

UNIVERSIDAD DE NAVARRA, FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA GENERAL

Carcinoma folicular de tiroides. Estudio histoquímico y ultraestructural

F. Hernández, G. Zornoza** y J. Voltas***

RESUMEN

Se estudia histoquímicamente y con microscopio electrónico, un carcinoma folicular de tiroides en una niña de diez años. Se observan cambios en la actividad enzimática y el microscopio electrónico revela la presencia de estructuras fibrilares intracelulares que tal vez correspondan a material amiloide. También se hace una breve revisión bibliográfica.

El carcinoma de la glándula tiroides es un proceso relativamente raro; supone un 1,3 % del total de las carcinomas⁴, y un 2 % de las tiroidopatías³¹. De todas formas, estas cifras variarían si las piezas tiroideas extirpadas fueran estudiadas minuciosamente, ya que no es raro encontrar carcinomas tiroideos microscópicos^{2,18}. Koszarowski¹³ señala que el índice de morbilidad de carcinoma tiroideo en una población de 100.000 habitantes, es de 0,5-1. Las mujeres se ven afectadas con mayor frecuencia que los hombres, siendo muy variable la edad de presentación, ya que es relativamente

alta la incidencia de esta neoplasia por debajo de los 20 años y por encima de los 70²⁷. En la revisión de Duffy⁸, el 6,5 % de los casos asentaban en personas menores de 16 años.

El polimorfismo histológico que presentan los carcinomas tiroideos, e incluso el que puede aparecer en los distintos campos de un mismo tumor tiroideo, ha hecho que las clasificaciones sean muy variadas, tanto en el aspecto histológico^{11, 32}, como en la malignidad clínica del tumor³⁰, pudiendo simplificarse en carcinoma papilar, folicular y anaplásico^{7, 10, 13}.

(*) Departamento de Anatomía Patológica.

(**) Departamento de Cirugía General.

CASUÍSTICA

Presentamos la historia de una niña de 10 años, que a los 2 años le apreciaron un bulto en región lateral izquierda de cuello, duro, no doloroso. Seis años después, le apareció otro de localización más posterior, de mayor tamaño y con las mismas características. En esta fecha, al parecer, le practicaron biopsia de uno de los módulos y, sin que conociéramos el resultado de la misma, le aplicaron radioterapia durante ocho días.

En los dos últimos años, estas tumorações han ido creciendo y en el momento actual se aprecia en región lateral izquierda de cuello una tumoración formada por varios nódulos entre 2 y 4 cm de diámetro, no adheridos a piel, pero sí a planos profundos, cuya movilización desplaza la tráquea; no existen signos inflamatorios locales. El resto de la historia y exploración no aportan datos de interés.

Análisis.—Sangre: H-4.000.000; Hb-13,9; Vg-1; Vh-41 %; L-5.000; (E-10; N-40; Linf-41; Monc-9); V. de S-17/34; I. de K.-17.

Proteinograma: P. T.-6,9; (Preamb-0,08; Alb-3,08; Alfa-1-0,33; Alfa-2-1,16; Beta-1-0,66; Beta-2-0,33; Gamma - 1,26; Glob. Totales 13,74); Cociente Alb.Glob.-0,82; Pruebas de función hepática: dentro de los límites normales; Yodo protéico-6 mg %; colesterolina-165 mg %. Orina: Normal.

El estudio de anticuerpos antitiroideos, por la técnica de hemaglutinación de Boyden, ha dado un título negativo.

Radiología (fig. 1): En región cervical y a nivel de partes blandas, se aprecia una masa densa localizada en lado izquierdo que desplaza la zona laringo-traqueal hacia el lado opuesto. Tórax: en ambos campos pulmonares se aprecian imágenes de aspecto miliar. La radiología de cráneo y extremidades es normal.

Se practica biopsia de una de las tumoraciones cervicales, y el estudio histopatológico señala metástasis ganglionar de un carcinoma folicular tiroideo.

Dado el resultado del estudio biopsico, se aprecia a la exploración de la glándula tiroidea, con isótopo radioactivo. Test de fijación del yodo: captación a las seis horas = 36 % (normal: 20-25 %); a las veinticuatro horas = 44 % (normal: 25-55 %); a las cuarenta y ocho horas = 29 % (normal: 25-55 %). Eliminación por orina en veinticuatro horas = 41 % (normal: 60 %). Yodo protéico radioactivo = 0,47 % por litro (normal: 0,10-0,30 % por litro). En resumen, captaciones tiroideas dentro de los límites de normalidad con elimina-

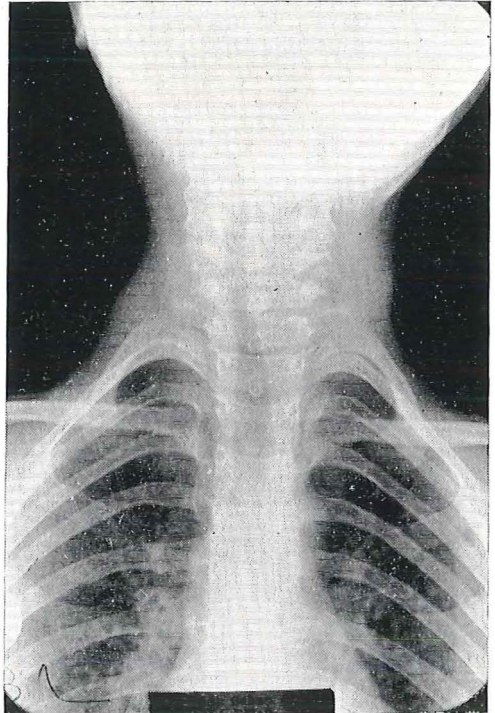


Fig. 1. Radiología: Se aprecia desplazamiento laringo-traqueal y en los campos pulmonares imágenes de aspecto miliar.

ción urinaria algo disminuída y muy discreta elevación del yodo proteico radioactivo.

En la "cartografía", se aprecia la existencia de un tiroides de tamaño y situación normal en lo que respecta al lóbulo derecho, que presenta buena captación y uniforme distribución de la radioactividad. Se aprecia un nódulo frío que ocupa el istmo y todo el lóbulo tiroideo izquierdo. Se practica un amplio barrido por la región torácica sin que se detecte ninguna zona funcionante.

Se procede a estimular el tiroides con 30 U. I. de hormona tireotropa, sin que con ello se rellene el nódulo frío. La prueba morfometabólica con Selenio-Metionina, es negativa. En resumen, se confirma un nódulo frío a nivel de lóbulo izquierdo e istmo del tiroides que asienta sobre un eutiroidismo.

Se practica tiroidectomía subtotal con vaciamiento ganglionar cervical.

Carcinoma folicular de tiroides.

El examen histológico de la tumoración (fig. 2), muestra estar constituida por apretados folículos con poca o ninguna luz en los que rara vez se diferencia un contenido coloideo; el estroma es muy escaso. La celularidad es uniforme, sin atipias; los núcleos son redondos, centrales, poco densos en cromatina; no se observan mitosis; el citoplasma es abundante y poco coloreado.

La cápsula está invadida en diversos puntos, y algunos vasos perfectamente definidos contienen grupos de células tumorales. Los cuatro ganglios acompañantes de la tumoración presentan marcada fibrosis, pero no contienen células tumorales, así como tampoco el timo. La tinción de rojo Congo para amiloide, es negativa.

El cultivo de células con colchicina, no muestra la existencia de mitosis.

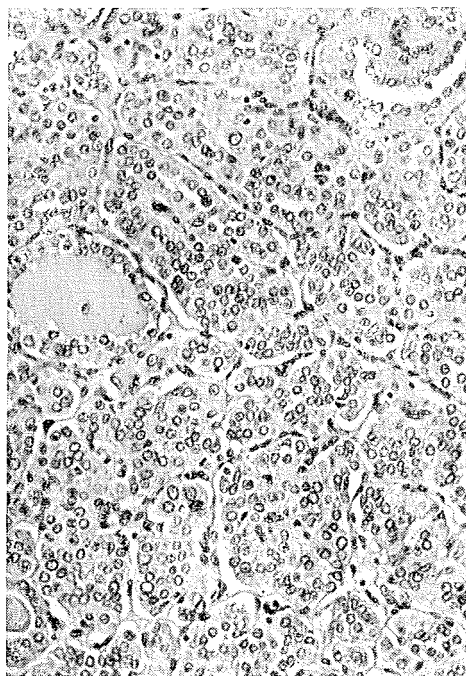


Fig. 2. Se observa gran regularidad citológica predominando los folículos comprimidos y sin coloide. H.e. x 125.

El estudio histoquímico se expone a continuación expresando la intensidad de 0 + a 4 +, en valoración cualitativa. Se han seguido los mismos métodos que en el trabajo publicado por Hernández y Martínez de Morentin¹².

Ubiquinonas: 3 a 4 (fig. 3).

α -glicerofosfato dehidrogenasa: 3.

NADP - H diaforasa: 1 a 2 (fig. 4).

NAD - H diaforasa: 0 a 1 (fig. 5).

Fosfatasa alcalina: 3 (fig. 6).

Fosfatasa ácida: 0 a 1.

Esterasas: 2 a 3 (fig. 7).

Aparecieron algunas células sueltas especialmente positivas en ubiquinonas (fig. 3), en α -glicerofosfato dehidrogenasa y en NAD - H diaforasa (fig. 5).

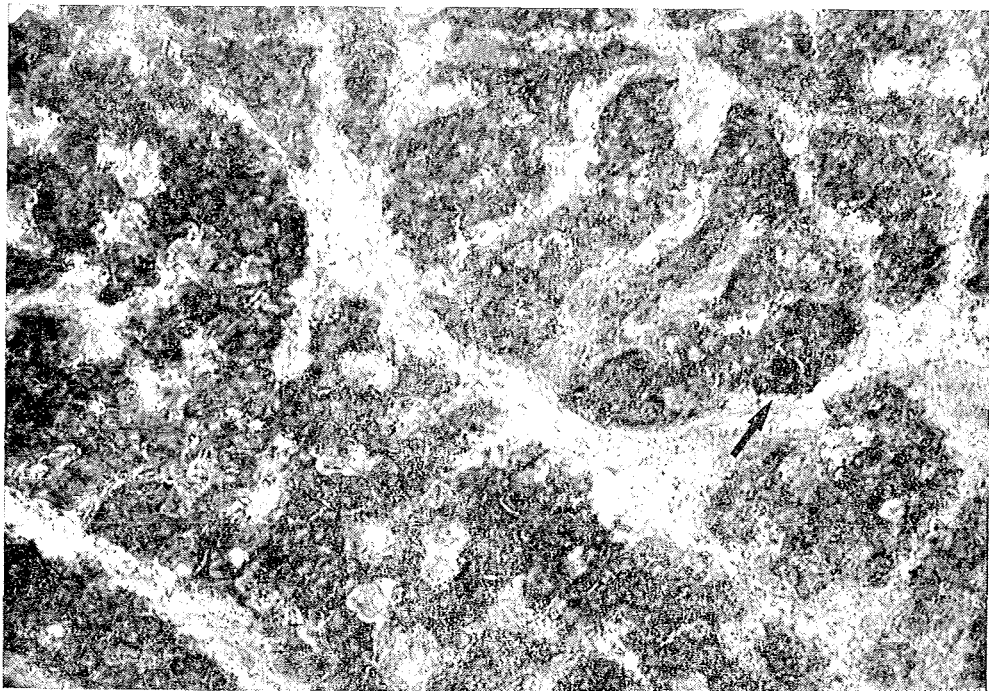


Fig. 3. Ubiquinonas. La flecha señala una célula muy positiva. X 125.

En los cortes ultrafinos para microscopía electrónica, teñidos con fuchsina básica, se observa al microscopio de luz una mezcla de células claras y células oscuras (fig. 8).

En el microscopio electrónico, también se observan células claras y oscuras (figura 9). Las oscuras son células caducas de núcleos picnóticos retraídos y citoplasma condensado, con dilatación vacuolar de las mitocondrias y del retículo endoplasmático.

En algunas células claras (fig. 10) hay zonas ocupadas por abundantes filamentos de 60 a 100 Å de diámetro, que se disponen paralelamente en pequeños haces entrecruzados.

COMENTARIOS

El carcinoma folicular representa una frecuencia del 20-30 % dentro de las neo-

plasias tiroideas^{7, 8, 10} (cifra ésta que aumenta si consideramos las formas mixtas, en las que al componente folicular se añaden campos de aspecto papilar, sólido, etc...). En las dos primeras décadas de la vida, la incidencia de carcinomas tiroideos es del 6,5-7,5 % de los carcinomas, y en ellos es la forma papilar la más frecuente, 50-60 %^{7, 8, 10}.

Con respecto a los factores que puedan poner en marcha un carcinoma tiroideo se desconocen razones concretas. No obstante, es criterio casi unánime en la bibliografía revisada, el hecho de que la radiación de la región cervical por procesos benignos, especialmente si esto ocurre en la infancia, es un factor que predispone al desarrollo posterior de un carcinoma de la glándula tiroidea⁴. En la revisión de Meredth¹⁶, sobre un total de 562 niños menores de 15 años portado-

res de un cáncer tiroideo, se apreció que el 30 % de los casos tenían el antecedente de radiaciones cervicales, cifra que concuerda con la dada por otros autores^{4,8, 18}.

McDonald¹⁵ señala que un 2,17 % de los carcinomas tiroideos asientan sobre antiguos adenomas, sugiriendo como muy posible la transformación maligna del adenoma, hecho que habría de tenerse en cuenta tanto más cuanto más joven sea el enfermo portador de un adenoma.

En nuestra enferma, parece ser que lo que primariamente se advirtió fue una tumoración latero-cervical, llamando la atención que esto ocurrió cuando la niña tenía 2 años. No hemos podido conocer cuál fue el diagnóstico histopatológico de la biopsia practicada a los 8 años de edad, 6 años después de la aparición del primer nódulo, y a raíz de

la cual le aplicaron radioterapia. Clínicamente es lógico pensar que se trataba de un carcinoma de escasa malignidad.

El carcinoma folicular forma parte según la clasificación de Warren³⁰ de los tumores de malignidad media, que siendo invasores, su crecimiento es lento, las mitosis escasas y tienden a la invasión vascular³², por la que alcanzan huesos y pulmones^{3, 10}, pero esto ocurre tardíamente, presentando períodos en los que el crecimiento queda estacionado.

Woolner³² señala un diferente pronóstico del carcinoma folicular según su variedad se trate de una forma encapsulada o con ligera extensión tiroidea, o se trate de la forma invasiva, con moderada o marcada extensión tiroidea.

Meredith¹⁶ señala que en los niños el carcinoma tiroideo tiene una evolución más rápida que en edades superiores, in-

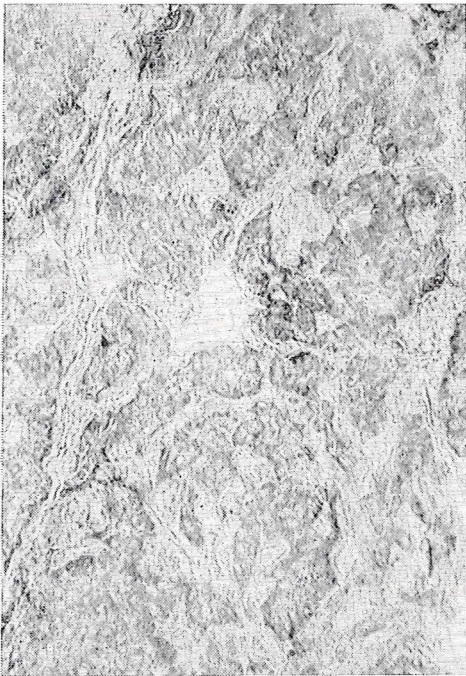


Fig. 4. NADP-H diaforasa. Intensidad de 1 a 2 cruces. X 125.

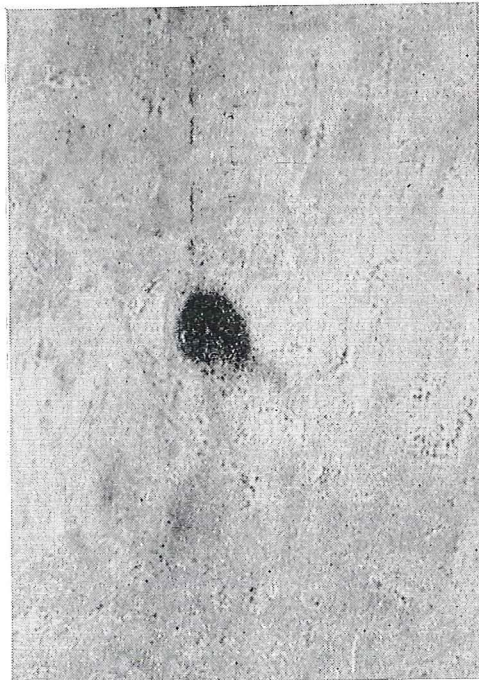


Fig. 5. NADP-H diaforasa. Una célula muy positiva y el resto casi negativo. X 400.



Fig. 6. Fosfatasa alcalina con positividad en los capilares. X 125.

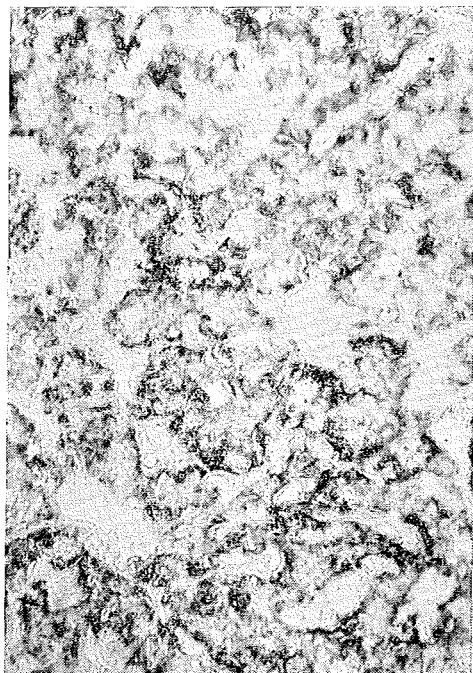


Fig. 7. Esterasas. Se observan dos tipos de células en razón de la intensidad. X 125.

dependientemente del tipo anatomopatológico.

Por todo ello, todo nódulo tiroideo aparecido en una persona joven, que crece, aunque lentamente, ha de ser sospechoso de carcinoma³¹, aún cuando no produzca ninguna molestia de tipo general ni local, ya que cerca del 50 % de los carcinomas tiroideos son asintomáticos³³; y, por otro lado, nódulos inferiores a 1 cm de diámetro, no son palpables³⁴.

Desde hace años se ha intentado detectar anticuerpos circulantes que pudieran evidenciar una lesión tiroidea, y en este sentido el método más sencillo es la demostración de anticuerpos contra la tiroglobulina, por el método de hemaglutinación de Boyden. Es frecuente encontrar un título bajo en los casos de bocio de origen neoplásico, como en nuestro caso, pero pueden presentarse tam-

bién títulos bajos en bocios benignos y en personas clínicamente sanas²², por lo que es un dato de escaso valor diagnóstico para las neoplasias tiroideas.

Evidentemente, la aparición de metástasis regionales o de signos de invasión de estructuras vecinas (tráquea, nervio recurrente, etc...), son ya manifestaciones de un proceso neoplásico avanzado.

Los análisis comunes de laboratorio evidencian únicamente datos que encontramos también en otros procesos malignos de distinta localización, como son: aumento de la V. de S., aumentos de las alfa-2 globulinas, etc. Y es precisamente la existencia de estos datos en un enfermo con una tumoración tiroidea o simplemente latero-cervical, la que nos ha de llevar a una investigación con radioisótopos, ya que como hemos dicho, más de un 50 % de los carcinomas tiroi-



Fig. 8. Sección ultrafina teñida con fuch-sina básica. Se observan células claras y oscuras y grados intermedios de coloración. X 400.

deos permanecen largo tiempo asintomáticos¹⁸.

Se ha utilizado la angiografía tiroidea en un intento de completar aspectos diagnósticos en la patología de esta glándula especialmente para el diagnóstico de los procesos neoplásicos. La angiografía tiroidea realizada por vía transfemorales o transaxilares, en la estadística de Takahashi²⁶, permitió un concreto diagnóstico diferencial entre tumores malignos y benignos en el 90 % de los casos, presentando los carcinomas unos vasos irregulares tortuosos y desestructurados por la invasión tumoral.

De todas formas, es el empleo de los isótopos lo que ha permitido un gran adelanto en el conocimiento de la fisiolo-

gía normal y de la patología de la glándula tiroidea. Concretándonos en los tumores tiroideos malignos se puede decir que cuanto más diferenciado es el tejido carcinomatoso, mayor es su poder de captación de yodo, en razón directa con su proporción de vesículas coloides²⁸; esto hace que las formas anaplásicas no capten el yodo o lo hagan de una forma excepcional.

Una gráfica de fijación del yodo radioactivo nos permite clasificar a los bocios en hiper, normo o hipofuncionantes, pero es su control cartográfico, la escintilografía tiroidea, la que nos dará la localización del nódulo, a la vez que sus características funcionales. Según éstas, los nódulos tiroideos pueden ser hiperfuncionantes, normofuncionantes, hipofuncionantes y no funcionantes³⁴. Son precisamente estas dos últimas formas, los llamados nódulos fríos, los verdaderamente sospechosos de ser malignos, según Meredith¹⁶ con una probabilidad cuádruple. En la escintilografía se presentan como una laguna central, una amputación de un polo, una muesca lateral, etc.²¹, evidencias todas ellas de una zona de tiroides que no capta el yodo radioactivo.

Los nódulos tiroideos hiperfijadores excepcionalmente son de origen carcinomatoso²⁸. Pero no obstante hay que tener en cuenta que un pequeño nódulo hipofijador, bien porque su diámetro es inferior al poder de resolución del aparato (alrededor de 1 cm)²¹, o porque quede enmascarado por el parénquima sano que lo rodea, pueden no ser evidenciados en la escintilografía, detalle éste que se ha de tener en cuenta, pues pueden producir metástasis ganglionares cuando la lesión primaria es microscópica¹¹.

Las metástasis más frecuentes del cáncer tiroideo se presentan en los ganglios cervicales, pulmones y huesos (raquis, pelvis²¹).

Estas metástasis tumorales se evidencian de forma muy distinta; dependiendo su captación de la capacidad para formar vesículas coloides^{18, 28}, y así, mientras que las metástasis ganglionares cervicales excepcionalmente captan el yodo radioactivo, se han descrito casos de metástasis óseas con mayor avidez que la propia glándula²⁴.

De todas formas, los nódulos fríos representan alrededor de 2/3 de los nódulos tiroideos, y la proporción de carcinoma en ellos es de 1/5²¹, lo cual justifica la exéresis sistemática de todos los nódulos fríos²⁰, con sólo alguna reserva, como son los quistes simples, diferenciables en la escintilografía por aparecer excesivamente fríos, o bien por punción del mismo (seguida de nuevo escintilograma de control).

Cualquier nódulo aparecido en una per-

sona joven, y más si es un varón, se ha de proceder a su extirpación quirúrgica y estudio histopatológico seriado.

El tratamiento de elección es la tiroidectomía total o subtotal, seguida de terapéutica con I-131, con objeto de acabar con el tejido tiroideo remanente^{19, 34, 35}. Si existen ganglios regionales evidentes, se ha de practicar una limpieza de los mismos⁶.

La administración de radioterapia externa ha dado buenos resultados en aquellos casos en los que la invasión neoplásica alcanzaba estructuras no extirpables quirúrgicamente^{6, 25}, así como en los casos en que existía una pobre captación del isótopo, por ser muy indiferenciados¹⁷.

No obstante, Wilkins³¹ advierte que en aquellos casos en los que el I-radioactivo no penetra en el tejido neoplásico,

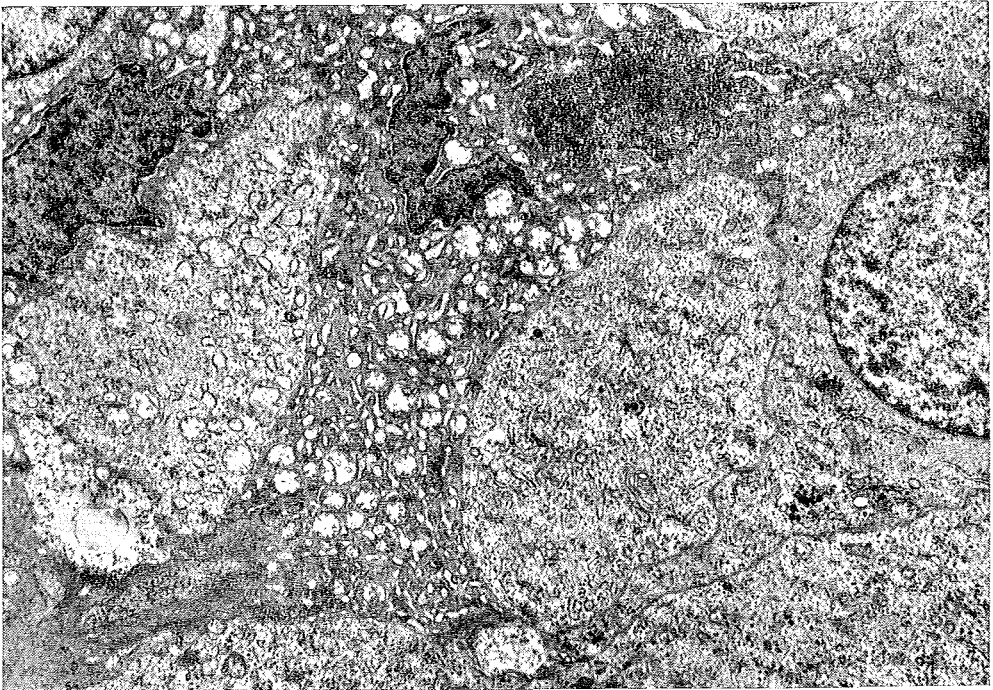


Fig. 9. Células claras y oscuras. Las oscuras muestran un marcado proceso regresivo. X 9.000.

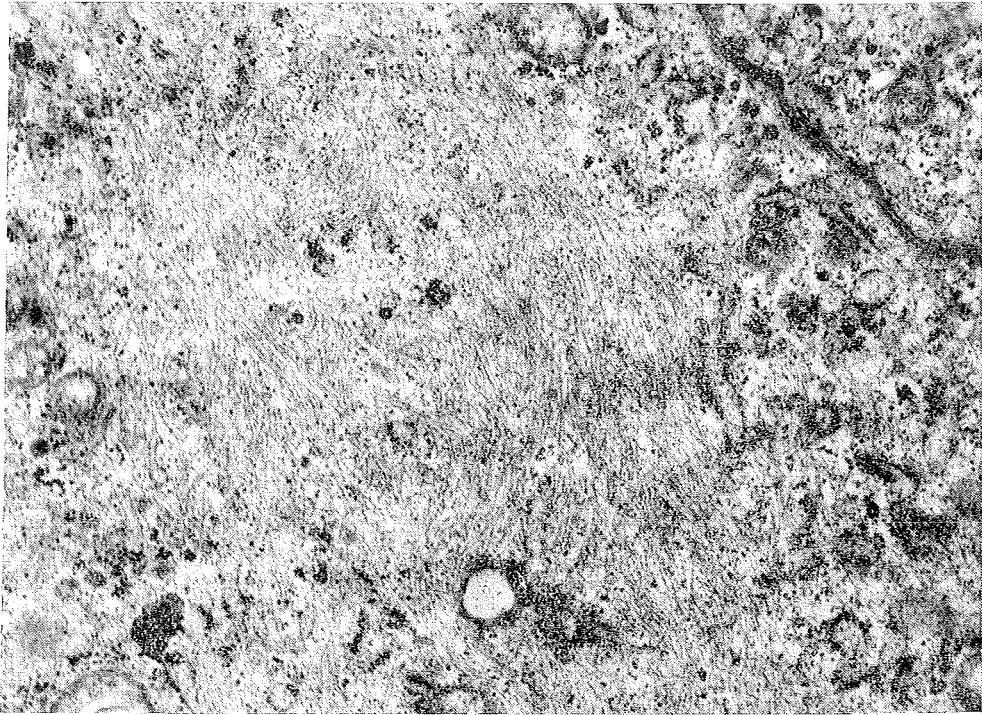


Fig. 10. Se observa una porción de célula clara con una zona densamente ocupada por fibrillas con un diámetro aproximado de 70 Å. X 70.000.

unas dosis elevadas del mismo pueden destruir completamente el tejido tiroideo remanente y funcionando y alterando el tejido tumoral de forma suficiente para que capte el yodo cuando se administre nuevamente.

Los mejores resultados se obtienen en el carcinoma papilar²³, con cifras verdaderamente alentadoras 80-90 % de supervivencia a los 10 años, si el tumor estaba localizado y el 50 % si ya existía invasión extracapsular³². Parecidos resultados señalan otros autores²³.

En lo que respecta al pronóstico Hazard¹¹, advierte que por encima del 85 % de los pacientes con carcinoma folicular encapsulado o con escasa invasión capsular, supervivieron 10 años; con carcinoma folicular invasivo, era aproxima-

damente del 50 % la supervivencia en este período, con frecuentes recidivas locales y metástasis distantes.

Wilkins³¹ señala que el hallazgo de un nódulo duro o irregular en el tiroides de un niño debe hacer sospechar siempre la presencia de un carcinoma, y en consecuencia obligará a la extirpación quirúrgica inmediata, pues aunque se tratara de un adenoma fetal benigno, es posible su malignización tardía.

En cuanto a los estudios histoquímicos, nuestros resultados coinciden sólo en parte con los que obtuvieron Lindsay y Arico¹⁴ en un carcinoma folicular invasivo. La diferencia fundamental estriba en que ellos obtuvieron la máxima intensidad, 4 cruces, en NAD-H diaforasa y en fosfatasa ácida, mientras que para nosotros

la positividad en estos enzimas ha sido mínima, excepto en células aisladas ricas en NAD-H diaforasa.

Es posible que la distinta técnica utilizada origine estas diferencias, pero parece más probable que haya influido la diferente carga enzimática de ambos tumores. Las ubiquinosas son estudiadas por primera vez ahora en un tumor tiroideo. En conjunto, el patrón enzimático del tumor parece indicar una buena actividad metabólica de sus células.

Respecto a las células aisladas especialmente intensas para ubiquinosas (fig. 3), α -glicerofosfato dehidrogenasa y NAD-H diaforasa (fig. 5), pensamos en la posibilidad de que puedan corresponderse con células productoras de calcitonina⁹.

Especial atención hemos prestado a las fibrillas que aparecen en algunas imágenes de microscopía electrónica (fig. 10). No se puede afirmar que sea amiloide, puesto que histoquímicamente no se ha demostrado y tampoco se ha visto ami-

loide extracelular con el microscopio electrónico.

Sin embargo pensamos que muy probablemente sea amiloide, ya que el amiloide es de origen intracelular⁵, y es a lo que morfológicamente se parecen estas fibrillas. Tal vez no haya amiloide extracelular por ser escasa la producción o porque pasa directamente al torrente circulatorio. Por este motivo sería bueno en estos casos realizar un control electroforético.

Vassar y Culling²⁹ opinan que el amiloide se deriva de la tiroglobulina segregada por las células cancerosas. Albores-Saavedra y col.¹, creen que esa tiroglobulina patológica tendría mucopolisacáridos ácidos y no neutros, realizándose la polimerización para constituir las fibrillas. Si realmente es amiloide, para Vassar y Culling²⁹ la presencia de amiloide revela un notable grado de función y diferenciación y, por lo tanto, de mejor pronóstico.

SUMMARY

Follicular carcinoma of thyroid. Histochemical and ultrastructural study

A follicular carcinoma in a 10 years old girl has been studied both histochemically and with the electron microscope. Changes in enzyme activity have been found. Electron

microscopy revealed the presence of intracellular fibrillar structures which are tentatively identified as amyloid material. A short review of the literature has been also made.

BIBLIOGRAFÍA

1. ALBORES SAAVEDRA, J. y col. *Labor Invest.*, 13: 77, 1964.
2. ARDUETE, A., A. LEEMPOEL y F. HIRSCH. *Sem. Hop. París*, 42: 757, 1966.
3. ARTIGAS, V. y J. PUENTE DOMÍNGUEZ. *Cáncer de Tiroides*. Libro de actas del VII Congreso Nacional de Medicina Interna. Ediciones Liade, S. A. Pamplona, 1966.
4. CLARK, R. L. *Clinical Medicine*, 74: 30, 1967.
5. COHEN, A. S., E. GROSS y T. SHIRAHAMA. *Amer. J. Path.*, 47: 1079, 1965.
6. DAILEY, M. E. y S. LINDSAY. *J. Pediat.*, 36: 460, 1950.
7. DAVIS L. *Tratado de Patología Quirúrgica*. Interamericana, S. A. México, 1970.

8. DUFFY, B. J. Jr. y P. J. FITZGERAL. *J. Clin. Endocr.*, 10: 1296, 1950.
9. FOSTER, G. V., I. MAC INTYRE y A. G. E. PEARSE. *Nature*, 203: 1029, 1964.
10. HARKINS, H. N. y col. *Principios y Práctica de Cirugía*. Interamericana, S. A. México, 1965.
11. HAZARD, J. B. y D. E. SMITH. *The Thyroid*. Williams-Wilkins, Baltimore, 1964.
12. HERNÁNDEZ, F. y F. MARTÍNEZ DE MORRENTIN. *Rev. Med. Univ. Navarra*, 13: 175, 1969.
13. KOSZAROWSKI, T. *Pol. Tyg. Lek.*, 22: 1557, 1967.
14. LINDSAY, S. y J. M. ARICO. *Arch. Path.*, 75: 627, 1963.
15. McDONALD, I. y P. KOTIN. *An de Cir.* (Buenos Aires), 12, 1953.
16. MEREDITH ALRICH, E. *Amer. J. Surg.*, 109. 736, 1965.
17. MONOSI, A. y M. TRINCI. *Gazz. Int. Med. Chir.*, 73: 1773, 1967.
18. PUENTE DOMÍNGUEZ, J. *Diagnóstico del cáncer de tiroides*. Libro de actas del VII Congreso Nacional de Medicina Interna. Ediciones Liade, S. A. Pamplona, 1966.
19. REYNIER, J. *Rev. Medicine*, 21: 1231, 1970.
20. SAVOIE, J. C. y H. GARNIER. *Presse Med.*, 75: 2095, 1967.
21. SAVOIE, J. C., J. F. MASIN y P. THOMOPOULOS. *Rev. Medecine*, 21: 1211, 1970.
22. SCHULTE, P. *Dtsch. Med. Wschr.* (Edición española), 3: 215, 1971.
23. SEDGWICK, C. E. y C. W. KONVOLINKA. *Surg. Clin. N. Amer.*, 47: 607, 1967.
24. SHAHANI, S. N. y col. *Arch. Surg.*, 95: 689, 1967.
25. SHELINE, G. E., M. GALANTE y S. LINDSAY. *Amer. J. Roentgenol.*, 97: 930, 1966.
26. TAKAHASNI, M., T. ISHIBASHI y H. KAWANAMI. *Radiology*, 92: 520, 1969.
27. TAYLOR, S. y A. PSARRAS. *Praxis*, 56: 370, 1967.
28. TUBIANA, M. *Fournr Rad. Elect.*, 44: 179, 1963.
29. VASSAR, P. S. y C. F. CULLING. *Amer. J. Clin. Path.* 36: 244, 1961.
30. WARREN, K. W. y W. A. MEISNER. *Tumors of the Thyroid Gland*. Atn. Fed. Inst. Pat., Washington, 1953.
31. WILKINS, L. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades endocrinas en la infancia y adolescencia*. Espaxs. Barcelona, 1966.
32. WOLNER, L. B. y col. *Am. J. Surg.*, 102: 354, 1961.
33. YOSHIMA, S. H., R. E. ROBINS y A. D. MCKENCIE. *Canad. J. Surg.*, 10: 11, 1967.
34. ZACHAREWICZ, F. A. *Med. Clin. N. Amer.*, 52: 409, 1968.
35. ZUKSCHWERDT, L. y col. *Chirurg.*, 39: 163, 1968.

