

# 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

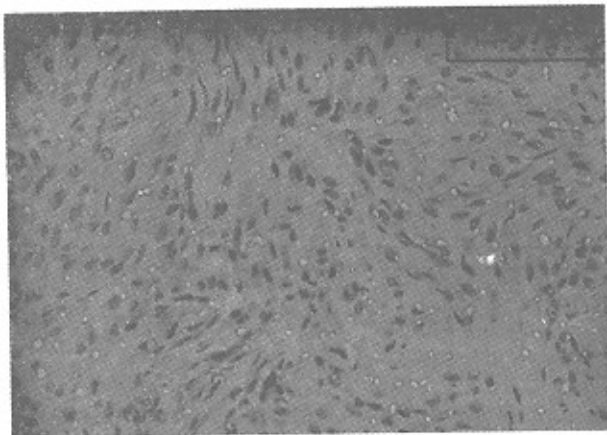
## معرفی بیمار

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

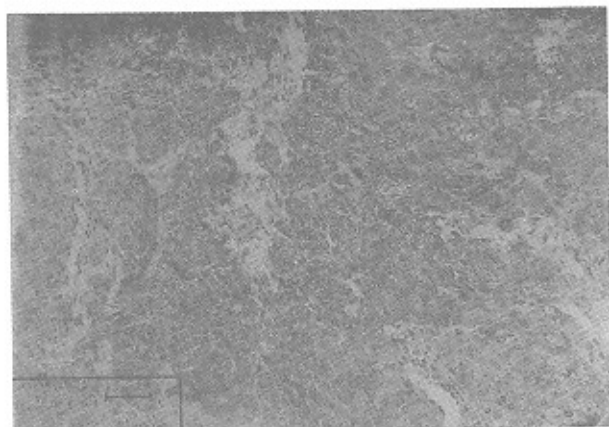


در بررسی میکروسکوپی، ندول دیگر نیز توسط کپسول فیبرو همبندی، از بافت تیروئید مجاور جدا گشته بود. بطور عمده متشکل از سلولهای دوکی با استرومای همبندی ظریف عروقی بود که توسط دیواره‌های فیبروهمبندی ظریف، با دستجات سلولی تومورال منقسم گشته بودند و در لابلای آنها، بطور پراکنده سلولهایی با نمای اونکوسیتیک و 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 آنولاز 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



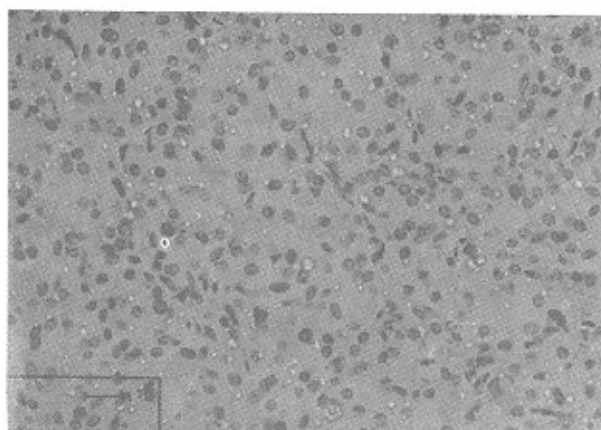
ارگانهای دیگر در حد طبیعی بوده‌اند. آزمایشات بعمل آمده از جمله کلسیم بیمار در حد طبیعی بوده‌اند.

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

کارسینوم مدولاری تیروئید نادر می‌باشد و حدود ۱۵-۱۰٪ کارسینومای تیروئید را شامل می‌شود. در جنس مذکر و در سنین متوسط شایع‌تر 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 می‌نماید. 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 کلسی‌تونین به‌علاوه انواع پپتیدهای دیگر از جمله پروستاگلان‌دین (۱۶)، هیستامین (۱۶)، سروتونین (۵)، سوماتواستاتین، فاکتور محرک ملانوسیتی، پپتید آزاد کننده گاسترین (۷)، انسولین-گلوکاکون و ACTH (۱۶) و غیره می‌باشند که نتیجتاً ترشح این انواع مختلف هورمونهای پپتیدی توسط کارسینوم مدولاری، تا حدی نیز به ارتباط احتمالی هیستوژنتیک این نئوپلاسم با تومور کارسینوئید اشاره می‌نماید. حتی عده‌ای در حال حاضر معتقدند که شاید کارسینوم مدولاری در واقع یک نوع از نئوپلاسم‌های نروآندوکرینی باشد (۱۶).

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

از لحاظ ماکروسکوپی، این تومور معمولاً دارای قوام سفت با حدود مشخص اما بدون کپسول می‌باشد، هرچند موارد نادر کپسول‌دار نیز گزارش شده‌اند (۴).

از لحاظ میکروسکوپی، بطور کلاسیک تومور متشکل است از صفحات سلولهای تومورال که اغلب توسط دیواره‌های فیبرو همبندی به دستجات کوچک سلولی تقسیم گشته‌اند. سلولهای نئوپلاستیک پلی‌گونال، گردگاهی نیز دوکی می‌باشند و بندرت ممکن است دارای نمای غددی گردند. سیتوپلاسم سلولهای ائوزینوفیل گرانولر ظریف، هسته‌ها دارای اشکال یونی فرم بدون فعالیت میتوزی می‌باشند و معمولاً تجمعات نامنظم از مواد آمیلوئیدی در لابلاهی سلولهای تومورال دیده می‌شود (۱۶).

از لحاظ ایمنوهِیستوشیمی، این تومور نسبت به مارکرهای

اپی‌تلیالی از جمله کراتین و مارکرهای ندوآندوکرینی از جمله NSE، کروموجرانین C, B, A، سیناپتوفیزین (۶) و پپتیدهای OPOID (۱۷) و از همه مهمتر، محصول سلولهای C کلسی‌تونین مثبت (۱۲) می‌باشند و به‌علاوه بطور ثابت، در همگی آنها CEA مثبت و تیروگلوبولین منفی می‌باشد (۱۲، ۱۸، ۱۹).

اما نکته مهم و جالب، وجود نمای هیستولوژیک بسیار متنوع در این تومور است که ایجاد اشکالات تشخیصی می‌نماید. این تومور می‌تواند 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 گول‌زننده‌ترین فرم هیستولوژیک برای پاتولوژیست می‌باشد، زیرا شباهت هیستوپاتولوژیک نزدیک با هر تال نئوپلاسم با منشأ فولیکولار دارد (۳).

در این موارد نکاتی که می‌بایست جهت تشخیص مدنظر باشند عبارتند از:

۱- نحوه رنگ‌پذیری سیتوپلاسم سلولهای تومورال، که در نوع هر تالی کارسینوم مدولاری، سیتوپلاسم معمولاً سیتوپلاسم آمفوفیلیک می‌باشد؛ در مقایسه با سیتوپلاسم سلولهای هر تال واقعی که ائوزینوفیلیک است (۱۶).

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

۳- بررسی از لحاظ وجود مواد آمیلوئیدی می‌باشد که با رنگ‌آمیزیهای اختصاصی، از جمله کنگورد امکان‌پذیر 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 روش‌های ایمنوهِیستوشیمی و بخصوص بررسی وجود کلسی‌تونین امکان‌پذیر خواهد بود. در بررسی ایمنوهِیستوشیمی این تومور نیز، نکته‌گمراه‌کننده عمده، مثبت شدن تیروگلوبولین مربوط به فولیکولهای گیر افتاده در لابلاهی نسج تومورال است، که می‌بایست در تفسیر ایمنوهِیستوشیمیایی این تومور مدنظر باشد، تا تومور جزء انواع مختلف فولیکولر مدولاری تقسیم‌بندی نگردد (۲).

## منابع

- 2- De Micco, Ruff, 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.