

Cáncer medular del tiroides

Dres. Roberto L. Estrugo, Juan A. Paperán (h), María L. Iraola,
Nancy Toledo Correa, Jorge Maggiolo y Luis A. Gregorio

Se presenta una serie de 7 casos de Cáncer Medular de tiroides pertenecientes al Instituto de Endocrinología "Mussio Fournier" e Instituto de Cirugía para Postgraduados del Hospital Pasteur de Montevideo.

Estos tumores derivan de las células parafoliculares. Son adenomatosis endócrinas por su vinculación a otros tumores y a los apudomas.

Producen Calcitonina y otras sustancias.

Son frecuentemente bilaterales y se caracterizan por la presencia de gránulos citoplasmáticos y sustancia amiloide con reacción de Dicroísmo positivo.

Clinicamente presentan diarreas y eventualmente enrojecimiento cutáneo.

Existen formas familiares. La herencia es autosómica dominante.

El diagnóstico preoperatorio y manejo posoperatorio se realizan con la dosificación de calcitonina. El único tratamiento curativo es el quirúrgico debiendo realizarse tiroidectomía total.

Se destacan en particular algunos hechos registrados en esta serie.

- Hallazgo de amiloide en todos los casos estudiados.

- Alta frecuencia de adenopatías metastásicas cervicales y mediastinales.

- Presencia de diarreas en 2 pacientes, que cesaron luego de la exéresis del tumor primitivo y sus metástasis.

- Su evolución más lenta que en los cánceres indiferenciados.

Por último se señala la coexistencia en uno de los pacientes de cáncer papilar y cáncer medular del tiroides.

Palabras clave (Key words, Most clés) MEDLARS:
Thyroid / Carcinoma.

Es una variedad poco frecuente de cáncer tiroideo, pero su interés radica en ser portador de múltiples hechos histogenéticos, bioquímicos clínicos y anatomopatológicos que implican una conducta terapéutica bien precisa.

El mérito de su descripción se debe a Horn (83); describió una pequeña serie de tu-

Trabajo del Instituto de Cirugía para Postgraduados. Director Prof. Dr. Luis M. Bosch del Marco. Instituto de Endocrinología "Mussio Fournier". Director Interino Prof. Agr. Jorge Maggiolo.

mores indiferenciados destacando su mayor sobrevivencia y mejor pronóstico que el habitual en los cánceres anaplásicos.

Hazard (75) los identificó como grupo independiente luego de un cuidadoso estudio sobre 600 cánceres de tiroides resecaos. Encuentra 21 casos con caracteres patológicos y clínicos precisos y propuso el término de C.M.T. para denominarlos.

Sipple (151) en 1961, destaca la frecuencia de asociación con los feocromocitomas.

En 1966 Williams (182)) sugirió que el C. M. T. deriva de las células parafoliculares. Estas células, que componen un segundo grupo celular del tiroides de los mamíferos, se han denominado parafoliculares (115), parenquimatosas (182), células C (124).

LAS CELULAS PARAFOLICULARES

A) Caracteres citológicos

Dichas células son difíciles de localizar en el tiroides normal.

Se presentan en posición intrafolicular separadas del coloide por las células foliculares con limitante oscura, sin microvellosidades y con gránulos secretorios.

González Licea (69) observó gránulos secretorios similares en tamaño y densidad en el C.M.T.; eran más numerosos en las metástasis que en el primario. Otro elemento que vincularía estas células a los C.M.T. sería la argirofilia (46, 165); ese elemento es de utilidad diagnóstica en ausencia de sustancia amiloide (70, 135).

Otra particularidad celular es la fluorescencia específica en los gránulos; en ellos se demuestra la existencia de 5-hidroxitriptamina lo que está en favor de la presencia de mecanismos monoaminérgicos (55).

B) Histogénesis de las células parafoliculares

Su fuente son las células de la cresta neural que emigran (96) hacia el cuerpo ultimobranchial y posteriormente a la glándula tiroides (89, 96, 125).

Residentes de Cirugía, Asistente de Anatomía Patológica, Anatómo Patólogo del M.S.P., Prof. Agregado Director Interino del Instituto de Endocrinología, Cirujano del Instituto de Endocrinología.

Dirección: Rivera 5716. Montevideo. (Dr. R. L. Estrugo).

Este origen explicaría las diferencias biológicas y clínicas entre el C.M.T. y otros cánceres de tiroides así como su posibilidad de producir hormonas polipeptídicas.

Roediger (136) demostró en tiroides de recién nacidos una mayor concentración celular en los dos tercios postero-superiores de cada lóbulo; con el correr de los años las células se trasladan hacia la parte anterior.

No se han visto C.M.T. derivados de adenomas a células parafoliculares pero sí nidos celulares en la ubicación descrita (135) en pacientes con niveles progresivamente crecientes de calcitonina (186).

C) Función de las células parafoliculares — Secreción de calcitonina

El descubrimiento de la hormona paratiroidea pareció resolver el problema de la homeostasis del ion calcio.

El mantenimiento de una calcemia estable exige un control rápido y preciso; para ello deben existir dos factores antagonistas.

Coop y col (32) en 1961 demostraron la existencia de una sustancia que disminuía las elevaciones agudas de la concentración cálcica en el plasma. Creyeron que su producción se hacía a nivel de las paratiroides y la denominaron CALCITONINA.

Posteriormente se demostró que se producía en la tiroides humana normal y en aquellos animales en los que el cuerpo últimobranquial permanecía separado como estructura (3, 35, 58). Dado su origen tiroideo Hirsch (82) propuso para esa sustancia el nombre de Tirocalcitonina.

Gundmundsson identifica como una misma sustancia a la calcitonina y tirocalcitonina.

En 1968 varios investigadores publican casi simultáneamente que el cáncer medular del tiroides produce gran cantidad de esta hormona comparada con la producida en la glándula normal (40, 110, 162, 170).

Se origina tanto en el tumor primitivo como en sus metástasis (49).

La calcitonina es un polipéptido de 32 aminoácidos variables; la especificidad de la actividad inmunológica en cada especie animal permite detectar cantidades muy bajas en extractos crudos del tumor (163).

La dosificación de la calcitonina es de valor definitivo en el diagnóstico del C.M.T. en etapas tempranas o en tiroides clínicamente normales (108, 164). Las mediciones seriadas pueden usarse en la detección de recidivas, metástasis o tumor en etapa preclínica.

Dado que la acción primaria de la calcitonina es inhibir la reabsorción cálcica de los huesos es de esperar que ella determine un aumento de la densidad ósea tanto humana (79, 172), en pacientes con Paget (143, 187) como en experimentación animal (60).

En nuestra serie no hemos tenido hipocalcemia preoperatoria. Otros la han observado y ha sido descrita como síndrome de exceso de tirocalcitonina (26, 81, 105, 106).

Milhaud evalúa las propiedades de la calcitonina de la siguiente manera:

a) Desde el punto de vista fisiológico:

—Actúa a nivel óseo y renal en el mantenimiento de una calcemia estable. Esta es resultado de dos antagonistas: calcitonina y hormonas paratiroideas. Además tiene una acción hipofosfatemiante por inhibición de la reabsorción del fósforo por los túbulos renales (23), (134). Se discute su acción a nivel intestinal (64, 134).

Para Raitz (132) la calcemia es mantenida por la calcitonina, hormona de emergencia sólo secretada intermitentemente en respuesta al stress hipercalcémico. El efecto de la calcitonina en la homeostasis del calcio se demostró en la acidosis severa cuando hay hipercalcemia marcada.

—Inhibe la producción gastrina; esto se demuestra por la disminución de gastrina sérica en pacientes con C.M.T. y la consecutiva caída de la acidez gástrica.

b) Desde el punto de vista patológico:

Kaplan (91) demostró en el 20 % de una serie de pacientes operados de tiroides un efecto hipocalcémico e hipofosfatémico dentro de los 30 primeros minutos de producida la manipulación quirúrgica.

La administración de anti-tiroideos o la presencia de enfermedad tiroidea no previene la liberación de calcitonina; eso indicaría que la sustancia está presente y puede liberarse.

c) Desde el punto de vista terapéutico:

En casos de hipercalcemia la administración de calcitonina puede llevar la calcemia a cifras normales. Además pueden tratarse afecciones óseas caracterizadas por el catabolismo óseo, tales como enfermedades malignas generalizadas (59).

— Secreción de histaminasa por las células parafoliculares

El C.M.T. tiene una prodigiosa actividad bioquímica. Incluye además de la producción de tirocalcitonina, la de prostaglandinas, serotonina e histaminasa. Esta última fue demostrada por Baylin y col (6) en el tumor. Se realizó un estudio comparativo de las actividades de histaminasa y calcitonina en 42 pacientes con C.M.T. localizado y metastásico.

De los pacientes con diseminación metastásica el 70 % presentaba alta actividad enzimática; el máximo de actividad se encontró en las metástasis pulmonares.

La actividad de la histaminasa disminuyó luego de resear algunos tumores tiroideos; permaneció elevada en otros, la mayoría de los cuales tenían diseminación tumoral (7, 8, 9).

Estos resultados sugieren que la medición de la histaminasa puede usarse en la detección de metástasis o en la búsqueda de tumor residual luego de la cirugía e, incluso, en especímenes de autopsia (8).

Este test de laboratorio es un complemento de la medida de concentración plasmática de

calcitonina en la evaluación del estado tumoral del paciente.

— Producción hormonal ectópica

El C.M.T. se ha visto asociado a dos síndromes endocrinos causados por hormonas no tiroideas: síndrome de Cushing y síndrome carcinoide.

1) La producción de ACTH por tumores no hipofisarios o suprarrenales fue publicado por varios autores (99).

El C.M.T. es un tumor tiroideo que produce ACTH con frecuencia (22, 47, 161). Williams y col. (183) también lo comprobaron en dos cánceres papilares de tiroides y Melvin (107) observó la producción simultánea de calcitonina y ACTH en el mismo tumor.

El síndrome de Cushing puede aparecer años después del C.M.T., situación frecuente según los distintos autores (68, 184). A la inversa puede ser la primera manifestación (47).

Este síndrome puede desaparecer con la exéresis del tumor como en el caso de Melvin (107) demostrado por la caída de niveles de ACTH en plasma por radioinmunoensayo.

2) Síndrome carcinoide: el enrojecimiento sin causa detectable se ha publicado en casos de C.M.T. (94); 11 pacientes de Hill (79) tenían este síntoma, probablemente por liberación de bradicininas o sustancias similares (119).

También se ha encontrado serotonina en C.M.T. (69, 119); se destaca, a este respecto, que es en las áreas con aspecto de carcinoma del C.M.T. donde se comprueba la más importante fluorescencia citoplasmática.

EL CMT EN LAS ADENOMATOSIS ENDOCRINAS. EL CMT APUDOMA

Weichert (175) propone que los tejidos endocrinos secretantes de péptidos están relacionados con el sistema nervioso por su origen celular y por coordinación de funciones.

Sobre esta hipótesis se propone un concepto unificador para la etiología de las adenomatosis endócrinas múltiples y la secreción inapropiada de péptido-hormonas por tumores no endocrinos.

Este sistema común está dado por las células neuroectodérmicas que migraron al tubo digestivo y fueron incluidas en varias glándulas endocrinas hasta su ubicación final.

La presencia de adenomas múltiples de glándulas endocrinas se conoce desde hace años. Wermer (177) en 1954 llamó "adenomatosis endocrinas múltiples" (MEA) a la coexistencia de adenomas hipofisarios, paratiroides y de células insulares.

Su transmisión de padres a hijos no se saltea generaciones, es autosómico dominante con alta penetración.

Dado que el C.M.T. presenta asociación con múltiples tumores, Steinert (155) propone el nombre de "neoplasias endocrinas múltiples" (MEN) para designar la asociación de C.M.T.

con feocromocitoma y adenoma o hiperplasia paratiroides.

Asimismo Wermer propone el nombre de MEA II a este grupo para diferenciarlo del MEA I. Entre ambos la única superposición está dada por la hiperplasia o adenomas de las glándulas paratiroides.

Por último Pearse ha señalado la existencia de diversas asociaciones: tumor carcinoide pancreático secretante de ACTH y gastrina; un insulinoma secretante de insulina y gastrina; una metástasis de carcinoma broncogénico produciendo insulina y glucagón.

Estos casos de interrelación pueden ser explicados por el concepto APUD, que deja de lado las clasificaciones patológicas convencionales (126).

La sigla inglesa APUD deriva de las letras iniciales de sus primeras tres y más importantes propiedades: "Amine, Precursor Uptake and Decarboxylation". 1) alto contenido de aminas, 2) captación de precursores de aminas, y 3) presencia de aminoácido decarboxilasa para la conversión de precursores de aminoácidos a aminas (126).

La palabra Apudoma fue usada por Szijj (161) en 1969 para designar el C.M.T. secretante, en ese caso, de ACTH, tomando para ello la palabra APUD que denomina el concepto y la terminación OMA en el sentido patológico habitual.

Por último los apudomas se incluyen dentro de los tumores producidos por células originadas en la cresta neural que se llaman *Neurolofomas* e incluyen ganglioneuromas y sus variedades, melanomas, schwannomas.

ANATOMIA PATOLOGICA

Los cánceres de tiroides representan el 0,5 a 1 % de los cánceres de la economía (166). Perinetti encuentra 2 % de cáncer entre 12.600 tiroidopatías y 7,5 % en 3.400 tiroidectomías.

Dentro de los cánceres de tiroides podemos apreciar varios grupos:

a) *Diferenciados*. Derivarían del endodermo primitivo; se originan en las células foliculares y representan el 60 a 85 % del total de cánceres de tiroides (42).

b) *Indiferenciados*. Agrupan 5 a 26 % del total y frecuentemente aparecen a partir de un cáncer diferenciado al que se le ha agregado un comportamiento biológico agresivo.

c) *Cáncer Medular del Tiroides*. Es un tumor derivado del neuroectodermo, que conforma un grupo intermedio respecto a comportamiento biológico agresivo.

De acuerdo a este agrupamiento creemos que la clasificación de Grosso (73) mantiene vigencia.

Dentro de los cánceres de tiroides la frecuencia del C.M.T. oscila entre 3,5 y 9 % (11, 42, 62, 75, 79, 94, 117, 128). Chong (27) cuya estadística continúa la ya clásica de Woolner (188) con 1690 casos muestra una frecuencia de 8,2 %.

En el Instituto de Endocrinología del Hospital Pasteur, hasta 1967, existían 4,1 % (101),



FIG. 1.— Se aprecia en la fotografía: tres cortes de una glándula tiroidea afectada por cáncer medular. Los dos lóbulos han sido invadidos a partir de un cáncer istmico adoptando el aspecto infiltrante, si bien el más frecuente es el nodular.

cifra que luego se elevó a 5,6 %. En el Instituto de Cirugía para Postgraduados la frecuencia fue de 2,3 % (54).

— **Macroscopía del Cancer Medular del Tiroides**

Habitualmente se trata de tumores blanco-amarillentos, ocasionalmente tostado claro o canela como en varios de nuestros casos. Son circunscriptos, bien demarcados del parénquima vecino aunque no encapsulados.

Su tamaño promedio es de 3 a 5 cmts. de diámetro, ovoideos o redondeados y firmes. Pueden invadir el istmo y extenderse al lóbulo opuesto.

Habitualmente la cápsula tiroidea está conservada; raramente hay infiltración neoplásica. Asimismo es poco habitual la invasión visceral o muscular pero es más frecuente que en el cáncer papilar (57).

No es corriente hallar en estos tumores foco de hemorragia ni necrosis pero sí calcificaciones. Si bien el C.M.T. puede afectar un lóbulo, la diseminación linfática intraglandular hacia el lóbulo controlateral es común (86) y puede manifestarse por bilateralidad y multicentricidad (dos de nuestros casos).

— **Microscopía del Cáncer Medular de Tiroides**

Es un tumor constituido por células redondas, poliédricas o aún fusiformes, de citoplasma claro y granuloso con núcleo hiper cromáticos con raras mitosis (181); se disponen en grupos o nidos pequeños o en forma de cordones.

Pueden observarse tipos celulares intermedios, y aún coexistencia de dos tipos celulares en un mismo tumor. Las variaciones del patrón básico son múltiples: tipo carcinoide; trabecular; en empalizada; tipo carcinoma a células en grano de avena (oat cells); agrupación perivascular o aspecto sarcomatoide.

Los tumores compuestos exclusivamente por células fusiformes son raros; le dan un aspecto sarcomatoso y habitualmente contienen menos amiloide que las otras variedades (85, 86).

La disposición en empalizada se puede ver también en adenomas langherianos o aún en tumores carcinoides (53) o en neurileomas (138).

El hallazgo de folículos en el seno del tumor corresponden a folículos incluidos en el crecimiento tumoral, o a seudofolículos, o a rosetas que evocan las imágenes de paragangliomas. Asimismo tampoco se ha observado coiloide.

Las calcificaciones son frecuentes para Williams (181); las encontró en la mitad de los casos. Algunos depósitos pueden simular cuerpos psamomatosos.

El elemento característico de este tumor es la presencia de sustancia amiloide en islotes, aislados o confluentes en grandes playas anhistas, que pueden englobar calcificaciones.

Según Albores Saavedra (2) la sustancia amiloide sería un producto de las células tumorales; ha sido demostrado por cultivos y microscopía electrónica.

Las áreas con amiloide pueden mostrar además de calcificaciones, fibrosis reactivas, reacción de cuerpo extraño con células gigantes.

El amiloide está estrechamente limitado al tumor y sus metástasis (43, 79), a diferencia de las amiloidosis primaria y secundaria.

Para Bricaire (20) la abundancia de amiloide no tiene valor pronóstico, pero sí la presencia de calcificaciones que atestiguan la vejez del tumor; esto sería un elemento de pronóstico favorable.

La identificación del amiloide se hace por Rojo Congo, técnica no específica si bien es uno de los métodos más usados en la identificación. La Thioflavina T es de mayor especificidad y no da falsos positivos (140). Se usa también la luz polarizada la que puede mostrar dicroísmo positivo.

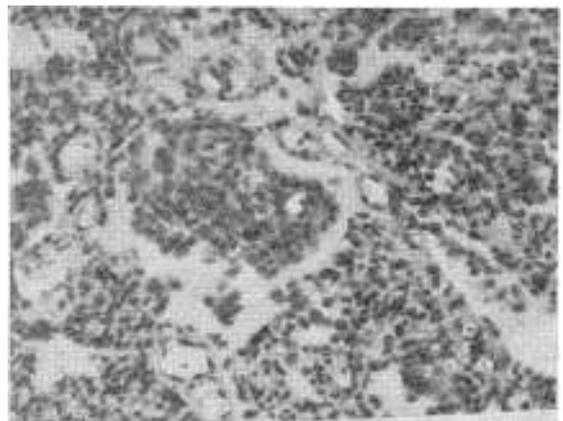


FIG. 2.— Aspecto microscópico frecuente en el cáncer medular del tiroides, células ovoideas o redondeadas de tamaño homogéneo, citoplasma finamente granuloso, dispuestas en cordones o nidos sin groseras atípicas.

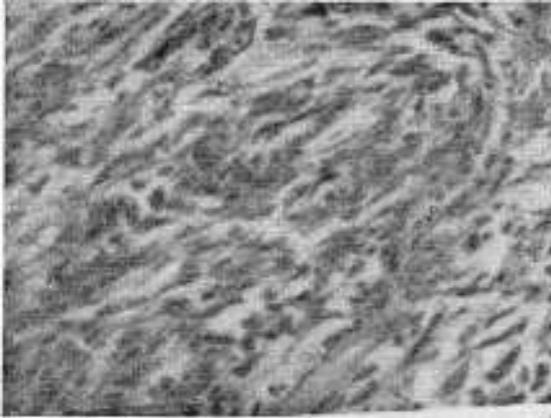


FIG. 3.—Aspecto sarcomatoide dado por predominio de células fusiformes, en las cuales tampoco se observan monstruosidades. Esta forma es menos frecuente que la anterior si bien pueden coexistir en el mismo tumor.

Pese a paciente búsqueda, el amiloide puede no ser evidente por escaso o por ausente, como en el 25 % de los casos de Norman (116) aun con el uso de Rojo Congo y Thioflavina T; por eso es que algunos autores no los usan para el diagnóstico (70).

Bajo el microscopio electrónico el amiloide estaría formado por un componente fibrilar responsable de la tinción con Rojo Congo y polarización birrefringente (dicroísmo). Estas fibrillas son fragmentos de cadenas polipeptídicas y estarían en equilibrio con el medio ambiente (67).

— Diseminación tumoral del Cáncer Medular del Tiroides

Según Russell (138, 139) mediante el estudio de 80 piezas tiroideas, según la técnica de "inclusión de toda la pieza", sacó las siguientes conclusiones: 1) la exposición del tiroides a la irradiación a edad temprana mostró 48 % de crecimiento tumoral; 2) istmo y lóbulos están unidos por un rico plexo linfático y las células tumorales llegan a cualquier parte de la glándula.

La bilateralidad con las técnicas comunes fue de 42 % y con esta técnica ascendió a 67 % (78) y a 75 % según Bricaire (20).

Salvo el antecedente de radioterapia (que habitualmente no se observa en el CMT) la propagación linfática y la bilateralidad son hechos similares al resto de los cánceres de tiroides.

Si bien la invasión vascular es rara, en la serie de Freeman (62) se aprecia en el 50 % de los casos.

La topografía más frecuente de las metástasis es indudablemente a nivel de los ganglios cervicales, en cifras que oscilan entre 58 y 66 % según los diferentes autores (75, 79, 180).

La presencia de adenopatías mediastinales se ven con una frecuencia muy superior (37 %), a los otros tipo de cáncer tiroideo. En una

serie de autopsias, Ibáñez (85) refiere que el 100 % de los casos de C.M.T. tenía adenopatías cervicales y 83 % mediastinales.

Respecto a la bilateralidad de afectación ganglionar osciló entre 8,8 y 11 % (57, 188).

Las lesiones metastásicas en todos los casos duplican la histología del tumor primitivo, a diferencia de lo que sucede ocasionalmente con los cánceres diferenciados.

La ausencia de amiloide puede dificultar la diferenciación con los cánceres anaplásicos (57). No se ha visto que los C.M.T. se transformen en cánceres indiferenciados (138), si bien se cita algún caso en la literatura (50).

La mayoría de los autores están de acuerdo en que la distribución de metástasis a distancia correspondería, por frecuencia, a pulmones, hígado, huesos, suprarrenales, pleura, etc. (79, 181).

En nuestra pequeña serie no apreciamos metástasis a distancia.

Otras Afecciones tiroideas

En nuestra serie, el tejido tiroideo fue normal en la mayoría de los casos; se verificó concomitancia con enfermedad de Hashimoto en 2 casos, bocio multinodular en un caso.

Uno de los casos merece un comentario más extenso: mostró la coexistencia de Hashimoto, bocio multinodular, adenoma folicular y a nivel del istmo la concomitancia de C.M.T. y cáncer papilar de tiroides sin entremezclarse.

Luego de una revisión cuidadosa de la bibliografía encontramos escasas situaciones similares en dos casos de Russell (139) y un caso de Williams (181). Silverberg (150) halló en una serie autopsica de 10 C.M.T. un caso de coexistencia neoplásica.

El diagnóstico de asociación tumoral debe ser muy cuidadoso. Grosso destacó que en la habitual asociación de cáncer papilar y folicular hay zonas con la textura del carcinoma sólido o medular.

Nishiyama (114) destacó en un caso la asociación de C.M.T. con cáncer indiferenciado.

CLINICA

La edad de nuestros pacientes osciló entre 37 y 60 años, el predominio correspondió a la sexta década. La relación de la frecuencia entre el sexo femenino y el masculino fue mínima: 1,3.

Es raro encontrar el antecedente de radioterapia a nivel cervical en la juventud; es de más importancia determinar si hubo cáncer de tiroides en el resto de los integrantes de la familia.

El tiempo de evolución fue variable y se computó entre 1 y 18 años. Habitualmente son de marcha lenta (130), si bien pueden hallarse casos que evolucionen en meses (79).

El primer síntoma correspondió a la tumefacción de cuello en la mayoría de los casos; habitualmente fue descubierta por el propio paciente. El hipotiroidismo fue el síntoma inicial en un caso; no se halló hipertiroidismo en el resto de la serie.

CUADRO 1 PRESENTACION CLINICA DE NUESTRA SERIE

	Tiempo de evolución	Primer síntoma	E X A M E N			E X A M E N E S			ORL
			Tiroides	Adenopatías	Tráquea	Gammagrama	Citograma	Tiroglobulina	
S. 6 Endocrinología 57 años ♂	3 años	Diarreas	Nódulo Istmico 2 x 2 cmts.	Carotídeas derechas Supraclavicul. izquierda	Normal	No	Cáncer indiferenciado? Tiroides y adenopatías	En zona tumoral En tiroides restante	Parálisis derecha
M. P. de P. Endocrinología 48 años. ♀	1 año	Hipotiroidismo Bocio	Nódulo Lóbulo Izquierdo 5 x 3 cmts.	No	Normal	Nódulo izq. no captante Resto de tiroides captación muy baja.	Presunción de neoplasma	Post-operatorio negativo	
A. M. Endocrinología 41 años. ♂	1 año	Disfonía Bocio	Nódulo lóbulo izquierdo 1,5 x 2 cmts.	Carotídeas izquierdas Supraclavicul. izquierdo	Normal	Nódulo frío Lóbulo izq. Resto del tiroides captación baja. Adenopatía no capta	Cáncer de tiroides. Tiroides y adenopatías	No	Parálisis izquierda
P. S. C. Endocrinología 51 años. ♂	1968 3 años	Diarreas Bocio	Nódulo Lóbulo izquierdo 5 x 4 cmts.	Carotídeas izquierdas Supraclavic. izquierda Transv izq.	Desviada a derecha	Nódulo frío. Lóbulo izq. Adenopatía no capta	Cáncer de tiroides. Tiroides y adenopatías	En adenopatías negativo	
	1976 1 año	Diarreas Adenopatía	Lóbulo derecho normal	Carotídeas derechas	Lateral a izquierda	Lóbulo der. normal Adenopatías derechas no captan	Cáncer medular de tiroides por adenopatías.		Parálisis izquierda
M. E. A. de B. Endocrinología 60 años. ♀	18-20 años	Bocio	Multinodular Nódulos Lob. izq. 5 x 3 Lob. izq. 2 x 3 Istmo	No	Desviada a izquierda	No	Lóbulo der. Nódulo coloido quístico.	No	Normal
J. A. de M. Mutual 58 años. ♀	1 año	Bocio	Nódulo Lóbulo izquierdo 5 x 4 cmts.	No	No	Nódulo frío izquierdo Resto del tiroides captación normal.	Presunción de neoplasma	No	Normal
M. C. de F. 37 años. ♀	10 años	Bocio	Multinodular a expensas del lóbulo derecho	No	No consta	Se desconoce resultado	Se desconoce	No	Normal

Los hallazgos físicos no permiten la diferenciación clínica con otros cánceres de tiroides. Si la afección está avanzada, el comienzo sintomático puede corresponder sea a adenopatías metastásicas (presente hasta en un 29 % según Hill), sea a síntomas que indiquen una extensión regional; más raramente, por metástasis a distancia.

Estas situaciones clínicas ya han sido tratadas por autores nacionales (101, 159).

En nuestra serie el síndrome endocrino se presentó bajo forma de diarreas en 2 casos y constituyeron el comienzo de la enfermedad.

No encontramos enrojecimiento facial, de tronco o de miembros.

Al igual que en el síndrome carcinoide, las diarreas y el enrojecimiento se produce, la mayoría de las veces, cuando hay evasión del órgano (27, 28). En los casos con diarreas había metástasis cervicales y mediastinales.

Como forma de presentación poco usual, pueden manifestarse por síndrome de Cushing o como un hiperparatiroidismo (91).

Las diarreas se presentan según los distintos autores entre 21 y 32 % (79, 142, 156). Desde su primera descripción por Williams (179) y Bernier y col. (12, 13) la diarrea asociada con el C.M.T. fue publicada en numerosas oportunidades (14, 15, 20, 25, 34, 42, 74, 80, 86).

La principal causa de diarrea es la alteración del tránsito, con deseo imperioso de defecar luego de las ingestas y en la noche.

El número de deposiciones es variable; osciló entre 2 y 5 en 50 % de los casos y más de 10 por día en 14 % (156). Se caracterizan por: ser acuosas, sin fetidez, sin sangre, sin pus o gleras; no hay aumento de grasas o proteínas.

Su persistencia puede llevar a una severa repercusión general.

El hecho clínico más llamativo es la relación causal entre la diarrea y el tumor. La supresión de la diarrea se logra con la ablación completa del tumor y/o sus metástasis. Un caso de nuestra serie es un demostrativo ejemplo:

Operado en 1968 por C.M.T. con metástasis ganglionares y diarreas; la lobectomía y el vaciamiento homolateral terminaron con las diarreas. Ocho años más tarde recomienza con las diarreas notándose adenopatías metastásicas controlaterales, la tiroidectomía total secundaria y el vaciamiento correspondiente suprimieron las diarreas.

Sandler y col. (144) atribuyen a las prostaglandinas el trastorno del tránsito intestinal responsable de las diarreas. Son sustancias ampliamente diseminadas en los tejidos y con altos niveles en los tumores secretantes de polipéptidos y amins. Asimismo, se ha visto que la calcitonina no tiene efecto sobre la motilidad intestinal.

El enrojecimiento es otro componente ocasional del síndrome endocrino (15, 17, 74, 86, 112, 179). La presencia de serotonina o sus precursores fue demostrada en células parafoliculares y su aumento fue citado en múltiples casos de C.M.T. (34, 112, 179).

HECHOS ESPECIALES

Los carcinomas de tiroides no son hereditarios pero los C.M.T. pueden serlo. Cuando esto sucede de modo de herencia es autosómico dominante con penetración casi completa (63, 155).

Habitualmente se presentan a menor edad en los casos familiares que en los esporádicos (antes de los 30 años). A menudo es bilateral y se presenta formando parte del síndrome carcinoma medular-feocromocitoma.

La bilateralidad oscila entre el 72 y el 100 % (17, 79), según Ljunber (100) ningún cáncer unilateral tuvo historia familiar.

Kay (93) recordando el trabajo de Ibáñez se plantea si la bilateralidad es consecuencia de la diseminación linfática intratiroidea, o es por crecimiento autónomo de focos tumorales múltiples.

Asociación con otros tumores

—*Feocromocitomas.* Sipple (151) destacó la alta frecuencia de la asociación entre tumores tiroideos y feocromocitomas, 22 % cuando la expectativa es de 0,5 %.

Desde esa comunicación varias publicaciones han puntualizado que los cánceres de tiroides eran casi siempre C.M.T. (84, 100, 145, 153, 180).

Si bien cada lesión puede preceder a la otra, es habitual que sea el C.M.T. el que generalmente aparece primero (4, 17, 141, 147).

En este síndrome la bilateralidad del feocromocitoma es mucho más frecuente que en los casos esporádicos (118).

Las dos revisiones nacionales sobre feocromocitoma no mencionan la forma familiar, ni asociación con cáncer de tiroides (1, 167). No hubo en nuestra serie asociación ni cáncer medular del tiroides con feocromocitoma.

— Adenoma paratiroideo

Varios autores han destacado la asociación de esta afección a cáncer medular del tiroides y feocromocitoma (56, 171).

Se ha dicho que la hiperplasia y el adenoma paratiroideo se desarrollaban como reacción compensadora frente a una excesiva producción de calcitonina por el C.M.T. (56, 103, 108).

Si bien esta hipótesis es atractiva estamos más cerca de la base genética si se piensa que es una cromafinomatosis familiar (100, 120).

La incidencia de bilateralidad del feocromocitoma de 77 % aumenta a 84 % cuando se asocia a adenoma de paratiroides (146). Urbanski en 5 casos de C.M.T. encuentra uno de hiperparatiroidismo. Los adenomas de paratiroides se asocian también con cáncer de tiroides papilar y/o folicular (51, 129). En nuestra serie no observamos ni hiperplasia ni adenomas.

— Neuromas mucosos

La asociación de C.M.T. con neuromatosis fue citada por varios autores (5, 39, 71, 113, 116). Block (17) en el síndrome C.M.T. feocromocitoma encontró 21 % de neuromas mucosos; también se asocian a ganglioneuromatosis intestinal y, a veces, presentan el aspecto de la enfermedad de Marfan.

Los neuromas mucosos, como les llama Williams (185), se observan en labios, lengua y mucosa bucal, gingival, nasal y conjuntival. La afectación labial le da a estos pacientes un aspecto negroide.

Se observan en los primeros años de la vida, de ahí que se piense en su origen congénito. Microscópicamente son neuromas plexiformes no encapsulados; cada nervio es una masa de axones rodeados de perineuro engrosado como se ve en los neuromas.

Este aspecto y la historia familiar sirvieron para tiroidectomía profiláctica en un niño de 4 1/2 años cuya pieza operatoria mostró un C.M.T. (102).

Otro caso con afectación intestinal fue sometido erróneamente a una colectomía total, pues se pensó que padecía de una colitis ulcerosa crónica (116).

Los siguientes hechos se asocian con mucho menos frecuencia con el C.M.T.: úlceras pépticas múltiples (175), enfermedad diverticular del colon (109), hábito de Marfan (39, 109, 113, 116).

DIAGNOSTICO

Al igual que en los tumores carcinoides (53), se justifica la división clínica de los C.M.T. según se manifiesten con o sin el síndrome endocrino:

1) *Sin síndrome endocrino*: el diagnóstico positivo preoperatorio es fortuito. Se presentan dos situaciones diferentes: por un lado, nódulo tiroideo aislado, por otro lado, nódulo tiroideo y adenopatías cervicales de aspecto neoplásico. En esta segunda situación, pese a la ausencia de diarreas y rubefacción, existe la posibilidad del planteo diagnóstico.

2) *Con síndrome endocrino*: cuando el síndrome está presente el diagnóstico no ofrece dificultades si se piensa en esta afección. El laboratorio lo confirma.

Esquemáticamente, el paciente presenta un nódulo tiroideo que ha evolucionado en años. Sucesivamente han aparecido adenopatías cervicales homolaterales con o sin repercusión regional. Posteriormente se registran diarreas acuosas sin otras características destacables; mejoran parcial o totalmente con los opiáceos. Si simultáneamente aparecen síntomas de otro tumor, estaremos, casi con seguridad, frente a la variedad familiar.

METODOS DE ESTUDIO

Se estudian igual que el resto de los nódulos tiroideos; se agregan algunos exámenes

fundamentales en el diagnóstico positivo de esta afección y/o sus metástasis.

a) *La radiografía simple de cuello*: nos puede mostrar calcificaciones gruesas e irregulares relativamente frecuentes en el área de proyección tiroidea y aún en los focos metastásicos (62, 127, 174). En uno de nuestros casos era muy llamativo porque las calcificaciones correspondían a casi todo el nódulo tumoral.

b) *Las arteriografías selectivas* de arterias tiroideas estudiadas en nuestro medio por Gary (65) no muestran resultados concluyentes (127) y por otra parte no hay experiencia en C.M.T.

c) *Dosificación hormonal* por cateterización venosa tiroidea y venografía. La cateterización venosa se hace con frecuencia desde que se desarrolló el radioinmunoensayo para dosificación hormonal de calcitonina y hormona paratiroidea. La cateterización venosa permite la toma de sangre del lecho de salida tiroparatiroideo y habilita para la inyección de sustancia de contraste (venogramas) (48).

Pearson (127) venca que la dosificación de calcitonina puede determinar de qué lado está el tumor. No se ha realizado en nuestro medio.

d) *Linfografía tiroidea*: creemos que de los exámenes contrastados es el de más fácil realización. Demuestra claramente la arquitectura y drenajes linfáticos de la glándula tiroidea y ha sido aplicado al estudio de todas las tiroidopatías (10, 52, 133). No hemos realizado en nuestra serie ninguna linfografía.

e) *Radiología de tórax*. Los ganglios linfáticos mediastinales se afectan con gran frecuencia en este tumor llegando hasta 38 % para Wallace (174). Este aspecto se evidencia radiológicamente como engrosamiento mediastinal superior con o sin contorno policíclico. Observamos esta situación en 2 casos. Las metástasis óseas habitualmente osteolíticas pueden mostrar en alguna oportunidad densificación e incluso eburnificación (98, 172).

f) *El estudio contrastado de intestino delgado* mostró aceleración del tránsito en dos oportunidades, sin evidenciar lesión alguna.

g) *Isótopos radiactivos*: este examen tiene el mismo valor que para el resto de los tumores de tiroides no captantes.

h) *Citograma tiroideo*: lo consideramos un examen de valor y fundamental a nivel de las adenopatías; en éstas, la apreciación de células tiroideas confirma por sí sola la presencia de un neoplasma de tiroides (122).

El hallazgo de sustancia amiloide y células, tanto en tiroides como en las adenopatías, hace sospechar un C.M.T. El estudio del citograma realizado por Paseyro (123) en un C.M.T. revela que hay una estructura ópticamente diferente al coloide; es anhista de contornos nítidos y con presencia de imágenes filamentosas en su seno. El coloide es también una sustancia anhista, pero de contornos esfumados y no presenta imágenes filamentosas en su interior.

i) *Investigación de tiroglobulinas*: método de indudable interés para detectar la presencia de elementos tiroideos fuera de la glándula como en la metástasis ganglionares o a distan-

cia (16, 95, 121). El C.M.T., dado su origen celular, es inmunológicamente incapaz de formar tiroglobulinas.

j) *Dosificación de calcitonina*: la investigación de calcitonina es específica en casi el 100 % de los casos (19). Es de enorme utilidad en el diagnóstico preoperatorio, en la detección de tejido neoplásico remanente (postoperatorio), en la pesquisa de recidivas, y en la pesquisa familiar de pacientes con C.M.T. lo que permitirá una terapéutica precoz y efectiva.

Dado que un número significativo de C.M.T. tiene concentraciones de calcitonina basal normales, es necesario el uso de tests usando agentes que estimulan la secreción de calcitonina como:

—Calcio i/v a pasar en 4 horas (35, 44, 87, 88, 97) casi sin respuestas falso-negativos.

—Glucagón: no se usa por mayor efecto que el anterior y mayor número de falsos negativos (108, 152).

—Infusión con pentagastrina: produjo experimentalmente un incremento de calcitonina de 40 veces (33); Hennessy (76), demostró una respuesta 2 a 10 veces mayor a los 2 y 10 minutos, mucho más rápida que con el calcio i/v. Asimismo demostró por este método (77) la detección de C.M.T. en pacientes con calcitonina no detectable en estado basal.

k) *Combinación de técnicas*. Puede efectuarse la cateterización venosa de las venas tiroideas y la dosificación de la calcitonina, luego de inyectar pentagastrina lo que fue efectivo en los casos realizados (176).

Se ha usado también la determinación de calcitonina por bioanálisis (148, 157, 158), así como por inmunoanálisis usando anticuerpos de calcitonina porcina marcada por I-125 (31).

l) *Dosificación de histaminasa* como método complementario de la calcitonina y fundamentalmente para investigar la diseminación tumoral (7, 8, 9).

En todos los casos de C.M.T. esporádico o con más razón en los C.M.T. de variedad familiar, debe estudiarse el ácido vanilmandélico. En caso de observarse cifras elevadas, se deben realizar uro-nefro-tomografía y retroneumoperitoneo.

En todos los casos, el calcio sérico sirve para determinar la posibilidad de un hiper o un hipoparatiroidismo preoperatorio.

CONSEJO GENETICO

Los factores genéticos, juegan un rol importante en la etiología de muchas enfermedades del tiroide como: defectos aislados de genes, aberraciones cromosómicas. El conocimiento de estos factores genéticos, puede ayudar al clínico en el diagnóstico correcto, identificar otros miembros familiares con riesgo de enfermedad y proporcionar consejos genéticos. El síndrome dado asociaciones de C.M.T. con feocromocitoma, neuromas, adenoma paratiroides y facies peculiar, es un ejemplo excelente de variación en la expresión clínica de trastornos autosómicos dominantes (190).

Todos los familiares de primer grado de los pacientes con C.M.T., tienen un riesgo de llevar el genes mutante y, en consecuencia, debería controlarse toda la vida. Se deben investigar todos los componentes de la familia, desde los 5 años de edad, por lo menos una vez por año.

ANESTESIA

El C.M.T., a diferencia del tumor carcinoide, no requiere ninguna preparación preoperatoria o actitud anestésica diferente a cualquier otra patología tiroidea. Se exceptúa el caso en que se detecta un feocromocitoma. Este tema ha sido estudiado y publicado por Aren en nuestro medio (4).

TRATAMIENTO

El tratamiento del C.M.T. es por excelencia quirúrgico. Pero dadas sus características, plantea algunas diferencias con otras variedades de cáncer tiroideo, respecto a la oportunidad y a la táctica operatoria.

Estas diferencias son:

—El C.M.T. se asocia a otros tumores a los cuales está vinculado histogenéticamente.

—Es un cáncer con alto porcentaje de bilateralidad, especialmente en la variedad familiar.

—Tiene una precocidad y porcentaje mayor que los diferenciados en la colonización ganglionar metastática, tanto cervical como mediastinal.

—No es un tumor hormonodependiente.

Por tanto si por la sintomatología y por los exámenes de laboratorio se determina la presencia de un feocromocitoma concomitante, la mayoría de los autores (11, 111, 178) están de acuerdo en que se debe proceder a la laparotomía exploradora. Así podrá researse el o los feocromocitomas (dada su frecuente bilateralidad) e investigar la presencia de metástasis hepáticas o de otros órganos.

—Conducta sobre la glándula tiroides.

El paso siguiente es actuar sobre el tiroides y las eventuales adenopatías. Dice Suiffet (159, 160) "del punto de vista oncológico, un órgano que alberga un cáncer debe ser extirpado junto con los territorios célulolinfoganglionares correspondiente. Este concepto tiene una importante limitación en el cáncer tiroideo; es decir, se deberá considerar la cirugía del cáncer con un criterio de cirugía adecuada y no de cirugía radical sistemática". Otros autores apoyan estos conceptos (21, 66).

Sin embargo según otras opiniones, la tiroidectomía total es la intervención ideal si no fuera por las complicaciones (178).

Según Rose (137) "la demostración de cáncer controlateral en el 35 % de los pacientes operados, luego de tiroidectomía total, y la aparente tendencia a desarrollar anaplasia en el cáncer de tiroides diferenciado, de muchos años de evolución, sugiere la posibilidad o fac-

tibilidad de extirpación total de la glándula tiroidea con cáncer".

Tollefsen (168) al igual que Rose no está de acuerdo en la lobectomía sola. Hay varios autores que coinciden en realizar la tiroidectomía total, fundamentalmente por tres razones básicas que Block (18) resume así:

1) Multicentricidad focal del cáncer de tiroides.

2) Aumento de captación del I-131 por las eventuales o presentes metástasis.

3) Previene el desarrollo de otro tumor; a esto se agregaría que previene la anaplasia de un cáncer diferenciado (37).

Estos hechos se confirmaron a partir de estudios anatomopatológicos muy completos realizados en 1950 en el Hospital Anderson (28, 29, 30), donde encuentran una bilateralidad de 80 %.

Para Dargeant (41) se debe proponer la tiroidectomía total cuando hay evidencia anatomopatológica del cáncer por biopsia extemporánea (41, 45).

Si el resultado se obtiene luego de una tiroidectomía subtotal se debe reintervenir el paciente y completar la tiroidectomía (41).

El grupo de la Clínica Mayo, primero con Woolner (189) y luego con Chong (27), cambiaron sus procedimientos haciéndolos más agresivos; recurrieron a la tiroidectomía total en su experiencia de 139 caso de C.M.T.

En nuestra opinión, la conducta debe ser precoz y agresiva, por las características de este tumor: bilateralidad, multicentricidad, precocidad de adenopatías metastásicas, evolución más rápida que los cánceres diferenciados y ausencia de respuesta al tratamiento hormonal.

Se debe proceder a la tiroidectomía total, por lo menos, en la enfermedad familiar. En los casos esporádicos, se podrá realizar una tiroidectomía casi total, respetando una lámina de tiroides del lóbulo controlateral al neoplasma. En nuestra serie se realizó tiroidectomía total secundaria en un caso, en una reintervención varios años después. En el resto de los casos la exéresis correspondió a lobectomía e istmectomía en 3 casos, y lobectomía, istmectomía y hemitiroidectomía subtotal controlateral en 2 casos.

Frente a adenopatías metastásicas bilaterales la tiroidectomía debe ser siempre total.

La tiroidectomía total preventiva sistemática (20), en casos de C.M.T. familiar parece difícil de proponer; pero los pacientes deben estar advertidos del riesgo y de que necesitan evaluaciones clínicas y de laboratorio periódicas. Hay autores que la proponen con solo calcitoninemia aumentada (24, 102).

Roediger (136) propone tiroidectomía subtotal, respetando los polos inferiores de ambos lóbulos, de acuerdo a la topografía de las células C en el tiroides (ausencia en ese sector). No hemos encontrado experiencia al respecto.

— CONDUCTA SOBRE LAS ADENOPATIAS

No creemos en los vaciamientos profilácticos, en lo que estamos de acuerdo con múltiples

autores (66, 160). Frente a adenopatías colonizadas, se realizará el vaciamiento homolateral o bilateral según corresponda, sin olvidar que este tipo histológico coloniza en un tercio de los casos el mediastino superior (20).

Frente a la duda estaría indicada la biopsia extemporánea de los ganglios (161). La técnica del vaciamiento también ha dado lugar a controversia (131). En la actualidad, se tiende a respetar el músculo esternocleido-mastoideo, el nervio espinal e incluso la vena yugular (17, 21, 104), los resultados oncológicos y cosméticos son satisfactorios.

Otro método utilizado frente a las adenopatías es el "Plucking" o sea la exéresis sólo de ganglios afectados; de ese modo se reseca masa tumoral y se respetan las barreras linfáticas (61).

Dunn (50) no lo aconseja por la recidiva local, casi siempre inevitable luego de disecciones limitadas. En nuestra serie en 4 casos con adenopatías se realizó: un vaciamiento radical, dos vaciamientos subradicales modificados, en un caso no se hizo vaciamiento.

CONDUCTA SOBRE LAS GLANDULAS PARATIROIDES

El cirujano que actúa en un cáncer medular del tiroides, debe buscar adenomas o hiperplasia de paratiroide y reseca aquellos o biopsiar las glándulas sospechosas (61).

TERAPEUTICA COMPLEMENTARIA

Los procedimientos complementarios han sido destacados por Traibel (169) en nuestro medio. El fundamento del empleo de hormonoterapia tiroidea y la posibilidad de tratamiento con I-131 en el tratamiento de cánceres diferenciados se apoya en su hormonodependencia.

El C.M.T. no es hormonodependiente dado su origen celular. Por eso, *la hormonoterapia tiroidea, así como el radioyodo, no están indicados por ineficaces*. A pesar de esto hay algún caso aislado y excepcional en la literatura que registra éxito terapéutico parcial (36, 38, 173).

La actinoterapia externa tiene importancia, según Traibel (169), frente a exéresis incompleta en cánceres diferenciados, o cuando hay evidencia de invasión de estructuras vecinas inextirpables (149).

Smedal (154) ha comunicado algunos éxitos con este tratamiento.

Según Bricaire (20) es muy difícil saber si la radioterapia externa postoperatoria presenta interés, y si ella modifica el curso de la evolución espontáneamente variable. En definitiva, no se tiene opinión formada respecto a este método por la poca experiencia recogida.

En nuestra serie se realizó radioterapia en 5 pacientes de los cuales sobreviven 4.

El tratamiento quimioterápico es muy reciente y hay pocos casos (72, 150). Por otra parte, este método se ha realizado, en gene-

	Tiroides	Adenopatías	Hormonot. Rö		Quimiot.	Anatomía patológica
S. G. Endocrinología 57 años. ♂	Nódulo istmico. Infiltración de ambos polos ing.	Carótideas supraclavicu- res mediastinales. No vaciamiento.	Tiroid.	Sí	Sí Adriam	Amiloide + C.M.T. istmico con de ambos lóbulos. Focos satélites adyacentes.
M. P. de P. Endocrinología 48 años. ♀	Tiroidectomía subtotal. Nódulo que involucra todo el ló- bulo izquierdo. Lobectomía izquierda.	No adenopatías.		No	No	Amilicide + C.M.T.
A. M. Endocrinología 41 años. ♂	Nódulo de lóbulo izquierdo de 3 x 2 cmts. Lóbulo derecho normal. Lobectomía izquierda. Istmectomía.	Carótideas supraclavicu- res mediastinales. Vaciamiento radical.	Tiroid.	Sí	No	Amiloide + C.M.T. con focos sa- télites múltiples. Adenopatías colonizadas.
P. S. C. Endocrinología 51 años. ♂	Nódulo de lóbulo izquierdo 4,5 x 4 cmts. Lobectomía izquierda. Istmectomía biopsia lób. derecho.	Carótideas supraclavicu- res mediastinales. Vaciamiento subradical izq.		Sí 34 aplic.	No	Amiloide + C.M.T. con focos sa- télites múltiples. Adenopatías colonizadas. Vasos con embolia neoplasias.
	Lóbulo derecho de aspecto nor- mal. Reintervención lobectomía. Tiroidectomía total 2ria.	Carótideas. Supraclaviculares. Vaciamiento sub-radical derecho.	Sí	Sí	No	Amiloide + Tiroides s/p. Adenopatías colonizadas con CMT
M. E. A. de B. Endocrinología 60 años. ♀	Bocio multinodular. Nódulo istmico sospechoso de neoplasma. Tiroidectomía bilateral subtotal.	No adenopatías.	Sí	Sí	No	Amiloide + CMT + C. papilar istmicos. Adenoma folicular. Bocio multinodular. Hashimoto bilateral.
J. A. de M. Mutual 58 años. ♀	Nódulo que ocupa todo el lóbulo izquierdo. Lobectomía izquierda. Hemitiroidectomía subtotal de- recha.	No adenopatías.	Tiroid.	Sí	No	Amiloide + No se hizo. C.M.T. a nódulo único + Hashimoto bilateral.
M. C. de F. 37 años. ♀	Nódulo izquierdo. Lobectomía izquierda. Hemitiroidectomía subtotal der.	No adenopatías.	Sí	No	No	Amiloide + tiroides. C.M.T. de tiroides con calcificación masiva.

ral combinado con los otros métodos, por lo que su evaluación correcta es imposible.

A la Adriamicina se le atribuye un efecto específico sobre el C.M.T.; su alta toxicidad está bien determinada. Las remisiones fueron escasas y de corto tiempo (3 meses).

Esta droga se realizó en un caso de nuestra serie sin poder evaluar su efecto por muerte del paciente.

SOBREVIDA Y MORTALIDAD

La sobrevida de los pacientes con C.M.T. es menor (48 %) que la de los cánceres diferenciados, según resulta de un estudio comparativo de las series más numerosas (57).

Luego del tratamiento definitivo, hay 48 % vivos a los 5 años y 34 % a los 10 años; 15% murieron por su enfermedad a los 5 años.

Para Silverberg (150) el promedio de vida del C.M.T. fue de 6 años comparado con el cáncer papilar cuyo promedio fue de 8,8 años; los indiferenciados vivieron entre 1 y 39 meses.

En nuestra serie viven sin evidencia de la enfermedad 5 pacientes.

Con respecto a la mortalidad del C.M.T., Silverberg cree que las causas más frecuentes fueron las metástasis evolucionadas y la extensión local del tumor.

En nuestra serie fallecieron dos casos; uno con evidencia de enfermedad luego de 3 años y 6 meses de operado. El otro, sin evidencia de cáncer medular del tiroides residual o metastásico luego de 6 años de operado; su muerte se produjo como consecuencia de la diseminación metastásica de un cáncer de colon resecaado.

RESUME

Cancer Medulaire du Thyroïde

On présente une série de sept cas de Cancer Médulaire du Thyroïde qui appartiennent à l'Institut d'Endocrinologie "Mussio Fournier" et à l'Institut de Chirurgie pour Postgraduados de l'Hospital Pasteur de Montevideo.

Ces tumeurs s'originent des cellules parafolliculaires. Ce sont des adénomatoses endocrines par sa relation avec d'autres tumeurs et avec les apudomes.

Ils produisent de la calcitonine et d'autres substances. Ils sont très souvent bilatéraux et se caractérisent par la présence de granules cytoplasmatiques et de substance amyloïde avec réaction de Dicroïsme positif.

Cliniquement ils présentent des diarrhées et éventuelle ment rougissement cutané. Il y a des formes familiales. L'hérédité c'est auto somique dominante.

Le diagnostic pré-opératoire et les suites post-opératoire se réalisent avec la dosification de Calcitonine. Le seul traitement curatif est chirurgical en réalisant une thyroïdectomie totale.

On distingue en particulier quelques faits enregistrés dans cette série:

—Découverte d'amyloïde dans tous les cas étudiés.

—Haute fréquence d'adénopathies métastatiques cervicales et médiastinales.

—Présence de diarrhées en deux malades, qui s'arrêtent après l'exérèse du tumeur primitif et de ses métastases.

—Son évolution est plus lente que celle des cancers pas différenciés.

On signale dans un cas la coexistence du cancer papillaire et du cancer médulaire du thyroïde.

SUMMARY

Medulloid thyroid cancer

This series of seven cases of Medulloid Thyroid Cancer, has been taken from files of the "Mussio Fournier", Institute of Endocrinology and the Postgraduate Surgery Institute of the Pasteur Hospital in Montevideo.

These tumors are derived from parafollicular cells. They are endocrinous adenomatosis because of their connection to other tumors and apudomas.

Functionally, they are characterized by production of Calcitonine and other substances. They are often bilateral and a distinctive feature is the presence of cytoplasmatic granules and amyloid substances with positive dichroism.

Its endocrinous syndrome, is characterized by diarrheas and eventually by skin reddening.

Some types run in families. Heredity is predominantly autosome. Pre-operative diagnosis and post-operative management consist of calcitonin dosage. The solo curative treatment is surgery which consist of total thyroidectomy.

Some aspects found in this series are worth stressing:

—The amyloid substance was present in all cases studied.

—Were is high frequency of cervical and mediastinal metastatic adenopathies.

—Diarrheas were found in 2 patients and they ceased after abscission of primitive tumor and its metastases.

—Its evolution is slower than in the case of non-differentiated cancers.

In one case, appeared papillary and medular thyroid tumors in the same thyroid gland.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ACOSTA FERREIRA W, GRAGLIA G, REISSENWEBER NJ. Feocromocitomas (Estudio histopatológico. Revisión de la casuística nacional de los años 1963 a 1974). *Tórax*, 24: 29, 1975.
2. ALBORES SAAVEDRA J, ROSE FF, IBAÑEZ ML, RUSSELL WO, GREY GE and DMOCHOWSKI. The amyloid in solid carcinoma of the thyroid gland. *Lab Invest*, 13: 77, 1964.
3. ALIAPOLIOS MA, VOELKEL EF, MUNSON PL. Assay of human thyroid glands for thyrocalcitonin activity. *J Clin Endocrinol*, 26: 897, 1966.
4. AREN JJ. Feocromocitoma. Manejo pre, intra y postoperatorio. *Diá Méd Urug*, 456: 1129, 1971.
5. ARNOULD G, TRUDON P, LAXENANE M, DUE M, WEBER M, FLOQUET J. Sur un cas d'association de pheocromocytome et de cancer thyroïdien (Syndrome de Sipple). *Presse Med*, 75: 2115, 1967.
6. BAYLIN SB, BEAVEN MA, ENGELMAN K, SJERDSMA A. Elevated histaminase activity in medullary carcinoma of the thyroid gland. *New Engl J Med*, 283: 1239, 1970.
7. BAYLIN SB, BEAVEN MA, KEISER HR, TASHJIAN (Jr) AH, MELVIN KEW. Serum histaminase and calcitonin levels in medullary carcinoma of the thyroid. *Lancet*, 1: 455, 1972.

8. BAYLIN SB, BEAVEN MA. Histaminase activity. A biochemical marker for medullary carcinoma of the thyroid. *Am J Med*, 53: 723, 1972.
9. BAYLIN SB. Medullary carcinoma of the thyroid gland. Use of biochemical parameters in detection and surgical management of the tumor. *Sur Clin North Am*, 54: 309, 1974.
10. BEALES JS, NUNDY S and SELWYN TAYLOR. Thyroid lymphography. *Br J Surg*, 58: 168, 1971.
11. BELL GO. Cancer de tiroides. *Clin Med North Am*, 59: 459, 1975.
12. BERNIER JJ, BOUVRY M, CATTAN D, PROST A. Diarrhée motrice par cancer médullaire thyroïdien. Nouvelle entité anatomo-clinique. *Bull Mem Soc Med Hosp. Paris*, 117: 1191, 1966.
13. BERNIER JJ, BOUVRY M, CATTAN D, PROST A. Diarrhée motrice par cancer médullaire thyroïdien. Nouvelle entité anatomo-clinique. *Presse Med*, 75: 593, 1967.
14. BERNIER JJ, SAVOIE JC, GARNIER H, CATTAN D, BOUVRY M, RAMBAUD JC, BUGNEL C, PROST A. Deux cas de diarrhée par cancer médullaire du corps thyroïde. *Arch Franc Mal App Dig*, 56: 761, 1967.
15. BERNIER JJ, RAMBAUD JC, CATTAN D, PROST A. Diarrhoea associated with medullary carcinoma of the thyroid. *Gut*, 10: 980, 1969.
16. BLACK WC, UTLEY JR. The differential diagnosis of parathyroid adenoma and chief cell hyperplasia. *Am J Clin Path*, 49: 761, 1968.
17. BLOCK GE and WILSON SM. A modified neck dissection for carcinoma of the thyroid. *Surg Clin North Am*, 51: 139, 1971.
18. BLOCK MA, HORN RC, BRUSH BE. The place of total thyroidectomy in surgery for thyroid carcinoma. *Arch Surg*, 81: 236, 1960.
19. BLOCK MA, HORN RC, MILLER JM, BARRETT JL, BRUSH BE. Familial medullary carcinoma of the thyroid. *Ann Surg*, 166: 403, 1967.
20. BRICAIRE H, SCHAISON G. Le cancer thyroïdien a strcma amyloïde. *Rev Pratic*, 19: 2343, 1969.
21. BUCKWALTER JA, THOMAS CG. Selection of surgical treatment for well differentiated thyroid carcinomas. *Ann Surg*, 176: 565, 1972.
22. BUSSOLATI G, VAN NOORDEN S, BORDI C. Calcitonin and ACTH-Producing cells in a case of medullary carcinoma of the thyroid. Immunofluorescence investigation. *Virchows Arch Abt Path Anat*, 360: 123, 1973.
23. CAMBIER J. Cancer médullaire de la thyroïde. Diarrhée motrice thyrocalcitonine. *Presse Med*, 76: 1391, 1968.
24. CERVI SKINNER SJ, CASTLEMAN B. Nódulos tiroideos en un hombre con historia familiar de Cáncer Medular de tiroides y feocromocitoma. *New Engl J Med*, 289: 472, 1973.
25. CERVIÑO JM, MAGGIOLO J, PASEYRO DE MORELLI AM. Cáncer tiroideo medular con diarreá. *Congr Nac de Med Int*, 5º, Montevideo (Uruguay), 1969, p. 49.
26. CHIMENES H, KLOTZ HP. Thyrocalcitonin-Wxcess Syndrome. *Lancet*, 1: 111, 1967.
27. CHONG GC, BEAHS OH, SIZEMORE GW, WOOLNER LH. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer*, 35: 695, 1975.
28. CLARK RL, WHITE EC, RUSSELL WO. *Ann Surg*, 149: 858, 1959.
29. CLARK RL, RUSSELL WO, IBÁÑEZ ML. Cancer of the thyroid. Treatment by total thyroidectomy. Clinicopathologic considerations. *Acta Unio Inter Cancrum*, 16: 1425, 1960.
30. CLARK RL, IBÁÑEZ ML and WHITE EC. What constitutes an adequate operation for carcinoma of the thyroid. *Arch Surg*, 92: 23, 1966.
31. COLT EWD, MILES LWM, BECKER KL and SHAH NJ. A sensitive new immunoassay for calcitonin employing labeled antibody. *J Clin Endocrinol Metab*, 32: 285, 1971.
32. COOP (h), CAMERON EC, CHENEY BA, DAVIDSON GF, HENZE KG. Evidence for calcitonin. A new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology*, 70: 638, 1962.
33. COOPER CW, SCHWESINGER WH, MAHGOUB AM, ONTJES DA. Thyrocalcitonin: stimulation of secretion by Pentagastrin. *Science*, 172: 1238, 1971.
34. COPE CL, WILLIAMS ED. A case of diarrhoea and goitre. *Br Med J*, 3: 293, 1967.
35. COOP H, COCKROFT DW, KUEH Y. Ultimobranchial origin of calcitonin, hypocalcemic effect of extracts from chicken glands. *Canadian J Physiol Pharmacol*, 45: 1095, 1967.
36. CRILE G. The endocrine dependency of certain thyroid cancers and the danger that hypothyroidism may stimulate their growth. *Cancer*, 10: 1119, 1957.
37. CRILE G (Jr) and WILSON DH. Transformation of low grade papillary carcinoma of the thyroid to an anaplastic carcinoma after treatment with radioiodine. *Surg Gynecol Obstet*, 108: 357, 1959.
38. CRILE G. Endocrine dependency of tumors of the thyroid. *Am J Surg*, 99: 533, 1960.
39. CUNLIFFE WJ, HUDGSON P, FULTHORPE JJ, BLACK MM, HALL R, JOHNSON IDA, SHUSTER S. A calcitonin-secreting medullary thyroid carcinoma associated with mucosal neuromas. Marfanoid features, myopathy and pigmentation. *Am J Med*, 48: 120, 1970.
40. CUNLIFFE WJ, BLACK MM, HALL R, JOHNSTON IDA, HUDGSON P, SHUSTER S, GUNDMUNDSON TV, JOPLIN GF, WILLIAMS ED, WOODHOUSE NJ, GALANTE L and MAC INTYRE I. A calcitonin secreting thyroid carcinoma. *Lancet*, 2: 63, 1968.
41. DARGENT M. Value of radical thyroidectomy in the treatment of thyroid cancer. *Br Med J*, 2: 1138, 1956.
42. DAVIS PW. A review of 17 cases of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Proc Roy Soc Med*, 60: 743, 1967.
43. DAYAN AD and WOODHOUSE MA. Amyloid and medullary carcinoma of the thyroid. Electron microscope observations on one case. *Path Microbiol*, 31: 93, 1968.
44. DEFTOS LJ. Radioimmunoassay for calcitonin in medullary thyroid carcinoma. *JAMA*, 227: 403, 1974.
45. DEGROSSI OJ. Cáncer de tiroides. Consideraciones diagnósticas y terapéuticas sobre el carcinoma diferenciado de tiroides. Conferencia Hosp. de Clínicas. Montevideo, 14-8-75.
46. DE LELLIS RA and BALOGH K. Histochemical characteristics of parafollicular cells and medullary thyroid carcinoma. *Am J Pathol*, 72: 119, 1973.
47. DONAHOWER GF, SHUMACHER P, HAZARD JB. Medullary carcinoma of the thyroid. Cause of Cushing's Syndrome. Report of two cases. *J Clin Endocrinol*, 28: 1199, 1968.
48. DOOPMAN JL, LELAND MELSON, EVENS RG, HAMMOND WG. Selective superior and inferior thyroid vein Catheterization. Venographic anatomy and potential applications. *Invest Radiol*, 4: 97, 1967.
49. DUBE WJ, BELL GO, ALIAPOLILOS MA. Thyrocalcitonin activity in metastatic medullary thyroid carcinoma. *Arch Intern Med*, 123: 423, 1969.
50. DUNN EL, NISHIYAMA RH, THOMPSON NW. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Surgery*, 73: 848, 1973.
51. ELLENBERG AH, GOLDMAN L, GORDAN G, LINDSAY S. Thyroid carcinoma in patients with hyperparathyroidism. *Surgery*, 51: 708, 1962.
52. ESTRUGO RL. (Comunicación personal).
53. ESTRUGO RL. Tumores carcinoideos del aparato digestivo. Tesis de Doctorado. Fac. de Med. Montevideo, 1973.
54. ESTRUGO RL, PERRONE L, PAPERAN J, BERCIANOS C, GREGORIO L, TOLEDO N, IRAOLA M. 171 casos de tiroidectomías. Análisis estadístico. *Cir Urug*, 46: 275, 1976.
55. FALCK B, LJUNGBERG O, ROSENGREN E. On the occurrence of monoamines and related substances in familial medullary thyroid carcinoma with phaeochromocytoma. *Acta Path Microbiol Scandinav*, 74: 1, 1968.
56. FINEGOLD MJ and HADDAD JR. Multiple endocrine tumors. *Arch Path*, 76: 449, 1963.
57. FLETCHER JR. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid gland. A review of 249 cases. *Arch Surg*, 100: 257, 1970.
58. FOSTER GV, BAGHDANTZ A, KUMAR MA, SLACK E, SOLIMAN HA, MAC INTYRE I. Thyroid origin of calcitonin. *Nature*, 202: 1303, 1964.
59. FOSTER GV, JOPLIN GF, MAC INTYRE I, MELVIN KE, SLACK E. Effect of thyrocalcitonin in man. *Lancet*, 1: 107, 1966.
60. FOSTER GV, DOYLE FH, BORDIER P, MA-TRAJT H, TUN-HOT S. Roentgenologic and histologic changes in bone produced by thyrocalcitonin. *Am J Med*, 43: 691, 1967.

61. FRANSSILA KO. Prognosis in thyroid carcinoma. *Cancer*, 36: 1138, 1975.
62. FREEMAN D and LINDSAY S. Medullary carcinoma of the thyroid gland. A clinicopathological study of 33 patients. *Arch Path*, 80: 575, 1965.
63. FRIEDEL G, CAREY R, ROSEN H. Familial thyroid cancer. *Cancer*, 15: 241, 1962.
64. FRIESEN SR. Current dimensions of the endocrine system. *Advances in Surgery. Year Book Med Pub*, 10: 23, 1976.
65. GARY R, AZAMBUJA N, RAVERA JJ, PEDEMONTTE O, ACOSTA FERREIRA W. Exploración arteriográfica de la glándula tiroides. Su correlación anatomoclínica e histopatológica. *Rev Cir Urug*, 36: 212, 1966.
66. GEISSINGER WT, HORSLEY JS III, PARKER FP, ALRICH EM. Carcinoma of the thyroid. *Ann Surg* 179: 734, 1974.
67. GLENNER GG, EIN D, TERRY WD. The immunoglobulin origin of amyloid. *Am J Med*, 52: 141, 1972.
68. GOLDBERG WM, MC NEIL MJ. Cushing's Syndrome due to an ACTH-producing carcinoma of the thyroid. *Canad Med Ass J*, 96: 1577, 1967.
69. GONZALEZ-LICEA A, HARTMANN WH, YARDLEY JH. Medullary carcinoma of the thyroid: ultrastructural evidence of its origin from the parafollicular cell and its possible relation to carcinoma tumors. *Am J Clin Path*, 49: 512, 1968.
70. GORDON PR, HUVOS AG and STRONG W. Medullary carcinoma of the thyroid gland. A clinicopathologic study of 40 cases. *Cancer*, 31: 915, 1973.
71. GORLIN RJ, SEDANO HD, VIDKERS RA, CERVENKA J. Multiple mucosal neuromas pheochromocytoma and medullary carcinoma of the thyroid. A syndrome. *Cancer*, 22: 293, 1968.
72. GOTTLIEB JA, STRATTON KILL C, IBAÑEZ ML, LEE CLARCK. Chemotherapy of thyroid cancer. An evaluation of experience with 37 patients. *Cancer*, 30: 848, 1972.
73. GROSSO OF. Cáncer de tiroides. *Congreso Uruguayo de Cirugía*, 189, 1: 25, 1967.
74. GUILLON J, MUSSINI-MONTPPELLIER J, OUDEA P, PERRIN D, GORDEFF A, BODIC MF et BODIC L. Cáncer de la thyroïde a stroma amuloïde et diarrhee motrice. *Presse Med*, 76: 1427, 1968.
75. HAZARD JB, HAWK WA, CRELE G. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab*, 19: 152, 1959.
76. HENNESSY JF, GRAY TK, COOPER CW, ONTJES DA. Stimulation of thyrocalcitonin secretion by Pentagastrin and calcium in two patients with medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol*, 36: 200, 1973.
77. HENNESSY JF, WELLS SA, ONTJES DA, COOPER CW. A comparison of pentagastrin injection and calcium infusion as provocative agents for the detection of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*, 39: 487, 1974.
78. HILL CS (Jr). Malignant thyroid tumors: their manifestations. Endocrine and nonendocrine hormone producing tumors. Chicago. *Year Book Med Pub Inc* 1971, p. 323.
79. HILL CS, IBAÑEZ MO, SAMAN NA, AHEARY J, CLARCK RL. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Medicine* (Baltimore), 52: 141, 1973.
80. HILLEMANN P, GILBERT-DRYFUS, DEBRAY CH, CATTAN D. Un nouveau cas de diarrhee par cancer medullaire du corps thyroïde. *Arch Mal-App Digest*, 56: 821, 1967.
81. HIOCO D, RAMBAUD JC, MIRAVET L, DRYLL A, PROST A, BERNIER JJ. Modifications du metabolisme phosphocalcique dans un cas de tumeur medullaire de la thyroïde. *Presse Med*, 76: 1409, 1968.
82. HIRSCH PF, GAUTHIER GF, MUNSON PL. Thyroid hypocalcemic principle and recurrent laryngeal nerve injury as factors affecting the response to parathyroidectomy in rats. *Endocrinology*, 73: 244, 1963.
83. HORN RC. Carcinoma of the thyroid. Description of a distinctive morphological variant and report of seven cases. *Cancer*, 4: 697, 1951.
84. HUANG SM, MC LEISH WA. Pheochromocytoma and medullary carcinoma of thyroid. *Cancer*, 21: 302, 1968.
85. IBAÑEZ ML, RUSSELL WO, ALBORES SAAVEDRA J, LAMPERTICO P, WHITE EC, CLARCK RL. Thyroid carcinoma. Biologic behavior and mortality. Postmortem findings in 42 cases including 27 in which the disease was fatal. *Cancer*, 19: 1039, 1966.
86. IBAÑEZ ML, WILLIAM COLE V, RUSSELL WO, CLARCK RL. Solid carcinoma of the thyroid gland. Analysis of 53 cases. *Cancer*, 20: 706, 1967.
87. JACKSON CHE, TASHJIAN AH, BLOCK MA. Diagnostic dependability of calcitonin assay in family studies for medullary thyroid carcinoma. *J Lab Clin Med*, 78: 817, 1971.
88. JACKSON CHE, TASHJIAN AH, BLOCK MA. Detection of medullary thyroid cancer by calcitonin assay in families. *Ann Intern Med*, 78: 845, 1973.
89. JOHNSTON MC. A radioautographic study of the migration and fate of cranial neural crest cells in the chick embryo. *Anatomical Rec*, 136: 143, 1966.
90. KAPLAN EL, STAROSCIK R, PESKIN GW, ARNAYD CD. Calcitonin-like responses in man during thyroid surgery. *J Clin Endocrinol Metab*, 28: 740, 1968.
91. KAPLAN EL, PESKIN GW. Physiologic implications of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Surg Clin North Am*, 51: 125, 1971.
92. KAPLAN EL, JAFFE BM, PESKIN W. A new provocative test for the diagnosis of the carcinoma syndrome. *Am J Surg*, 123: 173, 1972.
93. KAY S. Bilateral solid medullary carcinoma of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet*, 126: 497, 1968.
94. KEYNES WM and TILL AS. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Wuat J Med New Series*, 159: 443, 1971.
95. LATOURRETTE F, PASEYRO P, CASSINELLI J. Diagnóstico de carcinoma tiroideo clinicamente inaparente por el examen inmunológico de su metástasis cervicolarateral. *Rev Cir Urug*, 36: 223, 1966.
96. LE DOUARIN N et LE LIEVRE CH. Demonstration de l'origine neurale des cellules a calcitonine du corps ultimobranchial chez l'embryon de poulet. *Compt Rend Hebdom Scienc Acad* (Paris). 270: 2857, 1970.
97. LEE MR, DEFTOS LJ, POTTS JT. Control of secretion of thyrocalcitonin in the rabbit as evaluated by radioimmunoassay. *Endocrinology*, 84: 36, 1969.
98. LIEVRE JA, MILHAUD G, TUBIANA M, GERAND MARCHAND R, CAMUS JP, LIEVRE A. Cancer thyroïdien a stroma amuloïde, metastases concensantes multiples du squelette, hypersecretion de thyrocalcitonina. *Bull Mem Soc Hop* (Paris), 119: 623, 1968.
99. LIPSETT MB, ODELL WD, ROSENBERG LE, WALDMANN TA. Humoral syndromes associated with nonendocrine tumors. *Ann Int Med*, 61: 732, 1964.
100. LJUNBERG O, CEDERQUIST E, VON STUDNITZ W. Medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma. A familial chromaffinomatosis. *Br Med J*, 1: 279, 1967.
101. MAGGIOLO J. Cáncer de tiroides. Diagnóstico y formas clínicas. *Congreso Uruguayo de Cirugía*, 189, 1: 25, 1967.
102. MANDELSTAM P, RUSH BF, MABRY CH C, BARTLETT RC. Prophylactic thyroidectomy in a 4 1/2 years old boy with a family history of oral and ocular mucous membrane, neuromas, medullary carcinoma of the thyroid, pheochromocytoma, hyperparathyroidism and diarrhea. *J Lab Clin Med*, 76: 867, 1970.
103. MANNING PC, MOLNAR GD, BLOCK BM, PRIESTLEY JT and WOOLNER LB. Pheochromocytoma hyperparathyroidism and thyroid carcinoma occurring coincidentally. *New Engl J Med*, 268: 68, 1963.
104. MARCHETTA FC, SAKO K, MATSUURA H. Modified neck dissection for carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg*, 120: 452, 1970.
105. MAZZUOLI GF, COEN G, BASCHIERI L. Thyrocalcitonin-excess syndrome. *Lancet*, 2: 1192, 1966.
106. MELVIN KEW and TASHJIAN A. The syndrome of excessive thyrocalcitonin produced by medullary carcinoma of the thyroid. *Proc Nat Acad Sci USA*, 59: 1216, 1968.
107. MELVIN KEW, TASHJIAN AH, CASSIDY CE and GIVENS JR. Cushing's Syndrome caused by ACTH and Calcitonin secreting medullary carcinoma of the thyroid. *Metab*, 19: 831, 1970.

108. MELVIN KEW, MILLER HH, TASHJIAN AH. Early diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland by means of calcitonin assay. *New Engl J Med*, 285: 1115, 1971.
109. MIELKE JE, BECKER KL, GROSS JB. Diverticulitis of the colon in a young man with Marfan's syndrome. Associated with carcinoma of the thyroid gland and neurofibromas of the tongue and lips. *Gastroenterology*, 48: 379, 1965.
110. MILHAYD G, TUBIANA M, PARMENTIER C et COUTRIS G. Epithelioma de la thyroïde secretant de la thyrocalcitonina. *Comp Rend Acad Sci (Paris)*, 266: 608, 1968.
111. MILLER HH, MELVIN KEW, GIBSON JM, TASHJIAN AH. Surgical approach to early familial medullary carcinoma of the Thyroid gland. *Am J Surg*, 123: 438, 1972.
112. MOERTEL CG, BEAHS OH, WOOLNER L and TYCE GM. Malignant carcinoid syndrome associated with noncarcinoid tumours. *New Engl J Med*, 273: 244, 1965.
113. NANKIN H, HYDOVITZ J and SAPIRA J. Normal chromosomes in mucosal neuroma. Variant of Medullary thyroid carcinoma syndrome. *J Med Genetics*, 7: 374, 1970.
114. NISHIYAMA RH, DUNN EL, THOMPSON NW. Anaplastic spindle cell and giant cell tumors of the thyroid gland. *Cancer*, 30: 113, 1972.
115. NONIDEZ JF. Further observations on parafollicular cells of mamalian thyroid. *Anat Record*, 53: 339, 1932.
116. NORMANN T and OTNES B. Intestinal ganglioneuromatosis diarrhoea and medullary thyroid carcinoma. *Scand J Gastroent*, 4: 553, 1969.
117. NORMANN T, JOHANNESSEN JV, GAUTVIK KM, OLSEN BR, BRENNHOUD IO. Medullary carcinoma of the thyroid. Diagnostic problems. *Cancer*, 38: 366, 1976.
118. NOUROK DS. Familial pheochromocytoma and thyroid carcinoma. *Ann Int Med*, 60: 1028, 1964.
119. OATES JA, MELMON K, SJOERDSMA A, GILLESPIE L, MASON DT. Release of a kinin peptide in the carcinoid syndrome. *Lancet*, 1: 514, 1964.
120. PALOYAN E, SCANU A, STRAUS FH, PICKLEMAN, PALOYAN D. Familial pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma and parathyroid adenomas. *JAMA*, 214: 1443, 1970.
121. PASEYRO P, NEGRIN E, MORATO MANARO J, GROSSO O. Antithyroid antibodies: their utilization in the investigation of antigenic thyroid substances in material obtained by citologic aspiration. *J Clin Endocrinol Metab*, 23: 387, 1963.
122. PASEYRO P. Cáncer de tiroides. Diagnóstico citológico e inmunológico. *Congreso Uruguayo de Cirugía*, 189, 1: 65, 1967.
123. PASEYRO P. (Comunicación personal).
124. PEARSE AGE. The cytochemistry of the thyroid C cells and their relationship to calcitonin. *Proc Roy Soc Biol Sci*, 164: 479, 1966.
125. PEARSE AGE, CARVALHEIRA HF. Cytochemical evidence for an ultimobranchial origin of rodent thyroid C cells. *Nature*, 214: 929, 1967.
126. PEARSE AGE and POLAK JM. Endocrine tumours of neural crest origin: neurolophomas, apudomas and the apud concept. *Med Biol*, 52: 3, 1974.
127. PEARSON KD, WELLS SA and KEISER HR. Familial medullary carcinoma of the thyroid, adrenal pheochromocytoma and parathyroid hyperplasia. *Radiology*, 107: 249, 1973.
128. PERINETTI H, STANELONI LN, YACIOFANO CA, NACIF J, GINER M, SANCHEZ TEJEDA J, PERINETTI HA. Cáncer tiroideo en una región de bocio endémico. Consideraciones generales, tratamiento y resultado. *Rev Argent Cir*, 26: 129, 1974.
129. PETRO AB, HARDY JD. The association of parathyroid, adenoma and non medullary carcinoma of the thyroid. *Ann Surg*, 181: 118, 1975.
130. PHILIPPE E, KEILING R, DODIER D et LE GAL Y. De l'évolution particuliere de l'épithelioma thyroïdien a stroma amyloïde. *Presse Med*, 74: 797, 1966.
131. PRADERI RC. Vaciamiento ganglionar de cuello. *Cir Urug*, 45: 487, 1975.
132. RAISZ LG, AU WYW, FRIEDMAN J, NIEMANN I. Thyrocalcitonin and bone resorption. *Am J Med*, 43: 684, 1967.
133. RAM MD, ARCHER BT, BROWN HW. Thyroidography and thyrolymphography. *Surg Gynecol Obstet*, 138: 417, 1974.
134. ROBINSON CJ, MARTIN TJ, MATTHEWS-W, MAC INTYRE I. Mode of action of thyrocalcitonin. *J Endocrinol*, 39: 71, 1967.
135. ROEDIGER WEW. The oxyphil and C cells of the human thyroid gland. A cytochemical and histopathologic review. *Cancer*, 36: 1758, 1975.
136. ROEDIGER WEW. Thyroidectomy for non familial medullary carcinoma. *Br J Surg*, 63: 343, 1976.
137. ROSE RG, KELSEY MP, RUSSELL WO, IBANEZ ML, WHITE EC, CLARK RL. Follow-up study of thyroid cancer treated by unilateral lobectomy. *Am J Surg*, 106: 494, 1963.
138. RUSSELL WO, IBANEZ ML, CLARK RL, WHITE EC. Thyroid carcinoma. Classification, intraglandular dissemination and clinicopathological study based upon whole organ sections of 80 glands. *Cancer*, 16: 1425, 1963.
139. RUSSELL WO and IBANEZ ML. Primary thyroid carcinoma: histogenesis, classification and biologic behavior based on studies of 777 patients. Endocrine and Nonendocrine hormone-Producing - tumors. Proceedings of Annual Clinical conferences of Cancer. Chicago. *Year Book Med Pub Inc*, 1973, p. 363.
140. SAEED SM, FINE G. Thioflavin-T for amuloi detection. *Am J Clin Path*, 47: 588, 1967.
141. SAHAY V. Bilateral pheochromocytoma associated with carcinoma of the thyroid. *Br Med J*, 1: 1391, 1962.
142. SAMAAN NA, KILL CS, BECEIRO JR, OUAIS SG. Medullary carcinoma of the thyroid and calcitonina. *Cancer Bull*, 23: 2, 1971.
143. SAMAAN NA. Calcitonin, the significance of its measurement and its metabolic effects. Endocrine and Nonendocrine Hormone Producing Tumors. Chicago. *Year Book Med Pub Inc*, 1973, p. 339.
144. SANDLER M, KARIM SMM, ILLIAMS ED. Prostaglandins in amine-peptide-secreting tumours. *Lancet*, 2: 1053, 1968.
145. SAPIRA JD, ALTMAN M, VAN DYK K, SHAPIRO A. Bilateral adrenal pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma. *New Engl J Med*, 273: 140, 1965.
146. SAROSI G and DOE RP. Familial occurrence of parathyroid adenomas, pheochromocytoma, and medullary carcinoma of the thyroid with amyloid stroma (Sipple's Syndrome). *Ann Intern Med*, 68: 1305, 1968.
147. SCHIMKE RN, HARTMANN WH. Familial amyloid-producing medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma (a distinct genetic entity) *Ann Int Med*, 63: 1027, 1965.
148. SCHLUETER RJ and CALDWELL L (Jr). Thyrocalcitonin: parameters of bioassay. *Endocrinology*, 81: 854, 1967.
149. SHELIN GE, GALANTE M, LINDSAY S. Radiation therapy in the control of persistent thyroid cancer. *Am J Roentgenol*, 4: 923, 1966.
150. SILVERBERG SG, HUTTER RVP, FOOTE FW. Fatal carcinoma of the thyroid, histology, metastases and causes of death. *Cancer*, 25: 792, 1970.
151. SIPPLE JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med*, 31: 163, 1961.
152. SIZEMORE GW, GO VLW. Stimulation tests for diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *Mayo Clinic Proc*, 50: 53, 1975.
153. SLAVOTINEK A, DE LA LANDE IS, HEAD R. Medullary thyroid carcinomas with bilateral pheochromocytomas. *Australian Ann Med*, 17: 320, 1968.
154. SMEDAL MI and MEISSNER WA. The results of X-Ray treatment in undifferentiated carcinoma of the thyroid. *Radiology*, 76: 927, 1961.
155. STEINER AL, GOODMAN D, POWERS SR. Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hiperparathyroidism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia type 2. *Medicine*, 47: 371, 1968.
156. STEINFELD CM, MOERTEL CHG, WOOLNER LB. Diarrhea and medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer*, 31: 1237, 1973.
157. STURTRIDGE WC, KUMAR MA. An improved bioassay for calcitonin. *J Endoc*, 42: 501, 1968.
158. STURTRIDGE WC, KUMAR MA. Assay of calcitonin in human plasma. *Lancet*, 1: 725, 1968.
159. SUIFFET W. Cáncer de tiroides. Tratamiento quirúrgico. *Congreso Uruguayo de Cirugía*, 189, 1: 80, 1967.

160. SUIFFET W. Carcinoma tiroideo. Tratamiento quirúrgico. *Cir Urug*, 44: 159, 1974.
161. SZIJJ I, CSAPO Z, LASZLO F and KOVACS K. Medullary cancer of the thyroid gland associated with hypercorticism. *Cancer*, 24: 167, 1969.
162. TASHJIAN AH, MELVIN KE. Medullary carcinoma of the thyroid gland. Studies of thyrocalcitonin in plasma and tumor extracts. *New Engl J Med*, 279: 279, 1968.
163. TASHJIAN AH. Immunoassay of thyrocalcitonin. The method and its serological specificity. *Endocrinology*, 84: 140, 1969.
164. TASHJIAN AH, HOWLAND BG, MELVIN KE, STRATTON HILL. Immunoassay of human calcitonin. Clinical measurement relation to serum calcium and studies in patients with medullary carcinoma. *New Engl J Med*, 283: 890, 1970.
165. TATEISHI R, TAKAHASHI Y, NOGUCHI A. Histologic and ultracytochemical studies on thyroid medullary carcinoma. Diagnostic significance of argyrophil secretory granules. *Cancer*, 30: 755, 1972.
166. THOMAS CG and BUCKWALTERS A. Cáncer de tiroides. Advances in Surgery. Chicago. *Year Book Med Pub*, 10: 245, 1976.
167. TOLEDO CORREA JN. Tumores de la médula adrenal. Feocromocitomas. *Congreso Médico del Uruguay*, 59, 1: 43, 1962.
168. TOLLEFSEN HR, DE COSE JJ. Papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg*, 106: 728, 1963.
169. TRAIBEL JA. Cáncer de tiroides. Tratamiento actínico y hormonal. *Congreso Uruguayo de Cirugía*, 189, 1: 115, 1967.
170. TUBIANA M, MILHAUD G, COURTRIS G. Medullary carcinoma and thyrocalcitonin. *Br Med J*, 4: 87, 1968.
171. URBANSKI FX. Medullary thyroid carcinoma parathyroid adenoma and bilateral pheochromocytoma. (An unusual triad of endocrine tumors). *J Chron Dis*, 20: 627, 1967.
172. VERDY M, BEAULIEU R, DEMERS L, STURTRIDGE WC, THOMAS P and KUMAR MA. Plasma calcitonin activity in a patient with thyroid medullary carcinoma and her children with osteopetrosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 32: 216, 1971.
173. WAHNER HW, CUELLO C, ALJURE F. Hormone-induced regression of medullary (solid) thyroid carcinoma. *Am J Med*, 45: 789, 1968.
174. WALLACE S, STRATTON HILL C, PAULUS DD, IBAÑEZ ML, CLARK RL. The radiologic aspects of medullary (solid) thyroid carcinoma. *Radiol Clin North Am*, 8: 463, 1970.
175. WEICHERT RF. The neural extodermal origin of the peptide-secreting endocrine glands. *Am J Med*, 49: 232, 1970.
176. WELLS SA, ONTJES DA, COOPER CW, HENNESSY JF, ELLIS GJ, MC PHERSON HT, SABBISTON DC. The early diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland in patients with multiple endocrine neoplasia type II. *Ann Surg*, 182: 362, 1975.
177. WERMER P. Endocrine adenomatosis and peptic ulcer in a large kindred. Inherited multiple tumors and mosaic pleiotropism in man. *Am J Med*, 35: 205, 1963.
178. WHITE EC. Thyroid tumors: surgical management. Endocrine and nonendocrine hormone producing tumors. Chicago. *Year Book Med Pub Inc*, 1973, p. 353.
179. WILLIAMS MB. Diarrhea and thyroid carcinoma. *Proc Royal Soc Med*, 59: 602, 1966.
180. WILLIAMS ED. A review of 17 cases of carcinoma of the thyroid and pheochromocytoma. *J Clin Path*, 18: 288, 1965.
181. WILLIAMS ED, BROWN CL, DONIACH I. Pathological and clinical findings in a series of 67 cases of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Path*, 19: 103, 1966.
182. WILLIAMS ED. Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Path*, 19: 114, 1966.
183. WILLIAMS ED, KARIM SE, SANDLER M. Prostaglandin secretion by medullary carcinoma of the thyroid. *Lancet*, 1: 22, 1968.
184. WILLIAMS ED, MORALES AM, HORN RC. Thyroid carcinoma and Cushing's syndrome. *J Clin Path*, 21: 129, 1968.
185. WILLIAMS ED and POLLOCK DJ. Multiple mucosal neuromas with endocrine tumors. A syndrome allied to Von Recklinghausen's disease. *J Path Bact*, 91: 71, 1966.
186. WOLFE HJ, MELVIN KW, CERVI-SKINNER SJ, AL SAADI AA, JULIAR JF, JACKSON CE, TASHJIAN AH. C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. *New Engl J Med*, 289: 437, 1973.
187. WOODHOUSE NJY, REINER M, VORDIER PH, KALU DN, FISHER M, FOSTER GV, JOPLING F, MAC INTYRE I. Human calcitonin in the treatment of Paget's bone disease. *Lancet*, 1: 1139, 1971.
188. WOOLNER LB, BEAHR OH, BLACK BM, MC CONHEY WM, KEATING FR. Classification and prognosis of thyroid carcinoma. A study of 885 cases observed in a thirty year period. *Am J Surg*, 102: 354, 1961.
189. ZONA GA J, RIMOIN DL. Alteraciones genéticas del tiroides. *Clin Med Norte Am*, 59: 1265, 1975.