

MICROCARCINOMAS PAPILARES DE TIROIDES NO INCIDENTALES

MARCELO MONTEROS ALVI^{1, 2}, SARA GONORAZKY², ELVIRA VIRGILI¹, GRACIELA SOLER¹, MARTIN FERNANDEZ¹, LEOPOLDO VAN CAUWLAERT¹¹Hospital Dr. Arturo Oñativía, ²Laboratorio de Patología y Citodiagnóstico Oncológico, Salta

Resumen El significado clínico de los microcarcinomas papilares de tiroides sigue siendo controvertido. La alta prevalencia en autopsias e incidental en tiroidectomías por patología benigna indican un comportamiento clínico indolente. Sin embargo, algunos desarrollan metástasis ganglionares y recurrencia local. Nuestro objetivo fue determinar características clínicas y patológicas de microcarcinomas papilares de tiroides no incidentales (MPT-NI). Se analizaron 18 pacientes con diagnóstico de microcarcinomas (tumor \leq 1cm) MPT-NI con expresión nodular o metastásica. Se evaluaron características clínicas, histopatológicas, pronósticas y evolutivas. De los 18 pacientes con MPT-NI, 12 manifestaron expresión ganglionar inicial. En los 6 restantes, los nódulos tiroideos fueron palpables con PAAF (punción aspiración con aguja fina) positiva. La multicentricidad e infiltración extratiroidea se asoció con metástasis ganglionares en todos los casos. De los 9 diagnósticos por PAAF de metástasis ganglionares, 7 fueron quísticas. En los estudios histológicos el 83.3% de los nódulos fueron no encapsulados, con patrón de papilar clásico predominante. En la evolución, la recurrencia se manifestó en el 46% de los pacientes N1 o con metástasis ganglionar inicial, en nódulos \geq 4 mm. La infiltración extratiroidea estuvo presente en el 66% de los casos con recurrencia. No manifestaron recurrencia los pacientes sin compromiso ganglionar (N0) o infiltrativo capsular o extratiroideo. En el seguimiento de 10 a 122 meses todos los pacientes se encuentran libres de enfermedad demostrable. Estos resultados sugieren dos grupos de microcarcinomas tiroideos no incidentales, aquellos sin riesgo de evolución intratiroideos -N0- y con riesgo de recurrencia extratiroideos -N1-.

Palabras clave: microcarcinoma papilar, carcinoma, tiroides, metástasis ganglionar

Abstract *Non-incident papillary microcarcinomas of the thyroid.* The clinical significance of papillary microcarcinoma of the thyroid gland keeps being controversial. Its high prevalence in autopsies and as incidental findings in thyroidectomy specimens for benign pathology indicate an indolent clinical behavior. Nevertheless some of the microcarcinomas develop lymph node metastasis and local recurrence. To determine the clinical and pathological characteristics of non-incident papillary microcarcinomas of the thyroid (PTM -NI). 18 patients with diagnosis of non-incident papillary microcarcinoma (tumor \leq 1cm) with nodular expression in the thyroid gland or with lymph node metastasis have been studied. Initial diagnosis, prediction factors and evolution have been evaluated. Of 18 patients with PTM-NI, 12 demonstrated lymph node metastasis. 6 patients had positive fine needle aspiration (FNA) of palpable thyroid nodules. Multifocality and extraglandular extension were associated with lymph node metastasis. Seven of the nine metastatic lymph nodes diagnosed by FNA were cystic. Histologically 83.3% of the nodules in the thyroid were non-encapsulated and showed papillary growth pattern. Multifocality and extrathyroid infiltration were associated with lymph node metastasis at presentation. 46% of the patients with thyroid nodules \geq 4 mm and lymph node involvement (N1) showed recurrence/persistence. The non-incident intrathyroidal papillary microcarcinoma without capsular involvement, extraglandular extension or lymph node metastasis (N0) did not demonstrate recurrence. These results suggest two groups of non-incident papillary microcarcinoma of the thyroid (PMT-NI), one intraglandular without risk of evolution -N0- and other extraglandular at risk of recurrence -N1-.

Key words: papillary microcarcinoma, carcinoma, thyroid

Los microcarcinomas papilares de tiroides se definen como carcinomas papilares \leq 1 cm por la Organización Mundial de la Salud¹. Representan una variante del carcinoma papilar, el más común de los cánceres de tiroides,

de buen pronóstico, en el cual las metástasis a distancia y la muerte son excepcionales.

La mayoría de los microcarcinomas papilares permanecen ocultos al examen clínico y se encuentran en el estudio de autopsias hasta en el 36% de pacientes que mueren por causas no endocrinas². También son comúnmente hallados incidentalmente en piezas de tiroidectomías por enfermedad benigna. La frecuencia variable en tiroidectomías, del 2 al 24%, radica en el muestreo de las mismas, aumentado su número en estudios con sec-

Recibido: 12-XII-2007

Aceptado: 17-I-2008

Dirección postal: Marcelo Monteros Alvi, Avda. Belgrano 1155, 4400 Salta, Argentina
Fax: (54-0387) 431-1736

e-mail: marmont@arnet.com.ar

ciones seriadas de 2-3 mm³. En raras ocasiones los microcarcinomas papilares se expresan como nódulos palpables o por metástasis en ganglios cervicales⁴.

El pronóstico de los microcarcinomas papilares en general es excelente, pero su significado clínico es controvertido, más aún hoy, por el incremento en su diagnóstico gracias a la exploración de nódulos tiroideos subcentimétricos por punción aspirativa bajo guía ecográfica. Algunos autores indican que aquellos microcarcinomas descubiertos de manera incidental no deben realizar un tratamiento posterior^{4,5}.

Nuestro objetivo es determinar las características clínicas, patológicas y evolutivas de microcarcinomas papilares de tiroides no incidentales (MPT-NI) o con expresión clínica.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de casos correspondientes al Hospital Dr. Arturo Oñativía y al Laboratorio de Patología y Citodiagnóstico Oncológico (LABCO), de la ciudad de Salta, Argentina. Se determinó la incidencia de carcinomas papilares sobre el total de tiroidectomías realizadas entre enero de 1996 y junio de 2006 por presentar diagnóstico citológico sospechoso o positivo de carcinoma, o nódulos benignos de gran tamaño con o sin signos de compresión de estructuras adyacentes.

De acuerdo a los criterios de tamaño establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se seleccionaron tumores \leq a 1 cm. Los mismos se dividieron en no incidentales o con expresión clínica a través de palpación o metástasis ganglionares (MPT-NI), e incidentales (MPT-I) encontrados en piezas de tiroidectomías por patología benigna o maligna no papilar. Del grupo de microcarcinomas no incidental se excluyeron aquellos con registro incompleto en sus historias clínicas de variables en estudio. Se evaluó de manera retrospectiva la presentación clínica nodular o metastásica, diagnóstico inicial por biopsia o punción aspirativa, edad, sexo, función tiroidea, tratamiento quirúrgico, tratamiento con radioyodo y evolución. En el estudio anatómo-patológico se determinaron factores pronósticos, tales como: el tamaño tumoral, el tipo histológico de papilar (clásico o variantes), las formas encapsuladas, no encapsuladas y esclerosante, multicentricidad, compromiso capsular, extratiroideo, metástasis ganglionar y asociación con otras enfermedades.

Los casos se agruparon según el Sistema de Estadificación Patológica para Tumores Diferenciados de Tiroides del Comité Americano Conjunto contra el Cáncer (AJCC) y la Unión Internacional Contra Cáncer (UICC) sexta edición, considerando T (tumor primario), N (ganglios linfáticos regionales), M (metástasis a distancia).

Se efectuó análisis estadístico descriptivo con medidas de distribución de frecuencias y de tendencia central.

Resultados

Entre enero de 1996 y junio de 2006, sobre un total de 1680 tiroidectomías analizadas en el Hospital Dr. Arturo Oñativía (1539) y en LABCO (141), 363 (21.6%) fueron diagnosticadas como carcinoma papilar, de los cuales 99 (27.3%) correspondieron a microcarcinomas. De este

grupo 28 fueron microcarcinomas no incidentales (28.3%) o con expresión clínica nodular o metastásica y los restantes 71 (72%) incidentales, hallados en tiroidectomías por patología benigna y maligna no papilar. Se excluyeron 10 casos no incidentales por registro insuficiente de variables diagnósticas y seguimiento.

De los restantes 18 pacientes con microcarcinoma papilar no incidental, 12 (66.7%) presentaron diagnóstico inicial por expresión ganglionar de la enfermedad, 9 confirmados por PAAF (punción aspirativa con aguja fina) y 3 por biopsia.

En 6 pacientes (33.3%) los nódulos tiroideos fueron palpables, con PAAF positiva para carcinoma papilar; 15 pacientes fueron mujeres y 3 varones. La edad de presentación osciló entre 14 y 72 años (media = 42 años). Un paciente manifestó hipertiroidismo recidivado en enfermedad de Graves y los restantes fueron eutiroideos. El tamaño tumoral varió entre 2 y 10 mm (media = 7 mm). Los nódulos palpables fueron mayores a 9 mm. No hubo asociación entre medida de tamaño tumoral, metástasis ganglionar inicial y multicentricidad.

La multicentricidad estuvo presente en 5 casos (27.8%) y la infiltración extratiroidea focal en 4 (22.2%), sólo en pacientes con metástasis ganglionares (N1) en el diagnóstico inicial. De los 9 casos con metástasis ganglionares diagnosticadas por PAAF 7 (77.8%) presentaron forma quística.

Un caso se asoció a hipertiroidismo recidivado, con variante sólida trabecular de carcinoma papilar, multicentricidad y compromiso ganglionar inicial; que presentó recurrencia temprana ganglionar cervical y mediastínica (N1-N2). Los restantes fueron eutiroideos.

En los estudios histológicos, los nódulos no encapsulados fueron 15 (83.3%) y 3 encapsulados. De estos 15 no encapsulados, 8 presentaron patrón de papilar clásico; de tipo folicular fueron 5; con patrón mixto 3; sólido trabecular 1 y otro escleroso psamomatoso.

Como afecciones asociadas se observaron tiroiditis linfocitaria en 3 casos y en 2 micronódulos adenomatosos. Un paciente presentó, como única lesión tiroidea, playa de esclerosis de 2 mm con psamoma y metástasis ganglionares. La multicentricidad se expresó por cuerpos de psamomas solitarios, rodeados de parénquima tiroideo sin alteraciones o en focos de esclerosis, con nidos tumorales.

En los pacientes con expresión ganglionar (N1) se efectuó vaciamiento cervical modificado, con tiroidectomía total bilateral, sólo en uno total derecha y casi total izquierda. Los 13 pacientes N1 y un paciente T3 N0, recibieron dosis ablativa de I¹³¹ post-cirugía. En los restantes T1 N0 M0, se efectuó seguimiento con supresión hormonal.

En la evolución, 6 pacientes presentaron recurrencia temprana o persistencia de enfermedad de tipo ganglionar, uno asociado, además, a recurrencia local. Los mismos tenían metástasis ganglionar en su diagnós-

TABLA 1.– Microcarcinomas papilares de tiroides no incidentales (MPT-NI): principales características clínicas, patológicas y evolutivas

P	Diagnóstico	edad/ sexo	Tipo histo- lógico	Tamaño nódulo (mm)	Multicén- trico	MTS ganglio- nares	T	N	M	E	Riesgo	Dosis Ablati- va I ¹³¹	R/P	SLED (meses)
1	* MTS en ganglio de CP	43/F	pvf	3	SI	Q>2 cm	T1	N1b	M0	I	bajo	SI	–	56
2	* CP en NTP	22/F	pc	9	NO	S<2cm	T1	N1a	M0	I	bajo	SI	–	26
3	* MTS en ganglio de CP	49/F	pvfe	4	NO	Q=2cm	T3	N1a	M0	III	alto	SI	G	46
4	* MTS en ganglio de CP	46/F	pvfes	2	NO	S<2cm	T1	N1b	M0	III	alto	SI	–	44
5	* MTS en ganglio de CP	43/F	pm	9	NO	Q>2cm	T3	N1b	M0	I	bajo	SI	L-G	44
6	* MTS mts en ganglio de CP	32/M	pc	10	NO	Q>2cm	T3	N1b	M0	I	bajo	SI	G	29
7	** MTS en ganglio de CP	14/M	pc	2	NO	Q>2cm	T1	N1b	M0	I	bajo	SI	–	16
8	** MTS en ganglio de CP	72/M	pvf	9	SI	S<2 cm	T1	N1a	M0	I	alto	SI	–	61
9	* MTS en ganglio de CP	29/F	cpst	4	SI	S<2 cm	T3	N1b	M0	I	bajo	SI	G	90
10	* MTS en ganglio de CP	23/F	pm	6	SI	Q>2cm	T1	N1b	M0	I	bajo	SI	–	10
11	* MTS en ganglio de CP	52/F	pm	5	SI	Q>2cm	T1	N1b	M0	III	alto	SI	G	55
12	* CP en NTP	45/F	pvf	10	NO		T1	N0	M0	I	bajo	NO	–	50
13	* MTS en ganglio de CP	49/F	pvfe	4	NO	S<2cm	T1	N1b	M0	I	alto	SI	G	47
14	* CP en NTP	50/F	pc	10	NO		T1	N0	M0	I	bajo	NO	–	37
15	* CP en NTP	51/F	pc	10	NO		T1	N0	M0	I	bajo	NO	–	30
16	** MTS en ganglio de CP	28/F	pbfe	10	NO	S<2cm	T1	N1b	M0	I	bajo	SI	–	122
17	* CP en NTP	44/F	pc	10	NO		T1	N0	M0	I	bajo	SI	–	120
18	* CP en NTP	63/F	pvf	9	NO		T1	N0	M0	I	bajo	NO	–	90

Diagnóstico: *= PAAF; **= biopsia; MTS= metástasis; NTP= nódulo tiroideo palpable; CP= carcinoma papilar. Sexo: F= femenino; M= masculino. Tipo histológico: pc= papilar clásico; pvf= papilar variante folicular; pvfe= papilar variante folicular encapsulado; pvfes= papilar variante folicular esclerosante; pm= papilar mixto; cps= carcinoma papilar sólido; N= nódulo. Metástasis ganglionares: S= sólido; Q= quístico. T: tumor. N: metástasis ganglionar. M: metástasis a distancia. E: estadio. R/P: recurrencia/ persistencia: G= ganglionar; L= local. SLED: sobrevida libre de enfermedad demostrable.

tico inicial (N1). En este grupo de recurrencia/persistencia, la infiltración extratiroidea se observó en 4/6 casos (66.7%) y la multicentricidad en 2/6 casos (33.3%). El tamaño de los nódulos recurrente fue ≥ 4 mm.

Ninguno de los microcarcinomas N0 presentaron recurrencia, mientras que de los 13 microcarcinomas N1, 6 casos (46%) la desarrollaron. En el seguimiento de 10 a 122 meses (\bar{x} = 54 meses), los pacientes se encontraron todos vivos, libres de enfermedad demostrable por examen clínico, ecográfico y dosaje de tiroglobulina negativos (Tabla 1).

Discusión

Los microcarcinomas papilares no incidentales se manifiestan clínicamente como nódulos palpables o se expresan inicialmente por metástasis en ganglios cervicales regionales. En nuestra experiencia, sobre el total de microcarcinomas, el 28% correspondieron a la variante no incidental o con expresión clínica. Los nódulos palpables correspondieron: 6/18 a microcarcinomas no incidentales (33.3%), entre 9 y 10 mm de diámetro, similares a los tamaños notificados para nódulos palpables

por Lida y col., en su estudio de microcarcinomas tiroideos⁵.

El diagnóstico de microcarcinoma papilar infrecuentemente se realiza en pacientes con ganglios comprometidos por metástasis. Se describe un 11% aproximadamente de casos de microcarcinomas con expresión metastásica ganglionar^{3, 4}. En nuestra experiencia, el 66.6% de los microcarcinomas no incidentales presentaron expresión metastásica ganglionar en su diagnóstico inicial. El diagnóstico por punción aspirativa ganglionar se efectuó en 9/12 casos. De éstos, 7 fueron metástasis quísticas, mayores de 20 mm.

Estos resultados indican que, ante una glándula tiroidea normal a la palpación y adenopatías con contenido líquido en la PAAF, cabe sospechar carcinoma oculto dada la alta asociación observada en nuestro estudio y en otros centros, de carcinoma oculto y metástasis quística ganglionar⁶.

La metástasis ganglionar se describe asociada a multicentricidad, infiltración extratiroidea y recurrencia de la enfermedad^{3, 4}. Todos los pacientes que presentaron recurrencia/persistencia de la enfermedad, tenían nódulos con tamaño ≥ 4 mm y compromiso metastásico ganglionar inicial, similar a lo que se describe en la literatura⁷. El segundo indicador asociado a recurrencia, en nuestra experiencia, fue la infiltración extratiroidea en 4/6 casos (67%). La multicentricidad no fue significativa, (2/6 casos, 33%) en relación a recurrencia.

Es de resaltar que nuestro caso de enfermedad de Graves con hipertiroidismo recidivado estuvo asociado a un tipo histológico agresivo de carcinoma papilar, la variante sólido trabecular, a metástasis cervical inicial y a recurrencia temprana ganglionar cervical y mediastínica. El comportamiento de la enfermedad de Graves asociada a carcinoma papilar es controvertido. Algunos autores encontraron mayor frecuencia de metástasis recurrentes y enfermedad progresiva comparada con pacientes eutiroideos y respecto a bocio multinodular tóxico^{8, 9}, y otros no^{10, 11}. En un estudio de detección de nódulo tiroideo por ecografía en la enfermedad de Graves, la mayor parte de los cánceres de tiroides encontrados fueron microcarcinomas papilares. La edad del paciente mayor de 45 años fue el único factor significativo que se asoció a la presencia de cáncer de tiroides avanzado, independientemente de la duración o gravedad del hipertiroidismo, del tamaño del nódulo o de la estimulación con anticuerpos contra el receptor de TSH (hormona estimulante de la tiroides), que al parecer no induciría la formación de nódulo/cáncer¹².

Los pacientes con microcarcinomas papilares no incidentales con expresión por palpación, sin compromiso capsular, extratiroideo o ganglionar N0 (ganglios negativos), no desarrollaron recurrencia, evolución similar a la

descrita en el estudio comparativo de Barbaro sobre carcinomas incidentales verdaderos y no incidentales tiroideos, menores o mayores de 10 mm¹³. Estos resultados sugieren dos grupos de microcarcinomas tiroideos no incidentales (MPT-NI): aquellos sin riesgo de evolución intratiroideos o N0, y con riesgo de recurrencia extratiroideos o N1.

Al igual que en otros centros, el esquema de tratamiento para el microcarcinoma fue la dosis ablativa con I¹³¹ en pacientes con expresión ganglionar, multicentricidad o infiltración extratiroidea, y tratamiento de las recurrencia con cirugía y dosis posterior de yodo radiactivo. Los pacientes N0, T1, fueron tratados con dosis supresora hormonal sin yodo radiactivo, similar al esquema de tratamiento propuesto para microcarcinomas incidentales o microcarcinomas papilares de bajo riesgo por la ATA (Asociación Americana de Tiroides)¹⁴.

La edad promedio de presentación (42 años) y la relación mujer/varón (3/1) en los microcarcinomas no incidentales, sumado a los tipos histológicos y presentación frecuente no encapsulada e infrecuente esclerosante, acercan este grupo por sus características más a los carcinomas papilares mayores de 10 mm, que a los microcarcinomas incidentales, donde se describe un cierto predominio en hombres y de las formas esclerosantes y encapsuladas^{5, 15}. La presencia de playas de esclerosis con psamomas solitarios, como ocurrió en uno de nuestros casos, o psamomas multicéntricos rodeados de parénquima tiroideo sin alteraciones o escleroso, es una característica diagnóstica a considerar en la búsqueda de casos primitivos ocultos con expresión metastásica de origen papilar tiroidea.

Todos los pacientes, en el seguimiento de su evolución de 10 a 122 meses, se encontraron libres de enfermedad, comportamiento similar al observado en los carcinomas papilares de bajo riesgo.

Como conclusión, en nuestra experiencia el 28% de los microcarcinomas papilares de tiroides son no incidentales (MPT-NI). La forma de presentación más frecuente de los microcarcinomas papilares no incidentales es la expresión ganglionar metastásica quística de nódulos tiroideos no encapsulados ocultos o no palpables. La multicentricidad e infiltración extratiroidea se asocian a compromiso ganglionar inicial en todos los casos. La recurrencia/persistencia se manifestó en el 46% de los pacientes N1 o con metástasis ganglionar inicial, en nódulos ≥ 4 mm. No manifestaron recurrencia los pacientes con microcarcinomas intratiroideos sin compromiso capsular, focal extratiroideo o ganglionar (N0)

Estos resultados sugieren dos grupos de microcarcinomas tiroideos no incidentales (MPT-NI): aquellos sin riesgo de evolución intratiroidea o N0 y con riesgo de recurrencia extratiroideos o N1.

Bibliografía

1. Hedinger C. In WHO International Histological Classification of Tumors. 2nd ed. Berlin: Springer, 1988: 9-11.
2. Harach RH, Franssila KO, Wasenius V. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985; 56: 531-8.
3. Baloch ZW, LiVolsi VA. Microcarcinoma of the thyroid. *Adv Anat Pathol* 2006; 13: 69-75. Review.
4. Arem R, Padayatty SJ, Saliby AH, Sherman SI. Thyroid microcarcinoma: prevalence, prognosis, and management. *Endocr Pract* 1999 May-Jun; 5: 148-56.
5. Iida F, Sugeno A, Muramatsu A. Clinical and pathologic properties of small differentiated carcinomas of the thyroid gland. *World J Surg* 1991; 15: 511-5.
6. Verge J, Guixa J, Alejo M, et al. Cervical cystic lymph node metastasis as first manifestation of occult papillary thyroid carcinoma: report of seven cases. *Head Neck* 1999; 21: 370-4.
7. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 2003; 1; 98: 31-40.
8. Belfiore A, Garofalo MR, Giuffrida D, et al. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 830-35.
9. Pellegriti G, Belfiore A, Giuffrida D, Lupo L, Vigneri R. Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2805-9.
10. Pacini F, Elisei R, Di Coscio GC, et al. Thyroid carcinoma in thyrotoxic patients treated by surgery. *J Endocrinol Invest* 1988; 11: 107-12.
11. Hales IB, McElduff A, Crummer P, et al. Does Graves' disease or thyrotoxicosis affect the prognosis of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 886-9.
12. Kim WB, Han SM, Kim TY, et al. Ultrasonographic screening for detection of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 719-25.
13. Barbaro D, Simit U, Meucci G, Lappi P, Orsini P, Pasquini C. Thyroid papillary cancers; microcarcinoma and carcinoma, incidental cancers and non-incidental cancers- are they different diseases? *Clinical Endocrinology* 2005, 63: 577-81.
14. Mazzaferri EL. Management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract* 2007;13: 498-512.
15. Fink A, Tomlinson G, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL. Occult micropapillary carcinoma associated with benign follicular thyroid disease and unrelated thyroid neoplasms. *Mod Pathol* 1996; 9: 816-20.

Pero es muy evidente (parece pueril decirlo) que los escritos de otro tiempo, ya sean literarios o científicos, expresan las ideas y revisten la forma de su tiempo: tiene el lector para juzgarlos con exactitud y equidad, que colocarse en el medio contemporáneo, y desde luego poseer la clave de su doctrina y lenguaje. De no tomar esas precauciones corre el riesgo de incurrir en lamentables traspies. No basta sonreírse de la química griega o medieval, con sus cuatro elementos de tierra, agua, aire y fuego; conviene saber que para los antiguos los tres primeros correspondían a la noción de forma o estructura, significando, en suma, que todos los cuerpos de la naturaleza se presentan bajo la forma sólida (tierras), líquida (agua) y gaseosa (aires o espíritus). En cuanto al fuego, era el alma oculta de los seres y las cosas, y la condición misma de aquellos estados elementales. Y así entendidos los términos, la ironía, si persistiera, dejaría de ser en extremo inteligente.

Paul Groussac (1848-1929)

Crítica literaria (1924). Noticia sobre el naturalista Tadeo Haenke. Buenos Aires: Hyspamérica, 1985, p 350