

Nódulos Tiroideos: Aproximación Diagnóstica y Terapéutica

Dr. Daniel Mahana Babul
Endocrinología, Medicina Interna, Clínica Las Condes

Los nódulos tiroideos (NT) son tremadamente comunes, siendo la mayoría de ellos no palpables y menores de 1,5 cms. En términos generales, son más frecuentes en mujeres, en la edad avanzada, en áreas de carencia de yodo y en personas que han sido sometidas a radioterapia en la región del cuello.

La inmensa mayoría de los NT son benignos, pero algunos pacientes pueden requerir una evaluación mas completa para excluir un cáncer tiroideo, que estaría presente en aproximadamente un 5% de todos los NT.(1)

Durante los últimos años el descubrimiento incidental de NT, se ha convertido en un hecho extraordinariamente común, debido a las mejores tecnologías en imágenes. Los NT se pueden encontrar en estudios de tomografía axial computada de tórax o cuello por enfermedades no tiroideas, en eco doppler de carótidas o en ecotomografías de cuello realizadas por problemas ganglionares, de glándulas salivares o de paratiroides.

Dada la alta prevalencia de NT en la población general y por el contrario, la baja frecuencia de cáncer tiroideo en las personas con nódulos, el desafío que enfrentamos es decidir en quien utilizar las técnicas actuales de diagnóstico y cuando se justifica una terapia médica o quirúrgica. Este artículo intentará dar respuestas estas interrogantes.

Cáncer Tiroideo(2)

El cáncer primario de la glándula tiroides se deriva de las células foliculares (papilar, folicular y anaplástico y de las células parafoliculares o células C (medular).

Cáncer papilar: es él más común de todos y el menos agresivo, puede ser puro o puede contener algunos elementos foliculares que acompañen las estructuras papilares predominantes. Tiende a mantenerse dentro de la tiroides por años y se disemina vía linfática, primero dentro de la glándula, luego a los tejidos vecinos y linfáticos locales, donde puede residir varios años más; la diseminación hematogena a distancia no es muy común. Este tumor no es usualmente encapsulado, está compuesto de epitelio columnar plegado que forma papillas dentro de estructuras de tejido conectivo y a veces tiene capas concéntricas de depósito de calcio. Puede haber uno o más focos dentro de la glándula tiroides.

Cáncer tiroideo oculto (microcarcinoma): se refiere a cánceres <10 mms que se encuentran inesperadamente en autopsias o en cirugías de la tiroides y que no tienen importancia biológica, dado que en general no se asocian a mortalidad por ese cáncer. La gran mayoría de los cánceres ocultos son de tipo papilar.

Cáncer folicular: sigue en frecuencia al papilar y es algo más agresivo que éste, se disemina generalmente vía hematogena a distancia al hueso, pulmón y al hígado. El

tumor normalmente es único y encapsulado, y su estructura se parece mucho al tejido tiroideo normal, excepto que los folículos son menores y tienen menos coloide. Siempre hay invasión de la cápsula y de los vasos sanguíneos del tumor, lo que lo diferencia del adenoma folicular (el grado de invasión determina su agresividad.)

Cáncer anaplástico: es extremadamente poco común (1-2% de los cánceres de la tiroides), aparece en personas de edad avanzada, es muy maligno, compromete rápidamente los tejidos vecinos, da metástasis en todo el cuerpo y produce la muerte en pocos meses porque no responde a ninguna terapia. Este cáncer no es encapsulado, se extiende ampliamente por la glándula y los tejidos vecinos, constituyendo una gran masa dura. Está formado por células atípicas con numerosas mitosis, predominando células fusiformes o gigantes multinucleadas, a veces células pequeñas difíciles de distinguir de un linfoma.

Cáncer medular: constituye el 5-10% de los cánceres de la tiroides, se origina en las células parafoliculares y es más maligno que el cáncer folicular. Invade rápidamente los linfáticos de la glándula, se disemina a otras partes de la tiroides, tejidos vecinos y ganglios regionales. Además se disemina vía hematógena a sitios distantes como el pulmón, hueso e hígado. El tumor es habitualmente firme, no es encapsulado y está constituido por células de diferente morfología y un estroma de tejido conectivo hialino con amiloide. Para confirmar el diagnóstico, se debe realizar la técnica de inmunotinción que detecte la presencia de calcitonina. Es frecuente la existencia de otros focos en la glándula y puede ser bilateral. El cáncer medular puede ser esporádico o familiar; esta última forma aparece a una edad más temprana, es precedida por una hiperplasia de células C, es más benigna que la forma esporádica y en algunas ocasiones, puede formar parte de las llamadas neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

Prevalencia de Nódulos y de Cáncer Tiroideo (3,4)

Los NT solamente se pueden palpar si están ubicados superficialmente en la glándula y son de cierto tamaño (>10 mms), así la mayoría de ellos no son palpables. La prevalencia de NT palpables en 2 estudios de población adulta realizados en USA e Inglaterra fue de 4,2 y 3,2%. En el estudio de Framingham en USA fue 4,2%, con una prevalencia de 6,4% en las mujeres y 1,5%-en hombres.

La verdadera prevalencia de NT requiere de estudios de autopsia, como el realizado por Mortensen y cols en 1955 en la Clínica Mayo, el cual encontró en 821 autopsias que el 50% de los pacientes sin evidencias clínicas de enfermedad tiroidea tenían NT y en un 1/3 de ellos eran mayores de 2 cms., este porcentaje pudo haber sido subestimado al considerar solamente los nódulos >1 cm.

A través de la ecotomografía tiroidea se pueden detectar nódulos de hasta 2 mms. En USA los estudios ecotomográficos en población adulta normal 0 en evaluaciones realizadas por enfermedad paratiroidea, han demostrado que entre el 40 y el 60% de las personas tienen NT y que aproximadamente la mitad de los pacientes que se presentan con 1 NT palpable tiene otro adicional en la ecotomografía. Se ha demostrado también, que la mayoría de los NT son menores de 1,5 cm y que la mayor parte de las personas tienen más de un nódulo. En Europa los estudios ecotomográficos han mostrado prevalencias de 20 a 30% aproximadamente.

La prevalencia de cáncer tiroideo oculto en USA es entre 2 y 5%, por ejemplo el estudio de Mortensen de 1955 que encontró en las autopsias un 50% de NT, mostró que un 4,2% de los nódulos tenían un cáncer (2,1% del total de autopsias). Otros estudios de autopsias y quirúrgicos sugieren que no más del 5% de los NT palpables y no palpables son malignos. Las personas que han sido expuestas a radiación en la parte alta del cuerpo tienen una mayor incidencia de NT benignos y malignos, estimándose que entre el 30 y 50% de los nódulos que aparecen en glándulas irradiadas son neoplásicos. (5)

Por otro lado, es necesario recordar que la mortalidad por cáncer tiroideo es extremadamente baja, dada las características biológicas de este cáncer. En el año 2001 en USA, las muertes por cáncer tiroideo representaron solo el 0,23% de todas las muertes por cáncer.

La alta prevalencia de NT, la baja frecuencia de cáncer y la reducida mortalidad por esta neoplasia, nos llevan a concluir que es necesario tener una actitud conservadora y racional en el estudio y eventual terapia de los NT.

Procedimientos Diagnósticos

Citología por aspiración con aguja fina.

En la actualidad este es el procedimiento de mayor importancia, dado que puede definir qué pacientes requieren la exploración Quirúrgica de la glándula tiroideas. (6) A través de este procedimiento se obtiene una muestra suficiente para análisis citológico, usando agujas de calibre 23 ó 25; en algunos centros se utilizan agujas de mayor grosor, que permiten extraer una muestra suficiente para estudio histológico. Cuando el NT no se palpa (por ubicación profunda o tamaño < 1,5 cm), se puede realizar la punción aspirativa bajo visión ecotomográfica. La citología por aspiración puede ser informada de las siguientes maneras:

Citología no diagnóstica por muestra insatisfactoria, en la cual se ve solamente coloide y linfocitos, pero no se observan células foliculares tiroideas.
Aproximadamente un 15-20% de las citologías caen en esta categoría.

Citología benigna que corresponde a una hiperplasia folicular simple, en la cual se encuentra una abundante cantidad de coloide y predominancia de folículos grandes. En esta categoría se cuentan también las tiroiditis crónicas, que en ciertas ocasiones y por tener citologías complejas, pueden mostrar hallazgos falsamente sospechosos. Citología benigna que corresponde a una hiperplasia folicular simple, en la cual se encuentra una abundante cantidad de coloide y predominancia de folículos grandes. En esta categoría se cuentan también las tiroiditis crónicas, que en ciertas ocasiones y por tener citologías complejas, pueden mostrar hallazgos falsamente sospechosos.

Citología sospechosa o indeterminada que es característica de la presencia de un adenoma o un carcinoma folicular. Con este procedimiento no es posible hacer la distinción entre ambos, dado que solo se puede hacer con el nódulo completo extraído por cirugía y en el cual se demuestra invasión vascular o capsular (lo que determina un carcinoma). En estas citologías se ve escaso coloide, folículos pequeños o muestras abundantemente celulares. El cáncer medular (más raro) puede mostrar elementos parecidos a los de una neoplasia folicular especial, denominada neoplasia de células de Hürthle.

Citología de aspecto maligno que corresponde a un cáncer papilar. Son marcadamente celulares, con células grandes y citoplasma denso, inclusiones cárnicas y con muescas nucleares.

Para el análisis de la sensibilidad y especificidad se debe considerar como un falso negativo, aquellas citologías informadas como benignas, pero que posteriormente se comprueba un nódulo maligno o un adenoma folicular (con folículos pequeños.)

Un falso positivo se refiere a una citología de aspecto maligno, sospechosa o indeterminada, que finalmente nos muestra un nódulo benigno, tipo hiperplasia. Los falsos negativos y positivos son pocos (<10%), pero se debe recordar que el principal problema de este procedimiento, es que no es capaz de distinguir entre un adenoma y un carcinoma folicular y en esa condición el paciente debe ser operado, para obtener un diagnóstico diferencial definitivo entre ambos.

Ecotomografía tiroidea

Es el procedimiento de elección para estudiar la morfología de la glándula tiroideas

porque no es invasivo, es rápido, relativamente simple y permite detectar nódulos de hasta 2 mm. Los NT pueden sólidos, quísticos o mixtos, y si se comparan con el tejido tiroideo, se pueden clasificar como isoecogénicos, hiperecogénicos o hipoeccogénicos.

La mayoría de los NT son sólidos o mixtos e hipoeccogénicos, características que por si solas no permiten diferenciar un nódulo benigno de uno maligno.

Los hechos ecotomográficos que sugieren benignidad son la presencia de un nódulo hiperecogénico, calcificación lisa o un halo zonolúcido alrededor del nódulo, un margen nodular bien definido o que la estructura nodular sea fundamentalmente un quiste. Por el contrario, los hallazgos que aumentan la probabilidad de malignidad son la visión de márgenes irregulares y de calcificaciones puntiformes dentro del nódulo(7).

En la actualidad existe alguna controversia con respecto al verdadero papel que le cabe a la ecotomografía, dado que su uso indiscriminado o exagerado aumenta la detección de pequeños NT que no requieren mayor estudio y que inducen un temor injustificado en los pacientes. A pesar de lo anterior, si un paciente consulta por un NT, este procedimiento es útil para el especialista porque permite ayudar a seleccionar a aquellos pacientes que requieren una punción citológica y en aquellos NT no palpables es necesaria para dirigir la punción al lugar adecuado. Además, puede encontrar nódulos adicionales no palpables en pacientes que consultan por un NT, modificando así el manejo de esos sujetos(8).

Cintigrafía tiroidea

Este estudio nos da una imagen funcional de la glándula, que depende de la captación de un isótopo radiactivo, generalmente de yodo o tecnecio. A pesar de que el tecnecio es mas barato, se prefiere -usar un isótopo del yodo porque permite separar con mas exactitud el tejido tiroideo normal del anormal. Clasifica a los NT como hipofuncionantes (nódulo frío) o hiperfuncionantes (nódulo caliente), siendo la gran mayoría de los NT hipofuncionantes (aprox. 90%).

La cintigrafía tiene un valor extremadamente limitado en la selección de los pacientes que requieren ser explorados por cirugía, dado que la mayoría de los NT benignos y malignos son hipofuncionantes⁹. Los NT pequeños no se representan en la cintigrafía, lo que implica que tiene una muy baja sensibilidad para detectar nódulos que no se palpan. Tampoco se debe considerar a esos nódulos como hiperfuncionantes, dado que un verdadero NT hiperfuncionante y autónomo, disminuye la representación cintigráfica del tejido tiroideo que rodea al nódulo.

A pesar de la reconocida escasa utilidad del estudio isotópico tiroideo, hay 2 situaciones en las cuales sí puede ser útil:

Si la TSH es baja (<0,3 UU/ml), aumenta la posibilidad que el nódulo sea hiperfuncionante, por lo que se debe solicitar inicialmente este estudio y si se confirma un nódulo caliente, no es necesario una punción citológica porque virtualmente todos esos nódulos son benignos.

Los pacientes con citologías con aspecto microfolicular o abundantemente celulares (indeterminada), propias de un adenoma o cáncer folicular, se benefician de este procedimiento porque si el nódulo es hiperfuncionante, generalmente es benigno y no necesita cirugía.

Función tiroidea y anticuerpos antitiroideos

Es necesario conocer la función tiroidea en todo paciente con un NT. Si la TSH es elevada (>5 uUI/ml), el paciente tiene un hipotiroidismo y se debe investigar si existe una tiroiditis crónica, con la determinación de los anticuerpos antitiroideos, especialmente los antimicrosomales del tiroides, que tienen mayor sensibilidad que los antitiroglobulininas; posiblemente ese paciente se beneficiará con la terapia con hormona tiroidea. Si la función es normal, también podría ser útil saber si estamos en presencia de una tiroiditis crónica.

Si la TSH es baja, indicando un hipertiroidismo clínico o subclínico, es posible que estemos ante un NT hiperfuncionante.

Antecedentes clínicos y examen físico

Los únicos antecedentes que justifican un enfrentamiento más agresivo, son la presencia de cáncer tiroideo familiar y una historia de irradiación en la cabeza o en el cuello en la niñez.

El examen físico tiene muy escasas posibilidades de predecir un cáncer. Sin embargo, algunos pocos pacientes tienen hechos que sugieren fuertemente una neoplasia y en los cuales se justifica pensar en la exploración quirúrgica, a pesar de que la citología muestre elementos de benignidad o no sea concluyente. Ejemplos de estas situaciones son:

Pacientes con un rápido crecimiento de un NT sólido. Lo cual debe diferenciarse del rápido aumento de volumen de un nódulo que ha sangrado, a través de un estudio ecotomográfico.

Pacientes con una masa tiroidea dura y fija, adenopatías peritiroideas sospechosas, compromiso obstructivo alto y una parálisis de las cuerdas vocales.

Aproximación Habitual en un Paciente con un Nódulo Tiroideo

Esta aproximación diagnóstica y terapéutica se basa en los hallazgos de la punción citológica por aspiración, que en la práctica dirige nuestra acción en cada paciente (Figura 1). Este procedimiento puede ser el primero en muchos pacientes, lo cual ahorra recursos y tiempo. Pero en muchos, la punción citológica se hará después de una ecotomografía tiroidea, necesaria por una palpación poco clara o por la presencia de mas de un NT (ayuda a seleccionar el nódulo que será puncionado).

Una excepción a esta aproximación en la cual es preferible realizar primero una cintografía tiroidea, es cuando se sospecha que hay un hipertiroidismo o el paciente tiene una TSH baja ($<0,3 \text{ uU/ml}$). En esa condición el paciente puede tener un NT hiperfuncionante, por lo que no requiere una punción citológica porque el nódulo es benigno. Se debe recordar que frente a la alta prevalencia de NT en la población general, a la baja frecuencia de cáncer y a la reducida mortalidad por esta neoplasia, no se debe someter a estudio citológico a toda estructura nodular. Por el contrario, se propone realizar este procedimiento en las siguientes situaciones:

Pacientes con nódulos palpables, generalmente $>15 \text{ mms}$.

Pacientes con nódulos no palpables (generalmente $<15 \text{ mms}$), que tengan al menos 10 mms, que sean sólidos o mixtos y que presenten alguna de las siguientes características, como son bordes irregulares y presencia de calcificaciones puntiformes dentro del nódulo (10).

Conducta de acuerdo a la citología

Citología no diagnóstica o insuficiente: repetir la punción y si es necesario, realizarla bajo visión ecotomográfica.

Citología benigna: en estos casos la conducta lógica es observar la evolución del tamaño del nódulo y no realizar terapia supresiva, especialmente si la función tiroidea es normal. A pesar que existe controversia, muchos proponen realizar terapia supresiva con tiroxina para reducir la TSH, dado que si el nódulo disminuye de tamaño, la probabilidad de que sea un cáncer es muy baja (11). Lo anterior puede ser cierto, pero se debe tener en cuenta que no más de un 30% de los NT disminuyen significativamente de tamaño (mayor éxito cuando la TSH está elevada), y que en

personas de edad avanzada la terapia supresiva con tiroxina tiene mas riesgo de inducir arritmias cardíacas severas o un cuadro coronario agudo.

Citología compatible con cáncer tiroideo papilar: en estos casos el paciente es enviado a exploración quirúrgica de la glándula tiroides. Si se confirma el cáncer papilar, se realiza habitualmente una tiroidectomía total.

Citología sospechosa o indeterminada (patrón microfolicular): esta citología es propia de un adenoma o un cáncer folicular. En esta situación tiene gran utilidad -hacer una cintografía tiroidea, dado que si el NT es hiperfuncionante, estamos en presencia de un adenoma y ese paciente no requiere cirugía; solamente observación si es eutiroideo o yodo radiactivo si es hipertiroideo. Si el NT es hipofuncionante (la mayoría), se envía a cirugía porque se puede tratar de un cáncer folicular.

Nódulos tiroideos quísticos

En la gran mayoría de los casos son benignos, especialmente si son quistes puros. Si son pequeños no necesitan tratamiento supresivo con tiroxina. Si el quiste es de gran tamaño, se puede realizar una punción para extraer su contenido líquido. Sin embargo, la reproducción del quiste es muy frecuente, lo que puede implicar punciones repetidas y el peligro de infección. Por lo anterior, si el quiste es grande y se reproduce con facilidad, puede ser necesario su extracción quirúrgica, dado que rara vez responden a la terapia con tiroxina.

Ultimamente se ha intentado colapsar estos quistes con la inyección de sustancias esclerosantes, como el alcohol o la tetraciclina, procedimiento que no está ampliamente aceptado porque puede ser muy doloroso y por la posibilidad de una trombosis de la vena yugular(12).

En conclusión, en muchos pacientes con nódulos tiroideos (palpables o no), el riesgo de un cáncer es muy bajo. Dado lo anterior y al hecho de que la mortalidad de largo plazo por un cáncer tiroideo es muy baja, se propone un enfrentamiento conservador, considerando realizar una citología aspirativa por punción en todos los nódulos sólidos (o mixtos) palpables o mayores de 15 mms y en aquellos entre 10 y 15 mms que tengan algún factor de riesgo en su historia o en el estudio ecotomográfico. En definitiva, el tratamiento va a depender de los hallazgos del estudio citológico.

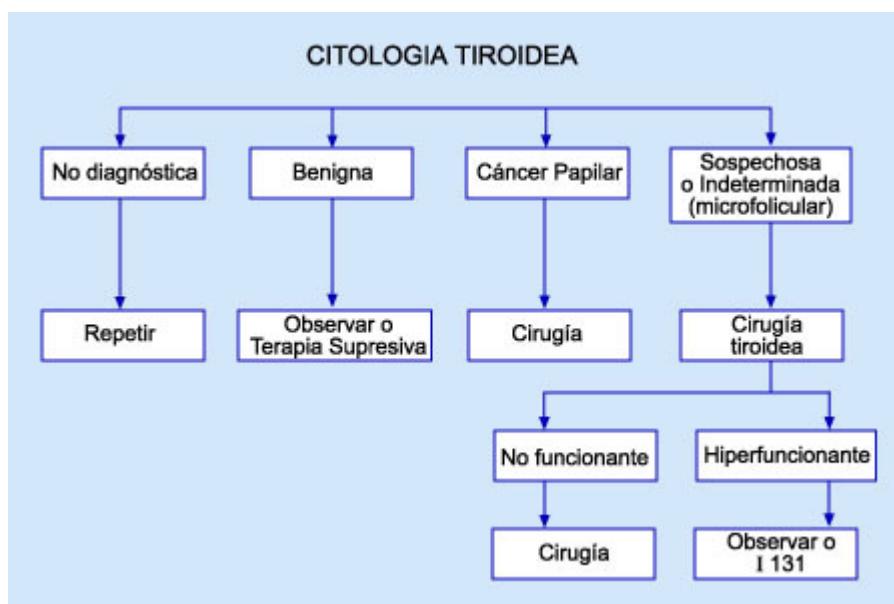


Figura 1. Esquema diagnóstico y terapéutico en un paciente con un nódulo tiroideo.

Referencias

1. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to non-palpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997; 126: 226-31.
2. Mazzaferri EL. NCCN thyroid carcinoma practice guidelines. *NCCN proceedings* 1999; 13: 391-442.
3. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955; 15: 1270-80.
4. Burgera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 187-203.
5. Sklar Ch, Whitton J, Mertens A et al. Abnormalities of the thyroid of the survivors of Hodgkin's disease: data from the childhood cancer survival study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3227-32.
6. Oertel YC. Fine-needle aspiration and the diagnosis of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 69-92.
7. Hegedus L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 339-60.
8. Marqusee E, Benson CB, Frates MC et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Inter Med* 2000; 133: 696-700.
9. Bennedbaek FN, Hegedus L. Management of the solitary thyroid nodule: results of a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2493-8.
10. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A et al. Risk of malignancy in non-palpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1941-6.
11. Hermus AR, Huysmans DA. Treatment of benign nodular thyroid disease. *N Engl J Med* 1998; 338: 1438-46.
12. Iacconi P, Spinelli C, Monzani F et al. Percutaneous ethanol injection for thyroid cysts: a word of caution. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 127.