

## **Tumores de Células de Hürthle en Glándula Tiroides**

***Marcela González García\****

***Oscar Marcelo Brunás\****

***Médicos Patólogos***

***\*Laboratorio de Patología***

***Rosario***

***Santa Fe***

***Argentina***

Se denomina de este modo todos aquellos tumores de la glándula tiroides constituídos por un mínimo de un 50% de células de Hürthle (oncocitos).

Éste es un tipo celular caracterizado por abundante citoplasma acidófilo y granular, el que incluye núcleos redondos y de variados tamaños, de ubicación predominantemente central, variablemente pleomorfos, hipercrómicos, con frecuentes nucléolos conspicuos.

Las células con acidofilia citoplasmática no granular, homogénea, debida a la acumulación de filamentos intermedios y no a mitocondrias, no deben ser denominadas células de Hürthle.

A nivel ultraestructural, los caracteres citoplasmáticos corresponden a su distensión por abundantes mitocondrias, en parte anómalas, con disminución ostensible de otras organelas.

Las dilatación marcada de las mitocondrias a nivel ultraestructural se correlaciona con la transformación citoplasmática clara en la observación con el microscopio de luz, fenómeno que también ocurre con tumores oxifílicos localizados en otros órganos.

A nivel inmunohistoquímico las células epiteliales son positivas para tiroglobulina, pero en menor proporción que en la célula folicular clásica.

Algunos trabajos han demostrado también positividad para CEA tanto en tumores benignos como malignos.

Estudios histoquímicos evidencian niveles elevados de enzimas oxidativas, lo cual está en relación con el alto componente de mitocondrias.

La célula de Hürthle se presenta en diferentes lesiones benignas (adenomas, nódulos hiperplásicos, tiroiditis crónica e hipertiroidismo de larga data) (*Fig 1*) y malignas (carcinomas, incluyendo la variantes papilar y medular).

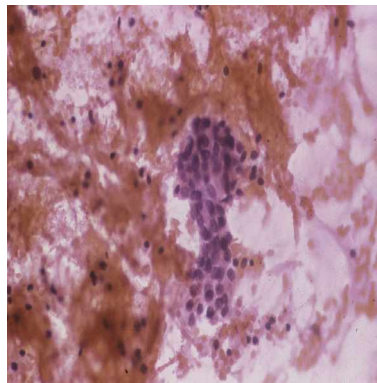


Fig 1  
Células oxífilas en  
tiroiditis crónica  
100x

### **Adenoma de células de Hürthle**

Es un tumor benigno formado por tejido homogéneo y de coloración pardusca, delimitado en su totalidad por una delgada cápsula fibrosa.



Fig 2  
Adenoma de células de Hürthle

Es el tumor benigno de glándula tiroides que con mayor frecuencia puede presentar fenómenos de necrosis, incluso masiva, relacionada muchas veces con un antecedente de punción aspirativa con aguja fina (PAAF) (*Fig 3*).



Fig 3  
Adenoma de células de Hürthle  
con extensa necrosis

A nivel microscópico, su estructura más habitual es la folicular, sin evidencias de actividad mitótica conspicua, infiltración capsular ni permeación vascular sanguínea. Con menor frecuencia el patrón arquitectural puede ser trabecular o sólido, y en estos casos debe aumentar la sospecha de una probable lesión maligna (*Fig 4, 5 y 6*).

Es frecuente encontrar calcificación distrófica tipo cuerpos de psammoma en luces foliculares, lo cual no debe llevar a confusión con un carcinoma papilar.

A diferencia de lo sostenido en el pasado, cuando muchas casuísticas indicaban un pronóstico desfavorable de los tumores de células de Hürthle, en la actualidad la mayoría de los autores coinciden en que los tumores con caracteres morfológicos de adenomas se comportarán como tales.

Al igual que en los adenomas no Hürthle, se debe efectuar un estudio cuidadoso de la totalidad de la lesión, en particular los sectores periféricos, a fin de descartar infiltración capsular y/o permeación vascular sanguínea.

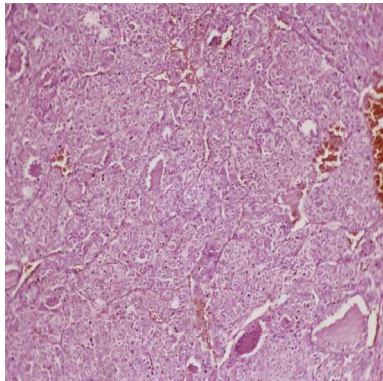


Fig 4  
Adenoma de  
células de Hürthle  
100x

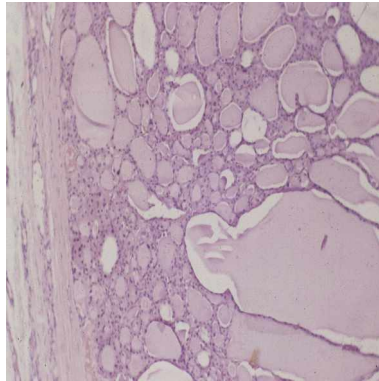


Fig 5  
Adenoma de  
células de Hürthle  
100x

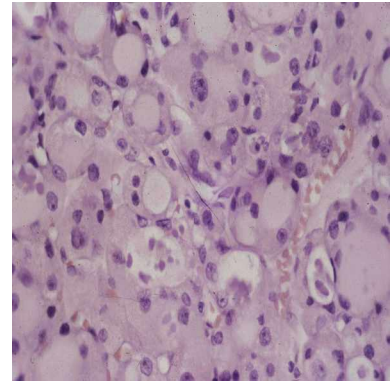


Fig 6  
Adenoma de  
células de Hürthle  
400x

### **Carcinoma de células de Hürthle**

Como su nombre lo indica, se denomina así a aquellas lesiones de células de Hürthle con capacidad de infiltración regional y a distancia.

La **variante encapsulada mínimamente invasiva** se caracteriza por delimitación capsular total o casi total, con uno o más focos de infiltración capsular completa y/o permeación vascular sanguínea (Fig 7 y 8).

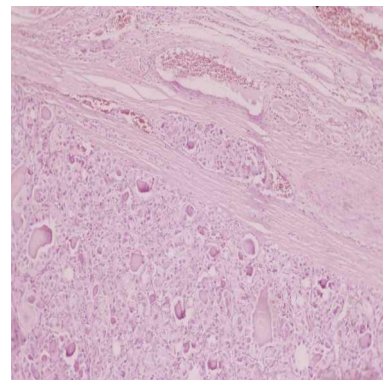


Fig 7  
Carcinoma de células  
de Hürthle encapsulado  
angioinvasor

Fig 8  
Carcinoma de células  
de Hürthle encapsulado  
angioinvasor  
100x

Ante un tumor de células de Hürthle encapsulado, la presencia de engrosamiento ostensible de la cápsula, de frecuentes figuras mitóticas y aumento de la relación núcleo citoplasmática, obliga al estudio minucioso de toda la lesión a fin de descartar los criterios diagnósticos de carcinoma antes mencionados.

La infiltración capsular debe comprometer todo el grosor capsular, con extensión más allá de nódulo, para ser considerada diagnóstica, mientras que la permeación vascular sanguínea debe ser encontrada en vasos venosos intra o extracapsulares (no en vasos intraneoplásicos), con adherencia cuanto menos focal al revestimiento endotelial.

Resulta obvio que esta variedad de carcinoma es la que ofrece mayores dificultades diagnósticas, especialmente en la evaluación intraoperatoria, obligando en algunos casos a efectuar estudios de inmunomarcación para células endoteliales a fin de confirmar, no siempre con éxito, el compromiso vascular.

La **variante extensamente invasiva** no ofrece dificultades diagnósticas, evidenciando los caracteres típicos de todo carcinoma infiltrante.

El análisis del ADN mediante citometría de flujo demuestra en la mayoría de los trabajos que la presencia de aneuploidía en tumores morfológicamente malignos se correlaciona con una conducta clínica más agresiva.

### **Otros tumores con componente predominante de oncocitos**

En la **variedad oncocítica de carcinoma papilar** la mayoría de las células neoplásicas exhiben diferenciación citoplasmática tipo Hürthle, pero con caracteres nucleares parciales de carcinoma papilar.

Según algunos autores, esta neoplasia se comportaría de un modo más agresivo que las variedades de carcinoma papilar no oncocíticas.

Es a considerar también la **variante oncocítica del carcinoma medular** y los **adenomas oncocíticos de glándulas paratiroides**, a fin de evitar errores diagnósticos.

En tales casos, los datos de laboratorio y los estudios de inmunomarcación permiten un diagnóstico de certeza.

### **Diagnóstico intraoperatorio en tumores de células de Hürthle**

El diagnóstico intraoperatorio consiste en la evaluación histológica y/o citológica de la lesión en estudio durante el acto quirúrgico.

El adenoma y el carcinoma ampliamente invasivo de células de Hürthle no ofrecen mayores dificultades en el diagnóstico intraoperatorio, pero no sucede lo mismo con la variante encapsulada angioinvasora.

En este último caso, como ya mencionamos al hablar del estudio histológico diferido, es de capital importancia el hallazgo de infiltración capsular y/o de permeación vascular venosa sanguínea para arribar al diagnóstico correcto. Esto resulta sumamente dificultoso realizarlo durante la cirugía, ya que los signos diagnósticos descriptos suelen ser focales y muy pequeños, por lo que la probabilidad de identificar la lesión en estas circunstancias suele ser baja.

A pesar de las limitaciones descritas en el diagnóstico de los tumores de células de Hürthle, al igual que en las lesiones foliculares convencionales, nosotros seguimos utilizando el estudio intraoperatorio debido a que suele agregar datos diagnósticos de interés basados en los caracteres macroscópicos de la lesión, su extensión, y el compromiso de estructuras vecinas y de ganglios linfáticos regionales, lo cual en muchos casos es valioso para la conducta quirúrgica a seguir.

### **Punción aspirativa con aguja fina en tumores de células de Hürthle**

La presencia de células de Hürthle o células oxífilas en extendidos citológicos obtenidos de punciones aspirativas con aguja fina de lesiones nodulares, únicas o múltiples, de la glándula tiroides, es un evento relativamente frecuente.

Como se mencionara anteriormente, la existencia de las mismas puede corresponder a distintos cuadros patológicos.

De las características morfológicas del componente epitelial, y de la coexistencia y proporción relativa entre los distintos elementos celulares presentes en los extendidos, resultará el diagnóstico citológico, el que, en manos experimentadas, será correcto en la gran mayoría de los casos.

La célula de Hürthle es fácilmente reconocible en la citología, al igual que en las biopsias, por sus caracteres particulares.

Tal como describimos en la sección de histopatología, estas células presentan núcleos redondeados, aumentados de tamaño en relación con otros elementos celulares tiroideos, en general hipercrómicos y con nucleolos a menudo ostensibles, y llamativos citoplasmas abundantes, microgranulares, de color intensamente acidófilo, por el alto contenido en mitocondrias.

El aspecto es tan típico que suelen identificarse con facilidad aún en extendidos citológicos coloreados exclusivamente con hematoxilina, en los que resulta obvio el citoplasma granular (observación de los autores).

Resulta más dificultoso, en cambio, determinar cuándo estas células responden a orígenes hiperplásicos y cuándo a verdaderos tumores, y aún más complejo diferenciar, entre estos últimos, las neoplasias benignas de las malignas, afortunadamente poco frecuentes.

Las células de Hürthle suelen disponerse tanto en planchas sólidas, en general con escasa formación de folículos, y poco coloide, como en forma suelta.

La clave para la aproximación diagnóstica citológica es la interpretación de los demás componentes de los extendidos.

Cuando las células oxífilas son el elemento predominante o exclusivo, el diagnóstico más probable es el de **tumor de células de Hürthle**.

Cuando por el contrario se entremezcla una población de este tipo celular con otro de células foliculares convencionales, así como sustancia coloide, el diagnóstico deberá inclinarse hacia una lesión folicular, preferentemente un **adenoma folicular**, o a un nódulo adenomatoso en una **hiperplasia nodular**, con componente focal de células oxífilas. En estos casos, suelen encontrarse formas de transición entre un tipo celular y otro.

Cuando se suma un importante componente linfocitario, con agregados linfoides y células centrofoliculares, el patólogo favorecerá el diagnóstico de **tiroiditis crónica de Hashimoto**.

Desde luego que en todos los casos deberán correlacionarse los hallazgos citológicos con la clínica y otros estudios complementarios.



Respecto al diagnóstico diferencial entre neoplasias benignas y malignas, surge claramente que si la distinción se basa en criterios puramente arquitecturales, histológicos (tales como invasión capsular y/o vascular), el método citológico se encontrará con iguales limitaciones que en el caso de los tumores foliculares convencionales.

En líneas generales puede decirse que en los verdaderos tumores de células de Hürthle los extendidos suelen mostrar una población uniforme y pura de células dispuestas en colgajos laxos o en forma suelta, de forma poligonal u ovoide. Los núcleos, como ya se mencionó, son redondeados, ligeramente hipercrómicos, con nucléolos ostensibles, siendo relativamente frecuentes las formas binucleadas. Los citoplasmas presentan el típico aspecto granular y tinte intensamente acidófilo, con márgenes bien definidos (*Fig 9 y 10*).

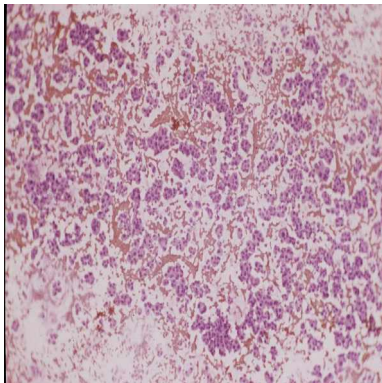


Fig 9  
PAAF de tumor  
de células de Hürthle  
40x

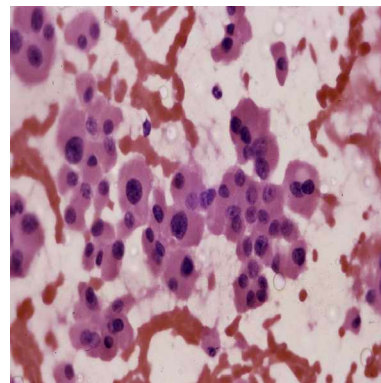


Fig 10  
PAAF de tumor  
de células de Hürthle  
100x

Los carcinomas son poco frecuentes, presentándose las células en los extendidos dispuestas en colgajos más densos y poblados, de aspecto sincicial. Los nucléolos tienden a ser de mayor volumen y pueden observarse inclusiones citoplásmicas intranucleares y, ocasionalmente, cuerpos de psammoma, al igual que en los carcinomas papilares.

A causa del aspecto morfológico tan peculiar de la célula de Hürthle, la seguridad diagnóstica del método diagnóstico citológico es altamente satisfactoria (entre 85 a 90% en distintas series).

Si se consideran los parámetros antes referidos respecto a la homogeneidad o heterogeneidad de las poblaciones celulares, y los datos clínicos e imagenológicos, el diagnóstico será el correcto en la mayoría de los casos.

Pueden, no obstante producirse errores diagnósticos falsos negativos al subdiagnosticar a un verdadero carcinoma de células de Hürthle como un adenoma. El problema es de difícil solución y puede homologarse al que plantean los tumores foliculares convencionales, como se mencionó anteriormente.

Hasta el momento, todos los intentos por encontrar elementos que permitan diferenciar entre tumores benignos y malignos desde el plano exclusivamente citológico, han resultado inútiles, por lo que la conducta más prudente, a nuestro criterio, es aceptar las limitaciones del método y efectuar informes de **"Tumores de células de Hürthle"**, con la consiguiente implicancia de resección, a fin de descartar signos obvios de malignidad.

### **Referencias bibliográficas**

Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Ninth Edition. 2004, Thyroid disease.

Virginia A. LiVolsi, MD. Kathleen Montone MD. and Martha Sack MD.

Marcela González García - Oscar M. Brunás  
Médicos Patólogos  
Laboratorio de Patología - Rosario - Santa Fe - Argentina

Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Ninth Edition, 2004, Thyroid gland, 9.

Hürthle Cell Adenoma and Carcinoma. Herbert Chen, Robert Udelsman. Text board of Endocrine Surgery. Chapter 14. Clark, O; Duh, Q.Y.; Duh, Q; W.B. Sanders Company, Philadelphia, 1997.

Tumors of the Thyroid gland. AFIP. Juan Rosai, MD. María Luisa Carcangiu, MD. and Ronald A. DeLellis, MD. Surgical Pathology of the Thyroid Gland. MPP. Livolsi, Virginia A. MD.

"Guides to clinical aspiration biopsy. Thyroide" Second edition, 1996, Sudha R. Kini, MD.

Follicular Lesions of the Thyroid. Does Frozen Section Evaluation Alter Operative Management? Herbert Chen, Teresa L. Nicol, Robert Udelsman

Annals of Surgery, Vol. 222 N° 1, 101-106. 1995 – Lippincott-Raven Publishers.

Follicular Hürthle Cell Tumors of the Thyroid Gland. M.L. Carcangiu, S Bianchi, D. Savino, I.M. Voynick, J. Rosai. Cancer, Noviembre I, 1991

Benign Hürthle Cell Tumors Of the Thyroid: A Diagnosis to be Trusted? Clive S. Grant, Darlene Barr, John R. Goellner, Ian Hay. World J. Surg. 12, 488-495, 1988.

Tratamiento operatorio y posoperatorio de pacientes con carcinomas de células foliculares y de Hürthle ¿Difieren entre sí? Clive S. Grant. Nueva Editorial Interamericana, México. Clínicas quirúrgicas de norteamérica cirugía endocrina. Vol. 2/1987. Clark, O y Weber, C. directores.

Hürthle Cell Thyroid Tumors An Immunohistochemical Study. Terri L. Johnson, Ricardo V. Lloyd, Richard E. Burney, Norman W. Thompson. Cancer, January 1, 1987.

Hürthle cell tumors: A twenty-five-year experience. Marco Arganini, Robert Behar, Tain –Cheng Wu, Franco Straus, Mayreen McCormick, Leslie J. DeGroot, Edwin L. Kaplan. Surgery, Volume 100, Number 6, December, 1986.

Hürthle cell tumor behavior: Dilemma and resolution. Irving B. Rosen, S. Luk, Ian Katz. Surgery, Volume 98, Number 4, October, 1985.

Oxyphil Tumors of the Thyroid. Follow-up of 42 Surgical Cases. Lennart Bondeson, Anne-Greth Bondeson, Otto Jungberg, Sten Tibblin. Ann.Surg, December 1981.