 1 a 7 años, se desconoce su evolución por pérdida de seguimiento. Los 8 casos restantes, 4 de los cuales mostraron previamente metástasis a ganglios linfáticos cervicales, uno de ellos metástasis a pulmón, actualmente se encuentran bajo control sin datos de actividad tumoral y en los cuales se lleva a cabo periódicamente gammagrama tiroideo, pruebas de funcionamiento tiroideo y determinación de calcitonina sérica para la detección de posibles recidivas.

## D I S C U S I O N

-7-

El carcinoma medular constituye del 3 al 10 % de todos los carcinomas de la glándula tiroides (13). En 1951, Horn describió por primera vez esta variante morfológica; más tarde Hazard, Hawk y Cryle (5) la definieron como una entidad clinicopatológica independiente y establecieron como los parámetros histológicos más importantes para su diagnóstico la presencia de nidos sólidos de células monomórficas redondas o fusiformes separadas por estroma amiloide. En 1966 Williams (4) propuso a las células parafoliculares como el origen de esta neoplasia basado en la semejanza de las células neoplásicas de la glándula tiroides humana y las células C observadas en tumores tiroideos en perros y ratas; esta hipótesis fué confirmada mediante microscopía electrónica y análisis bioquímicos por Meyer en 1968 (5).

El carcinoma medular de tiroides puede presentarse de manera esporádica o en forma familiar con un patrón de herencia autosómico dominante. En la mayor parte de las series publicadas los tumores esporádicos constituyen más del 70 % de los casos (14, 15, 17); se sabe poco sobre su etiología y patogénesis (1). En casos raros estas neoplasias pueden originarse en el entorno de una tiroiditis de Hashimoto, pero esta asociación es probablemente incidental (18). Livolsi y col (19) consideran que la hipercalcemia crónica podría estar relacionada con un aumento en la incidencia de estas neoplasias. A diferencia de otros tumores primarios de la glándula tiroides, los antecedentes de radiación en cabeza y cuello al aparecer no aumentan la frecuencia de aparición del carcinoma medular (1); sin embargo, experimentos en animales sugieren que las ratas tratadas con dosis bajas de yodo presentan un aumento en la incidencia de tumores de células C (20).

El carcinoma medular de tipo familiar puede presentarse asociado a un adenoma a hiperplasia de paratiroides o a un feocromocitoma, esta relación fué descrita por Steiner en 1968 como neoplasia endócrina múltiple tipo II (NEM II) conocida en la actualidad como NEM IIA (21). Puede observarse también junto a gan

gliomeuromas gastrointestinales y oculares, lesiones proliferativas de médula suprarrenal y habitus marfanoide, tal y como fueron descritos por Schmike y col en 1968 (5), Chong y col propusieron llamar a esta asociación NEM IIB para distinguirla de la anterior. En casos raros pueden observarse formas familiares de carcinoma medular sin otras alteraciones endócrinas asociadas (22).

**CARACTERISTICAS CLINICAS.** La forma esporádica del carcinoma medular es más frecuente en adultos de edad media con un ligero predominio en mujeres en una proporción de 1.3:1. Ljumberg y col (23) informan una edad promedio de 45 años al momento del diagnóstico; generalmente los pacientes con la forma esporádica de la enfermedad se presentan con lesión unilateral de la glándula y con metástasis ocasionales a ganglios cervicales (24). Frecuentemente la evolución es indolente y el índice de supervivencia a 5 años es de 60 a 70 % posterior a tiroidectomía (10).

En pacientes con carcinoma medular de tiroides asociado a NEM IIA, la edad promedio de presentación es de 20 años y existe una incidencia ligeramente más elevada en mujeres (1.3:1). En estos casos a menudo se observan tumores multicéntricos en ambos lóbulos tiroideos; el crecimiento de la neoplasia es lento y el pronóstico es similar al observado en pacientes con la forma esporádica de la enfermedad (25).

El carcinoma medular de tiroides asociado con el síndrome IIB se presenta a una edad promedio de 15 años (25,26); en las series publicadas por Carney y col (1) un individuo afectado presentó niveles elevados de calcitonina plasmática a los 8 meses de edad y se documentó la presencia de carcinoma medular bilateral a los 15 meses. Igual que en la forma esporádica y en la asociada a NEM IIA su incidencia en este síndrome es mayor en el sexo femenino (1.3:1); tiene un comportamiento agresivo con tendencia a metastatizar en etapas tempranas y su pronóstico es desfavorable.

Más recientemente, se ha descrito una tercera forma de carcinoma medular de tiroides de tipo familiar y se caracteriza

por una edad tardía de inicio, baja agresividad y la falta de asociación con otras lesiones endócrinas o neurales (22).

Los pacientes con formass esporádica o familiar de carcinoma medular pueden iniciar el padecimiento con un cuadro clínico variable además de la presencia de una masa tiroidea (1); por ejemplo con diarrea líquida severa en cuya patogenia se han implicado numerosos factores incluyendo las prostaglandinas, el péptido intestinal vasoactivo y la propia calcitonina (27). El síndrome de Cushing y el carcinoide también se han observado en pacientes con estas neoplasias, al parecer debido a la secreción de serotonina y ACTH, respectivamente, por estos tumores (9,28).

En pacientes con NEM IIA, los signos y síntomas de las neoplasias tiroideas pueden enmascararse por manifestaciones de las lesiones suprarrenales o paratiroides (1). Generalmente, los feocromocitomas en pacientes con NEM IIA y IIB se presentan en forma bilateral y multicéntrica y son precedidos por el desarrollo de hiperplasia de la médula suprarrenal (29) que se asocia frecuentemente a un incremento en la síntesis y secreción de catecolaminas, particularmente de la epinefrina (30). Los pacientes con estas alteraciones pueden presentar arritmias cardíacas o hipertensión episódica. Por otro lado, las manifestaciones del hiperparatiroidismo pueden encubrir los signos y síntomas de las neoplasias tiroideas en el síndrome NEM IIA; sin embargo, esta es una forma poco frecuente de presentación y no se observa asociada al síndrome de NEM IIB (30).

El diagnóstico de laboratorio del carcinoma medular de tipo esporádico o familiar depende de la demostración de niveles elevados de calcitonina sérica en neoplasias no tiroideas, especialmente en el carcinoma de células pequeñas de pulmón, tumores de mama, de páncreas, de próstata y de útero (32,33).

**ESTUDIOS MACROSCÓPICOS.** El tamaño del carcinoma medular varía desde lesiones apenas visibles macroscópicamente a otras que reemplazan la totalidad de la glándula y pueden extenderse hacia los tejidos blandos peritiroideos y a la tráquea (1). Estos tumores están bien circunscritos y sin encapsular; al corte son de -

color gris o rosado de consistencia firme y con areas granulares amarillentas que representan calcificaciones focales. Las neoplasias más pequeñas se localizan en la unión del tercio superior y medio de los lóbulos tiroideos; esta zona es donde normalmente predominan las células C. Los tumores esporádicos se presentan - más comúnmente como lesiones unilaterales mientras que los de tipo familiar afectan característicamente ambos lóbulos de la glándula.

ESTUDIOS MICROSCOPICOS. A nivel histológico el carcinoma medular muestra un patrón de crecimiento sólido, aunque en ocasiones exhibe un amplio espectro que puede semejar otros tumores tiroideos malignos incluyendo el carcinoma papilar, el folicular ó el indiferenciado (1,10). El carcinoma medular típico muestra un patrón de crecimiento lobular, trabecular o insular de bordes infiltrantes. Las células tumorales pueden ser redondas, poligonales o fusiformes, existen variantes de células pequeñas parecidas a las de los carcinomas de células aviculares. El citoplasma es generalmente eosinófilo o anfófilo y finamente granular; sin embargo, en algunos casos el citoplasma es claro.

En el 80 % de los casos se han observado depósitos de amiloide en el estroma (34). Los depósitos de amiloide son positivos al rojo Congo y muestran una birrefringencia verde con luz polarizada.

Los estudios de inmunohistoquímica con anticuerpos para calcitonina habitualmente muestran positividad en los depósitos de amiloide, estas observaciones han sugerido que el amiloide se deriva de la calcitonina o de uno de sus precursores (1).

Una característica histopatológica importante que permite distinguir al carcinoma medular de tipo familiar del tipo esporádico es la presencia de hiperplasia de las células C en el primer (35); estos focos de hiperplasia se observan típicamente en las áreas adyacentes al tumor. En ocasiones los carcinomas medulares pueden mostrar un infiltrado inflamatorio prominente, sugiriendo la posibilidad de una respuesta inmune celular a un antígeno asociado al tumor (36).



La tinción de Grimelius revela que el 90 % de los carcinomas medulares son argirofílicos. En la mayoría de los casos las células tumorales muestran una reactividad leve ó moderada (1) y también pueden mostrar positividad focal para azul alciano o el PAS sin embargo, esta reactividad no parece estar relacionada con el glucógeno incluso en los tumores con citoplasma claro.

**ESTUDIOS DE INMUNOHISTOQUIMICA.** Los estudios inmunohistoquímicos revelan que las células neoplásicas reaccionan positivamente a los marcadores epiteliales como la queratina, a los marcadores panendócrinos como son la enolasa neuron específica, la cromogranina A, B, C, la sinaptofisina y los péptidos opioides (9) Fig.12 La calcitonina se detecta en el 80 % de los casos de carcinoma medular; aunque muchos tumores muestran extensa reactividad en algunos casos la reacción puede ser positiva sólo focalmente (1) en el carcinoma medular también se ha demostrado la presencia de serotonina y catecolaminas (27); en el estudio reportado por Uri e y col se identificó positividad para serotonina en 14 de 20 casos. De manera general, los niveles plasmáticos de antígeno carcinoembrionario (ACE) se encuentran elevados en pacientes con carcinoma medular en contraste con los casos de carcinoma papilar, folicular y anaplásico.(1).

Recientemente Komminoth y col (37) han descrito la utilidad del ácido polisialico de la molécula de adhesión de la célula neural como marcador para distinguir el carcinoma medular de otros tipos de carcinomas tiroideos así como para establecer la diferencia entre la hiperplasia primaria, de la hiperplasia secundaria de las células C.

**ESTUDIOS DE MICROSCOPIA ELECTRONICA.** A nivel ultraestructural, una característica de las células del carcinoma medular es la presencia de gránulos de secreción que representan los sitios de almacenamiento de calcitonina. Por lo menos, dos tipos diferentes de gránulos secretorios se han identificado en las células C hiperplásicas y neoplásicas; los gránulos más grandes (Tipo I) tienen un diámetro promedio de 280 nm con un contenido electrodenso finamente granular adyacente a la membrana de los gránulos. Los más pequeños (Tipo II) miden 130 nm en promedio y muestran -

un contenido más electrodenso separado de la membrana limitante por un estrecho espacio electrolúcido (38). Generalmente las células C neoplásicas muestran evidencias de la síntesis activa de proteínas, incluyendo un aparato de Golgi prominente, un retículo endoplasmático granular, abundantes y frecuentes polirribosomas.

**ESTUDIOS DE CITOPATOLOGIA.** En las biopsias por aspiración con aguja delgada, el carcinoma medular muestra una celularidad variable, dependiendo de la cantidad de fibrosis del estroma y de los depósitos de amiloide; típicamente, las células tumorales se disponen individualmente o en grupos cohesivos de bordes celulares poco definidos. En las preparaciones citológicas esta neoplasia es característicamente pleomórfica, algunas células son pequeñas y redondas otras pueden ser cúbicas, poliédricas o fusiformes, en algunos casos puede haber un tipo celular predominante (39)

De acuerdo a la descripción de Kini y col (1) el núcleo de las células neoplásicas presenta una localización excéntrica, confiriéndole un aspecto plasmocitoide, otras células muestran núcleos redondos, ovoides o alargados y también pueden observarse formas binucleadas o multinucleadas. La cromatina es finamente granular y el nucleolo es poco aparente, pueden observarse inclusiones intranucleares semejantes a las del carcinoma papilar; sin embargo, están ausentes las barras nucleares características de éste. El citoplasma de las células neoplásicas generalmente es pálido y vagamente fibrilar en preparaciones teñidas con Papanicolaou, aunque con el uso de esta tinción puede ser difícil distinguir los depósitos de amiloide, en estos casos deben realizarse tinciones con rojo Congo para confirmar la presencia del amiloide (1,39)

En ocasiones esta neoplasia puede ser difícil de distinguir de algunos casos de carcinoma anaplásico de origen folicular, en esta situación el diagnóstico citológico de carcinoma medular de bería confirmarse con la tinción inmunohistoquímica de calcitonina y con la determinación de los niveles de calcitonina sérica.

VARIANTES HISTOLOGICAS DEL CARCINOMA MEDULAR. Dentro de las variantes del carcinoma medular, puede encontrarse la tubular (folicular); en este tipo histológico las células neoplásicas forman estructuras foliculares que son semejantes a las observadas en las áreas típicas o sólidas del tumor. Lertprasetsuke y col (1) demostraron que tanto en las áreas foliculares como en las de patrón sólido, las células muestran positividad para calcitonina, somatostatina y serotonina y fueron negativas para tiroglobulina, lo mismo ocurrió con el material intraluminal; aunque se desconoce el origen de este material, estudios recientes sugieren que puede representar calcitonina secretada y otras proteínas. En casos raros puede observarse un verdadero patrón de crecimiento papilar, en estos casos las células neoplásicas están alineadas sobre tallos fibrovasculares. En los casos descritos por Kakudo y col (1), los tumores mostraron también focos sólidos de carcinoma medular típico. La presencia de inmunoreactividad para calcitonina es de utilidad para distinguir esta variante del carcinoma papilar originado de células foliculares.

La variante de células pequeñas es semejante a la del tipo intermedio de células pequeñas del carcinoma broncogénico, presentan una alta actividad mitótica y a menudo muestran focos de necrosis; en ocasiones puede ser difícil distinguir morfológicamente esta variante de los linfomas tiroideos. El pronóstico para este tipo histológico es menos favorable que para el carcinoma medular típico. Eusebi y col (40) han reportado dos casos de carcinoma de células pequeñas de tiroides clasificados como carcinomas primarios de células avendulares, ambos fueron positivos para cromogranina A y sinaptofisina, fueron negativos para tiroglobulina y calcitonina y en ambos casos la hibridación in situ fué negativa para el mRNA de la calcitonina. Eusebi y col proponen que estos casos deben separarse de la variante anaplásica de células pequeñas y ser considerados como carcinomas de células avendulares o de células pequeñas.

Algunos carcinomas medulares pueden mostrar un predominio de células gigantes que semejan a las células trofoblásticas sincitiales del coriocarcinoma; las células de esta variedad mues-

tran una positividad variable para calcitonina y el estroma puede contener depósitos de amiloide. El pronóstico de esta variante de células gigantes es considerablemente mejor comparado con el del carcinoma anaplásico de células gigantes de origen folicular (1).

La variante de células claras fué descrita inicialmente por Landon y Ordóñez (41). Esta variante está constituida predominantemente por células grandes, poligonales con citoplasma claro - con inmunorreactividad para calcitonina y con gránulos secretorios identificados por microscopía electrónica, estas mismas células muestran reacción negativa para las mucinas y no revelan cantidades apreciables de glucógeno.

La presencia de pigmento melánico se ha descrito en diversos tumores endócrinos productores de péptidos y aminas incluyendo el carcinoma tímico y el carcinoma medular de tiroides. Marcus y col (1) describieron un caso de carcinoma medular no familiar de variante melanótica que contenía poblaciones de células dendríticas argentafín positivas. Un estudio inmunohistoquímico demostró que estas células no contenían calcitonina mientras que las células restantes del mismo tumor sí la contenían. Ultraestructuralmente las células argentafín positivas contenían melanosomas típicos. En contraste Beerman y col (42) demostraron melanosomas y gránulos de secreción con calcitonina dentro de las mismas células.

Algunos ejemplos raros de carcinoma medular han sido reportados: entre éstos está el constituido predominantemente por células oncocíticas. En este caso el 60-70 % de las células tumorales fueron de tipo oncocítico, mientras que el resto del tumor mostró las características de un carcinoma medular convencional. Las células neoplásicas presentaron un patrón de crecimiento trabecular y estaban separadas por un estroma fibroso sin depósitos amiloides. Ultraestructuralmente se observaron numerosas mitocondrias y pocos gránulos de secreción dispersos en el citoplasma. Estas células exhibieron además una fuerte positividad para cromogranina, calcitonina y ACE pero fueron negativas para tiroglobulina.

Domínguez-Malagón y col (43) reportaron un caso de carcinoma medular con extensas áreas epidermoides bien ó moderadamente diferenciadas; los autores también observaron áreas transicionales entre entre el componente escamoso y las zonas endócrinas del tumor. Este caso fué negativo para calcitonina pero mostró positividad difusa para enolasa neuro-específica y cromogranina. El ACE fué positivo sólo focalmente y el estroma mostró depósitos aislados de amiloide. Schröder y col (10) observaron áreas de diferenciación escamosa en un carcinoma medular metastásico.

La variedad anficrina fué descrita inicialmente por Gough y col (1); estos autores informaron de un caso de carcinoma medular en el cual el 30 % de las células semejaban a las células en anillo de sello. El uso combinado de las tinciones de Azul Alciano y de Grimelius revelaron que aproximadamente el 5 % de las células neoplásicas eran alcianofílicas y argirófilas ó positivas a calcitonina; ultraestructuralmente estas células contenían gránulos de secreción y depósitos de mucina finamente reticulares.

Ocasionalmente han sido descritas variantes semejantes a paraganglioma. Estas neoplasias pueden estar encapsuladas y dispuestas en un patrón trabecular amplio, el estroma está hialinizado y no contiene depósitos de amiloide. Huss y Mendelsohn (1) reportaron dos de dichos casos que semejaban a un adenoma trabecular hialinizante; en contraste con éste último, aquellos fueron positivos para calcitonina.

Algunos autores han considerado a las neoplasias encapsuladas de células C como carcinomas medulares encapsulados, sin embargo, ejemplos ocasionales de estas lesiones han sido clasificados como adenomas. En 1988, Kodama y col (44) informaron dos casos de adenomas de células C, uno de ellos estaba casi totalmente encapsulado, mientras que el otro no. Estas neoplasias estaban constituidas por células que variaban de cúbicas a fusiformes con núcleos pequeños elípticos; no se observaron calcificaciones ni depósitos de amiloide. En contraste con la mayoría de los carcinomas medulares, los niveles séricos de ACE estaban den

tro de límites normales y no existió inmunorreactividad para ACE dentro de las células neoplásicas; por otro lado, los niveles de calcitonina sérica se encontraron sensiblemente elevados y las células neoplásicas se tiñeron intensamente con los inmunorreactivos para este péptido.

El carcinoma mixto, medular y folicular está constituido por células que muestran características de células C y diferenciación folicular; contienen calcitonina u otros neuropéptidos y también tiroglobulina (1,45). Estas neoplasias también se han denominado carcinomas intermedios y son poco frecuentes (1); deben distinguirse de los carcinomas medulares foliculos normales atrapados y de la variante folicular del carcinoma medular. La existencia de estos tumores mixtos puede explicar los casos raros de carcinoma medular con la capacidad de incorporar yodo radiactivo (1). El origen de estas neoplasias es desconocido; pero algunos estudios han resaltado su semejanza con las neoplasias ultimobranquiales de los toros y por esta razón se ha sugerido que estos tumores podrían derivarse de las células precursoras del cuerpo ultimobranquial con potencial para diferenciarse a células C ó a células foliculares (1). Los estudios de inmunohistoquímica han revelado que estos tumores contienen, invariablemente, tiroglobulina (1). En las metástasis a ganglios linfáticos regionales las células tumorales también coexpresan tiroglobulina y algunos neuropéptidos. Los estudios ultraestructurales demostraron que algunas de las células neoplásicas contienen gránulos de secreción del tipo de las células C, mientras que otros exhibieron cisternas dilatadas de retículo endoplasmático similares a las observadas en células foliculares (1).

Albores-Saavedra y col (1) describieron una variante rara de carcinoma medular con zonas de células con núcleos claros característicos del carcinoma papilar; estas células fueron positivas para tiroglobulina y negativas para calcitonina y ACE. Por otro lado, las células del componente medular fueron negativas para tiroglobulina pero positivas para calcitonina y ACE. Esta mezcla de elementos papilares y medulares pueden observarse tan-

to en los tumores primarios como en las metástasis ganglionares; la presencia de dos tipos celulares bien diferenciados se ha interpretado como una indicación de que provienen de una célula - madre común; sin embargo, este hecho también podría indicar la respuesta proliferativa de dos poblaciones celulares distintas a estímulos cancerígenos comunes (46 ).

**ESTUDIOS DE DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.** El carcinoma medular puede semejar una amplia variedad de neoplasias tiroideas primarias benignas y malignas. Ocasionalmente el carcinoma papilar puede contener en el estroma abundante colágeno, con focos de hialinización semejantes a los depósitos de amiloide; igualmente el patrón de crecimiento sólido junto con el estroma prominente de la variante esclerosante del carcinoma papilar puede ser confundido histológicamente con carcinoma medular; sin embargo, esta variante es negativa para amiloide, no muestra inmunorreactividad para calcitonina y es positiva para tiroglobulina; además los focos de calcificación son relativamente comunes en el estroma del carcinoma medular y pocas veces se encuentran verdaderos cuerpos de Psammoma.

El carcinoma medular ocasionalmente puede exhibir un patrón de crecimiento folicular; sin embargo, algunas áreas muestran las características típicas del carcinoma medular, incluyendo la presencia de amiloide; en los casos excepcionales de la variante folicular pura del carcinoma medular, los estudios inmunohistoquímicos para calcitonina y tiroglobulina pueden ser determinantes para la resolución del dilema diagnóstico (1).

En ocasiones el carcinoma medular puede ser difícil de distinguir de los plasmocitomas que contienen amiloide; sin embargo las células neoplásicas de los plasmocitomas son típicamente positivas para inmunoglobulinas (1).

Los carcinomas medulares a menudo exhiben un patrón de crecimiento sólido sin formación de folículos o papilas; por esta razón en el pasado se han clasificado como carcinomas anaplásicos o indiferenciados. Los carcinomas medulares de células fusiformes o células gigantes pueden diferenciarse de los carcinomas

y sarcomas en base a su inmunorreactividad a calcitonina.

Nieuwenhuizjen-Kruzeman y col (46) han sugerido que ciertos carcinomas anaplásicos pueden ser en realidad carcinomas medulares; sin embargo, otros autores no han confirmado la presencia de calcitonina en tumores anaplásicos de tiroides; en un estudio de 70 carcinomas anaplásicos, incluyendo las variantes de células gigantes, fusocelular y escamoide, Carcangiu y col (47) no observaron inmunorreactividad para calcitonina en ninguno de estos casos.

La mayoría de los tumores de células pequeñas, en este sitio, representan linfomas no Hodgkin, esto puede confirmarse por la positividad para antígeno común leucocitario y otros marcadores de las células linfoides; en cambio, las variantes de células pequeñas del carcinoma medular son típicamente positivas para calcitonina por inmunohistoquímica y para el mRNA de calcitonina mediante técnicas de hibridación in situ (1).

Los carcinomas medulares pueden mostrar características oncocíticas o de células claras; sin embargo estas neoplasias son característicamente positivas para calcitonina en cambio las variantes oncocíticas y de células claras de tumores foliculares reaccionan negativamente a calcitonina y positivamente a tiroglobulina (1).

En casos raros, los adenomas de paratiroides pueden presentarse como masas intratiroides. Estos tumores son encapsulados y están constituidos por cordones y nidos de células principales con núcleos pequeños de localización central y con citoplasma vacuolado o claro. Las células principales son negativas para calcitonina pero pueden exhibir una reactividad leve para cromogranina (1).

Una gran variedad de neoplasias pueden metastatizar a la glándula tiroides; el carcinoma renal de células claras metastásico puede semejar a la variedad de células claras del carcinoma medular debido principalmente a que algunos tumores renales pueden contener depósitos de amiloide; sin embargo, estos carcinomas metastásicos son negativos para calcitonina. Las metástasis



de carcinomas broncogénicos de células pequeñas pueden ser difíciles de distinguir de las variantes de células pequeñas del carcinoma medular debido a que ambos tumores pueden expresar positividad para calcitonina y bombesina (1). Las metástasis a tiroides de los tumores carcinoides de origen broncopulmonar o gastro intestinal también pueden mostrar reactividad para calcitonina y bombesina (32).

**ESTUDIOS DE METASTASIS.** Generalmente, la frecuencia de metástasis ganglionares del carcinoma medular de tiroides se incrementa con el tamaño del tumor primario; los sitios iniciales de las metástasis incluyen los ganglios linfáticos centrales y los cervicales laterales. Estas neoplasias también pueden metastatizar a una gran variedad de sitios distantes, especialmente a pulmones, hígado y al sistema esquelético (11,12). Las glándulas suprarrenales son sitios frecuentes de metástasis y en pacientes con síndromes de neoplasia endócrina múltiple tipos IIA y IIB pueden encontrarse también metástasis a feocromocitomas (1).

**ESTUDIOS DE TRATAMIENTO.** El tratamiento definitivo del carcinoma medular de los tipos esporádico y familiar es la tiroidectomía total. Existen varias razones para esta recomendación: Primero porque no es posible saber a priori si un paciente con carcinoma medular presenta la forma esporádica o hereditaria de la enfermedad a pesar de que la hiperplasia de células C o el carcinoma microscópico es frecuente en el lóbulo contralateral de la tiroides en la forma hereditaria; la tiroidectomía subtotal conlleva la posibilidad de dejar un tumor residual o células C con una probabilidad de transformación maligna. Segundo, porque puede haber metástasis intratiroides de carcinoma medular de tipo esporádico. Además, al momento de la cirugía el 50-70 % de los casos de carcinoma medular palpable presentan metástasis a los ganglios linfáticos regionales (24); por lo tanto, es importante efectuar disección de los ganglios centrales durante el procedimiento quirúrgico primario. Generalmente, la radioterapia se usa para tratar el carcinoma medular metastásico. También existen evidencias de que este método es efectivo tanto para las neopla -

sias con ruptura capsular en el cuello como para la prevención de recidivas locales; esto es especialmente importante en los casos de extensión del tumor a estructuras importantes como tráquea, esófago o arteria carótida.

En general, la respuesta a agentes quimioterapéuticos no ha sido satisfactoria; la reducción máxima del tumor ha sido sólo del 15-20 % y los índices de curación son mínimos (24).

**ESTUDIOS SOBRE EL PRONOSTICO.** Los pacientes con carcinoma medular de tiroides muestran una considerable variación en la sobrevida. En la mayoría de las series los índices de sobrevida a cinco años son del 60-70% y a diez años la sobrevida fluctúa entre el 40-50%. La sobrevida correlaciona significativamente con la edad y el sexo de los pacientes y la etapa de la enfermedad. Los pacientes menores de 40 años al momento del diagnóstico muestran un pronóstico significativamente mejor que los pacientes mayores; las mujeres presentan una sobrevida más larga que los hombres (25). Se han observado también diferencias importantes en la sobrevida al comparar a pacientes con lesión a los tejidos blandos peritiroideos con aquellos que no muestran esta extensión del tumor.

La probabilidad de metástasis ganglionares se correlaciona positivamente con el tamaño del tumor primario. Los estudios de Bigner y col (1) revelaron que sólo el 20 % de los pacientes con neoplasias menores a 0.7 cm presentaban metástasis ganglionares; en contraste las metástasis ganglionares se observaron en el 80% de los casos con tumores de más de 1.5 cm de diámetro. Los pacientes en etapas iniciales de la enfermedad tienen mejor pronóstico que en etapas más avanzadas (10). Schröder y col (10) no observaron diferencias en la sobrevida de los distintos patrones histológicos del tumor primario (fusocelulares vs. células poligonales u otras morfologías).

En un estudio de 249 carcinomas medulares, Bergholm y col (49) observaron que las neoplasias con menos del 10 % de células a calcitonina fueron más agresivas que los tumores con más del 50 % de células inmunorreactivas a calcitonina; la presencia de otros péptidos como la bombesina, la somatostatina y la neuroten

sina no parece afectar el pronóstico (10).

La actividad mitótica prominente ha sido asociada con un mal pronóstico. En una serie de pacientes con NEM IIA publicada por Bigner y col (1) se observaron más mitosis en los tumores de los pacientes que murieron a consecuencia de metástasis.

El impacto del amiloide en el pronóstico de estas neoplasias es controversial Schröder y col concluyen que en los tumores sin amiloide el pronóstico no difiere significativamente del de las neoplasias que contienen amiloide. Por otra parte, Bergholm y col (48) encontraron que la presencia de amiloide confiere a estas neoplasias un pronóstico significativamente más favorable.

ESTUDIOS DE BIOLOGIA MOLECULAR. Recientemente los estudios citogenéticos han identificado a las mutaciones puntuales de la línea germinal del proto-oncogene RET como las causantes del carcinoma medular de tiroides asociado a los síndromes de la neoplasia endócrina múltiple IIA, IIB y al carcinoma medular de tiroides de tipo familiar. El gen responsable de esta mutación se ha localizado en la región centromérica del cromosoma 10 (24) entre la subunidad beta del receptor de fibronectina (FNBR) ubicada en la región proximal del brazo corto y 2 loci del brazo largo (Fig 1) denominados, proteína retiniana intersticial (IRBP) y proteína cinasa de miosina 2 (pMCK2).

Este tipo de análisis se realiza extrayendo el DNA genómico de los pacientes de linfocitos de su sangre periférica; se aísla el DNA con endonucleasas bacterianas y se separan los fragmentos por medio de una electroforesis en gel de acrilamida; posteriormente se hibridiza una de las secuencias de DNA mostradas en la fig. 1, con algunos de los fragmentos del DNA genómico que se han transferido a un filtro de nylon o nitrocelulosa (24).

Al parecer, estas mutaciones originan un crecimiento anormal de múltiples clones de células C dentro de la glándula tiroidea; la aparición de una segunda mutación, probablemente la pérdida de un gen supresor de tumores podría dar origen a la transformación neoplásica. Por otra parte, también se ha observado

pérdida de material genético normal en los cromosomas 1p y 22, así como alteraciones citogenéticas en los cromosomas 3p, 9 y 11 p; es importante mencionar que la mayoría de estos estudios se han efectuado en tumores de tipo esporádico. Estas alteraciones genéticas adicionales podrían desempeñar una función importante en la aceleración del crecimiento tumoral o en el desarrollo de las metástasis.

De acuerdo a Pacini y col (49), en todos los miembros de familias con síndrome de neoplasia endócrina múltiple IIA, IIB y carcinoma medular de tipo familiar deberían efectuarse estudios citogenéticos para detectar las mutaciones del protooncogene RET incluso desde el período neonatal. Los individuos no portadores no requieren de exámenes posteriores; en los portadores de esta mutación se recomienda la tiroidectomía total debido a que la probabilidad de que se presente un carcinoma medular de tiroides es virtualmente del 100 %.

Considerando que este procedimiento quirúrgico, en los primeros años de vida, se asocia a un alto índice de morbilidad, se recomienda que la cirugía se lleve a cabo alrededor de los 5 años de edad en el síndrome de neoplasia endócrina múltiple tipo IIA y probablemente antes de la del tipo IIB, a menos que los resultados del examen de pentagastrina sean positivos en etapas más tempranas de la vida.

Bergholm y col (48) en un análisis de 241 casos de carcinoma medular de tiroides, encontraron una diferencia significativa en los índices de sobrevida entre con un patrón de DNA euploide y aquellos con un patrón aneuploide. Los individuos con tumores euploides mostraron bajos índices de mortalidad después de 6 años de seguimiento, mientras que los pacientes con tumores aneuploides presentaron índices decrecientes de sobrevida aún después de 10 años del diagnóstico (Fig 2).

Diversos estudios han analizado la expresión de los oncogenes N- y c-myc en el carcinoma medular de tiroides. Estos oncogenes pertenecen a la clase IV (proteínas del núcleo). El gen myc (mielocitomatosis) se aisló en 4 retrovirus aviarios distintos

que producen sarcomas, carcinomas o leucemias.

La sobreexpresión del mRNA del N-myc se ha descrito asimismo en diversos tumores neuroendócrinos como neuroblastomas (Brodeur y col 1986), carcinoma de células pequeñas de pulmón (Wong y col 1986) y otros tumores altamente agresivos (50). Las funciones descritas de este gen incluyen la inducción y mantenimiento del ciclo celular así como transactivación de genes involucrados en el crecimiento y diferenciación celular.

La inmunorreactividad del N-myc en el carcinoma medular de tiroides está relacionada con la transformación neoplásica y/o progresión tumoral debido a que la proteína N-myc y el mRNA no ha sido detectado en células normales (51).

La sobreexpresión del oncogene c-myc se ha reportado en diversos tumores de alto grado de malignidad como el carcinoma epidermoide de cérvix (Riou y col 1987) y los linfomas de alto grado de malignidad (Radskiewicz y col 1988). La expresión del c-myc también se ha encontrado relacionada con el inicio de la muerte celular en varios sistemas (52); Evan y col (51) reportaron que la sobreexpresión del proto-oncogen c-myc en fibroblastos bajo condiciones inhibitorias de crecimiento origina la activación de apoptosis en esas células.

Boulwood y col (1) han estudiado la expresión del N- y c-myc en el carcinoma medular de tiroides. Estos autores observaron niveles elevados de N-myc en 6 de 21 casos, mientras que los niveles de c-myc estaban aumentados sólo en 1 de 21 casos. Ninguno de estos oncogenes pudo ser demostrado en células C normales con técnicas de hibridación in situ. Los autores tampoco observaron correlación entre la positividad del N-myc y el grado tumoral.

### CONCLUSIONES

- 1.- La frecuencia del carcinoma medular fué de 3.8 % de las neoplasias malignas primarias de la glándula tiroides.
- 2.- La forma esporádica del carcinoma medular se presentó en el 78.5 % de los casos de esta serie.
- 3.- En el 14.2 % de los casos de tipo familiar no se encontró endocrinopatía asociada.
- 4.- El carcinoma medular asociado a NEM IIB se observó en el 7.8 % de los casos.
- 5.- El diagnóstico diferencial del carcinoma medular en esta serie se estableció principalmente con tumores de células oxifílicas, carcinoma anaplásico y adenoma trabecular hialinizante.
- 6.- En la revisión de la literatura sobre la biología molecular del carcinoma medular de tiroides se encontró que la mayoría de los casos de tipo familiar presentan mutaciones en la región centromérica del cromosoma 10.
- 7.- El tratamiento de elección del carcinoma medular de los tipos esporádico y familiar es la tiroidectomía total y radioterapia adyuvante en los casos de ruptura capsular y /o metástasis.

T A B L A 1  
C A R C I N O M A M E D U L A R D E L A G L A N D U L A T I R O I D E S

FORMA DE PRESENTACION	EDAD PROMEDIO	ALTERACIONES ASOCIADAS	PATRON DE HERENCIA
ESPORADICA	45 AÑOS	NINGUNA	NINGUNO
FAMILIAR			
II A	20 AÑOS	HIPERPLASIA DE CELULAS C HIPERPLASIA DE MEDULA SUPRARRENAL FEOCROMOCITOMA HIPERPLASIA O ADENOMA DE PARATI-- ROIDES.	AUTOSOMICO DOMINANTE
II B	15 AÑOS	HIPERPLASIA DE CELULAS C HIPERPLASIA DE MEDULA SUPRARRENAL GANGLIONEUROMAS GASTROINTESTINALES Y OCULARES ALTERACIONES ESQUELETICAS	AUTOSOMICO DOMINANTE
AISLADA	43 AÑOS	NINGUNA	AUTOSOMICO DOMINANTE

TABLA 2  
CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

FORMA DE PRESENTACION	PRECUENCIA	METASTASIS GANGLIONARES	SOBREVIDA A 10 AÑOS
ESPORADICA	74 %	44 %	69 %
NEM IIA	24 %	14 %	85 %
NEM IIB	1 %	38 %	50 %
FAMILIAR AISLADA	0.7 %	10 %	100 %

Tomado de Br J Surg 1986;73:278-281.



T A B L A 3  
 No. DE LESIONES TIROIDEAS DEL HOSPITAL DE  
 ONCOLOGIA DEL CMN SIGLO XXI DE 1984 A 1994

No. de Quirúrgicos	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994
	10,884	6835	3711	4480	4528	4510	4723	5077	4000	4968	5905
Carcinoma Papilar	34	25	16	39	23	22	33	40	17	24	39
Hiperplasias	32	27	18	22	22	16	17	24	18	15	33
Adenomas	16	17	10	15	11	15	9	18	4	10	21
Lesiones Inflamatorias	3	3	5	8	3	2	7	0	5	5	2
Carcinoma Folicular	2	1	1	3	1	3	2	2	2	0	1
Carcinoma Medular	1	1	2	5	0	1	0	0	0	1	3
Carcinoma poco diferenciado	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Carcinoma Anaplásico	0	0	3	3	1	1	1	1	0	2	5
Carcinoma de células de Hürthle	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Linfomas	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Carcinoma Epidermoide	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Sin Alteraciones	3	2	0	4	0	2	2	1	1	1	2

T A B L A 4  
 No. DE CASOS Y PORCENTAJE DE LAS LESIONES TIROIDEAS DEL  
 HOSPITAL DE ONCOLOGIA DEL CMN SIGLO XXI DE 1984 A 1994

TIPO DE LESION	No. DE CASOS	%
Carcinoma papilar	312	38.09
Hiperplasias	244	29.79
Adenomas	146	17.82
Lesiones inflamatorias	43	5.25
Carcinoma Anaplásico	17	2.07
Carcinoma Folicular	15	1.83
Carcinoma Medular	14	1.70
Carcinoma poco diferenciado	4	0.48
Carcinoma de células de Hürthle	1	0.12
Linfomas	2	0.24
Carcinoma Epidermoide	2	0.24
Sin alteraciones	18	<u>2.19</u>
		TOTAL 99.85

T A B L A 5  
 PORCENTAJE DE NEOPLASIAS MALIGNAS PRIMARIAS DE  
 LA GLANDULA TIROIDES DEL HOSPITAL DE ONCOLOGIA  
 DEL CMN SIGLO XXI DE 1984 A 1994

TIPO DE NEOPLASIA	PORCENTAJE
Carcinoma Papilar	85.2 %
Carcinoma Anaplásico	4.6 %
Carcinoma Folicular	4.1 %
Carcinoma Medular	3.8 %
Carcinoma Poco Diferenciado	1.0 %
Carcinoma Epidermoide	0.5 %
Carcinoma de Células de Hürthle	0.2 %

TABLA 6. Características Clinicopatológicas del Carcinoma Medular de Tiroides

CASO	SEXO	EDAD	FORMA DE PRESENTACION	TAMAÑO DEL TUMOR	PATRON DE CRECIMIENTO	TIPO DE CELULAS	AMILOIDE	TRATAMIENTO	METASTASIS	EVOLUCION
1	M	44 a	Esporádica	.6 cm	Sólido Insular	Poliédricas	Ausente	Tiroidectomía Subtotal Radioterapia	Ganglios cervicales, piel.	Se desconoce
2	M	27 a	Esporádica	5 cm multicéntrico	Pestonsado Tubular	Poliédricas	Presente	Tiroidectomía Subtotal Radioterapia	Ganglios cervicales, pulmón.	Falleció
3	M	30 a	Esporádica	8 cm	Tubular	Poliédricas	Presente	Tiroidectomía Total Radioterapia	Ganglios linfáticos.	Se desconoce
4	M	46 a	Esporádica	4 cm multicéntrico	Insular Tubular	Poliédricas Fusiformes	Presente	Tiroidectomía Subtotal Radioterapia	Ganglios cervicales.	Falleció
5	M	17 a	MEN II B Familiar Aislada	1.3 cm	Trabecular	Poliédricas	Presente	Tiroidectomía Total Radioterapia	Ganglios cervicales.	Se desconoce
6	M	24 a	Familiar Aislada	4 cm	Fascicular Nodular	Poliédricas Fusiformes	Ausente	Tiroidectomía Total Radioterapia	-----	Asintomático
7	M	30 a	Familiar Aislada	2 cm	Sólido	Poliédricas	Ausente	Tiroidectomía Total	-----	Asintomático
8	M	48 a	Esporádica	3 cm	Sólido	Anaplásico	Presente	Tiroidectomía Total	-----	Asintomático
9	M	38 a	Esporádica	10 cm	Insular	Células Pequeñas	Ausente	Radioterapia	-----	Falleció
10	M	38 a	Esporádica	5.5 cm	Sólido Nodular	Poliédricas	Ausente	Tiroidectomía Total Radioterapia	Ganglios linfáticos.	Asintomático
11	M	37 a	Esporádica	1.8 cm	Sólido Insular	Poliédricas	Ausente	Tiroidectomía Total	Ganglios linfáticos.	Asintomático
12	M	31 a	Esporádica	3 cm multicéntrico	Sólido Nodular	Poliédricas Fusiformes	Presente	Tiroidectomía Subtotal Radioterapia	-----	Asintomático
13	M	40 a	Esporádica	5 cm	Sólido Tubular Nodular	Poliédricas	Presente	Tiroidectomía Subtotal Radioterapia	Ganglios linfáticos, pulmón.	Asintomático
14	M	46 a	Esporádica	-----	Sólido Fascicular	Poliédricas Fusiformes	Ausente	Tiroidectomía Subtotal Radioterapia	Ganglios linfáticos.	Asintomático

FALLA DE ORIGEN

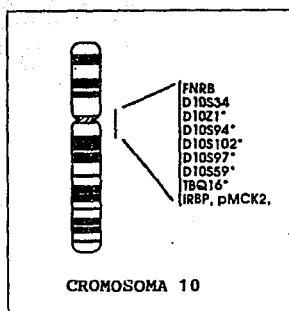


FIGURA 1. Representación esquemática del locus del síndrome de NEM tipos IIA y IIB en el cromosoma 10. Este gen está localizado en la región centromérica, entre la subunidad beta del receptor de fibronectina (FNRB) y dos loci denominados, proteína retiniana intersticial (IRBP) y proteína cinasa de miosina 2 (pMCK2).

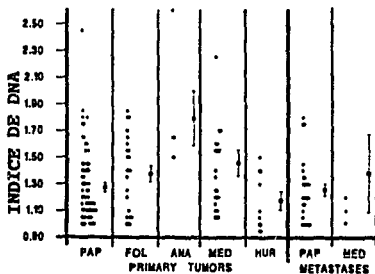


FIGURA 2. Índice de DNA de las principales neoplasias malignas primarias de la glándula tiroidea.

FALLA DE ORIGEN

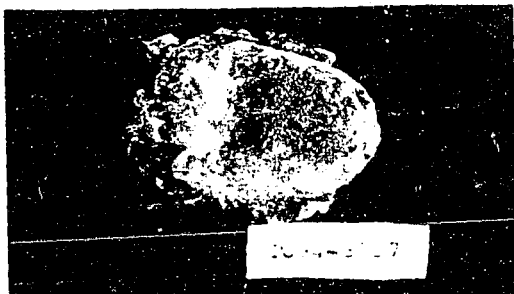


FIGURA 3. Aspecto macroscópico de la superficie de corte del carcinoma medular de tiroides.

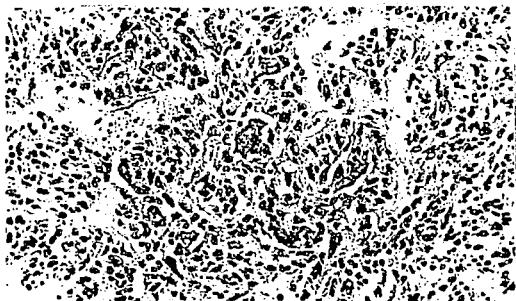


FIGURA 4. Carcinoma medular de tiroides con presencia de amiloide en el estroma.

FALLA DE ORIGEN



FIGURA 5. Patrón de crecimiento festoneado del carcinoma medular de tiroides.

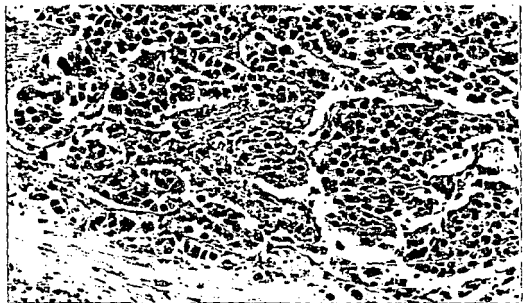


FIGURA 6. Nidos de células neoplásicas en el carcinoma medular de tiroides.

FALLA DE ORIGEN

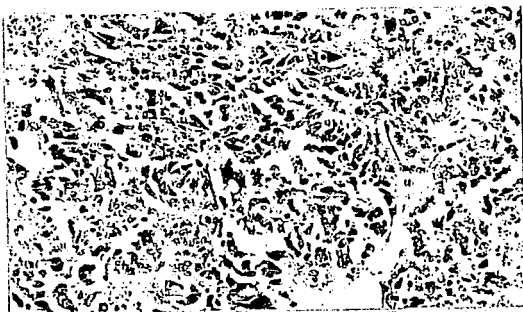


FIGURA 7. Variante anaplásica del carcinoma medular de tiroides.



FIGURA 8. Variante de células pequeñas del carcinoma medular de tiroides.

FALLA DE ORIGEN



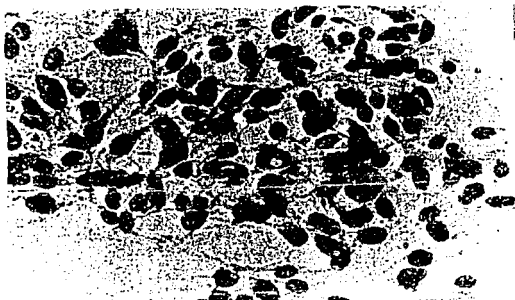


FIGURA 9. Detalle citológico del carcinoma medular donde se observan células fusiformes y poligonales, algunas de ellas con núcleo excéntrico de aspecto plasmocitoide.

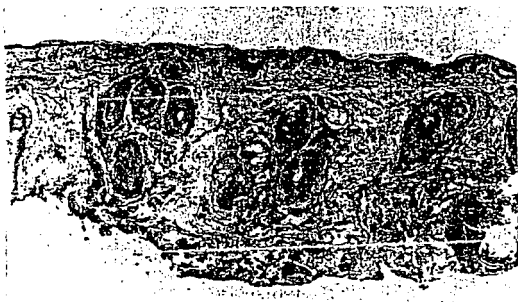


FIGURA 10. Metástasis a piel de un carcinoma medular de tiroides.



FIGURA 11. Detalle ultraestructural del carcinoma medular de tiroides donde se observan gránulos de secreción y abundante retículo endoplasmático rugoso.

FALLA DE ORIGEN

## F I G U R A 12

---

 EXPRESION DE ANTIGENOS POR EL  
 CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES
 

---

Calcitonina	93.11 %
Somatostatina	49.58 %
Hormona adrenocorticotropica	47.05 %
Serotonina	35.00 %
Tiroglobulina	33.72 %
Beta Endorfina	68.96 %
Antígeno carcinoembrionario	68.96 %
Sustancia P	50.00 %
Bombesina	30.00 %
Vimentina	50.00 %
Glucagon	20.00 %
Queratina	57.40 %
Neurotensina	39.13 %
Catecolamina	11.11 %
Leucoencefalina	50.00 %
Cromogranina	100.00 %

---

Tomado de Am J Surg Pathol 1985;9:577-593

B I B L I O G R A F I A

1. Rosai J, Carcangiu ML, De Lellis RA. Tumors of the Thyroid Gland. Atlas of Tumor Pathology. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1992; 3: 207-275.
2. Krisch K, Horvat G, Ulrich W. The Value of Immunohistochemistry in Medullary Thyroid Carcinoma: A Systematic Study of 30 Cases. *Histopathology* 1985; 9: 1077-1089.
3. Hazard JB. The C Cells (Parafollicular Cells) of the Thyroid Gland and Medullary Thyroid Carcinoma. *Am J Pathol* 1977; 88: 214-250.
4. Williams ED. Histogenesis of Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland. *J Clin Pathol* 1966; 19: 114-118.
5. Bigner SH, Mendelsohn G, Wells SA. Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland in the Multiple Endocrine Neoplasia IIA Syndrome. *Am J Surg Pathol* 1981; 5: 459-472.
6. Hayashida CY, Alves VA, Kanamura C. Immunohistochemistry of Medullary Thyroid Carcinoma and C-Cell Hyperplasia by an affinity-purified Anti-Human Calcitonin Antiserum. *Cancer* 1993; 72: 1356-1363.
7. Kovacs CS, Masé RM, Kovacs K. Thyroid Medullary Carcinoma with Thyroglobulin Immunoreactivity in Sporadic Multiple Endocrine Neoplasia Type IIB. *Cancer* 1994; 74: 928-932.
8. Gagel RF, De Lellis RA. The Clinical Outcome of Prospective Screening for Multiple Endocrine Neoplasia Type IIA. *E Engl J Med* 1988; 318: 478-484.
9. Uribe M, Fenoglio CM. Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland. Clinical, Pathological; and Immunohistochemical features. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 577-594.
10. Schröder S, Böcker W, Baisch H. Prognostic Factors in Medullary Thyroid Carcinomas. Survival in Relation to Age, sex, Stage, Histology, Immunocytochemistry, and DNA Content. *Cancer* 1988; 61: 806-816.
11. Aldabagh SM, Trujillo YP, Taxy JB. Occult Medullary Thyroid Carcinoma. Unusual Histologic Variant Presenting with Metastatic Disease. *Am J Clin Pathol* 1986; 85: 247-250.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

-39-

12. Bergholm U, Bergström R, Johansson R. Clinical Characteristics in Sporadic and Familial Medullary Thyroid Carcinoma. *Cancer* 1989;63:1196-1204.
13. Collina G, Maiorana A, Fano RA. Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland With Sustentacular Cell-like Cells in a Patient With Multiple Endocrine Neoplasia, Type IIA. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:1041-1044.
14. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L. Routine Measurement of Serum Calcitonin in Nodular Thyroid Diseases Allows the Preoperative Diagnosis of Unsuspected Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:826-829.
15. Wu LT, Averbuch SD, Ball DW. Treatment of Advanced Medullary Thyroid Carcinoma with a Combination of Cyclophosphamide, Vincristine, and Dacarbazine. *Cancer* 1994;73:432-436.
16. Chong GC, Beahrs O, Sizemore GW. Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland. *Cancer* 1975;35:695-704.
17. Olson JE, Hughes J, Alpern HD. Family Members of Patients with Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma Must Be Screened for Hereditary Disease. *Surgery* 1992;112:1074-1079.
18. Weiss LM, Weinberg DS, Warhol MJ. Medullary Carcinoma Arising in a Thyroid with Hashimoto's Disease. *Am J Clin Pathol* 1983;80:534-538.
19. LiVolsi VA, Feind CR. Incidental Medullary Thyroid Carcinoma in Sporadic Hyperparathyroidism. An Expansion of the Concept of C-Cell Hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1979;71:595-599.
20. Kodama T, Okamoto T, Fujimoto Y. C-Cell Adenoma of the Thyroid: A Rare but Distinct Clinical Entity. *Surgery* 1988;104:997-1003.
21. Sobol H, Narod SA, Nakamura Y. Screening for Endocrine Neoplasia Type IIA with DNA-Polymorphism Analysis. *N Engl J Med* 1989;321:996-1001.
22. Farndon JR, Dilley WG, Bayling SG. Familial Medullary Thyroid Carcinoma Without Associated Endocrinopathies: A Distinct Clinical Entity. *Br J Surg* 1986;73:278-281.
23. Ekman ET, Bergholm U, Backdahl M. Nuclear DNA Content and Survival in Medullary Thyroid Carcinoma. *Cancer* 1990;65:511-517.

24. Gagel RF, Robinson MF, Donovan D. Medullary Thyroid Carcinoma: Recent Progress. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:809-814.
25. O'Riordain D, O'Brien T, Weaver A. Medullary Thyroid Carcinoma in Multiple Endocrine Neoplasia Types IIA y IIB. *Surgery* 1994 ;116:1017-1023.
26. Ellenhorn JD, Shah JP, Brennan MF. Impact of Therapeutic regional Lymph Node Dissection for Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland. *Surgery* 1993;114:1078-1082.
27. Karim S, Sandler M. Prostaglandin Secretion by Medullary Carcinoma of the Thyroid. A Possible Cause of the Associated diarrhoea. *Lancet* 1968;1:22-23.
28. Morales AM, Horn RC. Thyroid Carcinoma and Cushing's Syndrome A Report of Two Cases and Review of the Literature. *J Clin Pathol* 1968;21:129-135.
29. Sizemore GW, Hayles AB. Multiple Endocrine Neoplasia Type IIB :The Precursor de Pheochromocytoma Bilateral. *Mayo Clin Proc* 1975;50:3-10.
30. Hartmann J, Prout TE, Rimoin TL. Syndrome of Bilateral Pheochromocytoma, Medullary Thyroid Carcinoma and Multiple Neuromas. A Possible Regulatory defect in the Differentiation of Chromaffin Tissue. *J Engl J Med* 1968;279:1-17.
31. Melvin KE, Miller HH, Tashjian AH. Early Diagnosis of Medullary Carcinoma of the Thyroid by Means of Calcitonin Assay. *N Engl J Med* 1971;285:115-120.
32. Kelley MJ, Becker KL, Rushin JM. Calcitonin Elevation in small Cell Lung Cancer without Ectopic Production. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:183-190.
33. Coombes RC, Greenberg PB, Hillyard C. Plasma-Immunoreactive Calcitonin in Patients with Non-Thyroid Tumours. *Lancet* 1974 ;i:1080-1083.
34. Bussolati G, Monga G. Medullary Carcinoma of the Thyroid with Atypical Patterns. *Cancer* 1979;44:1769-1777.
35. Wolfe HJ, Melvin KE. C-Cell Hyperplasia Preceding Medullary Thyroid Carcinoma. *N Engl J Med* 1973;289:437-441.
36. Rocklin RE, Gagel R, Feldman Z. Cellular Immune Responses in Familial Medullary Thyroid Carcinoma. *N Engl J Med* 1977;269 835-838.

37. Komminoth P, Roth J, Heitz U. Polysialic Acid of the Neural - Cell Adhesion Molecule in the Human Thyroid: A Marker for - Medullary Thyroid Carcinoma and Primary C-Cell Hyperplasia.
38. Braunstein H, Stephens C, Gibson R. Secretory Granules in Medu llary Carcinoma of the Thyroid. Arch Pathol 1968;85:306-313
39. Mendonca ME, Ramos S, Soares J. Medullary Carcinoma of the - Thyroid: A Re-evaluation of the Cytological Criteria of - Diagnosis. Cytopathology 1991;2:93-102.
40. Eusebi V, Damiani S, Riva S. Calcitonin Free Oat Cell Carcino ma of the Thyroid Gland. Virchows Arch A 1990;417:269-271.
41. Landon G, Ordoñez NG. Clear Cell Variant of Medullary Carci- noma of the Thyroid. Hum Pathol 1985;16:844-847.
42. Dominguez H, Delgado R, Torres M. Oxyphil and Squamous Va - riants of Medullary Thyroid Carcinoma. Cancer 1989;63:1188- 1194.
43. Kodama T, Okamoto T. C-Cell Adenoma of the Thyroid. Surgery 1988;104:997-1003.
44. Hedinger C, Williams D, Sobin L. The WHO Histological Classi- fication of Thyroid Tumors: A Commentary on the Second Edi- tion. Cancer 1989;63:908-911.
45. Apel R, Alpert LC, Rizzo A. A Metastasizing Composite Carcino ma of the Thyroid with Distinct Medullary and Papillary Com- ponents. Arch Pathol Lab Med 1994;118:1143-1147.
46. Nieuwn AC, Kruzeman I, Bosman FT. Medullary Differentiation - of Anaplastic Thyroid Carcinoma. Am J Clin Pathol 1982;77: - 541-547.
47. Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J. Anaplastic Thyroid - Carcinoma. A Study of 70 Cases. Am J Clin Pathol 1985;83:135 158.
48. Bergholm U, Hans-Olov A. Histopathologic Characteristics and Nuclear DNA Content as Prognostic Factors in Medullary Thy- roid Carcinoma. Cancer 1989;64:135-142.
49. Pacini F, Martino E, Romei C. Treatment of Preclinical Medulla ry Thyroid Carcinoma in MEN IIA Gene Carrier. Lancet 1994;- 1084-1085.
50. Klimpfing M, Ruhri C, Pütz B. Oncogene Expression in a Medu- llary Thyroid Carcinoma. Virchows Arch B 1988;54:256-259.

51. Roncalli M, Viale G, Grimelius L. Prognostic Value of N-myc - Immunoreactivity in Medullar Thyroid Carcinoma. Cancer 1994; 74:134-141.
52. Khosla S, Oursler MJ, Schroeder MJ. Transforming Growth Factor-B1 Induces Growth Inhibition of a Human Medullary Thyroid Carcinoma Cell Line Despite an Increase in Steady State c-myc Messenger Ribonucleic Acid Levels. Endocrinology - 1994;135:1887-1893.