

Diagnóstico de las afecciones nodulares del tiroides

Diagnosis of the thyroid nodular disorders

Dra.C. Olga Lidia Pereira Despaigne,^I MsC. Zenén Rodríguez Fernández,^{II} Dr. Pierre-Charlot Dorimain,^{II} Dr. Gilberto Carlos Falcón Vilariño^{II} y MsC. Giraldo Ochoa Marén^{II}

^I Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

A pesar de los avances en los medios de diagnóstico, la identificación de los nódulos malignos del tiroides continúa siendo un reto para los patólogos, endocrinólogos y cirujanos. Aunque los factores pronósticos, la aplicación del método clínico y los estudios imagenológicos y funcionales pueden contribuir al diagnóstico; sus pilares fundamentales lo constituyen el estudio citológico mediante punción aspirativa con aguja fina, la biopsia intraoperatoria por congelación y la biopsia por inclusión en parafina. Al respecto, en el presente trabajo se ofrecen algunas consideraciones relacionadas con el diagnóstico del nódulo tiroideo.

Palabras clave: nódulo tiroideo, cáncer de tiroides, biopsia por punción aspirativa con aguja fina, biopsia por congelación.

ABSTRACT

In spite of the advances in the diagnosis means, the identification of the malignant nodules of the thyroid continues being a challenge for the pathologists, endocrinologist and surgeons. Although the prognosis factors, the use of the clinical method and the imagenological and functional studies can contribute to the diagnosis; their main key stone is constituted by the cytological study through fine needle aspiration, the frozen intraoperative biopsy and the paraffin inclusion biopsy. In this respect, some considerations related to the diagnosis of the thyroid nodule are offered in this work.

Key words: thyroid nodule, thyroid cancer, fine needle aspiration biopsy, frozen biopsy.

INTRODUCCIÓN

En los últimos 40 años los métodos para diagnosticar las afecciones tiroideas han mejorado de forma extraordinaria, tanto en sensibilidad como especificidad. Actualmente, aunque no se conozca muchas veces su causa, es posible realizar con gran precisión el diagnóstico de la mayor parte de las alteraciones y disfunciones tiroideas, lo cual permite establecer el tratamiento adecuado.

El estudio de la glándula tiroides abarca 3 aspectos diferentes: funcional, morfológico y de su estructura íntima; este último no es exactamente el hístico. Existen métodos que pueden ser considerados estudios morfofuncional y estructural básicos, como la ecografía de alta resolución y el examen citológico mediante punción aspirativa con aguja fina

(PAAF), que permiten un diagnóstico precoz; en tanto, la gammagrafía, que muestra un nódulo frío, y la laringoscopia, que descubre alteraciones en la motilidad de las cuerdas vocales, suelen indicar la presencia de cáncer de tiroides. Otro tanto puede decirse de las concentraciones elevadas en suero de tiroglobulina, que indican cáncer papilar o folicular y también cáncer residual, y de calcitonina, para determinar la presencia de cáncer medular. La biopsia por congelación intraoperatoria de tiroides, confirmada mediante la inclusión en parafina que muestra las variedades de células cancerosas, constituye el diagnóstico histológico definitivo.

De igual forma, al realizar la valoración integral de los pacientes con nódulos tiroideos, es relevante el antecedente de exposición a radioterapia externa de la cabeza, el cuello o el tórax durante la infancia o la adolescencia, así como la exposición a radiación ambiental, pues se ha demostrado que en estos casos aumenta la frecuencia de enfermedad nodular y la proporción de malignidad de los nódulos.¹⁻³ Otros informes incluyen, además, los antecedentes personales de neoplasias tiroideas benignas y de bocio nodular, y los antecedentes familiares de cáncer de tiroides.^{4,5}

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad nodular de tiroides dependen fundamentalmente de 2 aspectos: el anatómico, dado por la presencia de un nódulo o una adenopatía, el aumento del volumen en la región anterolateral del cuello, con la consiguiente aparición de síntomas compresivos como disnea, disfagia y disfonía, entre otros; y el funcional. Este cuadro clínico no guarda relación directa con la evolución histórica de los nódulos, aunque algunos autores plantean que generalmente el cáncer no está relacionado con manifestaciones de hiperfunción.⁶

DESARROLLO

Hasta 1960 se disponía únicamente de las técnicas de metabolismo basal, fundamentadas en el consumo de oxígeno relacionado con la actividad funcional de la glándula: alto en situaciones hiperfuncionales y bajo en las hipofuncionales.⁶

Una técnica bastante compleja para los laboratorios convencionales, aplicable solo en hospitales y centros de investigación, era la determinación en sangre del yodo unido a proteínas (PBI), cuyo resultado, a pesar de ser muy valioso, estaba influenciado por la concentración variable de las propias proteínas transportadoras en la sangre.⁷

En el estudio de las lesiones nodulares de tiroides, las dosificaciones hormonales permiten evaluar el estado funcional de la glándula, y para ello se determina la tiroxina 4 (T4t). Cuando los resultados son normales, significa que existe una función tiroidea normal; si son elevados, hay probabilidad de hiperfunción (se debe recordar que el embarazo y la administración de estrógenos aumentan los niveles de T4t), y si están disminuidos puede existir hipofunción. En estos casos también se debe indicar dosificación de la hormona estimulante de la glándula tiroides (TSH, por sus siglas en inglés) plasmática, que de estar elevada, confirmaría la génesis primaria o tiroidea del hipotiroidismo. Si la TSH estuviese disminuida se requiere evaluar la función hipotálamo-hipofisiaria.⁶

Existe evidencia creciente de que la concentración de TSH en el suero es un factor predictivo independiente para el diagnóstico de malignidad en pacientes con lesión nodular de tiroides, porque se ha apreciado que la concentración sérica de TSH es mayor mientras más maligno es el tumor, lo que sugiere un papel potencial en la progresión del cáncer diferenciado del tiroides.

Basado en estas observaciones, los pacientes con niveles séricos elevados de TSH aun en los límites normales máximos, con un examen citológico indeterminado, requerirán otros exámenes y un tratamiento más invasivo que los afectados con más bajos niveles de TSH en sangre.⁶

La gammagrafía tiroidea con yodo (I-131) o tecnecio (Tc-99) captado, pero no organificado por la célula tiroidea, permite conocer la necesidad hormonal del tiroides según el nivel de captación del radionúclido, revela nódulos de más de 1 cm y los clasifica fundamentalmente en 3 grupos: hipocaptantes, hipercaptantes o isocaptantes. La gammagrafía no permite conocer el interior de los nódulos, no muestra si son sólidos o quísticos y ni siquiera revela información sobre su tamaño a diferencia de la ecografía, aunque posibilita determinar si son funcionales o no y esto puede ser muy importante.^{7,8}

Por tanto, lo ideal en el estudio de los nódulos tiroideos es utilizar las 2 técnicas: la gammagrafía, que informa sobre su actividad funcional, y la ecografía, que muestra su estructura íntima; mejor aún, si se completa el estudio con ecografía Doppler en colores, se puede determinar el tipo de vascularización del nódulo.^{7,8}

Resulta oportuno señalar que la exploración ecográfica de la glándula tiroidea se inició a principio de los años 60 del siglo XX. Desde entonces surgió la preocupación por describir patrones básicos de ecos que pudieran ser correlacionados con anomalías del tiroides. El desarrollo de la escala de grises permitió visualizar detalles finos de la infraestructura y del tejido del órgano.

Con la introducción de la ecografía de alta resolución, los investigadores han advertido una alta incidencia de nódulos tiroideos, que fluctúa entre 19 y 46 % en la población con bocio eutiroideo. Adicionalmente, el incremento en la sensibilidad ha tenido como consecuencia el aumento en la identificación de pequeños nódulos tiroideos asintomáticos.

Los incidentalomas de la glándula fueron definidos de acuerdo a los criterios expresados por algunos especialistas^{9,10} y por Marquee *et al*¹¹ en el año 2000, quienes señalan que es un nódulo de la región cervical de diámetro menor de 1 cm, detectado en algún examen realizado por otros motivos (ecografía Doppler de carótida o para detectar otras afecciones, por ejemplo: adenopatías). El microcarcinoma tiroideo es aquel menor de 1 cm, independientemente de si es un incidentaloma o no, cuyo diagnóstico se establece a través de un estudio hístico.

La posición superficial de la glándula tiroidea facilita la utilización de la ecografía como técnica para el diagnóstico, con la cual se puede:¹¹

- Detectar bocios que no se revelan en la exploración clínica, medir el volumen tiroideo, determinar el número de lesiones, distinguir el bocio difuso del nodular y detectar nódulos tan pequeños como de 2 y 3 mm.
- Buscar presencia de nódulos no palpables como ocurre en familiares de pacientes con carcinoma medular, con feocromocitoma o hipertensión arterial.
- Precisar las características del nódulo, si es sólido o quístico, su tamaño y posición o ubicación, además de determinar las características ecográficas del resto del tiroides.

Se estima que la ecografía es la técnica de mayor sensibilidad para la detección de nódulos tiroideos y ganglios cervicales, y aunque posee una baja especificidad, permite diferenciar los límites de la lesión, valorar el crecimiento y apreciar la evolución quística, sólida o mixta del tumor; sin embargo, la información ecográfica no resulta fiable para

precisar si el proceso es benigno o maligno, aunque pueden existir determinadas características para diferenciar ambas posibilidades, como son: contenido interno, ecogenicidad, márgenes, halo, calcificaciones y vascularización.

Existen características ecográficas sugerentes de malignidad o benignidad.¹⁰ Entre las primeras se describen: imagen hipoecogénica, halo periférico incompleto y denso, márgenes irregulares, microcalcificaciones internas y aumento de la estructura vascular interna; entre los segundos: contenido quístico, imagen hipoecogénica, halo fino regular, márgenes bien definidos, calcificaciones densas y estructura vascular periférica.

Igualmente la ecografía también es útil en el seguimiento de los pacientes con cáncer de tiroides; algunos autores le dan más importancia que al escaneo con I-131 porque muestran imágenes sugestivas del diagnóstico. Los linfonodos de diámetro mayor de 5 mm con calcificaciones y degeneración quística, o ambas, casi siempre son de causa maligna, mientras que la ausencia de estas características o la forma redondeada y la ausencia de un halo ecogénico son categorizados como sospechosos; en cuanto a los linfonodos alargados con halo ecogénico visible, son considerados como benignos.¹⁰

Los estudios radiográficos simples de cuello y tórax tienen su indicación fundamentalmente ante la presencia de síntomas compresivos, a fin de descartar la prolongación o localización endotorácica del tiroides.

Por su parte, la tomografía computarizada (TC) axial o helicoidal y la resonancia magnética nuclear (RMN) de cuello y tórax también pueden ser útiles para definir compresión, desplazamiento u otro tipo de problema de espacio producido por el aumento de volumen de la tiroides u otros órganos del cuello o del mediastino, y además para precisar la existencia de metástasis ganglionar.⁸

La TC simple asociada con la PET (tomografía por emisión de positrones) y el I-131, utilizados para detectar las metástasis, brinda información acerca de los aspectos metabólicos y anatómicos de la glándula.⁸

Así, la alta sensibilidad y especificidad de la asociación anteriormente descrita para hallar las metástasis, ha incrementado el diagnóstico de estas, lo que ha permitido modificar la estrategia terapéutica. La fusión de dichas técnicas posibilita establecer el diagnóstico de estas lesiones de forma incidental.⁸ La biopsia por punción aspirativa con aguja fina está bien establecida a nivel mundial como uno de los exámenes de mayor utilidad en el estudio de los nódulos tiroideos; es considerada la conducta reglada con los nódulos tiroideos y debe ser realizada siempre antes de proceder al tratamiento quirúrgico. Es evidente que su empleo ha sido insustituible para la determinación preoperatoria de la malignidad tiroidea, pues resulta más adecuada que cualquier combinación de métodos no invasivos y además mucho más económica.

Sin embargo, como en cualquier órgano, la fiabilidad de la PAAF tiroidea depende de la experiencia de un centro determinado y del conocimiento de sus limitaciones. La principal desventaja del estudio citológico consiste en la dificultad para identificar la invasión capsular y vascular, o ambas, de la glándula tiroides, lo cual hace casi imposible distinguir el adenoma folicular o de células de Hürthle de un carcinoma. Para ello se requiere la biopsia por inclusión en parafina, es decir, el diagnóstico histopatológico. Otra desventaja del método radica en que solo 60 a 85 % será útil para el diagnóstico, aún realizada bajo control ecográfico. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones notifican para ella una alta sensibilidad (de 70 a 95 %) en la detección del cáncer de

tiroides. En manos expertas, la seguridad diagnóstica es mayor de 95 %, con un valor pronóstico positivo de 75 a 98 % y negativo de 89 a 99 %.¹²

Para optimizar estos resultados es fundamental la obtención de extensiones representativas y el uso de una terminología y criterios diagnósticos adecuados. Existen distintas clasificaciones para evaluar el resultado de la PAAF, entre las que se encuentran:^{13,14}

- Benigno (negativo), sospechoso (indeterminado), maligno (positivo) e insatisfactorio (no diagnóstico).
- Maligno, benigno, no diagnóstico o indeterminado y lesión folicular.
- Benigno, maligno, proliferación folicular, sospechoso de malignidad, indeterminado o muestra insuficiente; según se determinó en la reunión de consenso celebrada en 2007 en la ciudad de Bethesda, Estados Unidos.¹⁵

Con vistas a evaluar la eficacia de la PAAF como medio de diagnóstico de la malignidad en la tiroides, se toma como regla de oro el diagnóstico histológico definitivo por inclusión en parafina, y de acuerdo con ello se calculan los siguientes indicadores de confiabilidad: sensibilidad, especificidad, valores pronósticos positivo o negativo y certeza diagnóstica.¹⁶⁻²⁰

En la mayoría de los casos con “no diagnóstico”, la PAAF informa una proliferación folicular, que si bien es una lesión de riesgo medio o bajo de malignidad, solo puede ser diagnosticada con certeza después de un cuidadoso examen de la cápsula y de los canales vasculares por medio de múltiples secciones del nódulo extirpado. En la bibliografía revisada, la lesión folicular suele presentarse en 20 y 17 %, con un rango entre 7 y 36 %; de ellos puede resultar maligno entre 36 y 75 %, con un rango de 20 a 40 %. Estos resultados hacen coincidir la opinión de todos los autores consultados,^{21,22} en cuanto a que la presencia del citopatólogo en el momento de realizar el estudio disminuiría notablemente los informes de “no diagnóstico”, así como el número de reintervenciones innecesarias.

Cabe agregar que la biopsia intraoperatoria ha sido tradicionalmente decisiva en la extensión de la tiroidectomía; no obstante, aunque se admite que alcanza una elevada sensibilidad y especificidad, se estima que no supera ni aporta mucho más que la PAAF y es muy poco sensible en las neoplasias foliculares, aun en aquellos centros donde existen citopatólogos de mucha experiencia.^{23,24}

La biopsia por congelación intraoperatoria es un examen esencial en el curso de una tiroidectomía para decidir la magnitud de la resección. La presencia de un patólogo experimentado va a redundar en un alto grado de concordancia en el resultado entre las biopsias por congelación y la definitiva. Sin embargo, cuando no es posible realizar la biopsia por congelación se puede utilizar el rastro intraoperatorio como procedimiento diagnóstico, que si bien no supera a la PAAF, constituye también un método muy valioso para decidir la extensión de la tiroidectomía.^{25,26}

Cuando el análisis integral pone de manifiesto la benignidad del nódulo, se puede optar por la administración de tiroxina con el fin de suprimir la TSH o mantener una actitud expectante y realizar el seguimiento clínico y ecográfico en el paciente; la conveniencia de adoptar una u otra conducta es un tema en discusión.

Factores pronósticos

Una vez establecido un diagnóstico determinado, se hará el tratamiento específico para cada caso, dado que en el cáncer de tiroides, la terapia debe basarse en los factores de pronóstico individuales. A tales efectos, han sido introducidos varios esquemas de clasificación y estadificación para facilitar la identificación de variables pronósticos importantes.

Según el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York se dividirán los pacientes en grupos de alto o bajo riesgo, los que entrañan diferentes decisiones quirúrgicas:¹⁶

- Bajo riesgo: pacientes de menos de 45 años de edad, con tumor papilar sin extensión extraglandular ni metástasis.
- Riesgo intermedio: subdivididos en grupo A: paciente de 45 o más años, con tumor papilar menor de 4 cm, sin metástasis; y grupo B: pacientes menores de 45 años de edad, con tumor folicular mayor de 4 cm y extensión extraglandular.
- Alto riesgo: paciente de 45 o más años, con tumor folicular, metástasis y extensión extraglandular.

Otras de las clasificaciones más ampliamente usadas incluyen:¹⁶

- TNM (siglas en inglés que significan: tamaño del tumor, metástasis ganglionares y metástasis a distancia)
- AMES (siglas en inglés que significan: edad, metástasis, extensión extra ganglionar y tamaño)
- AGES (siglas en inglés que significan edad, grado histológico, extensión tumoral y tamaño)
- MACIS (siglas en inglés que significan: metástasis, edad, radicalidad quirúrgica, invasión extratiroidea y tamaño del tumor).

Desde el punto de vista histopatológico, en relación con el pronóstico se consideran: tamaño tumoral, infiltración capsular, invasión vascular y linfática, y los grados nuclear e histológico.

El seguimiento clínico se realiza una vez estabilizado el tratamiento supresor de TSH, a los 6 meses, al año y luego anualmente. Se determina la tiroglobulina, que es una proteína que produce la célula tiroidea, y su producción es estimulada por la TSH. La presencia de tiroglobulina en un paciente tratado quirúrgicamente y con radioyodo, no es normal, sobre todo si la TSH está suprimida; esto obliga a buscar la localización de recidiva tumoral.

La Asociación Americana de Tiroides sugiere la medición cada 6 meses de tiroglobulina suprimida, durante los primeros 3 años de tratamiento y posteriormente cada año. Al medir la tiroglobulina se deben también cuantificar los anticuerpos antitiroglobulinas, puesto que estos pueden alterar sus valores.

CONCLUSIONES

Múltiples han sido los medios utilizados para precisar un diagnóstico exacto antes, durante y después del tratamiento quirúrgico del nódulo del tiroides, pero ello continúa siendo un reto. En la actualidad se consideran 2 pilares fundamentales para el diagnóstico: el estudio citológico por aspiración con aguja fina y la biopsia por

congelación, pero con ninguno de estos se ha logrado establecer una correcta diferenciación entre el adenoma y el carcinoma de dicha glándula.

La valoración definitiva de diferentes enfoques terapéuticos para pacientes con nódulos tiroideos demanda un estudio prolongado multicéntrico, con comprobación cuidadosa de las variaciones de la clasificación histológica y de todos los factores que influyen en el pronóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez JA. Cáncer de tiroides pediátrico: Serie de casos. *Rev Chil Cir.* 2009; 61(1): 21-6.
2. Iribarren O, Velasco N, Huidobro P, Núñez H, Villalón M, Madariaga J, et al. Evolución y factores de pronóstico en cáncer diferenciado de tiroides. *Rev Chil Cir.* 2009; 61(2): 136-41.
3. Zúñiga S, Sanabria A. Complicaciones y recurrencia en el tratamiento del carcinoma papilar de tiroides. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Colomb Cir Bogotá.* 2007; 22(3): 68-76.
4. Pedroza Ballesteros A. Manejo del nódulo tiroideo: revisión de la literatura. *Rev Colomb Cir Bogotá.* 2008; 23(2): 28-37.
5. Bearhs OH, Tachousky FG. *Surgery of the thyroid gland. Head and neck surgery.* New York: Harper Row; 1974. p. 1-9.
6. Boelaert Kristien. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer.* 2009; 16: 1065-72.
7. Hong JS, Yan LX, Yan HX, Zhong LQ, Quan YL. Rare Metastases of Differentiated Thyroid Carcinoma: Pictorial Review. *Society for Endocrinology.* 2011: 2-32.
8. Spanu A, Solinas ME, Chessa F, Sanna D, Nuvoli S, Madeddu G. 131 I SPECT/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: incremental value versus planar imaging. *J Nucl Med.* 2009; 50: 184-90.
9. Lucena JR, Coronel P, Orellana Y. Incidentalomas en patología de tiroides. *Rev Chilena Cir.* 2008; 60(6): 497-502.
10. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg.* 2010; 34: 28-35.
11. Marquee E, Benson CB, Frates MC, Doubillet PM, Larsen PR, Cibasa ES, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med.* 2000; 133: 696-700.
12. Astroza G, González M, Paladines P, Casas R. Correlación entre biopsia rápida operatoria y biopsia diferida de tiroides: Revisión de 10 años en el Hospital Barros Luco-Trudeau. *Rev Chilena Cir.* 2006; 58(6): 410-18.

13. Rodríguez Fernández Z, Charlot Dorimain P, Falcón Vilariño GC, Mustelier Ferrer HL. Diagnóstico de los nódulos de tiroides mediante el estudio citológico por punción y aspiración con aguja fina. *MEDISAN*. 2013 [citado 2 Feb 2014]; 17(1).
14. Mazeh H, Beglaibter N, Prus D, Ariel I, Freund HR. Cytohistologic correlation of thyroid nodules. *Am J Surg*. 2007; 194(2): 161–3.
15. Cibas ES, Ali SZ, NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2009; 132(5): 658-65.
16. Schlumberger M, Pacini F. Prognostic factors. En: *Thyroid tumors*. Paris: Nucleon; 2003. p. 111-25.
17. Granados García M. La Cirugía en el tratamiento multimodal del cáncer diferenciado de tiroides. *Cancerología*. 2009; 4: 93-102.
18. Woyach JA, Shah MH. New therapeutic advances in the management of progressive thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2009; 16: 715–31.
19. Mitchell I, Livingston EH, Chang AY. Trends in thyroid cancer demographics and surgical therapy in the United States. *Surgery*. 2007; 142: 823-8.
20. Maser C, Donovan P, Udelsman R. Thyroid isthmusectomy: a rare used but simple, safe, and efficacious operation. *J Am Coll Surg*. 2007; 204: 512–4.
21. Schönberger J, Marienhagen J, Agha A. Papillary microcarcinoma and papillary cancer of the thyroid < 1 cm: modified definition of the WHO and the therapeutic dilemma. *Nuklearmedizin*. 2007; 46: 115–20.
22. Mercante G, Frasoldati A, Pedroni C. Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients. *Thyroid*. 2009; 19: 707.
23. American Cancer Society. *Cancer facts and figures*. 2008. Atlanta: American Cancer Society; 2008 [citado 1 Jul 2014].
24. Monchik JC, Donatini G, Lannuccilli J, Dupuy DE. Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection treatment for recurrent local and distant well-differentiated thyroid Carcinoma. *Ann Surg*. 2006; 244: 296–304.
25. Rodríguez García R, Rodríguez Marzo I, Arias Domínguez M, Brea López R, Infante Carbonell MC. Diagnóstico y tratamiento de nódulos de la glándula tiroides. *MEDISAN*. 2006 [citado 1 Jul 2014]; 10(1).

26. Fernández M. Parálisis del nervio laríngeo recurrente después de cirugía tiroidea.
Rev Chil Cir. 2010; 62(2): 203.

Recibido: 18 de diciembre de 2014.

Aprobado: 20 de marzo de 2015.

Olga Lidia Pereira Despaigne. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso",
avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico:
olpereira@medired.scu.sld.cu