

# گزارش یک مورد نمای غیر معمول هیستوپاتولوژیک کارسینوم مدولاری تیروئید

دکتر هایده حائری، استادیار گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر فهیمه اسدی آملی، استادیار گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## Unusual Histologic Type of Medullary Carcinoma of Thyroid, a Case Report ABSTRACT

In this paper we have reported and discussed an unusual histopathologic feature of medullary carcinoma which is one of the pitfalls in the diagnosis of this tumor. The patient was a 14 years old girl who complained of painless, gradually growing cervical mass from one year ago. She had no history of head and neck radiotherapy of familial history of thyroidal or other endocrine disease.

In laboratory investigations a cold thyroid nodule was confirmed and FNA of it was reported as follicular lesion.

The patient underwent lobectomy isthmectomy with frozen section which was reported as Hurthle neoplasm and then the other lobe of patient's thyroid resected. In its pathologic exam another nodule was observed which mostly composed of spindle cells; at last histochemically medullary carcinoma confirmed.

**Key Words:** Thyroid; Medullary carcinoma; Histopathology; FNA; Hurthle neoplasm

## چکیده

کارسینوم مدولاری توسط ایمنو هیستوشیمی مسجل می‌گردد.  
واژه‌های کلیدی: تیروئید؛ کارسینوم مدولاری؛  
هیستوپاتولوژی؛ FNA؛ نئوپلاسم هورتل

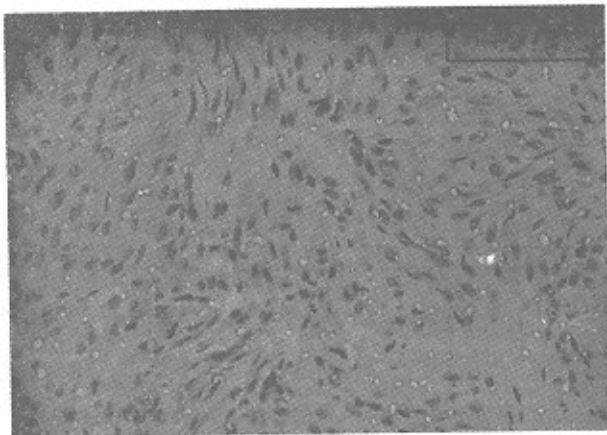
## معرفی بیمار

بیمار دختر ۱۴ ساله محصل و ساکن تهران می‌باشد که از یکسال قبل از مراجعه، متوجه وجود توده در ناحیه گردن می‌گردد که بتدریج بزرگتر گشته، بدون درد و یا علائم سیستمیک همراه دیگر از جمله، علائم گوارشی مانند اسهال بوده است. بیمار سابقه بیماری مشابه و یا بیماریهای آندوکرینی را در فامیل خود و یا سابقه مصرف دارو و رادیوتراپی را به ناحیه سر و گردن ذکر نمی‌کرد. در معاینه فیزیکی بیمار، برآمدگی در ناحیه گردن در حدود خط وسط مشاهده می‌گردد که در لمس بدون درد و متحرک بوده و مشخص می‌گردد که مربوط به تیروئید می‌باشد. در معاینه فیزیکی،

در این مقاله، نمای نادر هیستوپاتولوژیک کارسینوم مدولاری را که یکی از نماهای گمراه کننده تشخیصی آن می‌باشد، معرفی کرده مورد بحث قرار داده‌ایم.

بیمار دختر ۱۴ ساله‌ای است که از حدود یکسال قبل از مراجعه بدون سابقه بیماری خاص یا رادیوتراپی ناحیه سر و گردن و یا بیماری مشابه در فامیل، متوجه وجود توده در ناحیه گردن می‌گردد که بتدریج بزرگتر گشته و بدون درد یا علائم همراه سیستمیک بوده است. در طی بررسی‌های تشخیصی جهت بیمار ندول سرد تیروئید مطرح می‌گردد، که بدنبال آن با انجام FNA و گزارش آن بعنوان نئوپلاسم فولیکولر جهت بیمار تصمیم به عمل جراحی با ارسال نمونه فوری گرفته می‌شود. در وهله اول لوکتومی ایسمکتومی انجام می‌شود که بررسی هیستوپاتولوژی فوری آن بعنوان نئوپلاسم هورتل گزارش می‌گردد. بدنبال آن لوب دیگر تیروئید نیز برداشته می‌شود که در بررسی آن نیز ندولی، که بطور عمده متشکل از سلولهای دوکی بوده، تشخیص داده می‌شود. در نهایت تشخیص

شکل ۲- نمای دیگری از پاتولوژی ندول تیروئید

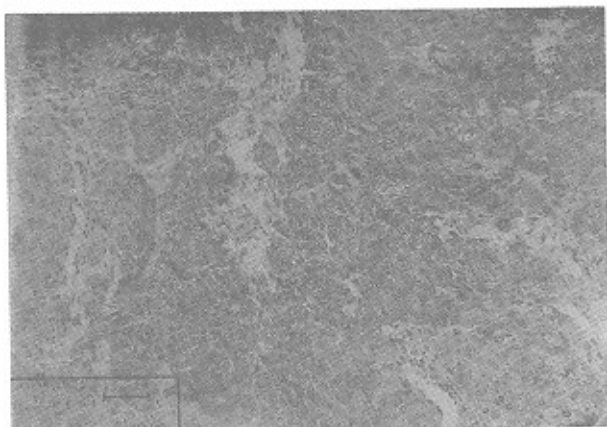


در بررسی میکروسکوپی، ندول دیگر نیز توسط کپسول فیبرو همبندی، از بافت تیروئید مجاور جدا گشته بود. بطور عمده متشکل از سلولهای دوکی با استرومای همبندی ظریف عروقی بود که توسط دیواره‌های فیبروهمبندی ظریف، با دستجات سلولی تومورال منقسم گشته بودند و در لابلای آنها، بطور پراکنده سلولهایی با نمای اونکوسیتیک و بعضاً دستجاتی از سلولهایی با سیتوپلاسم روشن مشاهده می‌شد (شکل ۱ و ۲).

در هر دو نمونه کانونهایی کوچک از رسوبات مواد اتوزینوفیل مشاهده شد که رنگ‌آمیزی اختصاصی کنگورد از لحاظ مواد آمیلوئیدی در هر دو مورد آنها منفی بود.

در نهایت در بررسی ایمنو هیستوشیمی، تومور از لحاظ وجود کلسی‌تونین و آنسولاز اختصاصی نرونی (NSE) مثبت و تیروگلوبولین منفی بود. کشت تعداد کم فولیکولهای غیرنئوپلازیک به دام افتاده داخل تومور با واکنش مثبت ضعیف مشاهده شد، که با توجه به نتایج بدست آمده تشخیص کارسینوم مدولاری تأیید گشت (شکل ۳).

شکل ۳- نمای هیستوپاتولوژی نشان‌دهنده کارسینوم مدولاری



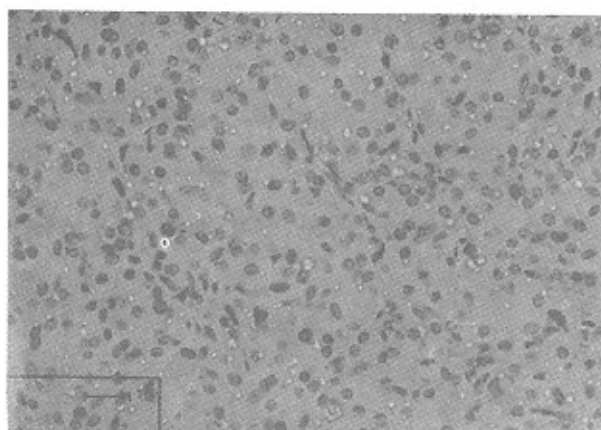
ارگانهای دیگر در حد طبیعی بوده‌اند. آزمایشات بعمل آمده از جمله کلسیم بیمار در حد طبیعی بوده‌اند.

در اسکن تیروئید ندولهای واضح سرد در تیروئید، بخصوص در لوب چپ گزارش می‌گردد. متعاقب آن، برای بیمار FNA ندول تیروئید انجام می‌گردد که پاسخ آن نئوپلاسم فولیکولر بوده است، که بدنبال آن بیمار کاندید عمل جراحی با ارسال نمونه فوری می‌گردد که در وهله اول، جهت بیمار لوبکتومی ایسمکتومی انجام می‌شود. در فروزن با توجه به نمای هورتلی بعنوان نئوپلاسم هورتل گزارش می‌گردد که بدنبال آن جهت بیمار توتال تیروئیدکتومی انجام می‌گردد.

### یافته‌های ماکروسکوپی

نمونه اول شامل یک لوب تیروئیدسم پوشیده از کپسول باابعاد  $1/5 \times 4 \times 6$  بوزن ۳۷ گرم بود که دارای سطح نامنظم قهوه‌ای رنگ بوده و در برش، ندولی به حداکثر قطر  $1/5 \text{ cm}$  با حدود مشخص سفید خاکستری با قوام گوشتی با کانونهای خونریزی کوچک مشاهده شد.

شکل ۱- نمای پاتولوژی ندول تیروئید



نمونه دوم شامل یک لوب تیروئید پوشیده از کپسول باابعاد  $1/5 \times 4 \times 5$  سانتیمتر، به وزن ۴۸ گرم با سطح نامنظم بود که در برش، توپر و دارای قوام نرم کرم‌رنگ با کانونهای خونریزی است.

### یافته‌های میکروسکوپی

در بررسی میکروسکوپی، یکی از ندولها بطور عمده متشکل از سلولهای اونکوسیتیک با هسته‌های گرد و زیکولر و سیتوپلاسم وسیع گرانولر اتوزینوفیل بود که در قسمت‌هایی نیز، نمای فولیکولی ایجاد نموده‌اند و توسط سیتومهای فیبرو همبندی ظریف، به دستجات سلولی کوچک تقسیم شده بودند. در قسمت محیطی نیز توسط کپسول فیبرو همبندی محصور گشته بود.

## بحث و نتیجه گیری

اپی تلیالی از جمله کراتین و مارکرهای ندوآندوکرینی از جمله NSE، کروموگرانین C, B, A، سیناپتوفیزین (۶) و پسیپیدهای OPOID (۱۷) و از همه مهمتر، محصول سلولهای C کلسی تونین مثبت (۱۲) می باشند و بعلاوه بطور ثابت، در همگی آنها CEA مثبت و تیروگلوبولین منفی می باشد (۱۸، ۱۲، ۲).

اما نکته مهم و جالب، وجود نمای هیستولوژیک بسیار متنوع در این تومور است که ایجاد اشکالات تشخیصی می نماید. این تومور می تواند نمای مشابه تومورهای کارسینوئید (۸)، غددی - پسودوپاپیلری - پاپیلری واقعی (۱۰)، موسینوس (۱۹)، نوع با سلول روشن (۱۱) و حتی نوع پیگمانته آن (۱۳) داشته باشد. در مواردی سلولها تماماً دارای نمای دوکی اونکوسیتیک - اسکواموئید (۳) و یا دارای اشکال ژانت مشابه کارسینوم آناپلاستیک نوع با سلول ژانت گردد که افتراق آن به روش معمول، بسیار مشکل و حتی گاهی غیرممکن است (۱۹، ۵).

اما در واقع فرم اونکوسیتیک کارسینوم مدولاری که در مورد ما وجود داشته است، عملاً گول زنده ترین فرم هیستولوژیک برای پاتولوژیست می باشد، زیرا شباهت هیستوپاتولوژیک نزدیک با هر تلی تئوپلاسم با منشأ فولیکولار دارد (۳). در این موارد نکاتی که می بایست جهت تشخیص مدنظر باشند عبارتند از:

۱- نحوه رنگ پذیری سیتوپلاسم سلولهای تومورال، که در نوع هر تلی کارسینوم مدولاری، سیتوپلاسم معمولاً سیتوپلاسم آمفوفیلیک می باشد؛ در مقایسه با سیتوپلاسم سلولهای هر تلی واقعی که ائوزینوفیلیک است (۱۶).

۲- وجود باندهای فیبروهمبندی مشخص در لابلاهی تومور است که سلولهای تومورال را در فرم هر تلی مدولاری کارسینوما، به دستجات و جزایر کوچک سلولی منقسم می نمایند (۱۶) که این نمای میکروسکوپی، در نمونه ما نیز وجود داشته است.

۳- بررسی از لحاظ وجود مواد آمیلوئیدی می باشد که با رنگ آمیزیهای اختصاصی، از جمله کنگورد امکان پذیر است. لازم به ذکر است که وجود ماده آمیلوئید در کارسینومهای مدولاری، یافته ثابتی نبوده و در درصدی ممکن است مانند مورد ما این ماده یافت نگردد. در این موارد تشخیص قطعی توسط روش های ایمنو هیستوشیمی و بخصوص بررسی وجود کلسی تونین امکان پذیر خواهد بود. در بررسی ایمنو هیستوشیمی این تومور نیز، نکته گمراه کننده عمده، مثبت شدن تیروگلوبولین مربوط به فولیکولهای گیر افتاده در لابلاهی نسج تومورال است، که می بایست در تفسیر ایمنو هیستوشیمیایی این تومور مدنظر باشد، تا تومور جزء انواع مختلف فولیکولر مدولاری تقسیم بندی نگردد (۲).

کارسینوم مدولاری تیروئید نادر می باشد و حدود ۱۵-۱۰٪ کارسینومای تیروئید را شامل می شود. در جنس مذکر و در سنین متوسط شایع تر است. از لحاظ منشأ، این تومور از کارسینومهای دیگر تیروئید متفاوت بوده و دارای دیفرانسیاسیون سلولهای پارافولیکولر و یا C است. با توجه به پراکندگی بیشتر سلولهای C در قطبهای فوقانی و نواحی میانی، این تومور نیز اغلب در این نواحی بروز می نماید. اسامی دیگر این تومور عبارتند از کارسینوم هیالین و یا کارسینوم سلول C (۱۶).

سلولهای این تومور نیز مانند سلولهای C قادر به تولید و ترشح کلسی تونین بعلاوه انواع پسیپیدهای دیگر از جمله پروستاگلانندین (۱۶)، هیستامین (۱۶)، سروتونین (۵)، سوماتواستاتین، فاکتور محرک ملانوسیتی، پپتید آزاد کننده گاسترین (۷)، انسولین - گلوکاکون و ACTH (۱۶) و غیره می باشند که نتیجتاً ترشح این انواع مختلف هورمونهای پپتیدی توسط کارسینوم مدولاری، تا حدی نیز به ارتباط احتمالی هیستوژنتیک این تئوپلاسم با تومور کارسینوئید اشاره می نماید. حتی عده ای در حال حاضر معتقدند که شاید کارسینوم مدولاری در واقع یک نوع از تئوپلاسم های نوآندوکرینی باشد (۱۶).

اگرچه کارسینومهای مدولاری بصورت اسپورادیک می باشند، اما حدود ۱۰٪ آنها دارای زمینه ژنتیکی می باشند که همان فرم فامیلیال تومور، با نحوه ارث اتوزوم غالب با قدرت نفوذ ۱۰۰٪ می باشد، که نسبت به فرم اسپورادیک در سنین پایین تری بروز می نماید. اغلب همراه با اختلالات آندوکرینی دیگر از جمله فسوکروموسیتوما و هیپرپلازی پاراتیروئید می باشند که جزء سندرمهای MEN II قرار می گیرند (۱).

از لحاظ ماکروسکوپی، این تومور معمولاً دارای قوام سفت با حدود مشخص اما بدون کپسول می باشد، هرچند موارد نادر کپسول دار نیز گزارش شده اند (۴).

از لحاظ میکروسکوپی، بطور کلاسیک تومور متشکل است از صفحات سلولهای تومورال که اغلب توسط دیواره های فیبرو همبندی به دستجات کوچک سلولی تقسیم گشته اند. سلولهای تئوپلاستیک پلی گونال، گردوگاهی نیز دوکی می باشند و بندرت ممکن است دارای نمای غددی گردند. سیتوپلاسم سلولهای ائوزینوفیل گرانولر ظریف، هسته ها دارای اشکال یونی فرم بدون فعالیت میتوزی می باشند و معمولاً تجمعات نامنظم از مواد آمیلوئیدی در لابلاهی سلولهای تومورال دیده می شود (۱۶).

از لحاظ ایمنو هیستوشیمی، این تومور نسبت به مارکرهای

## منابع

- 2- De Micco, Rufj. Henry J; Tyroglobulin in medullary carcinoma, Immunohistochemic study; Hum pathol 24; 256-262, 1993.
- 3- Dominguez-maloyon H; Oxyphil and squamous variants of medullary thyroid carcinoma cancer 63; 1183-1188, 1989.
- 4- Driman D, Murray D: Encapsulated medullary carcinoma of the thyroid J. Sury pathol 15; 1089-1095, 1991.
- 5- Engbaek F; serotonin in medullary thyroid carcinoma; Eur j cancer clin oncol 21; 469-473, 1985.
- 6- Gould V.W; Synaptophysin; a new pan - neuroendocrine marker. Arch. Pathol. Lab med; 111; 791, 1987.
- 7- Ghatei MA; Gastrin - releasing peptid - like immunoreactivity in medullary thyroid carcinoma. AM J clin pathol 84: 581-86, 1985.
- 8- Harach He; Medullary carcinoma of thyroid with carcinoid - like features; J. Clin Pathol 46; 113-117, 1993.
- 9- Kakudo K; Medullary carcinoma of thyroid, Giant cell type. Arch pathol Lab Med 102; 445-47, 1978.
- 10- Kakudo K; C cell carcinoma of thyroid; Papillary type, Acta pathol Jpn 29; 653-659 1979.
- 11- Landon G., Ordone NG; Clear cell variant of medullary carcinoma of thyroid. Hum pathol 16; 844-47, 1985.
- 12- Lloyd RV, Sisson JC, Marangos Pj; Calcitonin, CEA and NSE in medullary carcinoma Cancer 51; 2234-39, 1983.
- 13- Marcus JN, Dise CA. Melanin production in a medullary thyroid carcinoma. Cancer 49-2518-26. 1982
- 14- Matsubayashis Yamaiharac; Gastrin - releasing peptide in medullary carcinoma cancer 53; 2472-77, 1984.
- 15- Mendel Sohn G, Bigher SH Baylin SB; Naplastic variant of medullary carcinoma. Am j surg pathol 4; 333-41, 1980.
- 16- ROSAI, Ackerman's surgical Eaith Epition volc. page 539-543, 1996.
- 17- Roth KA, Bensch Kce Characteritation of opioid peptides in medullary thyroid carcinoma cancer 59; 1594-98, 1987.
- 18- Uribe m, Grimes M, Fenoglio CM, Feind C; Medullary carcinoma of the thyroid gland; review of literature. Am J Surg pathol 9; 577-94 1985.
- 19- Atari GS Mucin production in medullary carcinoma of the thyroid. Arch Pathol Lab Med 107; 70-74. 1983.