

## CASO CLÍNICO

# Adenoma oncocítico de tiroides (adenoma de células de Hürthle). Revisión del espectro morfológico a propósito de cuatro casos

Pedro Miguel-Pérez,<sup>a</sup> Miguel Herrera-Hernández,<sup>b</sup> Álvaro Padilla-Rodríguez<sup>c,d</sup>  
y Nayeli Martínez-Consuegra<sup>c\*</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Patología, Hospital "Adolfo López Mateos", Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México D.F., México

<sup>b</sup>Departamento de Cirugía, <sup>c</sup>Departamento de Patología Quirúrgica, Centro Médico American British Cowdray (ABC), México D.F., México

<sup>d</sup>Departamento de Biología Celular y Tisular, Escuela de Medicina, Universidad Panamericana, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 05 de septiembre de 2007

Aceptado: 07 de septiembre de 2007

## RESUMEN

*El cambio oncocítico es un agrandamiento del citoplasma ocasionado por la acumulación de mitocondrias, que se presenta en una amplia variedad de condiciones reactivas y neoplásicas. En la glándula tiroides, dicho cambio es un fenómeno de metaplasia que ocurre en distintas situaciones que provocan estrés celular y en ocasiones da lugar a verdaderas neoplasias benignas y malignas, entre las que destaca el adenoma oncocítico. A propósito de cuatro casos estudiados en el Departamento de Patología del Hospital ABC con características citomorfológicas inusuales que representaron un reto diagnóstico, hacemos una revisión del espectro morfológico de estos tumores. Las características presentadas incluyeron necrosis isquémica masiva posterior a toma de biopsia por aspiración, tamaño mayor al esperado en un adenoma, coexistencia con una neoplasia maligna independiente y características histológicas similares a las observadas en carcinoma papilar. Es de gran importancia para el patólogo conocer estas características, para evitar errores diagnósticos que puedan implicar un inadecuado manejo terapéutico.*

## SUMMARY

*Oncocytic change involves a cytoplasmic enlargement due to mitochondrial accumulation observed in a wide variety of conditions and in multiple organs. It can be reactive or neoplastic. In the thyroid gland, this change is a metaplastic phenomenon that takes place under different circumstances that promote cellular stress, and could even produce a true neoplasm, both benign or malignant. The oncocytic adenoma, a malignant tumor will be described. We analyzed four cases studied at the surgical pathology department of the American British Cowdray Medical Center in Mexico City that displayed unusual cytomorphological features. They became a diagnostic challenge and in order to solve it we reviewed their morphological spectrum. Tumor characteristics in all cases included: massive ischemic necrosis short after a fine needle aspiration biopsy was performed, unexpected large size, coexistence with a malignant independent neoplasm and cytological features similar to those observed in papillary carcinomas. It is of utmost importance for the pathologist to acknowledge the existence of these features in order to avoid diagnostic mistakes that could lead to unsuccessful treatment.*

### Key words:

Oncocytic adenoma, thyroid

## Introducción

El cambio oncocítico se define como un incremento del volumen celular caracterizado por citoplasma granular, eosinófilo y abundante, como resultado de la acumulación de mitocondrias alteradas.<sup>1,2</sup>

Los tumores compuestos enteramente por oncocitos tienen características macroscópicas, microscópicas y citogenéticas particulares, por lo que deben ser considerados y discutidos como entidades propias.<sup>1</sup>

Los tumores oncocíticos se han encontrado en la tiroides y otros tejidos endocrinos, tales como paratiroides, hipofisis, corteza adrenal y páncreas. Fuera del sistema endocrino se han descrito tumores con estos mismos cambios en órganos como tracto respiratorio y senos paranasales, tracto gastrointestinal, glándulas salivales, tracto genitourinario, piel, sistema nervioso central, glándula mamaria, tejidos blandos y riñón.<sup>2-11</sup>

En la tiroides, estos cambios se pueden encontrar en gran variedad de circunstancias sin ser específicos de una condición. Es común encontrarlos a consecuencia de tratamiento

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Nayeli Martínez-Consuegra. Departamento de Patología, Centro Médico ABC, Calle Sur 136-116, Col. Las Américas, 01120 México D.F., México. Tel. y fax: +52 (55) 5230-8171. Correo electrónico: nmartinezc@abchospital.com

con radioterapia o como cambios aislados en bocio nodular, tiroiditis linfocítica crónica e hipertiroidismo autoinmune de larga evolución. Por otro lado, en condiciones particulares como la tiroiditis de Hashimoto, el cambio oncocítico es un elemento constante y esencial para el diagnóstico.

El cambio oncocítico puede ser tan extenso y circunscrito, que establecer el diagnóstico diferencial entre procesos hiperplásicos y verdaderas neoplasias puede significar un reto diagnóstico.<sup>2</sup> Cuando la proliferación de oncocitos da lugar a la formación de un verdadero nódulo neoplásico, denominado tumor de células de Hürthle (aunque las células que describió Hürthle son en realidad células C),<sup>1</sup> el cual según ciertas características podrá ser benigno o maligno.<sup>12,13</sup>

La arquitectura de estos tumores es variable: pueden encontrarse en patrón sólido, folicular, trabecular o papilar, e incluso pueden llegar a presentar características citológicas de carcinoma papilar, dificultando el diagnóstico correcto. Esta variabilidad morfológica se exhibe en tumores benignos o malignos, por lo que consideramos importante realizar una revisión del espectro morfológico que los tumores oncocíticos de tiroides pueden presentar, así como su relevancia y significado clínico.

El motivo de esta revisión es presentar cuatro pacientes con tumores oncocíticos de tiroides estudiados en el Departamento de Patología del Hospital ABC, que por exhibir cambios morfológicos particulares o poco frecuentes, abarcan el amplio espectro en la presentación de dichos tumores, haciendo énfasis en las características histopatológicas y su diagnóstico diferencial.

## Material y métodos

Se revisaron cuatro tumores retirados por tiroidectomías parciales o totales en el Departamento de Patología del

Hospital ABC. En todos se realizó estudio transoperatorio con análisis de citología y cortes por congelación, seguidos de estudio histopatológico definitivo bajo la técnica de inclusión en parafina y tinción con hematoxilina-eosina.

## Casos clínicos

### Caso 1

Mujer de 37 años de edad que presentaba masa tumoral en cuello izquierdo de un mes de evolución, con diagnóstico previo de carcinoma papilar de tiroides en biopsia por aspiración, y crecimiento abrupto posterior a la misma. Por ultrasonido se evidenció lesión sólida en el lóbulo izquierdo y el gammagrama reveló captación irregular del radionúclido, sin que coexistiera una zona hipocaptante en la situación del nódulo identificado por el ultrasonido (Figura 1), por lo que la paciente fue sometida a tiroidectomía total.

Para estudio transoperatorio se recibieron lóbulo izquierdo e istmo, que midieron  $4 \times 2.5 \times 1$  cm y pesaron 7.9 g. Al corte se identificó nódulo ovoide café amarillento, de aspecto necrótico y de consistencia friable en lóbulo izquierdo, que midió 1.8 cm (Figura 2). Los cortes por congelación revelaron tumor con extensa necrosis isquémica, y el estudio citológico evidenció células foliculares con acentuado cambio oncocítico. Posteriormente se resecó el lóbulo derecho de la tiroides para estudio definitivo.

Al examen definitivo del lóbulo izquierdo se observó nódulo bien delimitado por una cápsula, con necrosis isquémica extensa que abarcó 95% de la lesión, escasas células foliculares periféricas residuales de citoplasma abundante, granular y eosinófilo. No se identificó invasión a la cápsula ni invasión vascular, con lo que se estableció el diagnóstico de adenoma folicular oncocítico extensamente infartado.

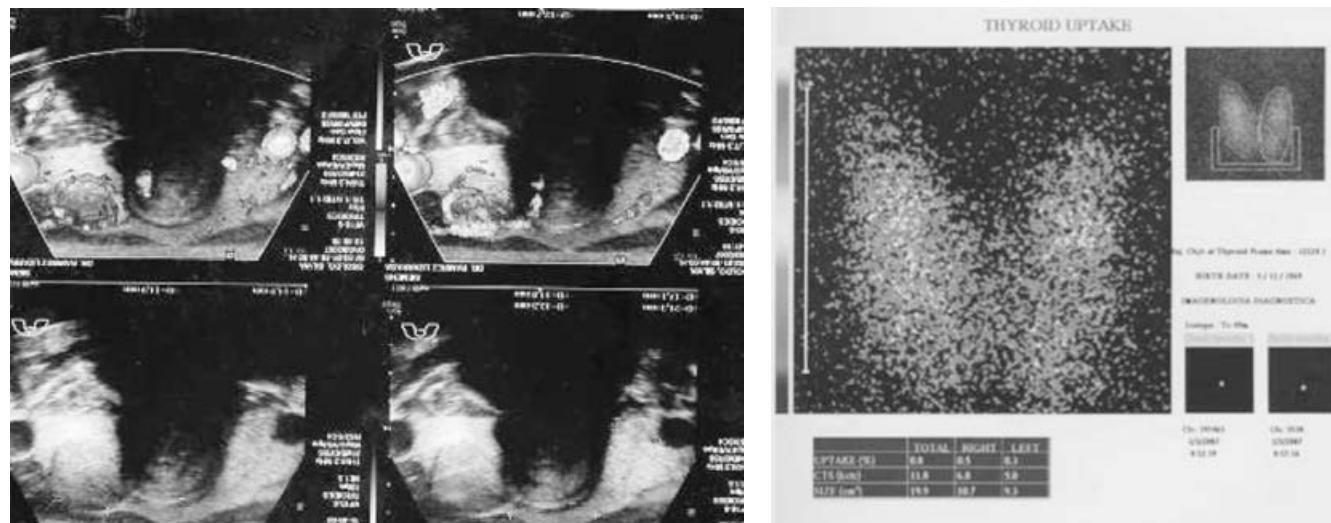
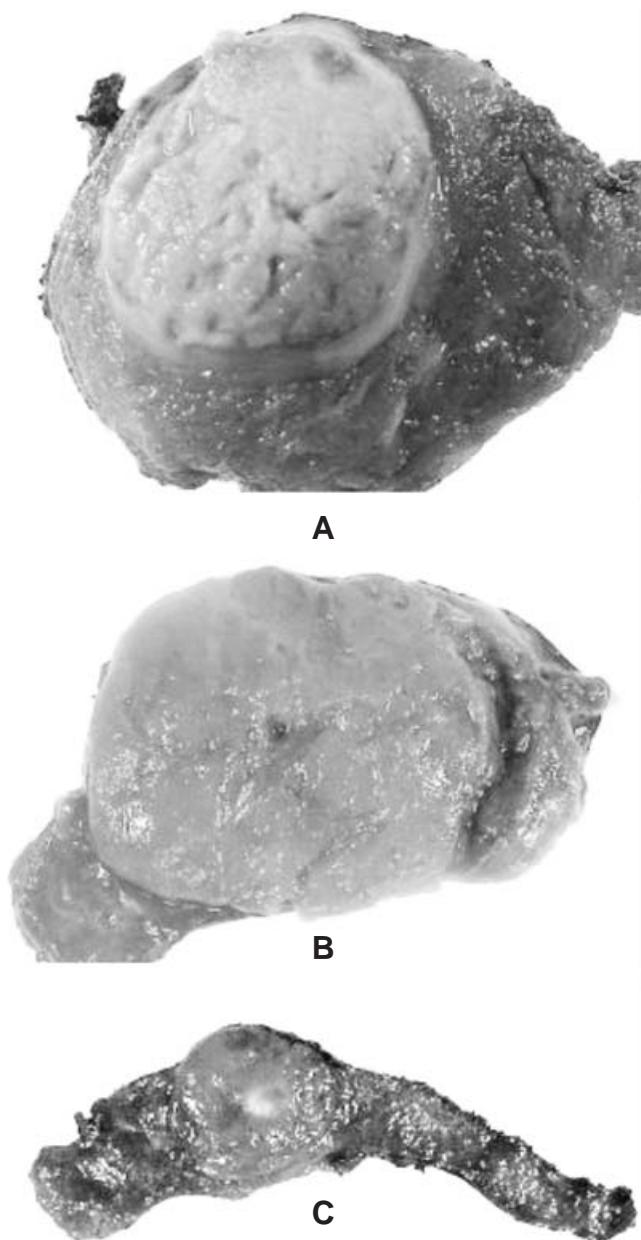


Figura 1. Caso 1. A) Ultrasonido con lesión hipoecoica bien delimitada. B) Gammagrafía con nódulo de captación irregular del radionúclido.

## Caso 2

Hombre de 45 años de edad con masa en cuello izquierdo de 10 meses de evolución, sometido a hemitiroidectomía izquierda.

Para estudio transoperatorio se recibió lóbulo tiroideo izquierdo de  $7.5 \times 4 \times 3.5$  cm y 47.3 g de peso. Al corte, nódulo de  $5 \times 3.5$  cm, homogéneo, café rojizo, de bordes bien definidos (Figura 2). Los cortes por congelación revelaron tumor folicular con cambio oncocítico difuso.



**Figura 2.** Aspecto macroscópico del adenoma oncocítico. A) Nódulo bien encapsulado con extensa necrosis correspondiente a infarto (caso 1). B) Nódulo encapsulado de 5 cm (caso 2). C) Nódulo encapsulado con característico color café ocre y cicatriz central (caso 3).

Al estudio definitivo se observó tumor bien delimitado por una cápsula fibrosa íntegra, constituido por células foliculares con cambio oncocítico difuso en más de 75% de la neoplasia, sin datos de malignidad. Se estableció el diagnóstico de adenoma folicular oncocítico de 5 cm.

## Caso 3

Hombre de 73 años de edad con masa en cuello derecho de dos años de evolución corroborada por ultrasonido; el paciente fue sometido a tiroidectomía subtotal por crecimiento abrupto de la lesión. Para estudio transoperatorio se recibió lobectomía derecha, istmosectomía y lobectomía parcial izquierda de  $6 \times 4.5$  cm en ejes mayores y 22.2 g de peso. Al corte se observó nódulo en la porción inferior del lóbulo derecho de  $3.2 \times 3$  cm, de bordes bien definidos, color café ocre con una cicatriz central blanquecina (Figura 2). Los cortes por congelación revelaron tumor folicular con cambio oncocítico difuso y atipia celular multifocal.

El estudio definitivo del tumor evidenció neoplasia delimitada por una delgada cápsula fibrosa, configuración predominantemente folicular y áreas focales de patrón pseudopapilar sin verdaderos tallos fibrovasculares. Las células neoplásicas mostraron difuso cambio oncocítico constituido por citoplasma abundante, eosinófilo y granular. Los núcleos en la mayoría de las células eran redondos, homogéneos, con nucleolos ocasionales; sin embargo, en forma focal presentaban atipia caracterizada por agrandamiento e irregularidad del contorno nuclear, cromatina granular con hendiduras y ocasionales pseudoinclusiones nucleares. Este cambio estaba presente en aproximadamente 5% de las células del tumor. Tampoco se identificó invasión a la cápsula ni a los vasos, por lo que se estableció diagnóstico de adenoma folicular oncocítico sin evidencia de malignidad, con cambios pseudopapilares.

## Caso 4

Mujer de 69 años de edad con hallazgo incidental de calcificaciones tiroideas por ultrasonido, y nódulo tiroideo derecho; fue sometida a hemitiroidectomía derecha.

Para estudio transoperatorio se recibió producto de hemitiroidectomía derecha de  $3.1 \times 3 \times 1.8$  cm, que al corte mostró nódulo en polo inferior derecho de  $1.8 \times 1.6$  cm, bien delimitado, homogéneo, café rojizo, con áreas quísticas y una zona irregular adyacente de mayor consistencia. Los cortes por congelación revelaron tumor folicular con cambio oncocítico difuso.

El estudio definitivo mostró tumor delimitado por una cápsula, constituido por células oncocíticas con patrón folicular que se diagnosticó como adenoma folicular oncocítico convencional. Adicionalmente se identificaron dos focos microscópicos aislados (2.7 y 0.44 mm) de carcinoma papilar clásico de tiroides, sin relación con el adenoma oncocítico, por lo que la paciente fue sometida a hemitiroidectomía izquierda, sin hallazgos histológicos relevantes.

## Discusión

El cambio oncocítico se ha definido como un agrandamiento del citoplasma ocasionado por la acumulación de mitocondrias y por la presencia de abundante retículo endoplásmico rugoso. Al igual que otras organelas intracitoplásmicas no ribosomales, estas estructuras se caracterizan por abundante presencia de sustancias básicas o moléculas con cargas eléctricas positivas con gran afinidad por tinciones ácidas como la eosina. Es la unión electrostática de la eosina a dichas organelas, la que proporciona el aspecto eosinófilo característico de estas células.<sup>1,14</sup> Morfológicamente la eosinofilia intensa se puede encasillar en una de cuatro categorías relacionadas con el contenido citoplásico. Éstas son:

- Fibrilar, asociada con la presencia de numerosos filamentos de citoesqueleto.
- Globular, relacionada con la acumulación paranuclear de filamentos intermedios.
- Difusa, con aspecto hialino o “en vidrio esmerilado”.
- Granular, que es la que define el fenotipo celular oncocítico.

En 1931, Hamperl acuñó el término “oncocito” para describir los elementos celulares poliédricos y eosinófilos similares a los descritos por Hürthle en las tiroides caninas, y que en términos generales son altamente característicos en las tinciones con hematoxilina y eosina. Se pueden definir como células aumentadas de tamaño, de forma poligonal, de contornos celulares bien definidos, citoplasma eosinófilo voluminoso y granular, con núcleo grande, a menudo hiperchromático y nucléolo prominente de color rosa-rojizo. En pequeñas cantidades, los oncocitos pueden ser constituyentes normales de las paratiroides, glándulas salivales, glándulas lagrimales y glándulas mucosas del tracto aerodigestivo. La hiperplasia o metaplasia de estas células parece ser un fenómeno degenerativo relacionado con la edad.<sup>1,2,14,15</sup>

En la glándula tiroides, el cambio oncocítico es un fenómeno de metaplasia que ocurre tanto en procesos reactivos como en otras situaciones que provocan estrés celular.<sup>2</sup> La terminología de estas células es variada, se les ha designado como células de Askenasi, células oxifílicas (término que carece de especificidad ya que se refiere a células acidófilas y por lo tanto se puede aplicar a una gran variedad de cambios celulares), células de Hürthle (siendo ésta la designación más ampliamente utilizada, a pesar de no ser la más correcta ya que las células que Hürthle describió parecen corresponder a células C) y oncocitos, que probablemente sea el término más apropiado.<sup>1,16</sup>

La proliferación de estos oncocitos puede dar lugar también a la formación de nódulos hiperplásicos y neoplásicos benignos o malignos, que para ser considerados como tales deben presentar este cambio en más de 75% de las células.<sup>2</sup>

La Organización Mundial de la Salud considera al cambio oncocítico como una variante histológica del adenoma folicular y de los carcinomas papilar y folicular; sin embargo, los tumores compuestos enteramente por oncocitos tienen características macroscópicas, microscópicas, citogenéticas y en ocasiones de comportamiento biológico particulares dife-

rentes a sus contrapartes no oncocíticas.<sup>17</sup> Se consideran entidades particulares al adenoma oncocítico, carcinoma folicular oncocítico y carcinoma papilar oncocítico, respectivamente.

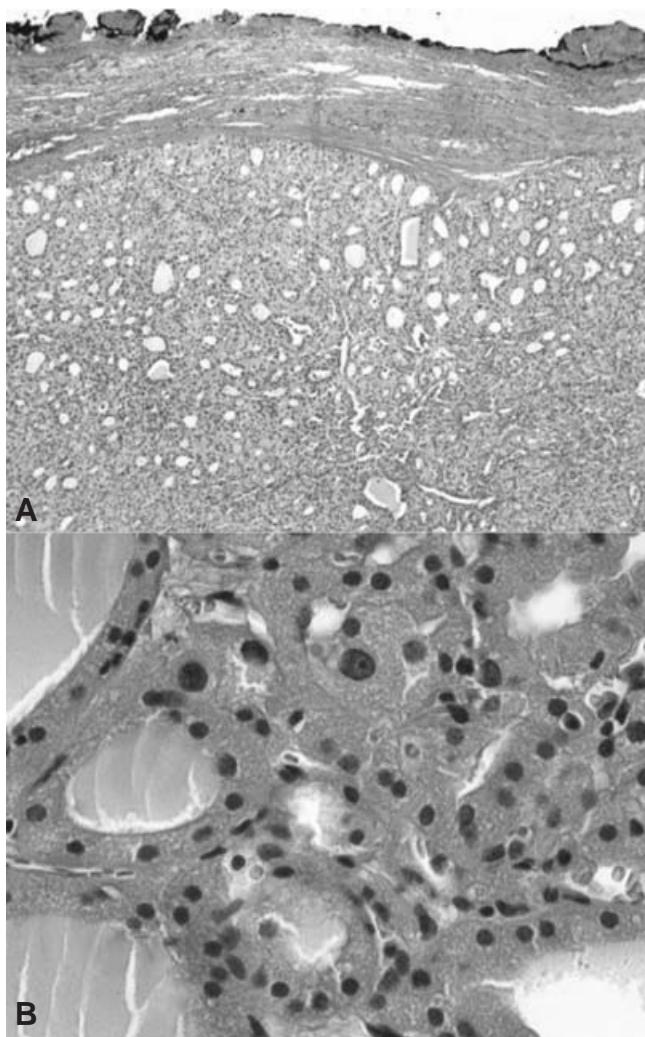
Los tumores foliculares oncocíticos son poco frecuentes y comprenden a 1.5 a 10 % de todas las neoplasias tiroideas.<sup>12,13</sup> Clínicamente los tumores oncocíticos se presentan de forma similar a los foliculares convencionales.<sup>18</sup> Sin embargo, con cierta frecuencia en los nódulos tiroideos ocurre crecimiento abrupto de la lesión posterior a la biopsia con aguja fina, lo cual puede llevar a la interpretación clínica de malignidad. Además, esto puede ocasionar infarto total o parcial de la lesión a causa del aumento de la presión intratumoral por el edema y la hemorragia inducidos,<sup>1,2,17,19,20</sup> tal como sucedió en el caso 1. Cuando esto ocurre, la necrosis isquémica puede llegar a ser tan extensa que abarque casi la totalidad de la lesión e impida la adecuada discriminación arquitectural y citológica del tumor. A pesar de ello, es posible encontrar células viables hacia la periferia de la lesión; en casos extremos, los extendidos citológicos pueden ser de mayor utilidad para encontrar células oncocíticas preservadas.

Macroscópicamente se trata de tumores encapsulados con un característico color café ocre en su superficie de corte; tienden a ser homogéneos y sólidos, aunque pueden presentar calcificación, hemorragia, cambios quísticos y cicatrización central.<sup>1</sup>

Cuando son tumores benignos, el tamaño oscila entre 1 y 3 cm, como en los adenomas foliculares convencionales. Un diámetro de 5 cm o más es raro en adenomas y conlleva una probabilidad de hasta 80% de mostrar evidencia histológica de malignidad.<sup>2,21</sup> En estos casos es imperativo proceder a búsqueda exhaustiva e intencionada de invasión vascular o capsular, ya que sólo al encontrar estos hallazgos es posible establecer con certeza el diagnóstico de malignidad en tumores de gran tamaño, como aconteció en el caso 2 con un tumor de 5 cm, que, sin embargo, al estudio histológico extenso no evidenciaba datos de malignidad.

Microscópicamente los tumores oncocíticos están delimitados por una cápsula fibrosa. Las células se disponen predominantemente en patrón folicular (macro o microfolicular), aunque pueden presentar patrón trabecular o sólido, siendo estos últimos más comunes en tumores malignos.<sup>1,2,17</sup> La célula oncocítica se caracteriza, como ya se ha mencionado, por citoplasma abundante, poligonal, eosinófilo, granular, de bordes bien definidos y núcleos redondeados, hiperchromáticos con nucléolos prominentes centrales (Figura 3). Ocasionalmente se observan datos de atipia citológica, sin que por sí solos sean indicadores de malignidad.

En raras ocasiones los tumores oncocíticos pueden presentar un patrón de crecimiento predominantemente papilar, dificultando el diagnóstico diferencial con carcinoma papilar oncocítico. Aunado a esto y de forma aún más inusual, los adenomas oncocíticos pueden presentar características nucleares similares al carcinoma papilar, como núcleos grandes, ovalados, de contornos irregulares, indentados, con cromatina fina, y hasta hendiduras e inclusiones intranucleares.<sup>2,22,23</sup> Sin embargo, estos cambios son muy focales, como



**Figura 3.** Aspecto histológico del adenoma oncocítico. A) Patrón folicular clásico delimitado por una cápsula fibrosa; tinción con hematoxilina-eosina, 50x. A) Detalle celular de los oncocitos poligonales, con citoplasma granular abundante y nucléolos evidentes; tinción con hematoxilina-eosina, 400x.

en el caso 3, donde dichas características nucleares hacían considerar en el diagnóstico diferencial a la variante oncocítica del carcinoma papilar, no obstante dicho cambio estuvo presente sólo en 5% del tumor y se trataba de características nucleares ya que arquitecturalmente no presentaba verdaderas papilas con tallos fibrovasculares (Figura 4).

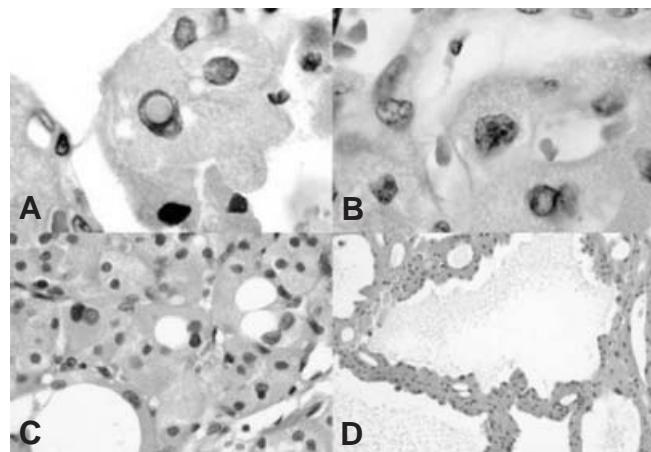
El diagnóstico diferencial de los tumores oncocíticos incluye una extensa gama de lesiones. Quizás de mayor importancia es establecer en principio si se trata de un tumor benigno o maligno, dado el diferente abordaje terapéutico y el pronóstico que conlleva esta decisión. En este punto, la discriminación más frecuente a la que se enfrenta un patólogo es diferenciar entre un adenoma folicular y un carcinoma folicular oncocítico, sobre todo cuando el tumor presenta algunas de las características inusuales atípicas mencionadas. Los criterios de malignidad de tumores foliculares onco-

cíticos no varían de los utilizados en neoplasias foliculares convencionales, aun en atipia celular, e independientemente del tamaño de la lesión. La base para el diagnóstico de carcinoma reside en la invasión a la cápsula, evidencia de invasión vascular o hallazgo de metástasis ganglionares o a distancia.<sup>2,12,13</sup>

Cuando un tumor folicular oncocítico presenta arquitectura papilar o características citológicas propias del carcinoma papilar, la distinción con este último puede ser un verdadero reto diagnóstico. La variante oncocítica del carcinoma papilar de tiroides es extremadamente rara, informándose entre 1 y 11% de los carcinomas papilares.<sup>2,24,25</sup> Sin embargo, la arquitectura predominante es papilar, constituida por verdaderas papilas con tallos fibrovasculares, y las características nucleares son constantes y difusas, a diferencia del adenoma folicular oncocítico, donde estos hallazgos son focales. Los cambios citológicos mencionados (agrandamiento nuclear con hendiduras, pseudoinclusiones, etc.) adquieren mayor importancia considerando que existe una variante folicular del carcinoma papilar oncocítico, donde siendo el patrón predominantemente folicular, la presencia de papilas pierde valor diagnóstico.

En ocasiones, el carcinoma medular de tiroides puede tener cambios oncocíticos, sin embargo, preserva su arquitectura insular con células discohesivas y los núcleos tienen características neuroendocrinas; en casos de difícil diagnóstico, la inmunohistoquímica permite discernirlos, ya que expresa calcitonina, marcadores neuroendocrinos y no así tiroglobulina, a diferencia de los tumores foliculares oncocíticos.<sup>2</sup>

La mayoría de los adenomas oncocíticos son lesiones solitarias, por lo que ante nódulos múltiples se debe pensar en la coexistencia de lesiones no necesariamente de la misma índole, las cuales abarcan desde bocio multinodular



**Figura 4.** Características atípicas e inusuales del adenoma oncocítico que simulan carcinoma papilar de tiroides. A) Pseudo-inclusiones intranucleares; tinción con hematoxilina-eosina, 400x. B) Núcleos de contornos irregulares con hendiduras nucleares; tinción con hematoxilina-eosina, 400x. C y D) Patrón folicular, (C) que alterna con áreas de patrón pseudo-papilar, pero no presenta verdaderos tallos fibrovasculares (D); tinción con hematoxilina-eosina, 100x.

coloide con presencia o no de cambios oncocíticos, hasta neoplasias malignas independientes, como el caso 4, que alejado del adenoma oncocítico presentaba un foco microscópico de carcinoma papilar convencional.<sup>1,17</sup> Dicha asociación ha sido informada hasta en 16.6% de los casos.<sup>26</sup>

El empleo de técnicas auxiliares para el diagnóstico de tumores oncocíticos es limitado. Si se quiere demostrar la naturaleza oncocítica de la lesión se puede emplear inmunohistoquímica con anticuerpo antimitocondrial, o identificación directa de la acumulación de mitocondrias mediante microscopía electrónica. Se ha informado también que los carcinomas foliculares son positivos a citoqueratina 19, HBME-1 y galectina-3, a diferencia de los tumores benignos, además pueden existir alteraciones genéticas como inestabilidad cromosomal, rearreglos en PPAR $\gamma$  y mutaciones puntuales; sin embargo, esto no es específico para tumores oncocíticos.<sup>1,2,17,22,27,28</sup> El adenoma oncocítico es inmunorreactivo para tiroglobulina, pero en menor grado que las células foliculares ordinarias (a mayor acumulación mitocondrial, menor inmunorreactividad para tiroglobulina) y la positividad para citoqueratina también está disminuida.<sup>1</sup>

El manejo y el comportamiento biológico de los tumores oncocíticos radican en la naturaleza benigna o maligna del tumor, de forma similar a sus contrapartes no oncocíticas. Sin embargo, algunos autores mencionan mayor probabilidad de comportamiento más agresivo en tumores oncocíticos, con una tasa de malignidad cercana a 30%, por lo que sugieren también un manejo agresivo.<sup>1,2,13,19,29-31</sup> En carcinoma oncocítico, el tratamiento en la mayoría de las instituciones es tiroidectomía total seguida de yodo radiactivo y linfadenectomía cervical en presencia de nódulos metastásicos. La radioterapia externa se ha usado para la enfermedad localmente invasiva.<sup>2,13,32</sup>

En conclusión, los cambios oncocíticos en cualquier patología tiroidea son un evento poco frecuente; cuando están presentes pueden abarcar una extensa gama de entidades reactivas y neoplásicas benignas o malignas.

Para que un tumor sea considerado oncocítico debe presentar los cambios característicos mencionados en al menos 75% del volumen celular.

La diferencia entre tumores oncocíticos benignos y malignos radica en los mismos criterios morfológicos establecidos para los tumores tiroideos convencionales (no oncocíticos). Sin embargo, es de gran trascendencia conocer que los tumores oncocíticos pueden tener características inusuales como necrosis isquémica extensa posbiopsia por aspiración, tamaño grande del tumor, o atipia celular con cambios nucleares tipo carcinoma papilar. No tener presente lo anterior puede llevar a diagnósticos erróneos con la consecuente implicación terapéutica para el paciente.

## Referencias

- Rosai J, Carcangioli ML, Delellis RA. Tumours with oncocytic features. En: Rosai J, Carcangioli ML, Delellis RA, editors. *Atlas of tumor pathology. Tumors of the thyroid gland*. US: Armed Forces Institute of Pathology; 1990. pp. 161-181.
- Asa SL. My approach to oncocytic tumours of the thyroid. *J Clin Pathol* 2004;57:225-232.
- Giangaspero F, Cenacchi G. Oncocytic and granular cell neoplasms of the central nervous system and pituitary gland. *Semin Diagn Pathol* 1999;16:91-97.
- Papotti M, Cassoni P, Taraglio S, Bussolati G. Oncocytic and oncocytoid tumors of the exocrine pancreas, liver, and gastrointestinal tract. *Semin Diagn Pathol* 1999;16:126-134.
- Ritter JH, Nappi O. Oxyphilic proliferations of the respiratory tract and paranasal sinuses. *Semin Diagn Pathol* 1999;16:105-116.
- Paulino AF, Huvos AG. Oncocytic and oncocytoid tumors of the salivary glands. *Semin Diagn Pathol* 1999;16:98-104.
- Young RH, Scully RE. Oxyphilic tumors of the female and male genital tracts. *Semin Diagn Pathol* 1999;16:146-161.
- Suster S. Tumors of the skin composed of large cells with abundant eosinophilic cytoplasm. *Semin Diagn Pathol* 1999;16:162-177.
- Damiani S, Dina R, Eusebi V. Eosinophilic and granular cell tumors of the breast. *Semin Diagn Pathol* 1999;16:117-125.
- D'amore ES, Ninfo V. Tumors of the soft tissues composed of large eosinophilic cells. *Semin Diagn Pathol* 1999;16:178-189.
- Reuter EV. Renal tumors exhibiting granular cytoplasm. *Semin Diagn Pathol* 1999;16:135-145.
- Cristofaro MG, Vescio G, Fava MG, Aversa C, Amantea M, Giudice M. Hürthle cell neoplasm: our experience. *Ann Ital Chir* 2004;75:663-668.
- Cannizzaro M, Fiorenza G, Garofalo L, De Maria A, Cavallaro N, Pulvirenti A, et al. Hürthle cell thyroid neoplasms: a clinical enigma. *Ann Ital Chir* 1999;70:503-508.
- Nappi O, Ferrara G, Wick MR. Neoplasms composed of eosinophilic polygonal cells: an overview with consideration of different cytomorphologic patterns. *Semin Diagn Pathol* 1999;16:82-90.
- Nesland JM, Sobrinho-Simões MA, Holm R, Sambade MC, Johannessen JV. Hürthle cell lesions of the thyroid: a combined study using transmission electron microscopy, scanning electron microscopy, and immunocytochemistry. *Ultrastruct Pathol* 1985;8:269-290.
- Hedinger CE, Williams ED, Sobin LH. Histological typing of thyroid tumours. En: Hedinger CE, editor. *International histological classification of tumours*. Vol. 11. 2<sup>nd</sup> edition. Berlin: Springer-Verlag; 1988.
- De Lellis RA, Lioi RV, Heitz PU, Eng C. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: World Health Organization Classification of Tumours/IARC Press; 2004. pp. 49-133.
- Janser JC, Pusel J, Rodier JF, Navarrete E, Rodier D. Hürthle cell tumor of the thyroid gland. Analysis of a series of 33 cases. *J Chir* 1989;126:619-624.
- Gordon DL, Flisak M, Fisher SG. Changes in thyroid nodule volume caused by fine-needle aspiration: a factor complicating the interpretation of the effect of thyrotropin suppression on nodule size. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4566-4569.
- Gordon DL, Gatuso P, Castelli M, Bayer W, Emmanuel MA, Brooks MH. Effect of fine needle aspiration biopsy on the histology of thyroid neoplasms. *Acta Cytol* 1993;37:651-654.
- Raikhlin NT, Smirnova EA, Pavlovskaya AI, Rotin DL, Gurevich LE, Savelov NA, Askenazi (Hürthle) cell tumors of the thyroid. *Arch Pathol* 2005;67:13-16.
- Mai KT, Elmontaser G, Perkins DG, Thomas J, Stinson WA. Benign Hürthle cell adenoma with papillary architecture: a benign lesion mimicking oncocytic papillary carcinoma. *Int J Surg Pathol* 2005;31:37-41.
- Blumenfeld W, Nair R, Mir R. Diagnostic significance of papillary structures and intranuclear inclusions in Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Diagn Cytopathol* 1999;20:185-189.
- Herrera MF, Hay ID, Wu PS, Goellner JR, Ryan JJ, Ebersol JR, et al. Hürthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma: a variant with more aggressive biological behavior. *World J Surg* 1992;16:669-675.
- Beckner ME, Heffess CS, Oertel JE. Oxyphilic papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1995;103:280-287.
- Pisanu A, Sias L, Uchhedu A. Factors predicting malignancy of Hürthle cell tumors of the thyroid: influence on surgical treatment. *World J Surg* 2004;28:761-765.
- Sack M, Astengo-Osuna C, Lin BT, Battifora H. HBME-1 immunostaining in thyroid fine-needle aspirations: a useful marker in the diagnosis of carcinoma. *Mod Pathol* 1997;10:668-674.
- Xing M, Vasko V, Tallini G, Larin A, Wu G, Udelson R, et al. BRAF T1796 A transversion mutation in various thyroid neoplasms. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1365-1368.
- Russo F, Barone Adesi TL, Di Lorenzo N, Sica GS, Spina C, Sileri P, et al. Hürthle cell neoplasms of the thyroid gland. *G Chir* 1998;19:103-108.
- Mirebeau-Prunier D. Decreased expression of thyrotropin receptor gene suggests a high-risk subgroup for oncocytic adenoma. *Eur J Endocrinol* 2004;150: 269-276.
- Ozlem Kucuk N, Kulak H, Tokmak E, Tar P, Ibis E, Aras G. Hürthle cell carcinoma: a clinicopathological study of thirteen cases. *Nucl Med Commun* 2006;27:377-379.
- Melck A, Bugis S, Baliski C, Irvine R, Anderson DW, Wilkins G, et al. Hemithyroidectomy: The preferred initial surgical approach for management of Hürthle cell neoplasm. *Am J Surg* 2006;191:593-597.