

Tumor trabecular hialinizante tiroideo: los «cuerpos paranucleares», otra forma aberrante de expresión de Ki-67 (MIB-1)

Hyalinizing trabecular tumor of the thyroid gland: «Paranuclear bodies», aberrant reactivity of MIB-1 antibody

Sola J, Ferri-Ñíguez B, Ruiz Maciá JA

RESUMEN

El tumor trabecular hialinizante de tiroides (TTH) es un tumor infrecuente y una lesión controvertida en la actualidad. Se caracteriza por un patrón de crecimiento trabecular con marcada hialinización estromal y con similitudes histológicas, inmunohistoquímicas y moleculares con otras neoplasias tiroideas como el carcinoma papilar (CP). Los cuerpos amarillos citoplasmáticos son un hallazgo frecuente en este tipo de neoplasia. También es característica la expresión citoplasmática y de membrana con Ki-67 (MIB-1). Describimos una nueva forma de expresión de Ki-67 en los TTH como es la presencia de pequeños cuerpos teñidos con dicho anticuerpo de localización paranuclear y revisamos la literatura al respecto.

Palabras clave: Tumor trabecular hialinizante, adenoma trabecular hialinizante, tiroides, inclusiones citoplasmáticas, Ki-67.

SUMMARY

The hyalinizing trabecular tumor (HTT) is an unusual tumor of the thyroid gland and controversial lesion. They are thyroid lesions with prominent sclerosis or hyalinization and trabecular architecture and they share several histologic, immunohistochemical and molecular features with another thyroid neoplasms like papillary thyroid carcinoma (PTC). Cytoplasmic yellow bodies are a common and frequent histological finding in hyalinizing trabecular adenoma. Membrane and cytoplasmic immunopositivity for the monoclonal antibody MIB-1 is characteristic. In this article we report a novel expression with Ki-67 immunoreactivity in cytoplasmic and paranuclear bodies. A review of literature is included.

Keywords: Hyalinizing trabecular adenoma, hyalinizing trabecular tumor, thyroid, cytoplasmic inclusions, Ki-67.

Rev Esp Patol 2009; 42 (1): 73-77

INTRODUCCIÓN

El adenoma trabecular hialinizante de tiroides es una neoplasia poco frecuente descrita por Carney en 1987 (1), que posee unas características morfológicas propias y al que se le han atribuido otras características especiales como son: los cuerpos amarillos citoplasmáticos y la tinción de membrana y citoplasmática con Ki-67 (MIB-1) que ayudan a definir a este tumor como una entidad distinta (2-4). Sin embargo, este tumor muestra similitudes morfológicas, inmunohistoquímicas y moleculares con otras neoplasias tiroideas, como por ejemplo, con el carcinoma medular o con el carcinoma papilar, con el que se le ha intentado relacionar como una variante y con el que frecuentemente se confunde (5-7). Inicialmente, estos tumores fueron descritos como entidades benignas pero hoy en día existen trabajos que demuestran su comportamiento maligno (8-11). Algunos autores han encontrado

translocaciones en RET/PTC en algunos TTH por lo que los han considerado una variante morfológica del CP, sin embargo, no se han detectado hasta la fecha mutaciones en BRAF o RAS que caracterizan al CP (13-15).

El objetivo de nuestro trabajo es señalar otra forma de expresión «aberrante» del marcador Ki-67 (MIB-1) en forma de cuerpos paranucleares además de tinción de membrana en un tumor trabecular hialinizante (TTH). Pensamos que puede ser una nueva característica de estos tumores que no ha sido descrita previamente en la literatura.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 26 años, sin antecedentes clínicos de interés, con nódulo tiroideo en istmo, de 3 centímetros, de crecimiento lento. Las cifras de calcitonina sérica no se

Recibido el 30/3/08. Aceptado el 28/3/09.

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario «Virgen de la Arrixaca». Ctra. Madrid-Cartagena, s/n. 30120 El Palmar. Murcia.
belenferri@msn.com

encontraban elevadas. Se realizó PAAF del nódulo con el diagnóstico de proliferación folicular y posteriormente la paciente fue sometida a intervención quirúrgica realizándose tiroidectomía total.

MATERIAL Y MÉTODOS

La pieza de tiroidectomía total fue remitida a nuestro servicio fijada en formaldehído al 10%. Las secciones realizadas fueron rutinariamente procesadas y los cortes histológicos fueron teñidos con Hematoxilina-Eosina de manera habitual. Además, las secciones fueron teñidas con Ki-67 (MIB-1, Dako 1:50), Tiroglobulina (Dako 1:100), Calcitonina (Dako 1:400), Factor de Transcripción tiroideo (TTF-1) (Dako, prediluido), CK 19 (Ventana, 1:100), Citoqueratinas de Alto Peso Molecular (Clon 34,E12, Dako, prediluido), p63 (Dako, 1:20), Galectina-3 (Novocastra, 1:1000) y p53 (Novocastra 1:20).

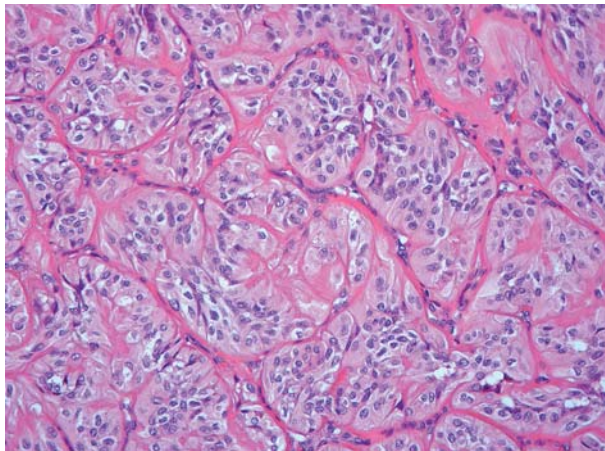


Fig. 1: Proliferación de células poligonales y fusiformes dispuestas en patrón trabecular separadas por estroma hialino (HE 250x).

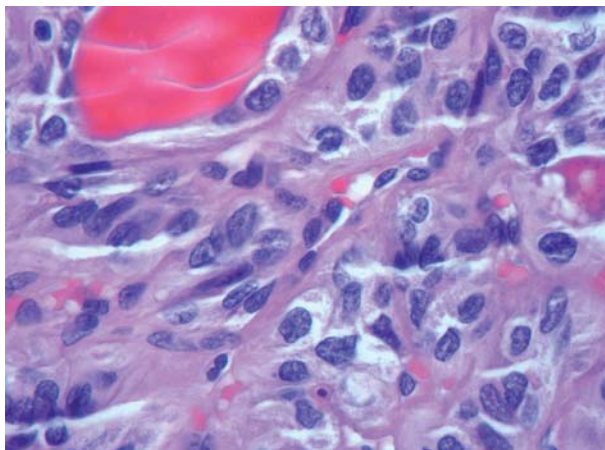


Fig. 2: Detalle de la presencia de un cuerpo amarillo y hendiduras nucleares (HE 400x).

RESULTADOS

El estudio seriado de la pieza mostró en el istmo un nódulo sólido, encapsulado por tejido conectivo, constituido por células de citoplasmas amplios y eosinófilos, de núcleos sin atipias con seudoinclusiones y hendiduras, con un patrón de crecimiento en nidos y/o trabecular (fig. 1). El estroma interpuesto entre los nidos estaba hialinizado. Se identificaron escasísimos cuerpos amarillos intracitoplasmáticos y coloide (fig. 2) así como aisladas calcificaciones concéntricas tipo psammoma (fig. 3). No había infiltrado inflamatorio.

Las células tumorales presentaron intensa positividad para Tiroglobulina, TTF-1 y Citoqueratinas de alto peso molecular y fueron negativas para Galectina-3, Citoqueratina 19, Calcitonina, p63 y p53.

La tinción inmunohistoquímica con Ki-67 (MIB-1) fue de membrana (fig. 4) y en forma de cuerpos paranucleares (fig. 5).

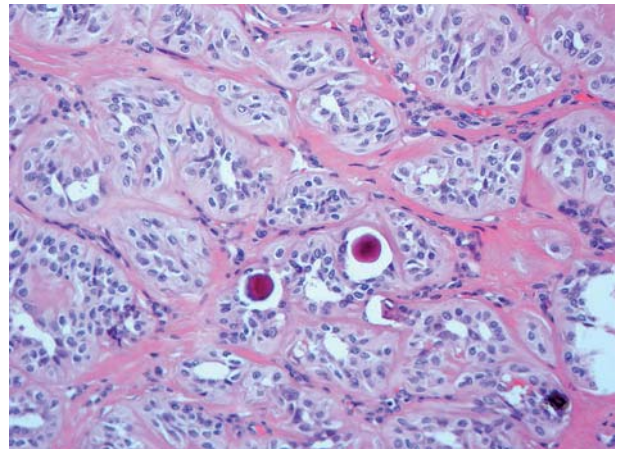


Fig. 3: Obsérvese la presencia de calcificaciones de tipo psammoma (HE 250x).

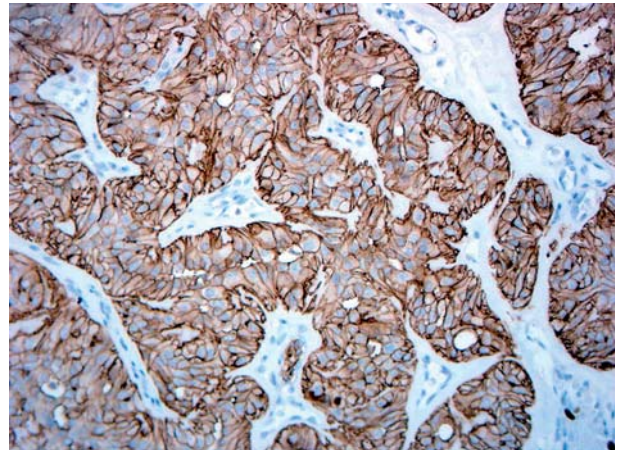


Fig. 4: Tinción de membrana citoplasmática con Ki-67 (MIB-1) (100x).

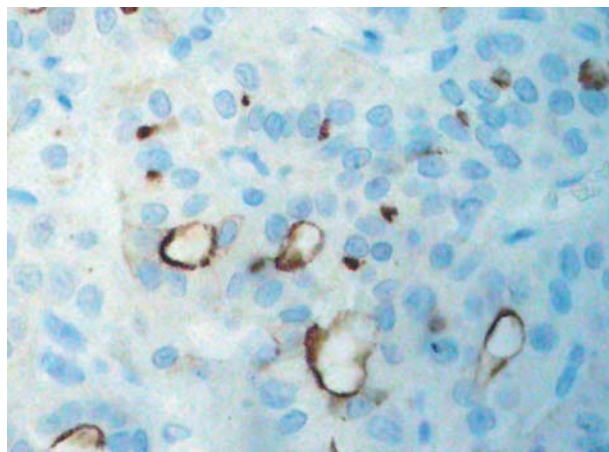


Fig. 5: Tinción con Ki-67 (MIB-1) en forma de cuerpos paranucleares (400x).

DISCUSIÓN

El tumor trabecular hialinizante (TTH), descrito por Carney hace dos décadas (1), es un tumor tiroideo poco frecuente, originado en la célula folicular, de comportamiento clínico benigno o de bajo potencial maligno y que muestra predilección por el sexo femenino. Morfológicamente, se define como un tumor circunscrito, con patrón de crecimiento trabecular y/o en nidos, con marcada hialinización estromal, compuesto por células fusiformes y/o poligonales o redondas cuyos núcleos pueden mostrar seudoinclusiones y hendiduras.

Rothenberg y cols. (2), describieron en 1999 una característica microscópica inherente a este tipo de tumores: los cuerpos amarillos intracitoplasmáticos. Son redondos, ligeramente refráctiles, de color amarillo pálido y miden entre dos y cinco micras. Generalmente se rodean de un halo claro o vacuola que puede provocar indentación en el núcleo. Los estudios morfológicos, histoquímicos y de ultraestructura concluyen que estos cuerpos corresponden a lisosomas gigantes (17). Estos elementos han sido observados posteriormente, aunque en muy bajo número, en otras neoplasias tiroideas, como el carcinoma papilar (CP), el carcinoma folicular (CF) y el adenoma de células de Hürthle. El potencial diagnóstico de estos cuerpos es pues limitado, aunque identificar un elevado número de cuerpos amarillos favorece el diagnóstico de tumor trabecular (2,17).

Otra importante característica del TTH es que las células muestran un patrón peculiar de tinción con Ki-67 de forma que es expresado por las células en la membrana celular y también en el citoplasma (3,4,18,19). Ki-67 es un marcador inmunohistoquímico ampliamente utilizado en anatomía patológica que tiñe los núcleos de las células en fase G1, S, G2 y M del ciclo celular. En el TTH se observa, como hemos dicho, patrón de expresión de membrana y citoplasmática, no nuclear, que solamen-

te ha sido referida para este tipo de neoplasia tiroidea. Leonardo y cols. (18) publican recientemente que, la utilización de Ki-67 como marcador diagnóstico en el TTH, sólo es útil si se utiliza el anticuerpo MIB-1 y sólo si la reacción se realiza a temperatura ambiente. De este modo, se obtiene una tinción de membrana citoplasmática que no ha sido observada, como ya hemos comentado, en otros tumores tiroideos.

Sin embargo, nosotros hemos observado en el TTH otra forma de expresión aberrante de Ki-67 (MIB-1) en forma de cuerpos redondos, de diversos tamaños aunque, generalmente, pequeños. Por su frecuente localización paranuclear, pensamos que pueden corresponder de nuevo a los cuerpos amarillos citoplásmicos (posiblemente lisosomas gigantes) (2,17) que han sido teñidos con el anticuerpo MIB-1, sin embargo, este hallazgo no lo hemos encontrado publicado en la literatura que hemos revisado.

A pesar de estas características peculiares, en ocasiones, existe verdadero solapamiento morfológico con otros tumores tiroideos siendo difícil el diagnóstico diferencial (7,12,20,23). Por ejemplo, el adenoma folicular y el CP pueden presentar áreas trabeculares hialinizantes (patrón de crecimiento trabecular con estroma esclerótico o hialinizante) y además, el TTH tiene algunas características citológicas propias del CP como son las seudoinclusiones nucleares y, en ocasiones, también presenta cuerpos de psammoma. También, puede mostrar similitudes morfológicas con el carcinoma medular e incluso fueron descritos como «adenoma paraganglioma-like de tiroides» (PLAT) por Bronner y cols. (21).

Desde su descripción original en 1987, han sido publicados trabajos que hablan del comportamiento agresivo de estas neoplasias y definen como carcinomas trabeculares hialinizantes a aquellos TTH con metástasis a distancia, recurrencias o con fenómenos de invasión vascular, capsular o del parénquima adyacente (9-11,22). En un trabajo reciente, Carney y cols. (24) revisan un total de 119 neoplasias trabeculares hialinizantes en las que sólo en una de ellas encontraron características fehacientes de malignidad (11). El resto de tumores (n=118) no mostró ninguna evidencia de invasión, metástasis o recurrencia por lo que estos autores consideran que el término más apropiado para este tipo de neoplasias es el de adenoma.

En cuanto al perfil inmunohistoquímico, en la literatura encontramos trabajos con resultados contradictorios. Algunos autores (25,26) detectaron expresión intensa de citoqueratina 19 en los TTH al igual que ocurre en los CP. Otros trabajos publican, por el contrario, expresión débil o ausencia de expresión de citoqueratina 19 y queratinas de alto peso molecular en este tipo de tumores, que los diferencia inmunohistoquímicamente del CP que suelen teñirse de forma intensa (25,27). Esta ausencia de expresión de citoqueratina 19 también fue obtenida por

Galgano y cols (20) quienes además, obtuvieron negatividad para HBME1 y p63. Por otro lado, Gaffney y cols. (16), identificaron un patrón intermedio de expresión de Galectina-3 (marcador de probable utilidad para diferenciar tumores benignos de malignos) en los TTH de forma que en su serie, hasta el 60% de ellos mostraron negatividad o débil tinción para este marcador a diferencia del CP y CF que mostraron una tinción intensa. Estos autores concluyeron que la diferencia de expresión de Galectina-3 en el TTH y el CP podría sugerir una diferencia en el pronóstico biológico.

En el año 2000, dos publicaciones independientes en el mismo mes (6,13), describían reordenamientos en RET/PTC1 en este tipo de tumores (por PCR o por técnicas de inmunohistoquímica), y al tratarse de una reordenación bastante característica del CP (aunque no específica), los autores postularon que el TTH podría tratarse de una variante del CP con morfología trabecular hialinizante. Además, a diferencia del CP de tiroides, tampoco se han descrito mutaciones en RAS o BRAF según varios trabajos publicados recientemente (14,15,28,29).

CONCLUSIÓN

El TTH es un tumor tiroideo poco frecuente que presenta características morfológicas e inmunohistoquímicas que lo diferencian de otras neoplasias tiroideas con las que puede plantear problemas de diagnóstico diferencial.

Creemos que la expresión de Ki-67 (MIB-1) en forma de cuerpos paranucleares es una nueva forma de expresión aberrante en este tipo de tumores que puede ayudar a diferenciarlos de otros tumores que imiten su morfología y, puede ser que se trate de la tinción de los cuerpos amarillos citoplasmáticos, a veces, poco visibles con la tinción de Hematoxilina-Eosina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carney JA, Ryan J, Goellner JR. Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 583-91.
2. Rothenberg HJ, Goellner JR, Carney JA. Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland: recognition and characterization of its cytoplasmic yellow body. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 118-25.
3. Hirokawa M, Carney JA. Cell membrane and cytoplasmic staining for MIB-1 in hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 575-8.
4. Hirokawa M, Shimizu M, Manabe T, Kuroda M, Mizoguchi Y. Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid: its unusual cytoplasmic immunopositivity for MIB-1. *Pathol Int* 1995; 45: 399-401.
5. Lloyd RV. Hyalinizing trabecular tumors of the thyroid: a variant of papillary carcinoma? *Adv Anat Pathol* 2002; 9: 7-11.
6. Cheung CC, Boerner SL, MacMillan CM, Ramyar L, Asa SL. Hyalinizing trabecular tumors of the thyroid: a variant of papillary carcinoma proved by molecular genetics. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1622-6.
7. Evenson A, Mowschenson P, Wang H, Connolly J, Mendrinos S, Parangi S, Hasselgren P. Hyalinizing trabecular adenoma-an uncommon thyroid tumor frequently misdiagnosed as papillary or medullary thyroid carcinoma. *Am J Surg* 2007; 193: 707-12.
8. McCluggage WG, Sloan JM. Hyalinizing trabecular carcinoma of thyroid gland. *Histopathology* 1996; 28: 357-62.
9. González-Cámpora R, Fuentes-Vaamonde E, Hevia-Vázquez A, Otal-Salaverri C, Villar-Rodríguez JL, Galera-Davidson H. Hyalinizing trabecular carcinoma of the thyroid gland: report of two cases of follicular cell thyroid carcinoma with hyalinizing trabecular pattern. *Ultrastruct Pathol* 1998; 22: 39-46.
10. Molberg K, Albores-Saavedra J. Hyalinizing trabecular carcinoma of the thyroid gland. *Hum Pathol* 1994; 25: 192-7.
11. Gowrishankar S, Pai SA, Carney JA. Hyalinizing trabecular carcinoma of the thyroid gland. *Histopathology* 2008; 52: 529-31.
12. LiVolsi VA. Hyalinizing trabecular tumor of the thyroid: adenoma, carcinoma or neoplasm of uncertain malignant potential? *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1683-4.
13. Papotti M, Volante M, Giuliano A, Fassina A, Fusco A, Bussolati G, Santoro M, Chiappetta G. RET/PTC activation in hyalinizing trabecular tumors of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1615-21.
14. Trovisco V, Soares P, Preto A, et al. Type and prevalence of BRAF mutations are closely associated with papillary thyroid carcinoma histotype and patients' age but not with tumour aggressiveness. *Virchows Arch* 2005 Jun; 446: 589-95.
15. Baloch ZW, Puttaswamy K, Brose M, LiVolsi VA. Lack of BRAF mutations in hyalinizing trabecular neoplasm. *Cytojournal* 2006; 3: 17.
16. Gaffney RL, Carney JA, Sebo TJ, Erickson LA, Volante M, Papotti M, Lloyd RV. Galectin-3 expression in hyalinizing trabecular tumors of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 494-8.
17. Rothenberg HJ, Goellner JR, Carney JA. Prevalence and incidence of cytoplasmic yellow bodies in thyroid neoplasms. *Arch Lab Pathol Med* 2003; 127: 715-7.
18. Leonardo E, Volante M, Barbareschi M, Cavazza A, Paolo Dei Tos A, Bussolati G, Papotti M. Cell membrane reactivity of MIB-1 antibody to Ki-67 in human tumors: fact or artifact? *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007; 15: 220-3.
19. Armando L, Zaya A, Guidi A, Bernhardt C. Adenoma trabecular hialinizante de tiroides. Presentación de un caso. IX Congreso Virtual de Anatomía Patológica. Mayo 2007: Comunicación libre n.º 669.
20. Galgano MT, Mills SE, Stelow EB. Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid revisited: a histologic and immunohistochemical study of thyroid lesions with prominent trabecular architecture and sclerosis. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1269-73.
21. Bronner MP, LiVolsi VA, Jennings TA. PLAT: paraganglioma-like adenomas of the thyroid. *Surg Pathol* 1988; 1: 383-9.

22. Sambade C, Fransilla K, Cameselle-Teijeiro J, et al. Hyalinizing trabecular adenoma: a misnomer for a peculiar tumor of the thyroid gland. *Endocr Pathol* 1991; 2: 83-91.
23. Casey MB, Sebo TJ, Carney JA. Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland: cytologic features in 29 cases. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 859-67.
24. Carney JA, Hirokawa M, Lloyd RV, Papotti M, Sebo TJ. Hyalinizing trabecular tumors of the thyroid gland are almost all benign. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1877-89.
25. Papotti M, Riella P, Montemurro F, Pietribiasi F, Bussolati G. Immunophenotypic heterogeneity of hyalinizing trabecular tumors of the thyroid. *Histopathology* 1997; 31: 525-33.
26. Fonseca E, Nesland JM, Sobrinho-Simoes M. Expression of stratified epithelial-type cytokeratins in hyalinizing trabecular adenomas supports their relationship with papillary carcinomas of the thyroid. *Histopathology* 1997; 31: 330-5.
27. Hirokawa M, Carney JA, Ohtsuki Y. Hyalinizing trabecular adenoma and papillary carcinoma of the thyroid gland express different cytokeratin patterns. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 877-81.
28. Nosé V, Volante M, Papotti M. Hyalinizing Trabecular Tumor of the Thyroid: An Update. *Endocr Pathol* 2008; 19: 1-8.
29. Salvatore G, Chiappetta G, Nikiforov YE, et al. Molecular profile of hyalinizing trabecular tumours of the thyroid: high prevalence of RET/PTC rearrangements and absence of B-raf and N-ras point mutations. *Eur J Cancer* 2005; 41: 816-21.