

ARTÍCULO BREVE

Adenoma folicular con cambios mucinosos—un hallazgo infrecuente en la patología tiroidea



Maria Urbanowicz*, Andres Perez Barrios, Rocío López Rodríguez y Cristian García Morcote

Anatomía Patológica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 8 de marzo de 2014; aceptado el 28 de abril de 2014

Disponible en Internet el 25 de junio de 2014

PALABRAS CLAVE

Adenoma folicular;
Mucina;
Tiroides;
Carcinoma mucinoso

Resumen El objetivo de este artículo es presentar un caso infrecuente de adenoma folicular de tiroides productor de mucina. Es un tumor benigno tiroideo encapsulado que afecta en su mayor parte a mujeres de edad media. Suele presentarse como un nódulo solitario con un tamaño medio entre 1-3 cm. En el patrón histológico muestra una arquitectura macro-microfolicular con presencia de mucina intersticial y en estructuras lacunares. Puede tener cambios a células en anillo de sello o a células claras. Con hematoxilina-eosina, la mucina es basófila, es roja con tinción de mucicarmin y azul con alcian blue, siendo de positividad variable para la tinción con PAS y PAS-diestasa. De igual modo muestra positividad para la mucina tipo MUC1. Las células epiteliales muestran positividad para tiroglobulina, importante en el diagnóstico diferencial, siendo el material mucoide negativo para este marcador.

En la revisión de la literatura encontramos 13 casos con mucina en adenomas foliculares y 29 casos en carcinomas primarios tiroideos de distinta índole. Haciendo un recuento anual en nuestros casos con presencia de mucina ocasional, sean adenomas o carcinomas primarios tiroideos, el hallazgo de estos cambios mucinosos focales supone una frecuencia entre 0,25-0,8%, aproximadamente un caso o menos de cada 150 de estas neoplasias. En conclusión, la producción de mucina es un hallazgo no habitual en los adenomas tiroideos. En el diagnóstico diferencial debe considerarse la posibilidad de metástasis u otros tumores tiroideos no derivados del epitelio folicular.

© 2014 SEAP y SEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Follicular adenoma;
Mucin;
Thyroid;
Mucinous carcinoma

An unusual finding in thyroid pathology: Follicular adenoma with mucinous change

Abstract Mucin producing thyroid adenoma is a rare entity affecting mainly middle-aged women. It is a benign, encapsulated tumour presenting as a solitary nodule 1 to 3 cm in size with a macro-microfollicular architecture with areas of interstitial mucin. Occasionally, signet-ring or clear cells are present. The mucin is seen to be basophilic with H&E, stains red with mucicarmin and blue with alcian blue. It is variable for PAS and PAS-Diastase, but shows positivity

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariaurbanowicz@gmail.com (M. Urbanowicz).

for MUC1. The epithelial cells stain positive for thyroglobuline, but the mucin is negative. We have found 13 cases of follicular adenomas and 29 cases of thyroid carcinomas with mucinous production in the literature. In our experience, this feature is found in 0.25% to 0.8% of thyroid neoplasms or 1 in 150 annually. In conclusion, mucin production is rare in thyroid adenomas and metastases or other thyroid tumours, including those not derived from the follicular epithelium, in the differential diagnosis.

© 2014 SEAP y SEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las neoplasias foliculares con cambios mucinosos generalizados son poco frecuentes (menos de 3% de los adenomas o carcinomas)¹⁻³. Muestran un patrón folicular variable con presencia intersticial y en forma lacunar de mucina. La mucina es una glicoproteína de alto peso molecular producida por los distintos epitelios de carácter secretor. En la glándula tiroidea se distingue como una sustancia intersticial e interfolicular en forma de vacuolas intercelulares o difusa extracelular; las células foliculares pueden también adquirir forma en anillo de sello⁴ (fig. 1). Con inmunohistoquímica la mucina muestra intensa positividad para MUC-1 y negatividad o positividad escasa y focal para el resto de los marcadores MUC.

Caso clínico

El caso presentado corresponde a un varón de 65 años con bocio multinodular y un nódulo tiroideo izquierdo. Aunque se realizó punción con aguja fina, el resultado fue de nódulo coloide, sin evidencia de material mucoide a especificar. Dicho nódulo medía 4 × 3 × 2,5 cm y estaba totalmente encapsulado a nivel macroscópico. La pieza de

tiroidectomía fue teñida externamente, seriada a nivel capsular y procesada en parafina. Los cortes histológicos fueron teñidos con hematoxilina-eosina (HE), alcian blue, PAS y PAS-diastasa. Se hicieron tinciones de inmunohistoquímica para: tiroglobulina (dilución 1:600, Dako), TTF-1 (dilución 1:200, Novocastra), CK19 (dilución 1:400, Dako), CD34 (dilución 1:100, Novocastra), CEA (dilución 1:100, Dako), MUC-1 (dilución 1:100, Novocastra), MUC-5A (dilución 1:100, Novocastra) y MUC-6 (dilución 1:100, Novocastra). Todos los anticuerpos utilizados eran monoclonales (visualización: equipo Bond III de Leica Biosystem - Bond Polymer Refine Detection de Leica Biosystem).

En los cortes histológicos, el nódulo tiroideo mostraba una cápsula fibrosa completa sin signos de invasión capsular ni vascular. El patrón predominante era macrofolicular con presencia de lagos de mucina extracelular. Las células foliculares eran cúbicas o poligonales y se disponían en estructuras acinoides, con citoplasma eosinófilo y un núcleo redondo u ovalado oscuro, con pequeño nucléolo, de características benignas. No se observaban mitosis y el índice de proliferación (MIB1) era menor de 1% en las zonas más microfoliculares. El material basófilo estaba contenido en espacios de aspecto microquístico, azulado con la tinción de alcian blue y de positividad variable con la tinción de PAS y PAS-diastasa (fig. 2).

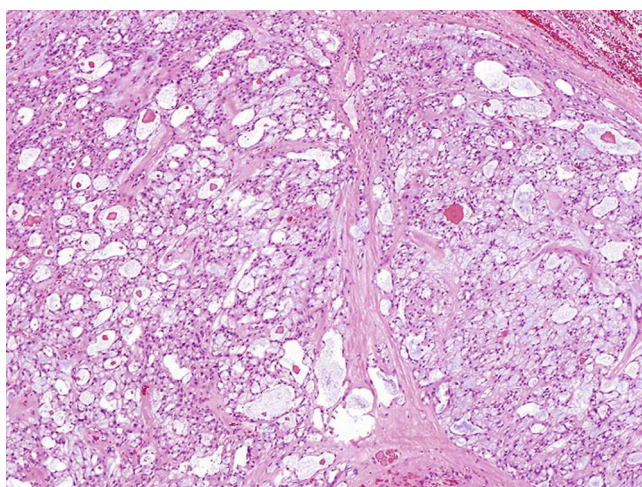


Figura 1 Lesión encapsulada, con áreas de fibrosis y lagos de mucina, que se tiñe de color azulado (HE x 40).

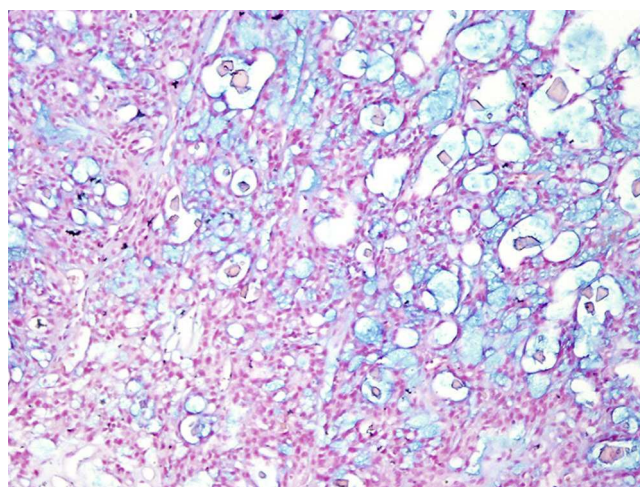


Figura 2 Lagos de mucina se tiñen de azul con alcian blue (HE x 100).

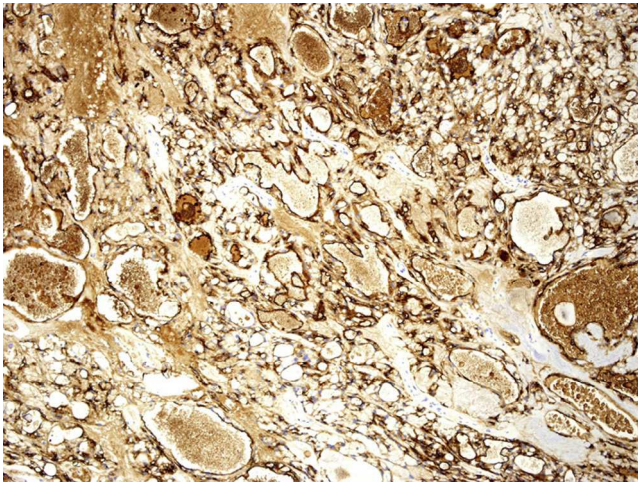


Figura 3 Inmunorreactividad de la mucina extracelular (MUC1 $\times$ 100).

El material mucinoso se teñía intensamente con MUC-1 (fig. 3). La inmunotinción con CD34 para endotelio marcaba una fina trama vascular intersticial. La inmunotinción con tiroglobulina resultó negativa en el material mucinoso, siendo positiva extensamente en las células epiteliales y el coloide. Las inmunotinciones con MUC-5A y MUC-6 fueron negativas. Con TTF-1 y CK19 se marcaban los núcleos y el epitelio de los folículos. La inmunotinción para antígeno CEA fue negativa. En áreas, alrededor de un 5-10%, había transformación de las células foliculares en anillo de sello, con tiroglobulina o material mucinoso extracelular.

Discusión

Las neoplasias tiroideas productoras de mucina son infrecuentes. En el Hospital 12 de Octubre, en los tumores tiroideos, la presencia de mucina ocasional, sean adenomas o carcinomas primarios, se observa con una frecuencia entre 0,25-0,8% (un caso de cada 150 de estas neoplasias), mostrando el caso actual, como peculiaridad, la presencia de extensas áreas mucinosas. Entre los casos publicados en la literatura¹, 11 eran adenomas foliculares con llamativa producción de mucina y además en 10 de ellos había células en anillo de sello, focalmente presentes en nuestro caso⁵.

La presencia de mucina en el tiroides se puede justificar o por el origen en el segundo arco branquial o bien por metaplasia de células foliculares^{5,6}. Sin embargo la presencia de mucina en el carcinoma medular tiene un origen embrionario diferente, ya que deriva de las células C. Se establece que esta expresión de mucina se debe a inestabilidad genética de los tumores²; el gen de producción de mucina puede activarse en los cambios de la oncogénesis. Se ha confirmado la expresión de los genes MUC-1 (mucin 1, cell surface associated) y MUC-4 (mucin 4, cell surface associated) en el carcinoma papilar y de MUC-1 en adenomas foliculares de tiroides¹. La tinción de los antígenos relacionados con la mucina en los tumores tiroideos ha demostrado que el MUC-1 juega un papel clave en la glicosilación de los tumores bien diferenciados de tiroides. En los carcinomas papilares

y foliculares no hay diferencia entre la distribución de las mucinas⁷. MUC-1, MUC-2 y MUC-3 son marcadores panepiteliales. MUC-1 tiñe epitelio pancreatobiliar o ductal y enterocitos. MUC-2 marca epitelio de tipo intestinal, las células caliciformes; MUC-5AC además de epitelio pancreatobiliar, marca también foveolas gástricas. MUC-6 tiñe células antrales y fúndicas de estómago. Son glicoproteínas de alto peso molecular que se hallan en la capa mucosa del tracto gastrointestinal. MUC-1, MUC-3 y MUC-4 a su vez están asociados a la membrana, en cambio MUC-2, MUC-5AC, MUC-5B y MUC-6 están asociados al material mucoide de las células mucossecretoras gástricas. La mucina también podría derivar de células de los restos ultimobranquiales (nidios celulares sólidos) o del conducto tirogloso^{1,6,8}. Otra teoría explica la producción de mucina como un proceso de degradación de tiroglobulina y del coloide, sugiriendo un origen folicular. Incluso en una glándula tiroidea normal, se encuentran sustancias mucinosas ricas en hidratos de carbono, ya que son importantes en el metabolismo de la tiroglobulina^{1,9}. También se describe la presencia de lagos de mucina interfoliculares o incluso producción de mucina por parte del estroma. La mucina extracelular es diferente de la intracelular porque está compuesta por sulfomucinas, que muestran positividad para tinción de alcian blue (color azulado) y mucicarmin (color rojizo), siendo negativa en PAS y PAS-diestasa^{8,10,11}. En cambio, la sustancia presente en las células en anillo de sello, en nuestras observaciones, no es uniforme, ya que hay células que se tiñen en alcian blue y otras, que muestran tinciones débilmente positivas para tiroglobulina. Las sustancias almacenadas en estas células pueden ser aparte de mucina, glucógeno, tiroglobulina o lípidos¹. En las neoplasias primarias de tiroides, carcinoma papilar, carcinoma folicular, carcinoma medular y carcinoma pobremente diferenciado, puede evidenciarse mucina hasta un 40% de los casos, en forma de inclusiones, dando un imagen en anillo de sello o formando lagos de mucina extracelular^{1,5,12}. En nuestro caso la tinción con HE mostraba estructuras lacunares de mucina basófila de similares características tanto a nivel extracelular estromal, positiva para alcian blue y con positividad variable para PAS y PAS-diestasa, como a nivel intercelular, incluso en las áreas con células en anillo de sello. El diagnóstico diferencial debe realizarse con neoplasias metastásicas de mama, ovario, endometrio, tracto digestivo, pulmón o páncreas e incluso carcinomas de células transicionales^{2,12}. En nuestro caso se descartó el origen metastásico obteniendo positividad de tinción para tiroglobulina y TTF1 en las células neoplásicas. De igual modo se descartaron otros tumores primarios tiroideos: carcinoma folicular, papilar o medular.

En conclusión, la extensa producción de mucina en las neoplasias tiroideas primarias es poco habitual, con una frecuencia que oscila entre el 0,2-1% de los tumores tiroideos⁹. En nuestro caso, la presencia de mucina era amplia en una neoplasia de tipo adenoma folicular, habiéndose descrito tanto en adenomas como en carcinomas primarios tiroideos⁹. Mediante la ayuda de la inmunocitoquímica podemos descartar otras neoplasias no tiroideas, metastásicas (mama, ovario, estómago, páncreas, colon, otras), tipificando el material mucinoso con técnicas de alcian blue o PAS. El origen tiroideo se basa en el cuadro histológico y en la presencia de tiroglobulina a nivel de las células que componen el tumor.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Kim NR, Cho HY, Piña-Oviedo S, de La Roza G, Lee YD, Ro JY. Follicular adenoma with extensive extracellular mucin deposition: Report on two cases. *Clin Med Insights Case Rep.* 2012;5:155–62.
- Mlynek ML, Richter HJ, Leder LD. Mucin in carcinomas of the thyroid. *Cancer.* 1985;56:2647–50.
- Zaatari GS, Saigo PE, Huvos AG. Mucin production in medullary carcinoma of the thyroid. *Arch Pathol Lab Med.* 1983;107:70–4.
- Gulwani H, Chopra P. Indian Mucin-producing signet ring cell adenoma of the thyroid. *J Pathol Microbiol.* 2008;51:507–8.
- Mizukami Y, Nakajima H, Annen Y, Michigishi T, Nonomura A, Nakamura S. Mucin-producing poorly differentiated adenocarcinoma of the thyroid. A case report. *Pathol Res Pract.* 1993;189:608–12, discussion 612–5.
- Murakami S, Sakata H, Okubo K, Tsuji Y, Kayano H. Thyroid adenoma with extensive extracellular mucin deposition: Report of a case. *Surg Today.* 2007;37:226–9.
- Alves P, Soares P, Fonseca E, Sobrinho-Simões M. Papillary thyroid carcinoma overexpresses fully and underglycosylated mucins together with native and sialylated simple mucin antigens and histo-blood group antigens. *Endocr Pathol.* 1999;10:315–24.
- Rigaud C, Peltier F, Bogomoletz WV. Mucin producing microfollicular adenoma of the thyroid. *J Clin Pathol.* 1985;38:277–80.
- Yang GC, Scognamiglio T, Kuhel WL. Fine-needle aspiration of mucin-producing thyroid tumors. *Acta Cytol.* 2011;55:549–55.
- Rigaud C, Bogomoletz WV. Mucin secreting and mucinous primary thyroid carcinomas: Pitfalls in mucin histochemistry applied to thyroid tumours. *J Clin Pathol.* 1987;40:890–5.
- Deligdisch L, Subhani Z, Gordon RE. Primary mucinous carcinoma of the thyroid gland: Report of a case and ultrastructural study. *Cancer.* 1980;45:2564–7.
- Kondo T, Kato K, Nakazawa T, Miyata K, Murata S, Katoh R. Mucinous carcinoma (poorly differentiated carcinoma with extensive extracellular mucin deposition) of the thyroid: A case report with immunohistochemical studies. *Hum Pathol.* 2005;36:698–701.