

Glándulas
TIROIDES
Y PARATIROIDES
Órgano de difusión del
Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli"

Rosario, mayo 2008

Año VIII, Número 17

Editor

José Luis Novelli

Prof. Adjunto Área Instrumental: Metodología de la Investigación Científica
Docente Investigador, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de Rosario

Comité Editorial

José Luis Novelli
Ariel Sánchez

Ex Presidente Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología y
Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

Comité Científico Nacional

Oscar Brunás

Laboratorio de Patología, Rosario

Mario Echeury

Servicio de Endocrinología, Sanatorio Británico, Rosario

Marcela González García

Laboratorio de Patología, Rosario

Guillermo Juvenal

CONICET. CNEA

Julio Libman

Instituto Universitario Italiano
de Rosario

Hugo Niepomniszcze

Hospital de Clínicas "José de San Martín",
Universidad de Buenos Aires

Ricardo Parma

Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de Rosario

Héctor A. Perinetti

Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza

Fabián Pitoia

Hospital de Clínicas "José de San Martín",
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Diego Schwarzstein

Centro de Diagnóstico Médico y Especialidades, Rosario

Alicia Gauna

Hospital "Ramos Mejía"
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Comité Científico Internacional

Alfredo Antonaci

Universidad "La Sapienza". Roma, Italia

Fernando Arroyo Arellano

Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador

Cristina Belzarena

Facultad de Medicina de la Universidad de la República.
Montevideo, Uruguay

Juan R. Cassola Santana

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología,
La Habana, Cuba

Jorge Cervantes

Universidad Nacional Autónoma de México,
Hospital ABC, Ciudad de México, México.

Alberto Ferraz

Facultad de Medicina de la Universidad de San Pablo, Brasil

Hans Graf

Universidad Federal de Paraná (S.E.M.P.R.). Curitiba, Brasil

Nilton Tabajara Herter

Fundación Facultad Federal de
Ciencias Médicas de Porto Alegre, Brasil

Rinaldo Lampugnani

Div. Cirugía General Hospital de Fiorenzuola, Piacenza, Italia

José Félix Patiño

Presidente de la Academia Nacional de Medicina,
Santa Fe de Bogotá, Colombia

Felipe Plaza Fernández

Universidad San Martín de Porres, Lima, Perú
Vice-presidente de la Academia Peruana de Cirugía.

Pedro Sánchez E Ingunza

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú

Luis Soto Díaz

Universidad de Valparaíso, Hospital DIPRECA. Santiago, Chile

Secretaría de Redacción: **Laura Moloeznik**

Esta revista ha sido incorporada a Latindex: directorio y catálogo.

Los conceptos que se expresan en esta publicación son de exclusiva responsabilidad de los autores y no involucran necesariamente el pensamiento del editor.

La revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides" es el órgano de difusión del Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli".

Es una publicación periódica cuatrimestral. Precio por ejemplar: \$15.- en Argentina; u\$s15.- en el exterior.

Redacción y Administración: Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli" - Avda. Pellegrini 1085 (2000) Rosario, Argentina.

Tel-Fax: (0341) 482 0664 - novelli@novelli.com.ar - www.centrodetiroides.com.ar

Propietario de la publicación: José Luis Novelli

Registro de la propiedad intelectual N° 221781

ISSN 1666-2121

Edición de 2.000 ejemplares.

Glándulas
TIROIDES
Y PARATIROIDES
Órgano de difusión del
Centro de Tiroides “Dr. José Luis Novelli”

Rosario, mayo 2008

Año VIII, Número 17

Sumario

Contents

Artículo histórico

- Seymour D. Van Meter
Sánchez A. 9

Artículo original

- Compensación entre dos protocolos diferentes para llegar más precozmente al estado libre de enfermedad en el seguimiento de pacientes con carcinoma papilar de tiroides de bajo riesgo
Pitoia F, El Tamer E, Salvai M E, Zanchetta M B, Goodall C, Bruno O, Niepomniszcze H . . . 11

Artículo de revisión

- Microcarcinoma tiroideo: experiencia retrospectiva de los últimos 20 años
Faure E, Gandur M E, París A, Alba P, Lutfi R, Ferreiro L, De Sanzo P 18
- Embriología y ectopias tiroideas
Cassola Santana J, Gil Jiménez I 22

Casos Clínico

- Asociación entre hipertiroidismo y patología hepática. Presentación de dos casos y revisión de la literatura
Parodi R, Montero J, Ferretti M V, Chiganer G, Lema S, Ferrado M, Egri N, Altonaga M, Ferretti S, Carlson D, Greca A 28
- Linfoma primario de tiroides: diagnóstico en dos casos clínicos
Chiganer G, Moloeznik L, Quiroga S, Olguín M S, Brunás O, Sarancone S, Alarcón M, González García M, Novelli J L 34
- Metástasis en tejido fibroadiposo de un cáncer primario de quiste tirogloso a 23 años de su diagnóstico inicial
Altonaga M, Rodríguez Pecora A, Bessone G, Demaría L, Di Giorno H 39

Instrucciones para los autores 43

Historical note

- Seymour D. Van Meter
Sánchez A. 9

Original article

- Comparison of two different protocols for the early assessment of disease free status in the follow-up patients with low risk papillary thyroid carcinoma
Pitoia F, El Tamer E, Salvai M E, Zanchetta M B, Goodall C, Bruno O, Niepomniszcze H 11

Review

- Thyroid microcarcinoma: 20 years of experience
Faure E, Gandur M E, París A, Alba P, Lutfi R, Ferreiro L, De Sanzo P 18
- Embryology and thyroids ectopies
Cassola Santana J, Gil Jiménez I 22

Case Report

- Association bettween hyperthyroidism and liver diseise
Parodi R, Montero J, Ferretti M V, Chiganer G, Lema S, Ferrado M, Egri N, Altonaga M, Ferretti S, Carlson D, Greca A 28
- Primary thyroid lymphoma: The diagnosis in two clinical cases
Chiganer G, Moloeznik E, Quiroga S, Olguín M S, Brunás O, Sarancone S, Alarcón M, González García M, Novelli J L 34
- Metastasis in fibroadipose tissue of a papillary thyroid cancer originated in a thyroglossal cyst, 23 years after the original diagnosis
Altonaga M, Rodríguez Pecora A, Bessone G, Demaría L, Di Giorno H 39

Instructions for authors 43

Seymour D. Van Meter*

Ariel Sánchez
Centro de Endocrinología de Rosario

Glánd Tir Paratir 2007; (16): 9-10



El Dr. Van Meter tenía una bien ganada reputación como cirujano general y abdominal en Denver. Además, eran conocidos los buenos resultados que obtenía con el tratamiento quirúrgico del bocio. En 1929 presidió la Asociación Americana para el Estudio del Bocio, que luego dio origen a la *American Thyroid Association*. Aunque fue poco lo que publicó, creía firmemente en el método científico, y donó fondos para un premio anual que lleva su nombre y aún se otorga a investigadores de menos de 45 años con contribuciones importantes en el estudio de la tiroides (actualmente este premio se nutre de fondos donados por la industria farmacéutica).

Nació en 1865 en Oakville (un pequeño pueblo del sur de Texas fundado por inmigrantes irlandeses en el siglo XIX). Su padre había concurrido a la universidad en Virginia para estudiar ingeniería, pero no llegó a graduarse. Seymour concurrió a la escuela pública, donde se destacó, y a los 20 años se matriculó en la Universidad de Pennsylvania. Comenzó sus estudios de medicina en Filadelfia en 1886, graduándose 3 años más tarde. Completó su internado en el Hospital Presbiteriano de esa ciudad, y en 1893 se casó con Annie Victoria Cunningham. Tuvieron su primera hija un año después. Buscó trabajo en Denver, ciudad que había crecido mucho debido a la fiebre del oro, y donde unas monjas franciscanas alemanas, llamadas por el obispo de la ciudad para asistir a enfermos, habían conseguido –mediante colectas públicas– fondos para hacer un hospital (Saint Francis).

El Dr. Van Meter trabajó en ese hospital y además sirvió en el del condado y en otro hospital de caridad. Se sabe que realizó dos viajes de estudio a Europa, pero los detalles se han perdido. Tuvo mucha actividad en el *Board* estatal de examinadores médicos, y en las sociedades profesionales de la ciudad de Denver y del estado de Colorado, las que eventualmente presidió. Era miembro de la Asociación Médica Americana. Él mismo decía que uno de sus *hobbies* era operar en equipo; el otro era la pesca de truchas con mosca.

Durante la I Guerra Mundial sirvió en la reserva militar estadounidense. Después de la guerra, desarrolló la mayor parte de su actividad en el Hospital General de Denver, aunque también atendía en el Hospital de Niños, en el Beth Israel, y en St. Luke.

A comienzos del siglo XX el bocio era común, y el diagnóstico de hipertiroidismo bastante difícil. Se usaba el test de Goetsch (inyección subcutánea de una pequeña cantidad de adrenalina) para diferenciar la tirotoxicosis de una tuberculosis en actividad: la reacción era mayor en los pacientes hipertiroideos. El tratamiento del hipertiroidismo era médico (Crile dice que más de 200 drogas se proponían y se usaban con ese fin) o mediante rayos X (dosis máxima repetida cada 3 semanas). Los resultados no eran muy buenos, y comenzaba a aceptarse la superioridad del tratamiento quirúrgico. Sin embargo, la frecuencia de infecciones post-tiroidectomía hacía que se postergara el cierre de la herida por uno o dos días, dejando drenajes de gasa con desinfectante. La mortalidad rondaba el 4%. Como se tenía noción de que la mortalidad era mayor en pacientes

Recibido para publicación: 12/03/08

Aceptado: 15/04/08

Correspondencia: Ariel Sánchez

e-mail: asanchez@cimero.org.ar

tirotóxicos, se trataba de preparar al paciente tranquilizándolo, con trato afable y sin apuros. Se lo internaba unos días antes de la cirugía, sin fijar una fecha determinada. Todas las mañanas antes del desayuno se le aplicaba una inyección subcutánea de agua esterilizada, y una hora después se le colocaba cerca de la nariz una mascarilla de caucho por donde fluía una mezcla de oxígeno y óxido nitroso, sin que el paciente perdiera la conciencia. Si había mucho nerviosismo, se interrumpía el proceso y se reiniciaba unos días después. En el día fijado para la cirugía, la inyección de agua cambiaba por una de morfina y atropina, y se procedía a la anestesia con gas inhalado. La operación se hacía en la cama del enfermo o en quirófano, según los casos.

De las 3 hijas de Van Meter, la del medio, Virginia, siguió los pasos de su padre. Luego de asistir a la Universidad de Colorado se inscribió en la de Pennsylvania, donde obtuvo su título de médica. Después de su practicanato volvió a Denver y se perfeccionó con su padre. Se convirtió en la primera cirujana del estado de Colorado. En 1927 sorprendió a todos cuando luego de completar una intervención fue caminando hacia una iglesia cercana para casarse con otro cirujano, el Dr. William Finnoff. Dos años después tuvo que operar a su marido –afectado por una apendicitis– junto con su padre.

El Dr. Van Meter murió a los 68 años, un mes después de recibir el diagnóstico de cáncer. Antes de morir le expresó a su hija su deseo de que se le hiciera una autopsia para conocer mejor la causa de su enfermedad. Así se hizo, e inmediatamente después se cremó el cadáver.

Toda vida ofrece sus lecciones. La de Van Meter fue la de un hombre bueno, padre de familia y trabajador esforzado. Es de admirar su determinación para llevar adelante su vocación, saliendo de un pueblo de campo para trasladarse lejos, a una ciudad desconocida. Su generosidad en el trabajo institucional, brindando su tiempo a instituciones regulatorias de la actividad médica y a otras de índole científica, es un ejemplo para jóvenes colegas.

Fuente: Magner JA. Seymour D. Van Meter (1865-1934): The Texan who wielded a scalpel in Denver and left a lasting legacy. *The Endocrinologist* 17:779-85, 2007.

Comparison of two different protocols for the early assessment of disease free status in the follow-up of patients with low risk papillary thyroid carcinoma

Fabián Pitoia¹, Elías El Tamer², María Eugenia Salvai¹, María Belén Zanchetta¹, Cecilia Goodall¹, Oscar D. Bruno¹, Hugo Niepomniszcze¹

¹División Endocrinología, Hospital de Clínicas - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina;

²Centro de Medicina Nuclear - UBA - CNEA, Hospital de Clínicas - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Glánd Tir Paratir 2008; (17): 11-17

Summary

Our previous protocol for the follow-up and treatment of patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC), used until December 2000, consisted in performing the already classical diagnostic whole body scans (Dx WBS) using 10 mCi of ¹³¹I in association with the assessment of a stimulated serum thyroglobulin (Tg). When the patient had two consecutive negative Dx WBS, associated with an undetectable stimulated Tg level, we considered that such individual reached the disease free (DF) status. Due to the poor results observed with this traditional protocol, we have designed a new one.

Objective: The aim of our study was to compare the results of this new proposed protocol (Group 1) with the old one (Group 2).

Design: The new protocol consisted, on one hand, in not performing the Dx WBS, previous to an ablative or therapeutic radioiodine dose, but always performing the post-dose WBS (PD WBS) one week after the administration of the ¹³¹I dose. By the other hand, the DF status was defined when one PD WBS was negative together with an undetectable stimulated Tg, in presence of negative Tg Ab.

Subjects and Methods: The first DF fifteen patients included within the new protocol (Group 1) and the last DF fifteen patients evaluated with the old protocol (Group 2) were compared. No statistically significant differences were found when age, gender and TNM stages were compared between groups.

Results: The cumulative radioiodine activity to reach the DF status was significantly higher in Group 2 (338 ± 123 mCi) as compared with that received in Group 1 (268 ± 94 mCi); $p < 0.0039$ between groups. The mean time to define the DF status was 17 ± 9 months in Group 1 vs. 43 ± 19 months in Group 2 ($p < 0.002$). Patients in Group 2 had to withdraw thyroid hormone replacement (hypothyroid state) 5.3 ± 2.1 times in their follow-up to define the DF status, while in Group 1, only 2 ± 1 hypothyroid states were enough to define this status ($p < 0.004$). The time during which patients had to suffer the hypothyroid state were 8.5 ± 4.2 weeks in Group 1 vs. 22.4 ± 12 weeks in Group 2 ($p < 0.001$).

In conclusion, our new protocol allowed for an earlier definition of the DF status of DTC. Most probably, the previous use of Dx WBS contributed, due to the thyroid cell «stunning», to have a lesser efficacy of the ablative/or therapeutic radioiodine doses. The fact of considering the PD WBS as the most important tool in association with stimulated Tg measurement, also avoids the errors of having false negative scans when using the smaller doses of the Dx WBS. This new protocol also improved the quality of life of our patients, determined by a lesser exposure to the severe hypothyroid state.

Key words: Thyroid, cancer, carcinoma, follow-up, radioiodine dose

Recibido para publicación: 12/03/08

Aceptado: 22/04/08

Correspondencia: Fabián Pitoia

Esmeralda 961 PB «J»,

1007 Buenos Aires, Argentina. Fax: (54-11) 4312-9891

e-mail: fpitoia@intramed.net

Resumen

Compensación entre dos protocolos diferentes para llegar más precozmente al estado libre de enfermedad en el seguimiento de pacientes con carcinoma papilar de tiroides de bajo riesgo

Nuestro protocolo previo para el seguimiento y tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) usado hasta diciembre de 2000, consistía en realizar el clásico rastreo corporal total diagnóstico (RCT Dx) usando 10 mCi de ^{131}I en asociación con la medición del nivel de tiroglobulina (Tg) estimulada. Cuando el paciente presentaba dos RCT Dx negativos consecutivos asociados con un nivel indetectable de Tg estimulada, era considerado libre de enfermedad (LE). Debido a los pobres resultados observados con este protocolo tradicional, designamos uno nuevo.

Objetivo: El propósito de nuestro estudio fue comparar los resultados de este Nuevo protocolo propuesto (Grupo 1) con los observados con la manera antigua de seguimiento.

Diseño: El nuevo protocolo consistía, por un lado, en no realizar el RCT Dx antes de una dosis ablativa o terapéutica de radioyodo pero siempre realizar el RCT post dosis (RCT PD) una semana después de la administración de la dosis de ^{131}I .

Por otro lado, el estado LE se definió cuando un RCT PD era negativo conjuntamente con un nivel estimulado de Tg indetectable, en presencia de ATG negativos.

Sujetos y Métodos: Se compararon los primeros quince pacientes LE incluidos en el nuevo protocolo (Grupo 1) y los últimos quince pacientes considerados LE con el protocolo antiguo (Grupo 2). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó edad, sexo y estadio TNM entre los grupos.

Resultados: La dosis acumulada de radioyodo para alcanzar el estado LE fue significativamente mayor en el Grupo 2 (338 ± 123 mCi) comparada con la que recibieron en el Grupo 1 (268 ± 94 mCi); $p < 0.0039$ entre los grupos. El tiempo promedio para definir el estado LE fue de 17 ± 9 meses en el Grupo 1 vs. 43 ± 19 meses en el Grupo 2 ($p < 0.002$). Los pacientes del Grupo 2 tuvieron que suspender la terapia de reemplazo hormonal (estado hipotiroideo) 5.3 ± 2.1 veces en su seguimiento para definir el estado LE, mientras que en el Grupo 1, solo 2 ± 1 estados hipotiroideos fueron suficientes para definirlo ($p < 0.004$). El tiempo durante el cual los pacientes tuvieron que sufrir el estado hipotiroideo severo fue de 8.5 ± 4.2 semanas en el Grupo 1 vs. 22.4 ± 12 semanas en el Grupo 2 ($p < 0.001$).

En conclusión, este nuevo protocolo nos permitió una definición más temprana del estado LE. Probablemente, el uso previo de los RCT Dx contribuyó, debido al «atontamiento» tiroideo, a una menor eficacia de las dosis ablativas o terapéuticas. El hecho de considerar el RCT PD en asociación con el nivel estimulado de Tg como las herramientas más importantes evita, además, los errores de presentar RCT Dx negativos. Por otra parte, este nuevo protocolo mejoró la calidad de vida de nuestros pacientes, determinada por una menor exposición al estado hipotiroideo severo.

Palabras clave: tiroides, cáncer, carcinoma, seguimiento, dosis, radioyodo

Introduction

Differentiated thyroid carcinoma has an excellent prognosis after the initial treatment, which usually includes near-total thyroidectomy and radioiodine ablation of post-surgical thyroid remnants¹.

In order to administer a radioiodine dose it is necessary to obtain an adequate ^{131}I uptake in the target tissue focus. For this aim, the suppressive therapy with thyroid hormone must be withdrawn during several weeks, to raise endogenous TSH to levels associated with increased iodine uptake by thyroid tissue (usually greater than 25 mUI/L)^{2,3}.

When total or near-total thyroidectomy seems to have successfully removed all malignant

thyroid tissue, some ^{131}I uptake usually remains in the thyroid bed⁴. The ^{131}I destruction of this residual macroscopically normal thyroid tissue is referred to as thyroid remnant ablation.

There are three approaches to ^{131}I therapy: empiric fixed doses, upper bound limits that are set by blood and whole-body dosimetry, and quantitative tumor dosimetry⁵.

Empiric fixed dose is the most widely used and the simplest method. Its main advantages are simplicity and safety. This is the usual method we employ in Argentina.

The use of diagnostic whole body scan (Dx WBS) has been discussed in the last years^{4, 6-9}. It is well known that the radioiodine diagnostic dose must be higher to determine the localization of

thyroid tissue, but smaller to avoid thyroid «stunning». By administering more than 2 mCi ^{131}I , it may have a sufficiently harmful effect on the tissue in which it concentrates, interfering with subsequent uptake of ^{131}I for several weeks^{6,10-11}. By using 2 or 3 mCi ^{131}I or 500 μCi ^{123}I may avoid stunning but is less sensitive than larger ^{131}I doses in identifying remnants or metastases^{10,12}.

In this study we present a comparison of two different protocols of following-up with thyroid cancer patients.

Subjects and Methods

The objective of our study was to compare the results of a new proposed protocol for the follow-up of patients with low risk papillary thyroid carcinoma (PTC) (Group 1) compared with the follow-up and treatment protocol previously employed (Group 2).

Primary criteria included the time (in months) in which we defined the patient as disease free (Group 1 vs. Group 2). Secondary criteria included: a) the number of times of thyroid hormone withdrawal to define the disease free (DF) status between groups; and b) the number of weeks of hypothyroidism suffered by patients in each group. We also considered the presence of one or more severe adverse effects to the radioiodine doses.

Subjects

To be included in this study, all patients were required to have had the diagnosis of a low risk (Table 1) papillary thyroid cancer (PTC) and have received a total thyroidectomy as surgical approach.

In the prospective protocol (Group 1), we included the first fifteen low risk PTC patients considered as DF. These patients had attended the Endocrine Division of the Hospital de Clínicas and were treated at the Nuclear Medicine Center (CNEA-UBA) after January 2001 and were followed-up at least for 5 year after initial treatment. All subjects in the prospective protocol (Group 1) gave written voluntary consent to participate in the study.

On the other hand, the last fifteen low risk PTC patients considered as DF with the old protocol were included (Group 2).

No statistically significant differences were

found when age, gender, frequency of lymph node metastasis at diagnosis, and TNM stages were compared between groups (Table 2). Mean time of follow-up was $68,5 \pm 12,45$ months in Group 1 vs. 64 ± 11 in Group 2 ($p=\text{NS}$).

Methods

Group 1: The first 15 patients considered as DF with the new protocol were included. These patients did not receive a Dx WBS in any time of their follow-up. Approximately, one month after total thyroidectomy, the patient received the empiric fixed radioiodine ablative dose (between 100 to 150 mCi ^{131}I). Five to seven days after the administration of the therapeutic dose, a post dose WBS (PD WBS) was performed.

The result of the PD WBS defined the next step in the treatment six months after ablation. Those patients with low risk PTC (Table 2) would receive a new empiric radioiodine dose of 30 mCi. The negative PD WBS after this ^{131}I dose combined with an undetectable stimulated Tg level, would define our patient as DF and the follow-up would be done only with measurement of Tg/Tg-Ab under L-T₄ therapy and neck ultrasonography every six months.

If the PD WBS after the first radioiodine dose showed metastatic uptake (associated with elevated Tg levels), in the next withdrawal, a new radioiodine dose higher than 100 mCi, without performing a previous Dx WBS, would be administered every 6 to 12 months, until the disease was controlled or until the appearance of adverse events due to radioiodine.

Group 2: The last fifteen patients considered as disease free evaluated with the old protocol, were included. All patients had received Dx WBS with 10 mCi ^{131}I in their follow-up.

Previous follow-up protocol was as follows: four weeks after total thyroidectomy, each patient received a diagnostic WBS, 48 hours after the administration of 10 mCi ^{131}I to establish the thyroid remnant size. Two days after this WBS, the patient received an empiric fixed radioiodine dose (between 100 to 150 mCi, depending on the presence of lymph node metastasis) for remnant ablation. Nearly 6 months after ablation, thyroid hormone was withdrawn during the period of about 4 weeks and a new Dx WBS using 10 mCi ^{131}I and a

measurement of stimulated Tg levels were performed. According to these results, we defined the necessity for a new radioiodine dose.

Before year 2001, two negative Dx WBS associated with an undetectable stimulated Tg level defined our patient as DF.

Table 1. Definition of low risk papillary thyroid cancer

1. Tumor less than 2 cm in diameter
2. Tumor completely removed by surgery
3. With or without lymph node metastasis but without distant metastasis*
4. Post radioiodine dose WBS showing only thyroid bed uptake
5. Undetectable Tg levels under thyroid hormone suppressive therapy in the short term follow-up (6 months after initial treatment)

* If lymph node metastasis were present, they should have been completely removed during surgery.

Table 2. Clinical characteristics in 30 patients with papillary thyroid carcinoma included in the study. Group 1 (new protocol), Group 2 (previous protocol) F: Female, M: Male

	Group 1 (n=15)	Group 2 (n=15)	p
Age (years) (X±SD)	45,5 ± 7,1	46,45 ± 7,4	NS
Sex (F/M)	14/1	13/2	NS
Stage			
I	13 (87%)	14 (93%)	NS
II	2 (13%)	1 (7%)	

Statistical Analysis

Results were expressed as means ± SD. Statistical analysis was performed by Statistica 5.5 for Windows® (Stat Soft Inc., Tulsa, OK, USA). Comparisons between-groups were made by using Student's t-test for independent samples of cases of normal distribution. The CHI-square test was used for nominal variables. Other tests used were Kruskal Wallis ANOVA. The p values are given for these analyses. The level of significance was set at 0.05.

Results

The cumulative radioiodine activity to reach the DF status was significantly higher in Group 2 (338 ± 123 mCi) as compared with that received in Group 1 (268 ± 94 mCi); $p < 0.0039$ between groups (Figure 1).

The mean time to define the DF status was 17 ± 9 months in Group 1 vs. 43 ± 19 months in Group 2 ($p < 0.002$) (Figure 2). Patients in Group 2

had to withdraw thyroid hormone replacement (hypothyroid state) 5.3 ± 2.1 times in their follow-up to define the DF status, while in Group 1, only 2 ± 1 hypothyroid states were enough to define this status ($p < 0.004$) (Figure 3). The time during which patients had to suffer the hypothyroid state were 8.5 ± 4.2 weeks in Group 1 vs. 22.4 ± 12 weeks in Group 2 ($p < 0.001$) (Figure 4).

No adverse events were detected after radioiodine dose administration in any patient.

Discussion

Levothyroxine withdrawal may be associated with severe hypothyroid signs and symptoms, which usually are poorly tolerated¹³. A recently published paper evaluated the consequences of hypothyroidism in DTC patients and concluded that hypothyroidism secondary to withdrawal causes important morbidity, safety risks, and productivity impairment¹⁴. Additio-

nally, patients who have to pass through several hypothyroid states show a lower compliance with follow-up¹⁵.

In our study, those patients who received the new protocol (Group 1), had to pass through a lower mean number of hypothyroid states to define the disease free status than those patients in Group 2, thereby arriving earlier to the DF diagnosis. This situation could help PTC patients to comply better with follow-up, avoiding the intolerance generated by numerous severe hypothyroid states when recombinant human TSH can not be used due to economic reasons.

On the other hand, the therapeutic efficacy of ¹³¹I is related to the capacity of the tumor for concentrating and retaining iodine. Half to two thirds of metastases concentrate ¹³¹I, but even after meticulous preparation and large amounts of ¹³¹I the others may not concentrate or retain enough ¹³¹I to achieve a therapeutic benefit¹⁶⁻¹⁸. This is more common after age 40 and with Hürthle cell cancers¹⁸. Sodium-iodide symporter (hNIS) expression is low in some thyroid cancers, especially of high tumor stage^{19,20}, and posttranscriptional events may cause hNIS dysfunction in others²¹.

The "thyroid stunning" was described for the first time in 1951 by Rawson et al.⁴ who concluded that the ¹³¹I radioiodine doses which could not determine tumor destruction might decrease the neoplastic thyroid cells capacity for concentrating the following radioiodine dose. Park et al.⁶ found that a diagnostic radioiodine dose of 3 to 10 mCi impaired the uptake of the ensuing thyroablative dose of ¹³¹I in 20 of 26 patients with DTC. Jeevranram et al.⁷ showed that 2-3 mCi diagnostic radioiodine dose decreased the thyroid cancer cell uptake of a following ¹³¹I therapeutic dose in 37,48% (± 21,24%) in 15 DTC patients.

Several other studies have concluded, considering that thyroid tumors may uptake around 0,05-0,5% per gram, that higher radioiodine doses would allow a better observation of potentially treatable lesions^{8,9}. It is clear that 10 ¹³¹I mCi allow a better identification of thyroid tissue than 2 mCi, and that 30 mCi might show thyroid cancer metastasis with more accuracy than 10 mCi. Waxman et al.⁹ consider that a radioiodine

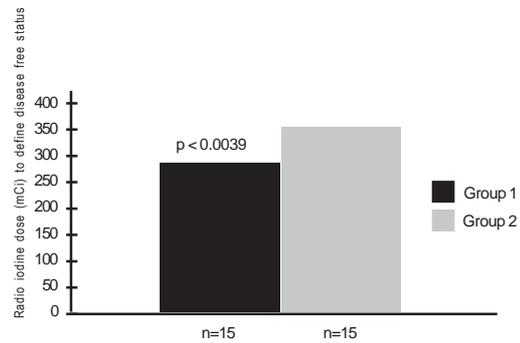


Figure 1. Mean ¹³¹I dose administered (mCi) to define the disease free status in 15 patients of Group 1 compared with that received in 15 patients in Group 2.

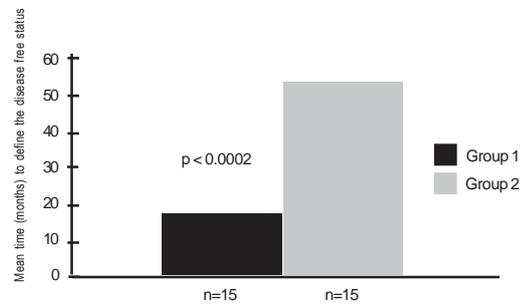


Figure 2. Mean time (in months) necessary to define the disease free status in Group 1 vs. Group 2.

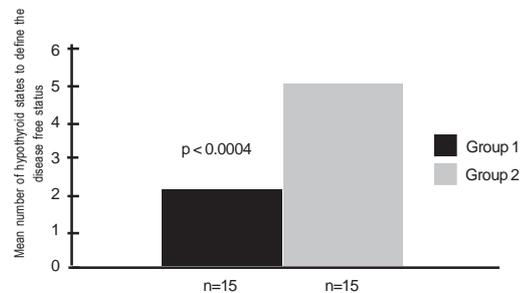


Figure 3. Mean number of hypothyroid states necessary to define the disease free status in patients with differentiated thyroid carcinoma from Group 1 and Group 2.

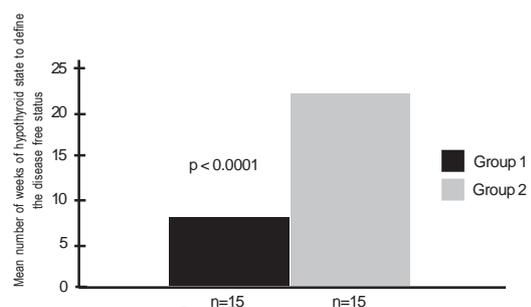


Figure 4. Mean time (in weeks) of hypothyroid states necessary to define the disease free status in patients with differentiated thyroid cancer from Group 1 and Group 2.

dose lower than 2 mCi would be inadequate for the follow-up of DTC patients.

The 30 mCi ¹³¹I, used as a second radioiodine dose in those patients with low risk thyroid cancer, would combine efficiently the diagnostic and therapeutic properties. On one side, they would be useful for the identification of pathologic or normal thyroid tissue, and also, might serve to ablate normal thyroid remnants that could have persisted after the post surgical ablative radioiodine dose²².

On the other side, the administration of an empiric therapeutic radioiodine dose in those patients with metastatic disease, would allow us to determine the capacity of radioiodine uptake of the metastatic site, in a direct way, and might help to avoid a false negative result after a diagnostic ¹³¹I dose.

On the basis of data from recent studies, ¹³¹I therapy should be individualized according to clinical characteristics. More significantly, in a recent review²³ a decrease in Tg levels was achieved in 63% of DTC patients with detectable Tg levels and negative Dx WBSs, suggesting that ¹³¹I therapy does have a therapeutic effect when the Tg level is considered an index of tumor burden. The 62% positive post-therapy whole-body scanning results in this review of the literature also indicated that a therapeutic dose of ¹³¹I could reveal approximately one half of previously undiagnosed lesions in some patients.

In conclusion, our new proposed protocol allowed for an earlier definition of the disease status of DTC patients as compared with the time needed by using the previous protocol. It also improved the quality of life of our patients, determined by a lesser exposure to the severe hypothyroid state.

References

- Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338:297-306.
- Liel Y. Preparation for radioactive iodine administration in differentiated thyroid cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57:523-7.
- Golger A, Fridman TR, Eski S, Witterick IJ, Freeman JL, Walfish PG. Three-week thyroxine withdrawal thyroglobulin stimulation screening test to detect low-risk residual/recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2003; 26:1023-31.
- Rawson RW, Rall JE, Peacock W. Limitations and indications in the treatment of cancer of the thyroid with radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 1951; 11:1128-33.
- Brierley J, Maxon HR. Radioiodine and external radiation therapy. In: Fagin JA, ed. *Thyroid cancer*. Boston/Dordrecht London: Kluwer Academic Publishers 1998; 11:285-317.
- Park HM, Perkins OW, Edmondson JW, Schnute RB, Manatunga A. Influence of diagnostic radioiodines on the uptake of ablative dose of iodine-131. *Thyroid* 1991; 4:49-54
- Jeevanram RK, Shah DH, Sharma SM, Ganatra RD. Influence of initial large dose on subsequent uptake of therapeutic radioiodine in thyroid cancer patient. *Int J Rad Appl Instrum B* 1986; 13: 277-9.
- Arnstein NB, Carey JE, Spaulding SA, Sisson JC. Determination of iodine-131 diagnostic dose for imaging metastatic thyroid cancer. *J Nucl Med* 1986; 27:1764-9.
- Waxman A, Ramanna L, Chapman N et al. The significance of I131 scan dose in patients with thyroid cancer: determination of ablation: concise communication. *J Nucl Med* 1981; 22:861-2.
- Leger FA, Izembart M, Dagousset F et al. Decreased uptake of therapeutic doses of iodine-131 after 185-MBq iodine-131 diagnostic imaging for thyroid remnants in differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:242-6
- Muratet JP, Daver A, Minier JF, Larra F. Influence of scanning doses of iodine-131 on subsequent first ablative treatment outcome in patients operated on for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39:1546-50
- Muratet JP, Giraud P, Daver A, Minier JF, Gamelin E, Larra F. Predicting the efficacy of first iodine-131 treatment in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1997; 38:1362-8
- Dow KH, Ferrel BR, Anello C. Quality of life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. *Thyroid* 1997; 7: 613-9.
- Luster M, Felbinger R, Dietlein M, Reiners C. Thyroid hormone withdrawal in patients with differentiated thyroid carcinoma: a one hundred thirty-patient pilot survey on consequences of hypothyroidism and a pharmacoeconomic comparison to recombinant thyrotropin administration. *Thyroid* 2005; 15:1147-55.
- Cohen O, Dabhi S, Karasik A, Zila Zwas S. Compliance with follow-up and the informative value of diagnostic whole-body scan in patients with differentiated thyroid carcinoma given recombinant human TSH. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:285-90.
- Nêmec J, Zamrazil V, Pohunková D, Röhling S. Radioiodide treatment of pulmonary metastases of differentiated thyroid cancer. Results and prognostic factors. *Nuklearmedizin* 1979; 18:86-90.
- Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F et al. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:960-7.
- Samaan NA, Schultz PN, Haynie TP, Ordonez NG. Pulmonary metastasis of differentiated thyroid car-

- cinoma: treatment results in 101 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:376-80.
19. Lazar V, Bidart JM, Cailloux B, Mahe C, Lacroix L, Filetti S et al. Expression of the Na⁺/I⁻ symporter gene in human thyroid tumors: a comparison study with other thyroid-specific genes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3228-34.
 20. Jhiang SM, Cho JY, Ryu KY et al. An immunohistochemical study of Na⁺/I⁻ symporter in human thyroid tissues and salivary gland tissues. *Endocrinology* 1998; 139:4416-9.
 21. Venkataraman GM, Yatin M, Marcinek R, Ain KB. Res-toration of iodide uptake in dedifferentiated thyroid carcinoma: relationship to human Na⁺/I⁻ symporter gene methylation status. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2449-57.
 22. Pitoia F, Schere D, Niepomniscz H. Uso del radioyodo para el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides. In: Novelli JL, Sanchez A. Seguimiento del Cáncer de Tiroides. UNR Editora 2005; 269-81.
 23. Ma C, Xie J, Kuang A. Is empiric 131I therapy justified for patients with positive thyroglobulin and negative 131I whole-body scanning results? *J Nucl Med* 2005; 46:1164-70.

Microcarcinoma tiroideo

Experiencia retrospectiva de los últimos 20 años

Eduardo Faure¹, María Eugenia Gandur¹, Analía París¹, Paola Alba¹, Rubén Lutfi¹, Lidia Ferreiro¹ y Pablo De Sanzo²

¹ Servicio de Endocrinología y ² Anatomía Patológica. Complejo Médico PFA "Churruca-Visca". Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Glánd Tir Paratir 2008; (17): 18-21

Resumen

La Organización Mundial de la Salud define al Microcarcinoma de tiroides como al tumor menor de 1 cm de diámetro mayor. La mayoría de éstos son clínicamente no aparentes. Debido a un mejor diagnóstico la incidencia en los últimos años está en aumento. Su pronóstico es en general excelente, aunque se han reportado metástasis a distancia e incluso muerte.

Objetivos: determinar la prevalencia, motivo quirúrgico, factores de riesgo y evolución de los microcarcinomas en nuestro hospital.

Métodos: Se evaluaron retrospectivamente las historias clínicas de 169 pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides diagnosticados entre 1986-2006.

Resultados: Del total de Carcinomas Tiroideos el 21,3% (36/169) presentaron diagnóstico de microcarcinoma. El 75% de éstos tenían por lo menos un factor de riesgo de mayor agresividad. El motivo quirúrgico fue: bocio nodular 49%, citología sospechosa o diagnóstico de carcinoma 31%, hipertiroidismo 14%, metástasis glanglionares 3% e hiperparatiroidismo primario 3%. El 28% de los mismos fueron multicentricos, 19% bilaterales, 16.7% presentaron metástasis ganglionares al diagnóstico y el 14% presentó invasión capsular. En el seguimiento de 2 a 20 años ningún paciente murió por el carcinoma y 1 paciente persiste con enfermedad a los 2 años del diagnóstico, mientras que los restantes (n=35) están libres de enfermedad.

Conclusiones: Nuestro estudio retrospectivo mostró que la prevalencia de microcarcinoma fue similar a la reportada en la literatura. No observamos mayor agresividad ni muerte relacionada con el microcarcinoma.

Palabras clave: microcarcinoma tiroides, cáncer de tiroides.

Summary

Thyroid microcarcinoma: 20 years of experience

According to the World Health Organization, the thyroid microcarcinoma is defined as a tumor whose biggest diameter is less than 1 cm. Most of them are not clinically apparent. Due to a better diagnosis, there has been an increase in its incidence in recent years. Its prognosis is generally excellent, although distant metastases and even death caused by microcarcinoma have been reported.

Objectives: The objectives of this study are to determine prevalence, causes of surgery, risk factors and the evolution of the microcarcinomas in our hospital.

Methods: A retrospective study of case-histories of 169 patients with TMC diagnosed between 1986 and 2006 has been carried out.

Results: Among 169 patients, 21.% (36/169) presented Microcarcinoma, 75% had at least a risk factor of higher aggressiveness. The causes of surgery were: multinodular goiter (49%), suspicious preoperative fine-needle aspiration cytology (31%), hyperthyroidism (14%), lymph node metastases (3%), and primary hyperparathyroidism (3%). The 28 % of the TMC were multifocal, 19% were bilateral, 16.7% presented lymph node metastases and 14% presented capsule invasion. Throughout a follow-up of between 2 and 20 years, none of

Recibido para publicación: 18/03/08

Aceptado: 08/04/08

Correspondencia: Eduardo Faure

Freire 2320 8° "B" CP 1425

TE/FAX: 011-4912-1258

Email: efaure@fibertel.com.ar

the patients died and only one of them remains with the illness after 2 years of the diagnosis while the rest (n:35) are healthy.

Conclusions: Our retrospective study shows that the prevalence of TMC in our study is similar to that reported in the literature. We have observed neither higher aggressiveness nor death related to microcarcinoma.

Key words: Thyroid Microcarcinoma. Thyroid Cancer.

Introducción

En los últimos años la detección de nódulos tiroideos ha ido en aumento debido a la utilización de la ecografía en forma sistemática en la consulta endócrina y la aparición de ecógrafos de mayor resolución. En la población general el hallazgo de nódulos no palpables es frecuente llegando hasta un 67% según algunos autores^{1,2}.

Acompañando al hallazgo más frecuente de nódulos tiroideos el diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides y en particular el de microcarcinoma de tiroides (MC) ha ido en aumento en las últimas décadas^{2,3-5}.

Entre el 5 y el 24% de los nódulos hallados por ecografía son MC⁶ y hasta en un 36% de las autopsias de pacientes fallecidos por otras causas han hallado microcarcinomas⁷.

De acuerdo a la OMS se define como MC a aquellos carcinoma tiroideos menores o iguales a 1cm siendo en su mayoría de estirpe papilar³.

El MC puede diagnosticarse por el estudio de patología nodular mediante una punción de nódulo sospechoso o en forma diferida o retrospectiva luego de una cirugía por patología paratiroidea o tiroidea benigna.

La importancia clínica de los MC es discutida, en general presenta curso benigno con una

sobrevida del 97% a los 20 años⁹; aunque se han reportado casos de metástasis a distancia e incluso muerte por microcarcinomas^{10, 11,12}.

En los carcinomas tiroideos diferenciados los factores de riesgo de agresividad identificados son la edad mayor a 45 años, el sexo masculino, invasión capsular o vascular, invasión linfoganglionar y metástasis a distancia. La variedad familiar del MC se asocia a un comportamiento más agresivo para algunos autores¹³.

Debido a que el diagnóstico de MC se incrementó es importante describir las características clínicas e histológicas que confieren mayor agresividad para tomar una conducta terapéutica apropiada. En este trabajo informamos nuestra experiencia en el hospital.

Material y Métodos

Pacientes:

Entre 1986 y 2006 en el Servicio de Endocrinología del Complejo Médico Churruca - Visca, de la ciudad de Buenos Aires fueron diagnosticados y tratados 169 pacientes con carcinoma tiroideo.

La distribución por edad y sexo y el tamaño promedio de los nódulos se muestra en la Tabla 1. El tiempo de seguimiento fue de 2 a 20 años. Del total de casos evaluados 36 (21.3%) correspondieron a MC.

Tabla 1. Características Clínicas de los Microcarcinomas Tiroideos diagnosticados entre 1986-2006 en el Complejo Médico PFA Churruca- Visca

	MCT
Número de casos	36 (21,3%)
Mujeres	28 (78%)
Hombres	8 (22%)
Edad promedio \pm DS (años)	45,3 \pm 11,8
Mujeres	46 \pm 11,8
Hombres	40 \pm 11,5
Tamaño promedio \pm DS (cm)	0,59 \pm 0,33

Métodos:

Los pacientes fueron sometidos a tiroidectomía total en 29 casos, 3 near total y 4 subtotal. El estudio histológico fue realizado por los patólogos del mismo centro. Cada una de las piezas quirúrgicas fue procesada con los cortes seriados y sistematizados; la inclusión fue realizada en parafina y teñidas con hematoxilina eosina. En los que tuvieron diagnóstico de MC se analizó sexo, edad al diagnóstico, causa de la cirugía, tamaño tumoral, multicentricidad, bilateralidad, metástasis ganglionar local, invasión cápsula tiroidea, metástasis a distancia y evolución en el tiempo.

Resultados

De los 169 casos de pacientes con cáncer tiroideos operados en un lapso de 20 años el 21,3% eran MC (36/169), 78% mujeres (n=28),

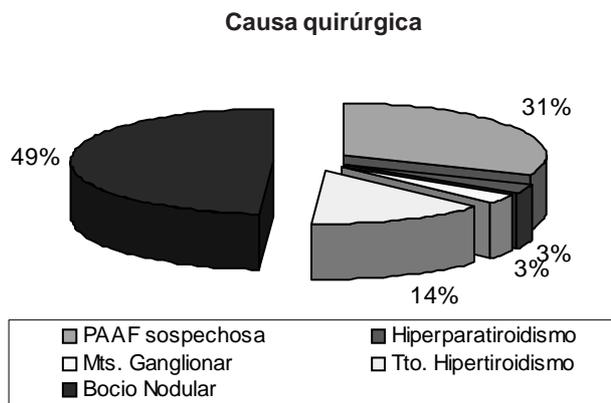
64% mayores de 45 años. El motivo quirúrgico fue bocio nodular 49% (n=18), PAAF sospechosa 31% (n=11), Hipertiroidismo 14% (n=5), metástasis ganglionares 3% (n=1) e hiperparatiroidismo primario 3% (n=1) (Figura 1). El 28% de los MC fueron multicéntricos (n=10), 19% bilaterales (n=7) 16.7% presentaron metástasis ganglionares al diagnóstico (n=6), el 14% presentó invasión capsular (n=5); el 97.3% de los casos (n=35) fue carcinoma papilar de tiroides variante clásica, el 2.7 % (n=1) variante tall cells. El 25% (n=9) estuvo asociado a hipertiroidismo (Tabla 2).

En el tiempo de seguimiento no tuvimos ninguna muerte por el MC, en un paciente se llegó al diagnóstico por la presencia de metástasis mediastinal única quistificada de 10 cm. Sólo un paciente persiste con enfermedad loco-regional a los 2 años de seguimiento.

Tabla 2. Características histopatológicas de los pacientes con microcarcinoma tiroideo

	n=	%
Multicentricidad	10	28%
Bilateralidad	7	19%
Ganglios + al Diagnóstico	6	16,70%
Invasión de Cápsula	5	14%
Asociación a Hipertiroidismo	9	25%

Figura 1: Distribución según causa quirúrgica



Discusión

El carcinoma tiroideo representa la patología neoplásica endócrina más frecuente (1% de todas las neoplasias). La prevalencia ha aumentado en los últimos tiempos por el uso de ecografía y punción biopsia con aguja fina como método de diagnóstico y seguimiento en la patología tiroidea lo que permitió detectar patología maligna en nódulos menores o iguales a 10 mm¹⁴.

tado en los últimos tiempos por el uso de ecografía y punción biopsia con aguja fina como método de diagnóstico y seguimiento en la patología tiroidea lo que permitió detectar patología maligna en nódulos menores o iguales a 10 mm¹⁴.

La significancia clínica del MC es controvertida ya que la mayoría de las series comunican una mortalidad muy baja siendo raramente superiores al 2%^{10, 12, 15}. La presencia de factores de riesgo de comportamiento agresivo, si bien no se correlaciona con mayor mortalidad sí influye en la morbilidad del paciente secundario a tratamientos quirúrgicos extensos y a reintervenciones.

En la búsqueda de criterios pronósticos parece que la inmunohistoquímica y la biología molecular puede a futuro orientarnos en el manejo de aquellos pacientes con mayor agresividad y tomar la conducta terapéutica adecuada según el caso. En nuestra experiencia la prevalencia de MC fue de 21,3% similar a la reportada. No observamos mayor agresividad ni muerte relacionada con el MC.

Si bien es un tumor considerado de buen pronóstico existe un alto porcentaje de pacientes con factores de riesgo de persistencia o recurrencia que deberían tenerse en cuenta al momento de tomar la conducta terapéutica y del seguimiento de los mismos. En nuestro hospital en los pacientes con diagnóstico prequirúrgico el tratamiento que proponemos es tiroidectomía total y radioablación del remanente tiroideo con yodo radiactivo y en aquellos pacientes en que el diagnóstico fue posterior a una lobectomía por patología tiroidea benigna le proponemos la recirugía o en determinados casos de bajo riesgo (tumores de variedad no agresiva unifocales, sin invasión de cápsula tiroidea y sin metástasis ganglionares) realizamos la radioablación del lóbulo con yodo radiactivo.

Bibliografía

- Pearce E, Braverman L. Editorial: Papillary Thyroid Microcarcinoma Outcomes and Implications for Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (8): 3710-3712.
- Mazzaferri EL. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: effect of therapy. *Endocr Pract* 2000, 6: 469-476.
- Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. *Histological Typing of thyroid tumors*. Berlin: Springer, 1988, Vol 11.
- Chow SM, Law SC, Au SK, Mang O, Yau S, Yuen KT; Lau WH. Changes in clinical presentation, management and outcome in 1348 patients with differentiated thyroid carcinoma: experience in a single institute in Hong Kong, 1960-2000. *Clin Oncol* 2003, 15: 329-336.
- Noguchi S. Differentiated thyroid carcinomas in Japan: our experience and review of the literature. *Thyroid Clin Exp* 1998,10: 41-50.
- Schlumberger M, Pacini F. *Thyroid tumors*. Chapter 2: Pathology of thyroid tumors. París, Editions Nucleon, 1999; 33-46.
- Chow SM, Law SCK, Chan JKC, Aun SK, Yau S, Lau WH Papillary microcarcinoma of the thyroid-prognostic significance of lymph node metastases and multifocality. *Cancer* 2003, 98: 31-40.
- Yasuhiro I, Kobayashi K, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Ill- defined edge on ultrasonographic examination can be a marker of aggressive characteristic of papillary thyroid microcarcinoma. *World J Surg* 2005; 29: 1007-1012.
- Fardella C. et al. Características de presentación del microcarcinoma papilar del tiroides. Experiencia retrospectiva de los últimos 12 años *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1305-1310.
- Orsenigo E, Beretta E, Fiacco E, Scaltrini F, Veronesi P, Invernizzi L, Gini P, Fiorina P, DiCarlo V. Management of papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *Eur Jour. Surgical Oncology* 2004 (30) 10; 1104-06.
- Pitoia F, Novelli JL, Herrera CJ, Salvai ME, Ilera V, Loto MG, Roccatagliata G, Misiunas AL, Niepomniszcze H. Similar outcome of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) compared to those between 1 and 2 cm in diameter: Study of 331 cases. *Thyroid (NS)* 2005: 64.
- Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 1992 DEC; 112(6):1139-46.
- Lupoli G. Et al. Familial papillary thyroid Microcarcinoma: a new clinical entity. *The Lancet* 1999; 353: 637-9.
- Kücük N, Tari P, Tokmak E, Aras G. Treatment for microcarcinoma of the thyroid. Clinical experience. *Clin Nucl Med* 2007; 32(4): 279-81.
- Salvatierra J et al. Microcarcinoma Papilar de Tiroides Revisión de 30 casos. *Rev. Española de Patología* 2002, 35, 1: 89-94.

Embriología y ectopias tiroideas

Juan R Cassola Santana¹, Iván Gil Jiménez²

¹ Profesor auxiliar de la Universidad Médica de Cuba.

Profesor consultante en el "Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología".

² Cirujano oncológico.

Miembro del grupo de cirugía endocrina de Hospital clínico quirúrgico "Miguel Enríquez".

Glánd Tir Paratir 2008; (17): 22-27

Resumen

La embriología tiene vínculos frecuentemente olvidados con los procesos malignos del tiroides, generalmente los tumores se desarrollan en la glándula, pero de la misma forma pueden presentarse tumores tiroideos primarios en territorios extratiroideos, se conocen como ectopias. Se clasifican en dos grandes grupos: las ectopias clásicas, que son las que siguen la línea de descenso del tiroides, desde el agujero ciego hasta su localización definitiva en el cuello o hasta el mediastino superior, y las ectopias accesorias, también conocido como tejido tiroideo aberrante, son las que se encuentran fuera de la línea de descenso embriológico del tiroides. Éstas en su variedad de tiroides lateral, plantean el problema de «lesión: cáncer», que en ocasiones puede ser cierto, pero que incluso el tejido tiroideo dentro de un ganglio cervical no necesariamente implica el diagnóstico de cáncer.

Palabras clave: Ectopias tiroideas, cáncer del tiroides, glándula del tiroides.

Summary

Embryology and thyroids ectopies

Embryology is linked with Thyroids malignant process that is frequently forgotten. Tumors are generally developed in the gland, but in the same way primary thyroids tumors can appear in extra thyroids areas, these areas are known as ectopies, and these ectopies are classified into two important groups: Classic ectopies which are the ones that follows the dropping line of the thyroids, from the foramen magnum to its final location in the neck or to the superior mediastinum, and the incidental Ectopies, also known as abnormal thyroid tissue, are the ones that are out of the embryologic dropping line of the thyroids. These Ectopies in their variety of lateral thyroids set out the problem of the «lesion: cancer». That in some occasions it can be true, but even the thyroids tissue inside the cervical ganglion not necessarily entails the cancer diagnosis.

Key words: thyroids ectopies, thyroids cancer, thyroids gland.

Introducción

La tiroides es la glándula endocrina mayor del cuerpo humano, pesa alrededor de 30 gramos, con un flujo sanguíneo de 5 ml/g por minuto. En ella se desarrollan neoplasias a las que el cirujano comúnmente se enfrenta con buenos resultados. Los carcinomas tiroideos diferenciados tienen un comportamiento poco agresivo, no obstante en el debut o en el desa-

rollo de esta enfermedad pueden aparecer metástasis en sitios como pulmón y hueso, y con menos frecuencia en cerebro, hígado y piel¹. De la misma forma pueden presentarse tumores tiroideos primarios, en territorios extratiroideos, éstas conocidas como ectopias, donde se engloban los tejidos tiroideos cuya posición no es la normal, es decir el tejido tiroideo es heterotópico.

Recibido para publicación: 11/03/08

Aceptado: 18/04/08

Correspondencia: Juan R Cassola Santana

e-mail: cassola@infomed.sld.cu ; ivangil@infomed.sld.cu

Las localizaciones de tejido tiroideo ectópico más comunes han sido encontradas en la base de la lengua, región submandibular y ganglios cervicales. El desarrollo de carcinomas tiroideos primarios en sitios ectópicos es raro, teniendo asiento principalmente en quistes tirogloso, tejidos aberrantes laterales cervicales, tiroides lingual y mediastino.

En el último año en el *Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología*, nos hemos enfrentado a tres casos de cáncer del tiroides ectópico, el primero de ellos un joven con una metástasis asentada en un quiste tirogloso; el segundo, una mujer, a la que se le diagnosticó a través de una laringoscopia y biopsia de un nódulo laríngeo, un carcinoma tiroideo y tiroides aparentemente libre de enfermedad; y el último, una mujer, operada de un teratoma ovárico con diagnóstico anatomopatológico de estruma ovárico con glándula libre de enfermedad.

El propósito del presente trabajo es realizar una revisión del tema, para intentar aproximarnos a un problema poco difundido, con el fin de adoptar un criterio diagnóstico y terapéutico correcto y definido sobre la experiencia puntual acumulada.

Embriología

Por la 3^{ra} o 4^{ta} semana de la vida embrionaria, del suelo de la faringe nace un divertículo medio, entre las 1^{ra} y la 2^{da} bolsas branquiales, constituido por una proliferación endodérmica. Esta depresión se conoce como agujero ciego o foramen caecum. Un cordón sólido de células muestra una penetración interior tubular para formar el conducto tirogloso, y se dirige hacia abajo en sentido ventral hasta la faringe, haciendo contacto con el hueso hioides que se está formando. Al llegar a su posición definitiva, a nivel del 3^{er} al 6^{to} anillo traqueal, en la 7^{ma} semana, este conducto tubular se divide en varios cordones celulares para formar el istmo y los lóbulos laterales del tiroides.

El conducto tirogloso por lo regular se degenera en la 8^{va} semana, y en su extremo superior queda como resto el agujero ciego, y en 50% de los casos, el lóbulo piramidal del tiroides (pirámide de Lalouette), en su extremo inferior, localizada más frecuentemente del lado izquierdo. Si el conducto no se degenera por comple-

to aparecen quistes del conducto tirogloso o restos accesorios del tejido tiroides lingual.

Al final de la 10^{ma} semana aparece luz en los folículos, en la 12, coloides y en la 14 se inicia la producción de hormona tiroidea.

La cuarta bolsa faríngea (según otros la quinta) da origen en su región ventral al cuerpo último branquial, el que en la séptima semana queda incluido en la parte superior y media de los lóbulos tiroideos aportando las célula C o para-foliculares, productora de calcitonina y origen del carcinoma medular.

La cápsula de la glándula se forma en esa etapa bastante tardía de la vida fetal, a partir del tejido mesenquimatoso vecino y, en consecuencia, dentro de ella pueden quedar tejidos que no sean estrictamente tiroideos como los de paratiroides².

Clasificación

Las neoplasias del tiroides se pueden asentar en los sitios de ectopias tiroideas, éstas abarcan dos grandes grupos³:

Primer Grupo

Conocido como las *ectopias clásicas*, son las que siguen la línea de descenso del tiroides, desde el agujero ciego hasta su localización definitiva en el cuello o hasta el mediastino superior. Entre las que se encuentran el quiste de conducto tirogloso, tiroides lingual, anomalías en número o tamaño de los lóbulos tiroideos o el istmo, y el lóbulo piramidal.

• **Cáncer tiroideo sobre quiste de conducto tirogloso**

La existencia de tejido tiroideo dentro de un quiste tirogloso varía en el rango de 1-45%. El cáncer de tiroides diagnosticado en un quiste tirogloso (CTG) es un hallazgo infrecuente, cuya prevalencia se estima en menos del 1% de los quistes del conducto tirogloso (QCT) intervenidos⁴.

Se afirma que fueron Brantano en 1911 y Ucherman en 1915 quienes describieron por vez primera los CTG. En 1927, Owen e Ingelby⁵ publican el primer caso. Existen referencias de alrededor de 200 casos en el mundo⁶. Las estimaciones actuales cifran en el 1-3% la incidencia de CTG, siendo la cuarta y quinta décadas de la vida el período de mayor incidencia.

El cáncer papilar representa entre el 75-85% de los tumores registrados⁷, seguido por el mixto papilar/folicular (7%). Se han descrito casos aislados de tumores oncocíticos, e incluso anaplásico⁸. Pero nunca casos de carcinoma medular en el CTG, tanto por su origen embrionario como celular, careciendo de células parafooliculares, puesto que estas últimas provienen del cuerpo último branquial y nunca del tejido tiroideo embrionario. Este hecho parece abogar por la teoría del origen *de novo* de cáncer de tiroides en el conducto tirogloso⁴.

El CTG es un raro hallazgo que debe cumplir, según Granado⁹ en 1978, tres requisitos:

- Identificar el conducto tirogloso y localizar el carcinoma en él o en el quiste.
- Ausencia de cáncer en la glándula tiroides.
- En el estudio histológico la presencia de folículos tiroideos en el conducto tirogloso o en la pared del quiste para confirmar el posible origen neoplásico.

De la misma forma en 1975 Joseph y Komorowski¹⁰ establecieron sus criterios para el diagnóstico del CTG, plantearon que es imprescindible que existan nidos celulares en la pared del quiste en un paciente con glándula tiroidea clínicamente normal, y la existencia de restos del conducto que se diferencian de las metástasis ganglionares quísticas por la naturaleza del epitelio de revestimiento. Si se cumplen estas condiciones, sin evidencia de metástasis cervicales ni invasión tumoral de la pared del quiste, la intervención de Sistrunk suele ser suficiente.

El tratamiento correcto del (CTG) continúa siendo objeto de controversia en el momento actual. El punto a analizar radica hasta dónde se presentan puros los carcinomas del quiste tirogloso, siendo un proceso aislado y de origen en el propio quiste; o de lo contrario se trata de metástasis. La sincronidad con cáncer papilar en carcinomas del quiste tirogloso y glándula tiroidea se puede explicar mejor por la multifocalidad que por los focos metastásicos. Sin embargo, son muchos los que han defendido la vía metastásica local del conducto para el cáncer papilar¹¹.

• **Tiroides lingual**

Como en toda tiroides, la posibilidad de degeneración carcinomatosa está presente. A la

fecha se han reportado alrededor de 30 casos de cáncer en tiroides lingual, siendo el tipo histológico más frecuente el carcinoma folicular.

A diferencia del que se encuentra con mayor frecuencia en el quiste tirogloso, cuyo tipo histológico más frecuente es el carcinoma papilar¹²⁻¹⁴.

El abordaje quirúrgico sería de elección para el cáncer del tiroides lingual, se tendrá en cuenta el tamaño y la localización, además de ubicar la presencia de la glándula tiroidea en su posición normal. El abordaje oral estaría indicado en las lesiones situadas en el dorso lingual, mientras que el abordaje externo (suprahioideo) estaría indicado para los situados dentro del espesor de la lengua y en los infra-linguales.

El inconveniente del abordaje oral es la pobre exposición que proporciona; especialmente en las lesiones de gran tamaño y en caso de producirse complicaciones, la resolución sería más compleja. El abordaje externo, como contraparte proporciona una buena exposición, un mejor control del sangrado en caso de presentarse, pudiendo examinarse las cadenas ganglionares correspondientes¹⁴⁻¹⁵.

Segundo grupo

Las *ectopias accesorias*, también conocidas como tejido tiroideo aberrante, son las que se encuentran fuera de la línea de descenso. Éstos son más complejos, infrecuentes y de difícil explicación. Las podemos agrupar en cuatro categorías³.

- 1) Cervicales de la línea media
- 2) Cervicales laterales
- 3) Nódulos ectópicos intratorácicos
- 4) Otras localizaciones

• **Cervicales de la línea media**

El tejido tiroideo localizado a nivel de la línea media en el cuello fuera de su línea de descenso embriológico, puede encontrarse en posición retrotraqueal, intratraqueal, intralaringe y en esófago cervical. En ocasiones se diagnostican estas neoplasias por sus manifestaciones respiratorias, o en examen del otorrino se encuentran estos nódulos, que al biopsiarlos revelan su verdadera naturaleza¹⁶.

El tiroides intralaringotraqueal es un trastor-

no raro, constituyendo el 7% de todos los tumores intratraqueales¹⁶⁻¹⁷. La incidencia de malignización de este tejido tiroideo ectópico es del 11%. Es la forma de tiroides ectópico que más frecuentemente pasa desapercibido y origina la clínica más severa. Su etiopatogenia no es bien conocida, existiendo dos teorías que tratan de explicar la aparición de tejido tiroideo aberrante en el interior de la luz traqueal: la teoría de la malformación descrita por Von Bruuns¹⁸ en 1878 y enriquecida por Hulten¹⁹ en 1937, en la que defienden la formación embrionaria de tejido tiroideo intratraqueal sin contacto con la porción externa de la glándula; y la teoría invasiva descrita en 1892 por Paltauf²⁰ en la cual esbozó la penetración de tejido tiroideo maduro a través del cartílago traqueal.

Su mayor incidencia se da en mujeres de mediana edad. A nivel intralaringotraqueal la localización más frecuente es la pared postero-lateral izquierda. La existencia de este tejido en la región subglótica y traqueal representa una de las formas más raras y severa de ectopia tiroidea. Clínicamente constituye una causa infrecuente de obstrucción respiratoria alta progresiva, y presenta dificultades diagnósticas y terapéuticas²¹.

En el tratamiento se debe tener en cuenta la edad, tamaño de la lesión, la existencia de tiroides en localización normal y su funcionalidad, presencia de neoplasia tiroidea invasiva, toma ganglionar y el grado de obstrucción de la vía aérea.

• **Cervicales laterales**

Los tiroides laterales de localización cervical, tienen a su vez otras variantes: tejido tiroideo unido a la glándula por una banda de tejido fibroso, tejido tiroideo dentro de ganglios linfáticos, tejido tiroideo ubicados en las vainas carotídeas o yugular, y quistes branquiales laterales.

Shrager en 1906 definió el tiroides aberrante como una masa de tejido con la estructura de glándula tiroides, sea normal o patológica y situado separado del tiroides normal, con el cual no tiene conexión²². Históricamente se consideraba el tejido tiroideo cervical lateral como lesión inevitablemente cancerosa, se conocían como tumores aberrantes laterales, algunos lo atribuían a depósitos de metástasis de un car-

cinoma primario, mientras otros lo definían como tumores primarios aberrantes²³, obligando prácticamente a una disección de las cadenas ganglionares conjuntamente con la glándula. Ya desde 1969 Meyer negó este dogma, al plantear su teoría conceptual de "metástasis benignas"²⁴, describiendo ectopias no cancerosas en región lateral del cuello. Esto se explica porque en el desarrollo embriológico quedaron células que no pudieron fundirse en la línea media con el tejido tiroideo principal y que en la vida extrauterina responden al mismo estímulo hormonal. Más tarde Kozol²⁵, publica una serie con 16 pacientes donde se han encontrado ganglios cervicales con la presencia de tejido tiroideo histológicamente benignos, siendo un hecho esta situación^{26,27}.

Quistes Cervicofaciales Congénitos

Debemos hacer mención a la aparición de tejido tiroideo neoplásico dentro de un quiste branquial, generalmente cuando aparece se debe a metástasis de la glándula dentro del quiste, por lo que se recomienda la búsqueda de focos neoplásico primarios en la glándula tiroidea, o en los ganglios regionales²⁸. No obstante se reportan tumores tiroideos primarios dentro de estos quistes, siendo el carcinoma papilar el más común²⁹⁻³¹. La respuesta a esto se encuentra en el desarrollo embriológico y la posible inclusión, de células de los primordios tiroideos, en los 3º y 4º arcos branquiales, denominados seno cervical, los que dan origen a los quistes branquiales.

• **Nódulos ectópicos intratorácicos**

La presencia de tejido tiroideo en el mediastino es rara, la transformación maligna verdadera de estas ectopias es realmente excepcional. Tal malignidad es diagnosticada en casi su totalidad por el patólogo cuando recibe la pieza extraída por la cirugía. Se han reportado localizaciones en sitios pre-aórtico, pericardio, corazón, pulmón, esofágico, u ocupando algún otro espacio en el mediastino.

Se ha intentado clasificar esta patología teniendo en cuenta el grado de extensión en el tórax del tejido tiroideo: I) mayormente intratorácico, II) parcialmente intratorácico, III) bocio retroesternal³². Para considerar un tejido ectó-

pico intratorácico debe tener requisitos como: tener irrigación de vasos intratorácicos, glándula tiroidea normal o ausente sin historia de cirugía, no tener la glándula tiroidea un proceso patológico similar al tejido ectópico y ausencia de malignidad de la misma³³. De no cumplirse estos requisitos pudiéramos estar en presencia de una extensión retroesternal de un bocio cervical.

Generalmente estos tumores son asintomáticos y su hallazgo suele ser incidental en el transcurso de otras investigaciones, pero en ocasiones, se muestran con síntomas respiratorios, como tos persistente, disnea o hemóptisis. Menos común es la presencia de disfagia o síndrome de la vena cava superior. A diferencia de otros tumores del mediastino, como los timomas, linfomas y teratomas, las pruebas de captación de I¹³¹ o Tc⁹⁹ nos orientan a favor de las ectopias tiroideas. La cirugía es el proceder indicado, siempre teniendo en cuenta la posición del tumor para el modo de abordarlo³⁴.

• Otras localizaciones

Las localizaciones restantes son mucho menos frecuentes que las analizadas previamente, la mayoría son producto de reportes aislados, en sitios como en la silla turca, vesícula biliar, duodeno, glándulas adrenales, región inguinal, diafragma y la más frecuente de éstas, en ovario.

Tiroides ovárico

El *struma ovárico* es un teratoma ovárico formado predominantemente por tejido tiroideo. La mayoría es asintomático, el 5% se acompaña de *hipertiroidismo* y el diagnóstico se realiza postquirúrgicamente. El 5% experimenta cambios malignos como carcinoma papilar, carcinoma folicular o una mezcla de ambos. Aunque los criterios de malignidad se ajustan a los de la glándula tiroidea³⁵.

La aparición de metástasis es un criterio útil pero no obligatorio para el diagnóstico de malignidad, están presentes sólo entre 5-6% de los estrumas de ovario cancerosos. En la mayor parte de los pacientes el tumor se encuentra en la etapa Ia (FIGO-Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia)³⁶. Aun con la metástasis, el pronóstico es excelente. El trata-

miento consiste en la histerectomía radical doble anexectomía, omentectomía total o parcial, con la ablación tiroidea (quirúrgica o yodo radioactivo) seguido por el tratamiento supresivo con tiroxina³⁷.

Bibliografía

1. Ferrer García J C, Merino Torres J F, Ponce Marco J L, Piñón Sellés F: Metástasis poco habituales del carcinoma diferenciado de tiroides An Med Interna, 2002; 19(11): 579-582.
2. Sadler T. lagman: Embriología Médica 5ª edición. 1985.
3. Cassola Santana JR, Gómez Sosa E, Fleites Batista G, Peralta Pérez R: Embriología y cáncer del tiroides. Rev Cubana Oncol, 1992; 2: 123-6.
4. Echenique Elizondo M: Cáncer tiroideo sobre quiste de conducto tirogloso. Cir Esp 2000; 67(6): 567-71.
5. Owen HR, Ingelby H: Carcinoma of the thyroglossal duct. Ann Surg, 1927; 85: 132-6.
6. Sorrenti G, Cavazzuti PP, Zanetti G: Papillary Carcinoma arising in thyroglossal duct cyst: a case report and review of the literature. Acta Otorhinolaryngol Ital, 1995; 15(6): 460-4.
7. García Iyán V, Arzuaga Andersón IV, Álvarez, Alfonso Barrios G, Navarro MC: Carcinoma papilar tiroideo originado en la pared de un quiste tirogloso. Reporte de 1 caso. Rev Cubana Oncol, 2001; 17(2): 124-7.
8. Niussbaum M, Buchwald RP, Ribiover A, Mori K, Litwings J: Anaplastic carcinoma arising from median ectopic thyroid Cancer, 1981; 48: 2724-8.
9. Granado A, Valero M, Rodríguez Pertusa M, Viguer JM, Redondo G, Tiogance A: Cáncer del conducto tirogloso. Acta Chir Catal, 1987; 8: 37-44.
10. Joseph TJ, Komorowsky RA: Thyroglossal duct carcinoma. Hum Pathol, 1975; 6: 717-29.
11. Yoo KSA, Chengazi VU, O'Mara RE: Thyroglossal duct cyst with papillary carcinoma in an 11-year old girl. J Pediatr Surg, 1998; 33: 745-6.
12. Casella A, Pissan R, Navarro C, Llopis P: Papillary carcinoma of the base of the tongue. Clinic case. Minerva Stomatol, 1999; 48(11): 535-8.
13. Basaria S, Westra WH, Cooper DS: Ectopic lingual thyroid masquerading as thyroid cancer metastases. J Clin Endocrinol Metabol, 2001; 86(1): 392-5.
14. Batsakis JG, Naggar AK, Luna MA: Pathology consultation thyroid gland ectopias. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1996; 105: 996-1000.
15. Winslow CP, Weisberger EC: Lingual thyroid and neoplastic change: A review of the literature and description a case. Otolaryngol Head Neck Surg, 1997; 117(6): 321-6.
16. Jiménez V, Ruiz R, Dávila A, Fernández E, Ruiz JM, Pérez JA, Rodríguez G: Tejido tiroideo ectópico intralaríngeo. Presentación de un caso clínico y revisión de la literatura. Acta Otorrinolaringol Esp, 2002; 53: 54-9.

17. Osammor JY, Bulman CH, Blewitt RW, Path FR: Intralaryngotracheal thyroid. *The Journal of Laryngology and Otology*, 1990; 104: 733-736.
18. Vonbruns P: Ueber Kroppfgeschwuelste ind Innern des Kehlopfes Und der Luftroehre und ihrer Entgerung. *Beitr Kun Chir*, 41(1): 1903-1904.
19. Hulten O: Intratracheal struma. *Nordisk Medicinsk Tidskrift*, 1937; 2047-2049.
20. Paltauf FR: Zur Kenntniss der Schilddreusen tumoren im Innern des Kehlkpofs und der Luftroehre. *Beitr Path Anat*, 1892; 11: 71.
21. See Andrew CH, Patel Snehal G, Montgomery PQ, Rhys EvansPH: Intralaryngotracheal thyroid-ectopic thyroid or invasive carcinoma? *The Journal of Laryngology and Otology*, 1998; 112: 673-6.
22. Lazarus JA, Rosenthal A: Lateral Aberrant Thyroid Glands. *Ann Surg*, 1933; 98(6): 1023-9.
23. Agrawal R, Agrawal SR, Gupta DC, Gupta A: Ectopic multinodular goiter. An unusual case. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005; 57: 350-352.
24. Meyer JS, et al.: Microscopically benign thyroid follicles in cervical lymph nodes. *Cancer*, 1969; 24: 302-11.
25. Kozol RA, Geelhoed GW, Flynn SD, Kinder B: Management of ectopic thyroid nodules. *Surgery*, 1993; 114(6): 1103-7.
26. Costanzo M, Caruso LA, Messina DC, Cavallaro A, Palumbo A, Marziani A, Cannizzaro MA: Thyroid microcarcinoma in benign thyroid diseases. *Ann Ital Chir*, 2005; 76(2): 119-22.
27. Maino K, Skelton H, Yeager J, Smith KJ: Benign ectopic thyroid tissue in a cutaneous location: a case report and review. *J Cutan Pathol*, 2004; 31(2): 195-8.
28. Cappellani A, Di Vita M, Zanghi A, Di Stefano B, La Porta D: A case of branchial cyst with an ectopic thyroid papillary carcinoma. *Ann Ital Chir*, 2004; 75(3): 349-51.
29. Balasubramaniam GS, Stillwell RG, Kennedy JT: Papillary carcinoma arising in ectopic thyroid tissue within a branchial cyst. *Pathology*, 1992; 24(3): 214-6.
30. Sidhu S, Lioe TF, Clements B: Thyroid papillary carcinoma in lateral neck cyst: missed primary tumour or ectopic thyroid carcinoma within a branchial cyst? *J Laryngol Otol*, 2000; 114(9): 716-8.
31. Matsumoto K, Watanabe Y, Asano G: Thyroid papillary carcinoma arising in ectopic thyroid tissue within a branchial cleft cyst. *Pathol Int*, 1999; 49(5): 444-6.
32. Hili JL, Mayer G, Carini L, Cantelli G, Modigliani U: Cervico-mediastinal goitre. Analysis of preoperative clinical symptoms. *Minerva Chir*, 1993 31; 48(10): 533-7.
33. Shields TW: Thyroid. In: Pearson FG, Deslauriers J, Ginsberg RJ, eds.; *Thoracic Surgery*. New York: Churchill Livingstone, 1995: 1454-64.
34. Duwe BV, Sterman DH, Musani AI: Tumors of the mediastinum. *Chest*, 2005; 128(4): 2893-909.
35. Dardik RB, Dardik M, Westra W: Malignant struma ovarii: two case reports and a review of the literature. *Gynecol Oncol*, 1999; 73(3): 447-51.
36. Utsunomiya D, Shiraishi S, Kawanaka K: Struma ovarii coexisting with mucinous cystadenoma detected by radioactive iodine. *Clin Nucl Med*, 2003; 28(9): 725-7.
37. Zakhem A, Aftimos G, Kreidy R: Malignant struma ovarii: report of two cases and selected review of the literature. *J Surg Oncol*, 1990; 43(1): 61-5.

Asociación entre hipertiroidismo y patología hepática. Presentación de dos casos y revisión de la literatura

Parodi Roberto¹, Montero Javier¹, Ferretti María Victoria¹, Chiganer Gastón^{1,2}, Lema Silvina¹, Ferrado Martín¹, Egri Natalia¹, Altonaga Mariel², Ferretti Sebastián³, Carlson Damián¹, Greca Alcides¹

¹ 1ª Cátedra de Clínica Médica. Servicio de Clínica Médica.

² Servicio de Endocrinología. ³ Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Facultad de Ciencias Médicas. Hospital Provincial del Centenario. Rosario

Glánd Tir Paratir 2008; (17): 28-33

Resumen

La glándula tiroidea y el hígado mantienen estrechos lazos fisiológicos y por consiguiente patológicos. El aumento del metabolismo basal asociado a la hiperfunción tiroidea produce alteraciones en los parámetros de función hepática que en determinadas circunstancias se hacen clínicamente relevantes. Por otro lado, ambos órganos pueden ser agredidos por fenómenos autoinmunes. Presentamos dos casos en los cuales se observan estas alteraciones. En el primero, una paciente con hipertiroidismo, colestasis e hipertensión pulmonar que se resuelve adecuadamente con tratamiento antitiroideo. En el segundo, una asociación entre hepatitis autoinmune y enfermedad de Graves que requirió tratamiento combinado (antitiroideo e inmunosupresor).

Palabras Clave: hipertiroidismo, hepatitis autoinmune, hipertensión arterial pulmonar.

Summary

Association between hyperthyroidism and liver disease

The liver and the thyroid gland are physiologically and pathologically linked. An increase of basal metabolism associated with hyperthyroidism produces alterations in liver function which becomes clinically relevant in certain circumstances. Besides, both organs can be the target of autoimmune disease. Two illustrative cases are presented. The first one is that of a female patient with hyperthyroidism, cholestasis and pulmonary hypertension that is controlled with antithyroid treatment. The second one is an association of autoimmune hepatitis and Graves disease that required a combined treatment with antithyroid and immunosuppressant drugs.

Key words: hyperthyroidism, liver disease, autoimmune hepatitis

Introducción

El hígado y la glándula tiroidea son dos órganos estrechamente relacionados entre sí tanto desde el punto de vista fisiológico como patológico¹. Las hormonas tiroideas están involucradas en la regulación del metabolismo de todas las células, incluido el hepatocito, y a su vez el hígado es el encargado de la metabolización de las hormonas triyodotironina (T3) y tiroxina (T4), determinando una acción directa sobre la regulación del sistema endocrino^{1,2}.

Se han observado la coexistencia de alteraciones de la función tiroidea (hipo e hipertiroidismo) con procesos hepáticos, que incluyen alteraciones asintomáticas de las enzimas hepáticas, colestasis y hepatitis autoinmune (HAI) entre otros. Los mecanismos fisiopatogénicos son variados involucrando fenómenos de autoinmunidad y estados hipermetabólicos entre los más frecuentes²⁻⁷. Presentamos dos casos de hiperfunción tiroidea y alteraciones hepáticas.

Recibido para publicación: 20/11/07

Aceptado: 03/03/08

Correspondencia: Roberto Parodi

e-mail: reparodi@clinico-unr.com.ar

Caso 1: mujer de 44 años que consulta por ictericia, coluria, hipocolia y prurito de 12 meses de evolución que se exacerba en los últimos 30 días, acompañados de fiebre y dolor en hipocondrio derecho (HD). Antecedentes: diagnóstico de hipertiroidismo hace 10 meses para lo cual realizó tratamiento con metimazol con respuesta parcial y posterior abandono del mismo hace 8 meses.

Examen físico: presión arterial 150/60 mmHg, frecuencia cardíaca 60 latidos/min; exoftalmos, escleras ictericas; ingurgitación yugular 5/6 con colapso parcial, bocio. Examen cardíaco: segundo ruido hiperfonético, soplo sistólico 3/6 polifocal, predominante en foco tricuspídeo. Abdomen levemente doloroso en hipocondrio derecho; edema bimalleolar simétrico. Al ingreso el paciente presentaba el siguiente laboratorio (Tabla 1).

Tabla 1. Laboratorio de ingreso

Hematocrito (%)	26
Tiempo de protrombina (segundos)	17
Tasa de protrombina (%)	55
VES (mm/1ª hora)	70
Bilirrubina total (mg/dl)	27
Bilirrubina directa (mg/dl)	22
ASAT (UI/L)	38
ALAT (UI/L)	17
Fosfatasa alcalina (UI/L)	705
G-GT (UI/L)	28
Tirotrófina (TSH) (μ UI/ml) VN: 0,25-4,2	0.04
T3 (ng/ml) VN: 0,8-2,2 ng/ml	4.59
T4 libre (ng/dl) VN: 0,8-1,8 ng/dl	6

• **Laboratorio inmunológico:** factor reumatoideo (FR), factor antinúcleo (FAN), anticuerpo anti citoplasma de neutrófilos (ANCA), anticuerpos anti-mitocondrial y anti-LKM: negativos. Anticuerpo anti-músculo liso (no actina): positivo; Ac. anti-cardiolipinas IgG e IgM: positivos a bajos títulos. Hipocomplementemia leve (CH50 26 UCH50/ml, C3 115 mg/dl, C4 24 mg/dl) e hiper-gammaglobulinemia policlonal leve. Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea: 2094 UI/ml (valor normal hasta 12 UI/ml).

• **Radiografía de tórax:** arco medio de la arteria pulmonar prominente, dilatación de aurícula derecha, congestión hiliar y redistribución de flujo (Figura 1).

• **Ecocardiograma doppler:** función sistólica de ventrículo izquierdo (VI) deprimida en gra-

do leve; patrón de lleno ventricular izquierdo de carácter restrictivo; válvula pulmonar con flujo conservado; válvula tricuspídea con apertura conservada; jet de reflujo de insuficiencia tricuspídea con una velocidad de pico de 3,4 m/s, y un gradiente transvalvular de 42 mmHg indicativo de hipertensión pulmonar.



Figura 1. Radiografía de tórax

Arco medio de la arteria pulmonar prominente, dilatación auricular derecha, congestión hiliar y redistribución de flujo.

• **Ecografía abdominal:** hígado homogéneo de tamaño normal.

• **TAC de tórax de alta resolución:** sin alteraciones a nivel del parénquima pulmonar.

Evolución: se indica tratamiento con yodo radioactivo I^{131} con franca mejoría clínica con desaparición de la ictericia, el prurito y el dolor abdominal luego de 3 semanas. La dosis terapéutica de I^{131} fue de 15 milicurios. Se indicó una dosis alta de I^{131} con el fin de lograr un mejor y más rápido control de la tirotoxicosis. Se desaconsejó la reinstauración de metimazol dado el antecedente de intolerancia digestiva sumado a que por su edad y patología de base tendría mayor posibilidad de presentar hepatotoxicidad por el fármaco.

Luego de 6 semanas de tratamiento, gradiente: transvalvular tricuspídeo por ecocardiograma doppler : 34 mmHg. Laboratorio control (Tabla 2).

Actualmente en tratamiento sustitutivo con levotiroxina por hipotiroidismo post dosis terapéutica de yodo.

Tabla 2. Laboratorio control

• bilirrubina total	0.86 mg/dl
• ASAT	23 UI/l
• ALAT	10 UI/l
• fosfatasa alcalina	672 UI/l
• G-GT	93 UI/l

Caso 2: mujer de 27 años consulta por ictericia, artralgias y pérdida de peso de 6 meses de evolución.

Examen físico: taquicardia, conjuntivas pálidas, escleras subictéricas, exoftalmos bilateral simétrico, bocio homogéneo con soplo cervical; soplo mitral sistólico de 4/6; hepatomegalia leve; temblor fino posicional distal de manos (Figuras 2 y 3).

El laboratorio de inicio es el siguiente (Tabla 3).

Tabla 3. Laboratorio de inicio

Hemoglobinemia (g/dl)	9,7
Láctico dehidrogenasa (UI/l)	686
Colinesterasa sérica (UI/l)	3016
Bilirrubina total (mg/dl)	1,58
ASAT (UI/L)	718
ALAT (UI/L)	438
Fosfatasa alcalina (UI/L)	735
G-GT (UI/L)	203
Tirotrófina (TSH) (VN: 0.25-4.20 µUI/ml)	< 0.005
T3 (VN: 0.8-2 ug/ml)	5.98
T4 libre (VN: 5.1-14.1 ug/dl)	24.86



Figura 2. Glándula tiroides aumentada de tamaño en forma difusa, sin nódulos palpables.



Figura 3. Exoftalmos

• **Laboratorio inmunológico:** FAN: negativo, FR: positivo, título de 1/40, Ac anti-LKM: positivo 1/80, Ac antimitocondriales: positivo, título 1/40, Ac. Antimicrosomal: positivo, título 1/100, Ac anti-receptor de TSH: positivo. Ac anti-ADN, FAN, Ac. Antitiroglobulina y Ac. Antiadrenales: negativos. Proteinograma por electroforesis sérico: discreto aumento policlonal de Igs, C3: 115 mg/dl, C4: 24 mg/dl y CH50: 26 UCH50/ml.

• **Serologías VIH, VHB y VHC:** no reactivos.

• **Ecografía tiroides:** aumento de tamaño homogéneo de ambos lóbulos y del istmo.

• **Ecografía abdominal y renal:** normal.

Evolución: se realiza *biopsia hepática* que informa distorsión de la arquitectura trabéculo-lobulillar por la presencia de puentes fibrosos porta-porta y lobulillares, asociado a fibrosis pericelular; infiltrado inflamatorio crónico de linfocitos y plasmocitos con ruptura focal de la limitante; cuerpos de apoptosis en la interfase y hepatocitos de citoplasmas balonizados con

sustancia hialina amorfa; los hepatocitos muestran macro y binucleación con anisocitosis; actividad necro-inflamatoria lobular e hipertrofia de células de Kupffer.

Se indica tratamiento con propranolol, metimazol, prednisona y azatioprina con mejoría del cuadro.

Discusión

La compleja relación que existe entre el funcionamiento de la glándula tiroides y el hígado en condiciones fisiológicas explica en parte las alteraciones que se suscitan cuando alguno de ellos padece una enfermedad¹⁻⁴. En otras situaciones, ambos constituyen "órganos blanco" de una patología autoinmune o de enfermedades neoplásicas e infiltrativas^{6,7-9}.

En el hipertiroidismo, las alteraciones de las pruebas de función hepática, ya sea hipertransaminasemia, aumento de fosfatasa alcalina y bilirrubina y/o prolongación de los tiempos de coagulación, son manifestaciones comunes, variando el porcentaje de afectación entre un 40 y 90%^{2,3,6}. El estado hipermetabólico produce un aumento en la demanda hepática de oxígeno que no se acompaña de un aumento adecuado del flujo hepático. Esto lleva a que las áreas centrolobulillares (zona 3) se encuentren en condiciones de hipoxia y consecuentemente se produzca la injuria hepatocitaria responsable de las alteraciones encontradas en las pruebas de laboratorio^{2,6}. Esta situación puede empeorar ante la aparición de insuficiencia cardíaca descompensada, circunstancia que deteriora la oxigenación hepática por disminución del flujo arterial, congestión venosa y disminución de la saturación de oxígeno debido a un bajo volumen minuto cardíaco pudiendo producirse incluso, insuficiencia hepática⁷.

La **primera paciente** presenta hipertiroidismo asociado a hiperbilirrubinemia y prurito (colestasis). La hiperbilirrubinemia en pacientes con hipertiroidismo es un hallazgo infrecuente (5%) y suele aparecer en el contexto de complicaciones como infecciones e insuficiencia cardíaca (IC), o durante una crisis tiorotóxica^{2,6}. Comúnmente predomina la forma conjugada, si bien se han descrito casos en los cuales la forma indirecta prevalece. En el hipertiroidismo se

han demostrado también alteraciones en la producción de ácidos biliares^{6,8,9}.

Ante la presencia de hiperbilirrubinemia en un paciente con hipertiroidismo leve o no complicado, debe sospecharse alguna enfermedad hepática coexistente ya que la tirotoxicosis puede agravar un defecto del metabolismo de la bilirrubina, más aún si predomina la forma indirecta (como suele ocurrir en la enfermedad de Gilbert)^{2,6}. Debe remarcar, sin embargo, que existen algunos casos publicados de ictericia importante (entre 10 y 20 veces el valor de bilirrubinemia normal) e hipertiroidismo leve donde no se han podido demostrar alteraciones y que han mejorado con el tratamiento antitiroideo⁸⁻¹⁰. En este caso, existen hallazgos clínicos, radiológicos y ecocardiográficos compatibles con insuficiencia cardíaca que podrían justificar la presencia de las alteraciones hepáticas.

Si bien es reconocida la hepatotoxicidad del metimazol, las alteraciones del laboratorio hepático son previas a la instauración del tratamiento con este fármaco, por lo que la relación cronológica permite alejarlo como causa. Las tionamidas pueden asociarse con hepatotoxicidad en un 1%^{11,12}. Se describe la posibilidad de exacerbación por tionamidas de colestasis hepática¹³. Hasta el 2002 se publicaron 30 casos de hepatotoxicidad por tionamidas, 19 por colestasis. Los médicos debemos estar advertidos de que las tionamidas pueden asociarse con hepatotoxicidad. La mayor edad y altas dosis son factores de riesgo para daño colestásico. La toxicidad por metimazol es más común en mayores de 40 años. La mayoría de los efectos hepatotóxicos ocurren en los primeros meses de tratamiento¹¹⁻¹⁴.

Un aspecto llamativo es la presencia hipertensión pulmonar arterial (HTPa). La asociación entre hipertiroidismo e HTPa ha sido descrita¹⁵⁻²⁰. Los mecanismos patogénicos propuestos para explicar esta combinación son varios, por un lado la presencia de un proceso de autoinmunidad asociado a daño o disfunción endotelial, por otro lado el estado hiperdinámico del hipertiroidismo y el aumento del metabolismo de sustancias vasodilatadoras pulmonares^{16,17,18}. Podría especularse que la HTPa, favoreció el desarrollo de congestión hepática situación que mejoró con el tratamiento antitiroideo.

La resolución de la sintomatología y de las alteraciones de laboratorio con I¹³¹ avalan la hipótesis de la influencia del hipertiroidismo en el desarrollo de la afección en la primera paciente.

El **segundo caso** se interpretó como hipertiroidismo asociado a un patrón de daño predominantemente hepatocelular. La hipertransaminasemia en los trastornos de la función tiroidea suele ser leve o moderada. Aparecen entre el 27 y 37% de los pacientes con hipertiroidismo, predominando generalmente la alanina aminotransferasa sobre la aspartato aminotransferasa. El aumento de fosfatasa alcalina es común (64%) pero no siempre responde a un origen hepático. Para confirmarlo, es necesario determinar la gamma-glutamiltanspeptidasa que se halla elevada en el 17% de los casos^{2,3,6}.

Si bien las alteraciones del laboratorio hepático podrían ser secundarias a tirotoxicosis, no son esperables valores tan elevados de transaminasas, lo que motivó a considerar otro mecanismo fisiopatológico más allá del hipermetabolismo, como responsable de la afección hepática. Surge así la sospecha de un daño autoinmune compartido. El hígado y la glándula tiroidea pueden ser órganos de choque de la actividad inmunológica^{3,5,21-24}. Este caso presenta evidencias claras de esta situación. La presencia de hipertransaminasemia, hipergammaglobulinemia, anticuerpos anti-LKM e infiltrado inflamatorio de linfocitos y plasmocitos con ruptura focal de la limitante son las claves diagnósticas de hepatitis autoinmune tipo 2. Por otro lado, la detección de signos clínicos de hipertiroidismo (pérdida de peso, taquicardia, temblor distal) y su perfil hormonal, asociado a bocio difuso, oftalmopatía y anticuerpos antirreceptor de TSH hacen diagnóstico de enfermedad de Graves-Basedow.

La asociación entre enfermedad de Graves-Basedow y hepatitis autoinmune se encuentra descrita, pero no suele ser común²¹⁻²⁵. Constituye expresión de una actividad inmunológica excesiva que requiere adoptar dos frentes terapéuticos: tratamiento antitiroideo con drogas (metimazol, no propiltiouracilo por su potencial efecto hepatotóxico) o I¹³¹, e inmunosupresor.

El objetivo de esta publicación es enfatizar la interesante asociación entre el hipertiroidismo y

las alteraciones hepáticas, la cual reconoce varios mecanismos fisiopatológicos involucrados y distintas formas de presentación clínica.

Así, debe considerarse al hipertiroidismo entre las causas de alteraciones hepáticas no explicadas.

Bibliografía

1. Farwell AP, Braverman LE. Capítulo 56: Fármacos tiroideos y antitiroideos. En: *Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman -Gilman. 9ª edición.* McGraw-Hill interamericana Editores, S.A. Méjico (1996). 1469-1496.
2. DeGroot, Leslie J. Chapter 10. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis, sitio web Thyroid Disease Manager www.thyroidmanager.org (consulta: 13 de mayo de 2007).
3. Malik R Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *Q J Med* 2002; 95: 559-569.
4. Huang MJ, Liaw YF. Clinical association between thyroid and liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10: 344-50.
5. Jenkins RC, Weetman AP. Disease associations with autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 2002 Nov; 12(11): 977-88.
6. Youssef WI, Mullen KD. The liver in other (nondiabetic) endocrine disorders. *Clin Liver Dis* 6 (2002) 879-889.
7. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. The liver in heart failure. *Clin Liver Dis* 6 2002; 947-967.
8. McCarthy M, McNair A. Cholestatic jaundice associated with hyperthyroidism in the absence of heart failure. *CME Gastroenterology* 2001; 4(2): 69-71.
9. Majeed M, Babu A. Cholestasis Secondary to Hyperthyroidism Made Worse by Methimazole. *Am J Med Sci* 2006;332(1): 51-53.
10. Mozo Herrera G, Fernández González MJ, Salgado Blanco J. Hipertiroidismo, ictericia e hipertensión pulmonar. *An Med Interna* 2001; 18 (5): 262-264.
11. Coopers DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 352: 905.
12. Woeber KA. Methimazole-induced hepatotoxicity. *Endocr Pract* 2002;8(3):222-224.
13. Majeed M, Babu A. Cholestasis Secondary to hyperthyroidism Made Worse by Methimazole. *Am J Med Sci* 2006; 332(1): 51-53.
14. Vitug AC, Goldman JM. Hepatotoxicity from antithyroid drugs. *Horm Res* 1985; 21(4): 229-234.
15. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary Arterial Hipertensión. *N Engl J Med* 2004; 351: 1655-65.
16. Viran SS, Mendoza CE, Ferreira AC, Marchena E. Graves' Disease and Pulmonary Hypertension. *Tex Heart Inst J* 2003; 30: 314-5
17. Nakchbandi IA, Wirth JA, Inzucchi SE. Pulmonary Hipertensión Caused by Graves' Thyrotoxicosis. *Chest* 1999; 116: 1483-1485.
18. Arroliga AC, Dweik RA, Rafanan AL, et al. Primary Pulmonary Hypertension and Thyroid Disease. *Chest* 2000; 118: 1224-1225.
19. Armigliato M, Paolini R, Aggio S, et al. Hyperthyroi-

- dism as a Cause of Pulmonary Arterial Hypertension: A Prospective Study *Angiology* 2006; 57; 600.
20. J. Moraza, C. Esteban, M. Aburto, et al. Normalización de las cifras de presión en la arteria pulmonar tras tratamiento efectivo de la enfermedad de Graves. *Arch Bronconeumol* 2003; 39(1): 45-7.
 21. Davidson A., Diamond B. *Advances in Immunology: Autoimmune Diseases*. *N Engl J Med* 2001; 345: 340-350.
 22. Krawitt, EL. Autoimmune Hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 54-66.
 23. Nobili V, Liaskos C, Luigi G, Guidi R, Francalanci P, Marcellini M. Autoimmune Thyroiditis Associated with Autoimmune Hepatitis. *Thyroid*. Oct 2005, Vol. 15, No. 10: 1193-1195.
 24. Cui B, Abe M, Hidata S. Autoimmune Hepatitis Associated with Graves' Disease. *Int. Med.* 2003. 42: 331-335.
 25. Inoue K, Kajima T, Anaka E. A Case of Graves' Disease Associated with Autoimmune Hepatitis and Mixed Connective Tissue Disease. *Endocrine Journal*. 1999. 46:173-177.

Linfoma primario de tiroides: diagnóstico en dos casos clínicos

Gastón Chiganer, Laura Moloeznik, Erika Nebel, Silvana Quiroga, María Susana Olguín, Oscar Brunás, Sandra Sarancone, Marta Alarcón, Marcela González García y José Luis Novelli.
Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli". Rosario

Glánd Tir Paratir 2008; (17): 34-38

Resumen

El linfoma primario de tiroides es una patología poco frecuente, que continúa generando dificultades en el diagnóstico. Actualmente, dado el avance en el conocimiento citopatológico y las técnicas de inmunohistoquímica aumentó considerablemente la capacidad de diagnóstico de los mismos. El linfoma primario de tiroides, dado su polimorfismo debería ser considerado en el diagnóstico diferencial de pacientes con bocio de rápido crecimiento. Se presentan dos casos clínicos con formas clínicas disímiles. El primero, con un tumor con invasión extratiroidea se diagnosticó con una punción histológica con aguja gruesa y examen inmunohistoquímico. El segundo, se diagnosticó por el estudio diferido de la pieza quirúrgica de un bocio multinodular.

Palabras clave: linfoma de tiroides, diagnóstico, anatomía patológica, inmunohistoquímica

Summary

Primary thyroid lymphoma: The diagnosis in two clinical cases

Primary thyroid lymphoma is a rare disease that continues to produce diagnostic and therapeutic difficulties. Because of new immunocytochemical staining techniques and increased cytopathologic knowledge, our ability to diagnose thyroid lymphoma has improved drastically over the past decade. Primary thyroid lymphoma says its polymorphism should be considered in all patients with a rapidly enlarging goiter. We report two clinical cases with different forms of presentation. The first, with a tumor with extrathyroid extension one diagnosed with a histological puncture with large bore needle biopsy and immunohistochemical examination. The second was diagnosed by the study deferred from the surgical piece of a multinodular goiter.

Key words: primary thyroid lymphoma, diagnosis, pathology, immunohistochemical

Introducción

El linfoma primario de tiroides (LPT) es una entidad poco frecuente, representando sólo un 2 a 5% de todas las neoplasias malignas de tiroides y de 1 a 2,5% de todos los linfomas¹. El LPT incluye un amplio espectro de subtipos histológicos². La mayoría de los LPT corresponden a linfoma no-Hodgkin de células B³.

La glándula tiroides no contiene tejido linfoide nativo. El tejido linfoide intratiroideo aparece en varias condiciones patológicas, la más evidente es en el curso de patología tiroidea autoinmune, como es el caso de la tiroiditis crónica de Hashimoto⁴. Un porcentaje significativo de

los LPT asientan sobre una tiroiditis autoinmune de base⁵.

En este trabajo se revisó la base de datos con registro de los pacientes intervenidos quirúrgicamente en el Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli" por patología tiroidea desde marzo de 1980 hasta Marzo de 2008. Se registraron 2 casos de LPT sobre 1716 pacientes operados (0.1%).

Caso clínico 1

Paciente varón de 48 años que consulta por tumoración tiroidea de consistencia dura, de rápido crecimiento, mayor del lado izquierdo que

produce desviación de la tráquea. TAC: tumoración en región cervical anterior que se extiende hasta la laringe y extensión posterior hasta la columna vertebral. Laboratorio de función tiroidea: normal con anticuerpos antitiroideos negativos. Se le realiza punción aspirativa con aguja fina (PAAF) del lóbulo izquierdo: cuadro citológico de estirpe maligno. Se solicita punción biopsia con aguja gruesa, a los fines de la evaluación histológica e inmunohistoquímica. Se informa: infiltración de glándula tiroidea por linfoma difuso no Hodgkin B, con predominio de células grandes. En base al diagnóstico obtenido y a la extensión neoplásica a tejidos peritiroideos, se efectúa tratamiento quimioterápico.

Caso clínico 2

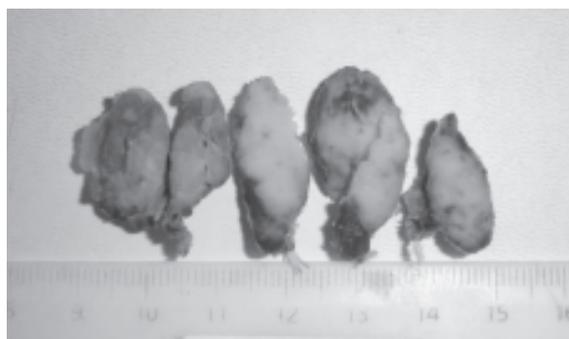
Paciente mujer de 67 años que consulta por bocio multinodular. Ecografía de tiroides muestra lóbulo derecho de 32 x 13 mm con un nódulo de 23 mm y lóbulo izquierdo de 38 x 17 mm con dos nódulos de 8 y 18 mm. Ecografía doppler color que muestra dos nódulos en el lóbulo derecho de 13 y 24 mm de diámetro, destacando circulación periférica y escasa central y un nódulo sólido en el lóbulo izquierdo de 20 mm de diámetro con igual patrón de irrigación. Se realizó una PAAF, la cual fue informada como negativa para células neoplásicas, compatible con tiroiditis (estudio citológico realizado en otro Centro). Laboratorio de función tiroidea: normal y anticuerpos antitiroideos negativos. La paciente se trata quirúrgicamente con el diagnóstico de bocio multinodular; se realiza tiroidectomía total. La anatomía patológica con inmunomarcación informa: extenso compromiso tiroideo por linfoma B, de células grandes, de alto grado, asociado sobre tiroiditis crónica preexistente. La inmu-nomarcación informa: linfoma tiroideo. Se completa la evaluación con TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis: negativa.

Macroscopía

Caso clínico 1: espécimen correspondiente a un cilindro biópsico de 2 cm de longitud y 0,2 cm de diámetro, el cual se incluye en su totalidad para estudio histológico.

Caso clínico 2: pieza de tiroidectomía total,

mide 7 x 3 x 2 cm. La superficie externa es irregular, con aisladas adherencias fibrosas. Al corte, el tejido es denso y blanco-grisáceo, de consistencia duro-elástica, con aisladas zonas nodulares mal definidas.



Caso clínico 2: Pieza de tiroidectomía total

Microscopía

La microscopía coincide en ambos especímenes (caso 1 y 2). El tejido glandular muestra extensa infiltración difusa de células atípicas. Las mismas exhiben núcleos mayormente grandes, marcadamente pleomorfos, con cromatina en grumos irregulares, nucleolos conspicuos y mitosis atípicas, situados en citoplasmas de límites mal definidos y tinte antófilo (Figuras 1-2).

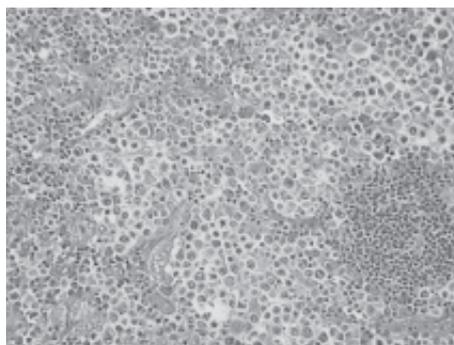


Figura 1. HE x 100

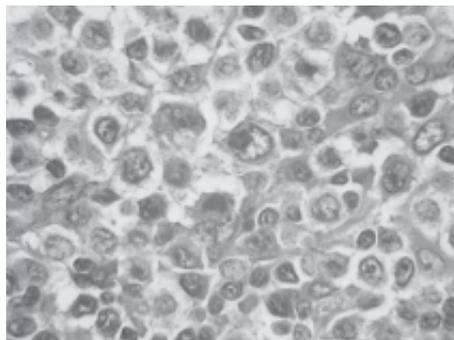


Figura 2. HE x 400

Inmunohistoquímica

Se evidencia Antígeno Común Leucocitario (ACL) positivo, CD20 (L26) positivo, CD3 negativo, Ki67 positivo en un 80% de las células, y negatividad para CD3, CD5 y CD10 (Figuras 3-6).

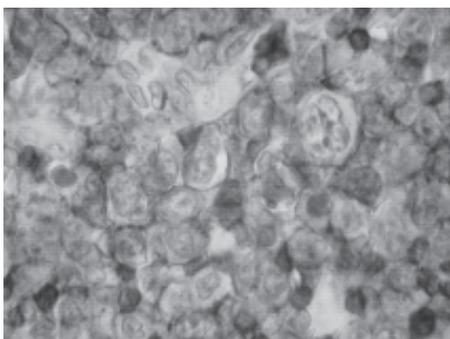


Figura 3. ACL (positivo)

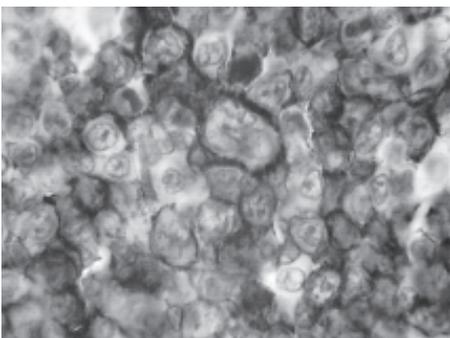


Figura 4. CD 20 (L26) (positivo)

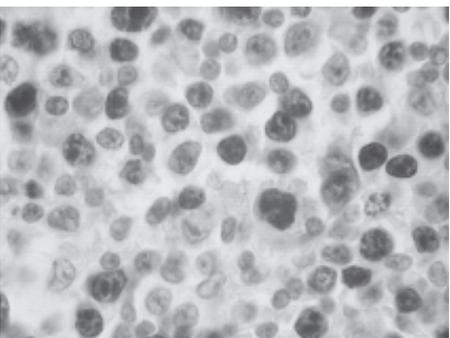


Figura 5. Ki 67 (positivo) en el 80% de las células

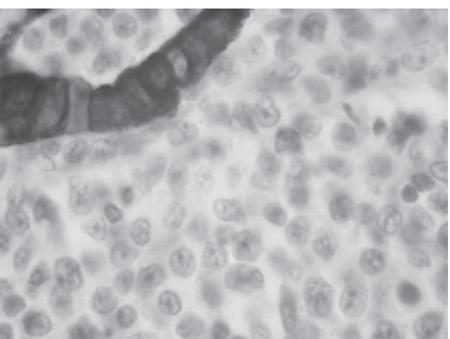


Figura 6. Keratina (negativo)

Diagnóstico

Ambos casos corresponden a linfoma B de células grandes, de alto grado, uno de ellos asociado a tiroiditis crónica de Hashimoto.

Discusión

Los casos clínicos descritos corresponden a un hombre y una mujer respectivamente. La literatura muestra una relación 4/1 a favor de las mujeres⁶, no pudiendo evaluar la significancia estadística debido al bajo número de casos. La edad de presentación reportada es entre 65 y 75 años⁷, algo mayor que en nuestros pacientes.

El patrón histopatológico encontrado, linfoma de células B, corresponde a la variedad más frecuentemente descrita⁸. Ocasionalmente se ha reportado algún caso de linfoma de células T, sobre todo en áreas endémicas para HTLV-1⁹. Del 60% al 80% son linfomas B de células grandes de alto grado, considerándose su origen en el centro folicular. El siguiente subtipo en frecuencia es el linfoma extranodal de la zona marginal asociado a mucosa (MALT)¹⁰.

En uno de los casos el LPT se asoció con tiroiditis autoinmune preexistente, lo que está presente en alrededor del 50% de los casos, siendo el único factor de riesgo conocido¹¹. Dentro de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto, el riesgo de desarrollar un linfoma tiroideo es 60 veces más frecuente que en los pacientes sin tiroiditis. Por consiguiente, la frecuencia de LPT parece ser más elevada en áreas con alta prevalencia de tiroiditis¹².

La forma clínica de presentación fue diferente en ambos casos. En el primero, como un bocio de consistencia dura, adherido a los tejidos peritiroideos, fijo, de rápido crecimiento, hecho descrito en más del 90% de los casos reportados. Muchos pacientes tienen signos o síntomas de compresión traqueal, esofágica o de otras estructuras del cuello, lo que ocasiona disnea, disfagia, estridor, dolor y edema facial¹³. Estos síntomas comienzan a manifestarse habitualmente algunos meses antes del diagnóstico, aunque en muchos existe una larga historia de bocio asociado a hipotiroidismo previo. Ocasionalmente se presenta como el segundo caso, es decir, como nódulos tiroideos de lento crecimiento.

En el laboratorio no se encuentra ninguna alteración específica para el diagnóstico¹⁴. Algunos pacientes se encuentran hipotiroideos y muchos presentan anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina positivos, indicativos de tiroiditis de Hashimoto¹⁵. En nuestros casos, ambos se presentaron eutiroideos y con anticuerpos negativos.

Los LPT no pueden distinguirse de los carcinomas ni de las tiroiditis por los métodos por imágenes; sin embargo estos estudios ayudan a evaluar la extensión de la enfermedad, planificar la terapéutica y monitorear la respuesta al tratamiento¹⁶. La ecografía y la punción aspirativa son los estudios utilizados para evaluar un tumor de tiroides. En nuestro caso, la ecografía permitió demostrar la presencia de nódulos tiroideos con circulación central y periférica, mientras que la tomografía mostró la gran masa cervical.

La PAAF realizada en el segundo caso clínico (bocio multinodular) no aportó un informe de malignidad (se realizó en otro Centro). El diagnóstico fue confirmado con el estudio de la anatomía patológica diferida de la pieza de tiroidectomía total. En el otro caso, el paciente presentaba un tumor extenso, en éste la punción histológica con aguja gruesa sirvió para hacer el diagnóstico.

El diagnóstico de LPT puede ser sugestivo tras la PAAF, realizada ante sospecha de malignidad. Sin embargo, para su confirmación y categorización debe obtenerse suficiente material histológico. La punción con aguja gruesa o la biopsia excisional, en los casos en que no pueden resecarse por tiroidectomía total, son necesarias a fin de obtener suficiente material para el diagnóstico histológico definitivo, con la complementación de la inmunohistoquímica¹⁷.

En nuestros pacientes la presencia, en el estudio inmunohistoquímico de Antígeno Común Leucocitario (ACL) positivo, CD20 (L26) positivo, CD3 negativo, Ki67 positivo en un 80% de las células, y negatividad para CD3, CD5 y CD10 permitió arribar al diagnóstico.

El tratamiento quirúrgico (tiroidectomía total) es de utilidad ante cuadros compresivos, especialmente ante el compromiso de la vía aérea. Existe poca evidencia del beneficio quirúr-

gico en pacientes con LPT en estadios avanzados¹⁸.

En nuestros casos se completó el tratamiento con quimioterapia, realizado por los oncólogos clínicos según protocolo para linfoma B de células grandes, de alto grado, primitivo de tiroides.

Conclusión

El LPT es una patología de baja frecuencia; en nuestro caso, menos del 1% (0.1%). Sin embargo, debería ser considerado en el diagnóstico diferencial de pacientes con bocio difuso o nodular de rápido crecimiento.

La PAAF preoperatoria no es suficiente para diagnóstico de LPT. Es necesario obtener material histológico y realizar estudios de inmunohistoquímica para su confirmación y clasificación. En nuestros casos se obtuvieron a través de una punción histológica con aguja gruesa y con la pieza quirúrgica posterior a una tiroidectomía total.

Bibliografía

1. Doria R, Jekel JF, Cooper DL. Thyroid lymphoma. The case for combined modality therapy. *Cancer* 1994; 73: 200-6.
2. Compagno J, Oertel JE. Malignant lymphoma and other lymphoproliferative disorders of the thyroid gland. A clinicopathologic study of 245 cases. *Am J Clin Pathol* 1980; 74: 1-11.
3. Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, Bijwaard KE, Heffess CS, Abbondanzo SL. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 623-39.
4. Ansell SM, Grant CS, Habermann TM. Primary thyroid lymphoma. *Semin Oncol* 1999; 26: 316-23.
5. Matsuzuka F, Miyauchi A, Katayama S, et al. Clinical aspects of primary thyroid lymphoma: diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. *Thyroid* 1993; 3: 93-9.
6. Pedersen, RK, Pedersen, NT. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: A population based study. *Histopathology* 1996; 28: 25-32.
7. Skarsgard, ED, Connors, JM, Robins, RE. A current analysis of primary lymphoma of the thyroid. *Arch Surg* 1991; 126: 1199-1204.
8. Logue, JP, Hale, RJ, Stewart, AL, et al. Primary malignant lymphoma of the thyroid: A clinico-pathological analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 929-33.
9. Ohsawa, M, Noguchi, S, Aozasa, K. Immunologic type of thyroid lymphoma in an adult T-cell leukemia

- endemic area in Japan. *Leuk Lymphoma* 1995; 17: 341-4.
10. Tsang, RW, Gospodarowicz, MK, Sutcliffe, SB, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: Prognostic factors and treatment outcome. The Princess Margaret Hospital Lymphoma Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 599-604.
 11. Holm, LE, Blomgren, H, Lowhagen, T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985; 312: 601-4.
 12. Hyjek, E, Isaacson, PG. Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 1988; 19: 1315-26.
 13. Faulkner, A, Maguire, P. Teaching ward nurses to monitor cancer patients. *Clin Oncol* 1984; 10: 383-9.
 14. Junor, EJ, Paul, J, Reed, NS. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18: 313-21.
 15. Mazzaferri, EL, Oertel, YC. Primary malignant thyroid lymphoma and related lymphoproliferative disorders. En: *Endocrine tumors*, Mazzaferri, EL, Samaan NA eds. Boston; Blackwell Scientific, 1993: 348-350.
 16. Podoloff, DA. Is there a place for routine surveillance using sonography, CT, or MR imaging for early detection (notably lymphoma) of patients affected by Hashimoto's thyroiditis? *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167:1337-8.
 17. Cha C, Chen H, Westra W, Udelsman R. Primary Thyroid Lymphoma: can the diagnosis be made solely by fine-needle aspiration? *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 298-302.
 18. Pyke, CM, Grant, CS, Haberman, TM, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid: is more than biopsy necessary? *World J Surg* 1992; 16: 604-9.

Agradecimiento: Dr. Ariel Sánchez

Metástasis en tejido fibroadiposo de un cáncer primario de quiste tirogloso a 23 años de su diagnóstico inicial

Mariel Altonaga¹, Aníbal Rodríguez Pecora¹, Graciela Bessone¹, Leonardo Demaría², Héctor Di Giorno²

¹Servicio de Endocrinología del Hospital Provincial del Centenario.

²Servicio de Cirugía, Sección Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Provincial del Centenario. Rosario, Argentina.

Glánd Tir Paratir 2008; (17): 39-42

Resumen

Se presenta el caso de un paciente de 54 años de edad que consultó en octubre de 2006 por tumoración de 2 cm a nivel de la inserción esternal del esternocleidomastoideo izquierdo. Como antecedente de jerarquía, había tenido 23 años atrás una operación de Sistrunk por quiste tirogloso. Por diagnóstico anatomopatológico de carcinoma papilar de quiste tirogloso, se le efectuó ulterior tiroidectomía total sin identificar focos neoplásicos y se le administraron dos dosis terapéuticas de I^{131} . Tres barridos de cuerpo entero con I^{131} posteriores fueron negativos. Entre los exámenes complementarios actuales se destacan: tiroglobulina mayor de 300 ng/ml; barrido de cuerpo entero con I^{131} negativo; punción aspirativa con aguja fina: negativa para células neoplásicas. La tumoración fue extirpada en marzo de 2007. La anatomía patológica informó metástasis libre en tejido fibroadiposo de cáncer papilar tiroideo. La aparición de carcinoma en el quiste del conducto tirogloso es sumamente rara, menos del 1% de los casos. Se han publicado alrededor de 250 casos en la literatura internacional.

Palabras clave: quiste tirogloso; cáncer papilar de tiroides; enfermedad metastásica

Summary

Metastasis in fibroadipose tissue of a papillary thyroid cancer originated in a thyroglossal cyst, 23 years after the original diagnosis

A 54-year-old male patient presented in October 2006 with a 2 cm lump near the sternal insertion of the left sterno-cleido-mastoid muscle. He had been operated on 23 years ago to remove a thyroglossal cyst. The pathological study informed differentiated thyroid cancer (papillary), and a total thyroidectomy was performed. The thyroid gland did not contain foci of papillary cancer. Two therapeutic doses of I^{131} were administered, and three whole body scans (WBS) during follow-up were negative. In the evaluation done in October 2006, serum thyroglobulin was elevated (>300 ng/ml), WBS was negative, and the fine needle aspiration cytology was negative for malignant cells. The cervical tumor was surgically removed in March 2007. It was found to be a metastasis of papillary thyroid cancer in fibroadipose tissue. Carcinomas in thyroglossal cysts are extremely rare (less than 1% of cases). There are around 250 case reports in the literature.

Key words: thyroglossal cysts; papillary thyroid cancer; metastatic disease

Se presenta el caso de un paciente de 54 años de edad con metástasis libre en tejido fibroadiposo de cáncer papilar primario de quiste del conducto tirogloso a 23 años del diagnóstico.

Caso clínico

El paciente es un varón de 54 años de edad. Consultó por primera vez al Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Provincial del Centenario en octubre de 2006 por presentar una tumoración de alrededor de 2 cm en la in-

Recibido para publicación: 28/11/07

Aceptado: 09/03/08

Correspondencia: Mariel Altonaga

e-mail: marielaltonaga@infovia.com.ar

serción esternal del esternocleidomastoideo izquierdo que había notado hacía 6 meses.

Examen físico: se palpaba tumoración dura en dicha localización. Como antecedente de jeraarquía el paciente refería haber presentado quiste tirogloso por lo que fue sometido a operación de Sistrunk en otra institución en septiembre de 1983, hace 23 años. Debido a los hallazgos histopatológicos de carcinoma papilífero tiroideo desarrollado en la pared del quiste tirogloso, con focos de infiltración de todo el espesor parietal, fue sometido a tiroidectomía total en octubre de 1983 sin identificar focos neoplásicos. Recibió dos dosis terapéuticas de I^{131} (se desconoce dosis) en 1983 y 1985. A posteriori tres barridos de cuerpo entero con I^{131} fueron negativos (en 1986, 1988 y 1990). No se cuenta con dosajes de tiroglobulina. Estaba medicado con 200 $\mu\text{g}/\text{día}$ de levotiroxina al momento de la consulta.

Exámenes complementarios: la ecografía de partes blandas (setiembre de 2006) informó "Masa ocupante de espacio en región cervical izquierda en proyección de la tumoración palpable, de características mixtas, predominantemente sólida, sumamente heterogénea, con algunas áreas focales líquidas, que presenta vasos tortuosos en su interior con dimensiones de 22 x 24 mm. No se identifican adenopatías láaterocervicales". La punción aspirativa con aguja fina fue negativa para células neoplásicas.

Tiroglobulina sérica: mayor a 300 ng/ml. Anticuerpos antimicrosomales y antitiroglobulina negativos (método: aglutinación de partículas de gelatina).

Barrido de cuerpo entero con 2 milicurios de I^{131} : no se detectó concentración del trazador en proyección del nódulo cervical en estudio, ni en el resto del organismo que pudiese sugerir la presencia de tejido tiroideo captante. En marzo de 2007 fue intervenido quirúrgicamente (Figuras 1-2). Se le extirpó una tumoración de 3,5 x 3,0 cm, cuyo informe anatomopatológico fue: "Metástasis libre en tejido fibroadiposo de carcinoma papilar altamente compatible con origen tiroideo. No se identifican ganglios linfáti-

cos. El estudio de márgenes demuestra que focalmente existe contacto con la lesión".

Análisis mayo de 2007

- Anticuerpos antitiroglobulina: negativos.
- TSH: 98 $\mu\text{UI}/\text{ml}$.
- Tiroglobulina estimulada: 0,67 ng/ml. Recibió dosis terapéutica de 200 milicurios de I^{131} en mayo de 2007, con barrido de cuerpo entero a los 7 días, no definiéndose acúmulos focales anormales que pudiesen sugerir la presencia de tejido tiroideo. Actualmente en tratamiento con levotiroxina, 150 $\mu\text{g}/\text{día}$.



Figura 1. Exéresis quirúrgica de la metástasis en tejidos blandos del cuello.



Figura 2. Metástasis en tejidos blandos. Microscopía. Pieza quirúrgica seccionada

Consideraciones

Durante la embriogénesis las células que van a constituir la tiroides migran desde la base de la lengua hasta la base anterior del cuello a tra-

vés del conducto tirogloso. Éste se forma a partir de la 4ª semana de la vida embrionaria y se oblitera entre la 8ª y la 10ª semana. El quiste del conducto tirogloso es una anomalía congénita resultado de la retención del tracto epitelial entre la tiroides, el *foramen coecum* y el piso de la faringe. Estos remanentes embriológicos se encuentran presentes en el 7% de los adultos. Está revestido internamente por epitelio columnar ciliado, que evoluciona hacia un epitelio cuboide capaz de sufrir metaplasia escamosa y contener tejido tiroideo ectópico en el 5 al 62% de los casos¹. Los quistes del conducto tirogloso se ubican a lo largo del trayecto entre el vértice de la V lingual y la ubicación definitiva de la glándula tiroides sobre los 2º y 3º anillos traqueales¹. Son más frecuentes en la infancia y la adolescencia, con igual distribución entre los sexos. Constituyen el 70% de los quistes cervicales en la infancia. Más del 50% se presentan en niños menores de 10 años. Ante un quiste del conducto tirogloso corresponde efectuar un examen físico exhaustivo, ecografía del cuello, punción aspirativa con aguja fina y de ser necesario tomografía axial computada. Los carcinomas del quiste tirogloso son raros (1-2%)^{2,3}. Los primeros casos fueron descritos por Brantano en 1911⁴ y Uchermann en 1915⁵. Hasta el año 2006 fueron publicados alrededor de 250 casos en la literatura internacional^{6,7}. La incidencia en mujeres es levemente superior a la observada en hombres⁸. Si bien se han informado casos entre los 6 y 75 años de edad⁹, son más frecuentes entre los 40 y 60 años⁷. La causa de la transformación maligna es desconocida. Se origina del tejido tiroideo que constituye esta lesión. Se sospechará una lesión maligna ante la presencia de un tumor sólido, adenopatías cervicales asociadas, disfagia y/o disfonía. Es aconsejable la exéresis de todos los quistes del conducto tirogloso en adultos⁸. La ecografía es de fácil realización, inocua, de bajo costo y permite evaluar simultáneamente la tiroides, el quiste del conducto tirogloso y las cadenas ganglionares cervicales. La punción aspirativa con aguja fina del quiste tirogloso bajo guía ecográfica es un método de baja sensibilidad, con un alto porcentaje de falsos negativos (hasta el 44%). Contribuyen a ello la localización del tumor en una sola área de la

pared del quiste, su pequeño tamaño, si se trata de un nódulo mural o calcificación, así como la hipocelularidad del aspirado por dilución con el contenido del quiste. La tomografía axial computada puede brindar datos de sospecha de malignidad como gran tamaño, multilobulación y la presencia de calcificaciones. El tratamiento quirúrgico del quiste tirogloso es la extirpación con la técnica de Sistrunk, que consiste en resear el quiste y el conducto con la parte media del hueso hioides con disección ascendente hasta el conducto lingual y en forma descendente hasta descubrir la pirámide de Lalouette. Para el diagnóstico de carcinoma primario de quiste tirogloso se debe encontrar epitelio ductal al lado del tejido carcinomatoso, siendo obviamente normal la glándula tiroides. La mayoría de los diagnósticos son brindados por el examen patológico de la pieza operatoria. En relación a los tipos histológicos el más frecuente es el carcinoma papilar (75-85%)¹⁰. Le siguen: carcinoma mixto papilar-folicular 7%; carcinoma de células escamosas o epidermoide 5% (peor pronóstico); carcinoma folicular 1%; carcinoma anaplásico menos del 1%. También se han descrito carcinoma aislado de células de Hürthle; carcinoma mixto papilar/escamoso y medular⁴. Los tumores localizados cerca del *foramen caecum* tienden a ser carcinomas de células escamosas, mientras que los ubicados más abajo suelen ser carcinomas papilares⁹. En presencia de carcinoma no existe consenso respecto a la necesidad de tiroidectomía total, dosis terapéutica de I¹³¹ y tratamiento con levotiroxina. El tumor suele crecer lentamente y permanece circunscripto por un largo período, e incluso con metástasis la mayoría de las muertes obedecen a otras causas. La invasión directa del hueso hioides ocurre en el 30%. Las metástasis en ganglios cervicales ocurre en el 7% contra el 87% observado en el carcinoma de tiroides. El pronóstico es favorable y semejante al del cáncer papilar de tiroides⁹. La mortalidad es baja, menor del 2% a los 5 años⁶. Algunos autores sugieren la tiroidectomía total cuando el carcinoma del quiste tirogloso es mayor de 1 cm o cuando la invasión está más allá de la pared del quiste. Otros autores sugieren asociar la tiroidectomía total como tratamiento complementario en el carcinoma del quiste

tirogloso dada la prevalencia hallada de focos de carcinoma intratiroideo (11-25%)⁴ asumiendo que el carcinoma puede ser multifocal y puede existir invasión linfática de la tiroides¹¹, también para facilitar la ablación con I¹³¹ y con el fin de optimizar el seguimiento posterior con determinaciones de tiroglobulina como marcador tumoral¹² y de barridos de cuerpo entero con I¹³¹ con fines diagnósticos y terapéuticos¹. Las metástasis cervicales también deben ser reseca- das. El riesgo de recurrencias y metástasis regionales es bajo, de alrededor del 2 al 7%⁴, inferior al cáncer papilar de tiroides. La presencia de metástasis a distancia es menor del 2%. Boswell y col. han informado que sobre un total de 108 pacientes, dos de ellos presentaron metástasis a distancia en pulmón e hígado¹³. El carcinoma epidermoide tiene peor pronóstico y se recomienda en estos casos radioterapia postoperatoria.

El interés de este caso es que se trata de un varón (los carcinomas suelen ser más frecuentes en mujeres), con diagnóstico inicial a los 30 años de edad (más frecuentes entre los 40 y 60 años) que fue sometido a operación de Sistrunk, tiroidectomía total complementaria y dosis ablativa con I¹³¹ y que presenta metástasis libre en tejido fibroadiposo a 23 años del diagnóstico primario.

Bibliografía

1. Storani M E, Vázquez A, Alcaraz G: Carcinoma tiroideo en quiste tirogloso: estudio multicéntrico: reporte de 22 casos. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2005; 42: 51-53.
2. Kazemi M, Assadi M, Kazemi AA, Ghazvini LA: Primary papillary carcinoma in a thyroglossal duct cyst. *Hell J Nucl Med* 2006; 9: 241-247.
3. Zivaljevic V, Bozic V: Papillary carcinoma in a thyroglossal duct cyst. *Acta Chir Belg* 2006; 106: 252-253.
4. Vegas Y, Goubaira J E, Perfetti W, Scarton López J, López J G, Mora V: Cáncer papilar primario en quiste del conducto tirogloso: A propósito de un caso. *Rev Venez Oncol* 2006; 18: 49-53.
5. Montero García C, Keituqwa Yañez T, Alvarez Domínguez J, Marqués Rebollo L, Blasco Huelva A: Carcinoma papilar sobre quiste de conducto tirogloso. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2001; 52: 75-78.
6. Cannizaro MA, Costanzo M, Fiorenza G, Cavallaro A, Galasso M G, Arcerito M C, Marziani A, Cannizaro M T, Veroux M: Papillary carcinoma in an isthmic thyroglossal duct cyst: clinical considerations. *Chir Ital* 2006; 58: 105-111.
7. Tan G C, Shiran M S, Swaminathan M, Phang K S, Clarence-Ko CH, Jeevanan J. Papillary carcinoma of the thyroglossal duct cyst in 15- year- old girl. *Int J Ped Otorhinol Extra* 2007; 2: 72-75.
8. García Iyán V, Arzuaga Anderson I, Alvarez Navarro M del C, Alfonso Barrios G: Carcinoma papilar tiroideo originado en la pared de un quiste tirogloso. Reporte de un caso. *Rev Cubana Oncol* 2001; 17: 124-127.
9. Herter NT: Quistes, fístulas y neoplasias del conducto tirogloso. En: Novelli JL, Sánchez A (eds) *Patología Quirúrgica de la Glándula Tiroides*. Rosario; UNR Editora, 1997. Pp 35-43.
10. Srinivasan R, Ranjini K, Vadhiraja B M: Primary papillary carcinoma of the thyroglossal duct cyst- a case report. *Indian J Pathol Microbiol* 2005; 48: 228-230.
11. Falvo L, Giacomelli L, Vanni B, Marzolio A, Guerriero G, De Antoni E: Papillary thyroid carcinoma in thyroglossal duct cyst: case report and literature review. *Int Surg*, 2006; 91: 141-146.
12. Echenique Elizondo M. Cáncer tiroideo sobre quiste de conducto tirogloso. *Cirugía Esp* 2000; 67: 567-571.
13. Boswell WC, Zoller M, Williams JS, Lord SA, Check W. Thyroglossal duct carcinoma. *Am Surg* 1994; 60: 650-655.

Instrucciones para los autores

La revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides" publica (en español, portugués o inglés) trabajos originales, artículos de revisión, reportes de casos clínicos y cartas al editor, relacionados con los aspectos clínicos, epidemiológicos y básicos afín con las glándulas tiroides y paratiroides y patologías asociadas.

Los manuscritos deben prepararse de acuerdo a los Requerimientos Uniformes para el Envío de Manuscritos a Revistas Biomédicas desarrollados por el Comité Internacional de Editores de Revista Médicas (N Engl J Med 1997; 336:309-315).

El envío del manuscrito implica que éste es un trabajo que no ha sido publicado (excepto en forma de resumen) y que no será enviado a ninguna otra revista. Los manuscritos aceptados serán propiedad de la revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides" y no podrán ser publicados (ni completos, ni parcialmente) en ninguna otra parte sin consentimiento escrito del editor.

Los artículos son sometidos a revisión de árbitros experimentados anónimos. Los manuscritos originales recibidos no serán devueltos. El autor principal debe guardar una copia completa.

Los manuscritos inadecuadamente preparados serán regresados al autor sin revisión.

Preparación de manuscritos

- Envíe dos copias completas escritas a doble espacio con márgenes de 2.5 cm en papel tamaño carta (21.5 x 28 cm). El texto también deberá ser enviado en formato electrónico en disco de 3.5 pulgadas, o bien en disco zip o en disco compacto. El disco deberá tener una etiqueta en la que especifique el nombre del archivo, el procesador empleado (word, word perfect, word de microsoft, etcétera, así como la versión utilizada).

- Presente el manuscrito iniciando cada componente en una página separada:

- (1) Página del título,
- (2) Resúmenes,
- (3) Texto del artículo (Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones),
- (4) Referencias,
- (5) Cuadros,
- (6) Leyenda de las figuras.

- Anexe fotocopia a página completa de cada una de las figuras al final de cada manuscrito.

- Ponga el número de página en la esquina superior derecha de cada página.

- Cite referencias, cuadros y figuras consecutivamente y conforme aparezcan en el texto.

- Carta del Primer autor de transferencia de derechos a la Revista. También deberá confirmar que tienen el permiso escrito de todas las personas a las que se ofrezca reconocimiento y sean mencionadas en el artículo.

1) **Página de Título**

- Título. Límite: 120 caracteres. No utilizar abreviaturas.

- Título corto (para cornisa). Límite: 45 caracteres.

- Autores. Incluya los primeros nombres de todos los autores, así como el nombre y la localización del departamento o institución donde se efectuó el trabajo.

- Abreviaturas. Ponga en orden alfabético las abreviaturas no convencionales utilizadas en el manuscrito.

- Correspondencia. Incluya dirección, teléfono, número de fax y correo electrónico del autor responsable.

2) **Resúmenes**

- Límite: 200 palabras. Organícelo de acuerdo a: antecedentes, métodos, resultados y conclusiones. Al elaborar el resumen, no utilice abreviaturas ni cite referencias.

- En español e inglés (Incluir título del artículo en inglés).

- Palabras clave: en español e inglés.

3) **Texto**

- Describa las guías éticas seguidas para los estudios realizados en humanos o animales. Cite la aprobación de los comités institucionales de investigación y ética.

- Describa los métodos estadísticos utilizados.

- Identifique drogas y químicos utilizados por su nombre genérico.

4) **Referencias**

- Cite las referencias de acuerdo al orden de aparición en el texto, utilizando números arábigos entre paréntesis.

- Las comunicaciones personales y datos aún no publicados, cítelos directamente en el texto. No los numere ni los incluya en la lista de referencias.

- Las abreviaturas de las publicaciones deben ser las oficiales y estar de acuerdo a las utilizadas en el Index Medicus.

- Artículo (ponga todos los autores), ejemplo:

Gramática L, Martinessi M, Verasay G, Bono D, Mercado Luna A: "Tratamiento quirúrgico del Hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica" Rev Argent Cirug, 2002; 82(5-6): 241-247.

- Libro, ejemplo:

Novelli JL, Piazza MV, Sánchez A: "Patología Quirúrgica de la Glándula Tiroides". Rosario, UNR Editora, 1997.

- Artículo en libro, ejemplo:

Tavares M: "Carcinoma paratiroideo". En: Novelli JL, Sánchez A eds. Paratiroides. Rosario; UNR Editora, 2000:147-150.

5) **Cuadros**

- A doble espacio, cada uno en hoja separada.

- Numerarlos de acuerdo a su orden de aparición en el texto.

- El número y título del cuadro aparecen arriba del mismo y las notas explicatorias abajo de éste.

6) **Leyendas de las figuras**

- A doble espacio y numeradas de acuerdo a su orden de aparición.

- Provea suficiente información para permitir la interpretación de la figura sin necesidad de referirse al texto.

7) **Figuras**

- Envíe tres juegos de fotografías de alta calidad o generadas en impresora láser, cada juego en sobre separado. Deben tener dimensiones adecuadas para su publicación (tamaño postal). Idealmente, las fotografías deberán ser enviadas en impresión en color.

- Anexe un juego de fotocopias de las figuras con cada copia del manuscrito.

- Identifique cada figura en el apellido del primer autor, número de la figura y flecha indicando la parte superior. Escriba estos datos sobre etiquetas autoadhesivas y péguelas después en la parte posterior de cada figura.

- Las fotografías en las que aparecen pacientes identificables deberán acompañarse de permiso escrito para publicación otorgado por el paciente. De no ser posible contar con este permiso, una parte del rostro de los pacientes deberá ser tapada sobre la fotografía.

- En el caso de que las figuras estén procesadas en archivo electrónico deberán incluirse en un disco distinto al que incluye el texto. Las imágenes deberán estar digitalizadas en formato JPG (JPEG), sin compresión y en resolución mayor o igual a 150 ppp.

- Dirija los manuscritos a:

Dr. José Luis Novelli
Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli"
Av. Pellegrini 1085
2000 Rosario - Argentina

• **Transferencia de Derechos de Autor**

Título del artículo:

Autor(es):

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado es trabajo original y que no ha sido previamente publicado. También manifiestan que, en caso de ser aceptado para publicación en la revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides", los derechos de autor serán transferidos al editor de la misma.

.....
.....
.....

Nombre y firma de todos los autores

GLÁNDULAS TIROIDES Y PARATIROIDES
Órgano de difusión del Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli"

Diseño Gráfico Integral

UNR EDITORA

Editorial de la Universidad Nacional de Rosario
Secretaría de Extensión Universitaria

Urquiza 2050 - (S2000AOB) Rosario - Santa Fe - República Argentina
Edición de 2.000 ejemplares
Agosto 2008

Ficha de suscripción a la revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides"
<i>Apellido y Nombres:</i>
<i>Especialidad:</i>
<i>Título académico o cargo:</i>
<i>Dirección:</i>
<i>Teléfono:</i>
<i>e-mail:</i>
Enviar datos a: Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli" - Avda. Pellegrini 1085 - (2000) Rosario - Argentina, www.centrodetiroides.com.ar / novelli@novelli.com.ar

Ficha de suscripción a la revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides"
<i>Apellido y Nombres:</i>
<i>Especialidad:</i>
<i>Título académico o cargo:</i>
<i>Dirección:</i>
<i>Teléfono:</i>
<i>e-mail:</i>
Enviar datos a: Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli" - Avda. Pellegrini 1085 - (2000) Rosario - Argentina, www.centrodetiroides.com.ar / novelli@novelli.com.ar

Ficha de suscripción a la revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides"
<i>Apellido y Nombres:</i>
<i>Especialidad:</i>
<i>Título académico o cargo:</i>
<i>Dirección:</i>
<i>Teléfono:</i>
<i>e-mail:</i>
Enviar datos a: Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli" - Avda. Pellegrini 1085 - (2000) Rosario - Argentina, www.centrodetiroides.com.ar / novelli@novelli.com.ar



**EDITORIAL DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO**
Secretaría de extensión universitaria

URQUIZA 2050 - S2000AOB - ROSARIO
ARGENTINA
www.unr.edu.ar
editora@sede.unr.edu.ar