

PAAF del nódulo hiperplásico de tiroides y correlación citomorfológica.

L. ROLDÁN-TERCERO*, M. CASTRO-FORNS Y N. TALLADA-SERRA.

Departamento de Anatomía Patológica. Ciudad Sanitaria Universitaria Vall d'Hebron. Barcelona.

SUMMARY

FNA of thyroid hyperplastic goiter and cytomorphic correlation.

108 thyroid cytologic aspirates initially diagnosed as Hyperplastic goiter (HG), with subsequent histologic examination, were reviewed. The cytomorphic study was based on the analysis of eleven cellular components of hyperplastic goiter, categorized into presence (few-moderate-abundant) or absence. The following results were the most significant facts: smears with moderate and scanty cellularity in 39.8% and 30.5% respectively; background colloid was moderate in 34.2%; macrophages were found in 62.9% and no oxyphilic cells in 82.4%. The most common architectural pattern was composed by follicular cells in monolayer pattern (69.5%) and microfollicles (89.8%). This "mixed pattern" occurred in 63.8% of the cases. Naked nuclei individual cells were visible in 75% of the specimens, papillary structures occurred in 3 (2.8%) cases and acellular fibrohyaline stroma tissue in 11.7%. Isolated epithelial cellular atypia was found in 25% cases. In any case psammoma bodies were observed.

Our cytologic criteria for the diagnosis of HG were based on the presence of moderate or abundant colloid background and follicular cells in a mixed architectural pattern. Attending with secondary changes, thyroid phagocytes (macrophages), metaplastic Hürthle cells and fibrohyaline stroma were present.

Cytologic diagnosis was confirmed in 102 of 108 cases (94.4% diagnostic accuracy). Six false negatives cases were detected, including 3 follicular adenomas, 2 follicular carcinomas and 1 papillary carcinoma.

Key words: Cytology. Thyroid. FNA. Hyperplastic goiter.

INTRODUCCION

La aplicación de la PAAF en el estudio de la patología tiroidea está plenamente aceptada y los resultados de las diversas series publicadas (1-4) se sitúan sobre el 90% de rentabilidad. Sin embargo, y a pesar de la experiencia adquirida, existe todavía hoy un espectro de lesiones que limita el diagnóstico citológico y es, en buena parte, el responsable de cifras dispares de falsos negativos que oscilan entre el 6 al 25% según las series (1,3,5).

La mayoría de artículos publicados revisan lesiones nodulares que incluyen patología benigna y maligna (6,7). Nuestro estudio está centrado y contempla únicamente nódulos hiperplásicos NHT con correlación citohistológica, analizando detalles morfológicos con el fin de caracterizar al máximo la citología propia de esta entidad en función de la fase evolutiva.

MATERIAL Y METODOS

Se revisan 108 casos (26,4%) de un total de 408 casos de PAAF de NHT recogidos durante un período de 10 años y estudiados histológicamente todos ellos, los cuales son motivo de revisión citomorfológica.

El material citológico revisado, obtenido mediante la técnica habitual de PAAF con pistola de Cameco, fue de 4-5 extensiones de promedio para cada caso. La

Correspondencia: Dra. Natalia Tallada. Departamento de Anatomía Patológica. Ciudad Sanitaria y Universitaria Vall d'Hebron. Passeig Vall d'Hebron 119-129. 08035 Barcelona.

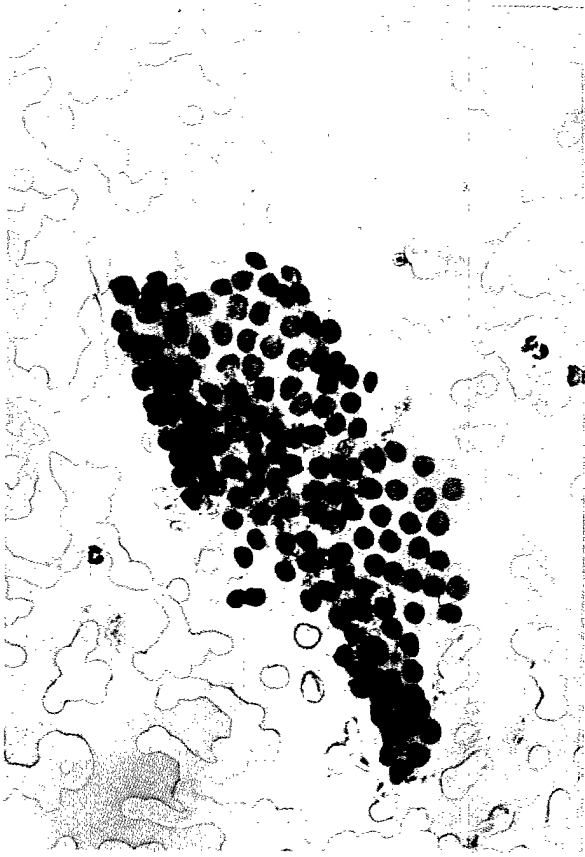


Figura 1.- Células foliculares dispuestas en placa monoestratificada. 10 x 40.



Figura 2.- Células foliculares dispuestas en microfolículos regulares. 10 x 40.

técnica utilizada fue mayoritariamente la tinción rápida de Diff-Quik y, ocasionalmente, May Grünwald Giemsa.

El estudio histológico se realizó sobre cortes convencionales en parafina y teñidos con hematoxilina-eosina.

En la revisión citológica se han valorado un total de 11 variables tal como se especifica en la tabla I, y que hacen referencia en términos generales a: patrón arquitectural,

cantidad de coloide, cantidad y tipo de celularidad, atipias celulares, tractos fibrosos y cuerpos de psamoma.

Para cada variable se ha realizado un estudio cualitativo, considerando ausencia o presencia, detallando la proporción de cada una (escasa, moderada o abundante) y estudio cuantitativo, obteniéndose el porcentaje de presentación.

El diagnóstico citológico se correlacionó con el histológico en todos los casos. La terminología diagnóstica citológica empleada fue de: negativo para células malignas (NPCM) compatible con hiperplasia nodular de tiroides, excluyendo aquellos casos que originalmente se etiquetaron como patrón folicular, sospechoso de neoplasia.

Tabla I. Relación de variables estudiadas.

Patrón arquitectural
Microfolículos
Placas
Papilas
Núcleos sueltos sin citoplasma.
Cantidad de Coloide.
Cantidad de Celularidad.
Otros tipos celulares
Macrófagos
Células oncocíticas.
Atipias Celulares.
Tractos fibrosos.
Cuerpos de Psamoma.

RESULTADOS

Los resultados porcentuales referidos a las variables cualitativas estudiadas se representan en la tabla II.

De las 108 citologías revisadas, el diagnóstico histológico coincidió en 102 casos (92,4%), en los 6 casos restantes fue de: 3 adenomas, 2 carcinomas foliculares y un carcinoma papilar. Por tanto, no obtuvimos concordancia citohistológica en el 7,6%, considerándose éstos como falsos negativos.

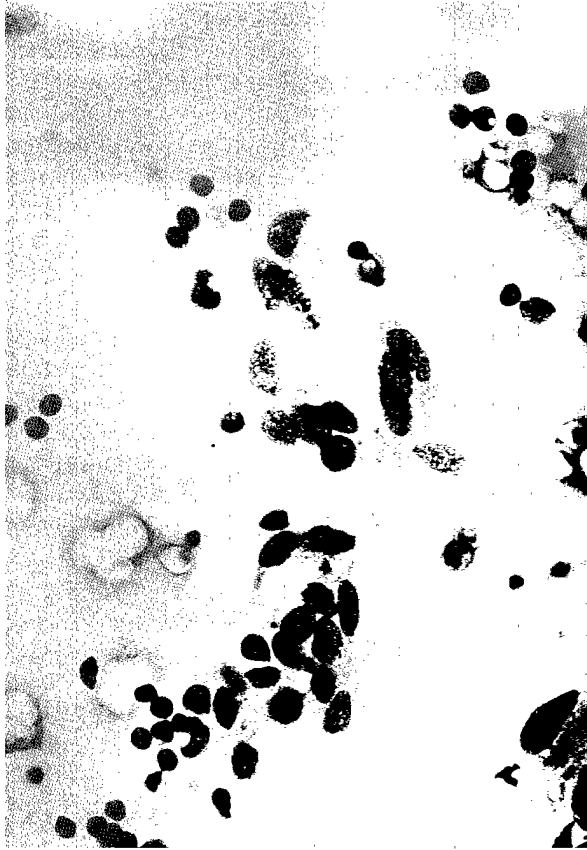


Figura 3.- Núcleos de mayor tamaño alargados con moderado pleomorfismo y células foliculares sin cambios. 10 x 40.

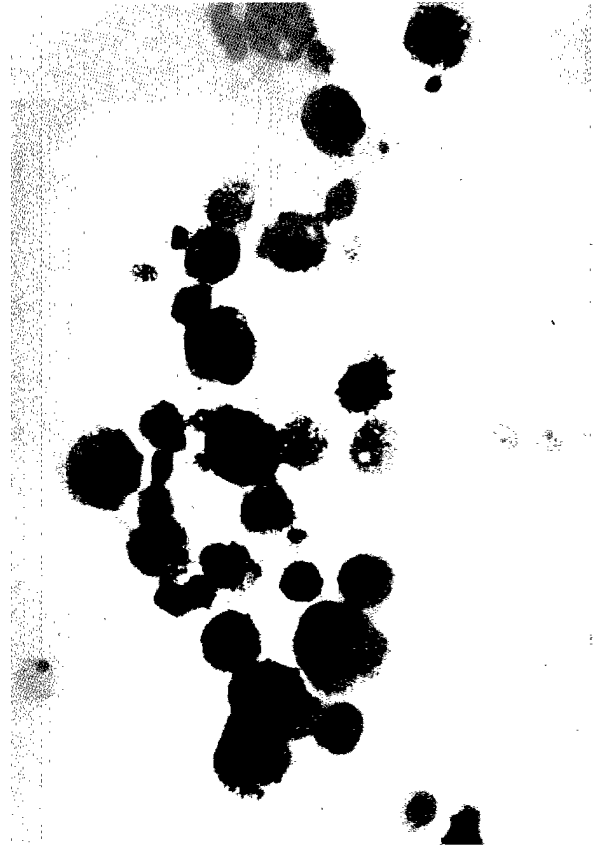


Figura 4.- Macrófagos con marcada pigmentación hemosiderínica del citoplasma. 10 x 40.

En nuestra serie, hemos obtenido una especificidad del 100% y una sensibilidad del 94,4%.

DISCUSION

Se acepta en general que la presencia de abundante coloide de fondo es presumible de benignidad. En nuestra serie había coloide en el 99,3%, abundante en el 31,4%. En general, en nuestros casos, el coloide aparecía en forma difusa, homogénea y, a veces, con aspecto de empedrado. Ocasionalmente, lo hemos visto localizado en las luces de los microfóliculos, hecho que plantea problemas de diagnóstico diferencial con el carcinoma folicular bien diferenciado y con las variantes de carcinoma papilar de patrón folicular (8), ya que en estas entidades el aspecto y la cantidad de coloide puede ser similar a la del NHT. Sin embargo, aunque la cantidad de coloide en el carcinoma papilar puede ser superponible al del NHT, su aspecto en ocasiones es diferente, en forma de material homogéneo, denso, descrito como "coloide en goma de mascar" (9) y es uno de los criterios de diagnóstico diferencial. En cualquier caso, el coloide debe valorarse en el contexto total del cuadro citológico.

En relación al patrón arquitectural de las células foliculares presentes en los extendidos, los núcleos

desnudos de citoplasma se han descrito en la fase involutiva de los bocio hiperplásicos y suelen acompañarse de células foliculares en placas y/o microfóliculos (10,11). Nuestros resultados ponen de manifiesto que se observan con bastante frecuencia, en un porcentaje global del 75% de los casos (aislados 46%, moderada cantidad 45,3% y numerosos 24,9%). No deben confundirse con linfocitos, que presentan contorno nuclear irregular, cromatina grumosa, heterogénea y, a menudo, ribete citoplasmático (12).

La disposición en placas o láminas monoestratificadas con núcleos uniformes, citoplasma bien definido y polaridad celular se ha observado en el 69,5% (fig. 1), representando la proporción moderada la mayor parte de los casos (42,5%). Coincidiendo con otras series estudiadas (1,6,12), las células foliculares en el NHT se disponen mayormente, en nuestra serie, en microfóliculos 89,9% (fig.2) (en cantidad moderada 58,3% y numerosos en el 29,6%). En general, son grupos de 6 a 8 células dispuestas regularmente, sin sobreposición nuclear, que puede tener coloide en el centro y presentarse ocasionalmente de forma tridimensional.

El patrón en microfóliculos y placas se ha presentado de forma combinada en la mayoría de los casos (63,8%), con predominio de la disposición en

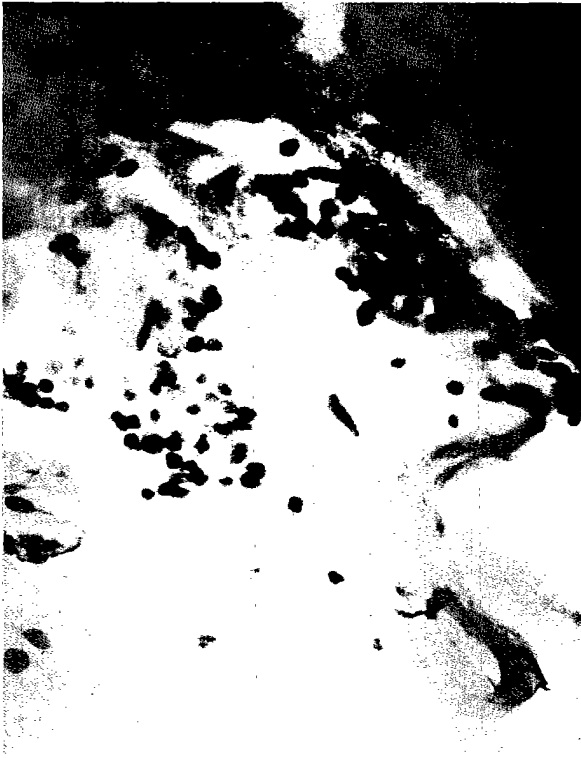


Figura 5.- Tractos fibrosos en relación a células foliculares. 10 X 40.

microfolicúlos sobre las placas. Este patrón, al que denominamos mixto, es el que consideramos más representativo del NHT.

Los casos en los que el patrón microfolicular es único son escasos y representativos de la fase proliferativa del NHT. Plantean problemas de diagnóstico diferencial con neoplasias foliculares (adenoma o carcinoma folicular bien diferenciado de tiroides), siendo este aspecto la principal limitación diagnóstica de la citología tiroidea, tal como se apunta en otros trabajos realizados en este campo morfológico concreto (6, 13,14). El término "proliferación folicular", propuesto por la escuela escandinava para este tipo de patrón citológico incluye lesiones de tipo hiperplásico y neoplasias foliculares y conlleva cirugía, tanto para las lesiones benignas como malignas (15,16). Los diferentes estudios realizados utilizando solamente criterios morfológicos no demuestran la existencia de detalles fiables para distinguir con seguridad estas entidades (1, 6, 10-12). Además, en el estudio efectuado por Busseniers y Oertel (6), en un grupo de lesiones de predominio folicular, aplicando 3 terminologías diagnósticas diferentes (nódulo adenomatoideo celular, nódulo adenomatoideo celular versus neoplasia folicular y neoplasia folicular), la correlación citohistológica muestra

superposición de las lesiones histológicas benignas y malignas en los 3 grupos separados citológicamente. Por otra parte, los estudios recogidos en la literatura médica basados en el análisis morfométrico y citométrico no muestran resultados definitivos y tienen poca utilidad en la práctica diaria, al tratarse de técnicas que precisan un utillaje costoso (11). En nuestra opinión, creemos justificado utilizar la fórmula diagnóstica de "proliferación folicular" cuando predomina o es exclusivo el patrón microfolicular, sugiriendo si es posible la tipificación y recomendando estudio quirúrgico o nueva punción y control, valorando datos clínicos y la posibilidad de terapéutica hormonal. Los detalles citológicos que orientan hacia neoplasia folicular son: ausencia de coloide y abundante celularidad folicular dispuesta en microfolicúlos, formando sincitios y grupos densamente celulares con tendencia a la bi y tridimensionalidad; microfolicúlos con mayor número de células, superposición de los mismos, pérdida de la polaridad y la posibilidad de observar atipias nucleares (polimorfismo y nucléolo). La distinción entre adenoma y carcinoma folicular no tiene consecuencias clínicas, puesto que siempre se recomienda estudio quirúrgico en estos casos y la benignidad o malignidad debe establecerse sobre criterios histológicos.

En referencia al patrón papilar, únicamente se halló en 3 casos (2,8%), sin acompañarse de las características nucleares de carcinoma papilar y en el marco típico de los hallazgos habituales para el NHT.

En el contexto de patrón mixto representativo de NHT pueden observarse atipias celulares (12,17). En nuestra serie, las hemos observado en un 25% (fig. 3) (escasas 14,18% y abundantes 10,18%). En todos los casos se asoció a cambios quísticos, regresivos o por el tratamiento hormonal asociado.

Hemos observado macrófagos en diferentes proporciones en el 63% de nuestros casos (fig.4). Su presencia la hemos interpretado como indicativa de quistificación y/o degeneración hemorrágica en el contexto del NHT y representativos de cambios involutivos (11,17). Pueden observarse macrófagos multinucleados en la citología del NHT; en nuestra serie los hemos observado en una mínima proporción de casos y, por ello, no se ha considerado numéricamente, por no ser significativo dentro del contexto. Los histiocitos son poco discriminantes puesto que pueden observarse en la mayoría de los procesos benignos y malignos de la glándula tiroidea con cambios quísticos (7).

La presencia de células oncocíticas en nuestra serie únicamente se ha observado en escaso número 14,81%, a diferencia de Harach et al (12) que refieren un porcentaje de 42%, por lo que su presencia no ha planteado problemas de diagnóstico diferencial con tumores de células oncocíticas en los que estas células suelen ser dominantes (>70% de la celularidad), aunque excepcionalmente pueden existir nódulos hiperplásicos con cambios oncocíticos totales. En este supuesto, el

Tabla II. Datos porcentuales de las variables citológicas.

	Ausencia n° / %	Aislado/escaso/leve n° / %	Alguno/moderado n° / %	Numeroso/abundante n° / %
P. Arquitectural				
Microfolículos	11/10.18	21.69	63/58.32	32/29.62
Placas	33/30.5	6/5.55	46/42.58	13/12.03
Papilas	105/97.2	—	3/2.8	—
Núcleos sueltos	27/25.0	5/4.62	49/45.37	27/24.99
Cantidad coloide	4/3.7	32/29.63	37/34.25	34/31.48
Cantidad células	1/0.92	44/40.75	43/39.81	21/18.52
Tipo Celular				
Macrófagos	40/37.03	10/9.25	32/29.6	26/24.06
Células oncocíticas	89/82.4	2/1.86	16/14.81	1/0.92
Atipia celular	81/75.0	16/14.18	—	11/10.18
Tractos fibrosos	93/86.11	—	12/11.10	13/2.79
Cuerpos Psamoma	100/100.0	—	—	—

diagnóstico diferencial es difícil y deberán valorarse detalles como la presencia de coloide (más abundante en los nódulos hiperplásicos) y la atipia celular con pérdida de la relación N/C, la presencia de nucléolo prominente y de pseudoinclusiones intranucleares (características más propias de los tumores oncocíticos); así mismo, pueden plantearse problemas diagnósticos con otras entidades como la tiroiditis de Hashimoto (11,18,19).

En los bocios hiperinvolutivos aparecen células estromales de tipo fibroblástico, resultado de áreas de organización y fibrosis por hemorragias previas intranodales (8,20). En nuestra serie, hemos observado tractos fibrosos en el 13,89% de los casos (fig. 5). La presencia de verdaderos cuerpos de psamoma es muy rara en los NHT, siendo más frecuente el hallazgo de pequeñas concreciones calcáreas (11,21), secundarias a la organización de hemorragias. De los 108 casos estudiados, en ningún caso los hemos evidenciado.

La correlación citohistológica de nuestra serie ha sido de 92,4%, con una especificidad del 100% y una sensibilidad del 94,4%. Los 6 casos discordantes correspondieron a 6 falsos negativos (3 adenomas, 2 carcinomas foliculares y 1 carcinoma papilar). La revisión posterior de estos casos puso de manifiesto que los 3 adenomas foliculares fueron erróneamente interpretados, ya que se presentaban de forma exclusiva como patrón folicular y se consideran verdaderos falsos negativos. De los casos correspondientes a carcinoma folicular, uno de ellos mostraba escaso material y hubiera debido considerarse como insuficiente para el diagnóstico, siendo el segundo caso un verdadero falso negativo. Por último, la citología correspondiente al carcinoma papilar presentaba un patrón mixto folicular y papilar sin características nuclea-

res típicas de carcinoma papilar. Por tanto, los falsos negativos pueden reducirse si se aplican criterios estrictos de representatividad del material (13). Hamburger et al proponen un mínimo de 6 grupos foliculares en 2 extensiones para considerar la punción como válida (1,4,22).

Concluimos que nuestros resultados son superponibles a los de otros autores; la mayoría de los NHT se presentan citológicamente con un patrón que denominamos mixto con predominio de microfolículos sobre placas, abundante coloide de fondo, presencia de histiocitos o macrófagos y ocasionales células oncocíticas. En los casos más involutivos, predomina el coloide sobre la celularidad y pueden evidenciarse tractos fibrosos. En nuestra opinión, los patrones predominantes microfoliculares con escaso coloide deben agruparse bajo el término de "proliferación folicular", condicionando el estudio histológico a los datos clínicos, tamaño y respuesta al tratamiento.

RESUMEN

Se revisan 108 casos de PAAF de nódulo hiperplásico de tiroides (NHT), comprobados histológicamente, de un total de 408 punciones. Se han estudiado 11 variables citológicas (valorando su ausencia o presencia en grados de leve, moderado y abundante) y los resultados porcentuales más significativos han sido los siguientes: celularidad en cantidad moderada (39,8%) y escasa (30,5%); coloide moderado (34,2%); presencia de macrófagos (62,97%); ausencia de células oncocíticas (82,4%). El patrón combinado de placas (69,5%) y microfolículos (89,82%) fue el más frecuente,

observándose en el 63,8% de los casos. Núcleos aislados de células foliculares se observaron en el 75%. El patrón papilar sólo se evidenció en 3 casos (2,8%). Se hallaron tractos fibrosos en el 11,7%. No se evidenció atipia celular en el 75% de la muestra y en ningún caso se hallaron cuerpos de psamoma.

Concluimos que la PAAF del NHT se presenta con extendidos formados por sustancia coloidal, celularidad folicular con patrón mixto de placas y microfolículos. En relación al tiempo de evolución del nódulo, se acompaña de macrófagos pigmentados por hemorragias intranodulares, células oncocíticas y tractos fibrosos.

La correlación citohistológica del NHT en nuestra serie, fue del 94,4% (102/108 casos). Seis casos correspondieron a falsos negativos (3 adenomas foliculares, 2 carcinomas foliculares y 1 carcinoma papilar).

Palabras clave: Citología. Tiroides. PAAF. Bocio hiperplásico.

BIBLIOGRAFIA

1. Caraway NP, sneige N, Samaan NA. Diagnostics pitfalls in thyroid fine-needle aspiration: a review of 394 cases. *Diagnostic Cytopathology* 1993; 9: 345-50.
2. Livolsi VD. *Surgical pathology of the thyroid*. Philadelphia: WB Saunders 1990; 367-83.
3. Altavilla G, Pascale M, Menci I. Fine needle-aspiration cytology of thyroid gland diseases. *Acta Cytol* 1990; 34: 251-56.
4. Hamburger JI, Husain M, Nishiyama R, Nuñez C, Salomon. Increasing the accuracy of fine-needle biopsy for thyroid nodules. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 1035-41.
5. Nathan AR, Raines KB, Lee YM, Sakas EL, Ribbing JM. Fine needle aspiration biopsy of cold thyroid nodules. *Cancer* 1988; 62: 1337-42.
6. Busseniers Ae, Oertel YC. "Cellular adenomatoid nodules" of the thyroid: review of 219 fine-needle aspirates. *Diagnostic Cytopathology* 1993; 9: 581-9.
7. Chih HSU, Path C, Boey J. Diagnostic pitfalls in the fine needle aspiration of thyroid nodules. A study of 555 cases in chinese patients. *Acta Cytologica* 1987; 31: 699-704.
8. Kung IT. distinction between colloid nodules and follicular neoplasms of the thyroid. Further observations on cell blocks. *Act Cytologica* 1989; 34: 345-51.
9. Fiorella RM, Isley W, Miller LK, Kragel PJ. Multinodular goiter of the thyroid mimicking malignancy: diagnostic pitfalls in fine-needle aspiration biopsy. *Diagnostic Cytopathology* 1992; 9: 351-57.
10. Kini SR, Miller M, Hamburger JI, Smith-Purslow J. Cytopathology of follicular lesions of the thyroid gland. *Diagnostic Cytopathology* 1985; 1: 123-32.
11. Kini SR. *Guides to clinical aspiration biopsy. Thyroid*. Igaku-Shoin. New York. Tokyo Ed 1987.
12. Harach HR, Zusman SB, Day ES. Nodular goiter: a histocytological study with some emphasis on pitfalls of fine-needle aspiration cytology. *Diagnostic Cytopathologic* 1992; 8: 409-19.
13. Kini SR. Needle-aspiration biopsy of the thyroid: revisited. *Diagnostic Duytopathologic* 1993; 9: 249-51.
14. Bisi H, Asato de Camargo RY, Fiho AI. Role of fine-needle aspiration cytology in the management of thyroid nodules: review of experience with 1925 cases. *Diagnostic Cytopathologic* 1992; 8: 504-10.
15. Löwhagen T, Sprenger E. Cytologic presentation of thyroid tumors in aspiration biopsy smear. A review of 60 cases. *Acta Cytol* 1974; 18: 192-7.
16. Löwhagen T. Thyroid. In a Zajicek. *Aspiration biopsy cytology. Part I monographs in clyncal cytology*. Vol 4 p 67. Karger, Basel. New York 1974.
17. Droese M. *Cytologic aspiration biopsy of the thyroid gland*. Stuttgart. FR Schatlaner Verlag 1980; 55-57.
18. Holmes HB Jr, Kreuter A, O'Brien PH. Hashimoto's Thyroiditis and its relationship to other thyroid diseases. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 144: 887-90.
19. Vodanovic AS, Crepinko I, Smoje J. Morphologic diagnosis of hürthler cell tumors of the thyroid gland. *Acta Cytologica* 1993; 37: 317-22.
20. Orell SR, Sterrett GF, Walters MNI, Whitaker D. *Manual and atlas of fine-needle aspiration cytology*. London Churchill Livingstone 1986; 65-86.
21. Riazmontazer N, Bedayat G. Psammoma bodies in fine-needle aspirates from thyroids containing non toxic hyperplastic nodular goiters. *Acta Cytologica* 1991; 35: 563-66.
22. Hamburger SI, Husain M. Semiquantitative creteria for fine-needle biopsy diagnosis: reduced false-negative diagnosis. *Diagn Cytopathol* 1988; 4: 14-17.