



Universitas Médica

ISSN: 0041-9095

revistascientificasjaveriana@gmail.com

Pontificia Universidad Javeriana

Colombia

Quintana Muñoz, Humberto; Peña Vega, Claudia Patricia; Solarte, Paula Rocío
Carcinoma papilar esclerosante difuso de tiroides: reporte de un caso
Universitas Médica, vol. 57, núm. 3, julio-septiembre, 2016, pp. 391-401
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231048178010>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

REPORTES DE CASO

doi: 10.11144/Javeriana.umed57-3.cped



Carcinoma papilar esclerosante difuso de tiroides: reporte de un caso

HUMBERTO QUINTANA MUÑOZ¹, CLAUDIA PATRICIA PEÑA VEGA², PAULA ROCÍO SOLARTE³

Cómo citar: Quintana Muñoz H, Peña Vega CP, Solarte PR. Carcinoma papilar esclerosante difuso de tiroides: reporte de caso. Univ Med. 2016;57(3):391-401. doi: <http://dx.doi.org/10.11144/Javeriana.umed57-3.cped>

Resumen

El carcinoma papilar es la neoplasia maligna más común de la glándula tiroides y presenta diferentes variantes histológicas, con variadas características y comportamientos biológicos. En general, esta patología tiene un buen pronóstico, pero la variante esclerosante difusa es poco frecuente y más agresiva. La incidencia reportada en la literatura varía desde el 0,8 % hasta el 5,3 % de todas las neoplasias malignas pediátricas. Esta entidad es extremadamente rara en niños menores de 5 años de edad, pero aumenta en frecuencia a una edad más avanzada, sobre todo entre los 11 y los 17 años de edad. Se caracteriza por tener una afectación difusa de uno o ambos lóbulos, esclerosis, cuerpos de psamoma abundantes, prominente metaplasia escamosa y extensa permeación linfática. Los pacientes con un tumor grande pueden presentar disfonía por la presión en el nervio laríngeo recurrente, disfagia o disnea por mecanismo de compresión extrínseco. En este artículo se presenta un caso clínico de una paciente de 18 años de edad a quien se le realizó tiroidectomía total con vaciamiento central y escisión parcial de timo. El estudio anatomopatológico reveló un carcinoma papilar esclerosante difuso. Se discuten los métodos diagnósticos, su presentación clínica y su tratamiento.

Palabras clave: carcinoma papilar, difuso, neoplasia, tiroides.

- 1 Médico patólogo, Departamento de Patología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.
- 2 Odontóloga residente del segundo año del Patología y Cirugía Bucal, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Residente rotante del Departamento de Patología del Hospital Universitario San Ignacio. Profesora asociada, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Colombia.
- 3 Odontóloga residente del primer año del posgrado de Cirugía Oral y Maxilofacial, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Recibido: 11/12/2015

Revisado: 22/01/2016

Aprobado: 16/02/2016

Title: Diffuse Sclerosing Papillary Carcinoma of Thyroid: A Case Report

Abstract

Papillary carcinoma (PC) is the most common malignancy neoplasm of the thyroid gland; this carcinoma presents different histological variants, with other features and biological behavior. In general, this condition has a good prognosis, but the diffuse sclerosing variant is less frequently and more aggressive. The incidence reported in the literature varies from 0.8 to 5.3 % of all pediatric malignancies; this entity is extremely rare in children under 5, with increasing frequency at a later age, mainly affecting the children between 11-17 years. It is characterized by a diffuse involvement of one or both lobes, sclerosis, abundant psammoma bodies, prominent squamous metaplasia and extensive lymphatic permeation. Patients with a large tumor may become hoarse by pressure on the recurrent laryngeal nerve, and have dysphagia, cough, or airway obstruction. In this article, it presents a case of a 18 years old patient who was performed a total thyroidectomy with central emptying and partial excision of the thymus. The pathological study revealed that it was a diffuse sclerosing papillary carcinoma. Diagnostic methods, clinical presentation and treatment are discussed.

Key words: papillary carcinoma, diffuse, neoplasm, thyroid.

Introducción

El carcinoma de tiroides es un cáncer poco común; pero es la neoplasia más común del sistema endocrino [1]. Se presenta mayoritariamente en adultos de entre los 25 y los 65 años de edad; pero también se observa en jóvenes o niños, y afecta con mayor frecuencia a mujeres que hombres [2]. Esta enfermedad se puede generar por herencia

genética o por radiación, y se ven afectados genes como: RET, BRAF, RAS, EIF1AX, PPM1D y CHEK2 y translocaciones que afectan PPAR γ , NTRK1, NTRK3, THADA y FGFR2, además de alteraciones moleculares como cadherina epitelial, molécula neural de adhesión celular (N-CAM), β -catenina, p53 y p63 [1,3].

El tipo histopatológico constituye un determinante principal para el pronóstico del cáncer de tiroides, dentro del cual hay cuatro variedades principales: papilar, folicular, medular y anaplásico, aunque para el manejo clínico del paciente, el cáncer de tiroides se divide generalmente en dos categorías: bien diferenciado y pobremente diferenciado [4]. Aquí se discute el papilar, que se encuentra en el grupo de los carcinomas bien diferenciados.

El carcinoma papilar de tiroides (CPT) es el más común de las formas histológicas comúnmente vistas, pues se presenta en un 40 % al 80 % de los casos. El patrón de referencia (*gold standard*) para el diagnóstico de esta enfermedad es la morfología del tumor, aunque existen más de 10 variantes histológicas, las cuales tienen diferentes comportamientos biológicos. Algunas son de buen pronóstico, como la variante micropapilar, el carcinoma encapsulado y el carcinoma folicular, y las de mal pronóstico son: el carcinoma papilar de célula alta, el carcinoma papilar

de células columnares y el carcinoma papilar variante esclerosante difuso [5].

El caso clínico que se presenta en este artículo corresponde a la variante esclerosante difusa (ED), que es infrecuente, pues corresponde al 1,8 % de todos los carcinomas papilares. Fue descrita por primera vez en 1985, por Vickery, como una forma muy inusual y agresiva, ya que tiene mayor frecuencia de metástasis ganglionar y a distancia, lo cual genera peor pronóstico [6].

Caso clínico

El caso corresponde a una joven de 18 años de edad que acudió al Servicio de Cabeza y Cuello del Hospital Universitario San Ignacio (HUSI) por presentar una masa en la zona anterior de cuello, correspondiente a lesión en la glándula tiroides. Tras extirpársela mediante una tiroidectomía total con vaciamiento central por diagnóstico de tumor maligno de glándula tiroides, la masa fue diagnosticada como CPT-ED. Aquí se discuten sus principales características clínicas, histológicas, evolutivas y terapéuticas.

Entre los antecedentes médicos de la joven se destaca el padecimiento de asma, del cual refiere no haber sufrido episodios desde hace tres años al momento de la consulta. Presentaba un nódulo tiroideo derecho Bethesda V y bocio grado II. En cuanto a anteceden-

tes quirúrgicos, la paciente indicó que tenía implantes malares, resección de un quiste pilonidal y una biopsia por aspiración de tiroides Bethesda V.

En la exploración clínica se observó que la paciente presentaba la glándula tiroides aumentada de tamaño en el lóbulo derecho, donde se palpó una adenopatía, en el tercio medio en el límite con el istmo.

Por lo anterior, a la joven se le programó una tiroidectomía total con vaciamiento central y escisión parcial del timo. En la resección quirúrgica, la masa midió $7 \times 3,7 \times 1$ cm, en su totalidad; en el lóbulo derecho se reconoció una lesión con efecto de masa blanquecina y cauchosa, que midió $2 \times 0,4$ cm, y se encontró ubicada en borde medial, en contacto con el istmo, y se recibió vaciamiento ganglionar que midió 2×2 cm.

El Departamento de Patología del HUSI recibió las muestras para su estudio histopatológico e informó —según las guías de la College American Pathologist— que estas dieron positivo para CPT-ED, de distribución multifocal, con nódulo dominante de multifocalidad difusa, con cápsula en contacto con el tumor, que presenta invasión linfovascular. A nivel del vaciamiento central, se observó un carcinoma papilar metastásico en 6 de los 26 ganglios analizados, sin extensión extracapsular

con otros hallazgos asociados como una tiroiditis linfocítica folicular severa y el timo con cambios involutivos. El estudio confiere características de malignidad. Se concluyó que se trataba de un CPT-ED (figuras 1, 2 y 3).

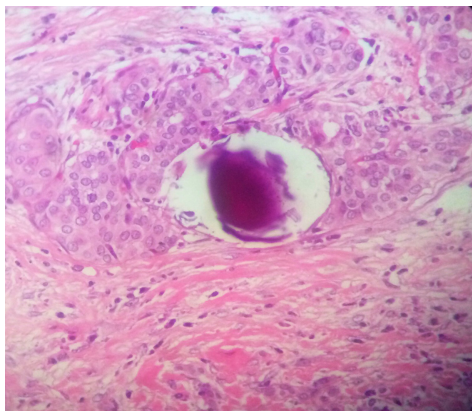


Figura 1. Nido de células escamosas de citoplasma amplio con vaso linfático ocupado por el cuerpo de psamoma, con esclerosis severa perinodal

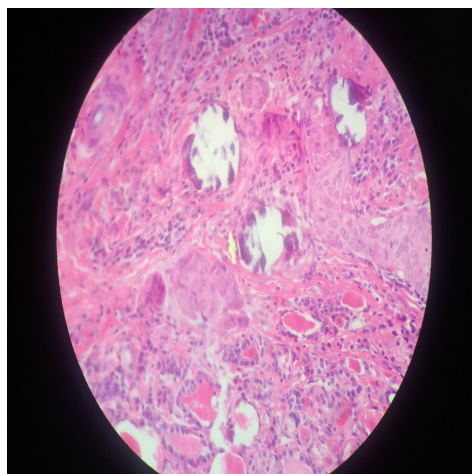


Figura 2. Remanente de tejido tiroideo con fibrosis central marcada, con abundantes cuerpos psamomatosos

Después del procedimiento, la paciente tuvo una adecuada evolución: no refirió disnea, disfonía o hubo hallazgos de hipocalcemia. Se continuó con manejo médico instaurado con levotiroxina (150 $\mu\text{g}/\text{día}$), carbonato de calcio (1200 mg/4 h), calcitriol (0,25 mg/12 h). No obstante, la joven regresó 8 días después al servicio, por presentar calambres y parestesias en manos y pies, sin mejoría aparente con el consumo de calcio.

En el examen físico se observó con signos de hipocalcemia y se le inició manejo con calcio intravenoso. Por medio de exámenes paraclínicos de control (electrolitos y albúmina) se le confirmó un diagnóstico de hipocalcemia y se comenzó la reposición del calcio con gluconato de calcio (1 ampolla cada 6 h) y calcitriol (0,25 mg cada 8 h). Al día

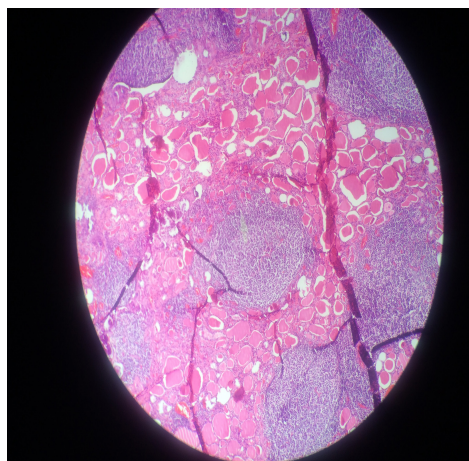


Figura 3. Infiltración parenquimal linfoide severa, de patrón predominantemente folicular

siguiente la paciente evidenció una disminución significativa de los síntomas y se continuó el manejo instaurado.

La joven tuvo un control a los 10 días y se observó que el examen de tiroglobulina no era confiable, dado que los AcATG se encuentran elevados, probablemente en relación con hallazgos de tiroiditis. Por lo anterior, se consideró que la paciente se beneficiaría con terapia con ^{131}I dosis de 100 mCi. Previo a esta terapia se solicitan exámenes de la hormona estimulante de la tiroides, tiroglobulina y AcATG, calcio sérico y albúmina, y se aplicó tiotropina alfa (1,1 mg intramuscular; hormona estimulante de la tiroides recombinante) 48 y 24 horas antes de la administración de la terapia con ^{131}I . La paciente actualmente continúa en tratamiento.

Discusión

El carcinoma papilar es el cáncer más común de la glándula tiroides, pues se da en un 70 %-80 % de los casos. Tiene un buen pronóstico, pero ciertos subtipos son mucho más agresivos como el ED. Este último es muy poco común y se reporta en un 1,8 % de los casos, aparte de que puede pasar por la diferenciación hacia otro subtipo de carcinoma de tiroides como el insular o el extremadamente agresivo carcinoma anaplásico, el cual sería fatal [1].

El CPT comprende diferentes variantes histológicas con características

clinicopatológicas variables y diferente comportamiento biológico. La forma ED fue la diagnosticada a la paciente de este caso, que tiene diferente presentación clínica y patológica cuando se compara con otros tipos de cáncer de tiroides. En los pacientes, en su mayoría, se palpa una induración difusa que afecta uno o ambos lóbulos, sin formación de masa dominante bien definida, a diferencia de carcinoma papilar de tiroides convencional [7]. Los síntomas asociados se deben a compresión local de los órganos del cuello, como disfagia, disfonía y disnea. A veces, los tumores se descubren accidentalmente durante un examen físico de rutina. En algunos casos, se han reportado casos en asociación con el hipertiroidismo e hipotiroidismo [8]. En comparación con los carcinomas papilares de tiroides convencionales, el CPT-ED tiene una mayor incidencia de metástasis en los ganglios linfáticos. Lam y Lo [9] sugieren que la prevalencia de metástasis en los ganglios linfáticos es casi el doble a la del carcinoma papilar de tiroides convencional (80 % vs. 43 %). Sywak y colaboradores [10] indican que la diseminación extratiroidea tumoral es del 40 %, el 19 % con metástasis a distancia, siendo el pulmón el sitio más común de metástasis; otros sitios de metástasis fueron a huesos, cerebro, hígado y pericardio y cuello del útero en un 68 % de los casos.

El CPT presenta mutaciones patógenas bien caracterizadas, incluidas muta-

ciones en BRAF, RAS, EIF1AX, PPM1D y CHEK2 y translocaciones que afectan BRAF, PPARg, NTRK1, NTRK3, THADA y FGFR2 [1]. El reordenamiento del oncogén RET (también conocido como reordenamiento RET/CPT) fue la primera alteración genética común identificada en CPT y es más común en niños y adultos jóvenes y en los CPT asociados con la exposición a la radiación [3]. Chou y colaboradores [1] sugieren que en estudios recientes han demostrado que algunos CPT llevan un gen de fusión oncogénica causada por translocación del gen cinasa del linfoma anaplásico (ALK) con varios socios, incluyendo EML4 limitado, GFT y GT-F2IRD1, y hasta la fecha solo se han identificado en los CPT y carcinomas pobremente diferenciados y anaplásico (presumiblemente derivados de diferenciación del CPT) que sugieren que las translocaciones ALK pueden ser más común en los subtipos agresivos de CPT.

En el caso de las alteraciones moleculares, se observan en la cadherina epitelial, molécula neural de adhesión celular (N-CAM) y β -catenina, las cuales desempeñan un papel crucial en la adhesión célula a célula y en el mantenimiento de la morfología epitelial [3]. El complejo cadherina/catenina también regula la motilidad celular y se cree que funciona como un sistema supresor de la invasión. En el caso del CPT-ED, que es localmente invasivo, la interrupción

de estas células a moléculas de adhesión celular puede desempeñar un papel importante. Asimismo, la mutación de p53 es la más común detectada en los cánceres humanos [3]. En el CPT, la expresión de p53 se encuentra más fácilmente en el carcinoma indiferenciado. Koo y colaboradores [11] han mostrado que la expresión de la proteína p53 se ve en el 43 % de los CPT-ED. La p63 funciona también como factor de transcripción [3]. Koo y colaboradores sugieren una mayor expresión de la proteína p63 en el 28,6 % de los casos de CPT-ED, todo lo cual sugiere que en el CPT-ED hay un perfil molecular distinto, con genes supresores de tumor presentes en comparación con el CPT convencional.

Macroscópicamente, en el CPT-ED, la glándula tiroides se agranda y parece estar infiltrada difusamente sin encapsulación; el tumor aparece lobulado, nodular y multifocal, grisáceo y de aspecto blanco; la superficie de corte del tumor, por otra parte, muestra una apariencia arenosa con partículas de calcio impregnadas en todo el tumor; además, se observa que el tumor puede ser separado por bandas fibrosas [8], tal y como se observó y registro en la macro de la paciente reportada en este caso.

En el examen microscópico, el CPT-ED tiene características citológicas del carcinoma papilar de tiroides. Además de la metaplasia escamosa de las células foliculares, numerosos cuerpos psamo-

ma, extensa fibrosis intersticial e infiltración linfocítica densa con formación de centros germinales; también muestran mayor prevalencia de extensión extratiroidea y cervical con metástasis ganglionares [8] y, asimismo, presencia de calcificación/osificación en el estroma de los carcinomas de tiroides [3]. En el caso de la joven de 18 años, se encontraron cada una de estas mismas características citológicas y estructurales del tumor, las cuales permitieron realizar el diagnóstico de CPT-ED.

La prevalencia e incidencia del CPT-ED varía desde el 0,7 % hasta 6,6 % de todos los carcinomas papilares de tiroides [12]. En las regiones afectadas por el aumento de la exposición a la radiación, la prevalencia de esta entidad es diferente de otras regiones [13]. Fridman y colaboradores [13] llevaron a cabo un estudio con 119 pacientes con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides en Bielorrusia (la zona afectada por el accidente de Chernobyl) que mostró una prevalencia del CPT-ED en pacientes jóvenes del 13 %. Los autores lo atribuyen a las elevadas concentraciones de yodo radiactivo liberado del reactor de Chernobyl, en 1986. Aparte de la asociación con la radiación, la prevalencia de esta entidad es alta en la población pediátrica. Koo y colaboradores [11] sugieren que aproximadamente la mitad del CPT-ED diagnosticados se da en pacientes menores de 20 años. El CPT-ED tiende a ocurrir con más frecuencia en

las mujeres, al igual que el carcinoma papilar de tiroides convencional. En un reciente estudio epidemiológico en 261 casos CPT-ED de los Estados Unidos se mostró que el cáncer puede ocurrir en pacientes mayores con una edad media de presentación en 47 años [14].

Para su diagnóstico de entrada el método más utilizado es la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), ya que la presencia de numerosos cuerpos psamoma en el aspirado de las lesiones de la tiroides puede ser una clave para el diagnóstico del CPT; además, en combinación con otras características clínicas y patológicas podría sugerir un diagnóstico de CPT-ED [15]. Takagi y colaboradores [15] enumeraron los resultados citológicos del CPT-ED de la siguiente manera: 1) bolas de células sólidas o esferas huecas que contienen linfocitos; 2) células con forma de clavo; 3) vacuolas citoplasmáticas con tabiques; 4) grandes vacuolas uniloculares; 5) diferenciación escamosa; 6) cuerpos de psamoma abundantes; 7) fondo linfocítico; y 8) ausencia o la falta relativa de características nucleares del CPT; pero históricamente, la terminología para BAAF de tiroides variaba significativamente de un laboratorio a otro, lo que creó confusión en algunos. Por esto, el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, en el 2007, realizó una conferencia sobre la aspiración con aguja fina en pacientes con CPT y dio la oportunidad de discutir y debatir áreas controversiales.

De allí surgió el sistema Bethesda para tiroides para facilitar de forma efectiva la comunicación entre citopatólogos, endocrinólogos, cirujanos, radiólogos y otros profesionales de la salud (tabla 1). Así también facilitó la correlación citológica e histológica de estas enfermedades y el diagnóstico de estas, en particular de las neoplasias [16].

La ecografía es otra herramienta muy útil para diagnosticar esta enfermedad, ya que sus hallazgos son característicos, como microcalcificaciones dispersas con ecogenicidad heterogénea y metástasis cervical ganglionar, que se relacionan con hallazgos anatomopatológicos [17].

Aunque en general la inmunohistoquímica se acepta como una técnica auxiliar útil en el diagnóstico del CPT,

existen controversias sobre el mejor anticuerpo o panel de anticuerpos que se pueden utilizar para complementar el diagnóstico patológico de CPT, sobre todo en los casos difíciles [18]. Nechifor-Boila y colaboradores [18] mostraron en su estudio que el marcador HBME-1 fue el más sensible en el 95,9 % de los casos. En principio, este se describió como un marcador de células mesoteliales normales y malignas y fue referido más adelante como muy sensible para CPT. Lo siguió el marcador CD56 o NCAM, una molécula de adhesión multivalente que se expresa en las células NK, las células T activadas, las endocrinas y tejidos cerebrales específicos. Recientemente, la expresión de este se correlacionó como específica para CPT. La expresión de CD56 disminuyó en la mayoría de los casos de CPT, ya que esta cumple un papel importante

Tabla 1. Criterios diagnósticos de BAAF para carcinoma papilar de tiroides

| Categoría | Diagnóstico citológico | Porcentaje de riesgo de malignidad | Manejo usual |
|-----------|---|------------------------------------|--|
| I | Sin diagnóstico o insatisfactorio | 1-4 | Repetir la BAAF guiada por ecografía |
| II | Benigno | 0-3 | Seguimiento clínico |
| III | Atipia/lesión folicular de significado incierto | 5-15 | Repetir la BAAF |
| IV | Neoplasia folicular/ sospecha de un neoplasia folicular | 15-30 | Lobectomía quirúrgica |
| V | Sospecha de malignidad | 60-75 | Tiroidectomía casi total o lobectomía quirúrgica |
| VI | Maligno | 97-99 | Tiroidectomía casi total o total |

Fuente: Bongo Giovanni y colaboradores [16].

en la biología de las células tumorales y, tal vez, interfiere con la linfangiogénesis y la migración celular.

Otro marcador es la galectina-3, muy sensible y fiable de CPT en el 94,9 % de los casos [18]. El marcador CK19 en el diagnóstico de CPT sigue siendo controvertido, ya que también se expresa focalmente en el epitelio normal de la tiroides, la tiroiditis de Hashimoto y los adenomas foliculares. También proponen un nuevo panel de anticuerpos que consisten en tiroglobulina y TTF1, EMA positivos, -IHBME-1, CK19 y CD56 sensibles en el 99 % de los casos, y se sugiere que se pueden utilizar en casos de difícil diagnóstico. También es positivo para estrógenos y progesterona, y en caso de recurrencias BCL-2, es positivo [18]. En el caso de esta paciente se solicitó estudio de marcadores de inmunohistoquímica para ilustrar de manera integral la naturaleza de esta lesión.

En cuanto al tratamiento, al estar afectados los ganglios linfáticos, la literatura sugiere que la terapia con yodo radiactivo adyuvante puede ser considerada en todos los casos [19]. Se realiza la tiroidectomía inicialmente seguida del tratamiento con yodo radioactivo y un largo seguimiento postoperatorio. Antes de la operación, es útil el examen radiológico del cuello para detectar la participación de metástasis ganglionares en esta enfermedad. En estos casos

se llevará a cabo un vaciamiento central ganglionar; además, se recomienda una resección parcial o en bloque del timo, dependiendo de su implicación [19].

En el caso presentado en este artículo se realizó una tiroidectomía completa con vaciamiento central y escisión parcial del timo, por su avanzada implicación. El yoduro radiactivo (131-I) es un tratamiento eficaz probado para carcinomas papilares y foliculares de la tiroides, aunque es controversial, debido a los diferentes pronósticos de la mayoría de los pacientes con CPT y la falta de estudios prospectivos a largo plazo. Actualmente, 131-I es vital para el diagnóstico y tratamiento de la mayoría de los casos de recaída en el CPT, a menos que las células tumorales se vuelvan indiferenciadas o pierdan la capacidad de atrapar yoduro [20]. El protocolo óptimo, aparte de la cirugía para evitar la recurrencia durante largo plazo de seguimiento, es todavía discutible. Hasta ahora, las metástasis pulmonares de cáncer de tiroides han sido difíciles de tratar, pero ha habido algunos ejemplos de pacientes con metástasis a distancia que alcanzaron estatus libre de enfermedad con 131-I [20].

Patológicamente, el CPT-ED tiene características agresivas, por lo cual tienen peor pronóstico en comparación con aquellos con carcinoma papilar de tiroides convencional y se debe realizar el protocolo de tratamiento más agresi-

vo en estos pacientes. Aproximadamente, el 14 % de los pacientes con CPT-ED presentan recurrencia del cáncer. La mortalidad relacionada con la enfermedad se observó en el 3 % de los casos [3].

En este caso, la joven se diagnosticó con CPT-ED a los 18 años de edad y se evidenciaron alteraciones en los diferentes exámenes hormonales, además de la formación de una masa en la glándula. No presentó otras entidades patológicas asociadas, lo cual facilitó su diagnóstico clínico. La variante ED tiene poca incidencia, por lo cual se realizó un análisis anatomopatológico exhaustivo y se sugirió el estudio con marcadores de inmunohistoquímica para ilustrar de manera integral la naturaleza de esta lesión. No obstante, debido a efectos secundarios como calambres y parestesias en manos y pies, posterior a realización de tiroidectomía, el equipo médico tomó la decisión de iniciar tratamiento con ^{131}I . La paciente continuó en tratamiento en espera de remisión completa del CPT-ED.

Conclusión

La variante ED del CPT es poco frecuente y prevalece en pacientes pediátricos, adultos jóvenes y en pacientes afectados por irradiación. Tiene características clínico-patológicas propias, diferentes a las otras variantes, lo cual la hace distinta y de comportamiento

agresivo. El diagnóstico de esta lesión se realiza por morfología después de la tiroidectomía y resección tumoral; además, la citología ayuda en el diagnóstico inicial, y los marcadores de inmunohistoquímica son muy útiles en casos de difícil diagnóstico y de recurrencias.

Referencias

1. Chou A, Fraser S, Toon CW, Clarkson A, Sioson L, Farzin M, et al. A detailed clinicopathologic study of ALK-translocated papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(5):652-9.
2. Al-Brahim N, Asa SL. Papillary thyroid carcinoma: an overview. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(7):1057-62.
3. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, Lam AK. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma—an update of its clinicopathological features and molecular biology. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;94:64-73.
4. Merino MJ. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *National Cancer Institute*. 4-13.
5. Adeniran A, Zhu Z, Gandhi M, Steward DL, Fidler JP, Giordano TJ, et al. Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(2):216-22.
6. Carcangiu M, Bianchi S. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol*. 1989;13(12):1041-9.
7. Castro Morillo AM, Castañeda Muñoz AM, González Rodríguez D, Ríos Serrano M, Madruga Vásquez K. Carcinoma

- papilar del tiroides, variante esclerosante difusa, una de sus muchas facetas. *Rev Méd Electrón.* 2014;36(5):631-5.
8. Thompson LD, Wieneke JA, Heffess CS. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 22 cases. *Endocr Pathol.* 2005;16(4):331-48.
 9. Lam AK, Lo CY. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid: a 35-year comparative study at a single institution. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:176-81.
 10. Sywak M, Pasieka JL, Ogilvie T. A review of thyroid cancer with intermediate differentiation. *J Surg Oncol.* 2004; 86:44-54.
 11. Koo JS, Shin E, Hong SW. Immunohistochemical characteristics of diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma: comparison with conventional papillary carcinoma. *APMIS.* 2010;118(10): 744-52. doi: 10.1111/j.1600-0463.2010.02653.x.
 12. Lam AK, Lo CY, Lam KS. Papillary carcinoma of thyroid: a 30-yr clinicopathological review of the histological variants. *Endocr Pathol.* 2005;16(4):323-30.
 13. Fridman MV, Sawa NN, Krasko OV, Zborovskaya AA, Mankovskaya SV, Schmid KW, et al. Clinical and pathologic features of sporadic papillary thyroid carcinoma registered in the years 2005 to 2008 in children and adolescents of Belarus. *Thyroid.* 2012;22(10):1016-24.
 14. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Aggressive variants of papillary thyroid cancer: incidence, characteristics and predictors of survival among 43,738 Patients. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(6): 1874-80.
 15. Takagi N, Hirokawa M, Nobuoka Y, Higuchi M, Kuma S, Miyauchi A. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: a study of fine needle aspiration cytology in 20 patients. *Cytopathology.* 2014;25(3):199-204.
 16. Bongogiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol.* 2012;56(4):333-9.
 17. Kwak JY, Kim EK, Hong SW, Moon HJ, Kim MJ, Son EJ, Park CS. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid gland: specimen radiographic features with histopathological correlation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1491-2. doi: 10.1210/jc.2009-0072.
 18. Nechifor-Boila A, Borda A, Sassolas G, Hafdi-Nejjari Z, Borson-Chazot F, Lifante JC, et al. Immunohistochemical markers in the diagnosis of papillary thyroid carcinomas: The promising role of combined immunostaining using HBME-1 and CD56. *Pathol Res Pract.* 2013;209(9):585-92.
 19. Rosenbaum M, McHenry CR. Contemporary management of papillary carcinoma of the thyroid gland. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2009;9(3):317-29.
 20. Lin JD, Lin KJ, Chao TC, Hseuh C, Tsang NM. Therapeutic outcomes of papillary thyroid carcinomas with tumors more advanced than T1N0M0. *Radiother Oncol.* 2008;89(1):97-104. doi: 10.1016/j.radonc.2008.05.011

Correspondencia

Paula Rocío Solarte
 paulasolarte2@gmail.com
