

*Maísa S. Sousa
Edson G. Soares
Fernanda P.B. Halah
Léa M.Z. Maciel*

Departamento de Patologia (MSS, EGS) e Divisão de Endocrinologia (FPBH, LMZM), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, Ribeirão Preto, SP.

*Recebido em 06/11/00
Revisado em 24/04/01
Aceito em 30/04/01*

RESUMO

Casos de carcinomas mistos medular-papilar são raros e não foram classificados pela OMS. Relatamos o caso de uma paciente de 32 anos, com nódulo cervical há 4 anos, sem história familiar de doença nodular tireóidea ou de irradiação prévia. A citologia revelou neoplasia de células de Hürthle e, após tireoidectomia total, o diagnóstico histológico foi de um carcinoma misto: medular-papilar com diferenciação oxifílica, apresentando arranjos papilares com eixos fibro-vasculares contendo predomínio de células de padrão oxifílico, tanto no nódulo como nos gânglios cervicais metastáticos. Notou-se, ainda, a presença de material amorfo de aspecto amilóide que corou positivamente para vermelho Congo, acompanhado de focos de calcificação, tanto no tumor primário quanto nas metástases. A tireoglobulina não foi imunorreativa em células da citologia, porém foi reativa em áreas dos cortes histológicos, tanto no nódulo tireóideo como nas metástases. A imunorreatividade à calcitonina foi predominante nas células da citologia, nos cortes histológicos do tumor primário e das metástases. Levanta-se a hipótese de que tais tumores surjam da transformação neoplásica de um único tipo celular. Recentemente, tem sido sugerido que do último corpo branquial do homem possam surgir ambas as células e que uma célula tronco poderia ser a precursora destas neoplasias. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2001;45/6: 628-632)

Unitermos: Tumor misto de tireóide; Carcinoma medular de tireóide; Carcinoma papilífero de tireóide

ABSTRACT

Cases of mixed medullary-papillary carcinoma are rare and have not been classified by WHO. We report a 32yo patient who had a diagnosis on cytological analysis by fine needle biopsy as Hürthle cell neoplasm with probable metastases to cervical nodules, due to the presence of numerous isolated cells of an oxyphilic pattern. After total thyroidectomy, on histology, a mixed medullary-papillary carcinoma with oxyphilic differentiation was diagnosed based on the papillary arrangement with fibrovascular septa containing cells showing a predominant oxyphilic pattern, both in the thyroid nodule and in regional cervical lymph nodes. Amorphous material of amyloid aspect, which stained positively for Congo red, accompanied by focal calcification, was observed, both in the primary tumors and in the metastases. Thyroglobulin was not immunostained in the cells obtained by fine needle aspiration biopsy, but was immunostained in histology fields, both in the thyroid nodules and in the metastases. The immunoreaction for calcitonin was predominant on cytologic analysis and in the histologic exam of the primary tumor and metastases. Dual differentiation in thyroid neoplasms has been interpreted as indicative of a common stem cell origin. It has been reported that the ultimobranchial body in man contributes both with C-cells and follicular cells to the thyroid. Thus, a common stem cell could give rise to such a mixed medullary-papillary neoplasm. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2001;45/6: 628-632)

Keywords: Thyroid mixed tumor; Medullary thyroid carcinoma; Papillary thyroid carcinoma

A GLÂNDULA TIREÓIDE É COMPOSTA por dois tipos celulares principais: o epitélio folicular e as células C, parafoliculares, com origens embriológicas diferentes. O primeiro deles tem origem endodérmica, enquanto o segundo se origina da crista neural. Estes dois tipos celulares podem sofrer transformação neoplásica, dando origem às neoplasias papilares (CPT), foliculares (CFT) e anaplásicas (CAT) quando oriundas do epitélio folicular e às neoplasias medulares (CMT), com características citológicas, histológicas e de coloração específicas, quando oriundas das células da crista neural. Casos de carcinomas de tireóide com diferentes fenótipos morfológicos são raros e a maioria dos casos descritos é de carcinomas mistos medulares-foliculares de tireóide (1), ou seja, carcinomas com componentes de células C e de células foliculares assumindo padrão acinar. Apesar da origem celular destes carcinomas mistos permanecer obscura, já constam na Classificação da OMS de 1988 (2) como variantes do carcinoma medular. Por outro lado, cânceres com características mistas de carcinoma medular e papilar são mais raros; tendo sido relatados até hoje poucos casos (3-7), que não são considerados na Classificação da OMS. Nesses casos, a neoplasia apresenta característica papilar clássica com células apresentando fendas nucleares, pseudo-inclusões e em arranjos papilares entremeadas às do componente medular. Apresentamos um caso de ocorrência simultânea de CMT e CPT no mesmo nódulo tireóideo com metástases em gânglios cervicais que também apresentam características de carcinoma misto, medular e papilar.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino de 32 anos, com nódulo cervical há 4 anos, de crescimento lento e progressivo, não apresentava queixas locais nem manifestações clínicas sugestivas de hiper ou hipotireoidismo. Ao exame físico, apresentava nódulo tireóideo de 2 cm de diâmetro em pólo inferior do lobo esquerdo, móvel, indolor, de consistência parenquimatosa, bem como vários gânglios em face lateral esquerda do pescoço. Negava exposição a radiações ionizantes ou história familiar de carcinomas tireóideos. Os testes de função tireóidea eram normais (T4L: 1,1ng/dL, TSH: 2,9 μ U/mL); as dosagens dos anticorpos anti-peroxidase e anti-tireoglobulina foram negativas. O mapeamento da glândula com 131 I mostrou nódulo frio em face lateral do lobo esquerdo (LE). O estudo ultra-sonográfico revelou nódulo hipoeecóico com áreas de hiperecogenicidade

medindo 1,8 x 1,5 x 2,0cm em projeção do LE da tireóide e gânglios de dimensões aumentadas, ipsilaterais ao nódulo. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) foi compatível com Neoplasia de células de Hürthle. Não foram realizadas as dosagens de calcitonina (CT) ou de tireoglobulina (Tg) séricas no pré-operatório. A paciente foi submetida a tireoidectomia total com esvaziamento ganglionar cervical funcional. A descrição cirúrgica mostra LE medindo 3,5 x 2,5 x 2,0cm com nodulação medindo 2,0cm de diâmetro. Foram retirados gânglios das cadeias: submandibular esquerda, jégulo-carotídea média, jégulo-carotídea baixa, espinhal e recorrential, medindo o maior deles, 3 x 2 x 1cm. A dosagem de CT pós-operatória foi de 320pg/mL (NI: <5,0pg/mL) e a investigação para feocromocitoma foi negativa. Como complicação cirúrgica apresentou hipoparatiroidismo definitivo. No momento, após 5 anos de evolução, as dosagens de CT permanecem elevadas porém sem qualquer sinal de lesão residual ou metástases nos exames de imagem e as concentrações séricas de Tg menores que 2,0ng/mL.

MATERIAL E MÉTODOS

Os materiais das PAAFs foram corados em Hematoxilina-Eosina (HE) e Giemsa e analisados em microscópio óptico. O material da tireoidectomia assim como dos gânglios, foi fixado em formol a 10% e incluído em parafina, sendo corado por HE, enquanto alguns cortes foram corados com vermelho Congo, para verificar a presença de amilóide. Lâminas do material de tireoidectomia também foram coradas imunologicamente pelo método de peroxidase/anti-peroxidase, utilizando os anticorpos policlonais para Tg e CT (DAKO, Dinamarca).

RESULTADOS

A citologia da PAAF realizada no nódulo tireóideo evidenciou material com células de padrão eosinofílico (células de Hürthle), algumas exibindo fendas nucleares, ao lado de material eosinofílico que corou para vermelho Congo (figura 1). O exame histológico mostrou áreas de arranjos papilares com eixos fibrovasculares típicos tanto no tumor primário como nas metástases, porém com abundante amilóide (vermelho Congo positivo), acompanhado de focos de calcificação (figura 2). As células das estruturas papilares mostraram citoplasma eosinofílico, com núcleos irregulares, alguns com cromatina frouxa, outros com cromatina mais densa e nucléolos proeminentes. Estas características são encontradas na variante oxifílica

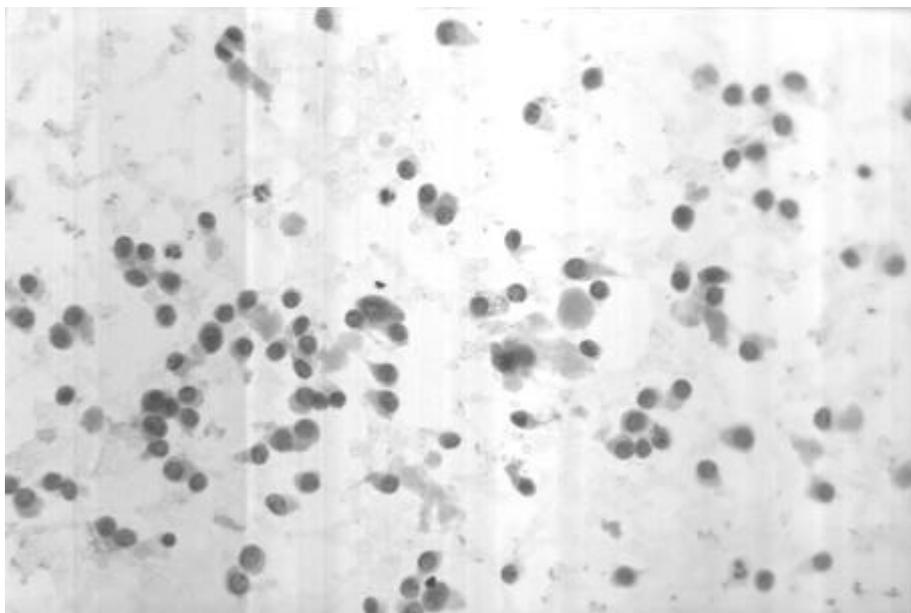


Figura 1. Citologia da punção aspirativa do nódulo tireóideo, composta de células oxifílicas, algumas com fendas nucleares e material amilóide de permeio (obj.40x).

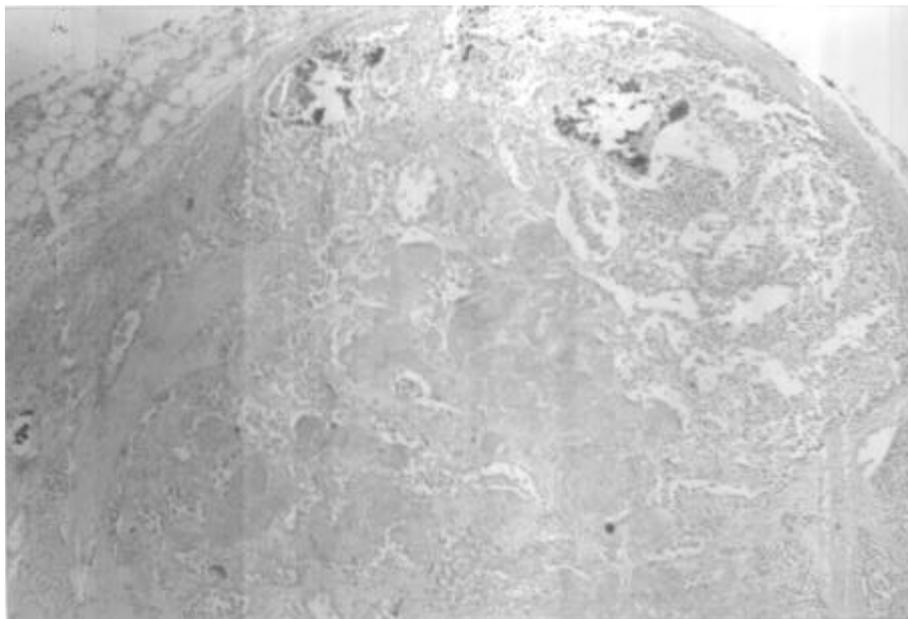


Figura 2. Metástase ganglionar cervical de carcinoma medular-papilar com área de depósito amilóide (vermelho Congo positivo) (obj.5x).

(células de Hürthle) das células foliculares. Nota-se também a presença de células com fendas nucleares e núcleos vazados com mitoses esparsas. As colorações para Tg (figura 3) e CT (figura 4) foram positivas nos cortes histológicos tanto do nódulo tireóideo como das metástases.

DISCUSSÃO

Desde a descrição inicial de CMT como uma entidade

derivada da célula C, em oposição ao CFT e CPT que resultam de uma desdiferenciação do epitélio folicular, existem relatos de casos que não preenchem estes critérios. São tumores raros como os descritos neste caso com imunorreatividade positiva para ambos, CT e Tg. Define-se como **carcinoma misto** de tireóide um tumor no qual os dois componentes celulares não são reconhecidos prontamente, e a presença de Tg, CT e outros marcadores endócrinos é demonstrada no

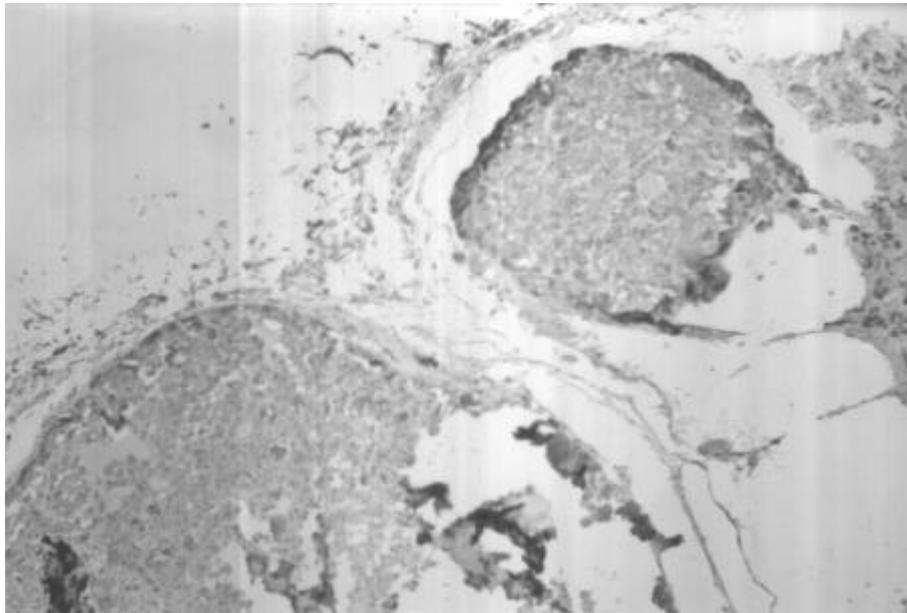


Figura 3. Metástase ganglionar cervical de carcinoma medular-papilar de tireóide. Coloração imunohistoquímica para calcitonina (obj. 10x).

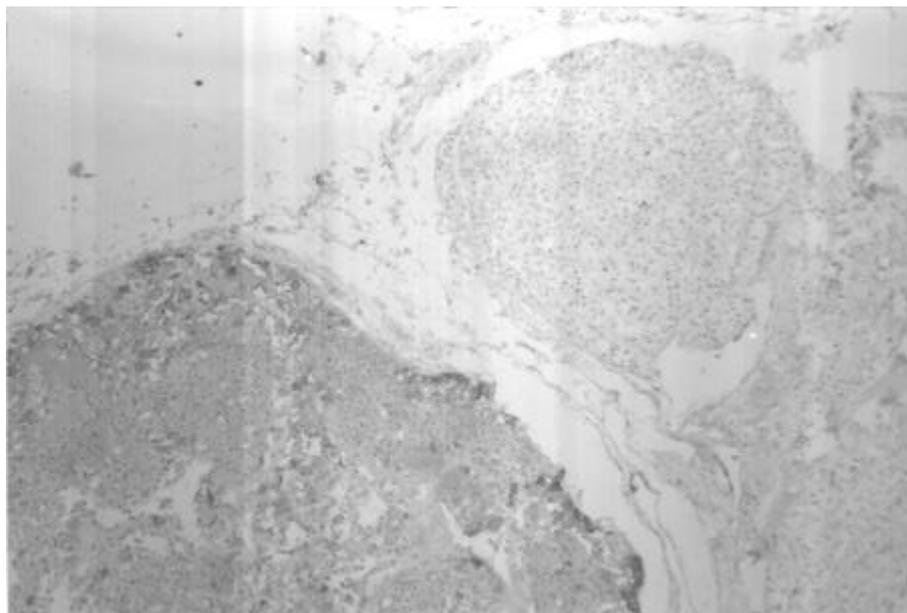


Figura 4. Metástase ganglionar cervical de carcinoma medular-papilar de tireóide. Coloração imunohistoquímica para tireoglobulina (obj. 10x).

mesmo tumor, em células diferentes ou na mesma célula (8). Portanto, ele tem uma caracterização diversa de um **tumor de coalisão** em que os dois componentes celulares estão lado a lado, com características imunohistoquímicas próprias (6). Uma grande cautela deverá acompanhar a interpretação dos estudos imunohistoquímicos, especialmente pela possibilidade de existirem células foliculares benignas entremeadas às

tumorais, difusão de Tg do tecido circunvizinho e, ainda, anticorpos para Tg e CT não específicos (9). A expressão focal de Tg pode ser encontrada em tumores medulares em 34 a 92% dos casos, porém as características histológicas são próprias de tumor medular (10,11). No caso apresentado, a existência de um verdadeiro tumor misto é sugerida pela existência das metástases exibindo o mesmo aspecto imunohisto-

químico e a positividade para Tg ser encontrada profundamente dentro do componente sólido reativo para CT. Além disso a positividade para CT é encontrada em arranjos que, histologicamente, mostram padrão papilar com eixos fibrovasculares e células com núcleos claros. A existência de um tipo morfológico de células que expressa marcadores de célula folicular e de células C sugere que tais tumores resultam da transformação de um único tipo celular. Recentemente, foi postulado que, a partir do último corpo branquial, possam surgir células C e foliculares, admitindo-se que esta célula tronco (*stem cell*) venha a ser a precursora destas neoplasias (12,13). Além disso, estudos moleculares têm demonstrado a expressão concomitante de mRNA para Tg e CT nos tumores mistos (14). O prognóstico dos tumores mistos, medular-folicular não está bem definido. Alguns relatos apontam para um comportamento mais agressivo (15), enquanto outros relatam menos metástases e sobrevida mais longa do que em indivíduos com CMT típicos (11). O número de relatos de carcinomas misto medular-papilar é muito pequeno; sendo difícil de avaliar implicações prognósticas. Entretanto, em todos os casos, as metástases ganglionares estiveram presentes e os níveis de CT séricos permaneceram elevados na ausência de evidência clínica e radiológica de doença residual. Uma vez que estes tumores produzem Tg, o tratamento com iodo radioativo provavelmente tem um papel terapêutico e foi recomendada em nosso caso.

REFERÊNCIAS

1. Papotti M, Volante M, Komminoth P, Sobrinho-Simões M, Bussolati G. Thyroid carcinomas with mixed follicular and C-cell differentiation patterns. *Semin Diagn Pathol* 2000;17:109-19.
2. Hedinger C, Williams D, Sobin IH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer* 1989;63:908-11.
3. Albores-Saavedra J, Gorraez de la Mora T, de la Torre-Rendon F, Gould E. Mixed medullary-papillary carcinoma of the thyroid: a previously unrecognized variant of thyroid carcinoma. *Hum Pathol* 1990;21:1151-5.
4. Matias-Guiu X, Caxias A, Costa I, Cabezas R, Prat J. Compound medullary-papillary carcinoma of the thyroid: true mixed tumour. *Histopathology* 1994;25:183-5.

5. Michal M, Curik R, Macak J, Ludvikova M, Dedic K. Mixed medullary-follicular and medullary-papillary carcinoma of the thyroid: one or two entities? *Zentralbl Pathol* 1993;139:333-5.
6. Lax SF, Beham A, Kronberger-Schönecker D, Langsteger W, Denk H. Coexistence of papillary and medullary carcinoma of the thyroid gland-mixed or collision tumour? *Virchows Arch* 1994;424:441-7.
7. Parker LN, Kollin J, Wu SY, Rypins EB, Juler GL. Carcinoma of the thyroid with mixed medullary, papillary, follicular and undifferentiated pattern. *Arch Intern Med* 1985;145:1507-9.
8. Chan JKC. Tumors of the thyroid and parathyroid glands. In: Fletcher CDM, ed. *Diagnostic Histopathology of Tumors*, vol. 2. Churchill Livingstone, 2000;959-1056.
9. De Lellis RA, Moore FM, Wolfe HJ. Thyroglobulin immunoreactivity in human medullary thyroid: carcinoma. *Lab Invest* 48:20. (abstract)
10. Uribe M, Fenoglio-Preiser CM, Grimes M, Feind C. Medullary carcinoma of the thyroid: clinical, pathological and immunohistochemical features with review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1985;9:577-94.
11. Holm R, Sobrinho-Simões M, Nesland JM, Sambade C, Johannessen JV. Medullary thyroid carcinoma with thyroglobulin reactivity. A special entity? *Lab Invest* 1987;57:258-68.
12. Williams ED, Toyn CE, Harach HR. The ultimobranchial gland and congenital thyroid abnormalities in man. *J Pathol* 1989;159:135-41.
13. LiVolsi VA. Mixed thyroid carcinoma: a real entity? *Lab Invest* 1987;57:237-9.
14. Noel M, Delehay MC, Segond N, Lasmoles F, Caillou B, Gardet P, et al. Study of calcitonin and thyroglobulin gene expression in human mixed follicular and medullary carcinoma. *Thyroid* 1991;249-56.
15. Bussolati G, Monga G. Medullary carcinoma of the thyroid with atypical patterns *Cancer* 1979;44:1769-77.

Endereço para correspondência:

Léa Maria Zanini Maciel
Divisão de Endocrinologia -
Departamento de Clínica Médica
Av. Bandeirantes 3900
14.039-900 Ribeirão Preto, SP
e.mail: lmzmaciel@fmrp.usp.br
Fax: (16) 633-1144