

**Dr. SEVERINO REY NODAR**  
**ID. UM 3147 HED 7694**

**CANCER OF THYROID: EMPHASIS ON THE  
HISTOGENESIS AND ANATOMOPATHOLOGICAL ASPECTS.**

**A FINAL THESIS PRESENTED TO THE ACADEMIC  
DEPARTMENT OF THE SCHOOL OF SCIENCE AND  
ENGINEERING IN PARTIAL FULFILMENT OF THE  
REQUIREMENT FOR THE DEGREE OF MASTER IN  
SCIENCES.**

**ATLANTIC INTERNATIONAL UNIVERSITY.  
HONOLULU, HAWAII. USA.  
WINTER, 2007.**

# Agradecimientos.

En primer lugar, agradecer a Dios por haberme dado lo más grande, la vida y así permitir dedicarme a mi mayor vocación, la medicina.

Quiero agradecer además, a todos mis colegas integrantes del equipo multidisciplinario que con su experiencia, dedicación, y exigencia siempre mantuvieron vivo en mí el interés por la constante superación. Mis amigos son. Prof. Dr. Dagoberto Ojeda, Dr. Mario Rodríguez del Rey, Dra. Maite Lobos, Dra. Ana Barber, Dr. Jaime Palacios, Dra. Flor Cerpa, Dr. Manuel Barría, Dr. David. Cohn, Dr. Nelson Wolf. Dr. Jesús Véliz, Dr. Marcelo Castro, entre otros nunca menos importantes.

A mis alumnos de la Universidad Mayor de Santiago de Chile, que anónimamente pero con feliz constancia me obligaron a nunca apartarme de la investigación y constante interés por las ciencias. Gracias a todos.

Al Sr. Tomás Estrada Palma por su cooperación en la fotografía, y apoyo en computación.

# Dedicatoria.

A Idania, mi esposa por su apoyo constante y fuente diaria de ánimo.

A mi hijo, Francisco, mi mayor impulsor en la vida y obligación cotidiana por el trabajo.

A toda mi familia por su incondicional apoyo.

A todos los pacientes que en mí confiaron su biopsia.

# INDICE.

## CONTENIDO

## PÁGINAS.

- Agradecimientos.....2
- Dedicatoria.....3
- Índice..... 4
- Introducción.....5
- Objetivos.....7
- Justificación.....8
- Desarrollo.....9-122
- Anexo.....123-128
- Bibliografía.....129-142

## INTRODUCCIÓN.

El cáncer de tiroides es la malignidad más frecuente de todo el aparato endocrino del cuerpo humano, este representa casi el 2% de todos los tumores malignos que se presentan en el humano. Varias medidas encaminadas a disminuir la incidencia del bocio endémico como la yodación de la sal común, han provocado ciertos cambios en las características de estos tumores. En muchos países se ha reportado leve a moderado incremento en la incidencia del cáncer de tiroides. En la literatura médica especializada de los EUA se recoge que cada vez que se extrae una glándula tiroides existe la probabilidad entre un 6 a 18% de encontrar un tumor maligno microscópico, mayoritariamente un carcinoma papilar. Esta probabilidad asciende al 30% en Colombia y en Japón alcanza casi un 40%. Este porcentaje aumenta a medida que examinemos mas cortes histológicos de la glándula.

El cáncer de tiroides se presenta más frecuentemente en mujeres que en hombres y con mayor predilección entre los 25 y 65 años de edad.

Por lo general, el cáncer diferenciado del tiroides (carcinoma papilar y folicular) tiene excelente pronóstico aunque puede tener comportamiento más agresivo en pacientes mayores de 50 años.

Con excepción del carcinoma indiferenciado y el linfoma tiroideo, la mayoría de los pacientes con cáncer diferenciado del tiroides se presentan con un nódulo cervical indoloro con o sin adenopatía regional. Solo algunos consultan por compresión de la vía aero-digestiva superior.

En la actualidad existe un grupo de exámenes de diagnóstico con altas tasas de sensibilidad y especificidad, que siendo interpretados por profesionales bien entrenados y con experiencia han disminuido el número de tiroidectomías. Según datos del *American Hospital Association* en EUA en 1980 se realizaron 63 000 cirugías del tiroides y en 1997 disminuyeron a 50.000 ya que para esta época se había introducido la Punción Aspirativa con estudio citológico en la evaluación de un nódulo tiroideo.

La Punción Aspirativa con aguja fina (PAAF) junto a la ecografía tiroidea, es a mi juicio la combinación diagnóstica de mayor eficacia y sensibilidad. El material obtenido por la PAAF si es interpretado por citopatólogos experimentados es el examen preoperatorio más importante para el diagnóstico de carcinoma papilar, la mayoría de carcinomas medulares y otros tumores malignos. El diagnóstico de carcinoma folicular es imposible realizarlo a

través del material obtenido por la Punción Aspirativa ya que es necesario demostrar invasión capsular y/o vascular, ambos imposibles de reconocer en este estudio.

## OBJETIVOS.

### GENERAL.

- 1- Profundizar en el conocimiento de las neoplasias malignas de la glándula tiroides.

### ESPECIFICOS.

- 1- Revisar los aspectos epidemiológicos, etiopatogénicos, clínicos y radiológicos de las principales variantes de los tumores malignos del tiroides.
- 2- Profundizar en los hallazgos anatomopatológicos de las más prevalentes variedades de cáncer del tiroides.
- 3- Investigar los patrones inmunohistoquímicos más comunes expresados en las células neoplásicas malignas de los tumores tiroideos.
- 4- Profundizar en el conocimiento de las mutaciones genéticas relacionadas a la etiopatogenia de algunos tumores malignos tiroideos.
- 5- Plasmar los resultados de nuestro trabajo investigativo de casi 10 años relacionados con la patología tiroidea. Intentar comparar nuestros hallazgos con los de las principales series publicadas.

# JUSTIFICACIÓN.

La Anatomía Patológica está cada día sometiéndose a nuevos y cada vez mayores desafíos científicos, tratando de explicar y aplicar los miles de descubrimientos que surgen en la etiopatogenia, en las alteraciones estructurales y funcionales que se dan en los tejidos, y su relación con agentes biológicos y ambientales. Además, la Patología como especialidad es también una importante herramienta en la evaluación de los tratamientos, sobre todo de los oncológicos. Por todo esto se justifica la subespecialización en ramas específicas como Endocrinopatología, Patología infecciosa, Dermatopatología, entre muchas más.

Desde mis años de residente me sentí muy atraído por la endocrinopatología, especialmente por las enfermedades del Tiroides. Ya en mi trabajo profesional como especialista tuve la oportunidad de incorporarme a un grupo bastante grande de colegas de diferentes especialidades dedicados a las enfermedades endocrinas. Durante este tiempo he recolectado un gran número de biopsias quirúrgicas y punciones espirativas con aguja fina del tiroides, permitiéndome realizar un análisis de varios factores clínicos y patológicos. Entre ellos: Edad, sexo, forma de presentación de las enfermedades del tiroides, principales hallazgos ecográficos, criterios cito-histológicos e inmunohistoquímicos, entre otros. Además tratamos de explicar la relación etiopatogénica entre los hallazgos clínicos y las alteraciones estructurales y viceversa.

Se me hizo muy necesario profundizar acerca de los aspectos teóricos de las enfermedades del tiroides, específicamente del cáncer. En aquellos aspectos que nuestros resultados de investigación pudieron aportar datos específicos o relevantes fueron incluidos en el manuscrito de revisión teórica de cada tumor tiroideo en específico. En el anexo, se recogen los resultados de nuestro trabajo investigativo.

He dedicado especial profundización en los factores de riesgo, métodos diagnósticos del cáncer de tiroides y aspectos anatomopatológicos incluyendo patrones inmunohistoquímicos, alteraciones genéticas y biología molecular de los tumores más prevalentes de la tiroides.

## **PATOLOGIA DE LA GLANDULA TIROIDES.**

### **EMBRIOLOGIA, ANOMALIAS DEL DEARROLLO. ANATOMIA E HISTOLOGIA.**

Como casi todas las glándulas, el tiroides, es derivado de la capa germinal Endodermo. El brote se origina del tejido vesicular bilateral en el foramen cecum de la lengua, y es identificado alrededor del día 17 del desarrollo en la faringe fetal en fuerte asociación con el corazón. Luego y conectado al conducto tirogloso, lleva a cabo un descenso hacia su localización definitiva en la región anterior del cuello.

Alrededor de la octava semana empieza a reconocerse la estructura tubular característica y entre la 12° y 14° semanas hay desarrollo de folículos tiroideos con producción de coloide mayormente en la periferia y ya hay concentración de yodo. Además, aparecen las células interfoliculares (células C) que son derivadas de la cresta neural (que se mantienen de por vida). A medida que el feto crece y se desarrolla, los folículos aumentan en cantidad y tamaño. A la edad de 14 semanas se dice que el tiroides ya funciona. Hay pruebas que demuestran que embarazadas hipotiroideas mejoran su sintomatología y hasta requieren menor dosis de mantenimiento de la hormona tiroidea. Esto es porque las hormonas fetales compensan el déficit de la madre. Es una excelente muestra de la mutua relación madre-hijo.

El tiroides ectópico, es la presencia de tejido tiroideo fuera de su localización anatómica habitual. La localización lingual es la más frecuente (85-90% de los casos). En la mayoría de los pacientes este es el único tejido tiroideo del cuerpo. Otras localizaciones son la infralingual, intralaringea, pericárdica, esofágica, porta hepatis y como componente de los teratomas (el ejemplo más llamativo es el struma ovarii). El tiroides intralaringeo es muy infrecuente, representando alrededor del 5% de todos los tumores laringotraqueales (125 casos reportados hasta la fecha). Es más frecuente en mujeres adultas que consultaron por síntomas relacionados con dificultad respiratoria progresiva, muchas veces diagnosticados como asma o bronquitis. La localización intralaringotraqueal habitual es en la pared posterolateral izquierda. Macroscópicamente, es una masa redondeada, de color rojo-violáceo que puede estar erosionada, ulcerada y con red vascular prominente.



En el diagnóstico diferencial hay que tener en cuenta el carcinoma escamoso subglótico, el carcinoma adenoideo quístico, la tuberculosis, la sífilis, amiloidosis, angiomas, fibromas, papilomas, lipomas y tumores cartilagíneos. El tratamiento de elección es el quirúrgico. Si éste es el único tiroides en el organismo y es además funcionante, se puede auto implantar bajo el músculo esternocleidomastoideo.

El **conducto tirogloso** está destinado a estrecharse y atrofiarse, pero fallos en este proceso puede dar origen a quistes, fístulas e infecciones. El quiste está tapizado por epitelio respiratorio ciliado con frecuentes focos de metaplasia escamosa. En la pared del quiste se reconoce parénquima tiroideo donde se pueden desarrollar tumores malignos como el carcinoma papilar y procesos benignos como la hiperplasia. El tratamiento de elección es la escisión quirúrgica.



Figura 1. Niña de 4 años con tiroides lingual.  
Gentileza Dra. Katia Moreno.



Figura 2. Aspecto macroscópico del tumor.  
Gentileza Dra. Katia Moreno.

El tiroides, es una glándula impar, de color pardo rojizo y aspecto carnoso cubierta en su totalidad por una delgada cápsula fibroconectiva desde donde salen delgados septos que penetran el parénquima dividiéndolo en pseudos lóbulos. Está ubicada en la región anterior del cuello, extendiéndose hacia abajo desde el nivel de la quinta vértebra cervical hacia la primera torácica. Su peso en promedio es 25-30 gramos. Tiene forma de H, con dos lóbulos; el derecho y el izquierdo, unidos por el istmo (con un promedio de 12-15 mm.), que puede ocasionalmente estar ausente. Cada lóbulo mide entre 50-60 mm de longitud y tiene un polo superior y otro inferior. La región posterolateral del tiroides es ligeramente más firme que el resto de la glándula y está pegada al primer y segundo anillos traqueales por el ligamento suspensorio. La firmeza con que está pegada la glándula es responsable por los movimientos del tiroides durante la deglución.

Del istmo, con relativa frecuencia asciende un **lóbulo piramidal**, que puede estar fijo a la traquea por tejido fibromuscular. En el tiroides, podemos encontrar una serie de tejidos que cuando no son muy abundantes y no distorsionan mayormente la glándula no tienen traducción clínica, entre ellos tenemos fascículos de músculo esquelético, cartílago maduro, tejido paratiroideo, grasa y timo.

La irrigación sanguínea del tiroides está garantizada por las arterias tiroidea superior, la tiroidea inferior y una rica red de colaterales que se distribuyen por toda la glándula, haciéndola muy vascularizada. La arteria tiroidea superior, es la primera rama de la arteria carótida externa. La rama externa del nervio laríngeo superior acompaña a la arteria tiroidea superior y si ésta es ligada accidentalmente en su porción más alta durante la tiroidectomía, se corre el riesgo de lesionar el nervio, pudiendo provocar disfonía. La tiroidea inferior, se origina de la arteria subclavia. Esta arteria tiene una relación variable con el nervio recurrente laríngeo, pudiendo estar profunda o superficialmente o entre las ramas de esta arteria. En ocasiones una arteria llamada Tiroidea ima, un vaso único que se origina del arco aórtico o de la arteria innominada, entra a la glándula por el borde inferior del istmo.

El tiroides tiene una rica red linfática que drena en los linfonodos pretraqueales, paratraqueales, pericapsulares, linfonodos de la cadena yugular interna, de la cadena del nervio recurrente laríngeo, retroesofágicos, prelaríngeos, retrofaríngeos y los mediastínicos superiores. Este último grupo tiene mayor importancia clínica en el carcinoma medular del tiroides.

**Histológicamente**, el tiroides está formado por aproximadamente tres millones de estructuras tubulares, llamadas folículos, que varían en tamaño. En promedio alcanzan un diámetro de 200 micras, están tapizados por células con orientación polar, que según la estimulación por la TSH pituitaria, varían desde planas hasta columnares altas. Las células foliculares tienen un núcleo redondo con cromatina fina. El lumen folicular, está ocupado por variable cantidad de coloide pálido y homogéneo que contiene tiroglobulina, que se tiñe positivamente con el PAS. En ciertas circunstancias, el coloide se hace muy denso, escaso o se fragmenta. En los estados de hiperfunción, se identifica una “mordida” en la periferia del coloide (signo de la mordedura de ratón). Ultraestructuralmente, las células foliculares tienen microvellosidades en su porción apical. Las de mayor actividad tienen abundantes lisosomas, así como un prominente retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi es típicamente bien desarrollado.

Las células C son usualmente intrafoliculares (en la membrana basal y en estrecho contacto con las células foliculares), tienen abundantes gránulos neurosecretorios que se tiñen con azul de Toluidina (metacromáticos), y son inmunoreactivas para Calcitonina, Enolasa neurón específica, Sinaptofisina y Cromogranina A y B, aunque también

muestran inmunoreactividad al antígeno carcinoembrionario (CEA). Tienen moderada cantidad de citoplasma pálido y núcleo oval. Las células C son vistas frecuentemente en el tercio superior y medio de los lóbulos tiroideos. Predominan en los recién nacidos y en los ancianos. Los niveles de calcitonina son altos en el suero umbilical de los neonatos.

Con el envejecimiento ocurren algunos cambios como, leve fibrosis intersticial y atrofia folicular e involución adiposa, también el coloide tiende a fragmentarse y no es raro encontrar cristales de oxalato de calcio. Las células interfoliculares, al igual que en la infancia son más prominentes.

En el tiroides se identifica un tercer grupo de células, conocidas como “**Solid cell nests**” (SCN) remanentes del cuerpo del último branquial, localizadas principalmente en las regiones posterolaterales y posteromediales de los lóbulos laterales. Miden 0.1mm, son poligonales a ovals, con núcleo oval de cromatina finamente granular. Hendidura nuclear puede ser visible en un porcentaje alto de estas células. En ocasiones, estas células tienen citoplasma claro. Pequeños lúmenes glandulares con secreción mucinosa son frecuentemente vistas. SCN deben ser diferenciadas de hiperplasia de células C, cúmulos de linfocitos y microcarcinoma papilar del tiroides.

## **FUNCIÓN DE LA GLÁNDULA TIROIDES.**

La principal función de la glándula tiroides es la producción de las hormonas **Tiroxina (T4)** para lo cual requiere yodo exógeno y **Triyodotironina (T3)**. Un riguroso mecanismo de retroalimentación entre el hipotálamo, la hipófisis y la tiroides regula la producción de hormonas tiroideas. El hipotálamo sintetiza la hormona estimulante de tirotropina que a su vez controla la producción y liberación de TSH por la adenohipófisis. Las hormonas tiroideas se encuentran mayoritariamente en el suero unidas a proteínas transportadoras y una menor porción en forma libre (T3libre y T4libre) que son las auténticas hormonas activas metabólicamente.

Aunque las hormonas tiroideas participan en casi todas las reacciones metabólicas del cuerpo humano, a continuación enumeraremos solo algunas de sus más importantes funciones:

- 1- Estimulan la síntesis y degradación de proteínas.
- 2- Juegan un rol activo en la erupción dental.
- 3- Participan en la síntesis y degradación de las grasas.

4- Juegan un papel muy importante en el desarrollo, maduración y especialización del sistema nervioso central y periférico.

5-Acción termorreguladora.

6- Imprescindibles para el crecimiento y desarrollo psicomotor.

7- Participan en la síntesis de Vitamina A.

8- Aumentan el consumo de oxígeno por todos los órganos.

9- Participan en el Metabolismo del calcio (calcitonina)

La mayoría de los síndromes clínicos tiroideos están relacionados a hiperfunción o hipofunción de la glándula.

El **hipertiroidismo** se caracteriza por exceso en la producción de las hormonas tiroideas y entre sus causas están: bocio nodular tóxico, adenomas, carcinoma tiroideo, tiroiditis subaguda, asociado a drogas, hipertiroidismo ficticio, struma ovarii, neoplasias hipofisarias (exceso de TSH), enfermedades del trofoblasto (mola hidatiforme y coriocarcinoma). Los principales síntomas y signos de la hiperfunción tiroidea son.

- 1- Nerviosismo
- 2- Palpitaciones.
- 3- Hiperhidrosis
- 4- Hipersensibilidad al calor con piel fina y caliente
- 5- Debilidad muscular.
- 6- Pérdida de peso.
- 7- Caída del cabello.
- 8- Síntomas oculares (exoftalmos).
- 9- Constipación.
- 10- Anorexia.
- 11- Taquicardia y fibrilación atrial.
- 12- Eritema palmar.
- 13- Soplo tiroideo.
- 14- Temblor.

Por su parte, el **hipotiroidismo**, se debe tanto a causas propias del tiroides (primarias) y a causas secundarias.

Las causas primarias son: errores de la biosíntesis (defectos innatos del metabolismo), destrucción de la glándula por cirugías, radiación o enfermedad autoinmune (tiroiditis

linfocítica crónica), tumores, fibrosis, secundario a daño producido por algunas drogas (Ej. El Litio y la Amiodarona interfieren con la producción y/o secreción de las hormonas)

El hipotiroidismo secundario se debe a destrucción de la hipófisis por tumores, infarto o traumas. Deficiencia aislada de TSH, destrucción del hipotálamo por neoplasias, traumas y enfermedades granulomatosas.

### **Causas de hipotiroidismo transitorio.**

1. Tiroiditis silente, incluida la posparto.
2. Tiroiditis subaguda granulomatosa o de De Quervain.
3. Hipotiroidismo inducido por fármacos (interleucina-2, interferón, amiodarona).
4. Ablación de glándula tiroidea mediante cirugía o yodo radiactivo en los 6 meses previos.

**El hipotiroidismo** cursa con una amplia gama de signos y síntomas, entre ellos:

- 1- Aumento de peso.
- 2- Lenguaje lento. Frecuente ronquera.
- 3- Trastornos en la memoria.
- 4- Palidez.
- 5- Disminución de los reflejos osteotendinosos.
- 6- Sequedad de la piel.
- 7- Trastornos menstruales.
- 8- Intolerancia al frío.
- 9- Cansancio y fatigabilidad.
- 10- Hipertensión.
- 11- Mixedema.
- 12- Derrame pleural y Ascitis.
- 13- Anemia (en ocasiones de tipo megaloblástica).

### **EXAMENES DE LABORATORIO E IMAGENOLÓGICOS EN EL ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES DE LA GLÁNDULA TIROIDES.**

El diagnóstico de las enfermedades tiroideas se basa en la recolección de información aportada por la historia clínica (donde deben recogerse tanto los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, endocrina u otra cualquiera que nos pueda guiar hacia el diagnóstico, así como la cronología de los síntomas y signos actuales), la exploración física y la realización de una batería de exámenes complementarios. Ante la sospecha de

enfermedad del tiroides, debemos apoyarnos en exámenes laboratorio (valores de hormonas y exploración inmunopatológica que nos indican el estado funcional) y estudios imagenológicos. Se debe seguir una metodología en la indicación e interpretación de los exámenes de apoyo diagnóstico, cuyo objetivo principal es aclarar la etiología de la enfermedad. Todas las pruebas funcionales y radiológicas tienen limitaciones por lo que deben ser interpretadas teniendo en consideración los hallazgos clínicos del paciente.

## **EVALUACIÓN FUNCIONAL.**

I - **Determinación de hormona estimulante del tiroides (TSH):** Debe ser la primera prueba de laboratorio indicada para determinar alteraciones funcionales del tiroides, ya que su nivel plasmático constituye el marcador más sensible y específico de la función tiroidea. Los niveles de TSH se modifican en relación con las alteraciones de las hormonas tiroideas libres, T3-T4.

### **Utilización clínica de la determinación de TSH.**

1. Detección del eutiroidismo.
2. Detección de hipotiroidismo e hipertiroidismo clínicos.
3. Detección de la disfunción tiroidea subclínica (especialmente el hipertiroidismo Subclínico).
4. Sirve como método de *screening* en situaciones de sospecha de disfunción tiroidea.
5. Es útil en la diferenciación entre el hipotiroidismo primario y secundario (hipofisiario).
6. Monitorización del tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea (a partir de las 4-6 Semanas).
7. Monitorización del tratamiento del hipertiroidismo (a partir de los primeros 2-3 meses).

### **Alteraciones no tiroideas de la TSH**

#### **a)- Supresión de TSH**

- Enfermedad del eje hipotálamo-hipofisario.
- Algunas enfermedades no tiroideas.
- Fármacos (glucocorticoides, dopamina).
- Fisiológico: primer trimestre del embarazo (\*), ancianos.
- Síndrome del enfermo eutiroides.
- Enfermedades mentales agudas.

(\*). Embarazadas: al final del 1º trimestre la HCG suprime la secreción de TSH.

### **b)- Elevación de TSH**

- Fármacos (agonistas dopaminérgicos o anfetaminas).
- Tumor hipofisario y otras alteraciones hipofisarias (hipotiroidismo secundario).
- Resistencia periférica a la hormona tiroidea.
- Errores de laboratorio.

## **II- Mediciones de hormonas tiroideas**

Para la confirmación de la disfunción tiroidea, es necesario realizar técnicas de radioinmunoanálisis y así determinar el valor total y el libre de las hormonas tiroideas. El hallazgo de una TSH anormal exige la determinación de la cantidad de hormona libre circulante para confirmar la alteración funcional. Únicamente, la hormona libre es biológicamente activa, por este motivo tiene más interés conocer los valores de estas formas hormonales.

### **T4 Libre (T4L)**

Es la determinación más importante ya que nos acerca al verdadero estado funcional de la glándula tiroides. La T4 libre (no unida a proteínas) aumenta en el hipertiroidismo y disminuye en el hipotiroidismo. Conjuntamente con la determinación de TSH permitirá un diagnóstico y tratamiento eficaz de la mayoría de las patologías tiroideas.

El 0,02% de la hormona circula de forma libre. Toda la hormona circulante se produce íntegramente en el tiroides. Los niveles normales de T4L oscilan entre 0,7-1,8 ngr/dl (9-23 pmol/L).

### **Utilidades de la determinación de T4- libre:**

- a) Confirmación de la disfunción tiroidea.
- b) Seguimiento del hipotiroidismo secundario o terciario tratado con tiroxina.
- c) Monitorización inicial (3-6 primeros meses) de la recuperación funcional del tiroides tras el tratamiento del hipertiroidismo.

### **T3 Libre (T3L)**

La mayoría de esta hormona es derivada de la desyodación periférica de la T4 y alrededor del 25 % es producida por la propia tiroides. Esta hormona tiene mucha menor afinidad que la T4 por las proteínas transportadoras y por esto la concentración de T3 libre es mayor que la T4 libre. Los niveles normales oscilan entre 2,6-5,4 pg/dl (4-8,3 pmol/L).

Los niveles de T3L y total pueden mantenerse normales en situaciones de hipotiroidismo precoz (desciende en las fases avanzadas). Además en un 20-30% de los hipotiroidismos la concentración de T3 libre permanece normal. Por lo tanto, la concentración plasmática de T3 por si sola no debe emplearse para el diagnóstico de hipotiroidismo.

### **Las dos principales utilidades clínicas de la determinación de la T3L son:**

1- Diagnóstico de los hipertiroidismos por T3. Esta entidad supone el 5 % de los hipertiroidismos y se presenta clínicamente como una tirotoxicosis con valores de T4T y T4L normales y TSH suprimida.

2- Diferenciación entre las formas clínicas de las subclínicas.

### **III- Hormonas tiroideas totales: T4 Total (T4T), T3 Total (T3T)**

Las hormonas tiroideas son transportadas unidas a proteínas plasmáticas (99,98 % la T4 y 99,7 % la T3).

La determinación de las hormonas totales mide la tasa de hormona que circula libre más la fracción unida a proteínas como la prealbúmina, la albúmina y la globulina transportadora (TBG) que transporta el 80 % de las hormonas. En general, se correlacionan bien con la concentración de hormona libre. No obstante, sus valores dependen, en gran medida, de la cantidad de TBG. Alteraciones en la concentración de TBG ocasionarían variaciones en las concentraciones de la T4 y T3 totales sin que haya una disfunción tiroidea real.

Existen determinadas situaciones que **elevan la TBG, tales como:** Embarazo, terapia estrogénica (no-aplicación transcutánea), enfermedad hepática aguda, uso crónico de opiáceos, Porfiria aguda intermitente, y factores genéticos. La **TBG está disminuida** en la terapia con andrógenos, esteroides anabolizantes, ácido nicotínico y con glucocorticoides, en enfermedades agudas y crónicas severas y factores genéticos. La Furosemida (dosis > 80 mg), heparina y ciertos antiinflamatorios no esteroideos (salicilatos, ácido mefenámico) inhiben la unión de la hormona a la TBG ocasionando una disminución de la T4 Total y un aumento de la T4L.

El rango normal oscila entre 5-12 mcg/dL. Un nivel de T4 > 20 mcg/dL habitualmente indica



un hipertiroidismo verdadero más que un aumento de la TBG.

Actualmente no tiene utilidad clínica en el estudio de la disfunción tiroidea debido a que su uso tiende a sustituirse por la determinación de T4L que aporta una mayor fiabilidad del estado tiroideo.

Los niveles normales de T3T oscilan entre: 60-180 ng/dL. Su utilidad clínica es escasa. Los niveles pueden disminuir en situaciones como: embarazo, ancianos sanos (25 %), malnutrición, medios de contrastes yodados utilizados en radiología.

#### **IV- Test de estimulación con TRH.**

Su uso en la actualidad ha disminuido considerablemente, debido a que está siendo desplazado por la determinación de TSH de 3ª y 4ª generación. Nos da una idea del estado funcional del mecanismo secretor de la TSH. Su utilidad es más teórica que práctica para diferenciar los hipotiroidismos secundario (hipofisario) y terciario (hipotalámico).

#### **V- Determinación de Tiroglobulina sérica (Tg).**

No tiene ninguna utilidad en la evaluación del estado funcional del tiroides, sin embargo es muy importante para el control del tratamiento y de las recidivas o metástasis del carcinoma diferenciado de tiroides (su positividad sugiere la presencia de un tejido tumoral residual o una recidiva). Puede servir para la diferenciación de la tiroiditis subaguda (Tg alta) de la facticia y el diagnóstico del hipotiroidismo neonatal (Tg baja).

Los valores normales son inferiores a 60 ng/mL). Sólo se diferencia entre niveles altos y normales.

#### **VI- Exploración inmunopatológica**

Los mecanismos de autoinmunidad tiroidea están implicados en diversas entidades clínicas que ocasionan disfunción tiroidea (enfermedad de Graves-Basedow, hipotiroidismos primarios, tiroiditis). Aunque en ocasiones no es preciso conocer la etiología para instaurar un tratamiento normalizador de la función tiroidea, el pronóstico y determinadas actuaciones terapéuticas van a modificarse en función de la presencia de

esta base autoinmunitaria de las enfermedades.

Por este motivo, aunque no valoren la función tiroidea, sí se utilizan para el estudio etiológico en las enfermedades del tiroides. Este examen se realiza una vez diagnosticada la alteración funcional tiroidea.

Las determinaciones intentan identificar una serie de anticuerpos dirigidos frente a antígenos tiroideos, en muchas ocasiones específicas de determinadas enfermedades.

Los anticuerpos antitiroideos más utilizados en la clínica son los antimicrosomales tiroideos y los anticuerpos antirreceptor de TSH.

### **Anticuerpos antimicrosomales tiroideos: antiperoxidasa (anti-TPO)**

La positividad de estos anticuerpos es exigida para el diagnóstico de enfermedad autoinmune del tiroides. Su positividad con títulos superiores a 1/400 sugiere esta etiología. También son buenos marcadores de evolución hacia el hipotiroidismo. Su presencia puede influir en la decisión de tratar a los pacientes con hipotiroidismo subclínico.

Los anticuerpos antitiroglobulina son positivos en > 90 % de los casos de tiroiditis crónica de Hashimoto y en el 85% de casos de la enfermedad de Graves. En ambas entidades, los niveles son elevados (títulos > 1/1000), considerándose que un título muy elevado es patognomónico de tiroiditis de Hashimoto. A títulos menores y con frecuencia de forma transitoria, pueden elevarse en: carcinoma papilar-folicular de tiroides, bocio no tóxico, tiroiditis subaguda y linfocitaria (70%), linfoma tiroideo primario.

Los títulos de anti-TPO están elevados tempranamente en el curso de la tiroiditis de Hashimoto y con el curso del tiempo y bajo el tratamiento hormonal estos pueden descender.

Alrededor del 10% de la población normal tiene anticuerpos tiroideos.

Los **anticuerpos antimicrosomales** son positivos en las tiroiditis de Hashimoto y en menores títulos en la enfermedad de Graves, tiroiditis de De Quervain y en el 8% de varones y 10% de mujeres sin enfermedad tiroidea.

Los anti-TPO se emplean en la clínica para el diagnóstico etiológico de los hipotiroidismos clínicos y como marcador pronóstico en las formas subclínicas.

La prevalencia de anti-TPO (+) es aproximadamente 30% en mujeres ancianas.

## Inmunoglobulina estimulante del tiroides TBII.

Tienen una acción estimulante de la formación de hormonas tiroideas. Poseen una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la enfermedad de Graves-Basedow y para la oftalmopatía de Graves. Son útiles para el seguimiento de la enfermedad y permiten valorar los casos que responderán al tratamiento farmacológico o quirúrgico.

Pueden atravesar la barrera placentaria y producir hipotiroidismo fetal. Por este motivo, deben determinarse en el tercer trimestre del embarazo a las mujeres con enfermedad de Graves-Basedow actual o pasada.

## Anticuerpos contra el receptor de TSH.

Los anticuerpos contra el receptor TSH en las células foliculares pueden estar presentes en pacientes con hipotiroidismo. Estos anticuerpos bloquean la interacción de TSH nativa con su receptor. Individuos hipotiroideos con Anticuerpos bloqueadores de TSH generalmente tienen la glándula tiroidea pequeña.

## VII- Exploración radiológica:

Dado el avance en muchas de las técnicas imagenológicas y también a su mayor acceso por parte de la población, este tipo de exploración es de vital apoyo en el diagnóstico y manejo de lesiones tiroideas, especialmente los nódulos.

### Gammagrafía tiroidea

Esta técnica utiliza fundamentalmente dos radioisótopos, que se administran generalmente por vía oral o más frecuentemente por vía endovenosa. Los radioisótopos más comúnmente usados son el Yodo 123 y el Tecnecio 99m. Esta técnica nos permite conocer el estado funcional así como alteraciones estructurales de la glándula tiroides (como el tamaño, forma y la presencia de tejido ectópico y residual post tiroidectomía). El o las áreas anormales de la glándula que contienen menos radiactividad que el tejido circundante se llaman **nódulos fríos**, y los nódulos que atraen más radiación se llaman **nódulos calientes**. Actualmente, su mayor valor está en la información que nos brinda acerca de la captación del radioisótopo y la forma en que lo hace, uniforme o irregular. Tanto los nódulos benignos como los malignos pueden aparecer fríos, por lo general esta prueba no es muy útil para ayudar en el diagnóstico de cáncer de tiroides. Su utilidad clínica está limitada al seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides (metástasis). Las gammagrafías con yodo radiactivo se usan frecuentemente en el cuidado

y manejo del cáncer tiroideo (papilar y folicular y célula Hurtle) diferenciado. Debido a que las células del cáncer medular de tiroides no captan el yodo, no se usan en este cáncer.

### **Ecografía tiroidea.**

Su gran expansión, relativamente bajo costo, escasísimas complicaciones y gran valor diagnóstico cuando es realizada e interpretada por profesionales calificados y con experiencia en imágenes ecográficas del tiroides, hace que sea considerada la exploración más importante para el endocrinólogo y cirujano cuando se enfrenta a un paciente con un nódulo tiroideo. La ecografía o ultrasonido, usa ondas sonoras para crear imágenes del cuerpo humano. Un *transductor*, sujetado cerca de la glándula tiroides, emite ondas sonoras de alta frecuencia y detecta los ecos que rebotan del tejido tiroideo. El tejido tiroideo normal y la mayoría de los nódulos tiroideos producen patrones de eco diferentes. Una computadora procesa estos patrones de eco y así se crea una imagen de la glándula tiroides

La ecografía del tiroides nos ofrece información muy útil y de gran importancia para la toma de conducta clínico-quirúrgica, tal como:

- 1- Tamaño global (tres dimensiones), localización anatómica y peso aproximado de la glándula.
- 2- Número de nódulos, localización y medidas lo más exactas posibles. Vale recordar que un equipo ecográfico con transductor de alta resolución permite diagnosticar nódulos tan pequeños como 0,1 cm.
- 3- Características de los nódulos: son sólidos, quísticos o sólido-quísticos, vascularización, calcificaciones centrales o periféricas (cápsula calcificada). Cuando un nódulo está calcificado en la periferia, la punción espirativa con aguja fina disminuye su rendimiento ya que es muy difícil obtener una muestra óptima y representativa del nódulo.
- 4- Nos da información de los linfonodos regionales, buscando alteraciones sospechosas de metástasis.
- 5- Es necesario tener presente que no existe un patrón ecográfico característico de malignidad, aunque los nódulos hipoecogénicos se consideran potencialmente malignos.
- 6- Nos brinda información acerca del estado de las estructuras vecinas al tiroides, por ejemplo, si hay compresión (por tumor o tiroiditis de Riedel) de vía aérea, o vasos sanguíneos de importante calibre, describir nódulos parásitos, etc.



Fig. 3. Ecografía tiroidea. Nódulo predominantemente quístico con área trabecular sólida (multiloculado).

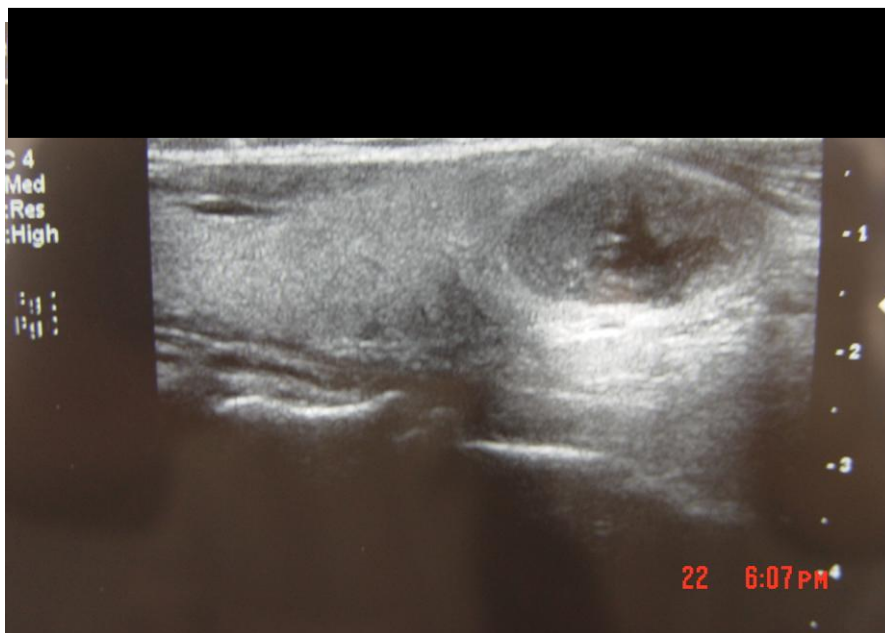


Fig.4. Ecografía tiroidea. Nódulo sólido con áreas quísticas o de necrosis en la región central.

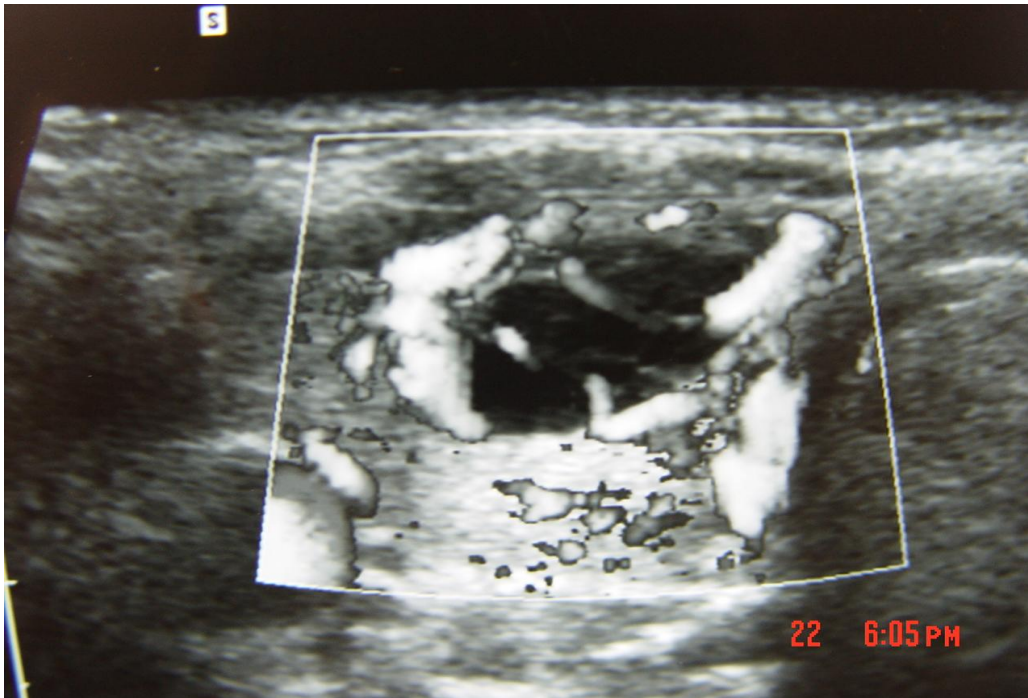


Fig. 5. Ecografía tiroidea con Doppler. Obsérvese la intensa vascularización del nódulo.

Algunos **criterios ecográficos** deben poner al médico en alerta de malignidad. Estos son:

- Hipoecogenicidad
- Microcalcificaciones.
- Bordes irregulares.
- Halo periférico grueso o irregular.
- Ausencia de halo.
- Adenopatías
- Alto flujo intranodular al Doppler.

### **Punción- Biopsia Aspirativa con aguja fina (PAAF).**

Desde que se realizó la primera biopsia percutánea en Alemania en el año 1883, la técnica ha logrado creciente y permanente aceptación entre los médicos que la realizan, los pacientes y aquellos médicos que las indican. En EUA fueron los Drs. Martín y Ellis en el Hospital Memorial de Nueva York los pioneros en la técnica de aspiración con aguja de lesiones sospechosas clínicamente de malignidad en la región de la cabeza y cuello,

especialmente del tiroides. Los primeros resultados de su técnica fueron publicados en 1930. Para esa época los Drs. Martín y Ellis escribieron lo siguiente (textualmente)

“La principal desventaja de las biopsias por aspiración es que el espécimen es muy pequeño y en dichos especímenes las características celulares se pierden. Aunque las características definitivas de la organización se pierden durante el extendido, se puede diferenciar si un tejido es maligno o benigno, sin embargo, la aspiración de un tejido no maligno no puede ser considerada absolutamente benigno, por lo tanto los patólogos utilizan inteligentemente lo que se ha llamado la “imaginación patológica”.

Como deja claro esta cita, los resultados fueron poco promisorios debido a que las muestras eran escasas y tenían fallas de calidad, fijación, interpretación patológica, entre otras.

La constante mejoría de las técnicas de imágenes como el ultrasonido para guiar el procedimiento, acompañado por avances en técnicas anatomopatológicas ha logrado un mejoramiento continuo de la efectividad y seguridad. Además en cuanto a costo-beneficio, el procedimiento de biopsia espirativa con aguja ha asumido un papel importante debido su bajo costo, seguridad y a su efectividad diagnóstica cuando es interpretada por especialistas bien entrenados. Según algunos reportes internacionales, tienen una sensibilidad y especificidad que va desde 57%-99% y entre el 90% y 97% respectivamente.

La punción-biopsia por aspiración con aguja fina (PAAF) se ha convertido en la prueba más útil para la evaluación de los nódulos tiroideos, permitiéndonos obtener una muestra de una lesión sospechosa para estudio cito- histológico. En la actualidad, la técnica de la punción espirativa nos permite la obtención de material para estudio citológico, además y con un bajísimo riesgo de complicaciones material sólido suficiente (un coágulo) dándonos la posibilidad de hacer un bloque en parafina para su posterior estudio histopatológico. En nuestra experiencia como patólogo con 4383 punciones tiroideas realizadas junto a un equipo formado por endocrinólogos, radiólogos y cirujanos, solo hemos tenido una paciente con un hematoma de mediana cuantía que no requirió tratamiento quirúrgico.

La PAAF se realiza bajo palpación o control ecográfico. La palpación de un nódulo tiroideo se realiza de frente al paciente y la punción se lleva a cabo con el cuello del paciente en hiperextensión, al tiempo que se inmoviliza el nódulo con una mano.

La obtención de un coágulo en la PAAF (simple zig-zag con la aguja calibre 21), evita la realización de biopsia por Trucut, que es muy dolorosa, necesita de anestesia y tiene mayor riesgo de complicaciones. No comparto el criterio de usar anestésicos locales para practicar la punción, primero por que es bien tolerada y muy poco dolorosa y en segundo lugar ya que una vez que se aspira, el anestésico previamente instilado se puede mezclar

con la muestra obtenida y provocar artefactos muy difíciles de interpretar y llevar a errores diagnósticos.

La indicación primaria para la biopsia es el diagnóstico no quirúrgico de cáncer, principalmente, el carcinoma papilar.

Con la PAAF se logra evacuar quistes y es también la vía utilizada en ocasiones para inyectar alcohol y esclerosar el epitelio de revestimiento del quiste y así evitar recidivas. Las lesiones quísticas constituyen una forma especial anatomoclínica. Un quiste tiroideo no es un diagnóstico, es un término descriptivo que conlleva una variedad de entidades; incluso algunas malignas.

Bajo visión ecográfica podemos puncionar linfonodos no palpables y sospechosos de metástasis, lo que ayudaría al médico tratante en la estadificación del tumor. En otro sentido, brinda información preoperatoria lo más exacta posible al cirujano de las características del nódulo y el estado de las estructuras blandas y vasculares del cuello..

A la hora de la interpretación del extendido citológico y material biopsico, el patólogo se enfrenta a una serie de interrogantes que debe solucionar para llegar a un diagnóstico lo más acertado posible. (Tabla-1 y 2)

#### PROBLEMAS BASICOS EN LA CITOLOGIA DEL TIROIDES:

- SON CELULAS PROPIAS O NO DEL TIROIDES.
- SON CELULAS NORMALES O PATOLOGICAS.
- ESTAMOS EN PRESENCIA DE NEOPLASIAS FOLICULARES- HURTLE.
- CARCINOMA PAPILAR QUISTICO.
- ATIPIAS REGENERATIVAS.
- PODER REALIZAR INMUNOTINCIONES.
- ESTAMOS ANTE UN LINFOMA VS TIROIDITIS HASHIMOTO VS CARCINOMA MEDULAR.
- CARCINOMA ANAPLASICO VS METASTASIS.
- VARIANTES POCO FRECUENTES DE CARCINOMA (FASCITIS LIKE, WARTHIN LIKE).

Tabla- 1



Es de gran importancia tener en cuenta el antecedente de si el paciente ha sido previamente puncionado, la fecha lo más exacta posible. Estos datos, nos permiten en muchas ocasiones interpretar adecuadamente cambios reparativos y cicatrízales en nódulos previamente puncionados que, con frecuencia son diagnosticados como sospechosos o erróneamente malignos. No es aconsejable repuncionar un nódulo tiroideo hasta 6 meses después de una PAAF, de esta manera evitaremos artefactos y mayor complejidad en la interpretación del aspirado.

Es frecuente encontrar informes citológicos en EUA y en varios países latinoamericanos informados como "atípicos". Personalmente no utilizo este tipo de categoría al concluir un informe citológico del tiroides. Muchas patologías, como infecciones, tratamiento con radioyodo, adenomas atípicos y hasta la repunción pueden provocar atipias, además de fallos en la toma, fijación y procesamiento de la muestra. A mi juicio, el uso de esta categoría provocaría indiscriminada repunción y en el peor de los casos un aumento de las tiroidectomías.

En el material obtenido por la punción, es posible realizar tinciones de inmunohistoquímica, útiles para la confirmación diagnóstica y hacer diagnóstico diferencial en lesiones complejas, por ejemplo tinción de calcitonina para diagnóstico de carcinoma medular del tiroides, etc.

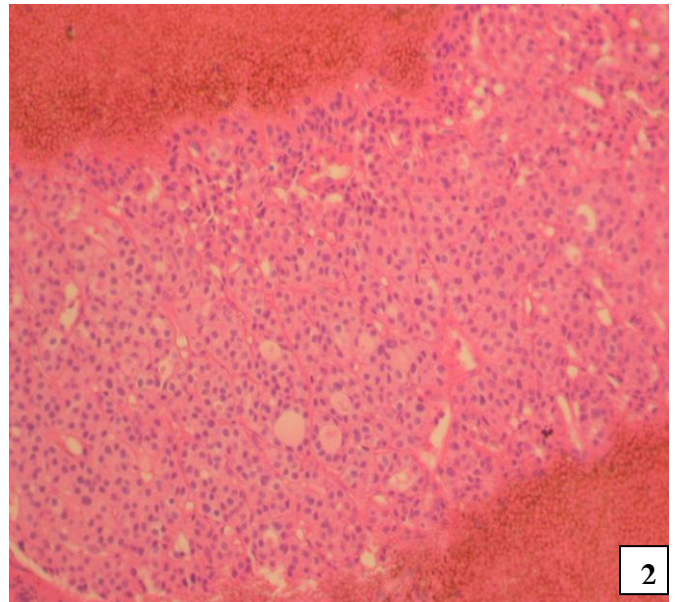
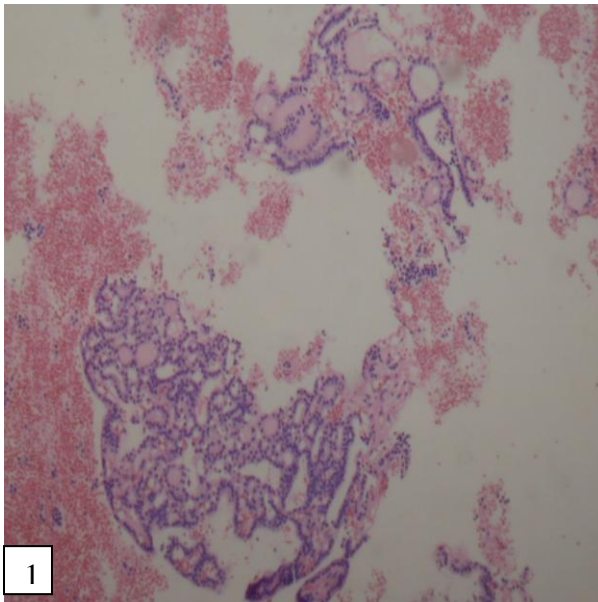


Figura-6 y 7 Coágulos obtenidos por PAAF procesado como biopsia. En la figura 7 se observa una neoplasia sólida de células de Hurtle. (Lab. Dr. Severino Rey)

Las indicaciones para **NO realizar** la punción espirativa por palpación directa son:

- 1- El paciente con un examen físico cuestionable o indeterminado, en el cual se sospecha un nódulo pero no puede ser palpado con claridad. En ellos la ecografía se usa para confirmar la presencia del nódulo y a la vez como guía para la biopsia.
- 2- El paciente con un alto riesgo de desarrollar cáncer de tiroides cuya glándula es normal al examen físico pero en quien la ecografía demuestra un nódulo. Se incluyen pacientes con antecedentes familiares, exposición a radiación en la cabeza y cuello, antecedentes de síndrome MEN II y pacientes con hemitiroidectomía subtotal por neoplasia.
- 3- Los pacientes a quienes se les practicó una PAAF por palpación directa (nódulos palpables) y no fue diagnosticada, que constituyen un 10% de todas las punciones bajo este método.

#### VENTAJAS DE LA PAAF.

- OBTENER INFORMACION EN POCOS MINUTOS ACERCA DE QUE ENFERMEDAD SE TRATA.
- SEGUIR LA EVOLUCION DE ALGUNAS ENFERMEDADES TIROIDEAS.
- EVACUAR QUISTES E INYECTAR ALCOHOL PARA ESCLEROSAR EL EPITELIO FOLICULAR Y DISMINUIR RECIDIVAS.
- INDICAR CUAN AMPLIA DEBE SER UNA INTERVENCION QUIRURGICA Y EVITAR OTRAS INNECESARIAS.
- PODER REALIZAR CULTIVOS DE CONTENIDOS EN CASO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS
- OBTENER COAGULO PARA EXAMEN HISTOLOGICO.
- REALIZAR INMUNOTINCIONES EN BIOPSIAS OBTENIDAS POR PAAF DETERMINAR NATURALEZA DE LESIONES FOLICULARES Y PAPILARES (HMBE-1)

Tabla-2

Es un desafío reducir al máximo posible los errores durante todo el proceso que conlleva la Punción aspirativa, que con frecuencia pueden provocar falsos positivos y falsos negativos. Casi siempre los errores son multifactoriales y multidisciplinarios, y van desde la incorrecta identificación de la lesión por el radiólogo o mala técnica radiológica hasta la incorrecta interpretación de los resultados por el clínico, pasando por defectos en la preparación de los extendidos citológicos hasta incorrecto diagnóstico por el citopatólogo.

La causa más frecuente de error citopatológico es tratar de elaborar un diagnóstico en un frotis insuficiente. También, la falta de criterios estandarizados para el diagnóstico, el pobre entrenamiento del médico en citología endocrina y algunas veces la presión a que se ve sometido el citopatólogo tanto por el clínico, el paciente y las aseguradoras.

Citopatólogos sobrediagnostican especímenes insuficientes como no neoplásicos por varias razones. Primero, existe una carencia de acuerdo entre expertos sobre los requerimientos mínimos necesarios para interpretación de un frotis citológico. Segundo, la falta de información estandarizada en la literatura especializada. Algunos autores recomiendan más o menos coloide, mayor o menor cantidad de láminas celulares, variaciones poco claras en el tamaño nuclear, etc. que otros que son más rígidos. Se debe establecer un “mínimo” de criterios y si uno acepta menos, entonces el riesgo de falsos negativos incrementa considerablemente.

### **DEFINICIONES.**

**Nódulo tiroideo:** Es definido como el aumento de tamaño focal en la glándula tiroidea, se diagnostica mediante observación, palpación y/o ecografía. Puede ser uninodular o multinodular.

**Bocio:** Se refiere a todo aumento de tamaño de la glándula de cualquier causa.

## **NODULO TIROIDEO.**

**Epidemiología:** La prevalencia de los nódulos tiroideos en la población general depende del método de diagnóstico utilizado. Nódulos detectados por el examen físico oscilan entre un 4 a 7% de la población (otras series informan hasta un 20%) con un franco predominio en el sexo femenino, en imágenes radiológicas del tiroides, la prevalencia es entre el 19 al 67% y en estudios realizados en autopsias de pacientes sin antecedentes de enfermedad tiroidea la prevalencia es de alrededor de un 49 %.

**Presentación clínica:** Al examen físico, el tiroides puede mostrar un nódulo solitario o ser francamente multinodular. La gran mayoría de los nódulos tiroideos son asintomáticos y se cree que sólo el 2% de ellos provoca hipertiroidismo. Aquellos que causan síntomas, generalmente son de mayor tamaño y producen disfagia y disfonía por compresión al esófago y al nervio laríngeo recurrente respectivamente. Los nódulos muy grandes pueden alterar la estética del paciente. Aunque la inmensa mayoría de los nódulos son indoloros, lo que hace que muchos pacientes tarden en busca de ayuda médica. Algunos nódulos tiroideos pueden debutar con dolor agudo cervical secundario a sangrado intranodular o degeneración quística importante. Es posible encontrar sensibilidad en un nódulo y en el cuello adyacente, secundario a sobre infección o infartos postpunción.

Constituye la principal estrategia en el manejo de un nódulo tiroideo el diferenciar benignidad de malignidad y para eso es de gran importancia tener en cuenta tanto elementos clínico-epidemiológicos así como los resultados de la exploración ecográfica y de la punción aspirativa. Algunos elementos sugerentes de malignidad son:

**A) Sexo masculino:** un nódulo tiroideo tiene mayor probabilidad de ser maligno en un hombre que en una mujer.

**B) Edades extremas:** menores de 20 años y mayores de 65 años.

**C) Velocidad de Crecimiento y consistencia:** la historia natural de los nódulos benignos es crecimiento lento, pero el rápido crecimiento de un nódulo del tiroides hace necesario descartar, primero hemorragia o degeneración quística y en segundo lugar malignidad, sobretodo linfomas o carcinoma anaplásico.

La consistencia del nódulo debe ser evaluada. Un nódulo firme, duro, adherido a tejidos adyacentes es altamente sospechoso de malignidad.

**D) Historia de radiación en región de cabeza y cuello:** Los pacientes que años atrás recibieron radiaciones por hiperplasia adenoidea, amigdalitis, y otras lesiones han tenido mayor incidencia de cáncer de tiroides años mas tarde. Mas reciente, los sobrevivientes del

accidente de Chernobyl tienen mayor incidencia de cáncer de tiroides que los que no estuvieron expuestos a las radiaciones.

**E) Historia Familiar:** los pacientes que tienen historia familiar de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple II (MEN II) tienen mayor frecuencia de un cáncer poco común en la glándula, el carcinoma medular.

**F) Síntomas de invasión local:** Parálisis de cuerda vocal, adenopatías cervicales, compresión de vía aérea, etc.

**Incidentaloma tiroideo:** Se define como aquel nódulo que es diagnosticado durante un estudio de imágenes no tiroidea (Ej. Doppler carotídeo, estudios radiológicos del esófago, Rx tórax.) La incidencia de cáncer en estos nódulos es similar a los nódulos palpables. No es recomendado hacer screening a la población general en busca de nódulos tiroideos. Sólo se justifica en grupos de pacientes de alto riesgo (radiaciones, antecedentes familiares).

# CANCER DE TIROIDES.

## Epidemiología y factores de riesgos.

Aunque el cáncer de tiroides no representa más allá del 1% de las enfermedades malignas en países desarrollados con un estimado de 122.000 casos nuevos en todo el mundo. El cáncer de tiroides constituye el 90% de los cánceres del sistema endocrino y causa únicamente un 0,2 % de las muertes por cáncer. La vasta mayoría de los tumores del tiroides son derivados del epitelio folicular. Las lesiones malignas derivadas de las células C y los linfomas son muy poco frecuentes.

**Sexo.-** Es notable su predilección por el sexo femenino (3:1). En esta predilección se han involucrado tanto, la edad de la menarquia y su relación con el carcinoma papilar del tiroides y también una susceptibilidad genética específica del receptor de hormonas sexuales en la patogénesis de los carcinomas tiroideos. En el hombre, la probabilidad de que un nódulo tiroideo solitario sea maligno se triplica.

**Edad.-** El cáncer de tiroides es raro en la infancia, aunque un nódulo solitario puede ser maligno hasta en un 50% de los casos. La incidencia de cáncer de tiroides aumenta de un 3% antes de los 20 años a un 8% hacia los 80. Los carcinomas de células de Hurtle afecta a personas de más de 50 años, mientras el carcinoma anaplásico se presenta con mayor frecuencia en ancianos. La edad promedio (para muchas series) al momento del diagnóstico del carcinoma diferenciado variante papilar es entre la mitad de los 40 y el principio de los 50.

La incidencia según edad por cada 100.000 habitantes en diferentes partes del mundo varía desde 0.8 a 5.0 para hombres y entre 1.9 a 19.4 para mujeres. Países con alta incidencia en cáncer de tiroides son Suecia, Francia, Japón y Estados Unidos (Los Ángeles). Es una curiosidad que en Hawai la incidencia de cáncer de tiroides en todos los grupos étnicos es mucho más alta que en los mismos grupos étnicos viviendo en sus respectivos países de origen. Entre los países con baja incidencia se encuentran Dinamarca, Eslovaquia y países bajos.

Pese a que la incidencia ha aumentado en muchos países, la mortalidad por cáncer de tiroides ha disminuido gracias a la disponibilidad de mejores y más sensibles métodos de diagnóstico y al pesquijaje de lesiones cada vez más pequeñas.

**Raza.-** No existe un predominio determinado de razas para el cáncer de tiroides.

**Factores genéticos.-** Se ha conocido la existencia de carcinomas tiroideos diferenciados, es decir, papilar y folicular en pares padre-hijo y grupos familiares, asociado a menudo con halotipo HLA B-7, DR-1. La descendencia de individuos afectados, la tasa de este tumor es 4 veces más alta que la población general.

Dos síndromes familiares también se asocian a cáncer medular del tiroides, conocidos como Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN), que tienen mutación en el encogen RET. En sus variantes la que contempla carcinoma medular, feocromocitoma y adenoma o hiperplasia de la(s) glándulas paratiroides (se conoce también con el nombre de síndrome de Sipple) y la variante MEN IIa que consta de carcinoma medular del tiroides, feocromocitoma y neuromas mucosos múltiples, hábito Marfanoide y manchas café con leche en la piel.

**Dieta.-** Las áreas geográficas donde se consume sal sin yodo, son zonas de bocio endémico y por lo tanto la incidencia de tumores benignos y malignos de la glándula tiroidea tiene una incidencia muy alta. En Sur América todavía existen varios países donde la yodación de la sal aún no se ha podido expandir todo lo necesariamente deseado.

**Exposición a radiaciones ionizantes.-** Un ejemplo clásico del efecto de las radiaciones ionizantes lo constituye la población japonesa sometida a radiaciones de la bomba atómica donde casi un 20% de ellos sufrieron de cáncer de tiroides. Un caso más actual y de similar alcance es el accidente nuclear de Chernobyl en 1986. Los pacientes que han recibido radioterapia por hiperplasia tímica, acné, Tinea e hipertrofia amigdalina en la infancia también han tenido un aumento considerable en la incidencia de adenoma y cáncer del tiroides de hasta un 30%.

El cáncer de tiroides se ha detectado con mayor porcentaje en glándulas con tiroiditis crónica.

## **CLASIFICACION HISTOLOGICA DE LA OMS PARA LOS TUMORES DE LA GLANDULA TIROIDES.**

### **Carcinomas primarios del tiroides.**

1. Carcinoma papilar.
2. Carcinoma folicular.
3. Carcinoma pobremente diferenciado.
4. Carcinoma indiferenciado (anaplásico).
5. Carcinoma escamoso del tiroides.
6. Carcinoma mucoepidermoide del tiroides.
7. Carcinoma mucoepidermoide esclerosante con eosinofilia.
8. Carcinoma mucinoso.
9. Carcinoma medular.
10. Carcinoma mixto, medular y folicular
11. Tumor de células fusadas con diferenciación Timo-like.
12. Carcinoma mostrando diferenciación Timo-like.

### **OTROS TUMORES.**

1. Teratomas.
2. Linfoma primario y Plasmocitoma.
3. Angiosarcoma.
4. Tumores de músculo liso.
5. Tumores de vaina de nervios periféricos.
6. Paraganglioma.
7. Tumor fibroso solitario.
8. Tumor de células dendríticas folicular.
9. Histiocitosis de Langerhans.
10. Tumores secundarios.



## CARCINOMA PAPILAR DEL TIROIDES.

**Concepto:** El carcinoma papilar del tiroides es una neoplasia maligna, desarrollada en el epitelio folicular. Su diagnóstico es basado exclusivamente en las características nucleares. Esta neoplasia se puede desarrollar tanto en la glándula anatómica normo localizada como en el tejido ectópico (Ej. En el tejido tiroideo que forma el Struma ovarii, o en quistes tiroglosos).

El carcinoma papilar es el tipo histológico más frecuente de la edad pediátrica. En la edad adulta representa también la variante más frecuente, con marcada predominancia por el sexo femenino (mujer-hombre 4:1) entre los 20 y los 50 años de edad. Después de la sexta década de la vida, la predilección por el sexo femenino decrece moderadamente. De todas las variantes de carcinoma tiroideo, es la que mayor relación etiopatogénica tiene con el antecedente de radiación en la región de la cabeza y cuello.

Algunos estudios han documentado que ciertas patologías benignas como la enfermedad de Graves y la tiroiditis tienen más alta predisposición para el desarrollo de carcinoma papilar. En nuestra experiencia existe coexistencia de tiroiditis y carcinoma papilar en un número no despreciable de casos. El 13% de los carcinomas papilares diagnosticados en nuestro laboratorio se acompañaban de tiroiditis linfocítica crónica en el tejido glandular adyacente

El carcinoma papilar se ha reportado en forma familiar, en asociación con el síndrome de Cowden, poliposis adenomatosa familiar y síndrome de Carney y como parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN I).

**Incidencia.** El carcinoma papilar en todo el mundo ha aumentado su incidencia. En Estados Unidos en el año 1980 se diagnosticaron 10.000 carcinomas papilares del tiroides y en el 2004 fueron 22.000 casos. Esta tendencia se mantiene de manera similar en varios países de Europa y América latina. Según reportes de la OMS, la prevalencia en autopsias y en especímenes quirúrgicos por otras causas (Ej. Vaciamiento cervical por cáncer de la región de cabeza y cuello), alcanza entre un 5-35%. Esta cifra podría ser aún mayor pero se debe reconocer la tendencia decreciente de la práctica de la autopsia en muchos países.

El carcinoma papilar tiene una incidencia cercana al 25% en tiroidectomías por patologías benignas como Hiperplasia multinodular coloidea, enfermedad de graves, tiroiditis, etc.

La mortalidad por carcinoma papilar se mantiene con ritmo decreciente, gracias a tratamientos más efectivos y a diagnóstico más temprano.

### **Hallazgos clínicos:**

En sentido general, el carcinoma papilar del tiroides, se presenta como:

- 1- Enfermedad del cuello: con aumento de volumen nodular
- 2- Con enfermedad del cuello más adenopatía cervical.
- 3- Solo como adenopatía cervical metastásica (alrededor del 20% de los casos)
- 4- Asintomático.

El carcinoma papilar del tiroides se presenta asintomático en la gran mayoría de los casos. Otra forma frecuente es como un nódulo de consistencia firme, muchas veces solitario o como un nódulo “diferente” dentro del contexto de hiperplasia multinodular coloidea. Generalmente es un nódulo frío en el estudio cintigráfico.

El carcinoma papilar se puede desarrollar de un adenoma folicular sin que esto signifique que los adenomas sean lesiones premalignas.

En el laboratorio, es característico no encontrar alteraciones de la función glandular, por esto, las determinaciones rutinarias en suero de TSH, T3, T4 no son útiles en el diagnóstico de carcinoma papilar.

### **PATOLOGIA.**

**Aspecto macroscópico:** El aspecto macroscópico de un carcinoma papilar es extremadamente variable. Estos pueden ser desde francamente quísticos, dejando ver algunos cristales, hasta nódulos sólidos de color blanquecino-grisáceo, bien delimitados y encapsulados o lesiones poco delimitadas, de bordes irregulares y estrellados. No es frecuente encontrar áreas de hemorragia y necrosis. Aunque en algunos casos estas pueden ser extensas.

Por lo general, el carcinoma papilar se presenta como un nódulo único (65% macroscópicamente), aunque por su habilidad para invadir los linfáticos no es raro encontrar varios focos aislados de tamaño variable. La consistencia varía desde muy firmes y pétreos hasta blandos. Los nódulos blandos y pardos recuerdan macroscópicamente a los adenomas y por lo general son variante folicular del carcinoma papilar. La superficie de corte es generalmente áspera, rugosa y en

ocasiones es posible advertir estructuras papiliformes, macro calcificaciones y cambios quísticos.

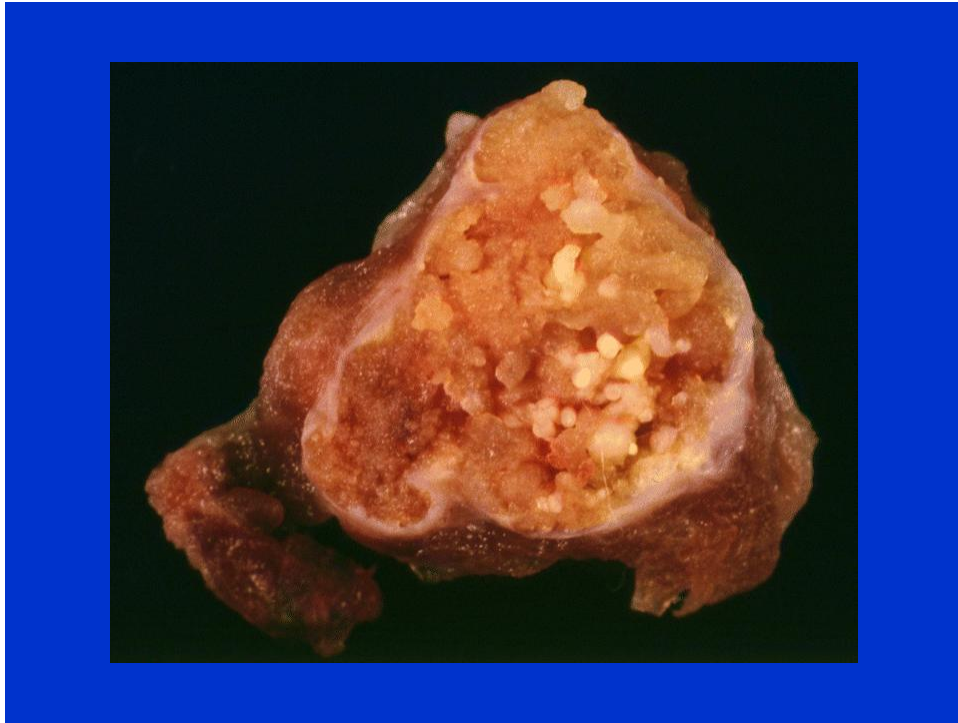


Fig.8 Aspecto macroscópico de un Carcinoma papilar, adviértase las papilas. Gentileza Dra. Slater. Universidad de los Andes, Santiago de Chile.

Nuestro laboratorio de Patología en un período de trabajo de 6 años, ha diagnosticado en piezas quirúrgicas de tiroidectomías 378 neoplasias malignas primarias del tiroides, del total 291 correspondieron a carcinoma papilar en todas sus variantes. En nuestro estudio, el tamaño promedio del tumor fue de 2,2 cm, variando desde 1.1cm hasta 5,9 cm. Aquí no está incluido el microcarcinoma papilar.



**Fig. 9.** Aspecto macroscópico de una glándula tiroidea. Nótese el aumento considerable de tamaño de un lóbulo, vasculatura prominente y aspecto carnososo. En el lóbulo más pequeño también se esboza un nódulo. (Lab. Dr. Severino Rey).

### **Examen cito-histopatológico:**

En el carcinoma papilar, como su nombre sugiere, lo más característico debe ser la presencia de papilas, pero no es realmente así. La presencia de papilas en una lesión tiroidea siempre provoca conflicto diagnóstico. Las papilas se ven tanto en lesiones benignas (como adenoma con hiperplasia papilar, nódulos hiperplásicos con áreas papilares) como en malignas. Aunque la variante clásica de esta neoplasia (papilar) es la de mayor prevalencia, existen variantes histológicas donde las papilas sencillamente no existen.

Considero necesario antes de describir las características cito-histológicas del carcinoma definir la papila.

¿Qué es una papila?

Es una estructura compleja que cuenta con un eje fibrovascular central, tapizada por células epiteliales dispuestas en capas. Es imprescindible diferenciar las verdaderas papilas de las pseudopapilas (hiperplásticas) donde falta un eje conectivo vascular verdadero.

El diagnóstico citológico de material obtenido por punción con aguja fina es en ocasiones muy difícil. Se debe enviar al laboratorio todo el material obtenido desde el contenido de quistes hasta coágulo hemático. Existen ciertos criterios de importancia que deben ser seguidos estrictamente para poder arribar al diagnóstico.

- 1- La muestra debe ser suficiente para el diagnóstico, es decir deben examinarse al menos 6 sábanas o láminas de células epiteliales. Los frotis muy hemorrágicos pueden dificultar su lectura y causar algunos artefactos como cambios degenerativos celulares, que dificultan su interpretación.
- 2- Los frotis deben estar bien fijados, ser delgados y bien teñidos.
- 3- Es imprescindible para el diagnóstico de carcinoma papilar recopilar alteraciones arquitecturales, nucleares, entre otras. El diagnóstico es estrictamente basado en las características nucleares.
- 4- Los frotis de carcinoma papilar son usualmente muy celulares, con coloide escaso muy denso, muy rara vez se observa material necrótico en el fondo citológico. Las células foliculares se disponen en láminas, papilas, estructuras esferulares, y conglomerados muy sólidos.

Las papilas varían en espesor dependiendo de la presencia de fibrosis, edema y la presencia de macrófagos con hemosiderina y/o de linfocitos dentro del estroma fibrovascular. Por lo general son complejas en arquitectura. No es raro encontrar metaplasia escamosa del epitelio folicular neoplásico que tapiza las papilas.

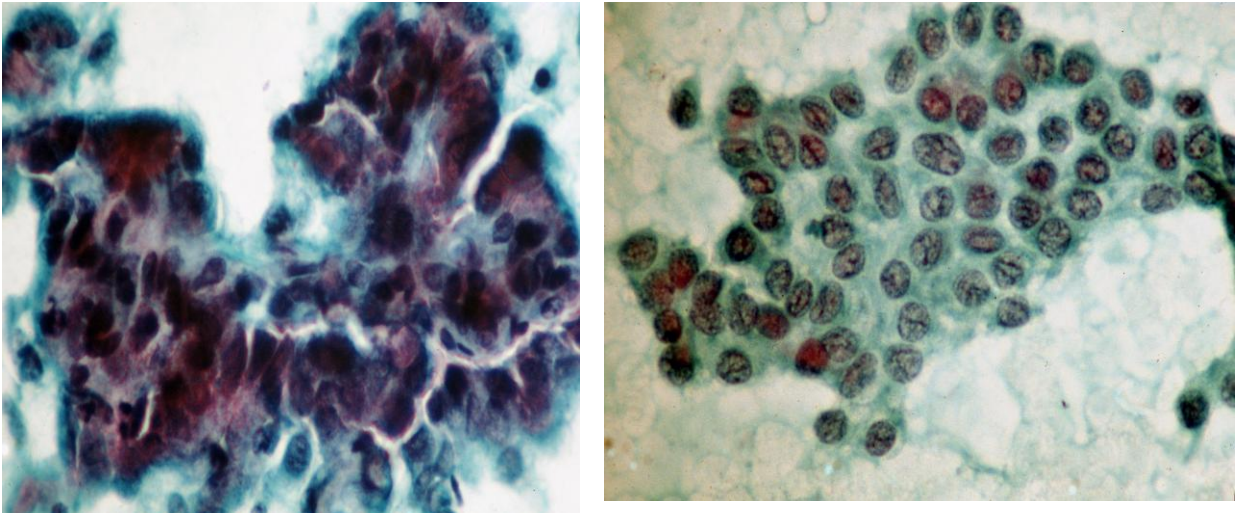


Fig.10-11 Material de citología. Obsérvese el aumento de la celularidad, estructuras papilares. En la 6 una lámina celular donde se reconocen hendiduras nucleares y sobreposición.

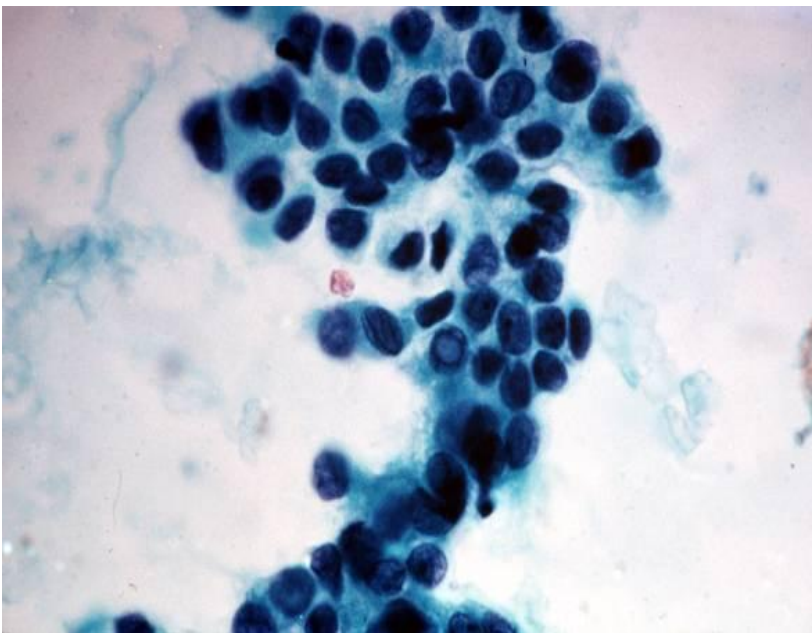


Fig. 12. Lámina citológica de Carcinoma Papilar. Observe la vacuola intranuclear y sobreposición nuclear. (Lab. Dr. Severino Rey)



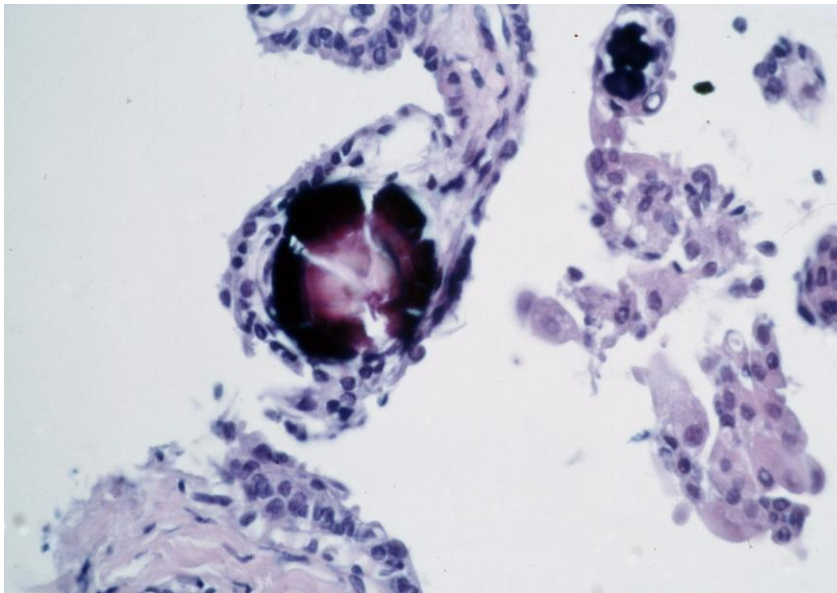


Fig.13- Cuerpos de Psamomas. (Lab. Dr. Severino Rey)

**Características nucleares:** Los núcleos están aumentados de tamaño, son mas ovals que en las células foliculares normales, tienden a agruparse y sobreponerse. Tienen una apariencia clara, vacía, como vidrio esmerilado “ground-glass”. Un gran porcentaje de los núcleos presentan la típica hendidura en el eje mayor del núcleo (que representa pliegues de la membrana) y la presencia de vacuola intranuclear. Algunas células tienen pequeño nucleolo adyacente a la membrana nuclear. Es característica la pérdida de la polaridad nuclear.

La claridad de los núcleos es rara verla en frotis citológicos. Esta característica nuclear se ve focalmente en tiroiditis linfocítica crónica, enfermedad de Graves y adenoma folicular.

Un hallazgo de gran valor en el diagnóstico del carcinoma papilar es la presencia de cuerpos de Psamomas, que son células epiteliales necróticas que se calcifican en forma lamelar típica. La sola presencia de los cuerpos de psamomas no hace el diagnóstico, pero sí pone en alerta al patólogo sobre la posibilidad de cáncer papilar. Es frecuente encontrarlos en áreas fibroescleróticas intratumorales y en zonas de reacción inflamatoria linfocítica peri tumoral. Es muy importante diferenciar los cuerpos de Psamomas de estructuras Psamoma-like que se ven en el espesor del coloide denso.

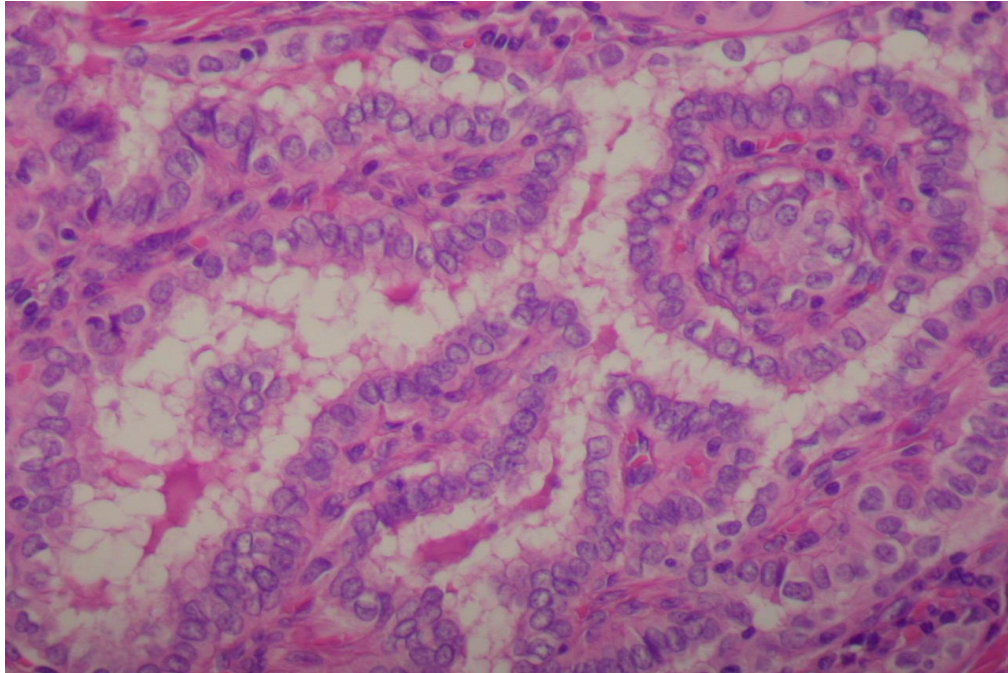


Fig.14 Carcinoma Papilar convencional. Observe la claridad y sobreposición de los núcleos. (Lab. Dr.Severino Rey)

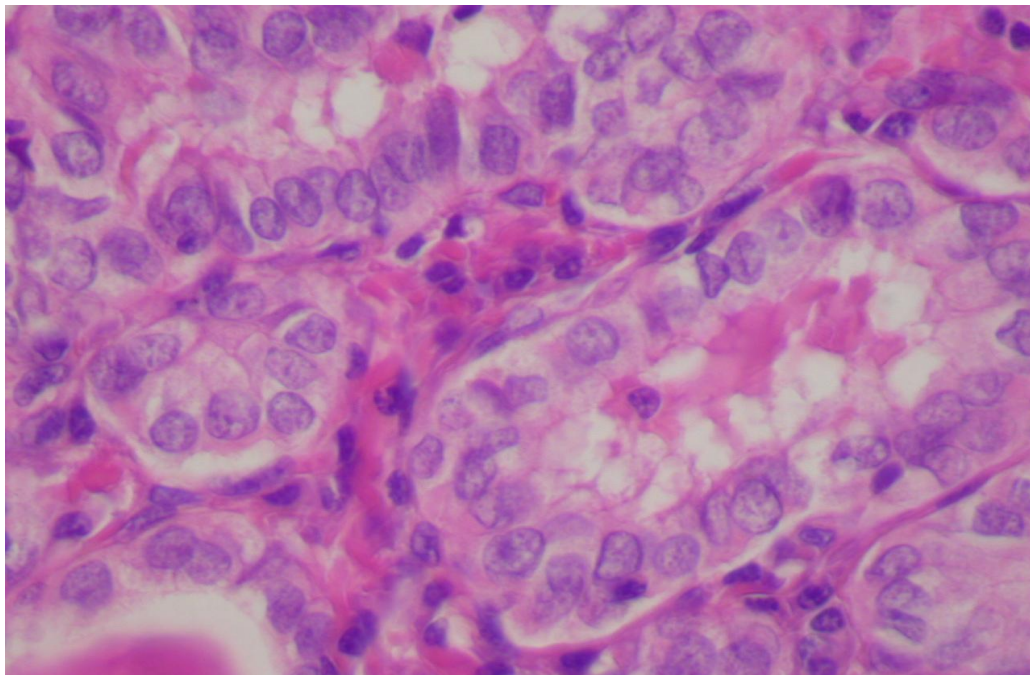


Fig. 15. Carcinoma Papilar Variante folicular. (Lab. Dr. Severino Rey)



## **Variantes histológicas de Carcinoma Papilar.**

- 1- Clásico o convencional.
- 2- Variante folicular
- 3- Encapsulado
- 4- Variante células altas.
- 5- Variante células columnares.
- 6- Variante células oncocíticas (células de Hurtle).
- 7- Variante esclerosante difuso.
- 8- Variante sólido/trabecular.
- 9- Variante células claras.
- 10- Variante oncocítico
- 11- Variante oncocítico con estroma linfoide.
- 12- Microcarcinoma
- 13- Macrofolicular.
- 14- Con estroma fascitis nodular-like.

Cuando examinamos histológicamente un carcinoma papilar tiroideo podemos encontrar varios patrones arquitecturales de crecimiento, que se pueden presentar focalmente o ser predominantes. Por ejemplo.

- 1- Patrón de crecimiento papilar, folicular, sólido, trabecular, organoide o mixto.
- 2- Cambios quísticos predominantes o focales.
- 3- Fibrosis intratumoral.
- 4- Folículos tiroideos elongados, irregulares. Es frecuente encontrar protrusiones papilares intrafoliculares.
- 5- Presencia de metaplasia escamosa.

## **VARIEDAD FOLICULAR DEL CÁNCER PAPILAR DEL TIROIDES.**

Se define sobre la base de las características citológicas y a diferencia del carcinoma folicular no requiere demostrar invasión capsular o vascular para establecer un diagnóstico de malignidad.

Representa aproximadamente el 12-15% de todos los carcinomas papilares. En nuestro estudio representó el 10% de todos los carcinomas papilares.

Estos carcinomas están compuestos totalmente o en su mayoría por folículos tiroideos, que presentan distorsión de la arquitectura como disrupción de la membrana basal, visible con tinción de PAS, fusión de folículos con desarrollo de masas celulares sólidas y laminas fenestradas y frecuente formación de trabéculas invasoras. No es raro encontrar papilas abortivas. Es imprescindible reconocer las alteraciones nucleares típicas del carcinoma papilar para establecer el diagnóstico.

El comportamiento biológico de esta variante histológica es muy similar al tipo clásico de carcinoma papilar, pero las metástasis nodales presentan mayor cantidad de estructuras papilares.

La lobectomía es curativa en la mayoría de los carcinomas localizados.

## **VARIANTE MACROFOLICULAR.**

Se caracteriza por la presencia de folículos grandes y dilatados, que tienen mayor actividad secretora. Muchas veces recuerda un bocio hiperplástico. Es necesario reconocer las características nucleares del carcinoma papilar en las células foliculares para el diagnóstico. El comportamiento biológico es similar a la variante clásica.

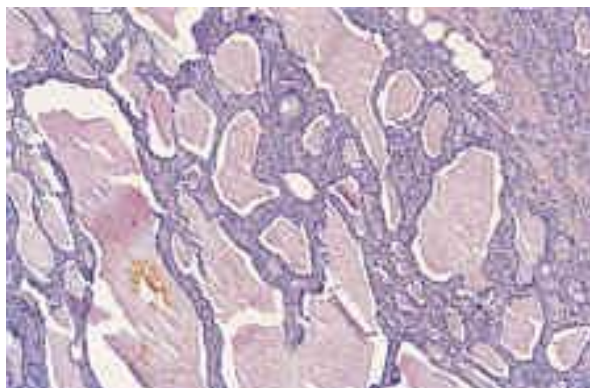


Fig. 16. Carcinoma Papilar Macrofollicular

### **VARIANTE DIFUSA (MULTINODULAR).**

Es una variante rara. El patrón de crecimiento histológico puede ser cualquiera, aunque la forma clásica es la más frecuente. El compromiso del tiroides es multifocal, ya sea comprometiendo en varios focos un solo lóbulo o a ambos.

### **VARIANTE ESCLEROSANTE DIFUSO.**

La característica más importante de esta variante es la presencia de abundante esclerosis densa y fibrosis que atrapa nidos sólidos de tejido tumoral. Es también llamativa la extensa metaplasia escamosa, presencia de abundantes cuerpos de psamomas e infiltrado inflamatorio crónico con predominio linfocítico del estroma. El compromiso de la glándula es extenso y difuso.

Esta variante es agresiva en su comportamiento biológico, con desarrollo temprano de metástasis linfáticas, pulmonares y cerebrales. La sobrevida es mucho menor que la variante clásica.

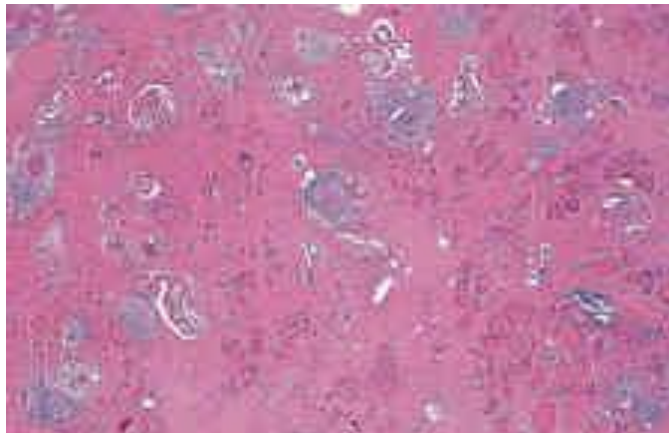


Fig.17. Carcinoma Papilar Esclerosante Difuso.

### **VARIANTE ONCOCITICA (OXIFILICA, CELULAS DE HURTHLE).**

Esta variante puede tener patrón de crecimiento papilar, folicular o la combinación de ellas. Puede ser encapsulado o infiltrativo. Este tumor mantiene las características nucleares del carcinoma pero lo que lo distingue es el citoplasma, que es abundante, granular y oxifílico. Cuando el tumor adopta el patrón de crecimiento papilar, es llamativa la presencia de infiltrado linfocítico en el eje papilar, dándole el aspecto de tumor de Warthin de la glándula salival. Hay que recordar que la variante Warthin-like del carcinoma papilar expresa RET/PTC.

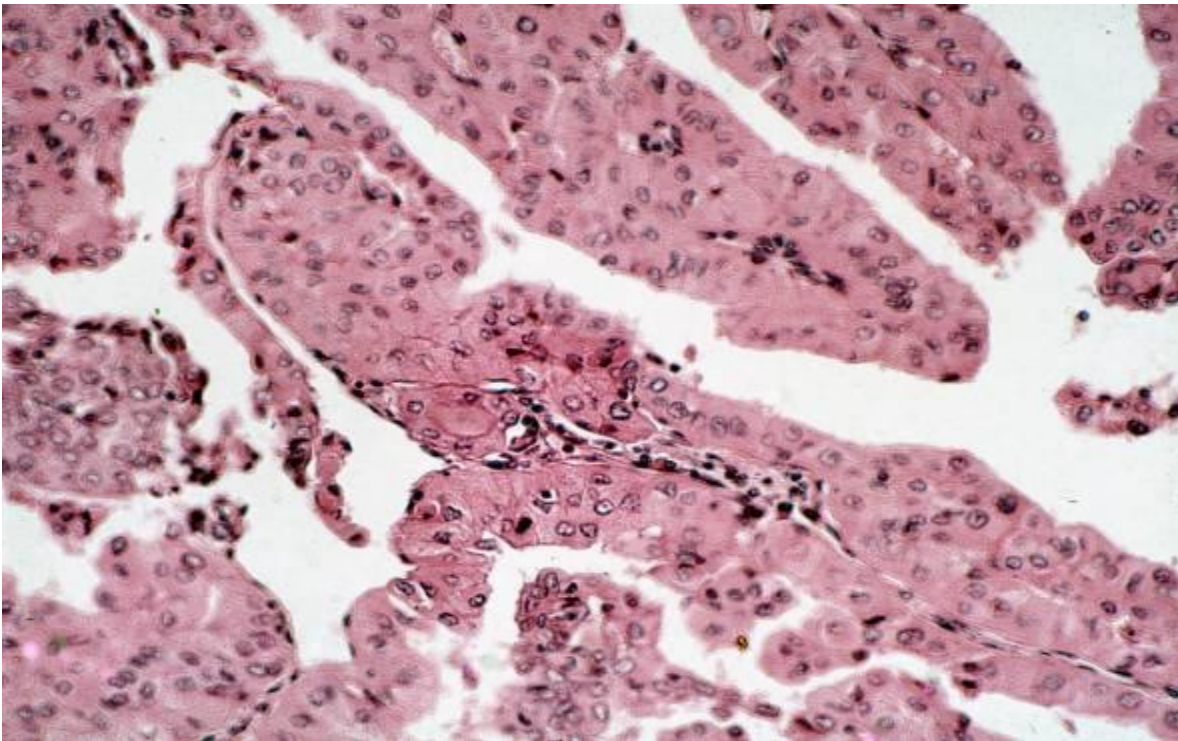


Fig.18- Carcinoma Papilar Oncocítico. Note el abundante citoplasma eosinófilo granular. (Lab. Dr. S. Rey)

### **VARIANTE CELULAS ALTAS Y COLUMNARES.**

Hawk originalmente describió estas variantes de carcinoma papilar en 1968 y luego junto a Hazard llegaron a documentar 18 casos.

Es más frecuente en pacientes ancianos, con fuerte predilección por los hombres. Con frecuencia son lesiones grandes (> 5 cm.)

Los tumores de células altas se caracterizan porque las papilas están tapizadas por una única capa de células altas (la altura es el doble del ancho) que tienen abundante citoplasma acidofílico casi oncocítico. Ultraestructuralmente se reconoce un incremento del número de mitocondrias. Estas características deben estar presentes en más de la mitad del tumor para ser catalogado como tal. Por lo general, los frotis citológicos son muy celulares, con células elongadas de citoplasma oncocítico. Faltan las hendiduras nucleares y el típico aspecto claro del núcleo. Se observa abundante infiltrado linfocítico estromal y algunos casos tienen colección de neutrófilos en el citoplasma de las células neoplásicas.

El carcinoma papilar de células altas es positivo para Tiroglobulina, citoqueratina 19 y negativo para calcitonina. Sin embargo, estos tumores han demostrado más fuerte positividad al CD15 (Deum-1) y EMA que el carcinoma papilar clásico. Ruter ha demostrado incrementada frecuencia de mutaciones en el p53 comparado con la variante clásica (61% vs. 11%)

En este tumor hay mayor expresión del oncogen c-net. Es característico su comportamiento clínico muy agresivo y al momento del diagnóstico es frecuente encontrar extensión extratiroidea.

El diagnóstico diferencial incluye: el carcinoma papilar warthin-like, el carcinoma papilar oncocítico, el carcinoma medular oncocítico

La variante columnar tiene marcada estratificación nuclear y el citoplasma es claro. El MIB - 1 es alto. El comportamiento biológico es agresivo, excepto para la variante columnar encapsulada.

Rara vez coexisten la variante columnar y células altas juntas.



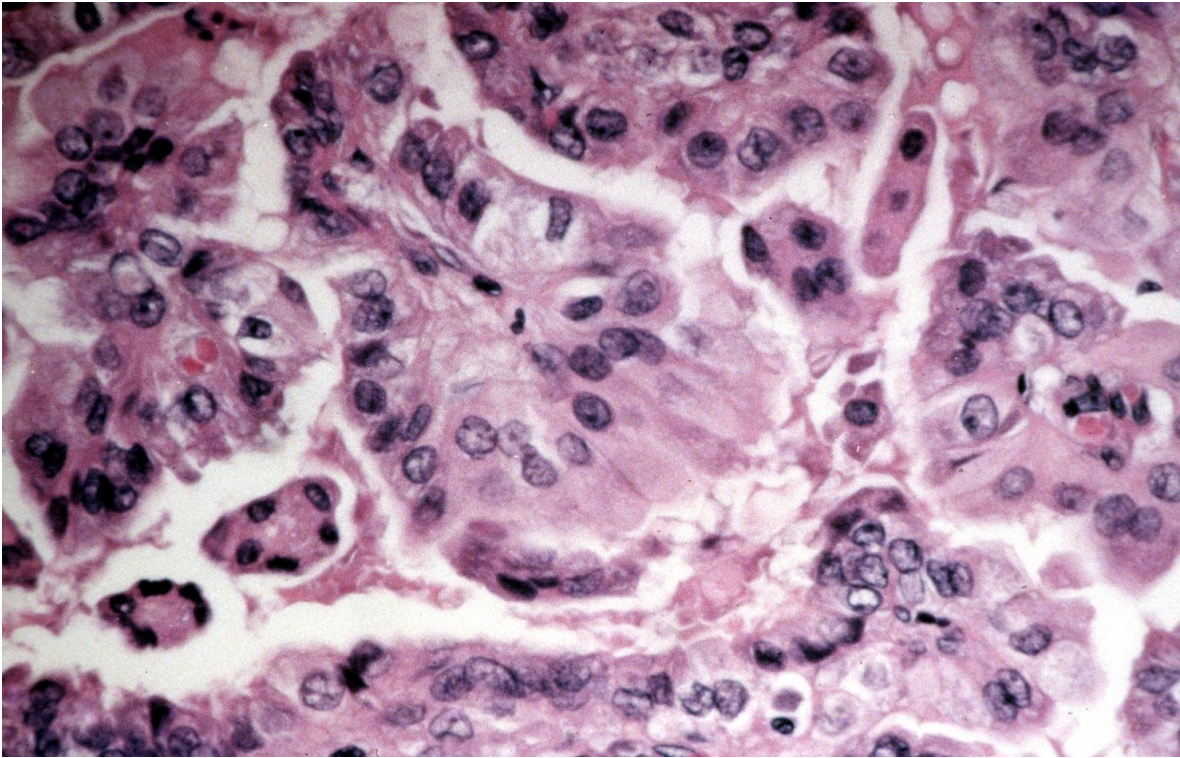


Fig. 19. Carcinoma Papilar de Células Altas. Note las alteraciones nucleares características y la abundancia de citoplasma (doble de la altura que del ancho) (Lab. Dr. Severino Rey)

### **VARIANTE FASCITIS -LIKE**

Hasta la fecha hay solo 9 casos reportados en la literatura médica.

En esta variante el estroma es marcadamente reactivo, lo que es frecuente en biopsias intraoperatorias y en PAAF diagnosticar fibromatosis, fascitis nodular o cualquier otra proliferación estromal. El estroma está formado por células fusadas y estrelladas que hacia la periferia del nódulo se disponen en fascículos. El componente epitelial tumoral queda atrapado en el estroma, siendo a veces muy difícil su interpretación.

El curso clínico es indolente.

### **VARIANTE CRIBIFORME- MORULAR.**

Este patrón tumoral en su gran mayoría es esporádico, aunque puede ser genéticamente determinado por mutaciones en el gen APC y reordenamiento del RET/PTC. Es un tumor raro, más frecuente en mujeres jóvenes.

Puede ser único o múltiple. Se caracteriza por crecimiento tumoral en Cribas con escaso estroma fibrovascular y frecuente metaplasia morular.

Las células son cúbicas o altas, con citoplasma eosinófilo y núcleos hipercromáticos con pseudoestratificación. Algunos núcleos son pálidos y con pliegues y seudoinclusiones. Hay inmunoreactividad para Citoqueratinas de alto peso molecular, Vimentina, Tiroglobulina y EMA.

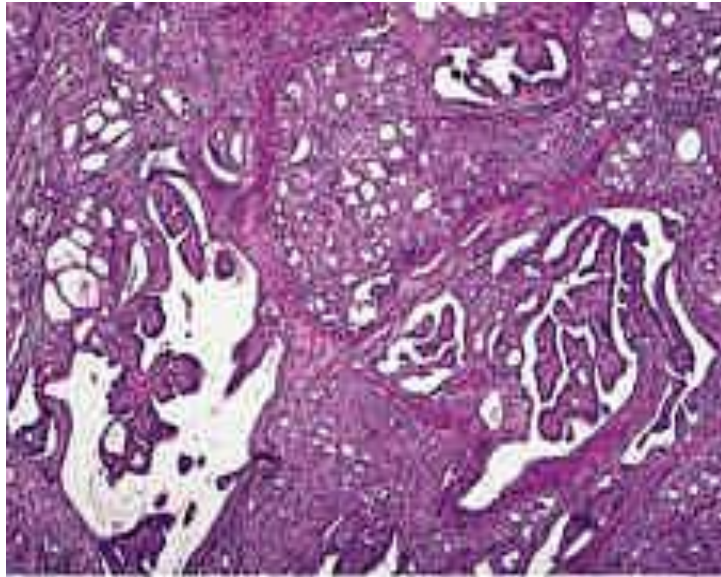


Fig. 20. Carcinoma Papilar Morular.

### **VARIANTE ENCAPSULADA DE CARCINOMA PAPILAR.**

Generalmente se presenta como un nódulo único que mantiene las características nucleares y arquitecturales del carcinoma papilar pero está enteramente rodeado por una capsula fibroconectiva completa. Al igual que en el carcinoma folicular del tiroides puede haber evidencia de permeación vascular-linfática y capsular.

Para establecer el diagnóstico es imprescindible reconocer ampliamente las características nucleares del carcinoma papilar.

Este tumor constituye para el patólogo una frecuente fuente de confusión, lo que ha llevado a algunos no considerarla una variante separada. En esta variedad de carcinoma, las características nucleares frecuentemente no se presentan todo lo extensamente necesario como para hacer un diagnóstico definitivo. Es por esto que se han propuesto dos categorías.

- 1- Para lesiones teniendo obvias alteraciones nucleares: se le denomina carcinoma papilar variante folicular independientemente del estado de la cápsula.

2- Para lesiones con cuestionables cambios nucleares.

2A- Carcinoma bien diferenciado, NOS. Si hay definida invasión vascular.

2B- Tumor bien diferenciado de potencial maligno incierto si la invasión capsular es cuestionable o no existe.

### VARIANTE WARTHIN LIKE.

Es un tumor raro, que predomina en mujeres de edad avanzada.

Se reconocen papilas intraquísticas y folículos revestidos por células poligonales grandes con abundante citoplasma eosinófilo granular.

Los núcleos son ligeramente pleomórficos, con cromatina hipodensa, pliegues y Seudoinclusiones

El estroma muestra infiltrado denso de linfocitos B/T, células plasmáticas y células de Langerhans

Se ha planteado asociación con virus Epstein Barr.

Tiene pronóstico favorable

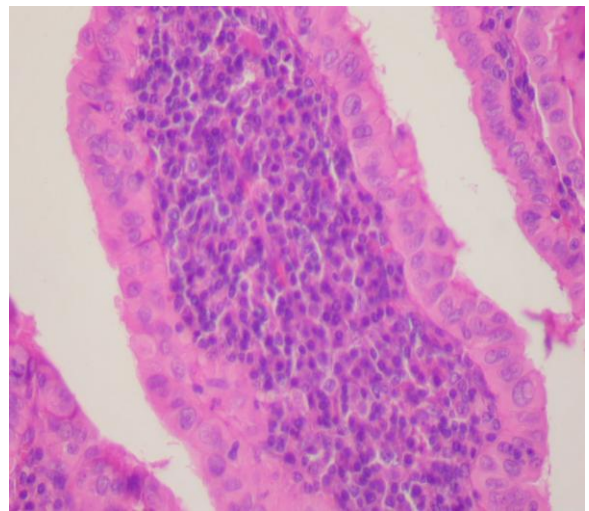
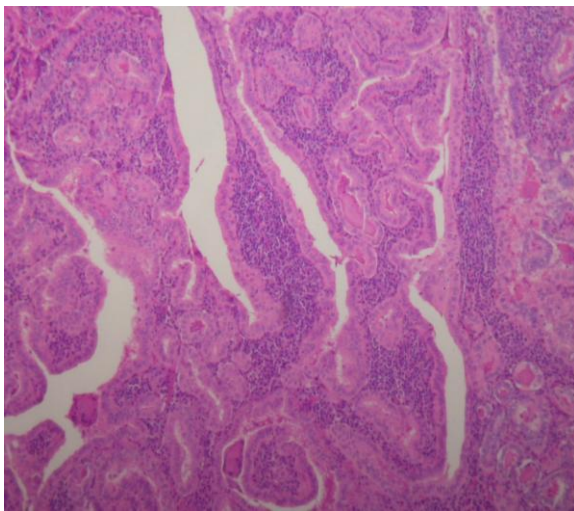


Fig. 21-22. Carcinoma Papilar Warthin-like. Observe las papilas con abundante infiltrado Linfocítico.  
(Lab. Dr. Severino Rey)



## MICROCARCINOMA PAPILAR.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el microcarcinoma papilar es definido como aquel carcinoma papilar que mide hasta 1 cm. Por lo general tiene forma estrellada. Es extremadamente común como hallazgo incidental (encontrado en casi el 30% de las glándulas tiroideas extraídas por lesiones benignas como malignas y en estudios de autopsias) o como metástasis linfática cervical hasta en el 11% de los pacientes. El diámetro promedio en varias series es de 5 mm.

Este tumor es mas frecuente en hombres que en mujeres. Por su tamaño, muchas veces no son identificados macroscópicamente y requieren de múltiples secciones con intervalos entre 1-3 mm. Tiene comportamiento indolente (hasta en el 35% de los casos) y excelente pronóstico.

Recientemente Lupoli y Col. han reportado siete (7) casos de microcarcinoma papilar familiar, de los cuales cinco eran tumores multifocales y con extensa permeación vascular. Tres de estos casos tuvieron recurrencia local y uno de ellos murió de metástasis pulmonar.



Fig. 23. Lóbulo tiroideo resecado por Hiperplasia nodular coloidea. Nótese un pequeño nódulo blanquecino de Aproximadamente 5 mm, que correspondió a un microcarcinoma papilar. (Lab. Dr. Severino Rey)

## **VARIANTE CELULAS CLARAS.**

Tanto en la variante clásica (papilar) como en la folicular del carcinoma papilar puede observarse que un alto porcentaje de la población neoplásica está compuesta de células claras con mucina intra y extracelular (azul alcian positivo). Con frecuencia la arquitectura papilar o folicular está conservada. Es importante reconocer las características típicas nucleares del carcinoma papilar. Encontrar metástasis de esta variante en sitios extratiroideos resulta de difícil interpretación por la posibilidad de tratarse de origen renal (variante células claras del cáncer de riñón) y es necesario realizar técnica de inmunohistoquímica con tiroglobulina para demostrar origen tiroideo de las células claras.

Existe una variante que representa la mezcla de carcinoma papilar y carcinoma medular. En estos tumores, el componente papilar es minoritario (menos del 25%) Aunque el componente medular y papilar están íntimamente mezclados, cada componente puede ser identificado por su arquitectura y características nucleares. Las células que tienen núcleos grandes y claros son reactivas para tiroglobulina y negativas para calcitonina, mientras las células redondas a ovals con cromatina grumosa fina presentan inmunoreactividad para calcitonina y negativa para tiroglobulina, pero ambas poblaciones celulares son positivas para TTF1.

## **METASTASIS DEL CARCINOMA PAPILAR.**

La extensión hacia los tejidos blandos del cuello del carcinoma papilar se presenta en el 25% de los casos, llegando a comprometer hasta la(s) glándula(s) paratiroideas. El sitio más frecuente de metástasis es hacia los linfonodos regionales y muchas veces es la forma de presentación clínica. No es raro encontrar un linfonodo metastático con cambios quísticos que puede ser palpado en el examen físico. El carcinoma papilar tiene marcada predilección por la ruta linfática para metastizar pero en pocas ocasiones utiliza la vía vascular sanguínea y metástasis pulmonares y óseas pueden desarrollarse. Las metástasis pulmonares por lo general tienen un patrón micronodular.

En nuestra casuística hemos encontrado metástasis de carcinoma papilar en un paciente en la tráquea y en otro en la piel del brazo (tiroglobulina +).

## ESTUDIOS ESPECIALES E INMUNOHISTOQUÍMICO.

### **GALECTINA – 3**

- Galectina – 3 es una molécula de adhesión celular, no integrina con un peso molecular estimado entre 26200 y 30300 kD.
- Tiene Rol en diferentes procesos biológicos: regulación del crecimiento celular, adhesión, inflamación, inhibición de la apoptosis y transformación y progresión maligna en ciertos tipos celulares
- Se expresa en macrófagos, neutrófilos, células cebadas y células de Langerhans.
- Las observaciones publicadas permiten establecer que la expresión de galectina – 3 es un fenotipo asociado con transformación maligna y potencial metastático
- Reportes recientes han demostrado sobreexpresión en casi 100% de los carcinomas no medulares
- Adenomas foliculares e hiperplasias nodulares han sido negativos
- Tinción focal en lesiones foliculares limítrofes y células foliculares en zonas de inflamación intensa.

### **ONCOGEN RET**

- Proto-oncogen Ret (c-ret) se localiza en la región pericentromérica del cromosoma 10q11.2
- 20 exones y más de 60 kb de DNA genómico
- Codifica una glicoproteína receptor de membrana
- Dominio extracelular con una región adyacente a la membrana rica en cisteína y una zona homóloga a caderinar.
- Dominio citoplasmático con actividad de tirosina kinasa.
- Ligandos pertenecen a una familia de factores neurotróficos derivado de células Gliales (GDNF, neurturina, persephina, artemina)
- GDNF se une a receptor de membrana (GDNFá) y forman complejo trimérico con Ret
- Ret opera como traductor de señales intracelular
- Rol en embriogénesis, puede ser regulador de la migración, proliferación y diferenciación de los neuroblastos derivados de la cresta neural.
- En condiciones normales se expresa en células derivadas de la cresta neural, incluyendo los ganglios sensoriales y entéricos y las células C del tiroides
- Se expresa en carcinoma medular, neuroblastoma, ganglioneuroma y feocromocitoma.
- Mutaciones puntuales activantes se observan en 50% a 85% de los carcinomas medulares (MEN 2)
- Mutaciones inactivantes podrían estar implicadas en algunas formas de la Enfermedad de Hirschprung.

## ONCOGEN RET.

- En el Carcinoma papilar se observa activación del proto-oncogen mediante reordenamiento génico
- Fusión del dominio tirosina kinasa del Ret con la región 5' terminal de varios genes heterólogos
- Origina genes quiméricos Ret/PTC
- A la fecha se han reportado 15 formas quiméricas que involucran 10 genes diferentes
- En tumores humanos los reordenamientos del Ret están restringidos a la glándula tiroidea y son considerados específicos del Carcinoma papilar.

## ONCOGEN RET

- Los reordenamientos Ret/PTC son frecuentes entre pacientes que desarrollan tumores tiroideos después de radioterapia
- Altamente prevalentes en Carcinomas papilares epidémicos en Bielorrusia
- Más frecuentes Ret/PTC 1 y Ret/PTC 3
- Sólo Ret/PTC 1, Ret/PTC 2, Ret/PTC 3 y ELKS/Ret han sido identificados en Carcinomas papilares esporádicos.

## TUMOROGÉNESIS Y RET.

- Genes quiméricos determinan la producción de una proteína de fusión, que incluye el dominio de TK, capaz de formar dímeros y autofosforilarse espontáneamente
- Activación independiente del ligando
- La ausencia del dominio de trasmembrana de la oncoproteína quimérica altera su localización y distribución en el citoplasma y permite su interacción con sustratos inusuales.
- Ret/PTC actuaría como oncogen dominante
- En ensayos de transfección en cultivos de células epiteliales tiroideas induce proliferación celular independiente de tirotrópina y cambios nucleares típicos de Carcinomas papilares del tiroides.
- Ret/PTC 1 alteraría la expresión fenotípica de la célula epitelial tiroidea mediante desregulación del mRNA y de la proteína del factor de transcripción tiroidea PAX 8
- Ret/PTC 1 alteraría la función del factor de transcripción TTF 1

## TUMOROGÉNESIS Y RET

- Genes heterólogos podrían influir en el proceso de tumorigénesis inducida por Ret/PTC
- Posibles mecanismos incluyen haploinsuficiencia y heteromerización
- Reordenamiento sería un evento precoz en la génesis tumoral
- No tendría efecto carcinogénico potente y requiere de otras alteraciones genéticas para determinar un crecimiento tumoral agresivo.

## RET/PTC

- La frecuencia de activación en Carcinoma papilar varía según las distintas series entre 0 y 87%
- Existen anticuerpos disponibles contra la región tirosina kinasa de la oncoproteína quimérica para material incluido en parafina
- Falta de inmunoreactividad se correlaciona con ausencia de reordenamiento
- Los cambios moleculares específicos sólo pueden ser evaluados con RT-PC.

## RET/PTC.

- La frecuencia de activación en Carcinoma papilar varía según las distintas series entre 0 y 87%
- No se ha demostrado correlación con marcadores clínico-patológicos de mayor morbilidad
- Sin embargo diferentes tipos de reordenamiento se asocian a potencial oncogénico variable
- Ret/PTC 1 en tumores indolentes pequeños o microcarcinomas
- Ret/PTC 3 en Carcinomas papilares de Chernobyl, de latencia corta, curso agresivo, mayor tamaño, extensión extratiroidea y variedad sólido.

## **RET/PTC.**

- Se han reportado reordenamientos Ret/PTC en tumores papilares oncocíticos y recientemente en algunos Adenomas trabeculares hialinizantes, lo que plantea la posibilidad de que algunas de estas lesiones correspondan a carcinomas papilares
- Ret/PTC como marcador podría tener aplicación en el diagnóstico de lesiones tiroideas limítrofes, evaluación preoperatoria de aspirados tiroideos y en el seguimiento de pacientes con Carcinoma papilar.

**INMUNOHISTOQUÍMICA:** Los carcinomas papilares del tiroides son inmunoreactivos para.

- CITOQUERATINAS
- TIROGLOBULINA
- FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN TIROIDEO (TTF-1)

## **CITOQUERATINA**

- CK 19 es una queratina ácida de bajo peso molecular (40 kD), codificada por un gen en el cromosoma 17
- Se expresa en varios epitelios simples y en forma focal o restringida a las células basales en los epitelios estratificados
- Sería de utilidad en el diagnóstico diferencial de la variedad folicular del carcinoma papilar del tiroides.
- Se observa tinción citoplasmática difusa en el 66% de los carcinomas papilares

## **CITOQUERATINAS**

- La tinción es intensa en las zonas con alteraciones nucleares características y moderadas a intensa en el resto del tumor
- Ocasionalmente puede observarse expresión focal intensa en áreas de degeneración en nódulos de hiperplasia folicular o parénquima normal
- Se observa tinción focal débil en Tiroiditis de Hashimoto
- No se expresaría en Adenomas foliculares, pero se ha descrito tinción focal en Carcinomas foliculares.
- Las citoqueratinas son demostradas en el 70-75% de los carcinomas anaplásicos usando anticuerpos AE1/AE3, 34BETAH11 y CAM5.2, mientras

aproximadamente el 30% exhibe reactividad con 34BETAE12.

- Los carcinomas pobremente diferenciados muestran positividad en el 100% de los casos con anticuerpos de amplio espectro de citoqueratinas.

A continuación detallamos los tipos de citoqueratinas expresadas en el carcinoma papilar del tiroides.

<u>Tipo de Citoqueratina.</u>	<u>% de los carcinoma papilares.</u>
8	100%
18	100%
7	100%
19	98%
1, 5, 10,11, y 14	97%
5 y 6	68%
17	40%
13	30%
20	26%
14	11%
4	2.4%
19	> 85% (las estadísticas varían según las Series).

**La Vimentina** es co-expresada con las citoqueratinas en la vasta mayoría del tiroides normal y neoplásico. Según lo reportado por Miettinen, los carcinomas papilares y foliculares expresan Vimentina en más del 50% de las células tumorales. La positividad de la Vimentina ha sido reportada en casi el 94% de los carcinomas anaplásicos del tiroides.

Los carcinomas tiroideos no medulares son generalmente negativos para el **Antígeno Carcinoembrionario (CEA)**. Aunque se ha reportado positividad en 10 carcinomas papilares según la serie descrita por Dasovic-Knezevic.

**La proteína S-100** ha demostrado positividad en el 100% de los carcinomas papilares del tiroides y 75% de los carcinomas foliculares (según series de Mc Laren y Cossar). En nuestra experiencia se le solicitó inmunotinción con S-100 a dos carcinomas papilares clásicos (por razones académicas) y ambos mostraron positividad fuerte en la inmensa mayoría de las células tumorales.

**TTF-1:** Es un factor de transcripción que es expresado en el tiroides, diencéfalo y pulmón. El TTF-1 regula la expresión de tiroxidasas y genes de TGB en el tiroides. En el pulmón el TTF-1 juega un papel muy importante en la expresión específica de las proteínas surfactantes A, B y C y en las células Claras. El TTF-1 es positivo en más del 95% de los carcinomas papilares, 100% de los carcinomas foliculares, 25% de los tumores de Hurtle, 100% de los carcinomas insulares y 90% de los carcinomas medulares. Los carcinomas anaplásicos son negativos para el TTF-1.

En el pulmón, el TTF-1 ha sido reportado positivo en el 75% de los adenocarcinomas, en el 10% en los carcinomas escamosos, 26% de los carcinomas de células grandes y casi en el 75% de los carcinomas neuroendocrinos, 94% de los carcinomas de células pequeñas del pulmón. Por lo tanto cuando examinamos una biopsia de una metástasis el TTF-1 solo no permite hacer el diagnóstico de origen tiroideo y se hace necesario complementar con TGB, etc.

### **GLICOPROTEÍNAS**

- Se observa expresión de CD 57 y CD 15 en un elevado porcentaje de Carcinomas papilares
- Están presentes focalmente en Adenomas foliculares
- La expresión en carcinomas papilares estaría relacionada a un cambio en la expresión de glicoproteínas por la célula tumoral

**TIROGLOBULINA:** La positividad de esta inmunotinción en carcinomas del tiroides depende del grado de diferenciación del tumor y el subtipo histológico. Por lo general los carcinomas pobremente diferenciados expresan menos tiroglobulina que los mejores diferenciados. También el nivel de tiroglobulina mRNA es más bajo en los carcinomas poco diferenciados.

La inmunoreactividad para tiroglobulina (TGB) está presente en casi el 95% de los carcinomas papilares y foliculares del tiroides. Esta inmunotinción es también expresada en lesiones metastásicas, por lo que es de gran utilidad para establecer el origen de las metástasis. Las células foliculares en los carcinomas papilares y foliculares por lo general expresan positividad en forma difusa y uniforme aunque otras la expresan focal apical o basal. En biopsias muy pequeñas, la ausencia de inmunoreactividad para TGB no excluye la posibilidad de origen tiroideo en sitio metastático.

En muy raros tumores no tiroideos se ha descrito positividad de la TGB.

Los carcinomas pobremente diferenciados (con patrón Insular) son usualmente positivos para la TGB tanto en el coloide y en las células neoplásicas. Por otra parte, los carcinomas



anaplásicos (indiferenciados) del tiroides son casi siempre negativos para la TGB, aunque el Dr. Ordóñez ha reportado en su casuística que cerca del 15.6% de estos tumores tienen positividad focal. En nuestra experiencia en solo 2 casos (de 8 examinados) de carcinoma indiferenciado había positividad débil en menos del 5 % de las células neoplásicas.

### **HBME – 1**

- HBME – 1 es un anticuerpo monoclonal dirigido contra un epítoto desconocido presente en las células mesoteliales
- Varios estudios han demostrado su utilidad como marcador de tumores tiroideos malignos derivados del epitelio folicular
- Se observa en el 55% de los carcinomas papilares tiroideos
- No se ha demostrado inmunoreactividad en nódulos hiperplástico y adenomas foliculares
- Sería indicador de malignidad, pero no específico de fenotipo papilar

### **PRONOSTICO.**

El pronóstico del carcinoma papilar es excelente. La sobrevida a los 10 años es alrededor del 90% y alcanza el 97 % en pacientes jóvenes. Las variantes de células altas y columnar tienen peor pronóstico que la forma convencional. Los factores que influyen directamente en el pronóstico del carcinoma papilar son: La edad avanzada (casi todas las muertes por el carcinoma ocurren en pacientes mayores de 40 años), el tamaño tumoral, la extensión extratiroidea, metástasis a distancia (sobre todo cuando se alojan en el pulmón empeoran drásticamente el pronóstico, mayor a cuando también se observan en otros sitios), multicentricidad, historia previa de radiaciones en el cuello, focos de tumor pobre o poco diferenciado, así como metaplasia escamosa, extensa invasión vascular y que la cirugía haya sido incompleta,

El grado histológico tiene poco valor ya que la inmensa mayoría de los tumores papilares son bien diferenciados.

Los tumores que muestran reactividad para EMA y Leu-M1 están asociados con curso clínico más agresivo. En nuestro laboratorio se les hizo seguimiento a 2 pacientes con carcinoma papilar positivos a EMA y Leu-M1 y ambas presentaron metástasis pulmonares, y en una además a múltiples linfonodos cervicales y mediastinales. Fallecieron a los 4,5 y 3 años después de haber sido diagnosticadas respectivamente.

Hay estudios publicados que relacionan la aneuploidia tumoral con el comportamiento clínico más agresivo en carcinomas papilares del tiroides.

La expresión de pRB (proteína RB) a niveles altos por el tumor se ha relacionado con mayor probabilidad de recurrencia tumoral.

El tratamiento debe considerar cuánto tiroides debemos resear, cuáles son las indicaciones de disección ganglionar, qué tan extensa debe ser y qué terapia posterior se debe administrar. Todos los anteriores aspectos, teniendo en cuenta el riesgo del paciente. Los principales argumentos académicos en EUA son si realiza una tiroidectomía total o no. Lo que si queda claro es que la cirugía es la elección.

Al analizar cada procedimiento debemos considerar en qué grupo de riesgo está el paciente, resultados de imágenes y de la PAAF. Los médicos que favorecen la tiroidectomía total argumentan que el cáncer papilar es una enfermedad multifocal, lo que es cierto, pero los focos son microscópicos en su gran mayoría. El yodoradiactivo es más eficaz después de una tiroidectomía total, eso también es verdad, pero no se necesita si tenemos una mortalidad del 1%. La tiroglobulina es un marcador para recurrencias, que serviría sólo en la ausencia total de tejido tiroideo, pero cabe preguntarse para qué buscar recurrencia si se tiene una sobrevida de 99% y si se tiene una recurrencia, ésta es curable.

Aquellos que argumentan en contra del uso de la tiroidectomía total plantean que el pronóstico para la gran mayoría de los cánceres de tiroides es excelente. Pero, el punto más importante es que los grupos de alto riesgo están bien definidos. En un análisis reciente, ninguna recidiva local podría haber sido prevenida por una tiroidectomía total. Una recidiva local ocurre en el lecho del cáncer removido, no en el lóbulo contralateral. En caso del carcinoma papilar multifocal microscópico no tiene importancia clínica y con el uso del radioyodo y ablación del tejido tiroideo post cirugía puede ayudar.

En nuestra experiencia profesional con el grupo de cirujanos del equipo multidisciplinario, la tiroidectomía total fue el procedimiento de elección cuando se tenía un diagnóstico previo por PAAF de carcinoma papilar. Personalmente apoyo el criterio de la tiroidectomía total cuando hay un carcinoma papilar o se trata de un paciente dentro del grupo de alto riesgo.

Existen datos muy recientes basados en grandes series retrospectivas, que indican que no existen diferencias importantes en el resultado final entre la tiroidectomía total y la tiroidectomía parcial. Al final lo que gobierna el resultado no es el tipo de cirugía que hagamos sino la categoría de riesgo del paciente.

Existen varias clasificaciones del riesgo, a mí personalmente prefiero la que sigue el Memorial Sloan Kettering, que recoge tres grupos de riesgo

### **Bajo riesgo:**

Lo tienen el 43 % de los pacientes, la sobrevida a los 20 años es el 100%. Los pacientes tienen menos de 45 años, el tumor es papilar, sin extensión extraglandular. No tienen metástasis. El tamaño del tumor oscila entre 1.5-2.0cm.

**Alto riesgo:**

Lo tienen el 22% de los pacientes. El 57% de superviven a los 20 años. El paciente tiene 45 años o más. El tumor es folicular, hay metástasis y extensión extraglandular.

**Riesgo intermedio:**

Lo tienen el 33% de los pacientes. La superviven es del 90-95% a los 20 años. Se subdivide en dos grupos.

- A) Los que tienen < 45 años, el tumor es folicular con metástasis y extensión extraglandular. El tumor es > 4 cm.
- B) Los que tienen 45 años o más, el tumor es papilar sin metástasis ni extensión extraglandular y el tumor es > a 4 cm.

La nodulectomía no es una terapia recomendada para tratar el cáncer papilar del tiroides.

**Clasificación por etapas del carcinoma papilar o folicular de tiroides (o cáncer de tiroides diferenciado) TNM.**

Las personas más jóvenes tienen menores probabilidades de morir a causa del cáncer tiroideo diferenciado (papilar o folicular). Los agrupamientos por etapas TNM para los carcinomas papilares y foliculares toman en cuenta este hecho; por lo tanto, todas las personas menores de 45 años con cáncer papilar de tiroides, por ejemplo, tienen etapa I si no tienen propagación a distancia y etapa II si tienen metástasis a distancia fuera del cuello y los ganglios linfáticos del mediastino superior.

**Pacientes menores de 45 años**

**Etapla I: cualquier T, cualquier N, M0:** el cáncer puede ser de cualquier tamaño y podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos. No se ha propagado a áreas distantes.

**Etapla II: cualquier T, cualquier N, M1:** el cáncer puede ser de cualquier tamaño y podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos. Se ha propagado a áreas distantes.

**Pacientes de 45 años o más**

**Etapla I: T1, N0, M0:** el cáncer mide menos de 2 cm y no se ha propagado a los ganglios linfáticos o a áreas distantes.

**Etapla II: T2, N0, M0:** el cáncer mide de 2 a 4 cm y no se ha propagado a los ganglios linfáticos o áreas distantes.

**Etapa III: T1-3, N0-N1a, M0:** El cáncer mide más de 4 cm o ha crecido un poco fuera de la glándula tiroides, pero no se ha propagado a los ganglios linfáticos o áreas distantes; o es de cualquier tamaño y se ha propagado a los ganglios locales del cuello, pero no a las áreas distantes.

**Etapa IVA: T1-4a, N0-1b, M0:** el tumor es de cualquier tamaño y ha crecido más allá de la glándula tiroides para invadir los tejidos cercanos del cuello y pudiera o no haberse propagado a los ganglios linfáticos locales, pero no a áreas distantes; o el tumor es de cualquier tamaño y se ha propagado a los ganglios linfáticos en el tórax superior (ganglios linfáticos del mediastino superior), pero no a áreas distantes.

**Etapa IVB: T4b, cualquier N, M0:** el cáncer ha vuelto a crecer en la columna vertebral o hacia los vasos sanguíneos grandes que están cercanos, pudiese o no haberse propagado a los ganglios linfáticos, pero no se ha propagado a áreas distantes.

**Etapa IVC: cualquier T, cualquier N, M1:** el tumor es de cualquier tamaño y pudiese o no haberse propagado a los ganglios linfáticos. El tumor se ha propagado a áreas distantes.

Tasa de supervivencia al cáncer tiroideo según la etapa (AJCC, 6th Ed).

**Papilar:**

<b>Etapa</b>	<b>Tasa relativa de supervivencia a 5 años</b>
I	100%
II	100%
III	96%
IV	45%

## **CARCINOMA FOLICULAR DEL TIROIDES.**

Este cáncer representa el segundo más frecuente tumor originado en el epitelio folicular ya sea normo situado como ectópico (struma ovarii) y que tiene diferenciación folicular. En las células neoplásicas no se observan las características nucleares indispensables para el diagnóstico del carcinoma papilar. En este subtipo se excluyen la variante folicular del carcinoma papilar, el carcinoma insular, y el carcinoma mixto medular-folicular.

Este tumor también tiene predilección por el sexo femenino pero se presentan una década mayor (alrededor de la 5ta década) comparados con el carcinoma papilar.

Representa entre el 10-15% de las neoplasias malignas del tiroides. Es muy raro en niños. La frecuencia del carcinoma folicular ha disminuido en la actualidad.

Se han involucrado varias alteraciones en los cromosomas 2, 3p, 6, 8,9, 11,13q. en la etiopatogénesis de este carcinoma.

## **ETIOLOGIA.**

La incidencia de carcinoma folicular es muy alta en áreas de deficiencia de Yodo. El suplemento dietético de yodo ha estado relacionado con un incremento en la frecuencia de carcinoma papilar y un descenso en el carcinoma folicular. La radiación también se ha vinculado al desarrollo de carcinoma folicular.

## **HALLAZGOS CLÍNICOS.**

El carcinoma folicular se presenta casi siempre asintomático e intratiroideo. Usualmente se manifiesta como un nódulo solitario. No es frecuente que se asocie con ronquera, disnea y disfagia a menos que el tumor se haya expandido a las estructuras del cuello. El compromiso de linfonodos cervicales ipsilaterales es mucho menos frecuente que en el carcinoma papilar. Sólo la variante oncocítica (células de Hurtle) tiene mayor incidencia de compromiso de los linfonodos cervicales del mismo lado del tumor.

En nuestra casuística el tamaño promedio de este tumor fue de 2.3 cm. con un rango de entre 1,1 y 6,1 cm. Según algunos reportes, el carcinoma folicular es por lo general de mayor tamaño que el papilar.

Otra forma de presentación es como enfermedad metastásica. Alrededor del 25% de los pacientes al momento del diagnóstico se presentan con metástasis a distancia principalmente a los huesos, el pulmón, hígado y cerebro dada su predilección por la invasión vascular. Este tumor tiene marcada predilección por la diseminación hematogéna

(a diferencia de la linfática del carcinoma papilar). Esta predilección se cree sea consecuencia a que las células tumorales secretan factores que alteran la integridad del endotelio vascular venoso, favoreciendo la adhesión celular, trombosis y metástasis.

En una muestra obtenida por punción espirativa con aguja fina de un nódulo tiroideo, que está compuesta mayormente por folículos, tenemos que tener en cuenta varios diagnósticos diferenciales, entre ellos: hiperplasia nodular coloidea, bocio dishormonogenético (generalmente en niños y jóvenes), adenoma folicular, carcinoma folicular, etc.

La hiperplasia nodular coloidea puede ser extremadamente difícil de diferenciar de un nódulo hiperplásico o un adenoma. Clásicos criterios que permiten la distinción entre un nódulo hiperplásico y un adenoma o tumor incluyen: 1) múltiples lesiones sugieren hiperplasia, mientras una lesión solitaria es probablemente neoplasia. 2) nódulos pobremente encapsulados son probablemente hiperplásicos y aquellos que desarrollan una verdadera cápsula sugieren neoplasia. 3) variable arquitectura refleja una proliferación policlonal, mientras arquitectura uniforme sugiere crecimiento neoplásico monoclonal. 4) heterogeneidad citológica sugiere hiperplasia, mientras que citología monótona es característico de neoplasia. 5) la presencia de múltiples lesiones en hiperplasia significa que áreas similares a la lesión en cuestión pueda estar presente en la glándula adyacente, en contraste neoplasias tienen morfología distinta comparada con el parénquima adyacente. 6) clásicamente, los nódulos hiperplásicos no comprimen el parénquima adyacente mientras que las neoplasias si comprimen el tejido glandular que está a su alrededor.

Los aspirados de una lesión folicular usualmente son muy celulares, con células foliculares que se disponen en láminas o grupos o formando microfolículos. Las células foliculares son monótonas con núcleo blando, algo elongado y micronucleolo. Características preocupantes son: agrupamiento nuclear, pleomorfismo, alteración de la polaridad, macronucleolo y cromatina grumosa.

El diagnóstico por punción con aguja fina del carcinoma folicular es imposible, ya que es necesario reconocer invasión vascular y/o de la cápsula lo que no es posible determinar con este tipo de examen. Nosotros preferimos diagnosticar "lesión folicular, se sugiere completar estudio con examen de la pieza quirúrgica" cuando el extendido es muy celular, frecuentes microfolículos, áreas sólidas y trabéculas. Vale la pena recordar que la atipia nuclear no es sinónimo de malignidad. El adenoma atípico tiene marcada atipia nuclear.

## **PATOLOGIA.**

Examen macroscópico:

El carcinoma folicular se presenta como un nódulo sólido, ovoideo, de consistencia semi firme, el color varía de pardo rojizo a café claro. No es frecuente encontrar cambios quísticos a menos que exista antecedente de PAAF previa.

Por simple examen macroscópico no es posible diferenciar entre el carcinoma invasor y el minimamente invasor, a menos que sea evidente invasión o compromiso vascular bien definido.



Fig. 24. Aspecto macroscópico de un carcinoma folicular clásico



Fig. 25. Aspecto macroscópico de un carcinoma folicular (resultó ser variante oncocítico). (Lab. Dr. S. Rey)

### Examen histopatológico:

El carcinoma folicular se divide en dos variantes que tienen pronóstico diferente.

- 1- Carcinoma folicular invasor.
- 2- Carcinoma folicular mínimamente invasor.

### **CARCINOMA MINIMAMENTE INVASOR.**

Algunos autores consideran que estos tumores representan transformación maligna de un adenoma folicular previo. En mi opinión esta teoría es muy bien aceptada. Generalmente son sólidos, pardo-rojizo, bien encapsulados. Tienen estructura sólida, trabecular, láminas fenestradas, fusión de folículos, etc. No es usual observar necrosis. Es un diagnóstico que solo puede hacer el patólogo.

Por lo general, la cápsula de los carcinomas foliculares es más gruesa e irregular que la de los adenomas foliculares. El diagnóstico de carcinoma mínimamente invasor debe ser hecho por la presencia de invasión de los vasos venosos en el espesor de la cápsula o inmediatamente debajo de ella. La invasión de los vasos en el espesor del tumor tiene mucho menos valor diagnóstico.



El diagnóstico de invasión vascular requiere que los fragmentos de tumor estén bien adheridos (muchas veces cubiertos por endotelio) a la pared vascular protruyendo hacia el lumen. Muchas veces se hace necesario asegurarse que no sea un artefacto y es recomendable la realización de la inmunotinción CD31, factor VIII y tinción para fibras elásticas. Algunas veces la proliferación exuberante de células endoteliales o musculares lisas puede simular trombo tumoral o invasión vascular.

Con respecto a la cápsula, la invasión debe ocupar todo su espesor (sin traspasarla), que muchas veces es en forma de Hongo. La invasión capsular verdadera debe ser distinguida de: 1) ruptura capsular por PAAF previa. Esta última se acompaña de reacción reparativa, proliferación vascular, depósito de hemosiderina, o hemorragia reciente, fibrosis, etc. 2) pseudoinvasión que es resultado de herniación de tejido tumoral cuando el corte histológico ha sido tomado perpendicularmente a un corte capsular hecho previamente por el cirujano (de aquí que se debe aconsejar a los cirujanos no realizar cortes a la pieza quirúrgica antes de enviarla a biopsia intraoperatoria por congelación).

### **CARCINOMA FOLICULAR INVASOR.**

Frente al carcinoma folicular, la labor del patólogo está dirigida a identificar completa invasión capsular, permeación vascular y la presencia de tejido tumoral más allá de la cápsula. Generalmente son sólidos, muy celulares y con predominio de microfolículos y trabéculas. El 80% de los pacientes desarrollan enfermedad metastásica y cerca del 20% mueren por este tumor. Las metástasis se pueden desarrollar incluso varias décadas después de la lobectomía o tiroidectomía. No se hace muy raro que las metástasis tengan menor grado de diferenciación que el tumor primario.

La cápsula es gruesa y con frecuencia con calcificaciones que pueden ser advertidas macroscópicamente. Para el diagnóstico de invasión capsular es necesario en muchas ocasiones examinar múltiples cortes histológicos. Yo recomiendo preparar entre 5 y 8 bloques de parafina y hacer cortes seriados en aquellos donde existan dudas de invasión. En otras oportunidades se hace obligatorio el procesamiento casi total del lóbulo tiroideo.

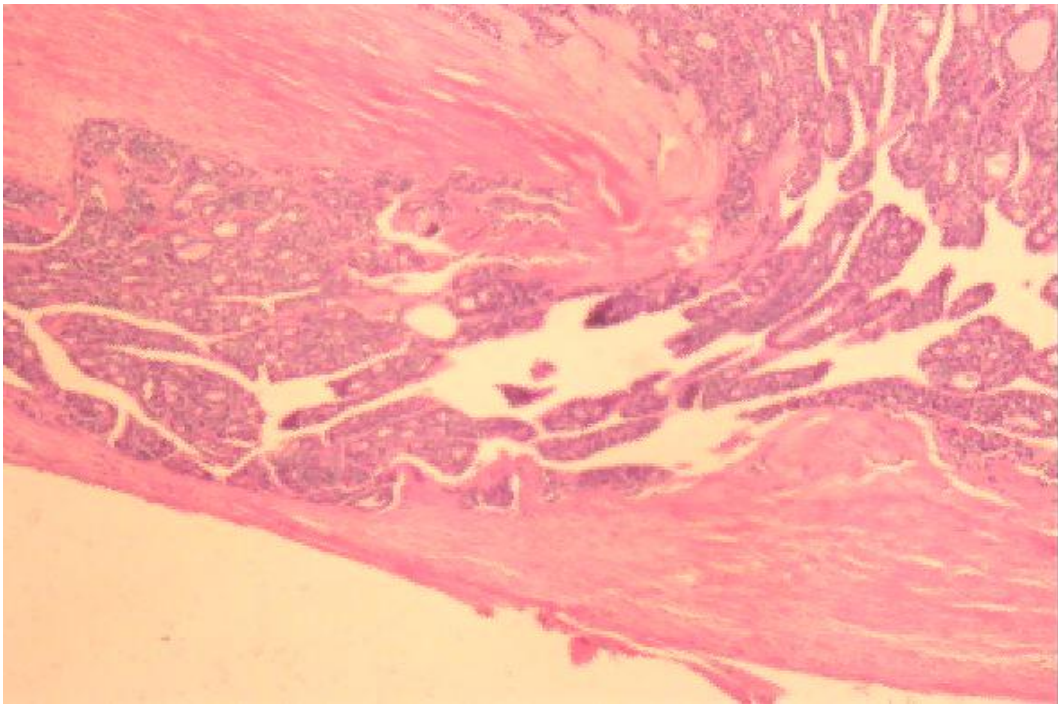


Fig. 26. Carcinoma folicular invasor con extensa permeación de la cápsula. (Lab.Dr.S. Rey)

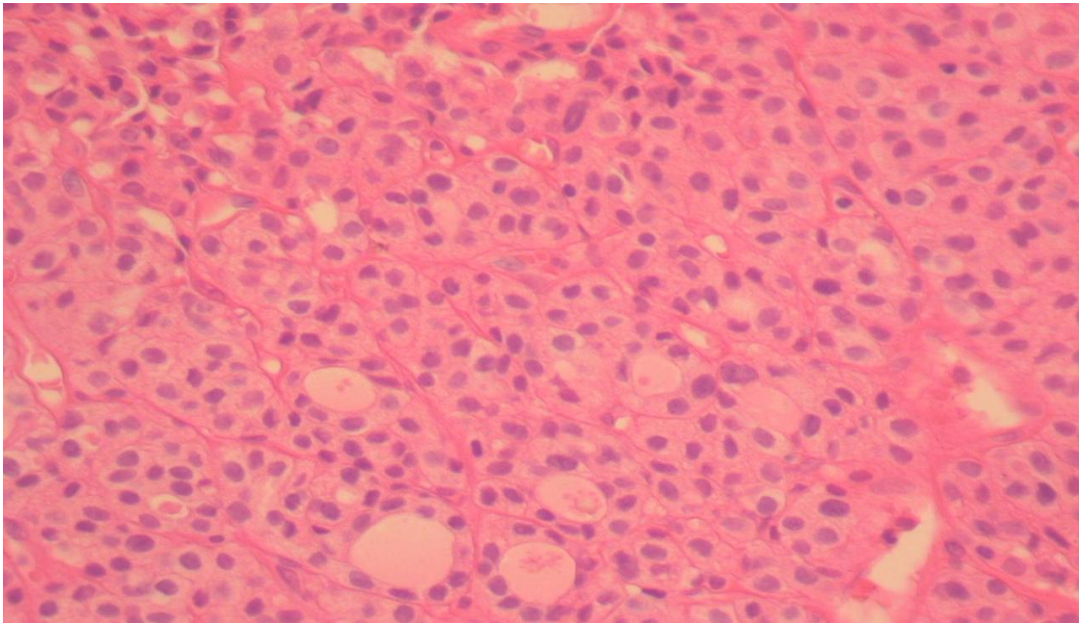


Fig. 27- Carcinoma folicular oncocítico, sólido. (Lab. Dr. Severino Rey)

El tumor es sólido, homogéneo, de color pardo rosado. La porción central es compacta, a menos que exista antecedente de punción-biopsia previa a la cirugía y entonces se puede apreciar hemorragia reciente o antigua, edema, fibrosis, leve proliferación vascular, y cambios quísticos.

Histológicamente, los folículos son usualmente pequeños, bastante regulares y con frecuente "back to back", se pueden ver algunas proyecciones papilares protruyendo hacia el lumen folicular, pero sin las características citológicas nucleares de carcinoma papilar.

En tumores menos diferenciados puede observarse necrosis, hemorragia e infarto, que por lo general es observada hacia la región central.

La actividad mitótica está incrementada (a diferencia de los adenomas).

**La variante oncocítica (células de Hurtle)** representa alrededor del 4% de los carcinomas foliculares. Ha sido clasificada como una entidad separada por algunos autores pero en la actualidad la mayoría de los patólogos la consideramos una variante del carcinoma folicular. Se le debe considerar a un tumor folicular oncocítico (oxifílico o de Hurtle) cuando más del 75% del tumor está formado por células con abundante citoplasma eosinófilo granular y núcleo grande, redondo a ovoide, con nucleolo prominente y variable grado de pleomorfismo. Tienen imbalance en el ADN cromosomal.

Son de color pardo y frecuentemente tienen cambios degenerativos e incluso infarto después de una PAAF.

Este tumor es más frecuente en la séptima década de la vida y en mujeres. Son de mayor tamaño que las otras variantes. Las características típicas de las células (abundante citoplasma granular) se deben a su mayor cantidad de mitocondrias. Se cree que anomalías en esta organela celular juegan un importante papel en la etiopatogenia del carcinoma folicular oncocítico.

Al momento del diagnóstico, el 30% de los pacientes han desarrollado metástasis a los linfonodos, pulmón o huesos.

Histológicamente, tiene amplio espectro de patrones arquitecturales, que van desde folicular clásico hasta trabecular y sólido. En el escaso coloide intrafolicular es frecuente observar calcificaciones parecidas a los cuerpos de Psamomas.

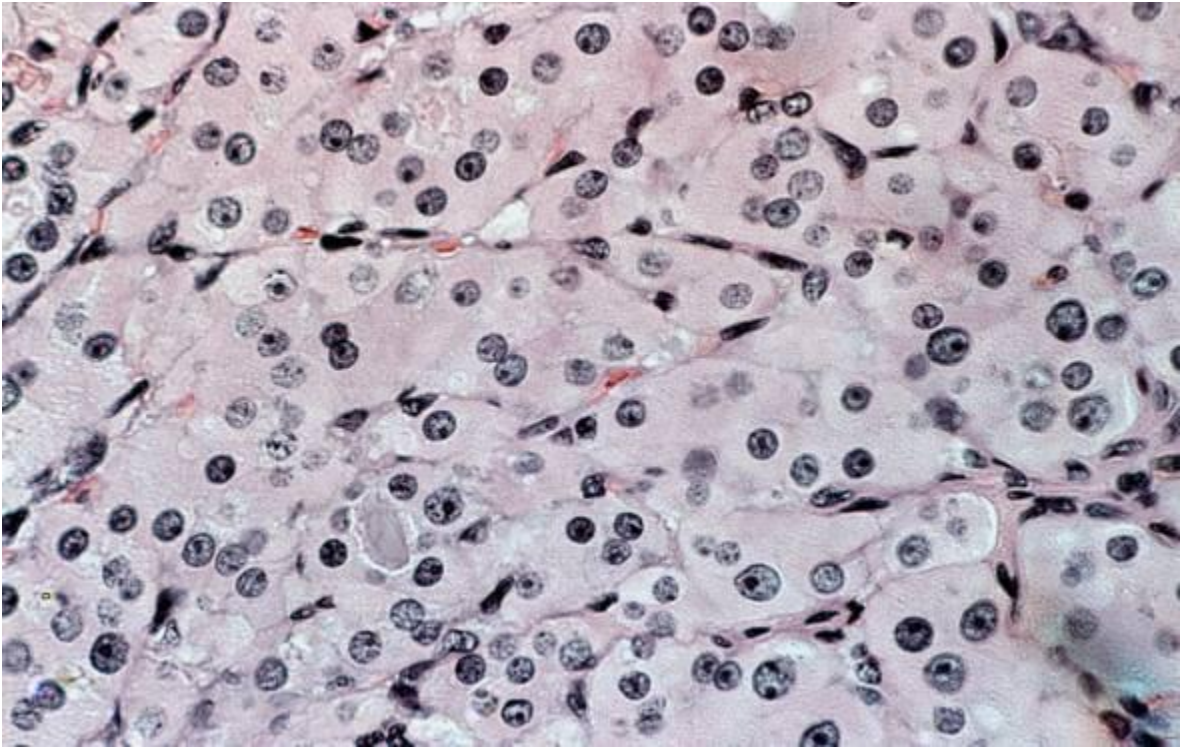


Fig.28- Carcinoma oncocítico sólido. Se observa leve a moderada atipia nuclear y abundante citoplasma granular. (Lab. Dr. S. Rey)

El tratamiento del carcinoma folicular invasor requiere cirugía y radio yodo. La tiroidectomía total es el procedimiento elegido por la mayoría de los cirujanos. No es necesaria una exhaustiva disección ganglionar por su conocida predilección vascular más que linfática.

Además en toda masa tumoral visible en estructuras del cuello debe intentarse la remoción quirúrgica siempre que sea posible. Luego debe ser tratado con radio yodo.

Los factores de peor pronóstico en el carcinoma folicular invasor son:

- Edad avanzada.
- Sexo masculino.
- Patrón histológico trabecular o sólido.
- Población celular tumoral aneuploide.
- Crecimiento extratiroideo.
- Extensa permeación vascular.

## Tasa de supervivencia al cáncer tiroideo según la etapa (AJCC, 6th Ed).

### **Folicular.**

<b>Etapa</b>	<b>Tasa relativa de supervivencia a 5 años</b>
I	100%
II	100%
III	79%
IV	47%

## **INMUNOHISTOQUIMICA Y OTROS ESTUDIOS ESPECIALES.**

Las células del carcinoma folicular son positivas para la Tiroglobulina, el TTF-1 y la citoqueratina de bajo peso molecular, Bcl2. Característicamente tienen bajo nivel de Cyclin D1 y altos niveles de p 27. El carcinoma folicular oncocítico exhibe positividad para citoqueratina 7 y negatividad para la 20.

Entre el 30-50% de los carcinomas foliculares tienen reordenamiento del receptor gamma proliferador activado peroxisoma (PPAR gamma) lo que produce inhibición de la apoptosis y promueve la proliferación y crecimiento independiente y desregulado de las células foliculares.

Es frecuente (cerca del 45%) que los pacientes con carcinoma folicular tengan mutaciones del gen *RAS*.

## CARCINOMA POBREMENTE DIFERENCIADO DEL TIROIDES.

Este tumor tiene origen en las células foliculares pero muestra escasa diferenciación folicular. Tanto en su morfología como en su comportamiento biológico, ocupa una posición intermedia entre el carcinoma diferenciado (folicular o papilar) y el carcinoma indiferenciado o anaplásico.

Algunos autores (Ej. Los Japoneses) han incluido en este grupo a las variantes de células columnares, de células altas y trabecular del carcinoma papilar. Yo prefiero no incluir estas dentro del carcinoma poco diferenciado ya que considero representan patrones pobremente diferenciados del carcinoma papilar o folicular. Es reconocible que si bien estas variantes tienen curso clínico más agresivo y peor pronóstico que el resto, todavía mantienen algunas características importantes del carcinoma papilar diferenciado. En mi opinión el carcinoma pobremente diferenciado del tiroides, sólo corresponde al **Carcinoma Insular**.

Fue descrito por primera vez por la Dra. Maria Luisa Carcangiu, que presentó una casuística de 25 casos obtenidos por la revisión de láminas histológicas con diagnóstico de carcinoma del tiroides hecho en el Instituto de Anatomía Patológica de la Universidad de Florence hasta el año 1980.

De los 25 casos solo 8 eran hombres y 17 mujeres. El rango de edad era entre 34- 76 años con una media de 55,7 años. Ninguno de los pacientes tenía historia de exposición a radiación en la infancia o adolescencia, pero solo 3 habían recibido radiación al cuello varios años antes por hipertiroidismo o bocio nodular antes del diagnóstico de carcinoma

Los reportes médicos más actuales dejan ver que Italia y Latinoamérica son los sitios donde esta variante de cáncer tiroideo es mas frecuente, representando cerca del 7%. Sin embargo en EUA no es frecuente y solo alcanza aproximadamente el 2%.

El carcinoma poco diferenciado es mas frecuente en mujeres de la tercera edad. Pero se han reportado casos de adolescentes. Son fríos en la cintigrafía. Hasta ahora no se conoce su etiología, y aunque algunos tumores se han originado de un carcinoma papilar o folicular preexistente, otros han surgido de Novo.



## **Hallazgos clínicos.**

Por lo general, se presenta como un nódulo tiroideo solitario, de mediano a gran tamaño, con o sin compromiso de linfonodos regionales, aunque frecuentemente sí hay compromiso ganglionar linfático. Pueden debutar con crecimiento rápido de una masa en el cuello. No es raro que los pacientes debuten por compromiso pulmonar o fractura patológica (cráneo, columna vertebral, etc.) por la frecuencia y predilección que el carcinoma insular tiene por el pulmón y los huesos para metastizar.

La tasa de mortalidad a los 5 años es aproximadamente entre el 50-60%.

Tienen comportamiento agresivo con muy alta incidencia de metástasis hemolinfática. El pronóstico es más favorable cuando el tumor está totalmente encapsulado o cuando el patrón de crecimiento insular ocurre focalmente dentro de un carcinoma papilar o folicular bien diferenciado. También influye el tipo de cirugía realizada y la respuesta al radioyodo.

La tasa de recidiva después de la lobectomía o nodulectomía es tan alta como el 50%. El 32% de los pacientes después de la tiroidectomía total tienen recidiva hacia los tejidos blandos del cuello.

## **PATOLOGIA.**

### **Examen macroscópico:**

La mayoría de los tumores insulares del tiroides tienen más de 3 cm. de diámetro al momento del diagnóstico. La superficie de corte es sólida, blanquecina-pardusca clara con frecuentes áreas de reblandecimiento debido a necrosis tumoral. Es frecuente encontrar nódulos satélites y extensión extratiroidea, aunque esta última es menos frecuente que en el carcinoma indiferenciado

Pueden ser encapsulados.

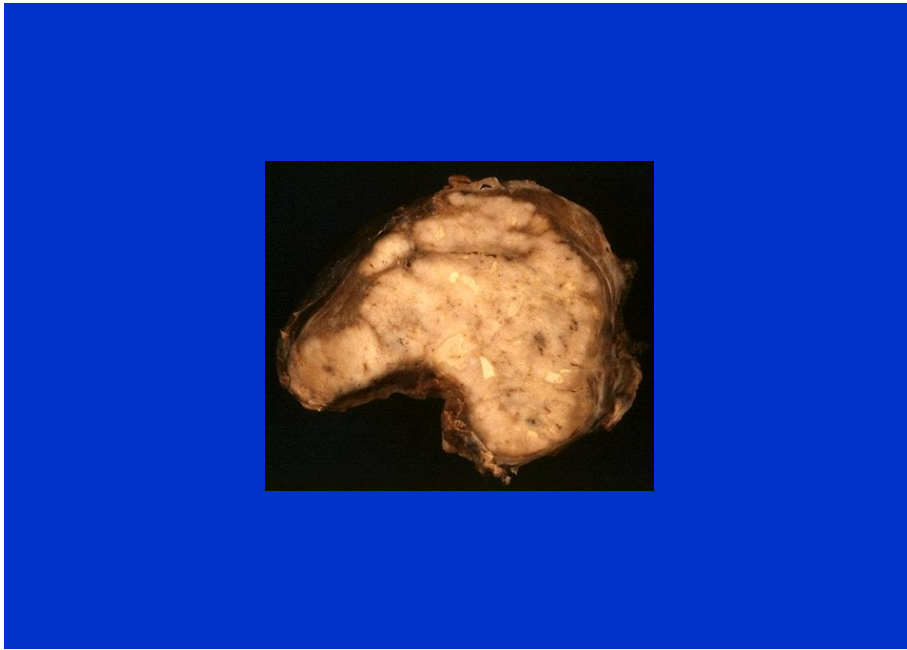


Fig. 29. Aspecto macroscópico de un Carcinoma Insular. Dr. S. Rey.

### **Examen Histológico.**

La característica más importante de este tumor es el patrón de crecimiento, formando nidos o grandes islas de células tumorales. Los nidos o “islas” son bien definidos con bordes netos, dando aspecto geográfico. No es raro encontrar variaciones en el patrón de crecimiento, con áreas sólidas, y con microfolículos, “festoon – like”. Las células tumorales son pequeñas, uniformes, algo monótonas, con escaso citoplasma eosinófilo pálido. El núcleo es hipercromático o vesicular. La actividad mitótica es prominente, hay necrosis e invasión vascular (aspecto periteliomatoso). Es posible observar focos donde la atipia nuclear es mayor, similar a la que se ve en el carcinoma anaplásico pero el significado de este hallazgo es aún incierto.

Ocasionalmente el aspecto que desarrolla el tumor en su crecimiento hace que muchas veces recuerde a un carcinoide. En áreas, pueden verse células fusadas y focos de carcinoma papilar mejor diferenciado.

Esclerosis puede ser prominente en algunos casos.

En el estudio citológico (PAAF) los frotis son muy celulares y con abundante background necrótico y detritus. Se pueden ver los nidos, trabéculas y microfolículos con variable grado de atipia celular.



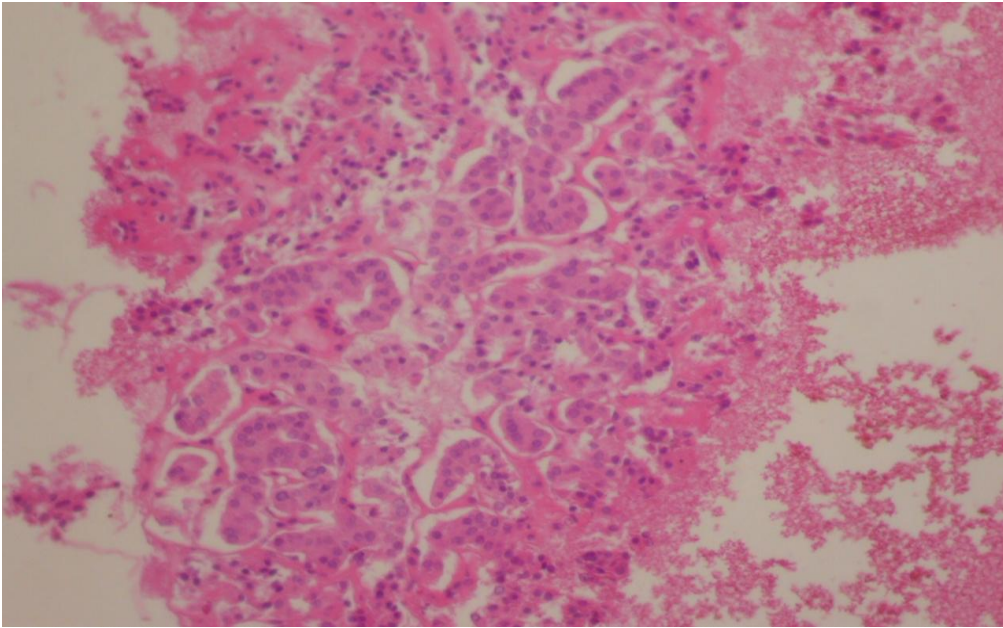


Fig. 30. Material obtenido por PAAF, note el patrón insular de crecimiento. (Lab. Dr. S. Rey)

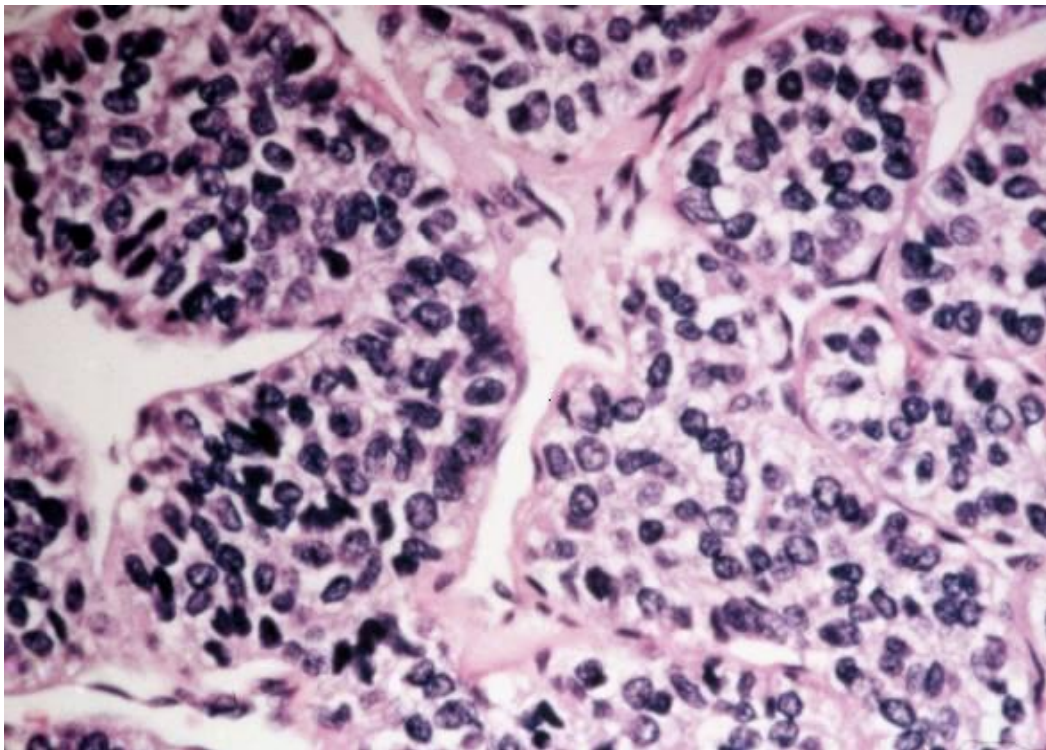


Fig. 31. Carcinoma Insular. Note las islas bien delimitadas. (Lab. Dr. S. Rey)

**Inmunohistoquímica:** Son Tiroglobulina y TTF-1 positivos. Calcitonina negativa, aunque en algunos tumores focalmente pueden mostrar reactividad para marcadores neuroendocrinos.

Estos tumores expresan el bcl-2 en más del 80% de los casos, solo el 25% de los casos muestran expresión del p53.

Positividad al TP53 (nuclear) e incremento del Ki-67 (MIB-1) es común en este tumor.

Ausencia de expresión membranosa de E-cadherin en contraste con el tiroides normal y los carcinomas bien diferenciados.

### **Diagnóstico diferencial.**

El carcinoma pobremente diferenciado es un diagnóstico difícil, que requiere de un patólogo experimentado en tumores endocrinos ya que el espectro de diagnósticos diferenciales es muy amplio y contempla desde tumores propios del tiroides hasta metástasis. Los principales diagnósticos diferenciales a tener en cuenta son:

- 1- Carcinoma medular: muchas veces el patrón de crecimiento del carcinoma medular y algunas características citológicas son muy parecidas al carcinoma insular.
- 2- Tumores papilares o foliculares sólidos.
- 3- Carcinoide tiroideo y otros tumores neuroendocrinos.
- 4- Paragangliomas.
- 5- Metástasis al tiroides de melanoma, etc.

## CARCINOMA INDIFERENCIADO O ANAPLASICO.

Es el tumor tiroideo más maligno y de más baja sobrevida. Está compuesto entera o parcialmente por células muy atípicas, indiferenciadas, que demuestran su origen epitelial gracias a la positividad inmunohistoquímica para marcadores epiteliales.

Sinónimo: Carcinoma sarcomatoide, carcinoma de células gigantes, carcinoma pleomórfico, carcinosarcoma.

Representa solo el 5% de los tumores malignos del tiroides. Es un tumor que principalmente se presenta en pacientes ancianos, solo el 25% de los pacientes son menores de 65 años. Al igual que en casi todos los tumores tiroideos, el carcinoma anaplásico tiene mayor incidencia en las mujeres con una proporción de 1,5:1

Su incidencia es aproximadamente 1-2 casos por millón de personas y aunque varía en distintas zonas geográficas por ejemplo en Europa es más incidente que en EUA

Más de la mitad de las muertes ocurridas en EUA por cáncer del tiroides son atribuidas al carcinoma indiferenciado.



Fig. 32- Paciente de 78 años con gran masa tiroidea que correspondió a Carcinoma anaplásico.  
(Lab. Dr. Severino Rey)

## **Etiología.**

La inmensa mayoría de los carcinomas anaplásicos han demostrado evidencia de originarse de un carcinoma papilar o folicular o menos frecuente de un carcinoma pobremente diferenciado preexistente.

## **Hallazgos clínicos.**

Los pacientes con este tumor maligno se presentan con un nódulo único (> 50%) o menos frecuente con nódulos múltiples, que experimentan crecimiento rápido y pueden llegar a comprometer gran parte de la región anterior del cuello. La mayoría de las veces secundariamente al crecimiento y extensión a las estructuras cervicales, los pacientes sufren de ronquera (80%), disfagia (60%), parálisis de la cuerda vocal (50%), dolor cervical (20%). Cerca del 20% de los casos se presentan con masa cervical anterior de rápido crecimiento sin antecedente de enfermedad tiroidea previa.

Estos tumores son firmes y duros a la palpación y con altísima frecuencia están fijados a las estructuras blandas del cuello, comprometiendo los músculos, traquea, esófago, nervio laríngeo, laringe y adenopatía cervical. Hasta el 40% de los pacientes tienen metástasis a distancia al momento del diagnóstico (en orden decreciente pulmón, huesos, cerebro, corazón). Los carcinomas indiferenciados son considerados T4 (en la TNM). Muchas veces el diagnóstico diferencial obligatorio es el Linfoma maligno primario del tiroides.

Durante mi trabajo profesional en el Hospital Del Salvador en Santiago de Chile diagnosticué en un estudio de autopsia de una mujer de 72 años metástasis de carcinoma anaplásico tiroideo al hígado, pericardio, ventrículo izquierdo, linfonodos cervicales y mediastinales, y con trombosis de vena pulmonar izquierda y cerebro.

En la casuística de mi laboratorio tuvimos 3 casos de carcinoma anaplásico, dos de ellos propios y un tercero recibido en consulta del Norte de Chile. Los 3 pacientes eran mayores de 65 años (69, 70 y el de consulta 66 años). Todos tenían historia de bocio multinodular previo de larga data y consultaron por rápido crecimiento de la región anterior del cuello, disfagia y en dos de ellos había disnea y dolor cervical. En dos pacientes había metástasis a distancia en pulmón izquierdo y linfonodos cervicales. En el tercer paciente se demostró metástasis linfática, pulmonar, suprarrenal y costillas (2) torácicas. Los tres pacientes tenían en la histología componente fusocelular y células grandes. En uno de ellos se demostró pequeño fragmento de carcinoma papilar (0.3cm). Todos fallecieron antes de cumplir los 6 meses de haber sido diagnosticados por PAAF (2, 4 y 5 1/2 meses respectivamente)

## Patología.

### Estudio citológico.

Los frotis citológicos obtenidos por PAAF de un carcinoma anaplásico son extremadamente celulares. Constituye una de las entidades donde es típica la presencia de células sueltas (discohesión celular), aunque también se pueden reconocer algunos grupos celulares. Las células son muy pleomórficas, desde epiteloideas hasta fusadas. Los núcleos son atípicos, bizarros con nucléolo visible y cromatina grumosa tosca. Células bi o trinucleadas (células gigantes) se pueden reconocer. El fondo citológico es sucio con detritus celular, necrosis tumoral y frecuentes leucocitos polinucleares. En la inmensa mayoría de los casos, el diagnóstico se hace por la PAAF.

### Macroscopía.

Cuando examinamos un tiroides con un carcinoma anaplásico advertimos que son tumores por lo general muy grandes reemplazando extensamente el parénquima glandular, tienen aspecto carnosos, firmes a pétreos, de color blanquecino, con frecuentes áreas de reblandecimiento por necrosis y hemorragia tumoral y menos frecuentemente cambios quísticos. En la inmensa mayoría de los pacientes típicamente se advierte extensión más allá de la cápsula glandular hacia los tejidos blandos incluyendo esófago, laringe, faringe, linfonodos regionales, etc.

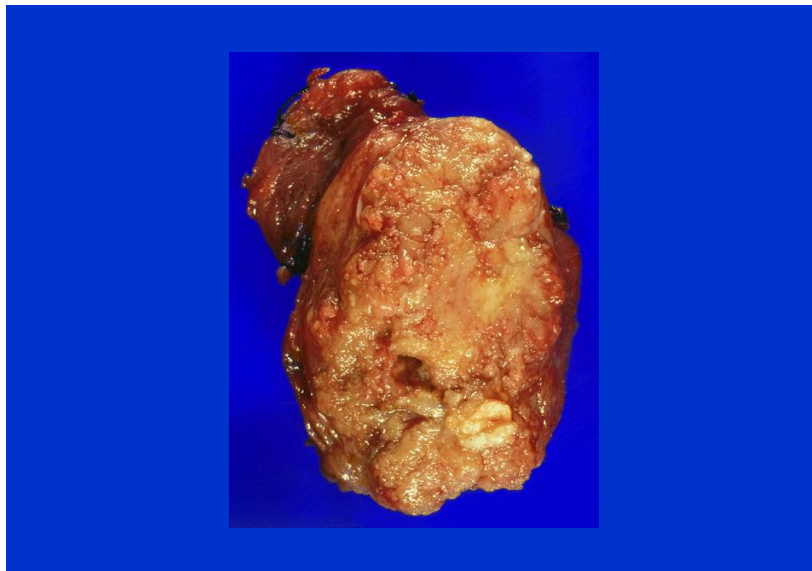


Fig. 33. Aspecto macroscópico de un carcinoma Anaplásico.



## Histología.

Estos tumores tienen un espectro amplio de apariencia histológica, pero por lo general se componen de células fusadas, células gigantes pleomorficas y células epiteloideas. El porcentaje de cada una de estas células es variable y depende de cada caso. Las células fusadas son las más frecuentes y tienen marcada atipia nuclear y binucleación, haciéndonos pensar en fibrosarcoma, leiomioma o carcinosarcoma. Muchas veces estos tumores son muy vascularizados y pueden tomar apariencia Hemangiopericitoma-like. Células con aspecto escamoide u osteoclasticas son reconocidas con relativa frecuencia. El tumor tiene crecimiento infiltrativo, con actividad mitótica prominente (mitosis tripolares). La necrosis y la hemorragia tumoral es una característica.

Cuando puncionamos a un paciente con un nódulo tiroideo que ha tenido crecimiento rápido y el extendido citológico es rico en polimorfonucleares neutrófilos, el diagnóstico diferencial debe siempre contemplar la tiroiditis aguda y el carcinoma anaplásico. Es imprescindible correlacionar con antecedentes clínicos, y factores epidemiológicos.

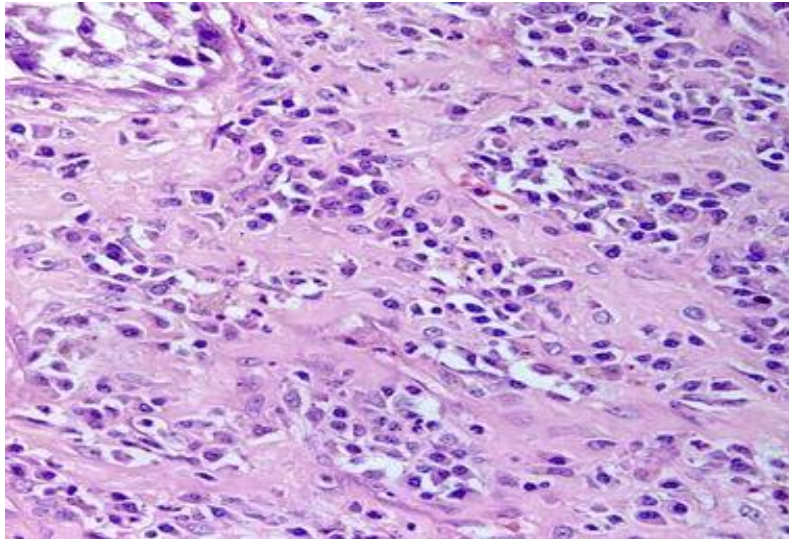


Fig. 34. Carcinoma Anaplásico del tiroides.

## Inmunohistoquímica.

Los tumores anaplásicos del tiroides expresan positividad para marcadores epiteliales y la Citoqueratina es expresada en la casi totalidad de los casos. Según algunos estudios, los "cócteles" de anticuerpos de citoqueratinas fueron expresados en casi el 80% de los casos. El EMA (antígeno de membrana epitelial) es observado positivo en casi el 45% de los tumores indiferenciados del tiroides. Por el contrario, el antígeno carcinoembrionario

(CEA) es raro encontrarlo positivo en las células neoplásicas (< 10%) y es usualmente positivo en aquellos tumores con amplia diferenciación escamoide.

Es característica de estos tumores tiroideos la negatividad de la tinción de Tiroglobulina, lo que hace muchas veces más difícil el diagnóstico para el patólogo. En algunos casos pueden verse áreas de inmunoreacción para la tiroglobulina y esto se debe a la remanencia de fragmentos de tumor mejor diferenciado previo (Ej. Papilar o folicular).

El TTF-1 es también poco frecuente positivo.

Lo más típico de estos tumores es la positividad intensa de las células indiferenciadas al TP53.

Para lograr un diagnóstico definitivo, muchas veces el patólogo debe realizar varias reacciones inmunohistoquímicas para descartar origen muscular (rabdiosarcoma y leiomiomasarcoma), fibrohistiocítico, melanoma, etc. El cóctel debe incluir Desmina, Actina, Vimentina, HMB45 y Melan A, Myo-D1, factor VIII, CD31 CD34 (para angiosarcomas), CD45 (para linfoma de células grandes), entre cualquier otro que se considere necesario para aclarar el diagnóstico.

El estudio con microscopía electrónica no es frecuente en muchos países latinoamericanos pero las referencias bibliográficas indican la presencia de uniones celulares de tipo epitelial.

En la actualidad se han descrito varias variantes de tumor indiferenciado del tiroides.

- 1- **Variante osteoclástica:** se caracteriza por la extensa presencia de células gigantes multinucleadas histiocíticas osteoclastos-like que expresan positividad para el CD68.
- 2- **Variante carcinosarcoma:** la presencia de hueso y cartilago neoplásicos hace su clave diagnóstica.
- 3- **Variante paucicelular:** Es típico encontrar áreas densamente esclero-fibrosas con zonas de baja densidad celular. Las células tumorales generalmente son fusadas y quedan atrapadas en el estroma fibroso. Se hace necesario hacer el diagnóstico diferencial con la tiroiditis de Riedel
- 4- **Variante linfoepitelioma-like:** los tumores de esta variante recuerdan al linfoepitelioma nasofaríngeo. No se ha encontrado asociación con el virus Epstein Barr.

En las investigaciones de genética molecular, el hallazgo más típico encontrado es la mutación en el TP53 y su asociación con el carcinoma anaplásico. También se ha descrito la mutación beta-catenin.

## PRONOSTICO.

La sobrevida a los 5 años es extremadamente baja y fluctúa según series entre 0-14 %, esto se debe a su gran agresividad y poder de diseminación. El promedio de vida es entre 3 y 6 meses.

Yo he examinado una biopsia de una mujer de 79 años que hacia 7 años atrás se le había realizado tiroidectomía total por un tumor tiroideo de crecimiento muy rápido. En ese momento le fue diagnosticado carcinoma indiferenciado del tiroides con predominio de células fusadas (el diámetro mayor del tumor era 6 cm). Mi actual revisión se debió a que la paciente se encontraba hospitalizada por un cuadro de condensación pulmonar atípico. La evolución tan “benigna” que había tenido su tumor anaplásico le daba sospecha de error en el diagnóstico patológico a los internistas tratantes. Realicé varios cortes adicionales y varias tinciones inmunohistoquímicas (AE-1/AE3, Actina, CD 34, Melan A, Tiroglobulina, CD68, etc) y todo apoyó hacia carcinoma indiferenciado del tiroides. Finalmente la paciente falleció por distress respiratorio y en el estudio necrópsico no se encontraron metástasis. Aunque es muy poco frecuente, algunos pacientes con este tumor tienen una más favorable evolución y mejor pronóstico. Algunos factores han influido en este comportamiento y entre ellos están:

- C) Que el componente anaplásico sea muy pequeño dentro de un tumor diferenciado del tiroides (papilar, folicular), generalmente menor a 1cm.
- D) Tumores de hasta 5 cm y que estén bien localizados.

### Agrupamiento por etapas del carcinoma tiroideo anaplásico/indiferenciado

Todos los cánceres tiroideos anaplásicos se consideran en etapa IV, lo que refleja el mal pronóstico de este tipo de cáncer.

**Etapa IVA: T4a, cualquier N, M0:** el tumor es de cualquier tamaño y ha crecido más allá de la glándula tiroides para invadir los tejidos cercanos del cuello y pudiera o no haberse propagado a los ganglios linfáticos locales del cuello, pero no a áreas distantes.

**Etapa IVB; T4b, cualquier N, M0:** el tumor es de cualquier tamaño y ha vuelto a crecer en la columna vertebral o hacia los vasos sanguíneos grandes que están cercanos, pudiese o no haberse propagado a los ganglios linfáticos, pero no se ha propagado a áreas distantes.

**Etapa IVC: cualquier T, cualquier N, M1:** el tumor es de cualquier tamaño y pudiese o no haberse propagado a los ganglios linfáticos. El tumor se ha propagado a áreas distantes.



## CARCINOMA ESCAMOSO DEL TIROIDES.

**Definición:** Es un tumor epitelial raro que se caracteriza por estar constituido mayoritaria o enteramente por células neoplásicas con diferenciación escamosa.

Esta variante representa el 1% de todos los cánceres de la glándula tiroides.

Las células escamosas en el tiroides pueden ser derivadas

- 1- De tres remanentes embriológicos. Son, el epitelio tímico, remanentes del conducto tirogloso y restos del último cuerpo branquial.
- 2- También pueden aparecer como metaplasia escamosa en el contexto de bocio multinodular, post biopsia y en tiroiditis crónica (Hashimoto).
- 3- Como parte del carcinoma papilar, carcinoma mucoepidermoide, etc.
- 4- Teratomas.

### Hallazgos clínicos.

El carcinoma escamoso del tiroides es más frecuente en mujeres que en hombres (radio 2:1) y en pacientes ancianos con antecedente de enfermedad tiroidea de larga data. Su presentación clínica es muy similar a la del carcinoma anaplásico. Tiene crecimiento rápido y se asocia a síntomas derivados por la compresión de estructuras cervicales (cuerdas vocales, nervios, vasos sanguíneos, traquea, esófago, etc.).

### Patología.

Es muy importante para el diagnóstico de carcinoma escamoso reconocer que el componente escamoso maligno represente la totalidad del tumor y NO encontrar vestigios de tumores tiroideos diferenciados o anaplásicos.

El carcinoma epidermoide del tiroides usualmente compromete ambos lóbulos de la glándula, llegando a tener varios centímetros de diámetro mayor. Tiene consistencia firme y no es raro palpar áreas de reblandecimiento por necrosis tumoral. No es infrecuente reconocer nódulos satélites. La superficie de corte es granular, de color blanco-grisáceo y con frecuentes zonas de necrosis.

Los aspirados citológicos son casi siempre diagnósticos, son típicamente frotis muy celulares con fondo citológico sucio por necrosis, detritus y hemorragia. Es posible encontrar algunos eosinófilos. Las células neoplásicas tienen abundante citoplasma eosinófilo con núcleos atípicos y formación de queratina. Se pueden observar perlas queratínicas. En secciones histológicas se deben reconocer puentes intercelulares. Es

característico de este tumor la predilección por la invasión vascular, perineural y extensión extratiroidea.

Siempre que un frotis citológico de un nódulo tiroideo es informado como carcinoma escamoso, debemos descartar se trate de una metástasis al tiroides de un cáncer escamoso de la región de la cabeza y cuello (piel y tracto aerodigestivo superior) y pulmón. Para ello, se hace necesario solicitar una batería de exámenes invasivos y radiológicos en busca de tumor primario.

Casi el 50% de los casos de carcinoma escamoso del tiroides son pobremente diferenciados.

Este tumor es fuertemente positivo para citoqueratina 19 (CK19) pero negativo para CK1, 4, 10, 13, y CK20. Casos ocasionales han sido positivos para tiroglobulina.

El pronóstico de esta variante carcinoma tiroideo es muy similar al del carcinoma anaplásico del tiroides.

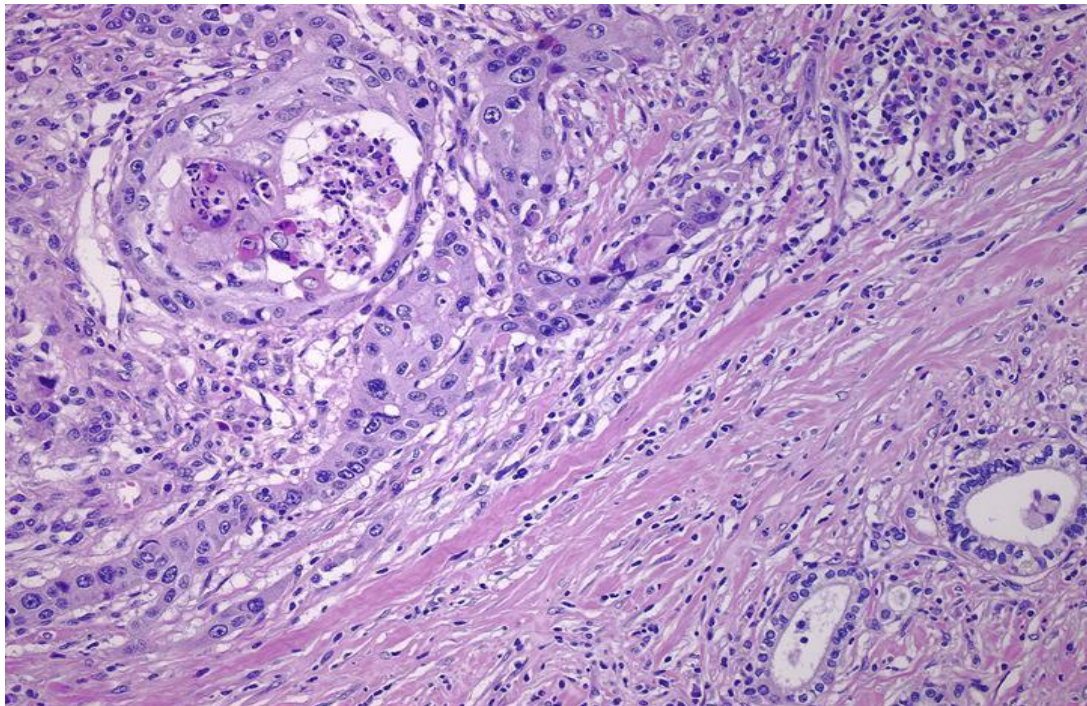


Fig. 35. Carcinoma Escamoso del Tiroides. (Dra. Caramés, Dr. Cameselle T)

## CARCINOMA MUCOEPIDERMÓIDE DEL TIROIDES.

Es un tumor maligno de bajo grado, que exhibe una combinación de componente mucoso y epidermoide en proporciones bastante similares. Probablemente deriva de epitelio folicular metaplásico, de ahí que este tumor sea más frecuente en glándulas con tiroiditis linfocítica crónica donde la metaplasia escamosa es frecuente.

Es un tumor muy poco frecuente, aunque muestra marcada predilección por el sexo femenino.

El carcinoma mucoepidermoide se caracteriza por ser de gran tamaño, con frecuencia puede alcanzar entre 12-15 cm de diámetro mayor. Son duros a firmes a la palpación, no dolorosos y con frecuencia tienen extensión extratiroidea (hasta el 25% de los casos la presentan al momento del diagnóstico).

### Patología.

La superficie de corte es pardo café –a amarillenta, son bien circunscritos pero no encapsulados. Con frecuencia exhiben material mucoso en la superficie de corte y espacios quísticos. Necrosis tumoral es frecuente.

Histológicamente, se caracterizan por la mezcla de componente escamoso y mucosecretor. Células en anillo de sello son típicas al igual que la presencia de mucina extracelular (PAS, alcian Blue y mucicarmin +). Espacios quísticos rellenos de mucina o material queratínico se pueden observar. Frecuentemente se reconoce patrón cribiforme a sólido con menor cantidad de mucina.

En el tejido tiroideo adyacente es frecuente observar infiltración linfocítica prominente.

Este tumor tiene predilección por metastaziar hacia los linfonodos regionales donde es frecuente encontrar cambios quísticos importantes.

Tienen buen pronóstico.

El diagnóstico diferencial es con el **carcinoma mucinoso primario del tiroides**. Este es muy raro, y se caracteriza por presentarse como un nódulo que puede ser quístico debido a la gran cantidad de mucina extracelular. Por lo general son poco delimitados y se caracterizan por abundantes lagos de material mucoideo que atrapa nidos de células tumorales atípicas con nucleolo prominente.

El material mucoideo es de tipo sulfato, PAS; Mucicarmin y Alcian Blue +

Siempre que nos enfrentamos a esta variante debemos descartar metástasis al tiroides de carcinoma mucinoso del pulmón, mama, colon y glándulas salivales.

## CARCINOMA MEDULAR DEL TIROIDES.

El carcinoma medular del tiroides constituye un campo de investigación fascinante y a la vez un desafío inmenso para todos los que nos dedicamos a la patología endocrina por su histogénesis, patrones clínicos e histológicos y alteraciones genéticas. Este tumor se ha reportado en caballos, vacas, ratones y toros. Es el tercer tumor más frecuente del tiroides.

Fue reconocido como entidad clínica por Hazard en 1959. Pero fue Williams el que posteriormente propuso que este tumor tenía origen en las células parafoliculares (o células C). Hasta la fecha se ha mantenido esta teoría. Estas células son derivadas de la cresta neural aunque algunos autores insisten que su origen es en el último cuerpo branquial, apoyados en estudios con pacientes con Síndrome Di George. Las células C se encuentran mayormente en las caras laterales de los 2/3 superiores de ambos lóbulos glandulares y su número varía según la edad, siendo mayor en niños menores de 6 años. Su función es producir la calcitonina, indicador plasmático de este tumor. Por método de inmunoperoxidasa se puede marcar células productoras de calcitonina en muestras de biopsias.

Las lesiones que se originan de las células C son.

- Hiperplasia de células C.
- Adenoma de células C.
- Carcinoma Medular.
- Carcinoma mixto medular-folicular.

A diferencia del carcinoma papilar, no se ha encontrado relación etiopatogénica entre el antecedente de radiación en la región de la cabeza y cuello y el carcinoma medular. En ratas se ha relacionado el tratamiento con bajas dosis de yodo 131 con leve incremento de la incidencia de este tumor. Si se ha relacionado el estado crónico de hipercalcemia con el desarrollo de carcinoma medular.

Este tumor representa entre el 5-10 % de todos los tumores malignos de la glándula tiroidea.

### Formas de presentación del Carcinoma Medular.

- A) Familiar hereditaria.** Representa alrededor del 25% de los casos. Es autosómica dominante. Son causados por una mutación en el protooncogen *RET* y forman parte del Síndrome de neoplasia Endocrina Múltiple IIa y IIb (MEN IIa, IIb). Los pacientes con MEN IIb se presentan en la infancia mientras que los MEN IIa se

presentan en la adolescencia tardía o adultez temprana. La edad promedio de presentación en los pacientes con MEN IIa es alrededor de los 20 años. Según varios reportes los carcinomas medulares asociados a MEN IIB tienen peor pronóstico y tienden a metastizar tempranamente.

**B) Forma esporádica (70-80%).** Su etiología es desconocida. Es más frecuente entre la 5ta y 6ta décadas de la vida con edad promedio de 52 años. En dos casos de nuestra casuística, al examinar la pieza quirúrgica existía extenso compromiso por Tiroiditis de Hashimoto. Para algunos autores la co-existencia de ambos procesos en solo una coincidencia.

Los pacientes usualmente consultan por un nódulo tiroideo no doloroso, o síntomas derivados de metástasis linfática regional o en otros órganos distantes (30% de los casos). Otros síntomas como diarreas acuosas severas o flushing por altos niveles de calcitonina secretada por el tumor forman parte del escenario clínico de estos pacientes. No es una rareza que los enfermos desarrollen síndromes endocrinos paraneoplásicos causados por la producción de aminas y péptidos (Ej. Péptido intestinal vasoactivo) por las células neoplásicas. Síndrome de Cushing ha sido frecuentemente diagnosticado en pacientes con Carcinoma Medular secundario a la excesiva producción de adrenocorticotropin por las células tumorales. También se ha reportado Síndrome Carcinoide secundario a la producción de Serotonina o aminas relacionadas

En aquellos pacientes con MEN IIa los síntomas del carcinoma medular pueden estar enmascarados por aquellos relacionados con lesiones suprarrenales o paratiroides (hiperplasia o tumores como el Feocromocitoma) tales como hipertensión o arritmias Cardíacas.

Este tumor se localiza principalmente en el tercio medio del lóbulo tiroideo donde son predominantes las células C. El diagnóstico de laboratorio de ambas formas de carcinoma medular se hace por la detección de altos niveles plasmáticos de calcitonina. Otro marcador que apoya el diagnóstico de este tumor es el Antígeno Carcinoembrionario (CEA) aunque no con la misma sensibilidad y especificidad de la Calcitonina.

## **PATOLOGIA.**

### **Citología.**

En la tabla 3 se exponen las principales características citológicas del carcinoma medular.

### Características citológicas del Carcinoma Medular.

- FORTIS MUY CELULARES.
- CELULAS SON POLIGONALES, REDONDAS, OVALES O FUSADAS, Y MEZCLA DE ELLAS.
- CELULAS SUELTAS (DISCOHESION CELULAR ES TIPICO) O EN PEQUEÑOS GRUPOS.
- NUCLEOS EXCENTRICOS CON PLEOMORFISMO VARIABLE (aspecto plasmocitoide)
- CELULAS BIZARRAS MONO, BI, MULTINUCLEADAS CON CROMATINA EN "SAL Y PIMIENTA".
- INCLUSIONES INTRANUCLEARES Y HENDIDURAS PUEDEN VERSE.
- AMILOIDE QUE SE TIÑE CON ROJO CONGO.
- GENERALMENTE EN EL CITOPLASMA SE OBSERVAN GRANULOS ROJIZOS (TINCION DE GIEMSA).
- NO SE OBSERVA COLOIDE

Tabla 3

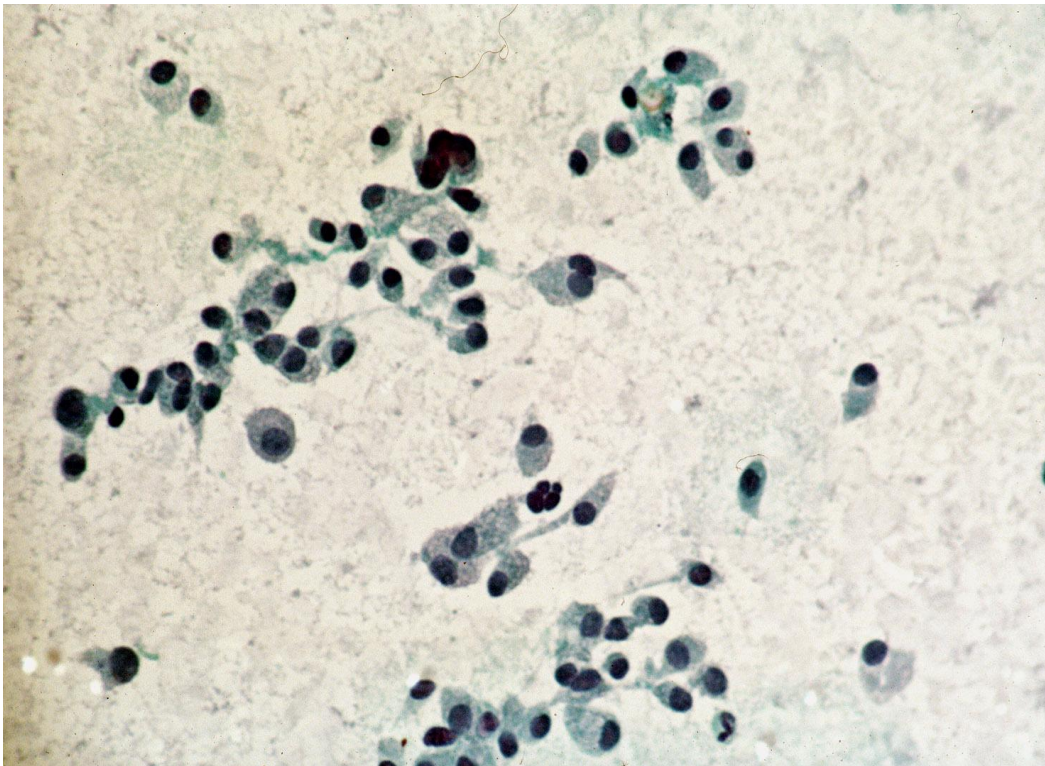


Fig. 36. Citología de un Carcinoma Medular. Note la discohesión celular y aspecto plasmocitoide de las Células. Lab. Dr. Severino Rey



El aspecto **macroscópico** del carcinoma medular no es llamativamente diferente al de otros carcinomas tiroideos. Son generalmente firmes, con superficie de corte lisa, blanquecina- grisácea a pardusca clara. Son bien delimitados, pero carecen de cápsula. Pueden observarse calcificaciones macroscópicas. Al examinar una glándula tiroidea con diagnóstico citológico de carcinoma medular, una herramienta para saber la forma clínica es evaluar la multicentricidad del tumor. Por lo general, los carcinomas medulares esporádicos son unilaterales, mientras que los familiares son bilaterales y múltiples. Según la serie de Block y cols. Los carcinomas medulares familiares eran bilaterales en 40 de 41 casos estudiados. Siempre que examinemos una glándula tiroidea extraída quirúrgicamente por sospecha de carcinoma medular (por altos niveles de calcitonina, PAAF sospechosa, etc) debemos revisar múltiples cortes histológicos, aunque lo ideal es procesar toda la glándula en busca de microcarcinomas (< 1cm de diámetro). La incidencia de estos "incidentalomas" ha ido mostrando constante incremento según distintas series.

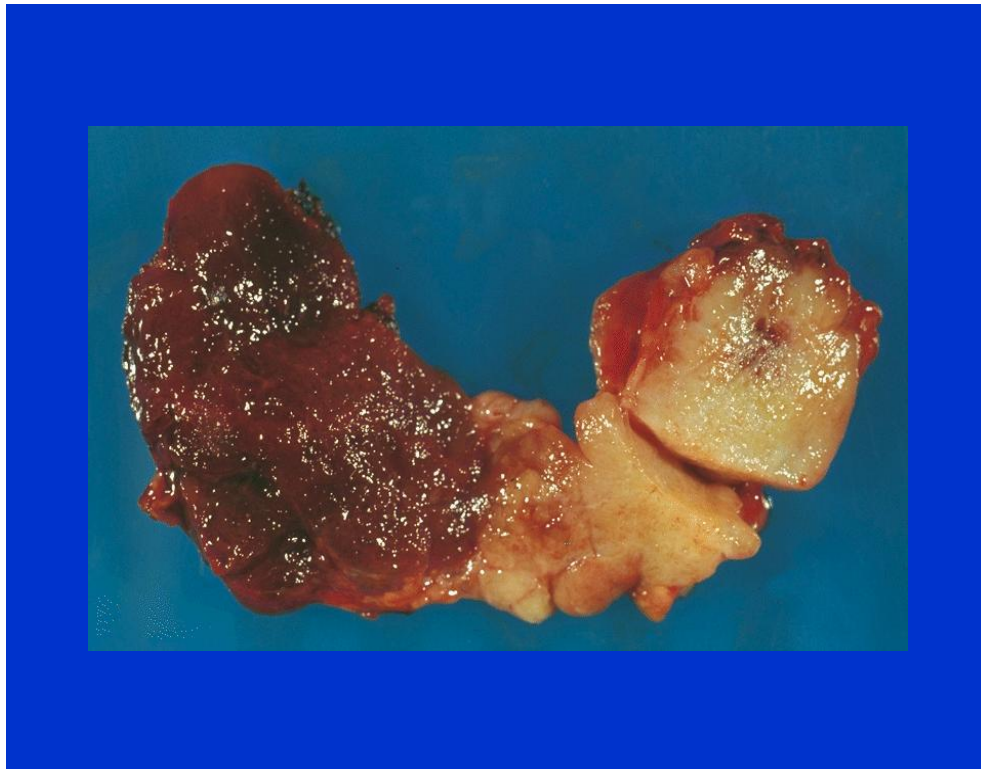


Fig. 37. Carcinoma medular, aspecto macroscópico.

## Histología.

El espectro histológico del Carcinoma Medular es muy amplio, que en muchas ocasiones puede simular un carcinoma diferenciado o una metástasis al tiroides.

Las células tumorales suelen ser redondas, poligonales o fusadas, con frecuente mezcla de ellas. Algunos tumores exhiben células pequeñas, recordando el tumor de células pequeñas (oat cell) de otros órganos, como el pulmón. Células gigantes multinucleadas o binucleadas pueden ser reconocidas y muy rara vez ser predominantes.

Los núcleos, tienen ligera variación en el tamaño y forma, suelen ser redondos a ovales con cromatina grumosa y nucléolo inconspicuo. En algunas células se reconocen pseudo inclusiones citoplasmáticas similares a las vistas en el carcinoma papilar.

El citoplasma es eosinofílico o amfófilico y finamente granular, y en ocasiones es claro.

Es posible reconocer ocasionalmente vacuolas intracitoplasmáticas mucina + al igual que mucina libre.

Por lo general en tumores pequeños no es frecuente encontrar necrosis ni hemorragia tumoral y la actividad mitótica es baja. Aunque en tumores de mayor tamaño, éstas se hacen más frecuentes, acompañadas de invasión linfática.

Es característico del carcinoma medular la presencia de **Amiloide** estromal (más del 85% de los pacientes) reconocido por tinción de Rojo Congo. Adicionalmente al amiloide, se observa colágeno en cantidad variable, calcificaciones y rara vez cuerpos de psamomas.

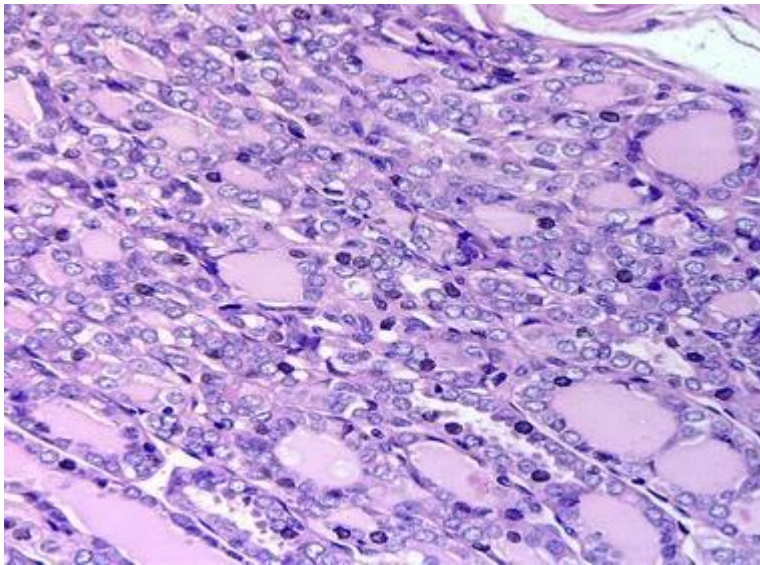


Fig. 38. Carcinoma Medular del Tiroides.

Una característica importante que distingue ambas formas clínicas de presentación de carcinoma medular es el desarrollo de Hiperplasia de células C, que es notoria en la forma



familiar. En estos pacientes, es notoria la presencia de focos de hiperplasia de células C en áreas adyacentes al tumor. La presencia de hiperplasia de células C en el escenario de un carcinoma medular esporádico, debe poner en alerta tanto al clínico y al patólogo sobre la posibilidad de tratarse de una variante familiar, lo que conllevaría realizar a varios miembros de la familia varios test clínicos para descartarlo.

Resulta muy interesante ante un caso donde existe hiperplasia de células C o microcarcinoma diferenciarlo de metástasis intratiroidea. En este último caso, hay que reconocer émbolos intravasculares y a diferencia en los casos de hiperplasia de células C o microcarcinomas no hay tanta atipia celular como en las metástasis al tiroides. Un dato a tener siempre en cuenta es que cuando hay hiperplasia de células C cerca de un tumor por raro que parezca debe descartarse siempre un carcinoma medular.

Desde el punto de vista inmunohistoquímico, los carcinomas medulares expresan una batería de marcadores neuroendocrinos como Calcitonina (>95%), Cromogranina A y B, Sinaptofisina. Además de CEA, calbindin D 28, antígeno carcinoembrionario, vimentina, neurofilamentos, HCG, somatostatina (5%), péptido liberador de gastrina (30%), VIP.

Algunos factores que se han sido relacionados a baja sobrevida han sido:

- 1- Necrosis
- 2- Focos escamosos
- 3- Edad mayor de 45 años
- 4- Presencia de focos oxifílicos
- 5- Expresión de calcitonina en menos del 50 % en las células neoplásicas.

### **Agrupación por etapas del carcinoma medular de tiroides**

La agrupación por etapas del carcinoma medular de tiroides en las personas de cualquier edad es la misma para el carcinoma papilar o folicular en las personas mayores de 45 años de edad.

<b>Etapas</b>	<b>Tasa de supervivencia relativa a 5 años</b>
I	100%
II	97%
III	78%
IV	24%

**Tabla # 4. Variantes de Carcinoma Medular del Tiroides.**

<b>VARIANTES DE CARCINOMA MEDULAR.</b>
<b>1- Oncocítico</b>
<b>2- Amficirino</b>
<b>3- Escamoso.</b>
<b>4- Células claras</b>
<b>5- Paraganglioma-like.</b>
<b>6- Células fusadas.</b>
<b>7- Angiosarcoma-like</b>
<b>8- Glandular (tubular o folicular)</b>
<b>9- Células gigantes.</b>
<b>10- Papilar o pseudopapilar con verdaderas papilas o pseudopapilas artefactuales</b>
<b>11- Células pequeñas.</b>
<b>12- Productor de melanina.</b>

### **Diagnóstico diferencial.**

El carcinoma medular puede simular una gran variedad de tumores tanto benignos como malignos primarios del tiroides. Muchas veces su histología impresiona un carcinoma papilar por la presencia de pseudo papilas y algunas pseudo inclusiones citoplasmáticas. Pero un examen minucioso lo descarta por no demostrar verdaderas papilas y la ausencia de las típicas alteraciones nucleares del carcinoma papilar. La variedad esclerosante del carcinoma papilar a veces se presta a confusión debido a la cantidad de estroma colagenizado e hialinizado y la presencia de nidos sólidos de células tumorales atrapadas. La variante esclerosante es negativa para la Amiloide y positiva para inmunotinción de tiroglobulina.

Otro diagnóstico diferencial a tener en cuenta es el carcinoma folicular por el frecuente patrón folicular de crecimiento, aunque características típicas del tumor medular deben ser encontradas, como el estroma amiloidótico. Aunque en casos muy raros la entera predominancia del patrón folicular obliga a que sea descartado por técnicas de inmunohistoquímicas con la Tinción de Calcitonina, que resulta negativa en los carcinomas foliculares y la tiroglobulina que es intensamente positiva en los foliculares.

El Plasmocitoma es otro diagnóstico diferencial a contar por el aspecto plasmocitoide que en ocasiones adoptan las células tumorales del carcinoma medular.

Otros diagnósticos diferenciales deben ser, el carcinoma anaplásico, el linfoma maligno, sarcomas, adenomas hialinizantes, bocio amiloidótico, tumores oncocíticos y metástasis (como el carcinoma renal), entre otros.

### **Diseminación y metástasis.**

La posibilidad de metástasis a los linfonodos aumenta con el tamaño del tumor, aunque se han reportado casos que con microcarcinomas medulares tienen varios linfonodos metastásicos. Los sitios iniciales de metástasis linfática incluyen los de la región central y los cervicales laterales.

El carcinoma medular puede metastizar a órganos distantes como pulmones, hígado, hueso, y adrenales. Se han documentados pacientes con MEN IIa y IIb que han presentado metástasis a los feocromocitomas que forman parte de su síndrome de neoplasia endocrina múltiple.

### **Tratamiento.**

El tratamiento definitivo para ambas formas clínicas es la tiroidectomía total más la disección linfática central y cervical.

La medición de calcitonina sérica debe realizarse con frecuencia dado que resulta un buen marcador de recidiva tumoral.

## LINFOMA Y OTRAS NEOPLASIAS HEMATOPOYÉTICAS DEL TIROIDES.

La presencia de linfocitos y otras células sanguíneas (como los eosinófilos) en tiroides, es siempre anormal y reflejan desordenes autoinmunitario, inflamatorios, granulomatosos, fase resolutive de procesos inflamatorios y neoplásicos. Las células linfoides involucradas en los trastornos autoinmunes son tanto los de estirpe B como los T, además de las células del sistema monocítico-macrofágico. Los desordenes autoinmunes del tiroides, son con frecuencia encontrados en varios miembros de la familia, sugiriendo cierta predisposición genética, así como la presencia de ciertos anticuerpos contra varios componentes del tiroides han sido demostrados.

La principal causa de linfocitos en el tiroides es la **Tiroiditis de Hashimoto**, descrita en 1912 por Hashimoto al estudiar cuatro pacientes con tiroides con agrandamiento simétrico y consistencia firme. Dada su alta frecuencia y relación con otras enfermedades del tiroides aprovecho para hacer una breve descripción de esta entidad. La Tiroiditis de Hashimoto se observa más frecuentemente en mujeres y es causa importante de hipotiroidismo, aunque ocasionalmente en breves períodos hay hiperfunción tiroidea. En etapas iniciales, es notable un aumento de tamaño simétrico de la glándula, que puede alcanzar un peso de hasta 100 gramos. A medida que progresa la enfermedad hay atrofia importante, provocando la característica disminución del tamaño tiroideo en estadio final. Existen varias clasificaciones para esta entidad, que intentan agrupar tanto el aspecto clínico y morfológico, la que yo prefiero usar es la de Hazard, que incluye: 1) la tiroiditis de Hashimoto(struma linfomatoso) con sus variantes de predominio linfoideo, la variante fibrosa (10-13%) y la variante fibrolinfoidea, una combinación de las dos anteriores, 2) la tiroiditis linfocítica y la tiroiditis crónica inespecífica.

La glándula con tiroiditis de Hashimoto, es típicamente de consistencia firme, con acentuación de la lobulación del parénquima a causa de del incremento fibroso interlobular. El parénquima, es de color pardo claro a amarillento como consecuencia de la gran abundancia de linfocitos. Histológicamente, la tiroiditis de Hashimoto se caracteriza por folículos pequeños y atróficos, con ausente o muy escasa cantidad de coloide denso. Lo más llamativo es la infiltración estromal por linfocitos, células plasmáticas, inmunoblastos. Es infrecuente, que las células linfoides infiltren el epitelio folicular atrófico. Es muy importante reconocer la formación de folículos linfoides con centros germinales hiperplásticos.

Otras causas de linfocitos en el tiroides son:

- 1- Bocio tóxico difuso
- 2- Hiperplasia nodular tóxica y no tóxica
- 3- Enfermedad de Riedel
- 4- Tiroiditis asociada a radiación
- 5- Tiroiditis asociada a drogas (Litio, Fenitoina, yodo y Amiodarone)
- 6- Tiroiditis granulomatosa subaguda
- 7- Tiroiditis peritumoral
- 8- Fase cicatrizal de tiroiditis aguda, post traumática o post quirúrgica
- 9- Linfoma tiroideo y otras enfermedades linfoproliferativas.
- 10- Anomalías del desarrollo como Timo ectópico, o linfocitos asociados con restos del último cuerpo branquial.

## **LINFOMA TIROIDEO.**

El linfoma primario del tiroides se ha documentado desde 1940-1950.

El linfoma maligno puede involucrar al tiroides como parte de un linfoma sistémico(secundario) o puede originarse primariamente en la glándula.

Los linfomas primarios del tiroides son raros y representan el 5% de todos los tumores tiroideos y alrededor del 3 al 7% de todos los linfomas extranodales.

Es más frecuente en personas mayores de 65 años y en hombre, con una proporción Hombres-Mujeres de 7:3. Ciertos investigadores consideran que los linfomas tiroideos representan una sola entidad clinicopatológica, el Linfoma MALT (asociado a mucosas).

En las clasificaciones REAL (europea- americana) y en la de la OMS, los linfomas son incluidos bajo una sola terminología, como "Marginal zone B cell lymphoma of MALT-type".(EMZBCL por sus siglas en Inglés) El linfoma MALT se origina como resultado de procesos autoinmunes o inflamatorios, de hecho, pacientes con tiroiditis de Hashimoto tienen una alta incidencia de linfoma tiroideo si son comparados con pacientes de la misma edad y sexo sin tiroiditis autoinmune.

## **Clínica.**

En un principio, se debe distinguir entre un linfoma originado en cualquier parte del cuello o el mediastino y que el tiroides tenga compromiso secundario. El pronóstico y tratamientos son diferentes. En aquellos paciente donde el tumor es demasiado grande, es muy difícil establecer la diferencia en un alto porcentaje de los casos. Cuando en un Linfoma Hodgkin, el tiroides está involucrado, se trata de extensión directa desde un linfonodo regional.

Los pacientes, generalmente se presentan con una masa cervical anterior de crecimiento rápido (con frecuente extensión fuera de la glándula), dolorosa, que se acompaña de ronquera, disfagia, disnea, tos y hemoptisis. Los test de función tiroidea, demuestran hipotiroidismo, pues muchas veces tienen larga historia de tiroiditis o bocio. Es imprescindible descartar el Carcinoma Anaplásico.

## **Patología.**

Macroscopía. El linfoma puede comprometer uno o ambos lóbulos glandulares, dependiendo del tamaño y aunque pueden alcanzar hasta 20 cm, usualmente miden en promedio 5-6 cm. La consistencia varía de blandos y carnosos a firme. Pueden tener lobulación, multinodularidad o ser totalmente difusos, pudiéndose advertir algunos quistes. La superficie de corte es lisa, rosado pálido a blanquecina grisácea. Focos de hemorragia y necrosis tumoral pueden encontrarse sobretodo cuando son tumores de gran tamaño. Es frecuente observar extensión hacia el tejido adiposo y muscular del cuello adyacente.

Microscopía. Al examinar frotis citológicos de un linfoma tiroideo, es llamativo la gran cantidad de células linfoides, que han perdido su cohesividad. Siempre que se tenga la sospecha clínica de un linfoma, debemos tener mucha más suavidad al hacer el extendido, para evitar aplastamiento celular y evitar artefactos para la interpretación diagnóstica.

Muchas veces resulta casi imposible hacer el diagnóstico diferencial entre un linfoma de la zona marginal y un proceso inflamatorio-infeccioso en un extendido citológico, dado que los linfomas de la zona marginal están compuestos por una mezcla de linfocitos pequeños atípicos, centrocitos, inmunoblastos, linfocitos B monocitoides y células plasmáticas. Tenemos que considerar que en una citología no tenemos disponible el patrón de crecimiento tumoral y es necesario aportar siempre que sea factible al endocrinólogo el más acertado diagnóstico para evitar cirugía, muchas veces debemos realizar algunas técnicas moleculares al frotis, que son útiles en el diagnóstico de linfomas.

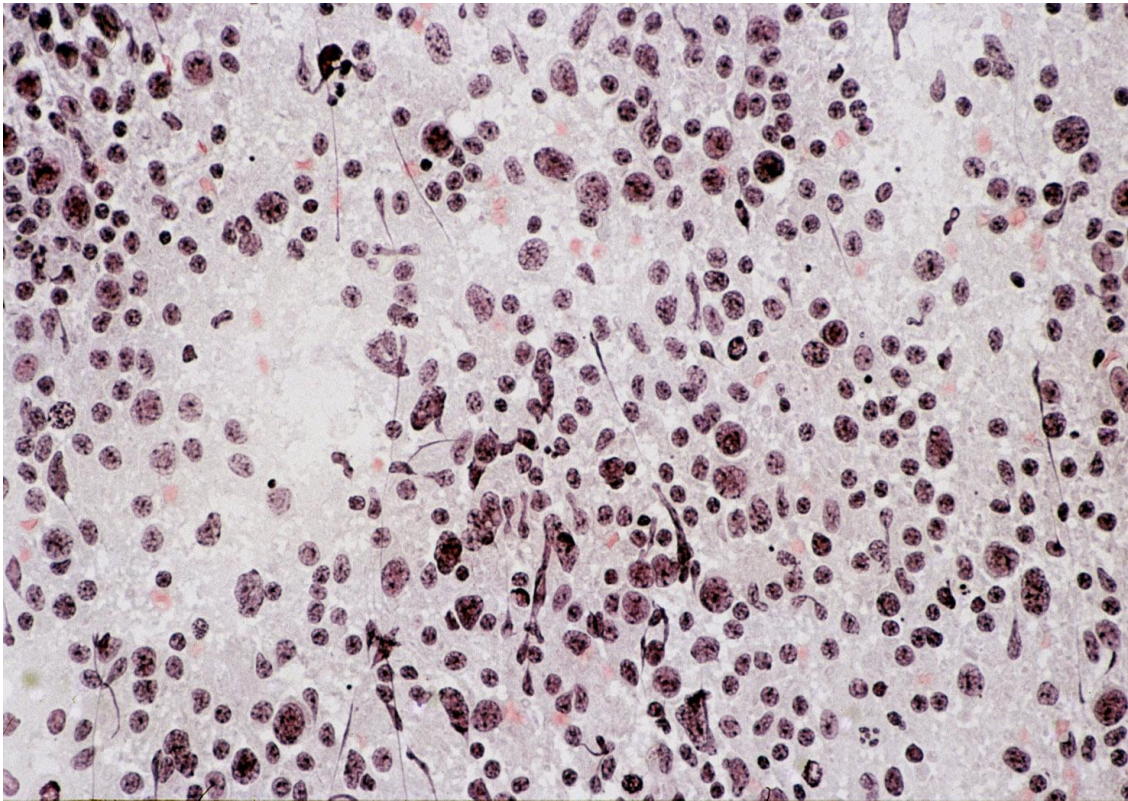


Fig. 39. Aspirado citológico de un linfoma tiroideo. Note la gran celularidad y ausencia de Células epiteliales. Dr. S. Rey

**Los linfomas tiroideos incluyen:** 1) el linfoma de células B de la zona marginal extranodal (MZBL). 2) el MZBL de tipo MALT con transformación hacia células grandes (mixto MZBL y difuso de células grandes). 3) el linfoma difuso de células grandes sin MZLB. Y 4) linfoma folicular, linfoma Anaplásico de células grandes, linfoma de células T.

El Linfoma de la zona marginal B (MALT) tiene un patrón vagamente nodular a difuso, compuesto de células linfoides atípicas, centrocitos, inmunoblastos, y plasmocitos. Centros germinales reactivos pueden estar colonizados por células neoplásicas. La lesión linfoepitelial, que representa la infiltración de los folículos tiroideos por células neoplásicas malignas B que distienden y rellenan el lumen folicular.



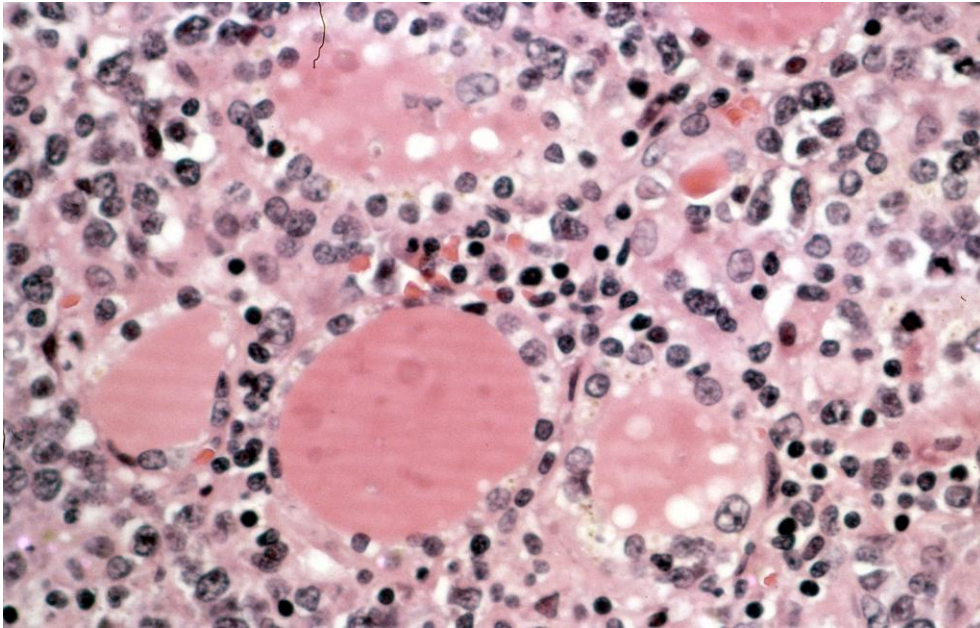


Fig. 40. Linfoma Tiroideo. Infiltración intersticial y en epitelio folicular.

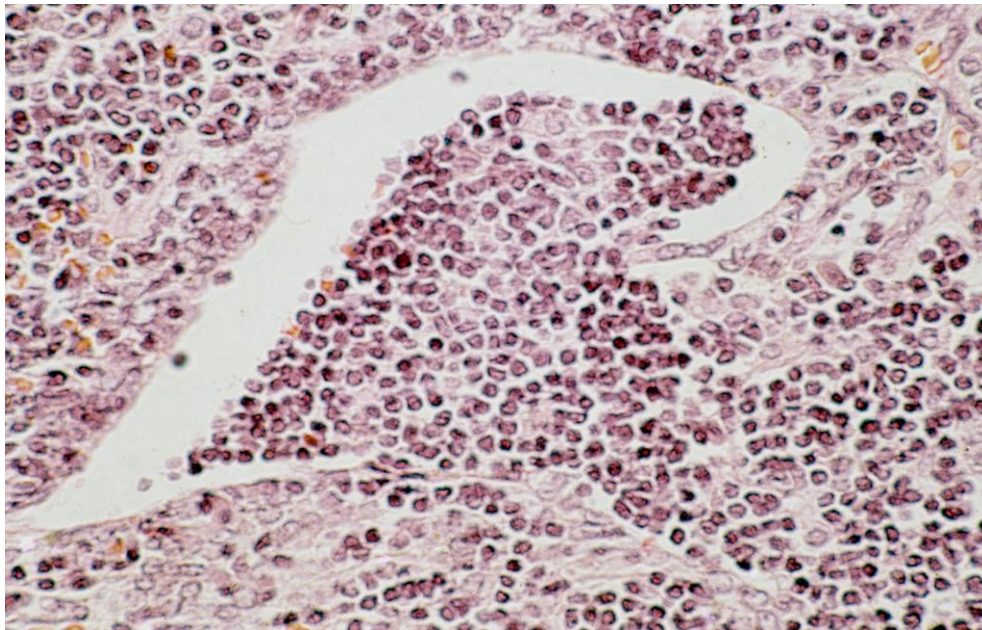


Fig.41. Linfoma MALT del tiroides. Lesión linfoepitelial. Dr. S.Rey.



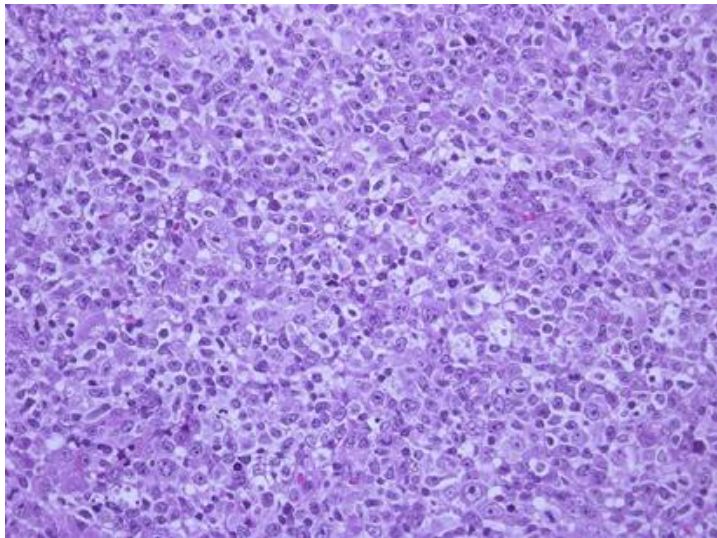


Fig. 42. Linfoma tiroideo de Células B, difuso. Dr. S. Rey

Muchas veces, es necesario el uso de inmunotinción con citokeratina para demostrar la infiltración neoplásica del epitelio folicular.

Es frecuente encontrar focos únicos o múltiples de transformación de linfoma de células grandes hacia componente de bajo grado. También áreas de linfoma difuso de células grandes pueden ocurrir en ausencia de áreas de bajo grado. El componente de células grandes tiene un espectro citológico amplio, que recuerda a centroblastos, inmunoblastos, células plasmocitoides, linfocitos monocitoides B, y resulta frecuente observar necrosis y aislados focos de hemorragias. Algunos linfomas tiroideos pueden parecerse al Linfoma de Burkitt, con imágenes de “cielo estrellado”, alta tasa mitótica y apoptosis.

En el parénquima adyacente al linfoma, podemos encontrar atrofia, fibrosis, adenomas, nódulos hiperplásicos, y focos de carcinomas. La invasión vascular es común. Según la Dra. Heffess, la encontró en el 25% de sus casos, así como prominente proliferación vascular y endotelial, que pueden simular estructuras epiteliales y ser confundidos con diferenciación epitelial del tumor.

El diagnóstico diferencial del linfoma tiroideo incluye

- 1- Carcinoma Anaplásico (diferenciarlo del linfoma de células grandes)
- 2- Carcinoma medular o Insular (diferenciarlo del linfoma de células pequeñas o plasmocitoma).
- 3- Tiroiditis florida.
- 4- Carcinoma de células pequeñas.

Las tinciones de inmunohistoquímica son de apoyo en el diagnóstico y para descartar carcinomas o procesos reactivos. El linfoma tiroideo expresa positividad para marcadores de células B como CD20, CD79a, la reactividad del Bcl-2 en células neoplásicas, células B colonizando centros germinales (pero no reactivas) es típico de los linfomas. La co-expresión de CD20 y Cd43 puede ser visto en un pequeño porcentaje de linfomas de la zona marginal B.

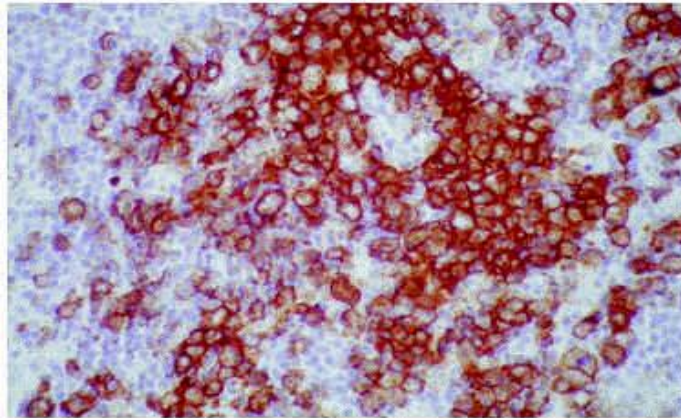


Fig.43. Inmunohistoquímica CD20+ Linfoma B

El pronóstico del Linfoma MALT del tiroides, es en general muy favorable, aunque depende del estadio clínico en fue diagnosticado. Generalmente, casi el 90% de los pacientes son detectados en estadio IE (localizado) y demuestran histología de bajo grado por lo que la sobrevida es excelente. Aquellos, que tienen alto componente o están enteramente compuestos por células grandes B, tienen peor pronóstico y usualmente fallecen a consecuencia de la enfermedad.

Todavía muchos pacientes con linfomas tiroideos reciben tratamiento quirúrgico, incluyendo tiroidectomías, lobectomías con o sin resección de linfonodos cervicales. La mayoría de los enfermos reciben quimioterapia en combinación con radioterapia.

### **Estadios del Linfoma tiroideo (Ann Arbor staging system).**

**Estadio IE-** linfoma primario con o sin extensión a los tejidos blandos peritiroideos.

**Estadio IIE-** linfoma primario con compromiso de linfonodos en el mismo lado del diafragma.

**Estadio IIIE-** linfoma primario con compromiso de linfonodos a ambos lados del diafragma.

**Estadio IVE-** linfoma primario con diseminación a otros sitios extranodales.

## **PLASMOCITOMA.**

Es un tumor muy raro en el tiroides, incluso se ha sugerido que pudiera representar un tipo de linfoma MALT con prominente diferenciación de células plasmáticas. Siempre es importante al diagnosticar esta lesión localizada en el tiroides, que no exista ningún otro órgano comprometido.

Sin embargo, la infiltración del tiroides por células plasmáticas en un paciente con Mieloma Múltiple en cualquier otro sitio varía desde un 0 % hasta 2.5% según diferentes series. Hasta la fecha, solo he recogido un poco más de 30 casos de Plasmocitoma tiroideo reportados en la literatura médica. Es ligeramente más frecuente en mujeres entre los 35 y 75 años de edad. En el 80% de los casos descritos, hay tiroiditis adyacente. La sobrevida es alrededor del 85%.

## **Otras neoplasias.**

**El Carcinoma Mucoepidermoide con Eosinofilia**, es un tumor de bajo grado de malignidad, que se origina en una glándula tiroidea previamente afectada por tiroiditis de Hashimoto, generalmente la variante fibrosa.

Este tumor se describe como una masa sólida blanquecina homogénea, de consistencia firme y puede estar bien circunscrita. Histológicamente, este tumor, está formado por nidos sólidos de tumor escamoide, que infiltran el estroma y pueden tener leve a moderado pleomorfismo nuclear, nucleolos prominentes. Es típico reconocer focos de diferenciación escamosa y producción de mucina. El hallazgo más característico de este tumor es la acentuada infiltración por eosinófilos del estroma. Este tumor en especial, se asemeja bastante al Carcinoma mucoepidermoide clásico, y tal vez sea una variante de él.

No es raro extensión extratiroidea al momento del diagnóstico, pero no se han reportado hasta ahora metástasis distantes ni muertes relacionadas a este tumor. Las metástasis a los linfonodos regionales pueden ocurrir.

Las células neoplásicas expresan positividad inmunohistoquímica a la citokeratina, pero no a la tiroglobulina.

## **HISTIOCITOSIS DE LANGERHANS.**

Es una enfermedad que muy rara vez afecta al tiroides, con menos de 100 casos reportados en la literatura desde que fue descrita hace ya un siglo. Es de etiología desconocida, aunque se ha vinculado a ciertos virus. La Histiocitosis de Langerhans, se caracteriza por una proliferación de células dendríticas de Langerhans junto a una variable cantidad de eosinófilos maduros. Actualmente, se prefiere usar el nombre de

Histiocitosis de Langerhans para describir lo que antes se conocía como Histiocitosis X. Constituye un grupo heterogéneo de enfermedades cuyo rango de manifestaciones clínicas van desde benigna, lesión ósea solitaria a fatal, multisistémica y desordenes linfoproliferativos en extremo peligrosos para la vida (Litterer-Siwe Síndrome).

El compromiso aislado del tiroides es considerado un evento muy raro, aunque según la serie de Thompson y Col., el compromiso exclusivo del tiroides es ligeramente más común que el compromiso tiroideo formando parte de enfermedad multifocal. Los Drs. Ming y Leong han descrito una paciente china de 19 años con historia de diabetes insípida e hipogonadismo, agrandamiento tiroideo. El estudio histopatológico, imagenológico y de laboratorio, demostraron Histiocitosis de Langerhans que comprometía el tiroides, paratiroides y la hipófisis, haciendo de esta paciente un caso muy interesante, ya que el compromiso de la hipófisis por Histiocitosis de Langerhans con prevalencia de Diabetes insípida tiene un rango entre 5% y 50%, sin embargo el daño funcional evidente de la hipófisis anterior es menos común con una incidencia entre 2,5% y 6%.

Se puede presentar a cualquier edad, pero generalmente los casos reportados tienen en promedio menos de 20 años.

Clínicamente, los síntomas relacionados a la glándula tiroidea, dependen del grado de compromiso de esta. Es llamativo un agrandamiento glandular si es importante la proliferación de células neoplásicas. Es frecuente, que el paciente desarrolle síntomas cutáneos, pulmonares, del sistema nervioso central, del bazo y del tracto gastrointestinal, secundario a infiltración de estos tejidos (forma sistémica)

Al examinar un tiroides comprometido por Histiocitosis, no podemos microscópicamente diferenciar el nódulo de cualquier otro tumor epitelial que allí se origina. El reemplazo total del tiroides por la Histiocitosis puede ocurrir. En algunas oportunidades es posible descubrir microfocos incidentales de Histiocitosis en una glándula reseca por bocio, carcinoma papilar o adenoma.

Los frotis citológicos, son muy celulares, con muy escaso coloide y rara vez se observan células foliculares. Hay grandes colecciones de eosinófilos, linfocitos, células gigantes de Langerhans mono o multinucleadas con prominentes pliegues nucleares (grooves), que le dan el típico aspecto de grano de café, el citoplasma celular es abundante, pálido y espumoso (Histiocitos de Langerhans). El fondo citológico es con frecuencia hemorrágico.

Histológicamente, hay reemplazo de la arquitectura tiroidea por extenso infiltrado celular por histiocitos de Langerhans, linfocitos y eosinófilos maduros que usualmente se reconocen cerca a las áreas de necrosis. La glándula adyacente, casi siempre exhibe

tiroiditis linfocítica. El tumor, con relativa frecuencia se extiende fuera de la cápsula tiroidea y provoca adherencias al tejido adiposo y muscular del cuello.

**Inmunohistoquímica.** Las células de Langerhans, son positivas para la proteína S-100 (citoplasmática y nuclear), CD1a, Lisozima y en algunas ocasiones al CD68. No son reactivas para citoqueratinas ni a al PLAP. Algunos autores, han expresado que la positividad de los antígenos de los macrófagos se concentra en la zona del aparato de Golgi.

El diagnóstico definitivo requiere la presencia de los gránulos de Birbeck en las células histiocíticas, demostrado exclusivamente por Microscopía electrónica.

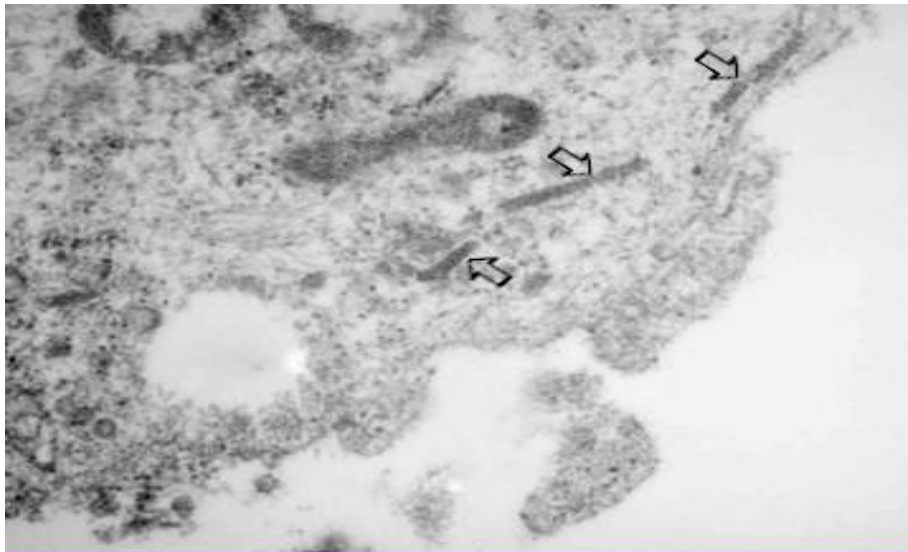


Fig. 44. Microscopía Electrónica de Histiocitosis de Langerhans. Cuerpos de Birbeck (flechas). El reconocimiento de ellos hace el diagnóstico certero.

Ya que muchos patólogos no están familiarizados con esta entidad, dado entre otras cosas a su rareza, no consideran este diagnóstico, en el diagnóstico diferencial a pesar de la presencia de los histiocitos y los eosinófilos. El diagnóstico diferencial incluye otros desordenes histiocíticos, carcinoma papilar y el carcinoma indiferenciado y enfermedad granulomatosa.

El tratamiento es quirúrgico cuando la enfermedad está localizada en la glándula tiroidea, siempre que se haya excluido cuidadosamente enfermedad sistémica. Por lo

general, pacientes con enfermedad localizada en el tiroides no desarrollan enfermedad sistémica.

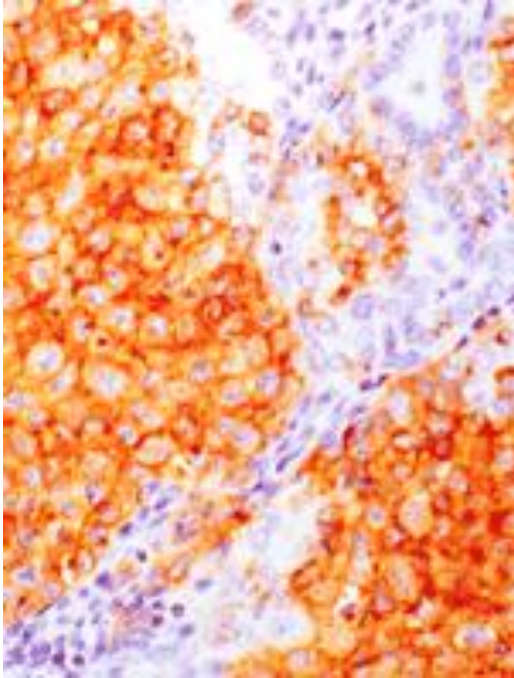


Fig. 45. Positividad al CD-1 (foto Dr. Leong-Ming)

## **PARAGANGLIOMA.**

El primer caso fue reportado en 1974. Es un tumor muy raro (con solo 15 casos bien documentados), que se origina probablemente del glomus laringeo inferior y que raramente puede extenderse a la cercanía de la glándula tiroidea o bien incorporarse a la cápsula tiroidea. Es un tumor neuroendocrino. Casi siempre benigno. Ocurre mas frecuentemente en mujeres de edad mediana, y la mayoría de las veces son descubiertos accidentalmente por ser casi siempre asintomáticos.

El cintigrama denota una masa fría y el laboratorio no demuestra alteración alguna de la función tiroidea. El paraganglioma tiroideo mide en promedio 3 cm, se ubica en uno de los lóbulos, son bien circunscritos o encapsulados, de color pardo grisáceos a café oscuro de consistencia firme. Histológicamente, crecen con patrón organoide, con nidos, lóbulos y cordones que pueden anastomosarse. Los lóbulos y nidos, están separados por tejido fibroconectivo vascular. Rara vez, el tumor puede crecer difusamente.

El tumor está formado por una mezcla de células principales y sustentaculares. Las células principales son ovoides o poligonales con abundante citoplasma amfófilico, granular o claro (microvacuolado) con bordes poco definidos, el núcleo es ovoide, de cromatina finamente granular y con pequeño nucleolo.

Las células sustentaculares, que están ubicadas en la periferia de los nidos o entremezcladas con las principales, son elongadas con citoplasma fuertemente eosinofílico. El estroma es en áreas edematoso y con ligero incremento de la fibrosis intersticial y perivascular. Son tumores muy vascularizados.

La naturaleza neuroendocrina de este tumor se demuestra por su argirofilia. El citoplasma muestra gránulos que varían de color marrón a negro con la tinción histoquímica de Cherukian-Schenk. La tinción de retículo es importante ya que permite distinguir este tumor de los de origen folicular debido a su patrón organoide, demarcando los nidos, cordones y lóbulos y la riqueza vascular del paraganglioma.

Las células principales son inmunoreactivas a Enolasa neurón específica, sinaptofisina, y cromogranina. Típicamente, son negativas para tiroglobulina, calcitonina, citokeratina, EMA, serotonina y vimentina. Por su parte, las células sustentaculares son positivas para la S-100.

El principal diagnóstico diferencial es el carcinoma medular con patrón paraganglioma-like, donde algunas veces no se observa amiloide y hace aún más difícil el poder diferenciarlos. La positividad en el carcinoma medular a la calcitonina ayuda el

diagnóstico correcto. Muchas veces el diferenciarlos es muy difícil ya que numerosas características de estos tumores neuroendocrinos son compartidas por ambos. Otro diagnóstico diferencial es el adenoma trabecular, pero esta lesión no tiene una rica vascular y no expresan marcadores neuroendocrinos.

El tratamiento estándar del paraganglioma es la cirugía.



## **ENFERMEDAD DE ROSAI-DORFMAN.**

Es una rara enfermedad histiocítica de etiología desconocida, caracterizada por infiltración al tiroides por histiocitos y linfocitos. Ha sido solo reportada en mujeres adultas y clínicamente se presenta como un nódulo tiroideo sin características especiales. En todos los casos reportados existe tiroiditis linfocítica asociada.

Histológicamente, las células histiocito-like se disponen en nódulos y muestran emperipolesis de linfocitos. Tiene un excelente pronóstico y cuando la enfermedad está localizada en la glándula no hay progresión hacia enfermedad sistémica.

## TUMORES MESENQUIMÁTICOS DEL TIROIDES.

### TUMORES DEL MÚSCULO LISO.

Los tumores mesenquimáticos del tiroides, son extremadamente raros, de ahí que muchos patólogos consideren que son carcinomas anaplásicos con morfología sarcomatosa. Por cuanto han ido mejorando las inmunotinciones se sabe que sí son sarcomas y no carcinomas. Existen muy pocos casos documentados en la literatura y en la mayoría de los casos su reconocimiento es puramente académico ya que el pronóstico de los pacientes es malo a pesar del tratamiento impuesto.

Los tumores del músculo liso pueden ser benignos, los leiomiomas o malignos como el leiomiosarcoma. Son de etiología desconocida, aunque en un solo caso se ha demostrado la relación del virus Epstein Barr con un tumor muscular en un niño con inmunodeficiencia congénita.

Usualmente, los pacientes acuden al médico por la presencia de un nódulo o masa no dolorosa en el cuello, que puede estar localizada o bien fija a los tejidos blandos vecinos. El scanner tiroideo muestra un nódulo frío. No se ha demostrado relación con la exposición previa a radiaciones. Probablemente, estos tumores tienen origen en el músculo liso de la pared de los vasos sanguíneos en la cápsula tiroidea.

Los leiomiosarcomas son mas frecuentes en ancianos sin predilección por sexo alguno a diferencia de su contraparte benigna, que ocurren predominantemente en mujeres.

### Patología.

Los leiomiomas son tumores encapsulados, con un tamaño promedio de 2 cm, microscópica e histológicamente son muy similares a los que acostumbramos ver en el útero. Las células, se disponen en bandas o fascículos, que se cruzan en forma ordenada. Son células fusadas, elongadas, de bordes redondeados y extremos en forma de "cigarro", tienen un núcleo pequeño y central. En algunas ocasiones, el citoplasma puede ser vacuolado.

En los leiomiomas, no se observa hemorragia, necrosis tumoral, ni invasión capsular. Todas estas características hacen el diagnóstico de leiomiosarcoma, junto a mayor pleomorfismo celular y actividad mitótica incrementada. Los leiomiosarcomas, son de mayor tamaño (12 cm en promedio), tienen tendencia a invadir el parénquima adyacente e incluso salirse mas allá de la cápsula tiroidea. Los núcleos son pleomórficos,

hipercromáticos y pueden reconocerse vacuolas perinucleares. El citoplasma es característicamente marcadamente eosinofílico.

Los tumores musculares lisos son inmunoreactivos para Vimentina, actina músculo específica, Actina músculo liso y Desmina. Sin embargo, no expresan citoqueratinas, calcitonina, tiroglobulina, ni Cromogranina.

Los leiomiomas son curables por simple extracción quirúrgica, mientras que los leiomiomas tienen alto grado de malignidad y agresividad y su pronóstico es muy similar al del carcinoma Anaplásico.

El diagnóstico diferencial incluye, el tumor fibroso solitario, el tumor de células fusadas con diferenciación Timo-like (SETTLE), el carcinoma Anaplásico, los tumores de la vaina nerviosa periférica, y otros sarcomas.

Además de los tumores del músculo liso, se han reportado Lipoma, Hemangiomas, Linfangiomas y Schwannomas y el tumor fibroso solitario, cuya frecuencia ha ido ligeramente incrementándose. Por otra parte, la contraparte maligna de estos tumores también ha sido descrita como origen primario en la glándula tiroidea, Condrosarcomas, osteosarcomas, liposarcomas, fibrosarcomas, etc.

## **Tumor Fibroso Solitario.**

Este tumor que rara vez se origina en el tiroides, es indistinguible del que aparece en la pleura y otros órganos. Se presenta en adultos de edad media y tiene ligera predominancia por el sexo femenino.

Clínicamente, se presenta como un nódulo frío, de crecimiento lento, firme a la palpación y que rara vez produce síntomas (compresivos). Son sólidos, bien delimitados y encapsulados. Miden entre 2 y 8 cm de diámetro mayor, son de color blanquecino grisáceos y pueden observarse ocasionalmente pequeños quistes.

Su histogénesis pudiera estar relacionada a una células mesenquimática primitiva Vimentina/CD34+ capaz de diferenciarse hacia fibroblasto, miofibroblasto, hemangiopericito, o tejido adiposo.

Histológicamente, tienen un espectro amplio de crecimiento, las células fusadas pueden disponerse en patrones estoriformes, hemangiopericitoide, desmoide, etc. Una característica muy peculiar de este tumor es la alternancia de áreas hipocelulares, ricas en

colágeno con áreas hipercelulares. Degeneración mixoide, infiltración intersticial por infiltrado inflamatorio crónico, principalmente por Mastocitos y extravasación de glóbulos rojos son otros hallazgos útiles para el diagnóstico. Existe una variante adiposa, donde podemos encontrar varias zonas lipomatosas maduras rodeadas por una proliferación de células fusadas.

Inmunohistoquímicamente, expresan Vimentina, CD34, CD99 y Bcl-2. en la variante adipocítica hay positividad para factor XIIIa, estrógeno y progesterona. El diagnóstico diferencial es importante, particularmente cuando la localización es extratorácica, para evitar confundirlo con neoplasias mesenquimáticas notablemente más agresivas. El diagnóstico diferencial debe tener en cuenta el hemangiopericitoma, nódulos de células fusadas post punción aspirativa, carcinoma medular y el carcinoma indiferenciado variante paucicelular.

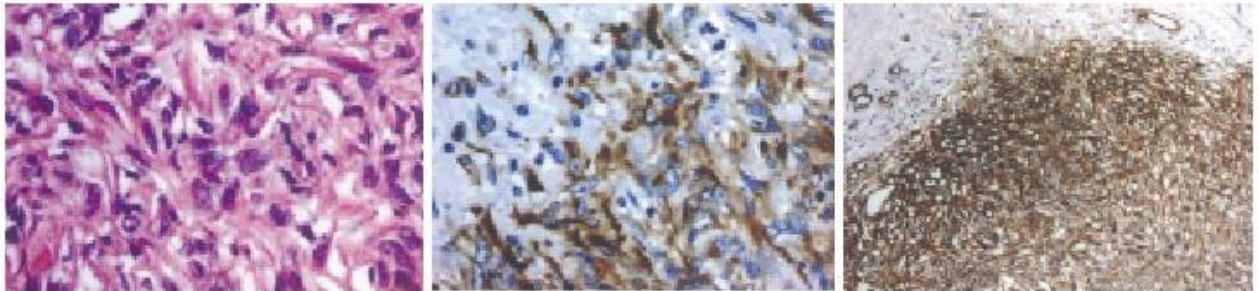


Fig.46. Tumor fibroso. Hematoxilina, Vimentina y CD 34

## **TUMOR DE CELULAS FUSADAS CON DIFERENCIACIÓN TIMO-LIKE (SETTLE).**

Es un raro tumor maligno, de arquitectura lobular, compuesto por una población bifásica de células fusadas epiteliales que crecen dentro de estructuras glandulares. También se le ha conocido como Teratoma maligno o tumor de células fusadas del tiroides con quistes mucinosos. Fue caracterizado por Chan y Rosai en 1991 como un tumor del cuello con diferenciación tímica o del pouch branquial

Este tumor, usualmente frío al cintigrama, afecta a niños, adolescentes y a adultos jóvenes, del sexo masculino, con un promedio de edad de 19 años. La forma más común de presentarse es como un nódulo no doloroso. Ocasionalmente puede crecer rápidamente, comprimiendo la tráquea y producir sensibilidad local. Crecimiento difuso, heterogéneo con densidades quísticas puede ser descrito.

El SETTLE macroscópicamente, es encapsulado o francamente infiltrativo, su diámetro mayor reportado es de 9 cm. (Caso de un hombre de 59 años descrito por los Drs. Wah Cheuk and John Chan). Son firmes, vagamente lobular, y color blanquecino grisáceo. Son tumores muy celulares, formando lóbulos separados por septos fibrosos. Aunque la mayoría de los casos son bifásicos, algunos han sido reportados estar formados enteramente por células fusadas o estructuras glandulares (patrón monofásico). Fascículos de células fusadas mergen sutilmente con estructuras tubulopapilares. Las células fusadas tienen núcleo elongado de cromatina fina e inconspicuo nucleolo. Las mitosis, son por lo general escasas. El componente glandular es mayoritariamente tubular, papilar, en cordones, pequeñas islas que se tiñen pálidamente y espacios quísticos tapizados por epitelio. Las células glandulares, son cuboidales a columnares, y mucinosas o cilidas. Tanto las células fusadas como epitelizales, expresan reactividad inmunohistoquímica para citoqueratinas. Son característicamente negativas para tiroglobulina, calcitonina, CEA, S-100 y CD5. el estudio en un solo caso demostró mutación somática en el gen K-RAS.

En este tumor, la invasión vascular es frecuente y se asocia a metástasis (60% de los casos) a pulmón, linfonodos, riñón, y tejidos blandos. Usualmente, las metástasis ocurren varios años después del diagnóstico (11 años en promedio) y pueden ser compatibles con larga sobrevida después del tratamiento.

El SETTLE debe ser distinguido del Carcinoma Anaplásico sarcomatoide ya que tienen diferente pronóstico. El carcinoma Anaplásico tiene rápido crecimiento, la mortalidad, es alta y temprana (1 año), la atipia celular es mayor, con necrosis y mitosis. Otro diagnóstico diferencial es el Carcinoma Medular ya que puede tener componente de células fusadas y estructuras glanduliformes, además los septos fibrovasculares son más prominentes y las células tienen citoplasma granular, son calcitonina y cromogranina positiva. El SETTLE difiere del Timoma por la falta de lobulación típica en forma de puzzle, de los timocitos

positivos TdT y además porque el patrón glandular extenso de los SETTLE no se ve en los Timomas. Otro diagnóstico diferencial es el Sarcoma Sinovial.

A continuación se describen los casos reportados de SETTLE en la literatura médica, se incluyen los principales datos clínicos, anatomopatológicos y seguimiento clínico.

**Tabla. 5 Características clínico patológicas de los SETTLE del tiroides reportados en la literatura.**

<b>Autor</b>	<b>Sexo edad</b>	<b>Presentación</b>	<b>Sitio del tumor</b>	<b>Macroscopía</b>	<b>Tamaño (cm)</b>	<b>Tratamiento Inicial</b>	<b>Seguimiento</b>
Chan et al.(1)	F/14	Masa cervical por 6 meses	Lob. Sup. Derecho.	Parcialmente encapsulado	1.8	Lobectomía derecha	Libre enfermedad por 12 años.
	F/36	Compresión traqueal	Todo el tiroides y tejidos blandos peritiroideos.	Extensamente infiltrativo	8.5	Tiroidectomía subtotal + radio y quimioterapia	Murió 14 meses más tarde por enf. No relacionada a residuo tumoral.
	F/8	Masa tiroidea	Lóbulo Derecho	Circunscrito	3.0	Lobectomía derecha.	No informes del Seguimiento
Chetty et al. (10)	M/4	Masa no dolorosa en cuello por 3 meses	Lóbulo derecho	Encapsulado	4.8	Lobectomía Derecha	Libre de enfermedad por 12 meses.
	M/25	Tiromegalia de duración no precisada	Tiromegalia difusa	Bien circunscrito	12	Tiroidectomía total	Libre de enfermedad por 12 meses
Harach et al. (2)	M/23	Masa tiroidea por 2 años	Lóbulo superior derecho	Encapsulado	2.0	Tiroidectomía subtotal + quimioterapia	Libre de enfermedad por 10 años.
Hofman et al. (7)	M/9	Masa tiroidea.	Lóbulo superior derecho.	Circunscrito	2.5	Lobectomía Derecha + quimioterapia, linfadenectomía cervical	Libre enfermedad por 3 años
Kingsly Et al. (3)	M/10	Masa tiroidea sensible por 3 semanas.	Lóbulo inferior derecho + istmo	No circunscrito.	2.0	Lobectomía derecha.	Metást. al riñón Der. 22 años después. 2 años, nefrectomía +

							<b>Quimioterapia.</b>
Levey (4)	M/6	Masa cervical por 4 meses.	Lóbulo inferior derecho.	Encapsulado	3.0	Tiroidectomía total	Metástasis pulmonar a los 3 años. Quimioterapia. Murió 6 años después del diag.
Murao et al. (5)	F/19	Masa cervical por 4 años.	Lóbulo inferior derecho.	No circunscrito, con quistes mucinosos.	5.0	Hemitiroidectomía derecha y radioterapia.	Metástasis pulmonar a los 5 años y a los 7 a un linfonodo cervical Izquierdo Murió 7 años del diagnóstico.
Su et al. (9)	M/15	Hallazgo incidental de masa cervical por 10 años.	Lóbulo superior derecho	Bien circunscrito.	3.0	Lobectomía derecha.	Libre enfermedad por 21 meses.
Weigensberg et al. (6)	F/4	Masa tiroidea presente desde el nacimiento y tuvo rápido crecimiento.	Istmo.	Predominantemente encapsulado.	4.0	Excisión del nódulo tiroideo	No seguimiento informado.
Kirby et al. (12)	M/29	Masa no dolorosa de duración desconocida	Lóbulo izquierdo	Bien circunscrito con pequeña área necrótica.	3.0	Lobectomía izquierda + disección cervical.	Libre enfermedad por 1 año.
Saw et al. (8)	F/49	Masa tiroidea asintomática de lento crecimiento por 3 meses.	Lóbulo inferior derecho.	Masa carnosa encapsulada.	6.0	Tiroidectomía total.	Libre de enfermedad por 46 meses.
Bradfort et al. (11)	M/15	Masa tiroidea asintomática de lento crecimiento por 10 años.	Lóbulo derecho.	Circunscrito con quistes y componente calcificado.	3.2	Lobectomía parcial derecha.	Libre de enfermedad por 21 meses.
William (citado por Chan y Rosai)	M/10	No disponible	No disponible	No disponible	NA	Excisión.	Metástasis pulmonar y mediastinales a los 2 años de la cirugía
Wah		Masa tiroidea de larga data		Parcialmente			Metástasis pulmonar y

Cheuk.	M/59	que creció rápidamente en las últimas 6 semanas.	Lóbulo Derecho	Encapsulado.	9.0	Hemitiroidectomía derecha.	mediastinales a los 2 años de la cirugía. Murió a los 8 años con diseminación a la pleura, riñón, páncreas linfonodos bronquiales, periesofágicos,
--------	------	--	----------------	--------------	-----	----------------------------	--

Reproducida con autorización del Dr. Wah Cheuk.



## CARCINOMA CON DIFERENCIACIÓN TIMO-LIKE (CASTLE).

Es un característico carcinoma tiroideo que recuerda en su patrón arquitectural los tumores epiteliales del Timo. También se le conoce como carcinoma linfoepitelioma –Like. Afecta principalmente a mujeres de la edad media. Su histogénesis está relacionada probablemente a restos tímicos en la glándula, apoyado por la presencia de tejido tímico ectópico en la vecindad del tumor.

Este tumor se presenta como un nódulo tiroideo no doloroso, frío a la cintigrafía. Su localización más frecuente es en los lóbulos inferiores de la glándula tiroidea. Alrededor del 30% de los pacientes presentan metástasis cervical en el momento del diagnóstico. No es raro que se presenten con ronquera y compresión traqueal.

Son tumores bien demarcados, pardo-grisáceos, carnosos, mayormente sólidos.

Histológicamente, la arquitectura general recuerda la lobulación de un Timoma o Carcinoma tímico. El tumor crece en islas y cordones, de bordes bien demarcados, en un estroma moderadamente hiper celular desmoplásico. Con frecuencia, las islas de tumor son penetradas por delgados vasos sanguíneos e infiltradas por variable número de linfocitos. A diferencia de los Timomas, los vasos sanguíneos son rodeados por estroma que contiene células plasmáticas. El tumor es caracterizado por células de apariencia escamoide o sincitial con citoplasma ligeramente eosinofílico. Los núcleos son ovales, pálidos o vesiculares con pequeño nucleolo. La atipia celular es de grado leve a moderado. La actividad mitótica es baja. Se pueden reconocer áreas formadas por células fusadas o diferenciación escamosa.

El CASTLE, es localmente invasivo y cursa con temprana metástasis linfática regional. Dada la rareza de este tumor no existen suficientes estudios para definir el curso clínico y el pronóstico. Ocasionales casos han tenido un curso muy rápido con desenlace fatal para el paciente. En nuestra casuística, una paciente se presentó con un nódulo tiroideo de 3 cm de diámetro mayor, que había crecido en aproximadamente un año. El diagnóstico por PAAF fue sospechoso de Carcinoma Timo-like. La tiroidectomía total evidenció un tumor sólido blanquecino con foco de hemorragia secundario a punción aspirativa previa. La superficie de corte era algo firme, homogénea. El tumor expresó negatividad para tiroglobulina, calcitonina, Cromogranina A, citokeratina AE-1-3. pero fue positiva para CD 5. En la cirugía se resecaron 5 linfonodos regionales y solo uno tenía micrometástasis del carcinoma (0.2cm) sin extensión extracapsular. Le hicimos seguimiento a la paciente por casi 14 meses y continuaba asintomática y libre de enfermedad. La paciente no tenía antecedentes de radiación previa.

## **OTROS TUMORES INUSUALES.**

### **ANGIOSARCOMA TIROIDEO.**

Es un raro tumor que muestra diferenciación endotelial. En Suiza este tumor representó el 4,3% de todos los tumores tiroideos entre 1962-1973. por esa época se pensaba que este tumor era característico en zonas montañosas, en la actualidad no es así, demostrándose casos bien documentados en áreas planas como en Hong Kong, Norte de Francia y EUA. Según el Instituto de Patología Italiano, que revisó casos de Angiosarcomas en áreas no montañosas, notó que este tumor, representa el 2,3% de todas las neoplasias malignas del tiroides entre 1990-1994.

Se presenta como un nódulo frío al cintigrama, no doloroso, frecuentemente en mujeres ancianas (séptima década) y usualmente el primer signo es la metástasis. Dado al crecimiento rápido y la frecuente invasión a órganos respiratorios puede ocasionar ronquera, dificultad respiratoria y fistulización.

La deficiencia de yodo ha sido vinculada como factor etiológico importante.

El tamaño promedio de los Angiosarcomas tiroideos es 5cm (3-10cm), son circunscritos, pero invasivos. El tumor se caracteriza por la presencia de espacios quísticos rellenos de sangre y zonas sólidas necróticas, que algunas veces son semejantes al carcinoma Anaplásico. Canales anastomosados que esbozan papilas tapizados por células endoteliales atípicas. Áreas epiteloideas son frecuentemente encontradas. El patólogo se enfrenta en ocasiones a proliferaciones vasculares como parte de hiperplasia nodular coloidea, el adenoma folicular y en cicatrización de PAAF, por lo que deben examinarse varios cortes histológicos y demostrar que la proliferación es focal y no tienen atipias neoplásicas. Las células expresan factor VIIIIR-Ag, CD34 y CD31.

El angiosarcoma del tiroides tiene mal pronóstico y muchos pacientes fallecen por la enfermedad en los primeros seis meses a pesar del tratamiento. En la sobrevida influye el grado de extensión del tumor.

### **AMILOIDOSIS.**

Puede involucrar al tiroides como parte de enfermedad sistémica o simplemente de forma localizada primaria. Cuando esta última forma ocurre se conoce con el nombre de "Bocio amiloidótico o tumor amiloidótico". Esta lesión puede ser uni o bilateral y usualmente asociado con reacción inflamatoria de tipo cuerpo extraño. La mayoría de las veces, los depósitos de amiloides están acompañados por tejido adiposo maduro.

## TERATOMA DEL TIROIDES.

Este tumor puede ocurrir a cualquier edad pero es más frecuente en neonatos o en niños menores de un año. Se han reportado unos 300 casos hasta la fecha. Representan el 0.1% de los tumores de la glándula tiroides. Los teratomas en el grupo etario neonatos y niños son hasta en un 90% benignos, mientras que el 50% de los que ocurren en la adultez son malignos. Como dato relevante, hasta en un 35% de los neonatos con teratomas tiroideos, han presentado durante el embarazo polihidramnios.

Son tumores grandes, miden en promedio 8 cm, usualmente se acompañan de estridor y dificultad respiratoria, que requiere en un alto porcentaje de los casos cirugía de urgencia. La mayoría de los teratomas son predominantemente quísticos, multiloculados. Los quistes contienen material mucoso, cremoso o hemorrágico. También podemos observar hueso, cartílago, etc.

Histológicamente, están formados por tejidos maduros o inmaduros derivados de las tres líneas germinales, es decir ectodermo, mesodermo y endodermo. El patrón de crecimiento recuerda a los desarrollados en otras partes del cuerpo (testículos, ovarios, etc). Los quistes pueden estar tapizados por epitelio escamoso, pseudoestratificado, ciliado, columnar, glandular o transicional. Tejido neuroblástico se dispone en nidos o simulando rosetas. La maduración del componente neural determina el grado del tumor: **Grado 0**, completamente maduro. **Grado 1 y 2** predominantemente maduro y **Grado 3** exclusivamente inmaduro o maligno. Una mezcla de tejidos como cartílago, hueso, músculo esquelético y liso, tejido adiposo, epitelio mucosecretor de tipo intestinal y gástrico, retina, etc. pueden ser encontradas, muchas veces en matriz mixoidea.

El teratoma en el adulto casi siempre es maligno, se desarrollan durante la vida adulta y no tienen historia de malformaciones congénitas del cuello. Es frecuente el desarrollo de sarcomas a partir de los tejidos mesenquimáticos presentes en el teratoma, Ej. Condrosarcoma, fibrosarcomas, melanomas, etc.

Los teratomas, exhiben positividad inmunohistoquímica para la proteína S-100, proteína glial fibrilar ácida, Enolasa, neurofilamento y Myo-D1.

En nuestro laboratorio examinamos una niña de 9 años que consultó al médico por crecimiento nodular del tiroides. La masa medía 6,5 cm de diámetro mayor. La PAAF fue de difícil interpretación pues obtuve abundante material mucoso-mixoide, sangre y algunas células atípicas.

La cirugía denotó una masa que ocupaba casi toda la glándula pero a mayor el lóbulo derecho, parcialmente quística. El estudio histopatológico denotó un tumor formado por

islas de cartílago maduro, tejido adiposo, epitelio ciliado y columnar maduro sin atipias, trozos sueltos de epitelio escamoso maduro y tapizando pequeños quistes. Se procesó todo el tumor y no encontré tejido inmaduro, malignidad. La niña se mantiene hasta la fecha asintomática, disfrutando plenamente su infancia-adolescencia.

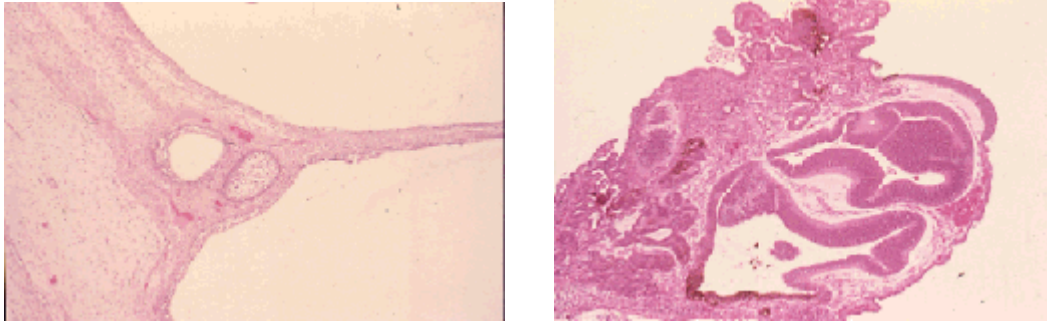


Fig. 47. Cortes Histológicos de un Teratoma, obsérvese quistes y estructuras glandulares.

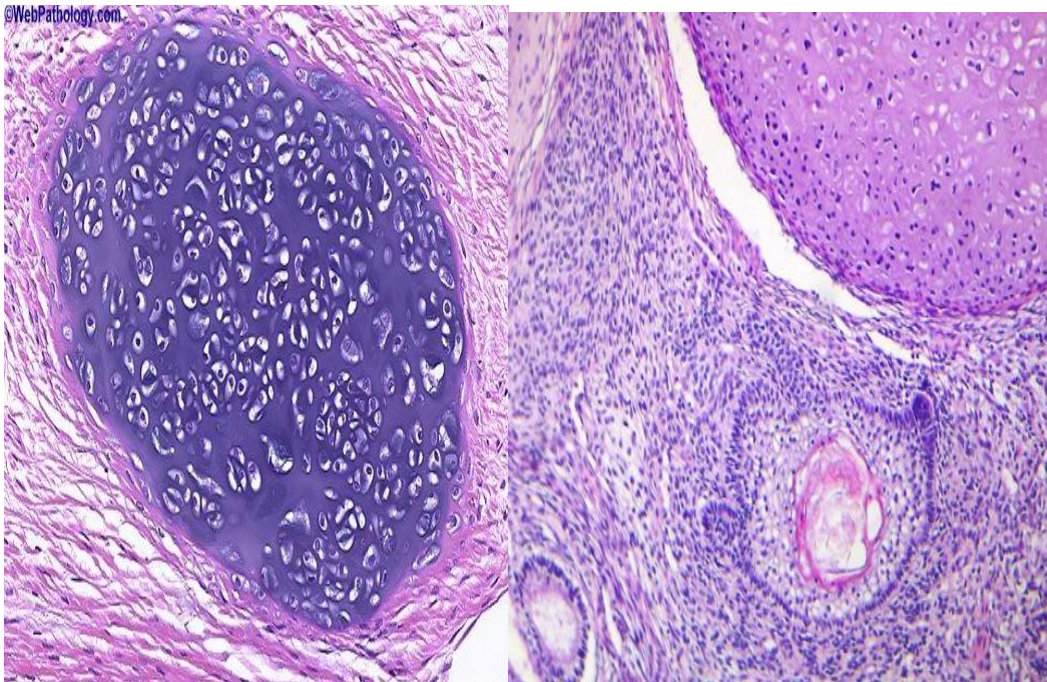


Fig.48. Teratoma. Note focos de cartilago (izq) y estructuras glanduliformes, escamosas y cartilago

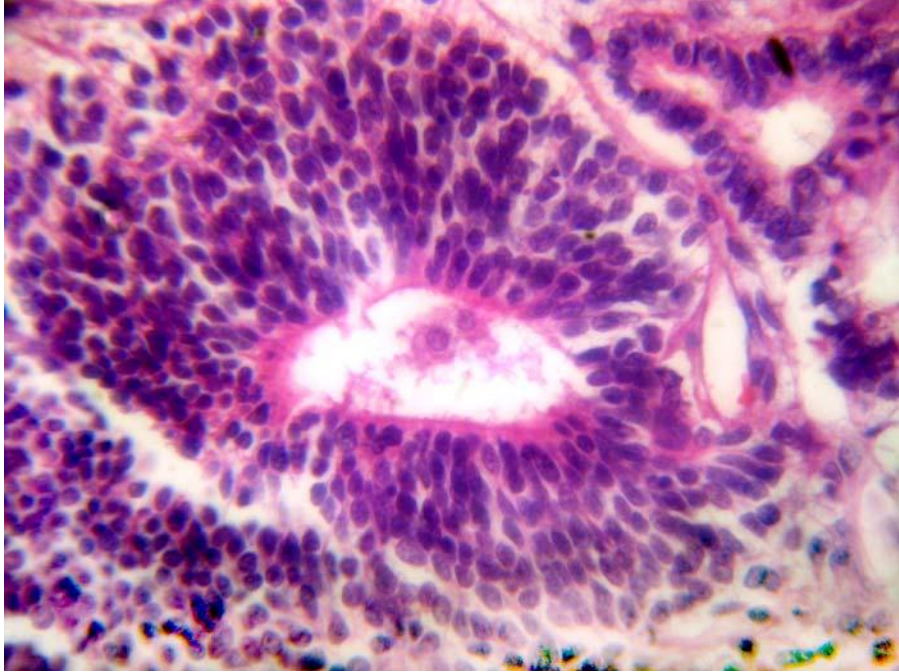


Fig. 49. Teratoma. Estructura Rosetoide.

## CARCINOMA MIXTO, FOLICULAR Y MEDULAR.

Se refiere a tumores, que morfológicamente muestran características de carcinoma medular (con inmunoreactividad para calcitonina) y carcinoma folicular o papilar, positivos para Tiroglobulina. Es un tumor muy raro y hasta la fecha solo medio centenar de casos han sido documentados. La serie más grande describe 11 casos en dos instituciones en un periodo de 20 años. Este tumor representa el 0.15% de todos los tumores tiroideos.

Los pacientes, son de mediana edad y se presentan con un nódulo frío a la cintigrafía. Es no doloroso, sólido, algo firme. En un alto porcentaje de casos, se acompaña de adenopatía regional metastásica y hasta en un 25% las metástasis son a órganos distantes como el pulmón o el hueso.

Histológicamente, son muy heterogéneos, en la gran mayoría el componente medular es predominante. El carcinoma medular de este tumor no difiere de la forma más clásica. El componente folicular, se presenta como folículos sueltos, aislados inmersos en focos de carcinoma medular. La parte folicular, puede adoptar variantes oxifílicas, trabecular o anaplásica. Es estricto considerar que el componente folicular sea neoplásico y no represente folículos atrapados dentro de un carcinoma medular clásico. La mejor prueba, es encontrar en una metástasis ambos componentes. Las células foliculares son grandes, con núcleo hipercromático, atípico. Otro patrón de crecimiento en el componente folicular incluye el carcinoma papilar clásico o folicular. La mezcla de carcinoma medular y papilar es fácil distinguirla con tinciones histoquímicas corrientes, dado que el diagnóstico de neoplasia papilar debe hacerse estrictamente por los hallazgos nucleares.

La posible histogénesis de este tumor está dada por la capacidad de las células madres a diferenciarse hacia ambas formas simultáneamente, apoyada por la coexpresión de calcitonina y tiroglobulina y RNAm en las mismas células. Algunos estudios que tratan de investigar alteraciones genéticas, han demostrado que muchos pacientes tienen mutación del protooncogen RET en rango similar a los pacientes afectados por carcinoma medular esporádico. Hasta la fecha no se han reconocido alteraciones moleculares en el componente folicular de este tumor.

La mayoría de estos tumores son esporádicos, pero en seis casos ha estado asociado a MEN2. El pronóstico, está dado por la prevalencia del componente medular, y el comportamiento biológico es muy similar al carcinoma medular clásico.

## TUMORES DE CÉLULAS CLARAS DEL TIROIDES.

El reconocimiento de células claras en el tiroides, representa un gran dilema para el patólogo. La primera interrogante a resolver es ¿ se trata de un tumor primario o secundario(metástasis)? Muchas veces, se necesita realizar tinciones especiales para tipificar las células neoplásicas, además de indicarle al paciente una serie de exámenes complementarios en busca de un tumor primario Ej. TAC, RMN, US, perfil bioquímico y pruebas funcionales, entre otras.

Cuatro posibilidades diagnósticas necesitan ser consideradas cuando examinamos un tumor tiroideo compuesto parcial o totalmente por células claras.

1. Un tumor primario derivado del epitelio folicular (papilar, folicular sólido o con patrón trabecular).
2. El carcinoma medular, que muy rara vez está formado por células claras.
3. Tumores paratiroides.
4. Metástasis al tiroides, en su gran mayoría de un carcinoma de células claras del riñón.

Las células foliculares pueden sufrir una serie de cambios metaplásicos, metaplasia oncocítica, escamosa y rara vez células claras. La metaplasia de células claras puede ser reconocida principalmente en niños con defectos congénitos del metabolismo tiroideo, por ejemplo en el bocio dishormonogénico, también en la tiroiditis linfocítica crónica. Muchas veces se presentan juntas la metaplasia oncocítica y de células claras.

Algunos autores como los Drs. Carcangiu y Schroder han postulado que la claridad de las células se debe a: acumulación de grasa, de glicógeno, depósito intracelular de tiroglobulina y secundario a la formación de vesículas intracitoplasmáticas de grandes mitocondrias. También se ha especulado sobre el papel que juega la estimulación de un tumor por TSH, provocando almacenamiento intracitoplasmático de la tiroglobulina o defectos en su liberación. En el carcinoma papilar, la claridad de las células se debe en gran medida a la acumulación de glicógeno en el citoplasma. En los carcinomas foliculares oncocíticos, la claridad de las células se debe a depósito de glicógeno, tiroglobulina intracelular y principalmente a la formación de vesículas citoplasmáticas.

El dilema tiende a ser más grave cuando encontramos positividad a la tiroglobulina focal, en el coloide o en áreas no francamente definidas como tumorales y se hace necesario descartar una metástasis. Positividad ocasional a la tiroglobulina puede ser demostrada en ciertos tumores metastásicos al tiroides como por ejemplo del carcinoma renal. Esta positividad en la tinción se debe a osmosis (absorción de tiroglobulina por la célula



neoplásica (falsa positividad). Características favoreciendo el diagnóstico de carcinoma de células claras del riñón metastásico es la multiplicidad de los nódulos tumorales, marcada vascularización con vasos sinusoidales, folículos rellenos de glóbulos rojos y prominente apariencia de las células muy claras, con o ausente granularidad del citoplasma, a diferencia del carcinoma tiroideo de células claras donde el citoplasma mantiene cierta granularidad.

En nuestra casuística, se recoge una mujer de 59 años con un tumor tiroideo que comprometía ambos lóbulos, pesando 65grs. El tumor era pardo rosado pálido. Macroscópicamente se notaba extensión extracapsular. La pieza operatoria se acompañaba de vaciamiento cervical, reconociéndose tres linfonodos francamente metastásicos. El tumor, media en el lóbulo derecho 6,3x3,7cm y en el izquierdo 4,9 x 3.1cm. estaba totalmente formado por células claras, que se disponían en trabéculas anchas y esbozando folículos con muy pequeño lumen. El coloide, estaba ausente. Las inmunotinciones demostraron positividad intensa para tiroglobulina en mas del 85% de las células tumorales y TTF-1 y negatividad para calcitonina, cromogranina. El tumor tenía extensa y multifocal extensión extratiroídea, comprometiendo el tejido adiposo y muscular estriado del cuello y metástasis a 5 linfonodos con extensión extracapsular en dos de ellos. Las metástasis totalmente compuestas por células claras idénticas al tumor primario. A la paciente se le realizó TAC de tórax y abdomen, ambos negativos, US renal y ginecológico, negativos. Citología ginecológica, negativa para células neoplásicas. No existía antecedentes de radiaciones. Se le realizó seguimiento a la paciente por tres años. Al segundo año se le extrajo quirúrgicamente una metástasis pulmonar derecha (2cm) y posteriormente durante un año, estaba libre de enfermedad. La paciente ha dejado de asistir a los controles, al parecer ha cambiado de región su residencia, perdiendo todo contacto con la paciente desde el 2004.

Tumores tiroideos con grasa. La grasa se puede acumular en las células foliculares como consecuencia de la edad, de hecho en un 50% de los tiroides normales, la tinción de Oil Red ha demostrado grasa en células foliculares. La presencia de tejido adiposo en el tiroides es inusual y muchos casos representan inclusiones de grasa mesenquimal en la zona subcapsular de la glándula, ocasionalmente acompañado de fibras musculares, que durante el proceso embriogénico quedan atrapadas. Sin embargo, se han reportado casos de verdaderos tirolipomas o hamartomas ricos en tejido adiposo. El Dr. Trites reportó un hombre que tenía tres tumores lipomatosos, un timolipoma, un tirolipoma y un lipoma laríngeo.



## METASTASIS AL TIROIDES.

Son tumores que ocurren en el tiroides como resultado de la extensión directa de tumores malignos originados en estructuras anatómicas contiguas o como diseminación hematológica o linfática desde órganos distantes. Metástasis al tiroides es encontrada hasta un 26% de los pacientes que fallecen a consecuencia de cáncer diseminado. Según algunas series, el tiroides afectado por hiperplasia nodular coloidea, tiroiditis y otras enfermedades, es más susceptible a recibir metástasis de otros órganos. La Dra. Heffes ha reconocido que en su serie, el 42% de las metástasis al tiroides eran en una glándula afectada por otra enfermedad benigna previa. La rica red vascular y linfática que tienen la glándula favorece este evento. Carcinomas de la laringe, traquea, esófago, faringe, mediastino y linfonodos pueden invadir por extensión directa al tiroides.

Nakhjavani y Col. reportaron los tumores primarios más comunes que metastizan al tiroides. El riñón ocupó el primer lugar con 33%, pulmón con 16%, útero con 7% y melanoma 5%. En estudios de autopsias, el carcinoma de mama, del pulmón y el melanoma han sido los sitios más frecuentes de origen de las metástasis al tiroides. Carcinomas de estómago, linfomas y leucemias, adenocarcinomas del colon, vejiga, coriocarcinoma y osteosarcomas han sido reportados como causantes de metástasis al tiroides.

Las metástasis al tiroides puede ser la primera manifestación de un cáncer en otro sitio. Según una serie reportó que un 36% de los pacientes, la metástasis al tiroides representó la forma de presentación, Ej. Del carcinoma renal. Clínicamente, las metástasis tiroideas pueden ser asintomáticas o debutar como uno o varios nódulos, que pueden acompañarse de síntomas compresivos como disfagia, disnea o ronquera. Generalmente, las metástasis tienen un patrón intersticial de infiltración, donde los folículos son rodeados o deformados pero raramente son infiltrados.

En nuestro laboratorio diagnosticamos una metástasis al tiroides en un paciente de 76 años con melanoma maligno nodular del brazo derecho. El tiroides presentaba pequeños nódulos negros que median entre 0.3 y 0.8 cm. El tipo histológico de la metástasis fue idéntico al tumor primario



Fig.50. Metástasis de Melanoma al tiroides.

Pronóstico. Aunque la metástasis sea uninodular, el pronóstico de un paciente con metástasis a la glándula es pobre. La resección quirúrgica está recomendada siempre y cuando las condiciones generales y estadio tumoral lo permitan.

## ANEXO.

En este anexo se recogen algunos datos significativos del trabajo investigativo llevado a cabo en nuestro Laboratorio “Cito-Histopatología Dr. Severino Rey”, en la Ciudad de Santiago de Chile durante los años 1998-2005.

Nuestro laboratorio recibió un total de 11.555 exámenes para estudio citológico e histopatológico durante un poco más de 6 años de funcionamiento. Del total, correspondieron 4510 a citologías de la región de la cabeza y cuello y de ellas 3781 fueron de la glándula tiroidea( se incluyen algunos casos para segunda opinión remitidos desde otras regiones de Chile y países limítrofes). Muchos de los resultados han servido de valiosa ayuda en esta Tesis pues me ha permitido comparar resultados regionales con series publicadas por autores reconocidos en el tema. De esta manera hemos aportado ciertas estadísticas locales a la literatura global.

### Diagnóstico de Malignidad Tiroidea según PAAF. Distribución Por sexo.



**Tabla # 6 Diagnóstico en la PAAF y distribución por sexos.**

<b>Tipo de Tumor</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total.</b>
Carcinoma Papilar	41	523	564 (53.3%)
Neoplasia Folicular	36	350	386 (36,5%)
Neoplasia células de Hurtle.	5	61	66 (6,2%)
Linfoma	1	4	5 (0.5%)
Carcinoma medular	1	4	5 (0.5%)
Carcinoma insular	0	4	4 (0,4%)
Carcinoma Anaplásico	2	3	5 (0.5%)
Lesión con células Fusadas.	1	4	5 (0.5%)
Otras lesiones distintas a hiperplasia nodular.	1	17	18 (1.7%)
<b>Total</b>	<b>88 (8.3%)</b>	<b>970 (91,7%)</b>	<b>1058 (100%)</b>

De los casos de carcinoma medular, uno expresó calcitonina en menos del 10% de las células neoplásicas. Cromogranina A +. El paciente tenía antecedentes familiares de al menos 2 parientes cercanos operados por carcinoma medular. Tuvo un comportamiento biológico agresivo, con metástasis rápidas.

## Pacientes con antecedentes de radiación en cabeza y cuello.

Antecedentes de radiación en cabeza -cuello	Sin antecedentes de radiación en cabeza-cuello	TOTAL
8	4295	4383

Antecedentes Familiares de cáncer tiroides	HOMBRES.	MUJER.
92	13	79

De los 8 pacientes que habían recibido radiaciones en la región de la cabeza y cuello, 1 de ellos la recibió por un carcinoma escamoso de la laringe, 2 por linfomas (hacia 23 y 30 años respectivamente) y 5 cuando eran niños o muy jóvenes sin tener muy claro el diagnóstico.

## Carcinoma Folicular. Tipo según Estudio Pieza quirúrgica.

Tipo de Carcinoma folicular	Hombres	Mujeres	Total
Carcinoma minimamente invasor	6	42	48
Carcinoma invasor	17	118	135

Se estudiaron 452 pacientes cuya citología habían demostrado lesión folicular incluyendo las que eran compuestas por células de Hurtle, de ellas logramos examinar la pieza operatoria en 306 pacientes. De ellos, 208 tenían un carcinoma folicular (minimamente o francamente invasor). El resto correspondió a adenomas foliculares (89 casos), 2 fueron diagnosticados como carcinoma pobremente diferenciado y 7 pacientes con bocios hiperplásticos.

**Tabla # 7 Variantes de carcinoma papilar diagnosticado en la Biopsia quirúrgica.**

<b>Variante de Carcinoma Papilar según Biopsia Quirúrgica.</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>
Carcinoma papilar clásico	24	267	291
Carcinoma papilar oncocítico	2	13	15
Carcinoma papilar folicular	4	22	26
Carcinoma papilar células altas	0	2	2
Carcinoma papilar células columnares	1	2	3
Carcinoma papilar Macrofolicular	1	2	3
Carcinoma papilar Timo-like	0	1	1
Carcinoma papilar Fascitis-like	0	2	2
Otras variantes	11	24	35

Por PAAF se diagnosticaron 564 citologías positivas para Carcinoma papilar tiroideo, de este total sólo 323 se sometieron a cirugía. En esta tabla agregamos 55 casos recibidos para segunda opinión y contábamos con una adecuada historia clínica.

A continuación se recoge el tipo de tratamiento que recibieron los pacientes diagnosticados con cáncer de tiroides en sus diferentes variantes (Tabla 8)

**Tabla # 8 Tipo de Tratamiento que recibieron los pacientes según tumor.**

<b>Tipo de Tumor.</b>	<b>Tiroidectomía total</b>	<b>Tiroidectomía parcial (lobectomía)</b>	<b>Tiroidectomía + linfadenectomía cervical</b>
Carcinoma Papilar.	213	42	123
Carcinoma folicular.	121	76	86
Carcinoma Anaplásico	0	2 Ptes. para descompresión traqueal	0
Carcinoma Medular.	1	0	4
Carcinoma Pobremente Diferenciado (insular)	2	0	2
Otro Tipo Fas-like, timo-like, linfoma,etc	9	2	21

**Tabla # 9. Grupo Etario según tipo de tumor.**

<b>Tumor</b>	<b>&lt; 12 años</b>	<b>13-25 años</b>	<b>26-35 años</b>	<b>36-50 años</b>	<b>50-65años.</b>	<b>&gt; 65 años.</b>
Carcinoma Papilar	2	59	232	54	12	18
Carcinoma folicular	0	1	87	118	23	44
Carcinoma medular	0	2	2	1	0	0
Carcinoma anaplásico	0	0	0	0	1	4
Carcinoma insular	0	0	1	1	1	1
Linfomas tiroideos	0	0	0	0	1	4
Otros tipos (Fasc -like, timo-like, etc)	0	1	8	12	8	4



En la siguiente tabla hemos intentado recoger la frecuencia de las metástasis a distancia de los diferentes tipos de cáncer tiroideo. Recogimos aquellos que al momento del diagnóstico tenían una metástasis (por pesquisa o por ser la causa de presentación) y además recogimos la aparición de metástasis en aquellos que tuvimos el seguimiento a los 5 años.

**Tabla # 10. Pacientes con metástasis del tumor tiroideo hacia otros órganos (distintos a linfonodos cervicales) al momento del Diagnóstico.**

<b>Tipo de tumor</b>	<b>Met. al pulmón</b>	<b>Metástasis ósea</b>	<b>Metástasis Hepática</b>	<b>Otro sitio</b>
Carcinoma papilar	22	1(costal)	2	5
Carcinoma folicular	0	5	1	4
Carcinoma Anaplásico	4	1	1	5
Carcinoma poco diferenciado	1	0	0	0
Carcinoma medular	1 (pleura)	1	0	0
Otro tipo	6	0	1	1

## REFERENCIAS

## BIBLIOGRÁFICAS.

### GENERAL.

- 1- Surgical Pathology. Juan Rosai. Ninth Edition. 2004. Vol. ONE. Chapter Thyroid Gland Diseases.
- 2- Diagnostic Immunohistochemistry. Dabbs. 2002. Chapter 9. 209-241.
- 3- Atlas of Diagnostic Oncology. Skarin, Third Edition. 2003. Chapter 3.
- 4- Atlas of Nontumor Pathology. Endocrine Diseases. Ricardo Lloyd, Bruce R, William Young. First Series Fascicle 1. AFIP. 2002.
- 5- The Thyroid. Werner and Ingbars. Eighth Edition. 2000.
- 6- Endocrinology. Third Edition. 2003. The Thyroid diseases.
- 7- Frantz VK, Forsythe R, Handford JM; Rogers WM. Lateral aberrant thyroids. Ann Surg 1942;115: 161-183.
- 8- Surgical Pathology of the Head and Neck. L. Barnes. Pathology of the thyroid gland. New York. 2001. Vol 3; 1683-1692.
- 9- Yen PM. Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. Physiol Rev 2001; 81: 1097-142.
- 10-Bauer M, Szuba MP, Whybrow P. Psychiatric and Behavioral Manifestations of Hyperthyroidism and Hypothyroidism. En: Psychoneuroendocrinology: The Scientific Basis of Clinical Practice. Rothschild, AJ, American Psychiatric Publishing, Inc., 2003; 419-44.
- 11--Fardella C, Gloger S, Figueroa R, Santis R, Gajardo C, Salgado C et al. High Prevalence of Thyroid Abnormalities in a Chilean Psychiatric Outpatient Population. J Endocrinol Invest 2000; 23: 102-6.
- 12-Prange AJ J, Haggerty JJ Jr, Browne JL, Rice J. Marginal Hypothyroidism in Mental Illness: Preliminary Assessment of Prevalence and Significance. En: Neuropsychopharmacology. Schmauss, M., 1990; 1: 352-61.
- 13-Gold MS, Pottash AL, Extein I. Hypothyroidism and Depression. Evidence from Complete Thyroid Function Evaluation. JAMA 1981; 245: 1919-22.
- 14.Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism. New Engl J Med 2001; 345:260- 5.
- 15-La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D, Sicurella C, Ippolito O, Russo G et al. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. Cancer 1991; 67: 2137-41.
- 16-Bhattacharyya N, Fried MP. Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 128: 389-92. [ [Medline](#) ]

- 17- Lind P, Langsteger W, Molnar M, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Gómez I. Epidemiology of thyroid diseases in iodine sufficiency. *Thyroid* 1998; 8: 1179-83. [ [Medline](#) ]
- 18- Charboneau J. W; Reading CC Welch T.J CT and Sonographically guided needle biopsy: Current Techniques and innovations *AJR* 1990; 154: 1-10.
- 19- Beckner ME, Schultz JJ, Richardson T. Solid and Cystic ultimobranchial body remnants in the thyroid. *Arch Pathol Lab Med.* 1990; 114: 1049-1052.
- 20- Baloch ZW, LiVolsi VA. Post fine-needle aspiration histologic alterations of the thyroid revisited. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 311-316.
- 21- Gardener H, Ducatman B, Wang H. predictive value of fine-needle aspiration of the thyroid in the classification of follicular lesions. *Cancer* 1993; 71: 2598-2603.
- 22- Cramer H. fine-needle aspiration cytology of the thyroid; an appraisal. *Cancer cytopathol.* 2000, 90: 325-329.
- 23-Miller JM, Kini SR; Hamburger JI. The diagnosis of malignant follicular neoplasms of the thyroid by needle biopsy. *Cancer* 1985; 55: 2812-2817.
- 24- Rey S. Citopatología de lesiones Malignas del tiroides. Conferencia en Congreso De la Sociedad Latinoamericana de Tiroides, Brasil. 2001.
- 25- Rey S. Diagnóstico de Carcinoma Papilar y sus variantes por PAAF. Conferencia en Sociedad Chilena de Endocrinología 2003.
- 26- Rey S. Diagnóstico de lesiones foliculares del tiroides por BAAF. Conferencia en Servicio de Endocrinología Hospital Salvador. 2004.
- 27- Rey S. Utilidad de la BAAF en el diagnóstico de lesiones malignas del tiroides. Conferencia en Universidad Mayor Chile. 2004.
- 28- Nadir R, Farid. *Molecular Basis of thyroid cancer.* 1° Edition 2005.
- 29- Cristina Bosetti and carlo La Vecchia. Cancer Mortality in Latin America. Implications for prevention. *Rev Pan Am J public health* 2005; 18.
- 30- Bárbara F A. *Atlas de Diagnóstico citopatológico.* Seg Edición. 2005. Cap.11. 459-495.

## Carcinoma Papilar.

- 1- LiVolsi, Surgical Pathology of the Thyroid. MPP 22, 1990.
- 2- Pathology and Genetics, WHO. Classification of Tumours. Tumours of Endocrine Organs. 2004. Chapter 2.
- 3- Z. Baloch, V. LiVolsi. Follicular-patterned lesion of the thyroid. The bane of the pathologist. *Am J Clin Pathol.* 2002; 117: 143-150.
- 4- B. Wening. Thyroid papillary carcinoma, follicular type. *Pathol Case Rev.* 2000; 5: 227-235.
- 5- Y. Nikiforov et al. Solid variant of papillary thyroid carcinoma. Incidence, clinical-pathologic characteristics, molecular analysis, and biologic behaviour. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25: 1478-1484.
- 6- J. Albores-Saavedra et al. The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma: a study of 17 cases. *Hum Pathol.* 1991; 22: 1195-1205.
- 7- M. Berho, S. Suster. The oncocytic variant of papillary carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 15 cases. *Hum Pathol.* 1997; 28: 47-53.
- 8- P. Toti et al. Scarring in papillary carcinoma of the thyroid: report of two cases with exuberant nodular fasciitis-like stroma. *Histopathology.* 1999; 35: 418-422.
- 9- C. Cheung et al. Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Modern Pathology.* 2001; 14: 338-342.
- 10- M. Miettinen, P. Karkkainen. Differential reactivity of HBME-1 and CD15 antibodies in benign and malignant thyroid tumours. Preferential reactivity con Malignant tumours. *Virchows Arch.* 1996; 429: 213-219.
- 11- A. Coli et al. Galectin-3, a marker of well-differentiated thyroid carcinoma, is Expressed in thyroid nodules with cytological atypia. *Histopathology.* 2002; 40: 80-87.
- 12- Ridgway C. Clinical evaluation of solitary thyroid nodules. En: Braverman L and Utiger R, Ed. *The Thyroid: a fundamental and clinical text.* Philadelphia: Editorial Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 949-56.
- 13- A. Lam et al. Ret oncogen activation in papillary thyroid carcinoma: Prevalence and implication on the histological parameters. *Hum Pathol.* 1998; 29: 565-568.
- 14 -Orlandi F, Saggiorato E, Pivano G, Puligheddu B, Termine A, Cappia S et al. Galectin-3 is a presurgical marker of Human Thyroid Carcinoma. *Cancer Res* 1998; 58:3015-20.

- 15- Niedziela M, Maceluch J, Korman E. Galectin-3 is not and universal marker of malignancy in thyroid nodular disease in children and adolescents. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*. 2002; 87: 4792-6.
- 16- Tielens ET, Sherman SI, Hruban RH. Follicular variant of papillary thyroid Carcinoma. A clinico-pathologic study. *Cancer* 73: 424-431.
- 17- Tscholl- Ducommun J, Hedinger CE. Papillary Thyroid carcinoma. Morphology and prognosis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1982. 396: 19-39.
- 18- Eng C. Familial papillary thyroid cancer Many syndromes, too many genes? *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 1755-1757.
- 19- Evans HL. Encapsulated papillary neoplasms of the thyroid. A study of 14 Cases Followed for minimum of 10 years. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 592-597.
- 20- Ludvikova M, Ryska A, Korabecna M, Rydlova M, Michal M. Oncocytic Papillary carcinoma with lymphoid stroma (Warthin-like tumor) of the thyroid: a distinct entity favourable prognosis. *Histopathology* 2001; 39: 17-24
- 21- Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J, Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985; 55: 805-828.
- 22- Vini L, Hyser SL, Marshall J, A'Hern R, Harmer C. Long term results in elderly patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 2736-2742.
- 23- Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl Med*. 1998; 338: 297-306.
- 24- Hunt JL, Barnes EL. Non -tumor associated psammoma bodies in the thyroid cancer. *Am J cli Pathol* 2003; 119: 90-94.
- 25- Vickery AL Jr. Thyroid papillary carcinoma. *Am J Surg. Pathol*. 1983; 7: 797-807.
- 26- LiVolsi VA, Baloch ZW. Determining the diagnosis and prognosis of thyroid neoplasms: Do special studies help?. *Hum Pathol*. 1999;30: 885-886.
- 27- Sahoo S, Hoda SA, Rosai J, DeLellis R. Cytokeratin 19 immunoreactivity in the Diagnosis of papillary thyroid carcinoma. A note of caution. *Am J Clin Pathol*. 2001; 116: 696-702.

- 28- Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN, Fischer AH, Nikiforov YE. Molecular profile and Clinicopathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *AM J Clin Pathol.* 2003; 120: 71-77.
- 29- Evans HL, Columnar cell carcinoma of the thyroid. A report of two cases of an Aggressive variant of thyroid carcinoma. *Am J Clin Patgol.* 1986; 85:77-80.
- 30- Evans HL. Encapsulated papillary neoplasms of the thyroid. A study of 14 cases followed for a minimum of 10 years. *Am J Clin Pathol.* 1986; 11: 592-597.
- 31- Evans HL. Encapsulated columnar cell neoplasms of the thyroid. A report of four cases suggesting a favourable prognosis. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20: 1205-1211.
- 32- Ferreiro JA, Hay ID, Lloyd RV. Columnar cell carcinoma of the thyroid. Report of three Additional cases. *Hum Pathol.* 1996; 27:1156-1160.
- 33- Hawk WA, Hazard JB,. The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. *Cleve Clin Q* 1976; 43: 207-216
- 34- Ozaki O, Ito K, Mimura T, Sugino K, Hosada Y. Papillary carcinoma of the thyroid: Tall cell variant with extensive lymphocyte infiltration *Am J. Surg Pathol.* 1996; 20: 695-698.
- 35-Shimizu M, Hirokawa M, Manabe T. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma with foci of columnar cell component. *Virchows Arch* 1999; 434: 173-175.
- 36-Lloyd RV, Ferreiro JA, Jin L, Sebo TJ. TGFB, TGFB receptor, Ki-67, and p27Kip1 expression in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pathol.* 1997;8: 293-300.
- 37- Baloch ZW, Mandel S, LiVolsi V. Combined tall cell carcinoma and Hurtle cell carcinoma (collision tumor) of the thyroid. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 541-543.
- 38- Maximo V, Sobrinho- Simoes M. Hurtle cell tumours of the thyroid. A review with emphasis on mitochondrial abnormalities with clinical relevance. *Virchow Arch* 2000; 437: 107-115.
- 39- Evans HL, Vassilopoulou- Sellin R. Follicular and Hurthle cell carcinomas of the thyroid: a comparative study. *Am J Surg Pathol.* 1998; 22: 512-1520.

## **Carcinoma Folicular.**

- 1- Pathology and Genetics. WHO. Tumours of Endocrine Organs. Chapter 2. 2004.
- 2- Piraino P, Ibarra A, Arroyo A, Pumarino H, Barsby F. Punción tiroidea y Citología tiroidea; correlación citohistológica en 136 pacientes operados de bocio nodular. Rev Méd Chile 1992; 120: 886-92.
- 3- La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D, Sicurella C, Ippolito O, Russo G et al. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. Cancer 1991; 67: 2137-41.
- 4- Saggiorato E, Cappia S, De Giuli P, Mussa A, Pancani G, Caraci P et al. Galectin-3 as a presurgical immunocyto-diagnostic marker of minimally invasive follicular thyroid carcinoma. Journal Clinical Endocrinology and Metabolism 2001; 86: 5152-8.
- 5- Bartolazi A, Gasbarri A, Papotti M, Bussolati G, Lucante T Khan A Orlandi F, Nardi F, et al. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. Lancet 2001. 357: 1644-1650.
- 6- Severino Rey. Conferencia en Congreso chileno de endocrinología, Puyehue. 2002. Lesiones foliculares del tiroides.
- 7- Grebe SK; Hay ID. Follicular thyroid cancer. Endocrinol Metab. Clin North Am.1995; 24: 761-801.
- 8- Lang W, Choritz H, Hundesshagen H. Risk factors in follicular carcinomas. A retrospective follow-up study covering a 14 years period with emphasis on morphological findings. Am J Surg Pathol 1986; 10: 246-255.
- 9- Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National cancer Data base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. Cancer 1998; 86: 2638-2648.
- 10-Dean Ds, Hay ID. Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. Cancer control 2000; 7; 229-239.
- 11-Oliveira AM, Tazelear HD, Myers JL Erickson LA, Lloyd RV. Thyroid Transcription factor 1 (TTF-1) distinguishes Metastatic pulmonary from well-Differentiated neuroendocrine tumors of other site. Am J Surg Pathol 2001; 25: 815-819.
- 12- Erickson LA, Jin L, Goellner JR, Lohse C, Pankrats VS, Zukerberg LR, Thompson GB; van Heerden JA, Grant CS, Lloyd RV. Pathologic features, Proliferative activity and cyclin D1 expression in Hurtle cell neoplasms of the Thyroid Modern Pathology 2000; 13: 186-192.
- 13- Kahn N and Perzin K. Follicular carcinoma of the thyroid an evaluation of the Histologic criteria used for diagnosis. Pathol. Annu 1983; 18. Part 1 221-253.



- 14 -Young RL, Mazzaferri EL et al. Pure follicular thyroid carcinoma. Impact of therapy in 214 patients. *J Nucl Med.* 1980; 21: 733-737.
- 15-Warren S, Significance of invasion of blood vessels of thyroid gland. *Arch Pathol.* 1931; 11: 255-257. (Artículo prestado por Dr. S. Webster).
- 16-Schmidt RJ, Wang CA. Encapsulated follicular carcinoma of the thyroid. Diagnosis, Treatment and result. *Surgery* 1986; 100: 1068-1076.
- 17- LiVolsi VA MPP 22. *Surgical Pathology of the Thyroid.* 1990.
- 18-Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: 553-9.
- 19- Evans HL. Follicular neoplasms of the thyroid. *Cancer* 1984; 54: 535-540.
- 20- Har-EL G, Hadar T, Segal K, Levy R, Sidi J. Hurtle cell carcinoma of the thyroid gland. A tumor of moderate malignancy. *Cancer* 1986; 57: 1613-1617.
- 21- Pittas AG Adler M, Fazzari M, Tickoo S; Rosai J, Larson SM, Robbins RJ. Bone metastases from thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognosis variables in one hundred forty-six patients. *Thyroid* 2000; 10: 261-268.
- 22- Heffes CS, Thompson LD. Minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *Endocr Pathol.* 2001; 12: 417-422.
- 23- Carcangiu ML. Minimally invasive follicular carcinoma. *Endocr Pathol* 1997; 8: 231-234.
- 24- Evans HL. Follicular neoplasms of the thyroid A study of 44 cases followed for a minimum of 10 years, with emphasis on differential diagnosis. *Cancer* 1984; 54: 535-540.
- 25- Chen Y, Zhum Zhoux. Expression of TTF-1 in thyroid tumor originating from follicular epithelium and its correlation with expression of RET, Galectin 3 and Mucin 1 gen. ([Medline](#)) *Feb.* 25: 2002: 257-261.
- 26- Cassola JR.. Carcinoma folicular del tiroides ¿Hasta qué punto un conflicto? *Rev. Cubana Oncología* 2000; 16: 128-134.

## CARCINOMA MEDULAR.

- 1- Eng C, Clayton D, Schuffenecker et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in Multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis JAMA 1996. 276: 1575-1579.
- 2- Hazard JB, Hawk WA, Crile GJr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity. J clin Endocrinol Metab. 1959. 19: 152-161.
- 3- Guyetant S, Dupre F et al. Medullary thyroid microcarcinoma: a clinicopathologic retrospective study of 38 patients with no prior familial disease. Human Pathology 1999. 30: 957-963.
- 4- Martin- Lacave I, González- Campora R, Moreno Fernández A, Sánchez gallego F. Mucosubstances in Medullary carcinoma of the thyroid. Histopathology 1998. 13: 55-56.
- 5- Harach HR, Bergholm U. Medullary carcinoma of the thyroid with carcinoid –like features. J Clin Pathol. 1993. 46: 113-117.
- 6- Papotti M, Sambataro D, Pecchioni C, Bussolati G. The Pathology of Medullary carcinoma of the thyroid: Review of the literature and personal experience on 62 cases. Endocrinology Pathol. 1996. 7: 1-20.
- 7- Papotti M, Negro F, Carney JA, Lloyd RV. Mixed medullary-follicular carcinoma of the thyroid. A morphological, Immunohistochemical and in situ hybridization analysis of 11 cases. Virchows Arch 1997. 430: 397-405.
- 8- Tumors of the Thyroid Gland. Atlas of tumors Pathology. Juan Rosai, Maria Luisa Carcangiu, and Ronald DeLellis. Electronic Fascicle. AFIP.
- 9- Matias- Guiu X, Machin P, Pons C, Lagarda E, De Leiva A. Sustentacular cells occur frequently in the familial form of Medullary carcinoma of thyroid. J Pathol. 1998. 184: 420-423.
- 10- Matias-Guiu X, Peiro G, Esquiú J, Oliva E, Cabezas R, Colomer A. Proliferative activity in C- cell hyperplasia and Medullary thyroid carcinoma. Evaluation by PCNA immunohistochemistry and AgNORs staining. Pathol Res. Pract. 1995. 191: 42-47.
- 11- Zaatari GS, Saigo PE, Huvos AG. Mucin production in Medullary carcinoma of the thyroid. Arch Pathol Lab Med. 1983. 107: 70-74.
- 12- Uribe M, Fenoglio- Preiser CM, Grimes M, Feind C. Medullary carcinoma of the thyroid gland. Clinical, pathological and Immunohistochemical features with review of the literature. Am J Surg Pathol. 1985. 9: 577-594.

- 13- DeLellis RA, Wolfe HJ, Gagel RF, Fieldman ZT, Miller HH, Gang DL, Reichlin S, Adrenal Medullary hyperplasia. A morpholometric analysis in patients with familial Medullary thyroid carcinoma. *Am J. Pathol.* 1976. 83: 177-196.
- 15-Harach HR, William ED. Glandular (tubular and Follicular) variants of Medullary carcinoma of the thyroid. *Histopathology* 1983; 7: 83-97.
- 16-Lloyd RV; Sisson JC, Marangos PJ. Calcitonin, carcinoembryonic antigen and neuron specific enolase in medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1983; 51: 2234-2239.
- 17-Marcus JN, Dise CA, LiVolsi VA. Melanin production in a medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1982; 49: 2518-2525.
- 18-Harach H, Bergholm U. Small cell variant of medullary carcinoma of the thyroid with neuroblastoma-like features. *Histopathology* 1992; 21: 378-379.
- 19-Holm R, Sobrinho-SimoesM, Nesland JM, Gould VE, Johannessen JV. Medullary carcinoma of the thyroid gland. An immunocytochemical study. *Ultrastruct Pathol.* 1985; 8: 25-41.
- 20- Green I, Ali SZ, Allen EA, Zakowski MF. A spectrum of cytomorphologic variations in medullary thyroid carcinoma. Fine-needle aspiration findings in 19 cases. *Cancer Cytopathology* 1997; 81: 40-44.
- 21- Schimid KW, Ensinger C. "Atypical medullary thyroid carcinoma with little or no Calcitonin expression. *Virchow Arch* 1998; 433: 209-215.

## OTROS TUMORES.

- 1- Ozaki o, Ito K, Sugino K, Yasuda K, Yamashita T. Solid cell nests of the thyroid gland: precursor of mucoepidermoid carcinoma? *World J Surg* 1992. 16: 685-688.
- 2- Niemann S, Steiberger D, Muller U. PGL3, a third, not maternally imprinted locus in autosomal dominant paraganglioma. *Neurogenetics* 1999. 2: 167-170.
- 3- Basolo F, Pisaturo F, Pollina LE, Fontanoni G, Elisei R. N-ras mutation in poorly differentiated thyroid carcinomas; correlation with bone metastases and inverse correlation to thyroglobulin expression. *Thyroid*. 2000. 10: 19-23.
- 4- Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, Bijward KE, Heffes CS. Malignant lymphoma of the thyroid gland: A clinicopathologic study of 108 cases. *Am J. Surg. Pathol*. 2000. 24: 623-639.
- 5- Demeter GA, De Jong SA, Lawrence AM, Paloyan E. Anaplastic thyroid carcinoma: Risk factors and outcome surgery. 1991. 110: 956-961.
- 6- Deshmukh NS, Manghan DC; Warfield AT, Watkinson JC. Solitary Fibrous Tumour of the Thyroid gland. *J Laringol*. 2001. 115: 940-942
- 7- Drovic CM, Myer EN, Peters JA, Baysal BE. Proportion of heritable paraganglioma cases and associated clinical characteristic. *Laryngoscope* 2001. 111: 1822-1827.
- 8- Actualización y Diagnóstico en Patología quirúrgica. AFIP. Puerto Vallarta, México 1999. Conferencia "Linfocitos en Tiroides" y Tumores poco frecuentes del tiroides. Dra. Clara Heffes.
- 9- Compagno J, Oertel JE. Malignant Lymphoma and other lymphoproliferative disorder of Thyroid Gland. A clinicopathologic study of 245 cases. *Am J. Clin Pathol* 1980; 74: 1-11.
- 10- Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risk in patients with lymphocytic Thyroiditis. *N Englan. J. Med* 1985; 312: 601-604.
- 11- Aozasa K, Ueda T, Katagiri S, et al. Immunologic and immunohistologic Analysis of 27 cases with thyroid lymphomas. *Cancer* 1987; 60: 969-973.
- 12- Abdul- Rahman ZH, Gogas HJ, Tooze JA, et al. T cell lymphoma in Hashimoto thyroiditis. *Histopathology* 1996; 29: 455-459.
- 13- Oertel JE, Heffes CS, Lymphoma of the thyroid and related disorder. *Sem. Oncol* 1987; 14: 333-342.

- 14- LaGuette J, Guiu XM, Rosai J, Thyroid paraganglioma: A clinicopathologic and Immunohistochemical study of three cases. *Am J Surg Pathol.* 1997; 21: 748-753.
- 15- Chung J, Lee SK, Gong J, Kang DY, Park JH, et al. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland: a case report with clinical manifestation of recurrent neck mass. *J Korean Med Sci* 1999; 14: 338-341.
- 16- Arezzo A, Patteta R, Ceppa P, Borgonovo G, Torre G, Mattioli FP. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland arising from a papillary thyroid neoplasm. *Am Surg Pathol.* 1998; 64: 307-311.
- 17- Biankin SA, Cachia AR. Leiomyoma of the thyroid. *Pathology* 1999; 31: 64-66. (England).
- 18- Hales M, Rosenau W, Okerlund MD, Galante M. Carcinoma of the thyroid with a mixed medullary and follicular pattern: morphologic, Immunohistochemical and clinical laboratory studies. *Cancer.* 1982; 50: 1352-1359.
- 19- Thompson LDR, Wening BM, Adair CF, Shmookler BM, Heffes CS. Primary smooth muscle of the thyroid gland. *Cancer* 1997; 79: 579-587.
- 20- Thompson LD. Langerhans cell histiocytosis to the thyroid gland. *Eu Arch otorhinolaryngol* 1996; 253: 62-65.
- 21- Kleer CG, Bryant BR, Giordano TJ, Sobel M, Merino MJ. Genetic changes in chromosomes 1p and 17p in thyroid cancer progression. *Endocrinol Pathol* 2000; 11: 137-143.
- 22- Cavaza A, Toshi E, Valcavi R, Piana S, et al. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of the thyroid: description of a case. *Pathologica (Italy)* 1999; 91:31-35.
- 23- Ozaki O, Sugino K, Mimura T et al. Primary leiomyosarcoma of the thyroid gland. *Surg Today* 1997; 27: 177-180.
- 24- Franssila KO, Harach HR, Wasenius VM. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid. *Histopathology* 1984; 8: 847-860.
- 25- Furihata M, Ohtsuki Y, Matsumoto M, Sonobe H, Okada Y, Watanabe R. Immunohistochemical characterization of a case of Insular thyroid carcinoma. *Pathology* 2001; 33: 257-261.

- 26- Galati LT, Barnes EL, Myers EN. Dendritic cell sarcoma of the thyroid gland. *Head Neck*. 1999; 21: 273-275.
- 27- Guiter GE, Auger M, Ali SZ, Allen EA, Zakowski MF. Cytopathology of insular carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1999; 87: 196-202.
- 28- Hjort L, Thomsen LB, Nielsen VT. Adenolypoma of the thyroid gland. *Histopathology*. 1986; 10: 91-96.
- 29- Higgins JP; Warnake RA. Large B-cell lymphoma of the thyroid. Two cases with a marginal zone distribution of the neoplastic cell. *Am J clin Patholo*. 2000; 114: 264-270.
- 30- Kirby PA, Ellison WA, Thomas PA. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE) of the thyroid with prominent mitotic activity and focal necrosis. *Am J Surg Pathol* 1991; 23: 712-716.
- 31- Heffes CS, Wening BM, Thompson LD. Metastatic renal cell carcinoma to the thyroid gland: a clinicopathologic study of 36 cases. *Cancer*. 2002; 95: 1869-1878.
- 32- Kingsley DPE, Elton A, Bennett MH. Malignant teratoma of the thyroid gland. Case report and review of the literature. *Br J Cancer* 1968; 22: 7-11.
- 33- Kleer CG, Giordano TJ, Merino MJ. Squamous cell carcinoma of the thyroid: An aggressive tumor associated with tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol* 2000; 13: 742-746.
- 34- Maiorana A, Collina G, Cesinaro AM, Fano RA, Eusebi V. Epithelioid angiosarcoma of the thyroid. Clinicopathological analysis of seven cases from non Alpine. *Virchows Arch* 1996; 429: 131-137.
- 35- Dorfman DM, Shahsafaei A, Miyauchi A. Immunohistochemical staining for bcl-2 and mcl-1 in intrathyroidal epithelial thymoma (ITET) carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE) and cervical thymic carcinoma. *Mod. Patholo* 1998; 11: 989-994.
- 36- Papotti M, Torchio B, Grassi L, Favero A, Bussolati G. Poorly differentiated oxyphilic (Hurtle cell) carcinomas of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 686-694.
- 37- Sobrinho- Simoes M, Sambade C, Fonseca E, Soares P. Poorly differentiated carcinomas of the thyroid gland: A review of the Clinicopathological features of series of 28 cases of heterogeneous clinically aggressive group of thyroid tumors *Int J Surg Pathol* 2002; 10: 123-131.

- 38- Sobrinho- Simoes M. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. *Endocrinol Pathol.* 1996; 7:99-102.
- 39- Sobrinho-Simoes M, Nesland JM, Johannessen JV. Columnar cell carcinoma. Another variant of poorly differentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Clin Pathol.* 1998; 89: 264-267.
- 40- Sasaki A, Daa T, Kashima K, Yokoyama S. Insular component as a risk factor of thyroid carcinoma. *Pathol* 1996; 46: 9936-949.
- 41- Giuffrida D, Gharid H. Anaplastic thyroid carcinoma: current diagnosis and treatment *Ann Oncology* 2000; 11: 1083-1089.
- 42- Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J. Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Am J Clinical Pathology.* 1985; 83: 135-158.
- 43- Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J. Poorly differentiated (insular) thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langhans "Wuchernde struma". *Am J Surg Pathol.* 1984; 8: 655-668.
- 44- Haigh PI, Ituarte PH, Wu HS, Treseler PA, Posner MD, Quivey JM, Duh QY. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. *Cancer* 2001; 91: 2335-2342.
- 45- McLver B, Hay ID, Guiffrida DF, Dvorak CE, Grant CS, Thompson GB, van Heerden JA. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50 years experience at a single institution. *Surgery* 2001; 130: 1028-1034.
- 46- Lo CY, Lam KY, Wan KY. Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Am J. Surg Pathol.* 1999; 177: 337-339.
- 47- Lam KY, Lo CY, Liu MC,. Primary Squamous cell carcinoma of the thyroid gland. An entity with aggressive clinical behaviour and distinctive cytokeratin expression profiles. *Histopathology* 2001; 39: 279-286.
- 48- Kwok CG; McDougall IR. Familial differentiated carcinoma of the thyroid; report of five pairs of sibling. *Thyroid* 1995; 5: 395-398.
- 49- Solomon AC, Baloch ZW, Salhany KE, Mendel S, Weber RS, LiVolsi VA. Thyroid Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia: mimic of Hodgkin disease in nodal metastases *Arch Pathol. Lab Med.* 2000; 124: 446-449.

- 50- Landon G, Ordoñez NG. Clear cell variant of medullary carcinoma of the thyroid. *Hum Pathol.* 1985; 16: 844-847.
- 51- Carcangiu ML, Sibley RK, Rosai J. Clear cell change in primary thyroid tumors. A study of 38 cases. *Am J Surg Pathol.* 1985; 9: 705-722.
- 52- Tóth K, Peter I, Kremer T, Sugár J. Lipid rich cell thyroid adenoma. *Histopathology with comparative lipid analysis.* *Virchow arch* 1990; 417: 273-276.
- 52- Bronner MP, LiVolsi VA. Spindle cell Squamous carcinoma of the thyroid. An unusual anaplastic tumor associated with tall cell papillary cancer. *Mod Pathol* 1991; 4: 630-643.
- 53- Variakojis D, Getz ML, Paloyan E, Straus FH II: Papillary clear cell carcinoma of the thyroid gland. *Hum Pathol.* 1975; 6: 384-390.
- 54- Motoyama T, Watanabe H. Simultaneous Squamous cell carcinoma and papillary adenocarcinoma of the thyroid gland. *Hum Pathol.* 1983;14: 1009-1010.
- 55- Akslen LA, LiVolsi VA. Poorly differentiated thyroid carcinoma- It is important. *Am J. Surg Pathol.* 2000; 24: 310-313.
- 56- Harada T, Ito K, Shimaoka K, Hosada Y, Yakumara K. Fatal thyroid carcinoma. Anaplastic transformation of adenocarcinoma. *Cancer* 1977; 39: 2588-2596.
- 57- Hashimoto H, Koga S, Watanabe H, Enjoji M. Undifferentiated carcinoma of the thyroid gland with osteoclast-like giant cells. *Acta Pathol. Jpn* 1980; 30: 323-334.
- 58\_ Yamada, Hiroko, Hasegawa, Yasuhisa Mitsudomi. Neuroendocrine tumor metastases to the thyroid gland. *International Journal of clinical Oncology.* N°1 Feb. 2007;12: 63-67.
- 59- Passler C, Scheuba C, Prager G, Kaserer K, Flores JA, Vierhapper H, Niederle B. Anaplastic (undifferentiated) thyroid carcinoma (ATC). A retrospective analysis. *Langenbecks Arch Surg* 1999 Jun;384(3):284-93.
- 60- Aldinger KA, Samaan NA, Ibanez M, Hill CS Jr. Anaplastic carcinoma of the Thyroid: A review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. *Cancer.* 1978;41(6):2267-2275



