

## ***Tumores de células de Hürthle de la glándula tiroides: 28 casos. Hospital Universitario del Valle, Cali***

**Yolanda De la Calle, M.D.\***

### **RESUMEN**

En 28 enfermos tratados quirúrgicamente por tumores de células de Hürthle de la glándula tiroides, en el Hospital Universitario del Valle, Cali, entre 1984 y 1996, se revisaron las características citológicas e histopatológicas de las lesiones y se buscaron los datos relacionados con la evolución clínica y el tipo de cirugía. El diagnóstico por citología aspirativa tuvo 81.8% de sensibilidad, 93.8% de especificidad, 90% de valor predictivo positivo, y 88.2% de valor predictivo negativo. La característica citológica más común en las lesiones malignas fue la alta celularidad,  $p < 0.001$ . No hubo diferencias con respecto al diámetro, número de lesiones y patología asociada entre neoplasias benignas y malignas ( $p > 0.05$ ). En 11 de los casos se encontraron signos histológicos de malignidad, pero sólo en 2 pacientes se demostró un comportamiento biológico agresivo, con desarrollo de metástasis a distancia. Los resultados concuerdan con otros estudios en que las neoplasias tiroideas oxifílicas, por lo general, no siguen un curso clínico maligno y se pueden tratar conservadoramente en la mayoría de los casos.

Palabras claves: Células de Hürthle. Glándula tiroides. Citología aspirativa. Lesión nodular. Neoplasia.

Los tumores de células de Hürthle de la glándula tiroides, son lesiones nodulares cuya interpretación histopatológica puede plantear dificultades y en las que no existe acuerdo con respecto al comportamiento biológico<sup>1-6</sup> y por tanto tratamiento y pronóstico<sup>1-6</sup>. La clasificación histológica es de gran importancia para elegir la conducta óptima.

En estos tumores las neoplasias se componen sobre todo por células de Hürthle, también conocidas como oxifílicas, oncocíticas, o de Ashkenazy. Son grandes células poligonales caracterizadas por citoplasma acidófilo, finamente granular, que contiene numerosas mitocondrias y núcleo grande, con frecuencia bizarro e hiperromático. Se cree que se derivan de las células foliculares y se encuentran en las glándulas endocrinas crónicamente hiperactivas y en los órganos que principalmente producen polipéptidos y glicoproteínas (páncreas, tiroides, paratiroides, glán-

dulas salivales mayores y glándulas lacrimales)<sup>7</sup>. En el tiroides, se pueden encontrar reactivamente en tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, bocio nodular, o formar lesiones neoplásicas sólidas y encapsuladas.

En todos los casos se analiza la correlación entre el diagnóstico citológico e histopatológico, con el fin de determinar la validez de la citología aspirativa de tiroides en el filtro (tamizaje) de tumores benignos y malignos de células de Hürthle.

### **MATERIALES Y MÉTODOS**

En el Departamento de Patología del HUV se efectuó el presente estudio analítico, que corresponde a 28 personas intervenidas quirúrgicamente por tumores de células de Hürthle de la glándula tiroides, durante 12 años entre 1984 y 1996.

Los criterios de inclusión fueron la disponibilidad para revisar el material tanto citológico como histopatológico

de cada caso, en total 28, de los que se revisaron las placas de citología aspirativa e histopatología, sin previo conocimiento del diagnóstico ni del cuadro clínico.

Las láminas de citología aspirativa, coloreadas por el método de Papanicolaou modificado<sup>8</sup>, se revisaron según los criterios de Kini *et al.*<sup>9</sup> En todos los casos se consideraron las características citológicas: celularidad (baja, moderada o alta), pleomorfismo (leve, moderado o severo) y disposición citológica.

Las placas histopatológicas con coloración hematoxilina/eosina<sup>10</sup>, se revisaron de acuerdo con los criterios de Rosai *et al.*<sup>11</sup> Las características histopatológicas que se tuvieron en cuenta para cada caso fueron: patrón histológico, presencia o ausencia de invasión tumoral vascular y capsular y diagnósticos histopatológicos asociados.

Se analizó la correlación entre las características citológicas y el diagnóstico histopatológico mediante la prueba exacta de Fisher y para el

\* Residente de Patología, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.

diagnóstico citológico se determinaron sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Luego se revisaron los informes histopatológicos, y se analizaron las características macroscópicas de las lesiones, así como otros datos en las historias clínicas, a saber, edad y sexo de los pacientes, tiempo de progreso o desarrollo y las manifestaciones clínicas del tumor, el tipo de cirugía que se hizo y la evolución postquirúrgica.

**RESULTADOS**

De las 28 lesiones en las células de Hürthle, eran adenomas, 16 (57.1%); correspondieron a adenomas, carcinomas, 11 (39.3%); y 1 (3.6%) una neoplasia de estas células que por ser de carácter indeterminado, se excluyó del análisis.

**Revisión de citologías aspirativas.**

En todas las lesiones, los aspirados estaban constituidos por células oxifílicas, con citoplasma abundante, eosinófilico, finamente granular y núcleo grande, excéntrico, con frecuencia bizarro e hiper cromático. El parámetro más constante en las lesiones malignas, fue la alta celularidad ( $p < 0.001$ ) (Figura 1. Cuadro 1). En las lesiones benignas, la celularidad fue baja a moderada ( $p < 0.001$ ) (Figura 2. Cuadro 1). El pleomorfismo celular, hiper cromasia nuclear y anisonucleosis, se encontraron en ambos tipos de lesiones ( $p > 0.05$ ) por lo que no se consideraron aisladamente como evidencia de malignidad (Cuadro 1). La disposición citológica fue variable en ambos tipos, sin que se observara un patrón característico de lesiones benignas o malignas ( $p > 0.05$ ) (Cuadro 2).

En el diagnóstico citológico hubo: sensibilidad, 81.8%; especificidad,

**Cuadro 1**  
**Tumores de Células de Hürthle. Características Citológicas Según Diagnóstico Histológico. HUV, Cali, 1984-1996.**

Características citológicas	Dxo histopatológico			Total
	Adenoma	Carcinoma	Indeterminado	
<i>Celularidad</i>				
Baja y moderada	16	4	1	21
Alta	0	7	0	7
Total	16	11	1	28 <sup>a</sup>
<i>Pleomorfismo</i>				
Leve y moderado	15	8	1	24
Severo	1	3	0	4
Total	16	11	1	28 <sup>b</sup>
<i>Disposición citológica</i>				
Células sueltas	0	1	0	1
Folículos	1	0	0	1
Grupos	6	1	0	7
Sueltas y grupos	3	5	1	9
Sueltas, grupos y folículos	3	1	0	4
Folículos y grupos	3	3	0	6
Total	16	11	1	28 <sup>b</sup>

a  $p < 0.001$       b  $p > 0.05$

**Cuadro 2**  
**Tumores de Células de Hürthle. Correlación entre Diagnóstico Citológico e Histopatológico. HUV, Cali, 1984-1996.**

Diagnóstico citológico	Diagnóstico histopatológico		Total
	Carcinoma	Adenoma	
Maligno	9	1	10
Benigno	2	15	17
Total	11	16	27

Sensibilidad 81.8%      Especificidad 93.8%      VPP 90%      VPN 88.2%

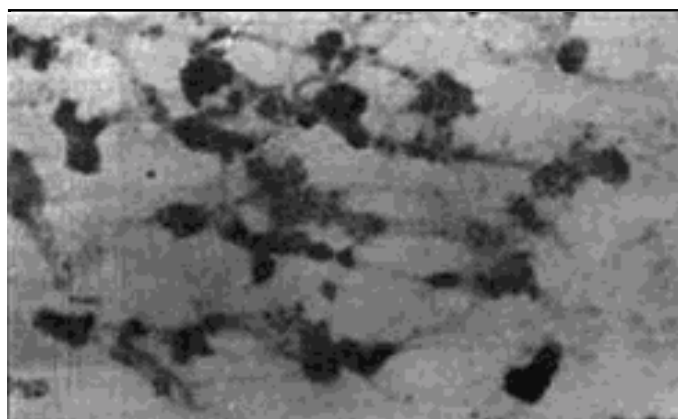


Figura 1. Citología aspirativa de tiroides: Carcinoma de células de Hürthle. Abundante celularidad, disposición folicular y en grupos cohesivos (10x).

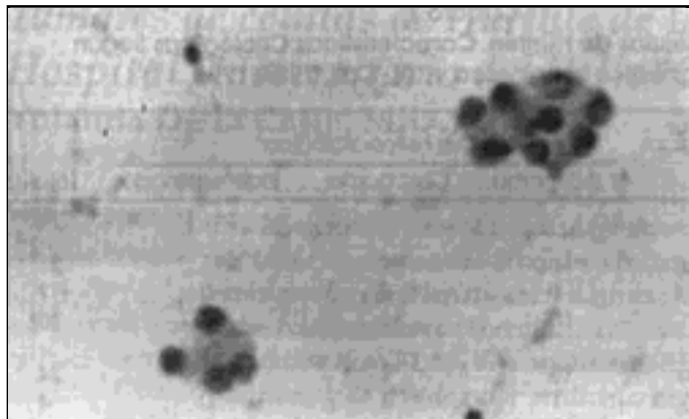


Figura 2. Citología aspirativa de tiroides: Adenoma de células de Hürthle. Celularidad escasa y disposición folicular (40x).



Figura 3. Adenoma de células de Hürthle: Disposición folicular. No evidencia de invasión capsular ni vascular (H-E 10x).



Figura 4. Carcinoma de células de Hürthle. Disposición sólida; invasión tumoral capsular y vascular (H-E 10x).

93.8%; valor predictivo positivo, 90%; y valor predictivo negativo, 83.2%, en relación con el diagnóstico histopatológico.

#### **Revisión de histopatología**

**Características macroscópicas.** Los adenomas de células de Hürthle consistieron en nódulos tiroideos localizados, encapsulados, varios de ellos con hemorragia, fibrosis y degeneración quística. El diámetro promedio fue 2.3 cm, con rangos entre 0.5 y 5 cm; fue menor de 2 cm en 6 nódulos y de 2 a 5 cm en 14 nódulos. La lesión fue única en 10 casos; se encontraron 2 nódulos en 4 casos y más de 2 nódulos en 2 casos.

Los carcinomas de células de Hürthle eran igualmente nódulos encapsulados, sin poderlos diferenciar macroscópicamente de los adenomas, salvo en 2 casos: uno, presentaba un nódulo satélite subcutáneo y en otro, la lesión era una masa dura, multilobulada. En un caso se resecó simultáneamente un nódulo tiroideo de 2 cm de diámetro y una metástasis ósea.

Se encontró un nódulo único en 7 casos y 2 ó más nódulos en 2 casos. No se obtuvo información sobre el número de lesiones para 2 casos. El diámetro promedio fue 4.64 cm, con rangos de 2 a 10 cm; 2 nódulos de 2 cm y 7 nódulos mayores de 2 cm. No hubo diferencia respecto al diámetro y número de lesiones, entre adenomas y carcinomas de células de Hürthle ( $p > 0.05$ ).

**Características microscópicas.** Los adenomas de células de Hürthle consistieron en lesiones encapsuladas, constituidas por células oxifílicas, de características ya descritas, con disposición predominante folicular; también, con menos frecuencia, se encontró disposición sólida. No se observó invasión tumoral vascular ni capsular (Figura 3). Hubo asociación con bocio nodular parenquimatoso en 5 casos, con tiroiditis de Hashimoto en 2 y en 1 caso, se encontró un foco microscópico de carcinoma papilar dentro de un adenoma.

Los carcinomas de las células de Hürthle consistieron igualmente en lesiones encapsuladas, constituidas por células oxifílicas, que tendían más a la disposición sólida y con menor frecuencia disposición folicular y trabecular. Se observó invasión tumoral vascular y capsular (Figura 4) y en dos lesiones, invasión extratiroidea a músculo esquelético y a dermis.

El pleomorfismo celular, hiper cromasia nuclear y anisonucleosis, estuvieron presentes en ambos tipos de lesiones; eran más notables en las lesiones malignas, pero estas características no se interpretaron aisladamente como indicativos de malignidad. En 3 de los casos de carcinoma, hubo asociación con bocio nodular

parenquimatoso. En una lesión, se encontró invasión capsular focal, microscópica y gran pleomorfismo celular. Esta lesión se consideró como indeterminada.

*Manifestaciones clínicas.* Los pacientes con tumores de células de Hürthle fueron 27 mujeres y 1 hombre, este último con carcinoma de células de Hürthle.

*Adenomas de células de Hürthle:* edad promedio de los enfermos, 54.3 años; rangos, 34 a 79 años. El tiempo de evolución antes de la cirugía en los casos en que se obtuvo ese dato varió de 5 meses a 8 años, con un promedio de 3.3 años. En casi todos los casos hubo crecimiento asintomático del tiroides; 1 paciente tuvo hipotiroidismo y otro hipertiroidismo.

En el examen físico, en los casos con esta información, se encontraron nódulos tiroideos entre 1 y 8 cm de diámetro, la mayoría únicos; hubo 2 nódulos en un paciente y 3 en otro.

Se hicieron los siguientes tipos de cirugía: lobectomías, 9; tiroidectomías subtotaes, 4; tiroidectomía total, 1, lobectomía más nodulectomía, 1; y nodulectomía, 1. La evolución postquirúrgica fue satisfactoria. No se obtuvo información sobre evoluciones a largo plazo.

*Carcinomas de células de Hürthle:* edad promedio, 59.6 años; rangos, 36 a 75 años. El tiempo de evolución antes de la cirugía, cuando se conoció este dato, fue entre 1 y 5 años, con un promedio de 2.5 años. Las lesiones se manifestaron por crecimiento del tiroides, dolor, disfonía y pérdida del peso.

Al examen físico, en los casos en que obtuvo información, se encontraron nódulos tiroideos de 4 a 15 cm de diámetro. En un enfermo hubo una masa multilobulada; en otro, 2 nódulos tiroideos y en un paciente parálisis de la cuerda vocal derecha.

Los tipos de cirugía fueron: tiroidectomías totales, 6; lobectomías, 3; y resecciones de masa tumoral, 2.

Se obtuvo información sobre evolución postquirúrgica en 8 de los 11 pacientes con carcinoma, 2 de los cuales murieron: una mujer de 55 años falleció menos de un año después de la cirugía con metástasis pulmonares y en el hueso frontal y una mujer de 73 años, falleció en el postoperatorio, a consecuencia de un infarto cerebral.

Una mujer de 72 años vive 4 años después de la cirugía con metástasis óseas en el cuello y el cuero cabelludo. Una mujer de 36 años, menos de un año después de la cirugía fue reintervenida por un carcinoma papilar contralateral. Hay 2 mujeres de 65 y 68 años, que 5 años después de la cirugía viven sin evidencia de metástasis. Los otros 2 pacientes, un hombre de 65 años y una mujer de 50 años viven menos de un año después de la cirugía sin evidencia de metástasis.

## DISCUSIÓN

El cáncer de tiroides en Cali, de acuerdo con el Registro Poblacional de Cáncer, durante el período de 1962 a 1991, tuvo tasas de incidencia por 100,000 habitantes de 1.7 a 1.5 para hombres y de 3.4 a 6 para mujeres, respectivamente<sup>12-15</sup>. Es probable que este aumento de casi el doble observado en la población femenina durante este tiempo, esté influido por la ejecución del Programa de Citología Aspirativa de Tiroides que funciona en Cali desde 1983. En los Estados Unidos de América<sup>16</sup>, la tasa de incidencia anual de cáncer de tiroides es de 40 por 1 millón de habitantes y la frecuencia relativa del carcinoma de células de Hürthle es de 2% a 5%. No hay acuerdo con respecto a la conducta biológica de los tumores de

células de Hürthle y por tanto, su tratamiento apropiado.

Bondenson *et al.*<sup>1</sup> revisaron 42 casos, 8 con signos histológicos de malignidad, pero sólo en 2 de éstos conducta clínica agresiva con metástasis a distancia, durante un período de seguimiento de 2 a 20 años; recomiendan un manejo conservador con lobectomía, y reservar la tiroidectomía total para los casos que muestren evidencia histológica de invasión capsular, vascular y/o metástasis.

Thompson *et al.*<sup>2</sup> al revisar 25 casos encontraron dificultad para diferenciar entre lesiones benignas y malignas, e informaron que murieron 10 de 13 pacientes con adenoma, 3 de 4 con carcinoma y 1 de 8 con lesiones indeterminadas; consideran que todas las lesiones por ser potencialmente malignas, se deben tratar con tiroidectomía total; sin embargo, no informaron si hubo autopsias para verificar la causa de las muertes.

Caplan *et al.*<sup>3</sup> no encontraron recurrencias en 26 pacientes con adenoma y sólo en 1 de 3 enfermos con carcinoma, muerte por enfermedad metastásica, en un período de 2 a 22 años. Recomendaban lobectomía como conducta de elección para adenomas, y reservar la tiroidectomía total o subtotal para lesiones con evidencia histológica de malignidad.

Rosen *et al.*<sup>4</sup> revisaron 34 casos, durante un período de observación de 22 años; en ninguno de los 25 pacientes con adenoma se presentó recurrencia; de los 9 enfermos con carcinoma, 1 falleció por carcinoma con transformación anaplásica y en 3 se presentaron nódulos tiroideos contralaterales, después de la lobectomía. Recomendaban tiroidectomía subtotal como tratamiento de elección.

Horn<sup>5</sup> analiza 27 casos de adenoma y 34 de carcinoma, y encontró en

estos últimos, una amplia variedad de apariencia histológica y comportamiento clínico y considera que un tumor compuesto exclusiva o predominantemente por células de Hürthle no es un tumor específico, sino que cualquier tipo de tumor tiroideo puede estar compuesto por estas células. Este concepto es consistente con la opinión que la célula de Hürthle no es un tipo histológico específico, sino una variante funcional de las células tiroideas principales.

Tollefsen *et al.*<sup>6</sup> estudiaron 35 casos de carcinoma, y encontraron recurrencia local en un solo paciente y metástasis en 5; consideran al carcinoma de células de Hürthle, como una entidad histopatológica distintiva, con curso clínico y sobrevida menores que para el carcinoma papilar y semejante al carcinoma folicular. Recomiendan un tratamiento como el del carcinoma folicular.

Actualmente, aunque persiste la controversia en cuanto al manejo de estos tumores, varios trabajos<sup>17-19</sup> favorecen el tratamiento conservador, con lobectomía, de lesiones consideradas benignas, de acuerdo con parámetros histológicos.

Gharib *et al.*<sup>20</sup> analizaron cerca de 11,000 citologías aspirativas de tiroides, que se tomaron durante un período de 12 años, en personas con neoplasias benignas y malignas de diferentes tipos histológicos y enfermedades tiroideas no neoplásicas; 378 aspirados correspondieron a neoplasias de células de Hürthle; no intentan predecir el carácter benigno o maligno de las lesiones con base en las características citológicas. Al examinar el material histopatológico se demostró malignidad en 13% de los casos.

En el presente estudio, la diferenciación entre adenoma y carcinoma de células Hürthle se pudo establecer

en la mayoría de los casos mediante el examen tanto citológico como histopatológico.

La celularidad permite diferenciar ambos tipos de lesiones; es alta en el carcinoma de las células de Hürthle y baja o moderada en el adenoma,  $p < 0.001$ . El pleomorfismo y la disposición citológica son variables en ambos tipos de lesiones,  $p > 0.05$ , observación consistente con el pleomorfismo propio de las células de Hürthle, que se pueden encontrar en condiciones tanto reactivas (tiroiditis de Hashimoto, bocio), como neoplásicas.

En relación con el diagnóstico histopatológico, el diagnóstico citológico tuvo sensibilidad de 81.8%, especificidad de 93.8%, valor predictivo positivo de 90% y valor predictivo negativo de 88.2%, cifras que demuestran la validez de la citología aspirativa de tiroides en el diagnóstico de tumores de células de Hürthle y la posibilidad de predecir el carácter benigno o maligno de las lesiones con base en las características citológicas, y que se pueden emplear como medio de filtro (tamizaje) y que corroboran su eficacia como examen de primera línea en el estudio de nódulos tiroideos.

Las características histopatológicas de malignidad como disposición sólida, invasión tumoral vascular y capsular y extensión extratiroidea, permitieron el diagnóstico de carcinoma de células de Hürthle en 11 (39.3%) de los 28 casos revisados, en 2 de los cuales se encontraron evidencias de metástasis a distancia, con fallecimiento de uno de los pacientes a causa de la enfermedad.

Aunque no se encontraron informes sobre evolución a largo plazo, en los 16 pacientes con adenoma de células de Hürthle, no se supo si se presentaron recurrencias locales o

metástasis a distancia. En casi todos estos enfermos, la cirugía fue conservadora.

Pese a que la información disponible no permitió un seguimiento prolongado de la evolución clínica, debido a la diversa procedencia de los pacientes operados en el HUV por tumores de células de Hürthle, el comportamiento clínico que se observó en la mayoría de las lesiones, concuerda con varios de los estudios citados<sup>1,3,4,6</sup> en que las neoplasias tiroideas oxifílicas, por lo general, no siguen un curso clínico maligno y se pueden tratar con cirugía conservadora en buena proporción de los casos.

#### AGRADECIMIENTOS

Varias personas merecen mi reconocimiento por los aportes para realizar este trabajo. Al doctor Hernando Gallo, quien tuvo la iniciativa de estudiar el material citológico e histopatológico de los tumores de células de Hürthle tratados en el HUV, por su valiosa orientación, interés y ayudas con material bibliográfico. Al doctor Edwin Carrascal, Profesor del Departamento de Patología de la Universidad del Valle y Director del Registro Poblacional de Cáncer de Cali, por facilitar los datos relacionados con el cáncer de tiroides en Cali. A la señora Myriam Acosta de Victoria, por su interés permanente y su muy valiosa colaboración para revisar las citologías aspirativas de tiroides. Al Licenciado Tito Collazos Parra y a la señorita Patricia García, por su amable auxilio en obtener y organizar los datos estadísticos.

#### SUMMARY

A revision of the cytologic, histopathologic and clinical findings

of 28 patients with Hürthle cell tumors of the thyroid gland, who were treated at Hospital Universitario del Valle, Cali, from 1984 to 1996, was carried out. High cellularity was the main cytologic parameter of malignant nature,  $p < 0.001$ . Analyses of data revealed that sensitivity for malignancy of positive cytologic diagnosis was 81.8%, specificity was 93.8%, positive predictive value was 90% and negative predictive value was 88.2%. Histologic signs of malignancy were found in 11 patients, but only two of them had a clinically malignant course with development of distant metastases. The results, like other studies, indicate that oxyphil thyroid neoplasms, often do not follow a malignant course.

#### REFERENCIAS

1. Bondenson L, Bondenson A, Ljungberg O, Tibblin S. Oxyphil tumors of the thyroid. *Ann Surg* 1981; 194: 677-80.
2. Thompson NW, Dunn EL, Batsakis JG, Nishiyama RH. Hürthle cell lesions in lesions of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 555-60.
3. Caplan RH, Abellera RM, Kiskin WA. Hürthle cell tumors of the thyroid gland. *JAMA* 1984; 251: 3114-17.
4. Rosen IB, Luk S, Katz I. Hürthle cell tumor behavior: Dilemma and resolution. *Surgery* 1985; 98: 777-82.
5. Horn RC. Hürthle cell tumors of the thyroid. *Cancer* 1954; 7: 234-44.
6. Tollefsen HR, Shah JP, Huvos AG. Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 1975; 130: 390-94.
7. Roediger WEW. The oxyphil and C cells of the human thyroid gland. *Cancer* 36: 1758-70.
8. *Histopathology laboratories*. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1957, pp. 70-71.
9. Kini SR, Miller JM, Hamburger JI. Cytopathology of Hürthle cell lesions of the thyroid gland by fine needle aspiration. *Acta Cytol* 1981; 25: 647-52.
10. *Histopathology laboratories*. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1957, pp. 38-39.
11. Rosai J, Carcangiu MI, Delellis RA. *Tumors of the thyroid gland*. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1990, pp. 161-82.
12. Doll R, Muir C, Waterhouse J. *Cancer Incidence in five continents*. Volume II, Lym, IARC: 1970, pp.144-45.
13. Waterhouse J, Muir C, Correa P, Powell J. *Cancer Incidence in five continents*. Lym, IARC: Volume III, 1976, pp.166-67.
14. Waterhouse J, Muir C, Shanmugaratnam PJ. *Cancer incidence in five continents*. Lym, IARC: Volume IV, 1982, pp.260-61.
15. Muir C, Waterhouse J, Mack T, Powell J, Whelan S. *Cancer incidence in five continents*. Lym, IARC: Volume V, 1987, pp.192-93.
16. Hay ID, Klee GG. Thyroid cancer diagnosis and management. *Clin Lab Med* 1993; 13: 725-34.
17. Sabo R, Zohar Y, Schwartz A, Segal K. Thyroidal oxyphilic tumor. *Harefuah* 1994; 126: 183-86, 240.
18. Micoli P, Arganini M. Follicular carcinoma and Hürthle cell tumor of the thyroid. *Chir Ital* 1994; 46: 29-32.
19. Grant CS. Operative and postoperative management of the patient with follicular and Hürthle cell carcinoma do they differ? *Surg Clin North Am* 1995; 395-403.
20. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12 year experience with 11,000 biopsies. *Clin Lab Med* 1993; 13: 699-709.