

PATOLOGÍA TIROIDEA COMPENDIO

**Instituto de Patología de la Tiroides
Dr. Héctor Perinetti
Departamento de Cirugía
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Cuyo
2000**

**Edición electrónica: Laboratorio de
Multimedios-Facultad de Ciencias Médicas
UNCuyo**



[PROLOGO](#)

[AUTORES](#)

[INDICE](#)

**H.A. PERINETTI
C.G. BORREMANS
EDITORES**

PROLOGO A LA TERCERA EDICIÓN

El éxito alcanzado en las dos ediciones anteriores como material didáctico, nos ha llevado a esta tercera. En esta hemos mantenido los criterios de presentar en forma concisa y actualizada los contenidos de las patologías prevalentes. Las lecturas sugeridas se limitan a aquellas fundamentales y de fácil acceso para el estudiante. Sus destinatarios son los alumnos del ciclo clínico de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo.

La demanda nos ha demostrado que también son útiles para el médico no especializado ya que le permiten una rápida actualización.

Agradecemos la colaboración a los Profesores de otras Cátedras y Universidades que han aportado su experiencia a esta obra. Mención especial corresponde a la colaboración, que nos enorgullece, del Profesor Emérito de Medicina Experimental del Instituto de Tecnología de Massachusetts y la Universidad de Harvard, Dr. John B. Stanbury, pionero en el descubrimiento de los errores congénitos del metabolismo de la hormona tiroidea. Más allá de redactar el capítulo en forma amena y profunda, muestra cómo, aún en uno de los centros de investigación más avanzados del mundo, son la observación clínica y el espíritu inquisitivo los que llevan al avance de los conocimientos.

Dr. Héctor A. Perinetti

PROLOGO

AUTORES

INDICE

PORTADA

AUTORES

Borremans, Carlos G.	Docente Instituto de Patología de la Tiroides. *
Brisoli, Jorge L.	Docente Instituto de Patología de la Tiroides. *
Glatstein, Telma	Directora de curso Bases de la Enfermedad. **
Liñan, Mariano L.	Docente Instituto de Patología de la Tiroides. *
Mayorga, Luis	Profesor Instituto de Biología Molecular. *
Mistelli, Ivonne	Profesora Titular Cátedra de Oftalmología. *
Mir, Carlos	Docente Cátedra de Oftalmología. *
Nacif Nora, Jorge	Ex Docente Instituto de Patología de la Tiroides. *
Perinetti, Héctor A.	Profesor Director Instituto de Patología de la Tiroides. *
Pusiol, Eduardo	Docente Instituto de Patología de la Tiroides. *
Silvestri, Raúl E.	Docente Instituto de Patología de la Tiroides. *
Stanbury, J.B.	Profesor Emérito de Medicina Experimental, Instituto de Tecnología de Massachusetts. ***
Zangheri, Eudaldo. O	Profesor Cátedra de Fisopatología.*

* Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo

** Facultad de Ciencias Médicas, Universidad del Aconcagua

*** Universidad de Harvard, Massachusetts, EEUU.

[PROLOGO](#)

[AUTORES](#)

[INDICE](#)

[PORTADA](#)

INDICE

Capítulo 1	Embriología y anomalías del desarrollo Perinetti, H.A.; Borremans, C.G
Capítulo 2	Anatomía e histología Borremans, C.G.; Perinetti, H.A.; Glatstein, T.
Capítulo 3	Fisiología Zangheri, E.O.; Perinetti, H.A.;
Capítulo 4	Examen Físico Borremans, C.G.; Perinetti, H.A.
Capítulo 5	Exámenes complementarios Brisoli, J.L.; Pusiol, E.; Perinetti, H.A.
Capítulo 6	Hipertiroidismo o tirotoxicosis Perinetti, H.A.; Liñan, J.M.
Capítulo 7	Exoftalmía endocrina Mistelli, I.; Perinetti, H.A.; Mir, C.
Capítulo 8	Hipotiroidismo Perinetti, H.A.; Borremans, C.G;
Capítulo 9	Crisis o tormenta tirotóxica y coma mixede matoso o hipotiroideo Brisoli, J.L.; Silvestri; R.E.; Perinetti, H.A.
Capítulo 10	Bocio Endémico Perinetti, H.A.
Capítulo 11	Nódulo Tiroideo Perinetti, H.A.; Borremans, C.G.
Capítulo 12	Neoplasias tiroideas Perinetti, H.A.; Gitstein, T.; Mayorga, L.; Pusiol
Capítulo 13	Errores congénitos del metabolismo del sistema tiroideo Stanbury, J.B.
Capítulo 14	Tiroiditis Nacif N. J.; Perinetti, H.A.
Capítulo 15	Trabajos publicados por el Instituto de Patología Tiroidea

[PROLOGO](#)

[AUTORES](#)

[INDICE](#)

[PORTADA](#)



EMBRIOLOGÍA Y ANOMALÍAS DEL DESARROLLO

Perinetti, H.A.
Borremans, C.G.

EMBRIOLOGÍA

El primordio tiroideo aparece en el embrión en la 3a a 4a. semana, como una depresión del piso faríngeo, ubicada entre la 1a.y 2a. bolsas faríngeas, constituido por una proliferación endodérmica. Esta depresión se reconoce en el adulto como el agujero ciego (foramen caecum) de la base de la lengua ubicada en el vértice de la V lingual. El primordio forma un divertículo que rápidamente se bilocula (final de la 4a. semana) y desciende permaneciendo unido a la faringe por un conducto (conducto tirogloso). En su descenso toma contacto con el hueso hioides que se está formando. Dependiendo de la relación en el espacio y el tiempo entre ambas estructuras, el conducto pasará por adelante, a través o por detrás del hioides, hecho importante para entender el porqué de la necesidad de extirpar el hueso hioides en la cirugía del conducto tirogloso (operación de Sistrunk). En la 7a. semana alcanza su situación definitiva a nivel del 3er. a 6o.anillo traqueal, formando los esbozos de los lóbulos tiroideos.

Durante el descenso el conducto pierde la luz y se atrofia a la 8a. semana, en el 45 % de los casos la parte distal del mismo persiste unido a la glándula, constituyendo la pirámide de Lalouette.

Al final de la 10a. semana aparece luz en los folículos, en la 12 coloide, y en la 14 se inicia la producción de hormona tiroidea.

La 4a. bolsa faríngea (según otros la 5a. ya que en el ser humano su diferenciación es difícil) da origen en su región ventral al cuerpo último branquial, el que en la 7a. semana queda incluido en la parte superior y media de los lóbulos tiroideos, aportando las células C o parafoliculares productoras de calcitonina y origen del carcinoma medular. Según estudios recientes estos esbozos laterales, originados en el cuerpo último branquial,

serían más importantes y aportarían también células foliculares.

ANOMALÍAS DEL DESARROLLO

1. Atireosis: Ausencia de esbozo tiroideo.
2. Tiroides ectópica: Trastornos del descenso.
3. Remanentes del conducto tirogloso.

1. ATIREOSIS

Se debe a la ausencia de esbozo tiroideo. Sería la causa más frecuente de hipotiroidismo congénito, se presenta uno cada 3000 a 4000 nacimientos. El diagnóstico útil para el enfermo solo se puede hacer con el dosaje de TSH a las 72 hs. del nacimiento. (ver hipotiroidismo congénito).

2. TIROIDES ECTÓPICA

Se debe a trastornos en el descenso del esbozo tiroideo por: a) defecto: tiroides lingual, tiroides supra o infrahiodea, o b) exceso: tiroides periaórtica, pericárdica o diafragmática, en este caso el esbozo es arrastrado en exceso por el primordio cardíaco. Es el único tejido tiroideo que posee el individuo y puede sufrir los mismos procesos patológicos que el tejido normotópico.

Clínica:

Por defecto: se presentan como una tumoración redondeada ubicada en la línea media o muy próxima a ella; si no apareció en la infancia lo suele hacer en la pubertad o durante los embarazos. La tiroides lingual se ubica en las adyacencias del foramen caecum, los síntomas dependen del tamaño, pudiendo provocar disfonía, disfagia y disnea, se observa una masa redondeada ubicada en la base de la lengua.

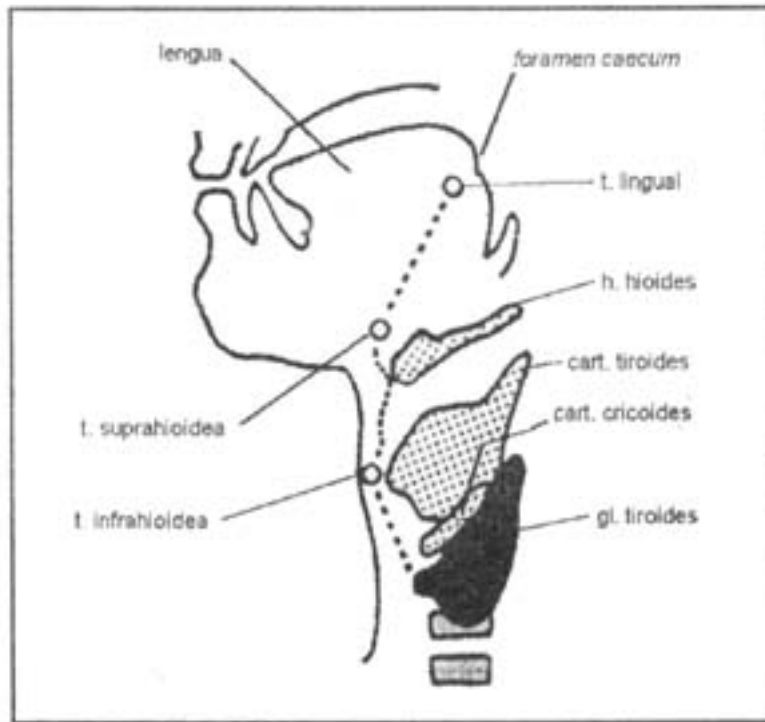
Por exceso: si la ectopía es intratorácica, la mayoría de las veces pasa desapercibida durante la vida, pero puede expresarse como un hallazgo en la radiografía de tórax. Habitualmente provocan hipotiroidismo.

Diagnóstico:

Se sospecha ante una tumoración redondeada de la base de la lengua o de la línea media del cuello. La centellografía es mandatoria, para conocer si la tumoración es tiroidea o no y si es el único tejido tiroideo que posee el individuo, ya que su extirpación llevará inadvertidamente al hipotiroidismo, lo que es más grave en niños. La punción biopsia con aguja fina confirma la naturaleza tiroidea de tumoración y su posible patología, pero no indica si es el único tejido tiroideo.

Tratamiento:

Si es el único tejido tiroideo y no provoca síntomas, el tratamiento debe ser supresivo con hormona tiroidea. Si el lingual, provoca síntomas y no responde al tratamiento supresivo, se debe extirpar, y transplantar, seccionado en rebanadas el tejido e implantándolo en la pared abdominal.



Ectopia tiroidea

3. REMANENTES DEL CONDUCTO TIROGLOSO

El revestimiento interno del conducto está constituido por epitelio columnar simple, escamoso o ciliado transicional y tiroideo. Por defecto de su involución pueden: a) persistir total o parcialmente el conducto, o b) quedar en su trayecto restos de tejido tiroideo, el que se acompaña de una glándula normotópica.

3.a. Persistencia del conducto tirogloso

Clínica:

Más frecuente en la infancia, pero puede presentarse a cualquier edad. En general, simultáneamente con un proceso infeccioso orofaríngeo aparece una tumoración inflamatoria, ubicada en la línea media desde el foramen caecum hasta el istmo tiroideo, más frecuentemente a nivel del hioides. Se desplaza con la deglución y característicamente al hacer protruir la lengua.

Superado el proceso inflamatorio queda una tumoración renitente. El cuadro suele repetirse y puede drenar al exterior espontánea o quirúrgicamente, quedando constituida una fístula (la fístula tiroglosa primaria es excepcional, ya que el esbozo tiroideo y el conducto tirogloso no se conectan con el ectodermo). Una vez superado el proceso infeccioso drena un líquido mucoso.

Tratamiento:

Es la extirpación quirúrgica del trayecto, incluyendo el cuerpo del hioides y hasta el foramen caecum (operación de Sistrunk).

3.b.Remanente de tejido tiroideo en el trayecto del conducto

Clínica:

El defecto más común lo constituye la pirámide de Laloutte; en nuestra experiencia la encontramos en el 45%, (según otros del 40 al 75%), de los operados. Nace del borde superior del istmo o del anterior de cualquiera de los lóbulos, más comúnmente del izquierdo, y se dirige hacia arriba. Padece los mismos procesos que el resto de la glándula, y su importancia radica en que es necesaria su investigación y extirpación durante la cirugía tiroidea, caso contrario, da origen a persistencia de la enfermedad tratada y/o a una recidiva muy antiestética.

Los restos de tejido tiroideo que pueden encontrarse a lo largo del trayecto tirogloso, se presentan como tumoraciones redondeadas que se acompañan de tiroides normotópica. Se deben estudiar con centellografía (para diferenciarla de la tiroides ectópica) y punción. Se tratan como un nódulo tiroideo, si la punción es benigna, supresión, y si no responden, se extirpan, con la seguridad de que no se producirá hipotiroidismo.

LECTURAS SUGERIDAS

- Langman J.: Cabeza y cuello; en Embriología Médica. 1er Ed Williams y Wilkins. B.Aires Ed Méd Panamericana, 1985.
- Gray SW, Skandalakis JE, Akin JT, Embriological considerations of thyroid surgery. Am. Surg. 1976; 42:771-790.
- Mansbergeer, A.R., Wei, J.P. Embriología y anatomía quirúrgicas de tiroides y paratiroides. Clin Quir Norteam 1993; 4:771-790.
- Netter, F.H. La glándula tiroides. en Colección Ciba de Ilustraciones Médicas. Tomo IV (sistema endócrino y enfermedades metabólicas), Barcelona. Salvat. 1a. ed. 1986.
- Romero Torres, R. patología quirúrgica de Cabeza y Cuello; en Tratado

de Cirugía. México. Nueva Editorial Interamericana, 1988.

- Sedgwick, C.E. Embriology and Development Abnormalities, en; Surgery of the thyroid gland. Philadelphia. Saunders ed., 1974
- Werner, S.C., Ingbar, S.H. Normal and anomalous development of the thyroid. en The Thyroid. New York. Harper and Row. 3er. de. 1077.



ANATOMIA e HISTOLOGÍA

Borremans, G.
Perinetti, H.A..
Glatstein, T.

Describiremos su anatomía siguiendo los pasos de su abordaje quirúrgico. La glándula está ubicada en la región infrahioidea, la que tiene como límites: lateralmente los bordes anteriores de los músculos esternocleidomastoideos, por arriba, la horizontal trazada a nivel del cuerpo del hioides, y por abajo, la horquilla esternal. Los planos superficiales están constituidos por la piel, tejido celular subcutáneo y músculo cutáneo del cuello. Por abajo de este plano se encuentran las venas yugulares anteriores, incluidas en la aponeurosis cervical común o superficial que envuelve todo el cuello desde la mandíbula hasta su base y que se desdobra para envolver los músculos esternocleidomastoideo y trapecio. Este plano marcado por las venas yugulares anteriores es el de la disección de los colgajos, que se llevan hasta el hioides por arriba y el hueco esternal por abajo, las venas yugulares anteriores deben quedar en el plano profundo. El plano siguiente es el muscular constituido por los músculos infrahioideos, superficialmente el esternocleidohioideo y omohioideo (este lateral respecto del anterior) y más profundamente el esternotiroideo y tirohioideo, los cuatro envueltos por la aponeurosis propia del cuello o cervical media. Estos músculos no se contactan en la línea media, por lo que la misma está constituida por la aponeurosis, que es el único plano que se secciona longitudinalmente para el abordaje de la glándula. El plano entre los músculos infrahioideos superficiales y los profundos es el que utilizamos para palpar la glándula, ya que es avascular. Si fuera necesario seccionar los músculos infrahioideos esto se debe hacer lo más alto posible, para no lesionar su inervación (que proviene del asa del hipogloso que ingresa distalmente).

Vaina peritiroidea, seudo cápsula o fascia peritiroidea: está constituida por el tejido conjuntivo derivado de la expansión de las vainas de los pedículos vasculares. Muy delgada en la cara anterior de la glándula, al exponerla parece constituir una cubierta verdadera, pero es solo producto de la disección; en ella se encuentran los elementos vasculares, glándulas

paratiroides y nervio recurrente, y constituye el plano quirúrgico para la exposición de la glándula. En ciertas áreas se condensa constituyendo los medios de fijación o ligamentos, a nivel de la cara posterior del istmo forma el ligamento suspensorio o mediano de Grüber, que fija la glándula a los anillos traqueales; lateralmente, constituye los ligamentos laterales de Grüber o Sapey, que desde la cara interna de los lóbulos se dirigen a los 2 o 3 primeros anillos traqueales, englobando al nervio recurrente antes de su entrada en la laringe, siendo el punto de más frecuente lesión del mismo.

La glándula es un órgano de consistencia carnosa, color rosado grisáceo, tiene habitualmente forma de H, con sus ramas verticales divergentes hacia arriba, en ella se distingue el istmo de 0.5 a 1cm. de altura por 0.5 de espesor, ubicado a nivel del 2do o 3er anillo traqueal y dos lóbulos de forma piramidal de base inferior de 4 a 5cm. de altura, 3 a 3.5cm en sentido anteroposterior y 1.5 a 2cm. de espesor. Además del borde superior del istmo o con menos frecuencia de los bordes internos y raramente de los polos superiores, nace el lóbulo piramidal (pirámide de Lalouette), presente en el 45% de los enfermos, habitualmente desplazado a la izquierda, el que debe ser investigado y extirpado siempre durante la cirugía. El peso de la glándula es de aproximadamente 20 gr, (el peso de la glándula y sus dimensiones varía con la edad, sexo). En mujeres y niños suele tener una ubicación más alta y más baja en ancianos. Suele aumentar de tamaño sin significado patológico durante las menstruaciones y embarazo y ser menor en niños y ancianos. La cápsula propia envuelve el tejido glandular enviando tabique a su interior, adhiriéndose íntimamente, al mismo, su lesión o intento de separación, implica hemorragia glandular, y un error en la elección del plano de disección.

Nervios

Nervio laríngeo superior: transcurre paralelo a los vasos tiroideos superiores. Se divide del asta mayor del hioides, continuando su ramo externo, paralelo a la rama anterointerna de la arteria; se encuentra adosado al constrictor inferior de la faringe hasta que penetra el músculo cricotiroideo. Habitualmente la arteria y vena tiroidea superior se encuentran envueltos en una vaina conjuntiva no así el nervio, pero en algunos casos éste está incluido. Por ello se debe prevenir su lesión, ligando la arteria tiroidea superior a nivel de sus ramas y de la entrada en la glándula, caso contrario se debe identificar el nervio. El ramo externo del laríngeo superior inerva el músculo cricotiroideo, su contracción tensa las cuerdas vocales, su lesión en general causa trastornos transitorios y leves (hipofonía), que revisten importancia en profesionales de la voz.

Nervio laríngeo inferior o recurrente: su caprichoso recorrido, que le ha merecido el nombre de recurrente se debe a la embriología. Aparece al final de la 6a. semana del desarrollo, en el momento en que los arcos aórticos se encuentran ubicados en posición craneal con relación a la laringe y el nervio

se dirige directamente a ella. Con el desarrollo, la laringe se dirige cranealmente y el cayado aórtico y sus vasos quedan en el tórax, dando las relaciones del adulto. A la derecha el nervio rodea por abajo a la subclavia derecha, a la izquierda rodea por debajo el cayado de la aorta; luego se dirigen hacia arriba y adentro. Las anomalías del desarrollo de los arcos aórticos originan que el nervio laríngeo inferior sea no recurrente, del lado derecho cuando la arteria subclavia nace del cayado aórtico distal y pasa por detrás del esófago para llegar al lado derecho; del lado izquierdo en el caso de un situs inversus o cayado aórtico a la derecha.

En su trayecto cervical se describen los sectores traqueal, vascular y laríngeo. En el sector traqueal o infravascular, se encuentra en el espacio circunscripto por la traquea por dentro, la carótida por fuera y la arteria tiroidea inferior por arriba; en general del lado derecho es más anterior que del izquierdo. En este sector es donde habitualmente se lo investiga inicialmente: para ello se repara la arteria tiroidea inferior, y mientras se tracciona suavemente del reparo se intentan palparlo en el espacio descrito y contra la traquea (signo de la cuerda de Lahey). En el sector vascular (a nivel de las ramas de la arteria tiroidea inferior) su relación con las ramas arteriales es está variable que su conocimiento es inútil, siendo necesario siempre identificar el nervio por abajo o arriba de este sector antes de abordar el mismo. En este sector el nervio puede pasar por dentro del ligamento suspensorio de Berry o en el espesor del mismo, para evitar su lesión es aconsejable ligar la arteria tiroidea inferior en sus ramas. En el sector laríngeo o supravascular el nervio puede dividirse (se deben respetar todas sus ramas), para penetrar finalmente 5mm. por delante y abajo del cuerno inferior del cartílago tiroideos; esta es la relación anatómica más constante del nervio y a la que se recurre para identificarlo cuando no se lo puede hacer en el sector infravascular. (técnica de Wang).

El nervio recurrente inerva todos los músculos laringeos excepto el cricotiroideo. Su lesión unilateral implica parálisis de la cuerda vocal provocando disfonía (voz bitonal o cascada); la lesión bilateral, es una catástrofe quirúrgica, y provoca afonía y/o dificultad respiratoria (suele requerir traqueotomía).



Arterias y venas

Arteria tiroidea superior: primera colateral de la carótida externa, ingresa a la glándula por su polo superior, dividiéndose en tres ramas, antero - interna, que se anastomosa con la opuesta (arcada supraistmica), externa y posterior. Se relaciona con el nervio laríngeo externo.

Arteria tiroidea inferior: rama del tronco tirobicérvicoescapular, que nace del cayado aórtico, subclavias o tronco braquiocefálico. Ingres a la glándula por el borde posterolateral en la unión de su tercio medio con el inferior, dividiéndose en 2 o 3 ramas anastomosándose con la homónima contralateral (arcada infraístmica) y con una rama de la tiroidea superior, (arcada externa); irriga a la paratiroides inferior y en el 80% de los casos a la superior.

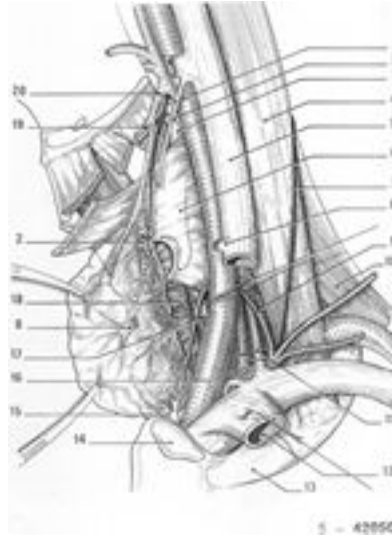
Arteria tiroidea ima, media o de Neubauer se observa en solo el 10% de los pacientes, nace del arco aórtico o tronco braquiocefálico, ingresa por el borde inferior del istmo o zona vecina de los polos inferiores.

Vena tiroidea superior: Sigue el trayecto de la arteria homónima; drena en la vena yugular interna directamente o formando el tronco tirolinguofacial.

Venas tiroideas medias, su presencia y número es inconstante, nacen de la cara externa y borde externo del lóbulo se dirigen directamente a la vena yugular interna; amarran el lóbulo a la vena, y deben ser seccionadas para poder movilizar el mismo. No acompañan a ninguna arteria.

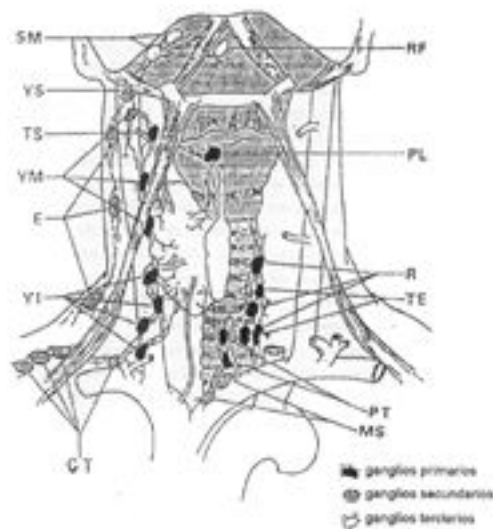
Venas tiroideas inferiores: nacen del polo inferior y desemboca en la yugular interna.

Venas tiroideas ima o mediana: nacen del borde inferior del istmo y zona adyacente de los polos inferiores y descienden por delante de la traquea, para desembocar en el tronco braquiocefálico izquierdo.



Linfáticos

Constituyen una malla intraglandular muy desarrollada, (que explica las frecuentes metástasis intraglandulares), la que se reúne en colectores que acompañan a los vasos sanguíneos aunque algunos son independientes. Su primera estación ganglionar son los denominados grupos ganglio-nares primarios: prelaríngeo, pretraqueal, tiroideo superior, traqueo-esofágicos, recurrentes, yugulares medios e inferiores, todos grupos que se encuentran entre ambas venas yugulares y entre el nivel del hioides y del esternón; su extirpación se denomina vaciamiento compartamental. Los grupos ganglionares secundarios, que en general se comprometen luego de los primarios son los ganglios yugulares superiores, cadena cervical transversa o supraclavicular, mediastinales superiores y espinales; su extirpación constituye el vaciamiento radical modificado de cuello. Los grupos ganglionares terciarios están constituidos por los ganglios submaxilares, submentonianos y retrofaríngeos, se comprometen solo en casos muy avanzados, en los que las vías de drenaje habitual están bloqueadas.

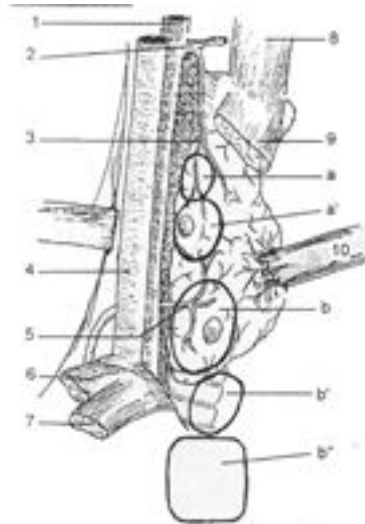


Paratiroides

Su identificación es el método más adecuado para prevenir el hipoparatiroidismo, grave complicación de esta cirugía, la que más frecuentemente se debe a necrosis por infarto hemorrágico o isquémico que a la ablación de las glándulas.

Para su identificación es necesario conocer, su número, tamaño, forma, color, localización e irrigación (esta última puede servir de guía, para localizarlas). En el 80% de los enfermos son cuatro, dos superiores y dos inferiores, y en el 14.3% son 5; cuando se encuentran menos se debe pensar que es por falla de investigación, aunque pueden ser tres. Miden de 4 a 8mm. de largo por 2 a 3 de ancho y 1 de espesor, su forma es muy variable siendo más frecuentemente ovoidea y aplanadas, sus caras pueden ser convexas, cóncavas o aplanadas. Su color es amarillo-rojizo o amarillo-marrón (canela), es necesario distinguirlas de la grasa (que es más amarilla), del tejido tiroideo (es más rojizo), del tejido linfático (más rosado) y del timo (más grisáceo). Las paratiroides superiores se localizan en el 83% de los enfermos a nivel de la mitad superior del tercio medio de la glándula tiroidea, a la altura del cartílago cricoides y en el 9% a nivel del tercio superior, sobre la cara posterior de la glándula tiroidea y siempre más dorsalmente que las inferiores. Las inferiores se encuentran en el 77% a nivel del tercio inferior, en la zona cubierta por las ramas de división de la arteria tiroidea inferior y en el 13% en el primer centímetro distal al polo inferior.

La irrigación de tipo terminal, una por glándula, depende de las arterias paratiroides, ramas de las tiroideas. La tiroidea inferior irriga ambas paratiroides en el 86% del lado derecho y en el 76% del izquierdo. La arteria tiroidea superior sólo irriga ambas paratiroides homolaterales en el 0,6% del lado derecho y en el 2.3% del izquierdo. Las ramas de las arterias tiroideas inferiores poseen anastomosis con arterias de la tráquea y esófago, las que son capaces de mantener la irrigación de las paratiroides luego de la ligadura del tronco de esta arteria, no así cuando se ligan las ramas de la tiroidea inferior proximálmente a la glándula paratiroides. Estas anastomosis se destruyen cuando se efectúa la disección del espacio traqueoesofágico a este nivel.

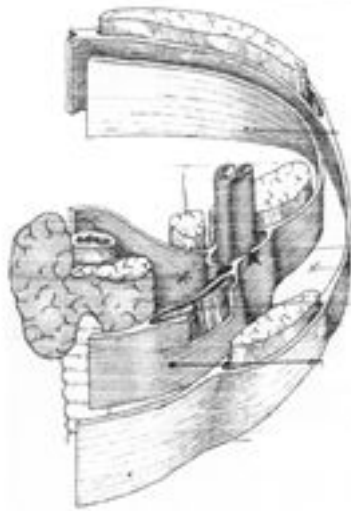


Fascias y espacios aponeuróticos

Según Pernkopf, hay una fascia común y una fascia propia. La fascia común cubre todo el cuello, desdoblándose para envolver los músculos esternocleidomastoideo y trapecio y se fija en las apófisis espinosas de las vértebras cervicales y sus ligamentos.

La fascia propia envuelve a los músculos infrahioideos y desde los bordes laterales de estos se dirige hacia atrás envuelve al paquete yugulo-carotídeo formando el septum longitudinal y continúa hacia atrás hasta el escaleno anterior. Aquí se divide en dos: a) una hoja cubre los escalenos medio y posterior, u se fusiona con la fascia común que cubre la cara profunda del trapecio y b) la otra hoja desde el escaleno anterior se dirige a la línea media cubriendo los músculos prevertebrales, uniéndose a la opuesta.

Esta disposición permite considerar la existencia de los espacios virtuales paravisceral, retro-vascular y lateral del cuello, importantes en cuanto a la cirugía oncológica de tiroides. El Prof. O. Suares (Córdoba), demostró que no hay ganglios en el interior de los desdoblamientos fasciales perimusculares, ni dentro del septum longitudinal, y que la extirpación de ambas fascias (común y propia) con el contenido de los espacios paravisceral y lateral, implica la extirpación de los ganglios con importancia oncológica y sin el sacrificio de la vena yugular y músculo esternocleidomastoideo.



HISTOLOGÍA

La unidad fundamental es el folículo. Es una estructura redonda o ligeramente oval de aproximadamente 200 μm , revestida por una capa de células epiteliales cuboideas que se apoyan en una membrana basal. La luz contiene coloide, material viscoso, eosinófilo, formado principalmente por proteínas. Los folículos están separados por tejido conectivo delicado. El tamaño y forma de los folículos varía según el estado funcional.

Las células C constituyen hasta el 0,1% de la masa glandular, se ubican en los dos tercios superiores de los lóbulos laterales y se identifican con dificultad en los cortes histológicos teñidos con Hematoxilina-Eosina. Se disponen individualmente o en grupos dentro del folículo. Son poligonales con el citoplasma granular y el núcleo central, redondo u oval. Se identifican con facilidad con técnicas argirófilas como la reacción de Grimelius y con técnicas inmunohistoquímicas marcando los anticuerpos contra calcitonina.

Entre los folículos pueden observarse los Nidos Celulares Sólidos que se consideran remanentes del cuerpo ultimobranquial.

LECTURAS SUGERIDAS

- Finochietto R, Yoel J, Cerisola, JL. Anatomía Quirúrgica en: Atlas de Cirugía de Bocio, Buenos Aires. Vergara ed. 1a. de. 1969. Pag. 2
- Pernkopf, E. Head and Neck. En : Atlas of Topographical and applied human anatomy. Vol I. Baltimore. ed. Urban and Schwarzenberg, 1980.
- Sternberg Histology for pathologists. Lippincott-Raven.NY. 1997.



FISIOLOGÍA

Zangheri E.O
Perinetti H.A

Biosíntesis hormonal

Las hormonas tiroideas se sintetizan en la célula folicular tiroideas y se almacenan dentro del folículo. Las principales hormonas son la 3-5-3'-5' tetrayodotironina o tiroxina (T4) y la 3-5-3' triyodotironina (T3).

La biosíntesis incluye una serie de etapas que se resumen a continuación. La formación de una cantidad adecuada de hormona tiroidea depende en última instancia de un aporte adecuado de yodo exógeno. El yodo inorgánico y orgánico, ingresa al organismo fundamentalmente con la dieta, la mayor parte es transformado a yoduro antes de su absorción por el tubo digestivo, y pasa al líquido extracelular. Desde éste es extraído por la tiroides, el riñón, las glándulas salivales, la mucosa gástrica, los plexos coroideos, la glándula mamaria y la placenta. El contenido de yodo de la glándula tiroides es de 8000ug., el del líquido extracelular de 250ug. Y el excretado por el riñón, que representa el 90% de la pérdida corporal de yodo, de 200 a 300ug/día.

Captación: La célula folicular, capta a nivel de su membrana basal el yoduro desde el líquido extracelular por un transporte activo, que requiere energía, la que es proporcionada por una Na^+ , K^+ , ATPasa, -denominada bomba de yoduro- que es sodio-yoduro cotransportador. La concentración de yoduro en la glándula es normalmente de 20 a 100 veces la del plasma, aunque en condiciones de carencia de yodo (bocio endémico) puede llegar a 200 veces. Otros iones como el perclorato y el tecnecio siguen el mismo camino y han sido utilizados como pruebas funcionales para desplazar el yodo inorgánico y para estudios por imágenes.

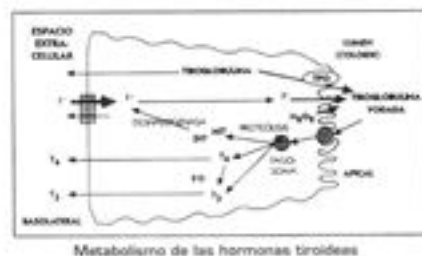
Organificación: para esto el yoduro es oxidado y unido a los residuos tirosina de la tiroglobulina constituyendo la monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT).

Acoplamiento: dos de estas unidades se unen para constituir T3 y T4. Tanto

la reacción de organificación como la de acoplamiento están catalizadas por peroxidasas las que requiere H₂O₂. Ambas ocurren en la superficie apical de la célula, en la molécula de tiroglobulina (TG), proteína de PM 660.000.

Almacenamiento: la tiroglobulina normalmente yodada se almacena como coloide en el interior del folículo.

Secreción: la célula reabsorbe, de la luz folicular el coloide por endocitosis; las vesículas endocitóticas se fusionan con lisosomas y las enzimas de éstos degradan la tiroglobulina liberando T₃ y T₄, monoyotironina (MIT), diyodotironina (DIT) y tiroglobulina. T₄ y T₃ pasan a la circulación en una relación de 8 a 10/ 1. El yodo de MIT y DIT por la acción de una enzima de-yo-dasa, es recuperado para la resíntesis de hormona. Esta recuperación de yodo a partir de la tiro-globulina (suele ser del 50%), es importante para la economía de la glándula.



Secreción, transporte y metabolismo

Normalmente la glándula secreta unos 80ug de T₄ y 6ug de T₃ por día. Se considera que la T₃ es la hormona activa y que el 80% de la misma proviene de la de-yo-dación periférica de la T₄ por la 5' de-yo-dasa (enzima microsomal), esta conversión sucede especialmente en el hígado y riñón. La T₄ puede ser de-yo-dada por la 5 de-yo-dasa convirtiéndose en T₃ inversa o reversa la que es metabólicamente inactiva. Las hormonas T₃ y T₄ secretadas a la circulación se unen firmemente a proteínas séricas, circulando sólo en pequeña proporción como hormonas libres (que son las que ejercen las acciones fisiológicas), las restantes actual como reservorio. Las proteínas transportadoras son tres: una, que migra por electroforesis entre las 1 y 2 globulinas llamada TBG (thyroid binding globulin), otra prealbúmina TBPA (thyroid binding prealbumin), y por seroalbúminas. Por razones de afinidad casi el 90% es transportado por la TBG. La unión a esta globulina es más laxa que a los otros transportadores, esto hace que la hormona sea más fácilmente disponible para su acción en los tejidos. La TBG aumenta por administración de estrógenos y en el embarazo y disminuye por acción de la metilttestosterona y en la nefrosis, lo que modifica la cifra de hormonas circulantes, pero no la fracción libre.

En el hombre, por cada 100 ml de suero circulan entre 4,5 y 12.5 ug. de T₄ y de 90 a 190ng. de T₃ unidas a proteínas. El porcentaje de hormonas libre

es de 0,05% de T4 y 0,05% de T3, respecto al total de cada una. La mayor parte de la T4 es deiodinada a T3 y T3 reversa en los tejidos periféricos. Alrededor del 20% es desaminado a derivados acéticos y propiónicos, o conjugado en el hígado. Las hormonas tiroideas son deiodinadas en los tejidos “blancos” y el yodo entra nuevamente en el pool general del mismo. La vida media de la T4 es de 6.5 días y la de T3 es sólo de 1.3 días, concepto que tiene aplicación directa en la medicación con estas hormonas.

Acciones metabólicas

Su acción es producto de la unión reversible de la T3, con una proteína citoplasmática, que aumenta la producción de ARN mensajero y por consiguiente la síntesis proteica, esta acción nuclear actúa sobre el crecimiento y desarrollo. Además la hormona se acopla a receptores mitocondriales que sintetizan proteínas, esta acción mitocondrial actúa sobre el metabolismo energético.

Sus acciones serían:

1. Sobre el desarrollo del sistema nervioso central y crecimiento: es esencial para ambas funciones. El déficit de hormonas tiroideas en el periodo postnatal inmediato afecta el desarrollo axonal, dendrítico y la mielinización del sistema nervioso. Si se instituye la terapia en las primeras semanas de la vida extrauterina, el desarrollo será normal, de lo contrario se producirá un retardo mental definitivo. Una vez desarrollado el sistema nervioso, el hipotiroidismo ocasiona trastornos mentales, que son reversible con la opoterapia. Para el desarrollo normal de la talla (crecimiento de los huesos largos), maduración de las placas epifisarias y erupción dental, es necesario un valor normal de hormonas.
2. Acciones metabólicas. Uno de los efectos más característicos de las hormonas tiroideas es aumentar el consumo de oxígeno de la mayor parte de los tejidos (excepto cerebro, testículo, útero, ganglios linfáticos, bazo y adenohipófisis), con elevación del metabolismo de base y la producción de calor. Al aumentar el metabolismo aumentan las oxidaciones de los hidratos de carbono, luego de los lípidos y proteínas, también aumenta el metabolismo del agua, minerales y vitaminas.
3. Acciones en órganos especiales. Regula de modo importante la actividad del sistema simpático, promoviendo la síntesis de receptores beta-adrenérgicos, sin modificar la cantidad de catecolaminas; debido a esta acción sobre los receptores aumenta la acción de las mismas. Gran parte de la sintomatología del hipertiroidismo refleja esta actividad beta-adrenérgica aumentada: taquicardia, aumento del volumen minuto cardíaco y de la presión diferencial, vasodilatación periférica,

hiperquinesia y ansiedad, piel caliente y sudoración. Además la T3 mantiene la contractilidad miocárdica dentro de lo normal estimulando la miosina ATPasa, así como también en el músculo esquelético, lo que explica la debilidad del hipotiroideo.

Regulación funcional de la glándula

El control de la función tiroidea está ejercido fundamentalmente por la adenohipófisis, a través de la hormona estimulante de la tiroides o tirotrófina (TSH); esta glicoproteína aumenta todas las funciones tiroideas (captación de yodo, organificación, cantidad de hormona y tiroglobulina sintetizadas, pinocitosis y liberación de hormonas a la sangre). El aumento de T3 y T4 en sangre, ejerce un control de retroalimentación o feed-back negativo sobre la hipófisis. Esta glándula contiene una 5'deyodasa muy activa que convierte rápidamente la T4 en T3, de manera que ambas hormonas inhiben la producción de TSH. Por esta razón, se administra preferentemente T4, para inhibir la producción de TSH.

Las hormonas tiroideas reducen los receptores para TRH. Como el control de retroalimentación se sitúa a nivel de hipófisis, la administración de TRH no produce elevación de las hormonas tiroideas en el hipertiroidismo (donde la hipófisis se encuentra inhibida), pero si un aumento exagerado en el hipotiroidismo, esto es de gran utilidad diagnóstica especialmente en los cuadros subclínicos (prueba de TRH-TSH).

Yodo y autorregulación

Cuando la ingesta de yodo es escasa, como sucede en las regiones de bocio endémico por carencia de yodo, un mecanismo de autorregulación, aumenta la sensibilidad de la glándula a la TSH produciéndose hipertrofia e hiperplasia. Cuando existe gran ingesta de yodo, (por ejemplo 2mg. por día o más en lugar de los 250ug/día que es el requerimiento normal), se produce como respuesta aguda, una brusca disminución de la organificación con la consecuente disminución de la síntesis (efecto Wolff-Chaikoff); aparentemente es mediado por una disminución de la peroxidasa. Si la infesta excesiva persiste, la glándula se adapta disminuyendo la captación (transporte) del yoduro, con lo que suprime el bloqueo (fenómeno de escape), además disminuye, la pinocitosis y proteólisis. Este fenómeno se utiliza no más de 15 días previos a la cirugía, con el objeto de disminuir el tamaño y la vascularización de la glándula, para facilitar la operación.

Mecanismo de acción hormonal

Si bien se considera que la verdadera hormona tiroidea es la T3, existen receptores intracelulares para la T4. La hormona libre difunde o es

transportada dentro de la célula y en el citosol se une a receptores específicos CBP (cytosol-binding-protein). El complejo CBP-T3 en equilibrio con una pequeña cantidad de hormona libre puede interactuar con las proteínas receptoras del núcleo y de las mitocondrias. Las acciones nucleares, a través del ARN mensajero, producirían proteínas específicas que mediarían las acciones hormonales (síntesis y catabolismo proteico, transporte activo de Na a través de la membrana celular, con aumento de la hidrólisis de ATP y de la fosforilación oxidativa). En las mitocondrias, activan las enzimas oxidativas produciendo aumento del metabolismo energético y del consumo de oxígeno y aceleran el ciclo tricarboxílico.

LECTURAS SUGERIDAS

- Berne-Levy. Fisiología. Bs. As. Ed. Méd. Panamericana, 1986.
- Best-Taylor. Bases fisiológicas de la práctica médica. Bs.As. Ed. Panamericana 11a. ed. 1986.
- Braverman, L.E., Uttinger, R.D. The thyroid. A fundamental and clinical text. 7a. ed. Filadelfia. Lippincot-Raven, 1996.
- Cavalieri, R. Iodine metabolism and thyroid physiology: current concept. Thyroid, 1997; 7,2:177-181.
- De Groot, I.J. Endocrinology, vol1. Filadelfia.WB Saunders, 1995.
- De Visscher, M. The thyroid gland. New York. Raven Press, 1980.
- Ganong, W.F. Fisiología Médica. México. El manual moderno. 11a. de.1988.
- Houssay, B.A. Fisiología humana. Tomo III. Bs.As. . El Ateneo, 6a.de. 1989.



EXAMEN FÍSICO

Borremans, C.G.
Perinetti, H.A.

Si se consideran las acciones de las hormonas tiroideas y los trastornos por su exceso o déficit, se comprende que las manifestaciones superan ampliamente al examen del cuello. Sin embargo, en este capítulo se hará referencia solamente al examen de la región tiroidea, la signosintomatología asociada se estudiará con las distintas patologías.

Inspección

La inspección se inicia ya durante el interrogatorio, detectando anomalías evidentes de la región, para luego investigarlas.

Para lograr un examen eficiente de la región tiroidea, tanto el enfermo como el examinador deben estar de pie (salvo situaciones extraordinarias); el cuello del paciente se mantendrá en una actitud normal, con la región infrahioidea a la altura de los ojos del médico y con fácil acceso de sus manos.

Se observan la contextura del cuello, su posición y simetría, el aspecto de la piel, su color, tufismo, presencia de cicatrices, ulceraciones, secreciones, trayectos vasculares anormales, eventuales actitudes antiálgicas. Debe inspeccionarse en reposo, al deglutir, y en distintas posiciones de la cabeza y el cuello.

Palpación

Recordar que el examen de la región es habitualmente molesto; a veces provoca tos, sensación de ahogo, náuseas. Para que esta fase del examen sea útil, el médico debe realizarla teniendo en su memoria la clara imagen (anatomía normal) de las estructuras que recorren sus dedos.

En primer lugar reconocerá los puntos de referencia anatómica, y luego examinará la glándula y ganglios regionales:

a. Puntos de referencia – línea media

sínfisis mentoniana
cuerpo del hioides
ángulo saliente del cartílago tiroides
cartílago cricoides (anular, prominente)
anillos traqueales
horquilla esternal

b. Puntos de referencia – laterales

bordes anteriores de los músculos esternocleidomastoideos
arterias carótidas

c. Palpación de la glándula

Localizado el ángulo saliente del cartílago tiroides, se desciende, palpando el cartílago cricoides y anillos traqueales; reconocer sobre ellos el istmo tiroideo (como un almohadillado que los cubre) en la línea media.

Siguiéndolo hacia los lados, sobre la laringe y tráquea hallaremos los lóbulos tiroideos. Investigar la presencia del lóbulo piramidal.

d. Palpación ganglionar:

Las regiones yugulocarotídeas y laterales del cuello se investigan con maniobras similares, aunque no se han establecido maniobras normatizadas. Deben examinarse todos los grupos linfáticos cervicales.

Recordar que la tiroides normal es accesible a la palpación, de consistencia blanda (carnosa), homogénea, de superficie lisa, algo móvil sobre la laringe y tráquea, no adherida a los planos superficiales. Al deglutir, asciende el esqueleto cartilaginoso laringotraqueal, y “arrastra” la glándula en sentido vertical, lo que se investiga dejando inmóviles el/los dedos examinadores y pidiendo al enfermo que degluta.

En caso de detectarse anomalías, deben investigarse sus características: número, localización, forma, tamaño, consistencia (homogénea o heterogénea), superficie, simetría, movilidad transmitida y pasiva, sensibilidad, etc., y se los consignará en la historia clínica, incluyendo además un dibujo esquemático de la glándula y sus características.

Maniobras palpatorias

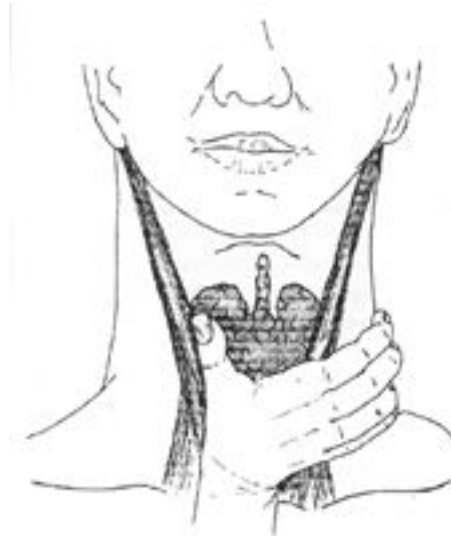
Se han descrito distintas técnicas para el examen tiroideo; se detallarán aquí las que los autores realizan habitualmente. Algunos procedimientos se realizan de frente al enfermo, otros, desde atrás. Desde luego que cada examinador tendrá preferencias por unas u otras; se recomienda ejercitarlas todas, y luego, según los mejores resultados, hacer la elección, sin olvidar que no son excluyentes, y que pueden ser complementarias.

La posición del enfermo es la descrita, de modo que los antebrazos y manos del médico tengan cómodo acceso a su cuello. En el caso de bocios

“sumergidos” en el tórax, la palpación se facilita con una mayor extensión cervical.

a) Maniobras anteriores

-Método de Crile: la mano exploradora apoya su borde externo en el hombro, y el pulgar (“cruzando” la línea media) explora los puntos de referencia, el istmo y el lóbulo (la mano derecha explora el lado derecho). La otra mano, “auxiliar” sostiene la cabeza del enfermo (con el pulgar en la frente y los demás dedos en la región parietooccipital), manteniendo el cuello en simetría y sin extensión ni flexión. El otro lóbulo se examina invirtiendo las manos.



-Método de Lahey: el pulgar de la mano auxiliar empuja lateralmente la tráquea; el pulgar de la mano exploradora examina la cara y borde anterior e interno del lóbulo, y los otros cuatro dedos hacen lo propio con el borde posterior/externo (la mano derecha investiga el lado izquierdo). Invirtiendo las manos, se investiga el otro lado.

b) Maniobras desde atrás

-Método de De Quervein: ambos pulgares se apoyan en la nuca del enfermo; los bordes externos de las manos sobre los hombros, los otros dedos (en particular los tres mediales) palpan la región, reconociendo los puntos de referencia y la glándula (cada mano, el lóbulo homolateral).



-Otro método: la mano auxiliar retrae el músculo ECM y la mano activa palpa el lóbulo opuesto, con esto se tiene acceso al borde posterior del mismo. El lado opuesto se examina con igual procedimiento, invirtiendo las manos.



Todas las maniobras se completan con la palpación “pasiva” de la glándula (dejando los dedos exploradores inmóviles sobre el área a investigar, y pidiendo al paciente que degluta).

Los procedimientos “anteriores” tienen la ventaja de complementar la palpación con la inspección (advertir gestos de dolor, ver el área que se palpa, etc.). Por otro lado, la palpación “cruzando” la línea media ofrece el esqueleto laringotraqueal como útil plano de apoyo.

Percusión

Las glándulas “sumergidas” y endotorácicas se pueden explorar por la percusión del mango esternal y áreas vecinas.

Auscultación

Los bocios tóxicos (hipertiroides) permiten auscultar un soplo sistólico (“thrill”) en la región tiroidea.

Estudios por imágenes

Se mencionan en este capítulo pues son útiles complementos del estudio anatómico de la glándula.

- Ecografía: utilizando transductores adecuados permite reconocer alteraciones sonográficas de hasta 1 a 2 mm. Sus principales utilidades son las mediciones de gran exactitud, la pesquisa de nódulos pequeños y “ocultos”, la detección de multinodularidad; por otro lado, optimizan el seguimiento durante o luego del tratamiento.

-Tomografía Axial Computada (TAC), Resonancia Magnética Nuclear (RMN): sus indicaciones son muy limitadas. Son útiles en bocios penetrantes en tórax y para estudiar la extensión local de tumores malignos.

LECTURAS SUGERIDAS

- Bayley H. Semiología Quirúrgica. 1ª ed. Barcelona:Toray, 1963:247-.
- Miatello VR. Cabeza y cuello (semiología). En: Cossio P: Medicina: Semiología, Clínica, Tratamiento. B. Aires: Ed. Medicina, 1970:143-212.
- Werner SC, Ingbar SW. El Tiroides. 3ª ed. Barcelona: Salvat, 1977:252-257.



EXAMENES COMPLEMENTARIOS

Brisoli J.L.
Pusiol E.
Perinetti H.A.

Los que se pueden realizar son numerosos, los subrayados son los de uso habitual en clínica y los que describiremos.

sobre la base del aspecto que estudian de la función tiroidea se los puede dividir en:

1. Estudio de la cinética del yodo: Captación I131. Captación Tecnecio. Tasa de depuración tiroidea de yoduros. Excreción urinaria de radioyodo. Balance de una dosis de radioyodo.
2. Estudio de las hormonas tiroideas y proteínas transportadoras: PBI (yodo proteico). PBI 131 (yodoradioactivo unido a proteínas plasmáticas). RC (relación de conversión). BEI (yodobutanol extraible). Determinación de T3, T4 total, T4 libre, TSH.
3. Estudio de la acción periférica de la hormona: Metabolismo basal. Reflejo aquiliano, colesterolemia. ECG.
4. Estudios de los mecanismos de regulación de la función tiroidea: Prueba de estimulación, Prueba de supresión. Prueba de TRH-TSH.
5. Estudios por imágenes: Centellografía. Ecografía(ver nódulo tiroideo). TAC.
6. Varios: punción aspirativa con aguja fina (PAAF) (ver nódulo tiroideo). Determinación de anticuerpos. Tiroglobulina. Tirocalcitonina.

El permanente avance en este campo, lleva a que la utilización de las pruebas se modifique con el tiempo, en el sentido de utilizar cada vez estudios más certeros, económicos y que ocasionen menos molestias e impliquen menos riesgos.

EXAMENES COMPLEMENTARIOS IN VIVO CON RADIOISÓTOPOS

Jorge L. Brisoli

Todas las etapas de la formación de las hormonas tiroideas, desde el ingreso del yodo al organismo, pueden ser medidas con pruebas radioisotópicas. Sólo se aplican en la clínica aquellas más fáciles de realizar y reproducir, y más económicas e inocuas. Las podemos dividir en:

1- ESTUDIOS CINÉTICOS:

Captación de Yodo y sucedáneos (prueba de Perclorato, prueba de supresión, etc.)

2- ESTUDIOS ESTÁTICOS

Gamagrafía o centellograma tiroideo.

Prueba de Captación

Con ella se mide la capacidad de la glándula de tomar el yodo circulante e introducirlo en las células tiroideas. Consiste en la administración oral de una pequeña dosis de yodo radiactivo (3 a 20 microcuries) y su seguimiento dentro del organismo mediante equipos detectores, efectuándose mediciones in vivo que se expresan como un porcentaje de la dosis administrada.

La captación normal aumenta progresivamente hasta alcanzar una meseta entre las 12 y 24 horas. En general las mediciones se realizan a 1, 24 y 48 horas. Los valores normales estarán dentro de un rango variable según los ingresos de yodo estable que tiene la población en un lugar geográfico determinado, por lo que cada laboratorio debe establecer su rango normal. Para nuestra región, los valores normales precoces (entre 1 y 6 horas) son 5 a 15%, y los tardíos (después de 12 y hasta 96 hs) se hallan entre 18 y 40 %.

Esta sola prueba brinda información sobre la dinámica del ingreso de yodo a la glándula pero no sobre la cantidad de hormona producida, por lo que siempre debe estar combinada con el dosaje de hormonas circulantes, si se desea conocer la función tiroidea del individuo.

Existen situaciones clínicas en que estos valores se alteran en más o en menos.

Están aumentados en:

-Todos los hipertiroidismos, con excepción del factitio y el iódico (Iod-Basedow), en donde están francamente deprimidos. Son característicos de los hipertiroidismos los elevados valores precoces, la elevada relación entre lo captado por la tiroides y el yodo circulante (relación

cuello-muslo) y el carácter decreciente de las mediciones tardías.

-Tiroiditis de Hashimoto: a pesar de que ésta es la principal causante de hipotiroidismo, la existencia de caminos aberrantes que no llevan a la formación de hormonas, hacen que particularmente en sus primeros períodos evolutivos la captación este elevada.

-Tiroiditis subaguda de De Quervain: en el período de recuperación, después que ha pasado un prolongado tiempo en que la glándula ha sido incapaz de formar hormonas tiroideas y todos sus depósitos están deplecionados. Las hormonas circulantes pueden estar disminuidas y el paciente presentar síntomas de hipotiroidismo. La recuperación de la función conlleva un incremento del trabajo de la bomba de yoduros.

-Avideces: se llaman así a aquellas situaciones en que la glándula necesita incorporar yodo sin que exista enfermedad funcional en ella, eventualidad que ocurre cuando la ingesta de yodo es baja (baja ingesta de yodo ambiental (ver bocio endémico), dietas hiposódicas que también son hipoyódicas, diuréticos, etc.).

Están disminuidos en:

-Todos los hipotiroidismos, con excepción de algunos disenzimáticos.

-Tiroiditis subaguda de De Quervain: en el período de ataque, durante el cual los valores caen a cifras casi nulas, persistiendo luego algo menos descendidos en las formas migratrices por la existencia de tejido todavía no severamente atacado. Es coincidente con gran liberación de hormonas tiroideas por lesión glandular y el paciente puede presentar síntomas de hipertiroidismo.

- Interferencias farmacológicas:

1. Existen elevadas reservas de yodo estable: administración de medicamentos con alto contenido de yodo (vgr. amiodarona, jarabes con yodo, medios de contraste yodado).
2. Administración de halógenos: fármacos con cloro, bromo o flúor; "engañan" parcial y transitoriamente a la bomba de yoduros, y basta su suspensión por horas para que ya no produzcan este efecto.
3. Administración de hormonas tiroideas: a través de la inhibición del eje hipotálamo-hipofisario, inhibe la captación de yodo.
4. Administración de esteroides (estrógenos, corticoides): su efecto es leve y mediado por mecanismos secundarios y terciarios.
5. Antitiroideos (MMI - PTU) y drogas aromáticas con grupos SH (antidiabéticos, alimentos bociógenos, etc.): bloquean la captación tiroidea con diferentes grados de intensidad (máxima en los

antitiroideos, muy escasa en los antidiabéticos); basta suspenderlos por 48 hs para que ya no ejerzan efecto alguno.

Como puede inferirse, es necesario un adecuado conocimiento clínico del paciente para la correcta interpretación de la prueba de captación, este permite compensar su falta de especificidad y hace que sea de gran utilidad.

Valor e indicaciones de la prueba en la actualidad:

1. Es imprescindible para el cálculo de una dosis terapéutica de radioyodo.
2. Es útil para el diagnóstico de tiroiditis subaguda.
3. En el estudio de bocios disenzimáticos.
4. En el estudio de la hiper o hipofunción tiroidea ha sido superada con ventajas por los dosajes hormonales.

De las pruebas sucedáneas de la captación, sólo son de interés actual:

1. Prueba de supresión, o test de Werner: demuestra la existencia o no de autonomía glandular, sea de toda la glándula (enfermedad de Basedow) o de parte de ella (nódulos hiperfuncionantes). Se mide la captación tiroidea antes y después de la administración de hormonas tiroideas a dosis y por tiempo supresivos (80 microgramos de triiodotironina por día durante 7 días); si la captación persiste elevada o no disminuye menos del 35%, debe interpretarse como demostrativa de autonomía glandular, característica principal de la enfermedad de Graves Basedow y del nódulo autónomo. Los métodos ultrasensibles de dosajes de hormonas tiroideas y TSH han reducido hoy mucho sus indicaciones se aplica en los casos en que estos no son coincidentes con la clínica.
2. Prueba del perclorato: se utiliza para estudiar los sistemas de organificación del yodo, ya que desplaza de la glándula el yodo captado pero no el organificado. Se administra una dosis de I131 y se efectúan captaciones cada media a una hora hasta que esta se estabiliza, lo que sucede en general a las tres horas; luego se administra 1 gr de perclorato de potasio y se continúa midiendo las captaciones. Si la caída es mayor del 50%, indica un defecto en los sistemas de organificación.

Centelleografía Tiroidea

Es la visualización gráfica, a través de detectores con sensibilidad y resolución suficientes (cris-tales de centelleo) de rayos gama emitidos por un radioisótopo que ha sido captado y se encuentra en la glándula. Pueden usarse todos los radioisótopos del yodo y también otros fármacos que son

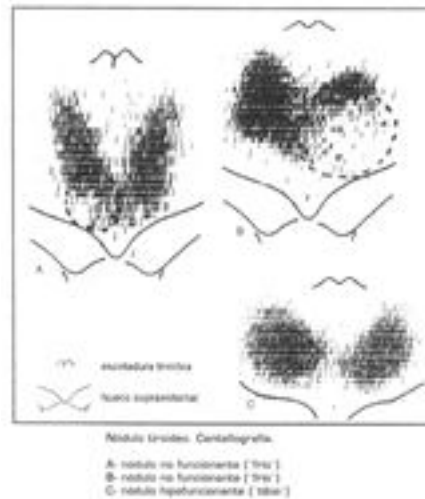
captados por la bomba de yoduro (pertecnectato de tecnecio) o por las células mediante otros mecanismos (talio, isonitrilos -como sestamibi-, teboroxina, etc.). De todos ellos, en la práctica clínica se usan el I131 (emisor gama y beta), económico y, por su período de vida, que permite usarlo en lugares alejados de los sitios de producción. También I123 (emisor gama puro), pero muy caro y con período de vida corto, que impide su uso fuera de los sitios de producción y Pertecnectato de Tecnecio, no es ideal, pues es captado pero no es organificado, y además, también es captado por otras células, como glándulas salivales, tracto digestivo, plexos coroideos, etc.).

La información obtenida mediante la centellografía o gamagrafía o escintilografía tiroidea se refiere a la ubicación, morfología, tamaño y de la distribución del radioisótopo en la glándula. De esto surgen las aplicaciones clínicas que este estudio complementario ofrece; así, la gamagrafía tiroidea es de valor en:

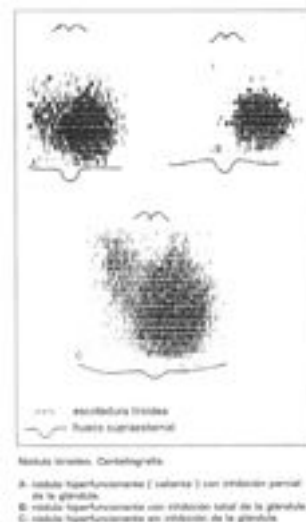
1. Estudio de la función de los nódulos tiroideos, es la indicación más frecuente.
2. Detección de tejido tiroideo cuando no se palpa la glándula.
3. Estudio de la naturaleza tiroidea de una masa cervical o mediastinal.
4. Control posttiroidectomía.
5. Control postratamiento del cáncer tiroideo (ver capítulo cáncer de tiroides).
6. Test de supresión o estimulación.

Según su función los nódulos tiroideos se clasifican centellográficamente en:

1. Normofuncionantes (tibios): acumulan el material radiactivo (MR) con igual intensidad que el tejido tiroideo circundante.
2. Hipo o no funcionantes (fríos) acumulan el MR con menor intensidad o no acumulan material radiactivo.
3. Hiperfuncionantes (calientes) acumulan el MR con mayor intensidad que el resto del tejido tiroideo.



El nódulo hiperfuncionante, según la cantidad de hormona tiroidea que produzca, puede inhibir la producción de TSH y por lo tanto el funcionamiento del resto del tejido tiroideo normal, por ello se los clasifica en: a) sin inhibición del resto del tejido tiroideo, b) con inhibición parcial y c) con inhibición total.



Los nódulos palpables que aparecen como normofuncionantes, por su mayor masa respecto al resto de la glándula, deberían aparecer como hiperfuncionantes, por lo que la " normofunción" debe ser interpretada como una hipofunción. Los nódulos hipofuncionantes pequeños pueden aparecer así por el tejido funcionante normal que los cubre por adelante y por atrás y en realidad ser no funcionantes.

ESTUDIOS BIOQUÍMICOS

Pusiol, E.

Con anterioridad a la década de los años 60, las determinaciones de laboratorio con aplicación tiroidea (PBI, determinación de Iodurias, etc.) eran de alta laboriosidad, escaso rendimiento, y de muy baja sensibilidad,

exactitud y especificidad. Generalmente, estas determinaciones se basaban en reacciones químicas colorimétricas, a las que finalmente se les cuantificaba el color como medición indirecta de la cantidad del analito tiroideo buscado. En esa década y con la aplicación del Radioinmunoanálisis (RIA), la endocrinología en su conjunto experimentó un formidable despegue.

El RIA combinó conocimientos de Inmunología y Bioquímica, logrando que la unión de un anticuerpo con el correspondiente antígeno que le dio origen (por ejemplo la hormona a determinarse), pudiera ser cuantificados al acoplarles un sistema de marcación que permitía su detección. Al utilizarse el radioisótopo I 125, (en reemplazo generalmente de un hidrógeno en la molécula del antígeno) y volcarlo al medio de reacción, se establecía un sistema competitivo de 3 componentes: el anticuerpo específico (Ac), el antígeno a determinarse (la hormona) y el antígeno trazador (esa misma hormona pero “marcada” con radioactividad). Esta revolucionaria metodología inmunoanalítica competitiva, denominada radioinmunoanálisis (RIA), es de alta sensibilidad, ya que permitió la cuantificación de proteínas que circulan en el orden de la millonésima del gramo por mililitro de suero (10^{-9} g/ml) rodeadas de miles de proteínas séricas con estructuras muy distintas o bien tan similares como la simple diferencia de un ion hidroxilo (OH), lo que muestra también una superlativa especificidad de la metodología. Otra de las características importantes del RIA lo dio su gran exactitud, reproducibilidad y precisión que fundamentó la aplicación masiva en la investigación médica.

El desarrollo constante de los inmunoanálisis, buscando nuevos trazadores de la unión antígeno-anticuerpo, llevó a que en los años 70 y 80 se intentara reemplazar el radioisótopo por enzimas, como la fosfatasa alcalina o peroxidasa, y diera origen a metodologías como EIA o ELISA. Estas metodologías cuantificaban la relación Ag-Ac por la aparición de un color, lo que significaba transformar un método por energía de EMISIÓN, como es el RIA, en un método colorimétrico por energía de ABSORCIÓN, lo que disminuía su sensibilidad. Se pudo obtener, en los ensayos enzimáticos, una mayor sensibilidad con la incorporación de sistemas de amplificación, como el complejo avidina-biotina o reacciones acopladas al NAD. Esta ventaja de un marcador más estable en el tiempo, como es la enzima (habitualmente 6 meses o más), con respecto a la decadencia de la radioactividad según su vida media (60 días para el I 125), se perdía irremediablemente en la comparación de sus resultados, en cuanto a sensibilidad y exactitud.

El tiempo mostró la gran aceptación de los sistemas inmunoenzimáticos en las determinaciones de anticuerpos circulantes, que generalmente están en el orden de la milésima del gramo por mililitro (10^{-3} mg/ml), por ejemplo en determinaciones de índole infecciosa y no tanto en las determinaciones endocrinas, donde los analitos hormonales circulan en concentraciones que van desde la millonésima del gramo (10^{-6}) hacia menores cantidades.

El hecho que el RIA, no haya sido reemplazado hasta el momento, en la elaboración de trabajos científicos, habla de la seguridad que ofrece esta metodología para avalar los resultados expuestos en ellos.

Con el descubrimiento y aplicación de Ac. Monoclonales, se produjo un nuevo avance en el desarrollo de los inmunoensayos y aparecieron métodos no competitivos inmunométricos, como el IRMA, que lograban un aumento en especificidad y sensibilidad.

Los últimos doce años vieron el desarrollo y perfeccionamiento de nuevos métodos y sistemas para el análisis inmunológico. El uso directo de marcadores fluorescentes o luminiscentes, solos o ligados a enzimas, han aparecido recientemente como alternativa válida al RIA debido al desarrollo de métodos e instrumentación adecuados para la detección de la señal. Estas dos metodologías, fluorometría y quimioluminiscencia, pertenecen también a sistemas que utilizan energía de EMISIÓN. Estos métodos son de fase homogénea o heterogénea, de aplicación universal, extremadamente rápidos en la señal a medir, lo que los convierte casi ineludiblemente en sistemas automatizados. Innumerables trabajos científicos ya basan sus resultados en estas metodologías generalmente ultrasensibles.

Algunos analitos en los que la detección de concentraciones muy bajas o aún mínimos cambios en su concentración juegan un rol esencial en el diagnóstico o seguimiento, requieren métodos de determinación altamente exactos y sensibles, cual es el caso de la TSH y Tiroglobulina (TG). El continuo desarrollo de los inmunoensayos comerciales y de las metodologías aplicadas, a llevado en los últimos años a clasificar a estos métodos en diferentes generaciones de acuerdo al aumento de sensibilidad; encontrando que cada nueva generación significa un aumento de 10 veces en la sensibilidad con respecto al método anterior. Por ejemplo para la determinación de TSH, el RIA es de 1ra generación con una sensibilidad hasta 0,30 $\mu\text{U/ml}$; el IRMA es de 2da generación con detecciones de hasta 0,08 $\mu\text{U/ml}$. de TSH. y últimamente la TSH por quimioluminiscencia es considerada de 3ra generación con sensibilidad de 0,002 $\mu\text{U/ml}$.

Estudios de evaluación tiroidea

La mayoría de las hormonas involucradas en el eje tiroideo, pueden ser medidas por inmunoanálisis en sangre periférica, salvo la TRH. Estas determinaciones están dirigidas a medir el nivel de actividad de la glándula tiroidea y a contribuir a la identificación de la causa de la disfunción tiroidea.

El diagnóstico o seguimiento del estado tiroideo por la interpretación de la analítica de la función tiroidea está directamente relacionado a los valores normales que se acepten de acuerdo al método en uso. Pero la interpretación de los test de función tiroidea en los rangos de edades pediátrica, infantes, niños y adolescentes son más dificultosos que en

adultos. Entre distintos laboratorios, pueden establecerse significativas discrepancias en los valores hallados según las técnicas que se usen. Por eso creemos que cada laboratorio debe establecer, de acuerdo a su experiencia y a la metodología que está aplicando, sus propios valores de referencia, sobre todo en edades tempranas, donde los cambios evolutivos del niño ofrecen una constante modificación de los niveles circulantes.

Analitos más importantes

Tiroxina (T4) o tetraiodotironina: es el producto de secreción más importante de la glándula tiroidea, la que en condiciones normales libera aproximadamente 90 µg. diarios de T4 a circulación, lo que significa una concentración promedio de 4,5 a 12,5 µg/100 ml. Casi en su totalidad refleja la secreción de la glándula tiroidea. El 75-80% está unida en circulación periférica a la TBG (Globulina Ligadora de Tiroxina) y el resto, pero con escasa afinidad, a la Prealbúmina (TBPA) y a la Albúmina. Esta hormona no presenta diferencias por el sexo. Por la edad si varían los valores circulantes de referencia; así al nacimiento, se encuentra en mayores concentraciones y cursa con un leve y continuo decrecimiento a través de la niñez, alcanzando en la adolescencia valores estables propio del adulto.

Tiroxina Libre (T4F): es probablemente el segundo parámetro más importante en la evaluación del estado tiroideo. Es considerado el mejor indicador de hormona disponible en el tejido periférico. No está afectado por las alteraciones en las concentraciones de las proteínas transportadoras en suero. En estados hipotiroideos está baja su concentración y aumentada en el hipertiroidismo, pero en severas patologías no tiroideas (afecciones renales o hepáticas, por ejemplo) y donde la T4 total se encuentra alterada, su valor se encuentra normal. Lo mismo en situaciones no patológicas pero que afectan la síntesis de proteínas, como el embarazo o tratamiento con anticonceptivos, es primordial la T4F como dato de Tiroxina activa. La T4F represente en el eutiroidismo aproximadamente en un 0,015% de la concentración de la T4 total, en valores que van de 0,7 a 1,8 ng%. A pesar de ser considerado uno de los mejores indicadores del estado tiroideo, la FT4 es de difícil determinación, debido a su baja concentración, a diferencia de la T4 y T3 que son fáciles de medir. El método de determinación de T4F por diálisis es el aceptado, pero es de muy difícil acceso.

Triiodotironina (T3): es secretado por tiroides en cantidades pequeñas ya que el 82% de su concentración en sangre proviene de la conversión periférica de la T4 a través de la 5' desiodinasa. En razón de que los receptores nucleares celulares, sitio de inicio de la acción hormonal, presentan una afinidad diez veces mayor en su unión con T3 que con T4, se considera a la T3 como la hormona biológicamente más activa y por esto se considera casi a la T4 como una pro-hormona. La concentración de T3 es aproximadamente 80 veces menor que la T4. Se transporta en sangre unida

a TBG y escasamente a la Albúmina; no se transporta unida a TBPA. Aumenta en el hiper-tiroidismo y sirve como confirmación de éste. Tiene limitada aplicación en los hipotiroidismos, ya que sólo baja en estados severos. Disminuye en enfermedades crónicas como: diabetes, des-nutrición, anorexia nerviosa, enfermedad celíaca y estados catabólicos con T4 disminuída o normal. Esto se llama “Síndrome de T3 baja” ó “Síndrome del eutiroido enfermo”, lo cual no es un estado de hipotiroidismo, sino que es el resultado de un incremento de la conversión de T4 a T3 reversa, la cual no es activa biológicamente.

Triiodotironina Reversa (rT3): Derivado metabólico inactivo de la T4, formado predomi-nantemente en tejido extratiroideo, como resultado de la monodeiodinación de la T4. Muy escasa cantidad de rT3 es secretado por glándula tiroidea, por esta causa, la rT3 se usa como marcador del metabolismo periférico de T4. La conversión periférica de T4 a T3 ó rT3 no es al azar, sino condicionado por las necesidades metabólicas del organismo.

Globulina Ligadora de Tiroxina (TBG): es el mejor transportador glicoproteico de hormonas tiroideas en sangre y, actualmente, está siendo muy utilizado como ayuda en la “rutina” diagnóstica. Alterado por factores genéticos, aumenta o disminuye su concentración y arrastra el valor de las hormonas tiroideas. Aumenta con los estrógenos y otras drogas, embarazo, hepatitis aguda, hepa-titis crónica activa, etc. Disminuye con los andrógenos, desnutrición proteico-calórica, enfermedades crónicas, etc. En el hipotiroidismo o hipertiroidismo la TBG está, generalmente, normal. Es mayor en niños prepúberes que en adultos.

Tiroglobulina (TG): Es una iodoglicoproteína de alto peso molecular (aproximadamente 660 kDa), producida exclusivamente por las células epiteliales del folículo tiroideo. Sólo fracciones muy pequeñas de TG escapan normalmente a la circulación y existen factores que aumentan esta cantidad. La disrupción de la arquitectura del folículo tiroideo, ya sea por daño o inflamación de la tiroides es una de las causas de aumento de la TG circulante. Por esto, el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) causa la liberación de grandes cantidades de TG. El estímulo por TSH endógena o exógena aumenta el nivel circulante de TG. La cuantificación de la TG tiene una aplicación muy importante en el seguimiento del CDT tratado. También se aplica su determinación en el diagnóstico de la causa del hipotiroidismo congénito, ya que en la agenesia tiroidea, con valores muy elevados de TSH, la TG no es detectable.

Tirotrofina (TSH): Es el principal parámetro de evaluación del “status tiroideo”. Es una hormona glicoproteica secretada por las células basófilas de la glándula pituitaria anterior. Está compuesta por dos subunidades distintas, unidas en forma no-covalente, designadas a y b. La subunidad a es común a otras hormonas glicoproteicas: FSH, LH y hCG. La subunidad b determina la

especificidad biológica e inmunológica de la TSH y permite que el anticuerpo diferencie la TSH de las otras hormonas glicoproteicas que comparten la subunidad α .

La función principal de la TSH es la regulación de la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas. A su vez, la síntesis y secreción de la TSH está estimulada por el tripéptido hipotalámico TRH y son controlados por los niveles circulantes de T4 y T3 a través de un mecanismo de "feedback" negativo. En las células tirotróficas hipofisarias, la T4 es desiodinada a T3, la cual inhibe directamente la secreción de TSH.

Cuando el eje Hipotálamo-Hipófiso-Tiroideo funciona normalmente y el sujeto es clínicamente eutiroideo, los niveles circulantes de TSH por RIA están entre 0,30 y 4,5 $\mu\text{U/ml}$. La insuficiencia de hormonas tiroideas está asociado con la respuesta de las células tirotróficas al TRH y el aumento de la secreción de TSH, conformando el cuadro de hipotiroidismo primario con valores de TSH que superan a 4,5 $\mu\text{U/ml}$. Por el contrario, cuando las hormonas tiroideas están en exceso, la TSH está disminuida o suprimida y el cuadro es el hipertiroidismo. Actualmente este cuadro se diagnostica por la determinación de TSH ultrasensible por IRMA o Quimioluminiscencia.

Se destaca el valor de la TSH en la pesquisa del hipotiroidismo congénito neonatal. En el neonato la concentración sérica normal es muy superior a los adultos, con un pico mayor a los 60 minutos del nacimiento y un decrecimiento continuo y paulatino en las horas siguientes. Por lo general, se logran valores menores de 20 $\mu\text{U/ml}$. a partir del tercer día de nacido y se obtienen los niveles del adulto después del mes. Por esta causa se sugiere la toma de la muestra a las 72 hs. del nacimiento, no antes para evitar resultados conflictivos. Resultados mayores a 40 $\mu\text{U/ml}$. se considera patente de hipotiroidismo primario, se repite y se trata. Los obtenidos entre 20 y 40 $\mu\text{U/ml}$. deben repetirse junto con T4 y T3, para confirmar diagnóstico.

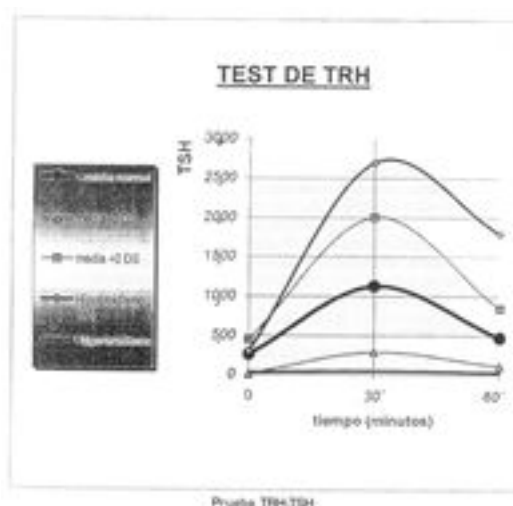
Evaluación dinámica del eje tiroideo

La determinación cuantitativa de TSH en respuesta al estímulo endovenoso con 200 μg . de TRH exógeno es un test muy valioso para el diagnóstico de las alteraciones tiroideas que cursan como estados subclínicos. En estos estados la sintomatología clínica es poco evidente y los valores basales de las hormonas tiroideas generalmente en sus límites normales. También puede diferenciar hipotiroidismos de origen primario, secundario y orientan al terciario. Actualmente su uso es fundamentalmente para el hipotiroidismo subclínico ya que el hipertiroidismo es generalmente, bien resuelto con las hormonas tiroideas y la TSH ultrasensible por IRMA o Quimioluminiscencia.

Este test significa una evaluación dinámica del eje tiroideo, por lo tanto no está acotado por valores de referencia totalmente fijos y universales. Sólo a través de estudios estadísticos en sujetos eutiroideos podemos establecer

referencias de respuestas normales. Así es bastante aceptado que los valores basales de TSH se ubican en 2,3 (1,1 μ U/ml. (1DS). El máximo incremento de TSH post estímulo con TRH está ubicado entre los 20 a 30 minutos, y generalmente está en 11,50 (4,3 μ U/ml (1 DS). Entre los 40 y 60 minutos se observa un descenso del nivel de TSH que generalmente es del orden de un 58 a 23% (1DS) respecto al máximo obtenido.

El test de TRH diagnostica una alteración hipotiroidea cuando los valores obtenidos post estímulo, superan las medias + 2 DS, es decir que si a los 30 minutos superan los 20 μ U/ml., podríamos sospechar una insuficiencia metabólica tiroidea. También puede retardar su respuesta máxima y encontrarla a los 60 minutos, ante lo cual podríamos sospechar un hipotiroidismo terciario o primario de respuesta tardía. El hipotiroidismo secundario de origen hipofisario generalmente responde con una curva aplanada, semejante es la respuesta del hipertiroidismo, pero la curva es totalmente plana.



Aplicaciones del laboratorio en el diagnóstico y seguimiento de neoplasias tiroideas

El Cáncer Medular de Tiroides (CMT), originado en las células C o parafoliculares de tiroides, en sus dos variantes: esporádico y hereditario, se puede diagnosticar por la determinación de calcitonina (CT), hormona específica sintetizada y secretada en las células C. Esta hormona se puede determinar por RIA o IRMA, y en un estado avanzado de la neoplasia sus valores basales superan ampliamente el máximo normal

En la variante familiar o hereditaria, se estudia a los familiares del paciente índice afectado de CMT, en búsqueda de la afección en edades previas a la probable aparición clínica. Por ser una patología de carácter hereditario dominante, existe una probabilidad de un 50% de tener la enfermedad cada uno de los familiares directos. Esta probabilidad se indaga antes del valor basal aumentado de CT y a través de la estimulación combinada de la calcitonina con gluconato de calcio y pentagastrina. Aquellos portadores que

comienzan a tener una hiperplasia de células C, tienen una hiperrespuesta de CT característica. La prueba es con estímulo endovenoso y se evalúa basal, 1, 2, 3 y 5 minutos post estímulo.

También esta prueba se utiliza en el seguimiento del paciente tratado por CMT esporádico o familiar, en procura de la detección de probables metástasis.

Su forma familiar, puede ser detectada por Biología Molecular. Esta neoplasia se caracteriza por presentar mutaciones puntuales en el ret-protoncogén, en los exones 10 y 11 para la forma MEN 2 A y en el exón 16 para el MEN 2 B.

El Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT) a diferencia del CMT no presenta un marcador específico de detección como la CT, pero sí se utiliza un marcador específico de tejido diferencial tiroideo para el seguimiento post tratamiento quirúrgico o radioablativo. Este marcador es la Tiroglobulina (TG)

LECTURAS SUGERIDAS

- Barsano CP, Skosey C, DeGroot LJ, Refetoff S. Serum thyroglobulin in management of patient with thyroid cancer. Arch Intern Med 1982;142: 763-767.
- Casado E. Tiroides. En Tratado de Endocrinología Pediátrica. Ed Diaz de Santos. Madrid 1997
- Cody V. Thyroglobulin and thyroid hormone synthesis. Endocr Res 1984; 10:73-88.
- Datz F y col. Endocrine pag 1-17. En Nuclear Medicine Mosby. Year Book, USA. 1992.
- Degrossi O y col. . Medicina Nuclear y Tiroides. Pag 25-48. En Medicina Nuclear Aspectos clínicos. Ed. Colegio Oficial de Farmacia y Bioquímica. BsAs. 1996.
- Kipper Ms, Taylor A. Nuclear Medicine in the evaluation of endocrine disease Pag 153-171 En Clinical Practice of Nuclear Medicine Churchill Livingstone inc. USA. 1991.
- Perinetti HA, Pusiol E. Carcinoma medular. Pag 98-104. En Patología Quirúrgica de la Glándula Tiroides. Ed. URN. Rosario. 1997
- Ringel MD, Landenson PW, Levine MA. Molecular diagnosis of residual and recurrent thyroid cancer by amplification of thyroglobulin messenger ribonucleic acid in peripheral blood. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:4435-4442.

- Roqué M, Pusiol, Perinetti HA, Mayorga LS. Diagnóstico del MEN2A mediante detección de mutaciones puntuales en el ret proto-oncogén. *Endocrinología (España)* 1997;44: 291-295..
- Surks MI, Chopra IJ, Mariash CN, Nicoloff JT, Solomon DH. American thyroid association guidelines for use of laboratory test in thyroid disorders. *JAMAS* 1990;26: 148-68.



HIPERTIROIDISMO O TIROTOXICOSIS

Perinetti, H.A.
Liñan, M.J.

SINDROME HIPERTIROIDEO

Es un síndrome que evidencia un desorden generalizado, consecuencia del exceso de hormona tiroidea circulante.

La mayoría de los síntomas y signos se deben a:

- Aumento del metabolismo energético, con predominio del catabolismo, que lleva a una excesiva producción de calor y a la consecuente necesidad de disiparlo.
- Aumento en la cantidad de receptores betaadrenérgicos, lo que se expresa como una actividad aumentada de las catecolaminas.

Clínica

Es de instauración lenta y progresiva, aunque a veces el comienzo parece brusco, generalmente coincidiendo con estrés psíquico, metabólico (régimen de adelgazamiento), infeccioso, endocrino (menarca, menopausia, embarazo). Frecuentemente a través de un interrogatorio minucioso, se com-prueban síntomas previos de hiperfunción que el enfermo no había advertido.

Los síntomas y signos más frecuentes por sistemas y aparatos son:

Derivados de la excesiva producción de calor: intolerancia al calor o mayor tolerancia al frío, sudoración, piel caliente y húmeda. Infrecuentemente hiperpirexia.

Metabolismo: el metabolismo energético está aumentado, reflejándose por el

aumento del metabolismo basal, apetito, intolerancia al calor. Está aumentada la síntesis y degradación de proteínas y lípidos, con predominio del catabolismo que se expresa con el adelgazamiento.

Psíquicos y neurológicos: irritabilidad, nerviosismo, labilidad emocional, hiperquinesia, insomnio, ansiedad. Temblor fino, inevitable de manos, lengua y párpados.

Piel y anexos: la piel es caliente, suave, húmeda por vasodilatación cutánea y aumento de la transpiración por la necesidad de perder calor. Se detecta mejor en cara interna de antebrazo, muslo e hipogastrio. Dermografismo. A veces hiperpigmentación. Se puede asociar vitiligo. El pelo es fino, frágil y aumenta su caída. Las uñas son blandas, frágiles, es característico el signo de Plummer (separación de la uña de su lecho distal).

Ojos: retracción del párpado superior. Aumento de la apertura palpebral. Retardo del párpado superior. Temblor fino de los párpados. Estos signos aparecen en todas las formas de hipertiroidismo, son consecuencia de la acción adrenérgica de la hormona y deben ser diferenciados de los de la exoftalmía endocrina.

Aparato cardiovascular: el hipermetabolismo, la necesidad de disipar calor, la acción cardioestimuladora directa de la hormona tiroidea y el aumento de los receptores adrenérgicos, llevan a un estado circulatorio hiperdinámico: el volumen sistólico y la frecuencia cardíaca están aumentados y la resistencia periférica disminuida, la taquicardia es constante y persiste durante el sueño. El pulso es celer y amplio, la tensión arterial diferencial está aumentada, y se auscultan soplos sistólicos. Las arritmias supraventriculares son frecuentes, la más común es la fibrilación auricular. Si aparece insuficiencia cardíaca, ésta se debe a enfermedad cardíaca preexistente, la que es resistente a la acción digitalica, hasta que se normaliza la función tiroidea. El efecto inotrópico de la T₃, se utiliza en casos seleccionados de trasplante cardíaco.

Aparato digestivo: aumenta el apetito, pero el aumento de la ingesta, en general no compensa el aumento del requerimiento calórico por lo que hay adelgazamiento; a veces lo excede y provoca aumento de peso. Puede haber anorexia en casos severos en ancianos; las náuseas y vómitos son raros. La motilidad gástrica e intestinal están aceleradas, lo que lleva a hiperdefecación y raramente a diarrea. La aclorhidria es frecuente. Hay disfunción hepática solo en casos severos.

Sistema musculoesquelético: la debilidad y fatigabilidad muscular son frecuentes; más importante en los músculos proximales de los miembros. La miopatía tirotóxica provoca atrofia simétrica de la cintura escapular y pelviana, siendo más frecuente en el varón. La incidencia de miastenia gravis es mayor que en la población general. Raramente hay parálisis hipokalémica.

Hay aumento de la pérdida renal y fecal de calcio y fósforo que pueden llevar a desmineralización ósea (osteopatía tirotóxica), especialmente en la menopausia. Aumenta el crecimiento en niños y la maduración ósea, aunque ésta es poco significativa.

Sistema reproductor: al comienzo hay aumento de la libido en ambos sexos. El intervalo menstrual puede estar acortado o alargado, pero en general hay hipomenorrea y se llega a la amenorrea. La fertilidad está disminuida y aumenta la frecuencia de abortos en el primer trimestre y de parto prematuro.

El riñón, la médula ósea, la hipófisis y la suprarrenal presentan trastornos poco significativos clínicamente.

Síntomas y signos de mayor valor diagnóstico:

Adelgazamiento con polifagia. Intolerancia al calor. Piel húmeda suave y caliente. Taquicardia con pulso amplio. Temblor de manos. Irritabilidad y cambio de carácter. Nerviosismo. Debilidad muscular. Fatigabilidad fácil. Hiperquinesia. Disnea de esfuerzo. Sueño ligero. Insomnio.

Clasificación etiopatogénica (American Thyroid Association)

El síndrome se puede deber a las siguientes enfermedades:

A. Bocio difuso tóxico. (enfermedad de Graves-Basedow)

1. Con cambios oculares. (oftalmopatía).
2. Con mixedema localizado. (dermopatía).
3. Con acropaquia.
4. Neonatal.
5. Con nódulo o nódulos incidentales.
6. Eutiroidismo con oftalmopatía.

B. Bocio uninodular tóxico. (enfermedad de Plummer).

C. Bocio multinodular tóxico.

1. Nódulos no funcionantes, parénquima funcionante
2. Nódulos y parénquima funcionantes.

D. Bocio con hipertiroidismo por yodo exógeno (Jod-Basedow)

E. Exceso exógeno de hormona tiroidea (hipertiroidismo facticio).

F. Tumores.

1. Adenoma folicular de tiroides.

2. Carcinoma folicular de tiroides.
3. Estruma ovárico.
4. Tumores secretores de sustancia semejantes a TSH
 - a. Coriocarcinoma.
 - b. Mola hidatidiforme.
 - c. Otros.

G. Tiroiditis.

BOCIO DIFUSO TÓXICO O ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW.

Es un trastorno de etiología no bien conocida. En su forma típica cursa clínicamente con la tríada bocio difuso, síndrome hipertiroideo y exoftalmo. Con menos frecuencia se asocia mixedema pre-tibial y acropaquia. Los componentes de la tríada evolucionan independientemente, pudiendo faltar cualquiera de ellos.

Epidemiología

Tiene su máxima incidencia entre la 3ra. y 5ta. década de la vida, aunque puede afectar a cualquier edad. Es la causa más frecuente de hipertiroidismo, si bien en edades avanzadas el bocio nodular tóxico es más frecuente. Afecta 5 a 10 veces más a la mujer que al varón. , salvo en los primeros meses de vida en que no hay diferencia por sexo.

Etiopatogenia

Se piensa que su etiología es multifactorial, en la que sobre una susceptibilidad genética actúan factores ambientales (stress, cigarrillo, ciertos agentes infecciosos, etc.), y endógenos. La susceptibilidad genética está sostenida por la frecuente asociación familiar y la mayor frecuencia en mellizos mono que dizigotas. Estudios recientes, con técnicas de biología molecular, del genoma completo han disminuido la importancia que se le asignaba al HLA, como región donde se localizaba el gen; se considera que es poligénica.

Se trata de una enfermedad autoinmune, órgano específica, en la que el aumento de hormona tiroidea y el bocio se deberían a la acción de los anticuerpos estimulantes del tiroides (TSab), a los que hasta hace poco se los llamaba inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (TSI). Se trata de inmunoglobulinas G, que uniéndose a los receptores específicos de la TSH, situados en la membrana de la célula folicular, estimulan la adenilciclase responsable de la producción del AMPc, ello acarrea la excesiva formación de hormona tiroidea. La presencia de TSab no es exclusiva de la enfermedad

de Basedow, en la tiroiditis de Hashimoto y en la exoftalmía endócrina están presentes muy a menudo, aunque sin actividad biológica puesto que no condicionan hiperfunción tiroidea. Es posible que no se trate de los mismos TSab, aunque se detecten con los mismos métodos o incluso cabe la posibilidad de que dependiendo del receptor, su efecto sea distinto.

Se cree que estas IgG-TSab son producidas por clonas de linfocitos alterados ante un estímulo antigénico procedente del tiroides. A lo largo de la vida, en condiciones normales, los linfocitos sufren mutaciones espontáneas, produciendo clonas de linfocitos alterados capaces de reaccionar con los propios antígenos y elaborar autoanticuerpos. Estas clonas prohibidas serían inmediatamente suprimidas por linfocitos T normales, llamados supresores. La enfermedad de Graves-Basedow se cree que es debida a un defecto de la inmunovigilancia de las células T, incapaces de suprimir la proliferación de clonas prohibidas de linfocitos B que producen los TSab.

Anatomía Patológica

La glándula está agrandada en forma difusa y simétrica por hiperplasia e hipertrofia de las células del epitelio folicular. La superficie es lisa y la consistencia en goma de borrar. La cápsula está intacta.

Microscópicamente el hallazgo notorio es la alta celularidad. Las células foliculares son altas y se proyectan en pseudopapilas hacia la luz, la que contiene coloide pálido con vacuolas negativas. Existen acumulos linfoides en el tejido intersticial interfolicular.

Clínica

Se caracteriza por la presencia de la tríada: bocio, síndrome hipertiroideo y exoftalmos. Más raramente, se agrega mixedema pretibial y acropaquia; pueden presentarse conjuntamente o falta cualquiera de ellos, siendo la evolución de cada uno muchas veces, independiente.

Bocio : Se encuentra en más del 90% de los enfermos. Suele ser difuso (se conserva la forma de la glándula), de tamaño pequeño o moderado, de consistencia elástica, levemente aumentada (como goma de borrar), simétrico, o predominar un lóbulo. Con mucha frecuencia se palpa la pirámide de Lalouette. Hay dermatografismo a su nivel; es frecuente auscultar soplos y palpar un thrill. Espontáneamente evoluciona con lentitud.

Exoftalmopatía: ver exoftalmía endócrina.

Mixedema pretibial: En nuestro medio es poco frecuente, otros autores lo encuentran hasta en el 40% de los enfermos. Afecta generalmente la cara anterior de la pierna, pero a veces se extiende hasta el dorso del pie. Se ve y palpa una zona localizada de piel (placa), de tamaño variable, engrosada, con grandes poros y pelos, de coloración rosada o violácea, que hace

recordar a la piel de naranja o de cerdo. Siempre se presenta con la exoftalmía endocrina, lo que hace suponer similar etiopatogénica. Tiende a mejorar en forma espontánea con la mejoría del hipertiroidismo.

Acropaquia: Aparece en menos del 1% de los enfermos, se observa un engrosamiento distal de los dedos, debido a neoformación ósea subperiosteal. Es similar a la que aparece en algunas bronquitis crónicas.

Formas clínicas especiales

Enfermedad de Graves - Basedow neonatal

Debida al pasaje de TSAbs maternos a través de la placenta. Al nacer, el niño presenta bocio, taquicardia, vasodilatación cutánea, tumefacción y enrojecimiento palpebral con retracción de los mismos y, a veces, moderado exoftalmos. Generalmente se constata menor ingesta de alimentos y escasa ganancia de peso. Hay hepato y esplenomegalia. En cuadros graves, puede haber insuficiencia cardíaca y hasta la muerte.

El diagnóstico se sospecha por el antecedente de la enfermedad materna, por lo general no tratada o con tratamiento inadecuado durante la gestación.

Los cuadros leves se tratan con bloqueantes beta o yoduros por pocos días (el cuadro no dura más de 45 a 60 días); en situaciones de gravedad es necesaria la exanguinotransfusión.

Hipertiroidismo apático

Se caracteriza por astenia, apatía, gran taquicardia y pérdida de peso, con bocio pequeño y sin exoftalmía. Con frecuencia el diagnóstico se confunde con miopatías de otro origen.

Hipertiroidismo en el anciano

Predominan las manifestaciones cardiovasculares, con anorexia. La insuficiencia cardíaca es inexplicable y resistente al tratamiento habitual. Son enfermos mayores de 60 años, con bocios nodulares, muchas veces penetrantes en mediastino (lo que dificulta su detección).

Enfermedad de G - Basedow oftálmica

Se trata de enfermos sin tirotoxicosis, o con hipotiroidismo, e incluso sin manifestación alguna de disfunción tiroidea, que sin embargo presentan los cambios oculares característicos. La oftalmopatía precede al hipertiroidismo clínico (se informan 12 a 18 meses previos). Algunos autores encuentran respuesta patológica a pruebas de estímulo con TRH (test TRH – TSH) en el 75 % de los casos.

Diagnóstico

En la mayoría de los casos la clínica lo facilita; en otros no es tan claro y se debe recurrir a exámenes complementarios. Los procedimientos más utilizados actualmente son dosajes hormonales (T3, T4, TSH) séricos, captación de I131, centelleograma tiroideo, y determinaciones de Ac (TSAb).

Actualmente el dosaje de TSH ultrasensible y T4 es suficiente para el diagnóstico del 90% de los casos, los hipertiroidismos T3 solo representan el 10%. Debe tenerse en cuenta que existen procesos capaces de aumentar la concentración plasmática de la globulina transportadora (TBG), y por ende, incrementar los valores de las hormonas totales circulantes; estos inconvenientes se evitan al determinar la concentración de hormonas libres (T3 libre, T4 libre). En casos dudosos puede recurrirse a la prueba de estimulación de TSH con TRH (prueba de TRH-TSH): en los hipertiroideos no hay incremento de TSH, mostrando una curva prácticamente "plana". La prueba de supresión con T3 (de Werner) se utiliza ante dudas y careciendo de dosajes hormonales. La determinación de TSAb es de gran utilidad diagnóstica.

Diagnóstico diferencial

Debe establecerse con estados de ansiedad, feocromocitoma, diabetes, cirrosis, enfermedades mieloproliferativas, miopatías, insuficiencia cardíaca.

Tratamiento

Se dispone de tres procedimientos: tratamientos médico, radiante, y cirugía; la elección se fundamenta en múltiples razones. Consideramos que los siguientes criterios son de utilidad a tales efectos:

- a. Médico: (tratamiento no ablativo); quizás sea el más frecuentemente indicado. Sus efectos se manifiestan a corto plazo, y sus efectos indeseables y colaterales revierten con la reducción o suspensión de la dosis. Un elevado porcentaje de enfermos no requiere otros procedimientos. Se lo indica en enfermos jóvenes, con bocio pequeño (grados I y II) y de corta evolución; también, siempre, en el preoperatorio. Otras indicaciones son hipertiroidismos durante la gestación, recidivas o contraindicación de la cirugía.
- b. Quirúrgico: (tratamiento ablativo); se le indica en bocios grandes, ante compromiso traqueal, o si fracasa (o es imposible cumplir) el tratamiento medicamentoso. También, si se sospecha una neoplasia asociada.
- c. Yodo radiactivo: (tratamiento ablativo); su indicación es cada vez más frecuente. Se recurre a él ante bocios de tamaño moderado, en pacientes de más de 35 años de edad; también, si fracasan o hay

dificultad para realizar tratamientos médicos o quirúrgicos.

Tratamiento médico:

Se utilizan distintas sustancias:

Iodo: actúa impidiendo la liberación de hormonas, e inhibiendo - por poco tiempo - la síntesis; también, disminuye la vascularización de la glándula. Se reserva exclusivamente para el preoperatorio inmediato (15 a 20 días previos) de la cirugía tiroidea, y para el tratamiento de la "tormenta tirotóxica".

La inhibición de la síntesis hormonal dura poco tiempo, y, si se prolonga la administración, se presenta un fenómeno de "escape" (efecto Wolf – Chaikoff). Se utiliza solución yodoyodurada 1% (Lugol débil).

Bloqueantes beta: su efecto es sintomático, bloqueando la acción catecolamínica de las hormonas tiroideas, pero no influiría en el curso de la enfermedad. Inhibirían el pasaje de T4 a T3. La conducta recomendada es utilizarlo cuando la taquicardia es sintomática (no en forma sistemática). Para el propranolol, las dosis habituales son 20 a 40 mg cada 6 a 8 horas.

Tiocarbamidas: son las drogas de elección. Sus mecanismos de acción son: inhibición de la peroxidasa, impiden la ligadura orgánica del Iodo, y el acoplamiento de MIT y DIT; a dosis elevadas, impiden la formación de DIT. Además, el propiltiouracilo impide la conversión de T4 a T3. Los efectos secundarios de las tiocarbamidas son agranulocitosis, leucopenia, exantema cutáneo, artralgias y mialgias, trombocitopenia, hepatitis, adenomegalias, hipertrofia glandular salival; todos son extremadamente infrecuentes.

	inicial	mantenimiento
Metilmercaptoimidazol (MMI, metimazol)	20 a 40 mg/d	15 a 30 mg/d
Propiltiouracilo (PTU)	200 a 400 mg/d	150 a 300 mg/d

En nuestro país se dispone solamente de metilmercaptoimidazol (Danantizol®); se puede conseguir propiltiouracilo en un país vecino.

Habitualmente, el tratamiento se inicia con una dosis media de 30 mg de MMI, dividido en tomas cada 6 a 8 horas - hay otros esquemas de administración -. A los 20 días se efectúa un hemograma, y al mes se evalúa al paciente; según la respuesta obtenida, se mantiene o aumenta la dosis. Alcanzado el eutiroidismo, se reduce progresivamente la dosis al mínimo necesario para mantener el efecto. El tratamiento dura entre 12 y 24 meses. Durante el mismo debe controlarse periódica-mente al enfermo. Concluido el tratamiento, los controles serán anuales, y durante toda la vida. Cuando no se obtiene una respuesta satisfactoria, se sospecha que el enfermo no guarda el reposo indispensable, o que no cumple correctamente la medicación. Las drogas antitiroideas tienen efecto bociógeno (aumentan el tamaño glandular).

Tratamiento quirúrgico

Habitualmente, consiste en la tiroidectomía subtotal bilateral, previa normalización de la función tiroidea con MMI, y preparación preparatoria inmediata con Iodo (solución de Lugo 1%). En casos excepcionales (como intolerancias medicamentosas o aplasia medular por MMI) pueden utilizarse bloqueantes beta y Iodo en el preoperatorio. Un 30% de los hipertiroideos tratados con cirugía se tornan hipotiroideos en los siguientes 10 años.

Tratamiento con I131

Se administra por vía oral; el máximo efecto sobre la enfermedad se presenta alrededor de 6 meses después (puede demorar aún más tiempo). No se ha encontrado mayor incidencia de carcinomas tiroideos, leucemias, ni procesos malignos en otras localizaciones (como glándulas salivales, estómago, bronquios) donde se concentra el Iodo; tampoco se ha comprobado alteración genética en la descendencia. El argumento de peso contra el uso del I131 es el alto porcentaje de hipotiroidismo, el que aumenta con el tiempo; los otros procedimientos también provocan hipotiroidismo, aunque en menor medida; por otro lado, la evolución natural de la enfermedad también conduce a la hipofunción.

En todos los casos es necesario indicar reposo psicofísico relativo, la internación solo se requiere en casos complicados con otras afecciones, que son excepcionales.

En el Instituto de Patología de la Tiroides (IPT) se trataron 1276 enfermos por bocio difuso hipertiroideo, el 38% con tratamiento médico, el 23% quirúrgico y el 39% con I131.

ENFERMEDAD DE PLUMMER, o BOCIO NODULAR TÓXICO

Se trata de un nódulo tiroideo único - rara vez múltiple -, hipercaptante ("caliente" al I131), con autonomía funcional, que produce un exceso de hormonas tiroideas, el que suprime el parénquima glandular y la secreción de TSH, y es causal del síndrome hipertiroideo.

Epidemiología

La edad de presentación (entre los 40 y 50 años) es mayor que la típica de la Enfermedad de Graves - Basedow, y menor que la propia del bocio multinodular tóxico, y con una relación varón / mujer de 1 / 5,8.

Fisiopatología

El nódulo crece lentamente, transitando las siguientes etapas: nódulo

hiperfuncionante que nos suprime el parénquima vecino; luego lo suprime parcialmente, más tarde totalmente, y por último, provoca hipertiroidismo clínico. Hay una correlación entre el tamaño del nódulo y la producción hormonal (en general, los menores de 3 cm de diámetro no producen hipertiroidismo). Los nódulos pueden complicarse con hemorragia y transformarse en nódulos no captantes (“fríos”).

Clínica

El síndrome hipertiroideo es el habitual, el bocio es nodular y faltan las manifestaciones propias de la E. de G-Basedow (oftalmía, mixedema, acropaquias). Las manifestaciones cardiovasculares son más notables, en particular la fibrilación auricular, lo que se atribuye a la mayor edad de los enfermos.

Diagnóstico

El centelleograma con I131 muestra un nódulo “caliente” e inhibición del resto glandular; a veces, el dosaje de T4 es normal, con T3 elevada (tirototoxicosis por T3). La prueba de TRH-TSH es negativa.

Tratamiento

Si hay supresión glandular, o el nódulo mide más de 3 cm de diámetro, o provoca hipertiroidismo, debe recurrirse a tratamiento ablativo; se prefiere la cirugía. Si no se cumplen estas condiciones, la conducta está en discusión.

En el IPT se trataron 537 pacientes con bocio uninodular hipertiroideo, 23% con tratamiento médico, 42% con cirugía y 35% con I131.

BOCIO MULTINODULAR TÓXICO

Epidemiología

Enfermos de edad avanzada, más frecuente en mujeres.

Fisiopatología

El bocio existe de larga data, y por lo general es voluminoso. Se conocen dos variantes: en una, los nódulos son afuncionantes, y el parénquima internodular es el hiperfuncionante: se trata de una enfermedad de G-Basedow agregada a un bocio multinodular preexistente (bocio basedowificado); en la otra variante, los nódulos son los hiperfuncionantes, con parénquima suprimido (similar a la E. de Plummer, pero los nódulos no son verdaderos adenomas, sino zonas de hiperfunción).

Clínica

Las manifestaciones son las ya conocidas; se destacan las cardiovasculares, por la edad de los enfermos.

Diagnóstico

La centelleografía diferencia las dos variantes; la captación y las concentraciones de T3 y T4 están en los límites máximos normales o los superan. En estos casos se recurre con frecuencia a la prueba de TRH-TSH o al tratamiento de prueba con antitiroideos para confirmar el diagnóstico.

Tratamiento

La cirugía es de elección, salvo contraindicaciones. En el IPT se trataron 181 pacientes con bocio multinodular hipertiroideo, 17% con tratamiento médico, 65% con cirugía y 18% con I131.

BOCIO HIPERTIROIDEO INDUCIDO POR YODO (JOD-BASEDOW)

Aparece en bocios nodulares o difusos de larga data, que presentan autonomía respecto a TSH, y que se exponen a altas dosis de Iodo. Se lo ha observado con frecuencia en zonas carentes de Yodo, luego de instaurarse la profilaxis (como se ha descrito en nuestro medio). Sin embargo, la aparición de este cuadro no invalida la utilidad de la profilaxis.

TUMORES

El adenoma folicular, el carcinoma folicular (especialmente el metastásico) y el estruma ovárico, son capaces de inducir un exceso de hormona tiroidea, lo que depende -especialmente- de la cantidad de masa tumoral, y así provocar el hipertiroidismo. En el embarazo molar, y en tumores trofoblásticos - de ambos sexos - puede aparecer un exceso de una anormal sustancia estimuladora tiroidea, probablemente semejante a la gonadotrofina coriónica, que provoca hipertiroidismo; las hormonas tiroideas están elevadas, pero la respuesta a la prueba de TRH es nula.

TIROTOXICOSIS FACTICIA

Se debe a la ingestión, a sabienda o no del enfermo, de hormonas tiroideas. Se presenta un hiper-tiroidismo con atrofia glandular; la captación de I131 está muy disminuida, pero aumenta por estimulación de la TSH. Las hormonas tiroideas están elevadas y el dosaje de tiroglobulina es normal o bajo. Si la ingestión es intencional (y ocultada), el diagnóstico es muchas veces dificultoso por la negación del enfermo.

TIROIDITIS

Se observan cuadros de hipertiroidismo transitorio y poco manifiesto en las tiroiditis de De Quervain, subaguda indolora, y de Hashimoto.

LECTURAS SUGERIDAS

- Wener SC, Ingbar SH. El Tiroides. Barcelona, Editorial Salvat, 1ª ed, 1977, pag. 370 –527.
- Mornex R, Orgiazzi JJ. Hyperthyroidism. En The Thyroid Gland, De Vischer. N.Y. Raven Press, 1980, pag 279 – 373.
- Ingbar SH. The Thyroid Gland. En Williams Textbook of Endocrinology, 7ª ed, Panamericana, 1989,t. 2, pag. 975 – 1170.
- Cooper DS, Ridgway EC. Clinical Management of Patients with Hypertiroidism. Med Clin N - Am, 1985 (69): 953 – 973.
- Spaulding SW, Lipes S H. Hyperthyroidism: causes, clinical features, and diagnosis. ;ed Clin N - Am 1985 (69): 993 –995.



EXOFTALMÍA ENDOCRINA.

Mistelli I.
Perinetti H.A.
Mir, C.

Desde que puede ocurrir en enfermedades que no son la de Graves-Basedow, que los pacientes pueden estar eutiroideos y la órbita estar involucrada primariamente, muchos prefieren el término Orbitopatía Tiroidea.

Aproximadamente el 40% de los pacientes con enfermedad de Grave's Basedow tienen o tendrán una orbitopatía clínica. Las manifestaciones subclínicas se pueden detectar por ultrasonido o tomo-grafía axial computada (TAC) en casi todos los casos. Es más frecuente en mujeres (5:1) entre los 30 y 50 años de edad, más frecuente en fumadores tal vez por disminución de la inmunosupresión; . También se presenta en tiroiditis de Hashimoto, hipotiroidismo primario y en eutiroideos.

No más del 5% de las orbitopatías requieren tratamiento.

Etiopatogenia

Se trata de una enfermedad autoinmune, multifactorial, que incluye activación de las células T contra antígenos de la célula folicular tiroidea, los que luego reconocen y se unen a antígenos similares en el tejido orbitario. Estos linfocitos T orbitarios activados liberan una serie de citoquinas que estimulan la producción excesiva por parte de los fibroblastos de glicosaminoglicanos y colágeno, los que provocan los fenómenos inflamatorios y edema mucinoso en el ámbito de la órbita. También afecta a la glándula lagrimal que presenta infiltrados celulares mononucleares y edema intersticial. El aumento de volumen del contenido de la órbita se debe a la inflamación del tejido conectivo que rodea a los músculos, a estos y a los componentes de la grasa orbitaria.

Se discute si existe un antígeno común orbital y tiroideo, así como el papel del receptor de TSH y el significado de los anticuerpos circulantes. La tendencia es aceptar que se trata de un proceso independiente pero

superpuesto con la enfermedad de Graves-Basedow y de Hashimoto.

Anatomía Patológica

Los músculos extraoculares se encuentran aumentados de tamaño y consistencia, con intenso infiltrado de células mononucleares inflamatorias y edema. En etapas tardías se observa fibrosis e infiltración grasa. Lo mismo se observa en la grasa orbitaria pero en menor grado. Está dificultado el drenaje venoso y en especial el engrosamiento del músculo recto superior altera el drenaje de la vena oftálmica superior, contribuyendo al edema. La neuropatía del nervio óptico es el resultado de la compresión del nervio por el contenido aumentado.

Clínica

El 80% de los pacientes con hipertiroidismo de Grave's, desarrollan signos oculares dentro de los 18 meses de detectada la enfermedad tiroidea, no siempre son tan predecibles y pueden aparecer antes o años después del diagnóstico de Grave's.

El cuadro clínico está determinado por la hiperactividad del sistema simpático, el aumento de volumen del contenido orbitario por edema e infiltración de las estructuras, la disfunción de los músculos extraoculares y la neuropatía óptica.

Los síntomas de estimulación adrenérgica son: retracción del párpado superior, aumento de la apertura palpebral, retraso del párpado superior al mirar hacia abajo. Estos síntomas aparecen en todo síndrome hipertiroideo y desaparecen con él, e integran, pero no constituyen la exoftalmía endocrina.

En la exoftalmía endocrina u orbitopatía tiroidea el proceso inflamatorio (edema y congestión vascular) provoca inyección y edema de la conjuntiva bulbar (quemosis), edema palpebral y dolor. El aumento de volumen del contenido orbitario provoca protrusión ocular (proptosis), con sensación de presión retrocular. Esto lleva a exposición de la cornea por mal cierre palpebral, con erosiones y posteriormente ulceraciones corneales, que se manifiestan por dolor intenso, fotofobia y visión borrosa. El compromiso de los músculos extraoculares provoca diplopia y defecto en la convergencia (dificultad para la lectura). Cuando hay compromiso del nervio óptico por compresión hay disminución de la agudeza visual, alteración de la visión de los colores, defecto pupilar aferente, alteración del campo visual y escotomas centrales y paracentrales.

Casi siempre el compromiso es bilateral, pero frecuentemente asimétrico.

Evoluciona espontáneamente, en las siguientes etapas: 1a. progresión, 2a. estabilización y 3a. regresión, casi siempre parcial. Puede repetirse.

Diagnóstico

Se funda en los síntomas y signos oculares y su asociación con disfunción tiroidea clínica o de laboratorio. La recolección de datos debe ser minuciosa para poder establecer la gravedad y evolutividad de la exoftalmía, para determinar el tipo de tratamiento y la respuesta al mismo,

Las recomendaciones del Internacional Working Party son:

Párpados: Medida de la fisura palpebral y posición de los párpados respecto al limbo corneal, es más importante la del párpado superior.

Cornea: presencia o ausencia de queratitis por exposición o ulceraciones.

Músculos extraoculares: presencia o ausencia de visión simple binocular con o sin prismas en los 30 grados centrales. Medida del espesor de los músculos extraoculares por métodos por imagen. Medida de la presión intraocular en distintas posiciones de la mirada.

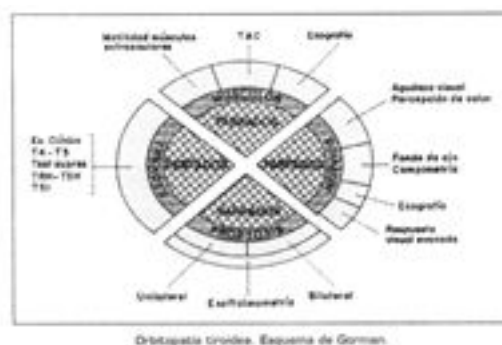
Proptosis: medida con exoftalmómetro.

Nervio óptico: agudeza visual, campo visual, y visión de colores.

Actividad clínica: a los anteriores se debe adicionar puntaje por lo siguientes: dolor retrobulbar espontáneo, dolor con los movimientos oculares, eritema palpebral, inyección conjuntival, quemosis, edema de carúncula, y edema palpebral.

Opinión del enfermo: respecto de apariencia, agudeza visual, molestias oculares y diplopia.

El esquema de Gorman es de gran utilidad para el estudio y tratamiento.



La American Thyroid Association ha clasificado la intensidad del proceso en 6 clases:

La nemotécnica es **NOSPECS** en inglés.

Clase 0: No signos oculares.

(No signs or symptoms).

Clase 1: Sólo signos adrenérgicos (con o sin proptosis).

(Only signs).

Clase 2: Compromiso de partes blandas.	(Soft tissue involvement).
Clase 3: Proptosis (medida con exoftamómetro)*	(Proptosis).
Clase 4: Compromiso músculos extraoculares.	(Extraocular muscle involvement)
Clase 5: Compromiso corneal.	(Corneal involvement)
Clase 6: Pérdida de visión.	(Sight loss)

* Con exoftamómetro de Hertel se considera normal hasta 17mm o que no exceda en 3mm los valores previos del enfermo. Recordar que los miopes altos tienen una seudoproptosis por agrandamiento del eje axial del ojo.

Si bien la clasificación es compleja y controvertida, ha sido universalmente adoptada y es necesaria para hablar un mismo idioma.

Las medidas más objetivas propuestas para determinar los resultados terapéuticos son: altura de la apertura palpebral, exoftamometría, medida con prismas de la motilidad ocular, diplopía especialmente en la mirada hacia arriba, ya que primero se compromete el recto inferior, luego el medio y por último el superior. Fondo de ojo, campimetría, volumen de los músculos extraoculares y del tejido retrobulbar.

La neuropatía óptica afecta a menos del 5%, pero es una causa importante de ceguera.

Tratamiento

Es complejo y debe ser efectuado por un equipo integrado por el endocrinólogo, oftalmólogo, cirujano y radioterapeuta.

A nivel tiroideo: se debe llevar al paciente al eutiroidismo lo más rápidamente posible, evitando el hipotiroidismo. Se prefiere que sea médico, con drogas antitiroideas, a las que se les ha atribuido una acción inmunomoduladora y como mínimo hasta que la exoftalmía este estabilizada por no menos de tres meses. Al I 131 se le atribuye, aunque en forma controvertida, la posibilidad de agravar la exoftalmía. Si estuviera indicada la cirugía tiroidea la tiroidectomía total sería aconsejable ya que eliminaría la célula folicular como posible fuente de antígenos.

A nivel ocular: en todos

1. Lagrimas artificiales, aún cuando no haya queratitis, ya que se ha visto una alteración de la composición proteica del film lagrimal precorneal.
2. Lagrimas más espesas para protección nocturna por mal cierre palpebral.
3. Elevar la cabecera de la cama.

4. Uso de anteojos ahumados como pantalla y atenuadores de la fotofobia secundaria.
5. Oclusión nocturna de los párpados si se estima necesario.

En las clases 1, 2 y 3 leves, estas medidas son suficientes. En la clase 2 moderada se agregan diuréticos.

Desde la clase 3 moderada en adelante y especialmente a las clases 5 y 6 (se las considera exoftalmía u orbitopatía malignas), las posibilidades terapéuticas son:

1. Radioterapia de órbita: 20Gy, con la pretensión de disminuir la reacción inmunológica. Prefiere antes que la corticoterapia por no provocar efectos colaterales generales y dar resultados semejantes.
2. Prednisona: como inmunosupresora a dosis de 120 a 140mg/día, al obtener respuesta disminuir a 30mg/día. Puede emplearse asociada a ciclofosfamida. Alternativamente se ha propuesto la inyección retrobulbar de corticoides, en dosis semanales hasta lograr el efecto deseado. Hay experiencias multicéntricas en desarrollo en el país.
3. Cirugía: De urgencia ante el fracaso de los procedimientos anteriores o progreso del compromiso corneal o del nervio óptico. Electiva ante gran proptosis o luxación recurrente de los globos oculares. El desarrollo de la vía subconjuntival mucho menos cruenta que las antiguas, para el abordaje de la órbita, ha ampliado las indicaciones del tratamiento quirúrgico de la exoftalmía. Los resultados obtenidos en nuestro medio son excelentes. Esta cirugía de ampliación de la órbita debe preceder a la de la diplopia.

LECTURAS SUGERIDAS

- Bartalena L, Marcocci CI, Manetti L, Tanda ML, Dell' Unto E et al. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 8: 439, 1998.
- Braverman, L.E. Prevention of thyroid eye disease and final conclusions. *Thyroid* 8: 453, 1998. Fray NR, Balazos C. The genetics of thyroid associated ophthalmopathy. *Thyroid* 8, 407, 1998.
- Ingbar, S. The thyroid gland. En Wilson FD, Foster. *Textbook of endocrinology*. Philadelphia. D.W. Saunders Co. 1981.
- Jacobson, D.H., Gorman, C.A. Diagnosis and management of endocrine ophthalmopathy. In *Med Clin N Am* 65: 973, 1985.
- Kanski J, Dafydd JT. *The eye in systemic disease*. London. Butterworth-Heinemann, 2da. ed. 1990.

- Kendall-Taylor, p. Perros, P. Clinical presentation of thyroid associated orbitopathy. *Thyroid* 8:427, 1998.
- Tallstedt, L. Surgical treatment of thyroid eye disease. *Thyroid* 8: 447, 1998.
- Winand, R.J. Endocrine exophthalmos. En : De Visscher. *The thyroid gland*. N. York. Raven Press. 1980.



HIPOTIROIDISMO

Perinetti, H.A.
Borremans C. G.

Es un síndrome que evidencia un desorden generalizado, consecuencia de la insuficiente secreción o resistencia a la acción de las hormonas tiroideas. Es una patología prevalente, aproximadamente el 5% de la población presenta valores de laboratorio que indican una disminución de la función tiroidea.

Fisiopatología

La mayoría de los síntomas y signos se deben a

- a. Reducción generalizada de los procesos oxidativos y de la termogénesis.
- b. Enlentecimiento de los procesos metabólicos, afectando más al catabolismo que al anabolismo.
- c. Modificación de las propiedades de los receptores beta adrenérgicos.

Clínica

Las manifestaciones clínicas varían según distintos factores: grado de la deficiencia hormonal, las causas de la misma, la edad de comienzo. Se describirán según aparatos o sistemas involucrados, y se expondrá brevemente su fisiopatogenia.

Según la edad de comienzo se distinguen: ;

- hipotiroidismo del adulto
- hipotiroidismo juvenil
- hipotiroidismo congénito e infantil

Se describirá a continuación el cuadro clásico en el adulto; en apartados

específicos se expondrán luego los síndromes de hipotiroidismo del joven, congénito e infantil; en estos a las manifestaciones del adulto, modificadas por la edad del enfermo, se agregan las que el hipotiroidismo provoca en estas etapas de la vida.

Hipotiroidismo del adulto

Piel y anexos: la piel se observa fría y pálida (por vasoconstricción y anemia), amarillenta (hipercarotinemia), seca y áspera (hiperqueratosis, hiposecreción sebácea y sudorípara). El cabello se muestra seco, opaco, quebradizo; hay llamativa caída, con alopecia progresiva, que puede deberse al hipotiroidismo per se o a su causa si se debe a tiroiditis linfocítica; se ralean la cola de las cejas y el vello corporal. Las uñas carecen de brillo, son quebradizas, muestran estriaciones, crecen lentamente. Hay retardo de la cicatrización.

Tejido conectivo: se altera su composición por acumulación de ácido hialurónico; éste fija el agua, produciendo un edema mucinoso (mixedema) generalizado, responsable de los rasgos engrosados y el aspecto abotagado. Es semejante a un edema pastoso, que no deja fovea; investigarlo en el dorso de las manos, contorno de los ojos, fosa supraclavicular, región pretibial.

Cabeza y cuello: facies hipotiroidea, macroglosia, voz ronca y apagada, hipoacusia (en gran medida, causadas por el mixedema regional en piel y mucosas).

Aparato cardiovascular: bradicardia, por pérdida de los efectos inotrópicos y cronotrópicos de las hormonas tiroideas y disminución de los receptores beta. El volumen minuto está disminuido por reducción del volumen sistólico y prolongación del período de relajación diastólica. Menor amplitud del pulso por aumento de la resistencia periférica y disminución del volumen sistólico. Las alteraciones vasculares producen una disminución de la presión arterial diferencial y del flujo a los tejidos. Los ruidos cardíacos se auscultan apagados (derrame pericárdico mucinoso y/o disminución de la fuerza contráctil). Cardiomegalia. Las manos y pies se muestran fríos y pálidos por disminución del flujo sanguíneo. El electrocardiograma muestra: bradicardia sinusal, prolongación del segmento PR, menor amplitud de la onda P y del complejo QRS, alteración el segmento ST y disminución del voltaje. Las enzimas CPK, GOT y LDH, pueden encontrarse elevadas.

Aparato respiratorio: derrame pleural (habitualmente solo reconocido por Rx), disminución de la capacidad respiratoria máxima y la capacidad de difusión. Estas alteraciones no tienen manifestaciones clínicas habitualmente.

Aparato digestivo: la obesidad franca no es un rasgo de hipotiroidismo. Si bien hay disminución del apetito, hay aumento de peso, que se atribuye al mixedema (siempre presente, en mayor o menor medida). Es característica

la constipación por disminución de la ingesta y enlentecimiento del peristaltismo. Distensión abdominal, por meteorismo por hipotonía intestinal y raramente por ascitis. La absorción intestinal disminuida es compensada por el enlentecimiento del tránsito. Hay hipoclorhidria, que puede llevar a deficiente absorción de vitamina B12 (se corrige con factor intrínseco), pero está relacionado más a la etiología autoinmune que provoca ambos procesos.

Sistema nervioso: hay retardo de las funciones intelectuales, pérdida de la iniciativa, letargo y somnolencia. La palabra es lenta, mal articulada. Aparecen parestesias (adormecimientos, hormigueos). Puede haber ataxia cerebelosa.

Sistema músculoesquelético: son comunes los calambres, parestesias, la rigidez y dolores musculares, con sensación de agarrotamiento. Hay lentitud y torpeza en los movimientos; los reflejos osteotendinosos son también lentos (disminución de la velocidad de contracción y –especialmente- de relajación); lo que se exagera por exposición al frío. Aparece mioedema. La masa muscular está aumentada, con fuerza normal.

Sistema hematopoyético: el menor consumo de oxígeno y la menor producción de eritropoyetina llevan a una anemia normocítica y normocrómica. Ya se mencionó la absorción deficiente de vitamina B12, que provoca anemia macrocítica.

Función hipofisaria y corticosuprarrenal: muchos hipotiroideos muestran aumento de la prolactina y galactorrea, coincidentes con el incremento de TSH. El trastorno se debería a una mayor sensibilidad de los lactotrofos a la TRH, y se corrige con el tratamiento con hormona tiroidea.

En el hipotiroidismo severo puede ocurrir una depresión secundaria de la función hipofisaria y suprarrenal, habrá entonces una disminución de glucocorticoides, y una disminución de la actividad adrenérgica; pudiendo desencadenarse una insuficiencia suprarrenal ante stress o terapia rápida con hormonas tiroideas (altas dosis en corto tiempo).

Aparato genital / función reproductiva: En ambos sexos, la hormona tiroidea influye en el desarrollo sexual y la función reproductiva. En la infancia se observa una inmadurez sexual; a mayor edad, retraso puberal y ciclos anovulatorios. En la mujer adulta, disminuye la libido, hay hiposecreción de progesterona, los ciclos son prolongados, irregulares y con frecuente anovulación; disminuye la fertilidad, y son frecuentes los abortos, los fetos muertos y los partos prematuros. En el varón, también disminuye la libido y puede haber impotencia y oligospermia.

Metabolismo: la disminución del metabolismo energético y de la producción de calor se refleja en disminución del metabolismo basal, escaso apetito, intolerancia al frío y temperatura corporal levemente disminuída.

El metabolismo proteico muestra una disminución de la síntesis y de la degradación de las proteínas, con balance nitrogenado ligeramente positivo; la permeabilidad de los capilares para las proteínas está aumentada, lo que favorece la producción de mixedema, albuminuria, derrames y edemas.

El metabolismo graso presenta una disminución de la síntesis, pero más aún de la degradación de lípidos, conllevando a su acumulación; esto se debería a una declinación de la actividad lipolítica y a una menor entrega de los lípidos a los sitios de degradación. Aumentan el colesterol, los triglicéridos, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los carotenos.

El metabolismo de los hidratos de carbono revela una menor disponibilidad y utilización de los carbohidratos, por menor absorción intestinal.

Hipotiroidismo juvenil

La deficiencia hormonal se instala en esta etapa de la vida. Al cuadro clínico, adaptado a la edad, descrito anteriormente se agregan retraso en el crecimiento y maduración, en particular en las esferas ósea y sexual. El hipotiroidismo produce un retardo del crecimiento, debido a que el déficit de hormonas tiroideas disminuye la síntesis de hormona de crecimiento (GH) y además disminuyen su efecto sobre el cartílago de crecimiento. El retardo del crecimiento no es tan severo como en el hipotiroidismo congénito. El crecimiento lineal es menor que el aumento de peso; la aparición de los dientes permanentes se retrasa.

Persisten rasgos físicos infantiles, especialmente faciales, aparentando menor edad que la cronológica. Se retarda la maduración sexual, con retraso puberal. Hay mal desarrollo intelectual, con fallas en el aprendizaje.

La radiología evidencia el déficit del desarrollo óseo, con disgenesia epifisaria, unión epifisaria tardía, y edad ósea retrasada.

Una forma particular de hipotiroidismo juvenil se presenta en la adolescencia, asociado a bocio difuso y con manifestaciones leves o sin signosintomatología hipotiroidea. Es más frecuente en mujeres, y expresa un retraso en la maduración tiroidea con respecto al desarrollo físico alcanzado; es de índole pasajera, resolviéndose en meses u años.

Hipotiroidismo del recién nacido (congénito) e infantil

El hipotiroidismo congénito se presenta con una frecuencia de 1:4000 a 5000 recién nacidos.

Las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo del sistema nervioso central; su deficiencia durante la vida fetal o al nacer es causa de la persistencia de etapas previas del encéfalo, hipoplasia neuronal cortical, con mal desarrollo de las prolongaciones celulares, retardo en la mielinización, y

vascularización reducida. El cuadro está dominado por el déficit neurológico, que se torna irreversible si no se trata precozmente.

Es raro que el hipotiroidismo sea evidente al nacer. La determinación de TSH neonatal (al 3º día de vida) es la forma efectiva para detectarlo en etapa útil. En la provincia de Mendoza la ley 6424/98, establece la obligatoriedad de su realización siendo el Centro de Referencia para la prevención de Enfermedades inaparentes de la Infancia el Hospital Infantil Humberto Notti.

La edad en que se manifiesta clínicamente depende del grado de déficit de la función tiroidea.

Las manifestaciones más precoces, pero de todos modos tardías para iniciar el tratamiento, son trastornos para la alimentación, con dificultades en la succión, el recién nacido no reclama sus alimentos, se retrasa la evacuación meconial, hay hipotonía; el llanto es escaso, áspero, ronco, y la respiración es estertorosa. Suelen constatarse hernia umbilical y abdomen prominente. En casos severos, la facies es sugestiva de hipotiroidismo. Se prolonga la ictericia fisiológica, presenta hipersomnolia, sufre constipación; la piel se halla seca y fría, el cabello y las uñas crecen lentamente. Hay demora en sostener la cabeza, sentarse, caminar; se retrasa el cierre de las fontanelas, y la erupción dentaria es tardía.

La hormona tiroidea es un requisito para la maduración ósea normal; su deficiencia desde el comienzo de la vida ocasiona retardo en el crecimiento y maduración. El pool de calcio inter-cambiable y su velocidad de recambio están disminuidos por la reducción en la formación y resorción ósea.

El compromiso del crecimiento lineal es severo, apareciendo enanismo con extremidades cortas con relación al torso; se comprueba retraso en la edad ósea en relación con la cronológica.

Radiográficamente, se constata disgenesia epifisaria (retardo en la aparición de los núcleos de osificación, notable en húmero, cabeza femoral, escafoides carpiano, otros huesos de la mano), lo que confirma la sospecha del retraso de la relación edad ósea/cronológica.

Debemos recalcar que la demora en el tratamiento condena al enfermo al retraso intelectual y al desarrollo físico deficiente en forma irreversible; se aconseja instituir la terapéutica fundada tan solo en la firme sospecha, no esperar los resultados de los dosajes hormonales.

Según el grado de deficiencia hormonal se puede clasificar:

- Subclínico: solo detectable por prueba de TRH-TSH, o por TSH elevada con T4 y T3 normales.
- Clínico: leve, con TSH elevada, T4 disminuida y T3 normal y moderado

que tiene también T3 disminuida.

Según su causa se pueden clasificar en:

Primario: a) Sin bocio (ausencia, pérdida o atrofia del tejido tiroideo).

1) Postablatoivo. (cirugía, I 131).

2) Idiopático primario.

3) Cretinismo atireósico esporádico. (aplasia o displasia genética)

b) Con bocio.

a) Tiroiditis autoinmune (Hashimoto)

b) Bocio endémico

c) Bocio por antitiroideos.

d) Bocio e hipotiroidismo yódico.

e) Defecto de la hormonogénesis.

Secundario y terciario: (central o trofoprivo), por estimulación insuficiente de una glándula normal, hipofisario (secundario), hipotalámico (terciario).

Síndrome de Sheehan

Trastorno infiltrativo, necrosis o atrofia de la hipófisis o el hipotálamo

Síndrome de resistencia periférica

El primario es la causa del 95% de los hipotiroidismos.

HIPOTIROIDISMO PRIMARIO

Sin bocio

La pérdida o atrofia del tejido tiroideo, a pesar del estímulo por TSH, produce la disminución de las hormonas correspondientes.

Hipotiroidismo postablatoivo: por cirugía o I131; es más común en adultos, por tratamiento del cáncer. También, es frecuente luego de resecciones quirúrgicas subtotales por enfermedad de Graves, influyendo la cantidad de tejido conservado y la evolución natural de la enfermedad; se incrementa con el tiempo hasta aparecer en alrededor del 30 % (o más) de estos enfermos.

El I131 por las dificultades para calcular la dosis justa y por la evolución natural de la enfermedad llevan al hipotiroidismo al 70% de los enfermos.

Hipotiroidismo idiopático o espontáneo: sigue al anterior en frecuencia en adultos, siendo más frecuente entre los 40 y 60 años, y en mujeres (se desconocen las causas). La presencia de anticuerpos circulantes (hasta en el 80 % de los enfermos) y la superposición con enfermedades autoinmunes, sugieren que es la etapa final de una tiroiditis autoinmune que no produjo bocio o pasó inadvertida. A veces ocurre un fenómeno autoinmune de insuficiencia poliglandular, asociando atrofia suprarrenal, hipoparatiroidismo e hipogonadismo idiopáticos, y diabetes insulino-dependiente.

Cretinismo esporádico: por defecto del desarrollo de la glándula, responsable del hipotiroidismo del recién nacido (1: 4 a 5 mil neonatos). Por ausencia completa del parénquima, (atireosis), causa del 70al 80% de los hipotiroidismos congénitos o falta del descenso embrionario de la glándula (tiroides lingual o sublingual). Es difícil de detectar al nacer o poco después; se observa alto peso al nacer, (por postmadurez), agrandamiento de la fontanela posterior, retardo en la eliminación del meconio, hipotermia, ictericia postnatal persistente. La falta de tratamiento conduce al cretinismo florido; tratado luego de semanas, si bien se normaliza el aspecto somático, las funciones psico-motoras quedan comprometidas para siempre (lo que resalta el valor del dosaje rutinario de TSH y el tratamiento precoz).

Con bocio

Es un trastorno que se caracteriza por una incapacidad absoluta o relativa para la síntesis de hormonas tiroideas, ya sea por factores extrínsecos o intrínsecos, por lo general, hereditario, de la glándula. La producción insuficiente de hormonas tiroideas conduce al incremento de TSH; ésta produce bocio y estimulación de todos los pasos de la biosíntesis capaces de responder. Esta respuesta compensadora puede ser inadecuada, apareciendo el hipotiroidismo clínico.

1. Tiroiditis autoinmune (Hashimoto): ver capítulo Tiroiditis.
2. Bocio Endémico: ver capítulo Bocio Endémico.
3. Bocio por antitiroideos: La ingestión de compuestos que poseen acción antitiroidea es una causa ocasional de bocio, acompañado o no de hipotiroidismo. Además de las drogas antitiroideas específicas, hay otras con acción bociógena: el litio (utilizado en tratamientos psiquiátricos) actúa igual que los yoduros, modificando ambos la síntesis hormonal. El ácido paraaminosalicílico, la fenilbutazona, la etionamida, el resorcinol tóxico, interfieren en la fijación orgánica del yodo y los pasos intermedios de la biosíntesis hormonal. Algunos alimentos tienen también acción bociógena (ver Bocio Endémico).
4. Hipotiroidismo yódico con bocio: La administración de grandes cantidades de yodo orgánico o inorgánico induce bocio e hipotiroidismo, aislados o asociados. Es frecuente en enfermedades

pulmonares obstructivas crónicas (yoduros en los expectorantes); iodopirina, hasta el 30% de los asmáticos que la reciben tienen bocio (la iodopirina es un compuesto de yodo y fenazona, que es antitiroidea). La amiodarona (antiarrítmico eficaz, de uso muy difundido) contiene también grandes cantidades de yodo. El bocio por yoduros se debería a una inhibición en la fijación orgánica del yodo, y a un factor de escape.

5. Defectos de la hormonogénesis: Ver capítulo Errores Congénitos.

HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO O TERCARIO (central)

Debido a la destrucción o infiltración neoplásica de hipófisis o hipotálamo; aunque la tiroides es normal, estando privada del estímulo por TSH, sobreviene atrofia tiroidea.

Habitualmente se reduce también la producción de hormonas hipofisarias (insuficiencia gonadal y córticosuprarrenal).

En el diagnóstico de los anteriores, debe establecerse claramente si se trata de hipotiroidismo primario o secundario o terciario; en los dos últimos, las hormonas tiroideas administradas no corrigen la totalidad de las anomalías endócrinas, y puede desencadenar insuficiencia suprarrenal aguda.

Tres aspectos clínicos ayudan en la diferenciación:

- Rasgos originados en la causa de la insuficiencia hipofisaria: necrosis postparto, tumores hipofisarios.
- Distintas manifestaciones clínicas: en los secundarios y terciarios, las manifestaciones de hipotiroidismo son más atenuadas que en el primario, sin cardiomegalia, tensión arterial disminuída, hipoglucemia, caída del vello axilar y pubiano.
- Diferencias en los índices de laboratorio: en el hipotiroidismo hipofisario e hipotalámico: T4 disminuye menos, con TSH disminuída o nula; prueba de TRH- TSH es positiva. En el hipotiroidismo primario, la T4 está muy disminuída, TSH aumentada, prueba TRH-TSH es negativa.

SINDROME DE RESISTENCIA PERIFÉRICA

En estos casos hay resistencia de los tejidos a la acción de la hormona tiroidea. En su forma más severa, se asocia a sordera, anomalías esqueléticas, bocio, y estado eutiroideo. Se encuentran valores normales de T4 y T3 totales y libres con TSH elevada, lo que muestra la resistencia de la célula tirotrófica a las hormonas tiroideas.

Diagnóstico

La TSH es el indicador más sensible, si está elevada suele ser suficiente. Habitualmente se solicitan dosajes de TSH y T4 (mejor si es T4 libre). La TSH normal o baja con T4 baja debe hacer pensar en hipotiroidismo secundario o terciario.

Prueba de TRH-TSH: en caso de sospecha clínica de hipotiroidismo con TSH dentro de valores normales altos, el desarrollo de métodos ultrasensibles para la determinación de TSH ha reducido sus indicaciones.

En recién nacidos debe realizarse dosaje de TSH, mejor aún si se realizan con sangre venosa (no capilar) y por métodos de elevada sensibilidad. Rutinariamente, el screening se hace con sangre capilar (del talón) y por metodologías de menor sensibilidad.

Si se sospecha tiroiditis autoinmune se deben dosar anticuerpos, antimicrosomal (más sensible y específico) y antitiroglobulina, es suficiente con el primero.

Tratamiento

L-tiroxina, levotiroxina o T4, es el medicamento de elección. Es un producto sintético, estable, con vida media de 6,6 días. El reemplazo total en adulto se efectúa con 1.7 microgramos /kg de peso/día, (adulto de 70kg. 119 microgramos /día): En mayores de 65 años, los requerimientos son menores, 1microgramo/kg/día. En niños son mayores, hasta 4microgramos día. En una sola toma diaria (absorción óptima en ayunas). Es el tratamiento más aconsejable, por reponer paulatinamente el pool de T4, que actúa como buffer de la disponibilidad hormonal tiroidea. Los preparados comerciales ofrecen amplia variedad de concentraciones (hasta 150 mcg/comprimido).

Triiodotironina : es también un producto sintético y estable, con absorción y metabolismo más rápido que el anterior, por lo que sus niveles en sangre son menos estables, provocando hipertiroidismo iatrogénico más frecuentemente y no ofreciendo ventajas respecto de la T4.

Los preparados combinados T3/ T4, tampoco ofrecen ventajas respecto a la T4, la relación T4/ T3 de 4 ó 5 / 1.

Extractos tiroideos: producto natural (glándula animal), poco estable, de difícil estandarización, prácticamente en desuso actualmente.

Esquemas de tratamiento

Habitualmente se comienza con la mitad de la dosis total calculada, (adulto 70kg. 50mcg/día), la que se duplica a las dos semanas y se evalúa con examen clínico y TSH a las 6 a 8 semanas.

En hipotiroides severos, en mayores de 50 años o menores de esa edad con cardiopatía, se comienza con la cuarta parte de la dosis total (adulto 70kg. 25mcg/día) y esta se incrementa en forma más espaciada.

En hipotiroidismo reciente o menores de 50 años, se puede comenzar con la dosis total, pero preferimos con la mitad de la dosis.

Hipotiroidismo congénito: 25 a 50 mcg/d de L-tiroxina, aumentando 12,5 mcg semanalmente.

En la práctica y en los casos más comunes, pocas veces se superan los 150 mcg/d de L-tiroxina. El paciente debe ser controlado clínicamente cada 6 a 8 semanas (en 4 a 6 semanas se alcanza el máximo efecto de la dosis administrada); alcanzada la dosis adecuada y normalizada la TSH, los controles clínicos y de laboratorio serán cada 6 o más frecuentemente 12 meses. La evaluación cada 12 meses debe ser de por vida, salvo otros criterios que indiquen mayor o menor intervalo. En las visitas iniciales deberá insistirse en la regularidad de la toma del medicamento y los controles.

LECTURAS SUGERIDAS

- Bayley H. "Tiroides", en *Semiología Quirúrgica*, Ed. Toray, 13ª ed, Barcelona, 1963, pag. 247- 270
- Emerson ChH. Central Hypothyroidism and Hyperthyroidism, *Med Clin N Am* 1985 (69): 1019 - 1034
- Ingbar SH. "The Thyroid Gland", en *Williams Textbook of Endocrinology*, Saunders Co, 7º ed, Philadelphia, 1981, pag 682 - 815
- Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Int Med* 1993;119:492-502.
- Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995;273:808-812.
- Werner SC. "Hipotiroidismo", en Werner e Ingbar, *El Tiroides*, Ed. Salvat, 1ª ed, Barcelona, 1977, pag 528 – 617.



CRISIS O TORMENTA TIROTÓXICA, y COMA MIXEDEMATOSO O HIPOTIROIDEO

Brisoli, J.L.
Silvestri, R.E.
Perinetti, H.A.

Se presentan como formas extremas de hiper o hipofunción tiroidea, pero desde el punto de vista etiopatogénico es mejor concebirlos como debidos a la pérdida de los mecanismos de compen-sación que el organismo desarrolla ante la hiper o hipofunción tiroidea.

Poseen en común tres características:

- Termoregulación defectuosa: en el hipertiroidismo, la necesidad de disipar calor lleva a vasodi-latación, y ésta, a hiperdinamia circulatoria; en la crisis tirotóxica este mecanismo es superado por el trastorno fisiopatológico, llevando a hipertermia. En el coma hipotiroideo, la escasez de hormo-nas tiroideas limita la termogénesis, con lo que disminuye la temperatura corporal; los mecanismos de homeostasis intentan preservar la temperatura, su falla lleva a hipotermia.
- Trastornos de la conciencia: es un elemento indispensable para el diagnóstico; asociados a la ter-morregulación defectuosa, indican alteración del sistema nervioso central.
- Existencia de un factor desencadenante.

CRISIS O TORMENTA TIROTÓXICA

Clínica

Poco frecuente, pero muy grave; la mortalidad, aún con tratamiento adecuado, es del 25%. Se presenta en hipertiroideos tratados incorrectamente o no tratados. Es desencadenado por cuadros infecciosos,

traumatismos, intervenciones quirúrgicas, cetoacidosis diabética, parto, toxemia del embarazo, administración terapéutica de I131.

Rara vez se presenta en bocios nodulares hiperfuncionantes, es más frecuente en la enfermedad de Graves-Basedow.

El mecanismo fisiopatológico dominante es el hipermetabolismo, y se manifiesta con fiebre (a veces extrema), sudoración profusa, taquicardia, taquiarritmia (que puede llevar al edema agudo de pulmón o a insuficiencia cardíaca congestiva), temblor, excitación, delirio, psicosis. A veces se agregan diarrea intensa, náuseas, vómitos, dolor abdominal, convulsiones. Si el cuadro progresa, aparecen apatía, coma, hipotensión y finalmente, la muerte. El comienzo, por lo común, es súbito.

Diagnóstico

Antecedentes de hipertiroidismo con o sin bocio o exoftalmos, fiebre, alteración de la conciencia (para algunos autores, no hay crisis sin hay hipertermia). Ante la presunción diagnóstica, extraer muestra para dosajes de T3 y T4 e iniciar el tratamiento sin esperar los informes de laboratorio (los valores no son diferentes a los habituales en el hipertiroidismo, y con la demora solo obtendremos el empeoramiento del estado metabólico). Es preferible tratar erróneamente un hipertiroidismo severo con enfermedad intercurrente y sin crisis como si la tuviese, que la grave omisión de no tratar precozmente una crisis por no sospecharla o esperar la absoluta certeza diagnóstica.

Tratamiento

Profilaxis: las más importantes medidas profilácticas son el tratamiento adecuado de todo enfermo hipertiroideo y evitar las intervenciones quirúrgicas en hipertiroideos no equilibrados.

Tratamiento : se debe realizar en unidad de terapia intensiva, y sus objetivos son controlar la hipertermia e hiperdinamia, la tirotoxicosis, el factor desencadenante, y aportar medidas de soporte general.

1-Control de la hipertermia y la hiperdinamia:

- a. Enfriamiento del enfermo, con sábanas húmedas, bolsa de hielo, lavado gástrico helado, colchón refrigerado, hipotermia inducida.
- b. Bloqueo del SNC, con clorpromazina 25 a 50 mg más meperidina 25 a 50 mg, por venoclisis, cada 4 a 6 horas (no todos los autores lo hacen).
- c. Drogas beta bloqueantes: Si el componente adrenérgico es importante y el riesgo cardíaco es menor (ej: en jóvenes). El propanolol es el más experimentado, y además bloquea el pasaje periférico de T4 a T3; 40

mg c/ 6 hs, vía oral (o sonda nasogástrica), y/o 1 mg endovenoso lento, repetido cada 5 minutos, o 5 a 10 mg/hora en infusión endovenosa continua, hasta que la frecuencia cardíaca sea de 100/' en individuos afebriles, o 140/' en hipertérmicos.

2-Tratamiento antiinfeccioso:

Las infecciones suelen ser inaparentes; debe pancultivarse el enfermo, pero si hay desviación a la izquierda en el recuento leucocitario, deben indicarse antibióticos (cefalosporinas de 3^o generación).

3-Drogas antitiroideas:

Con el objeto de inhibir la síntesis y liberación de hormonas tiroideas, la conversión de T4 a T3, y su acción periférica:

- a. Se prefiere el propiltiouracilo (PTU) frente al metilmercaptoimidazol (MMI) porque el primero bloquea el pasaje de T4 a T3, pero no hay en nuestro país. Se indican PTU, 200 mg cada 6 horas, vía oral (se expende como comprimidos de 50 mg). En su defecto, MMI, 20 mg cada 6 horas, también oral (comprimidos de 5 mg).
- b. Yoduros: solución de Lugol, 5 gotas cada 6 horas, vía oral, o yodo endovenoso (medios de contraste radiográfico), 1 ampolla (1 a 2 gramos), una sola vez.
- c. Dexametasona: 2 mg cada 6 horas, por vía oral. Previene la falla suprarrenal (esto es dudoso) y la conversión T4 a T3.

PTU, yoduros, dexametasona y los beta bloqueantes disminuyen la concentración plasmática de T3 en 1 a 2 días.

4-Tratamiento general: corregir la deshidratación e hiponatremia; todas las soluciones deben contener glucosa y vitaminas del complejo B, para disminuir el catabolismo. También se utilizan diuréticos y digitálicos.

Si responde, el cuadro revierte dentro de las 24 horas, pero se considera curada la crisis a recién a los 7 días. Estos enfermos, resultan proclives a repetir la crisis.

COMA MIXEDEMATOSO O HIPOTIROIDEO

Clínica

Es un cuadro extremadamente grave, con elevada mortalidad, y quizás no infrecuente, ya que las más de las veces parece no ser diagnosticado. Suele ser la última etapa de un hipotiroidismo severo de larga data y no tratado, a menudo en ancianos.

Los principales factores desencadenantes son la exposición al frío, las

infecciones, los traumatismos, la cirugía, las drogas depresoras nerviosas, o las anemias agudas.

Dominan el cuadro los signos francos de mixedema: hipotermia (debe "bajarse" lo suficiente la columna de mercurio del termómetro para registrarla), bradicardia, hipotensión arterial, depresión de la conciencia, hipo o arreflexia, hiponatremia, hipoglucemia. La muerte se debe, habitualmente, a insuficiencia respiratoria.

Diagnóstico

La sospecha surge ante hipotermia y depresión de la conciencia asociadas con el antecedente de hipotiroidismo, eventual cicatriz de Kocher (clásica de tiroidectomía), o tratamiento con Yodo radiactivo. El diagnóstico siempre es presuntivo, no esperar jamás los resultados de las determinaciones hormonales, ya que la demora empeora la situación.

Tratamiento

Profilaxis: consiste en el adecuado y oportuno tratamiento del hipotiroidismo.

Tratamiento: debe realizarse en una unidad de terapia intensiva, su objeto es asistir la función respiratoria y cardiovascular, tratar el hipotiroidismo, la hiponatremia, y aportar medidas de soporte general.

1. Hipotiroidismo: Aún se discute si debe administrarse T4 o T3, y las dosis; la mayoría de los autores se inclina por T4, pues existen preparados para administración endovenosa, porque tiene mayor vida media, forma un pool periférico que hace que la liberación sea más estable, y por ser de más fácil monitorización. Dosis única diaria de 500 µg endovenosos, o 30 a 50 mcg cada 6 horas orales o por sonda nasogástrica. La acción de T3 sería más rápida, pero es más difícil mantener niveles estables. Puede prepararse T3 para administración endovenosa: 0,6mcg de T3 sódica en 1 ml de sol. de bicarbonato de sodio 0,1N, en 19 ml de sol. fisiológica; se esteriliza por filtrado.
2. Apoyo respiratorio: la insuficiencia respiratoria tiene varias causas (depresión central, debilidad muscular, infección); si es evidente clínicamente, o por pCO₂ y pO₂, se recurre a intubación y ventilación asistida. Prever la eventual obstrucción respiratoria.
3. Asistencia cardiovascular: el reemplazo de la hipertensión habitual por normo o hipotensión arterial indica reducción de la volemia (que se trata con transfusión) o aumento del continente por vasodilatación por calentamiento excesivo o por falla miocárdica.
4. Hipotermia: Se debe evitar la pérdida del calor propio (con mantas), pero no proceder al calentamiento externo, por la vasodilatación y

mayor hipotensión que éste produce.

5. Tratamiento general: Además de lo rutinario, debe atender a:

- . Infección: se pancultiva, y ante la menor sospecha, se administran antibióticos
- b. Corticoterapia: hidrocortisona 50 a 100 µg endovenosos cada 12 horas; su uso es relativamente empírico, y prevendría la insuficiencia córticosuprarrenal.
- c. Corregir la hiponatremia e hipoglucemia.

LECTURAS SUGERIDAS

- Ingbar SH., The thyroid gland, en Williams Textbook of Endocrinology. Saunders Co, 7^a ed, Philadelphia, 1981. Pág. 682.
- Nicoloff JT. Thyroid storm and myxedema coma. Med Clin N Am, 1985 (69): 1005 – 1018.



BOCIO ENDÉMICO

Perinetti, H.A.

Se entiende por bocio a todo agrandamiento de la glándula tiroides que no presente las características clínicas de los procesos inflamatorios o tumorales. Bocio endémico es el que afecta con carácter permanente a más del 10% de la población de una región geográfica determinada, en 1995 este porcentaje, por recomendación de la misma OMS descendió al 5%. El bocio epidémico afecta por un tiempo limitado a un número importante de pobladores de una región determinada. Bocio esporádico es el que afecta a uno o varios individuos en cualquier tiempo y lugar.

Etiología

La deficiencia de yodo es la causa principal y a veces exclusiva, de la endemia bociosa, siendo el bocio una adaptación del organismo a la carencia del elemento. El yodo tiene su reservorio en el suelo, es arrastrado por los ríos hacia el mar, y regresa al suelo con los vientos y las lluvias; ingresa a nuestro organismo con los alimentos. El requerimiento mínimo diario se estima en: lactantes de 1 a 12 meses 50 microgramos, niños de 2 a 6 años 90, de 7 a 12 120, desde 12 años en adelante 150 y en embarazadas y mujeres en período de lactancia 200.

Los hechos que dan fundamento a señalar a la carencia de yodo como responsable del bocio endémico son:

- en la mayoría de las regiones de bocio endémico se ha demostrado un aporte diario menor a 100 μg
- a menor ingesta de yodo, mayor prevalencia de bocio
- en la mayoría de las regiones involucradas, la corrección de la carencia conlleva la desaparición de la endemia

No obstante, existen regiones endémicas sin déficit de yodo, y otras con gran deficiencia, y sin endemia; esto indica que si bien la carencia del elemento es la causa principal, en algunas regiones tendría sólo un papel permisivo, existiendo otros factores etiológicos en juego; los reconocidos

hasta ahora son:

- Endógenos: errores congénitos en la biosíntesis de las hormonas tiroideas; su papel es importante en el bocio esporádico.
- Exógenos: actúan interfiriendo la biosíntesis hormonal tiroidea; estas sustancias son llamadas antitiroideos naturales o bociógenos, y se los encuentra en:
 - alimentos: tiocianatos, isotiocianatos y tioglucósidos (éste último llamado "goitrina") presentes en vegetales del género brassica, repollo, cassava, nabo, coliflor, y en menor grado, espinacas, zanahorias, rábanos, cacahuets, piñones, soja. Estas sustancias también pueden hallarse en los pastos, y pasar a la leche de vaca, siendo la causa del bocio epidémico observado en Tasmania y Finlandia.
 - agua de bebida: se ha observado acción antitiroidea en aguas contaminadas con E. coli y compuestos orgánicos que contienen sulfuro; también con carbonatos y sulfatos de calcio y magnesio, flúor, piritas de hierro y cobre.
 - déficit nutricional y de condiciones de vida: no serían factores de importancia por sí mismos para determinar endemias.

Si estas causas afectan a grandes grupos de población en forma permanente, llevarán al bocio endémico; si lo hacen transitoriamente (especialmente los bociógenos), provocarán bocio epidémico. En cambio, si sólo afectan a algunos individuos (especialmente las causas endógenas), el bocio será de tipo esporádico. En todos ellos la patogenia, anatomía patológica y el cuadro clínico individual son semejantes.

Patogenia

Las causas antes enumeradas, al interferir en la formación de la cantidad de hormona tiroidea necesaria para satisfacer las demandas del individuo, ponen en marcha los siguientes mecanismos de adaptación:

1. Aumento de TSH.
2. Aumento de la captación de yodo.
3. Hiperplasia e hipertrofia tiroidea.
4. Aumento de la velocidad de intercambio intratiroideo de yodo.
5. Aumento del compartimiento de intercambio rápido.
6. Síntesis preferencial de T3.

La efectividad de estos mecanismos compensatorios, se altera por cambios que ocurren simultáneamente:

1. Dificultad en la síntesis de tironinas por la presencia de tiroglobulina pobremente yodada.
2. Secuestro parcial de los depósitos de yodo en la forma de precursores

hormonales no efectivos

3. Aumento de la TBG.

4. La estimulación crónica por TSH lleva a mayor aumento del tamaño glandular, y consecuentemente a menor yodación de la tiroglobulina; esto conduce a un círculo vicioso que determina la perpetuación del desarrollo del bocio

Patología

En las glándulas sometidas a sobreestímulo crónico por TSH se observan las siguientes etapas:

1ª) Agrandamiento difuso y uniforme, determinado por folículos tapizados por epitelio cuboide alto, con coloide escaso o ausente, y vasos sanguíneos dilatados.

En la autorradiografía, la captación está elevada y es uniforme. Se observa desde el nacimiento hasta la edad preescolar. Se denomina bocio difuso parenquimatoso.

2ª) El agrandamiento continúa, pero constituido ahora por folículos de epitelio bajo, y con gran acumulo coloide. La captación en la autorradiografía es baja y uniforme. Se observa en edad escolar y la adolescencia. Se denomina bocio difuso coloideo.

3ª) Posteriormente, dado que las células foliculares responden en forma heterogénea a la TSH, en un bocio difuso coloide se observa la aparición de zonas de hiperplasia milimétricas, integradas por folículos pequeños de células altas, y con escaso coloide. Estos folículos son los únicos que captan yodo en la radioautografía. Se los observa entre la 2ª y 3ª décadas de la vida.

4ª) En etapa posterior, la glándula se torna nodular. Los nódulos están formados por proliferación de células foliculares que constituyen cordones sólidos o folículos, de tamaño variado. Los nódulos pequeños muestran captación de yodo, en la radioautografía, en cambio los grandes evidencian muy poca o ninguna actividad. Parecería que una vez alcanzado un pico de actividad, se produciría una hemorragia central, seguida de cambios degenerativos. El tejido tiroideo entre los nódulos se observa comprimido por el crecimiento centrífugo de los mismos, determinando un pseudocápsula, que hace que estos nódulos sean de difícil diferenciación con los adenomas. Esta etapa se presenta en la edad adulta, y constituye el bocio nodular parenquimatoso.

5ª) Ahora los nódulos están conformados por folículos dilatados, con abundante coloide en su interior; muchos se fusionan, formando quistes coloideos, y se observan zonas de hemorragia, fibrosis y calcificación. La captación de yodo es irregular y baja en la radioautografía. Se trata del bocio nodular coloideo.

6ª) La etapa final muestra signos de todas las anteriores, sin poder diferenciarse claramente si se trata de bocio nodular parenquimatosos o coloide. En la radioautografía se observa captación escasa con nódulos aislados hiperplásicos (que mantienen los requerimientos hormonales). Se la denomina forma mixta de bocio nodular.

Diagnóstico y tratamiento

Del individuo: se trata de un problema de medicina asistencial, y la terapia implica una evaluación diagnóstica individual que seguirá la conducta que se revisa en los capítulos de bocio difuso y nódulo tiroideo. En líneas generales, puede indicarse tratamiento médico, administrando hormona tiroidea a dosis supresivas, y luego de alcanzar la respuesta, reducirla a dosis suplementaria. Las formas difusas, especialmente en jóvenes, retrogradan, pero las nodulares muestran escasa respuesta. Globalmente, mejora el 50 a 70 % de los enfermos. El tratamiento quirúrgico se indica ante compresión de estructuras vecinas, razones estéticas, o sospecha de proceso maligno. Usualmente se efectúa lobectomía subtotal bilateral, dejando remanentes de tamaño semejante al normal. El I131 sólo tiene indicación cuando la cirugía está contraindicada y se ha excluido la naturaleza maligna. Luego de terapéuticas ablativas debe indicarse hormona tiroidea en dosis supresivas, como profilaxis de las recurrencias (hasta un 2% anual, cuando no se efectúa).

De la endemia: éste es un problema de la medicina sanitaria, de enorme trascendencia ya que a comienzos de los 90 la OMS, UNICEF y el Consejo Internacional para el Control de los Desordenes por Deficiencia de Yodo (ICCIDD en inglés) consideraban que 1.500 millones de habitantes en el mundo estaban en riesgo de sufrir las consecuencias de la deficiencia de yodo y que por lo menos 655 millones estaban afectados de bocio, 43 millones de algún grado de retardo mental y 11 millones de cretinismo endémico evidente.

En una primera etapa es necesario establecer la existencia o no de la endemia, para lo que se debería examinar la totalidad de la población; como esto sólo es posible en pequeñas comunidades, se recurre entonces al estudio de “grupos particulares” (escolares, reclutas) o “grupos especiales” (enfermos hospitalarios, asilados, etc.), entre los que se efectúan “encuestas”. Se considera que existe bocio endémico cuando las encuestas correctamente realizadas indican bocio en más del 5% de la población.

La OMS recomendaba, a los fines epidemiológicos, considerar bocio al aumento de tamaño del lóbulo que supere el de la falange del pulgar del examinado y los clasificaba en: grado 0: sin bocio, **grado 1:** bocio palpable, **grado 2:** bocio visible y **grado 3:** bocio deformante. Desde 1995 se ha establecido una **clasificación simplificada del bocio. Grado 0:** Bocio no palpable o visible. **Grado 1:** Una masa en el cuello consistente con un

agrandamiento tiroideo que es palpable pero no visible cuando el cuello se halla en posición normal. Se mueve hacia arriba con la deglución. Formación (es) nodular (es) pueden aparecer aún cuando el tiroides no se halle agrandado en forma visible. **Grado 2:** una protuberancia en el cuello que es visible en posición normal y es consistente con un tiroides agrandado a la palpación.

Determinada la existencia de la endemia y su gravedad (según la incidencia de bocio, en niños en edad escolar), la segunda etapa es investigar sus causas, comenzando por la carencia de yodo, que es la más importante. Para ello se investiga: 1) existencia de yodo en el medio, determinando su concentración en aguas de bebida y riego; 2) metabolismo del yodo en los individuos, determinando yoduria (que será baja), y captación de yodo (será elevada). Descartada esta causa, recién se investigará la existencia de bociógenos y factores genéticos.

Establecida la carencia de yodo (causa principal o permisiva), se debe instituir el tratamiento o profilaxis de la endemia, que consiste en la administración de yodo. Si bien se lo puede dar en el agua de bebida o el pan, el método más difundido es la yodación de la sal, dado el uso universal de este alimento, y su bajo costo. Se utilizan yoduros o yodatos, en proporción de 1/30.000 a 1/50.000. Con una ingesta normal (8 a 12 g. diarios) de sal en proporción 1/30.000 el aporte será de aproximadamente de 300 µg. de yodo/día. En las poblaciones donde este método no es aplicable, se recurre a la administración oral o intramuscular de aceite yodado, a intervalos de 2 años.

Establecida la profilaxis, es indispensable controlar y evaluar sus resultados; los mismos son excelentes cuando se cumple. No obstante, son numerosas las regiones que continúan afectadas por este flagelo, por que la comunidad toda, por distintas razones, dificulta el cumplimiento de la profilaxis.

EXPERIENCIA EN MENDOZA

Este capítulo tiene por objeto completar los conocimientos sobre endemia bociosa a través de la importante experiencia realizada en esta provincia. Además, constituye un homenaje a quienes con dedicación y perseverancia se ocuparon del tema, a las autoridades sanitarias, universitarias y políticas que los respaldaron, al cuerpo médico escolar y los maestros de las escuelas provinciales que colaboraron en las investigaciones, y a la población de Mendoza que apoyó la profilaxis.

Stanbury dice que "la persistencia de la endemia bociosa no se debe a déficit científico, sino a razones socioeconómicas, culturales y políticas". Afortunadamente todas estas razones convergieron favorablemente en esta provincia para que las nuevas generaciones no padezcan el flagelo. Los

beneficiarios debemos saber de esta conquista sanitaria, pionera en América Latina.

El conocimiento de la vasta existencia de bocio en Mendoza se remonta a dos siglos. El primer Censo Nacional (de 1869) le asigna el primer lugar entre las demás provincias. En el siglo pasado se ocuparon del problema A. Lemos, Martín Moussy, D.M. Morales, Samuel Gache, y Emilio Coni. En 1933, la Dirección del Cuerpo Médico Escolar de la Provincia efectuó encuestas parciales, y en 1937, bajo la dirección del Dr. Ferreyra, se inició la profilaxis, administrando semanalmente a los escolares una pastilla que contenía 1 mg de yodo. En 1940, bajo la dirección de los doctores H. Perinetti y J.E. Freneau, y con la colaboración del Cuerpo Médico Escolar, se llevó a cabo el Primer Censo de Bociosos en todos los alumnos del ciclo primario de las escuelas provinciales. Se examinaron 52.548 niños, comprobándose que el 46% padecía de bocio. En el mismo año, los doctores R. Notti, M.L. Olascoaga y E. Críscuolo, en el reclutamiento militar, comprobaron 12,6% de bocio. El Dr. A. Cicchitti observó que la incidencia de niños con déficit mental o físico en Mendoza era semejante a la de otras regiones exentas de bocio endémico.

En 1937, R. Trelles había comprobado que ratas alimentadas con aguas de Mendoza desarrollaban bocio.

En 1950 se estudió el contenido de yodo de las aguas de bebida y riego de la Provincia (el mínimo normal es más de 10 µg/litro) comprobándose su extrema pobreza en el elemento

El gobierno de la Provincia, el 12-4-51 creó la División Bocio, y la Universidad Nacional de Cuyo el 18-4-51 el Instituto del Bocio; su dirección se encargó al Dr. H. Perinetti, y estaba integrado por los doctores C. Yaciófano, S. Ortiz, L.N. Staneloni, J. Nacif Nora, J. Esteves, L. Rodríguez Echandía, M. Olascoaga, J.M. Llano, J.E. Itoiz y A. Barbeito. En junio del mismo año llegó a Mendoza -para trabajar con este equipo- la misión norteamericana organizada por el Dr. J.H. Means, y dirigida por el Dr. J.B. Stanbury, integrado entre otros por los doctores D. Riggs y G.L. Brownell, de la Universidad de Harvard, y con los que colaboraron distinguidos visitantes del resto del país y de América Latina, destacándose el Dr. E.B. del Castillo.

Se efectuaron aquí los primeros estudios, a nivel mundial, de la fisiopatología tiroidea con radioyodo, en una región de bocio endémico, comprobándose que las glándulas mostraban gran avidéz por el yodo, y que su acumulación era rápida y la excreción lenta. Estos mecanismos permitían la adaptación a la carencia, por lo que las insuficiencias tiroideas eran poco frecuentes. Con estos conocimientos, se recomienda a las autoridades sanitarias el uso profiláctico de yodo.

El gobierno de la provincia, el 26-10-52, dictó la ley 2112, que obliga a toda la población al consumo de sal enriquecida con yoduro de potasio en la

proporción de 1/30.000. El Instituto del Bocio continúa efectuando el control de la yodación de la sal, y, en 1968, bajo la dirección del Dr. L. Staneloni y la colaboración de los Dres. H. Perinetti, C. Yaciófano, J. Nacif Nora, M. Giner, J. Sánchez Tejeda, E. Paturzo, J.M. Liñán, D. Morán, y H.A. Perinetti, se realiza una encuesta con igual metodología que en 1940, a fin de establecer los resultados de la profilaxis. Se examinó al 31,6 % de la población escolar de la provincia (43.598 alumnos de 6 a 16 años de edad, o sea, que todos habían estado sometidos a la profilaxis desde su concepción o nacimiento) comprobándose 3,192 % de bocio. La reducción del número de bociosos era entonces del 93% y la de bocios nodulares (expresión de la forma más severa de la deficiencia) de 125 veces (del 2 al 0,0016 %).

Esto confirmó que el factor principal de la endemia en Mendoza era la carencia de yodo; por otro lado, estas cifras permiten afirmar que la región ha dejado de padecer bocio endémico (no obstante ello, se debe vigilar el cumplimiento de la profilaxis). Como contraprueba, en 1968 se detectaron niños con bocio en 4 escuelas de verano del sudoeste mendocino (de regiones en las que los pobladores –por el fácil acceso a las salinas- no consumen sal yodada); estudiados, demostraron tener la misma incidencia de bocio que el resto de la provincia en 1940.

	Encuesta 1940	Encuesta 1968
Grado 0 (sin bocio)	54,0 %	98,8 %
Grado 1 (b. palpable)	27,4 %	3,1 %
Grado 2 (b. visible)	16,6 %	0,09 %
Grado 3 (b. deformante)	2,0 %	0,002%

En 1998 el departamento de Higiene de la Alimentación de la provincia, informa que las muestras de sal de consumo humano, de las marcas habituales que circulan en el mercado, muestran cantidades adecuadas de yodo. También en 1998 como parte de una campaña mundial de OMS y UNICEF, para erradicar el déficit de yodo, se estudiaron un grupo de escolares con ecografía y yodurias, los informes preliminares indicarían que en las zonas estudiadas hay una adecuada ingesta de yodo.

LECTURAS SUGERIDAS

- Ingbar SH. The Thyroid Gland. En: Williams Textbook of Endocrinology. 7ª ed. Philadelphia: Saunders, 1981:682-815.
- Perinetti H, Staneloni LN, Nacif Nora J, Sanchez Tejeda J. y col. Encuesta de Bocio en escolares del ciclo primario en Mendoza, 1968.

Resultados de la profilaxis con sal iodada. Rev Clin Española. 117 : 29-38, 1970.

- Perinetti HA. El Bocio Endémico en Mendoza y el Instituto del Bocio. Bol Acad Nac Medicina de Bs As 68: 525, 1990.
- Simposio "Epidemiología de las enfermedades por carencia de yodo". Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. Bs. As. 21 de Agosto 1998.
- Stanbury J, Brownell GL, Riggs DS, Perinetti H, Itoiz JE, del Castillo EB. Bocio endémico. B. Aires: El Ateneo, 1956.
- Stanbury, J, Hetzel BS. Endemic goiter and endemic cretinism. N. York: Wiley & Sons, 1980.
- Werner SC, Ingbar SH. Bocio no tóxico: endémico. En Werner SC, Ingbar, SH: El Tiroides. 1ªed. Barcelona: Salvat, 1977:306-316.



NÓDULO TIROIDEO

Perinetti, H.A.
Borremans C.G.

Es un concepto semiológico que significa un aumento de tamaño o consistencia localizados, de parte o todo un lóbulo tiroideo, que puede ser diferenciado del resto de la glándula, y que no presenta signos evidentes de malignidad o inflamación. Es un signo muy inespecífico ya que puede corresponder a procesos embrionarios, metabólicos, inflamatorios o neoplásicos. Puede ser único o múltiple.

Epidemiología

Su prevalencia en la población general es muy elevada, entre el 4 y el 10 % por la clínica y 30 al 50% por ecografía. La incidencia se estima en 1 / 1.000 habitantes / año. Su elevada prevalencia hace que constituya un problema sanitario, y su manejo, un problema económico.

Etiopatogenia

El nódulo tiroideo puede deberse a procesos:

1. Embrionarios: son raros; se trata de quistes debidos a remanentes del conducto tirogloso, cuarta bolsa faríngea, o último arco branquial.
2. Metabólicos: corresponden a etapas avanzadas del bocio adenomatoso o no tóxico (ver bocio endémico), o a infiltraciones, como amiloidosis.
3. Inflamatorios: raramente debido a tiroiditis específicas crónicas (TBC, lues, actinomicosis, quiste hidatídico), tiroiditis subaguda indolora; con más frecuencia, sin embargo, a tiroiditis linfocitaria.
4. Neoplásicos: más frecuentemente tumores benignos (adenomas), menos los malignos, y rara vez a tumores secundarios.

Cualquiera de estos procesos puede sufrir complicaciones, especialmente hemorragias, las que también se presentan como nódulos; la hemorragia

espontánea de la glándula sana, si bien existe, es rara.

En las regiones de bocio endémico, estas patologías, se presentan como nódulo tiroideo, con la siguiente frecuencia relativa:

1ª) bocio nodular adenomatoso o coloide. 2ª) adenomas. 3ª) tiroiditis linfocitaria. 4ª) carcinomas. 5ª) tiroiditis subagudas. 6ª) procesos embrionarios. 7ª) carcinomas metastásicos. 8ª) tiroiditis específicas

En las regiones no endémicas, la frecuencia suele estar encabezada por los adenomas, tendencia que se observa actualmente en nuestro medio, luego de la profilaxis con yodo.

Clínica

Anamnesis

Datos personales: importa la edad, ya que, si bien los nódulos tiroideos son más frecuentes entre los 25 y los 55 años, cuando se presentan antes de los 14 o luego de los 65 años deben siempre considerarse como sospechosos de malignidad. Sexo : los nódulos en el varón son doblemente sospechosos que en la mujer. Domicilio: tanto el actual como los previos interesan, dado que si el enfermo proviene de una región de bocio endémico es más probable que se trate de un nódulo adenomatoso o coloide.

Motivo de consulta:

- . Por lo general, “bulto” en la región infrahioidea, percibido por el mismo enfermo, sus allegados, o el médico.
- b. Sensación de constricción en el cuello, más relacionada con estados angustiosos que con la patología tiroidea, pero que ha llamado la atención hacia la región cervical.
- c. Dolor en la región infrahioidea (hará pensar en tiroiditis o hemorragia).
- d. Afonía, disfonía, disfagia, disnea; aunque no son patognomónicos, orientan hacia procesos malignos avanzados.

Enfermedad actual: A cada síntoma se aplicará la clave general: localización, intensidad, cantidad, carácter, duración, horario, ritmo, periodicidad; relación con el estado psíquico, comidas, etapa del ciclo menstrual, trabajo, esfuerzos, movimientos, actitudes corporales, traumatismos. También se interrogará sobre factores agravantes y atenuantes, su repercusión síquica, la relación con otros síntomas, y la evolución de cada uno.

Por lo general, una larga evolución orienta hacia un proceso metabólico, una corta y progresiva sugiere procesos malignos; si es brusca, sospechar hemorragia o tiroiditis. Sistemáticamente se interrogarán los síntomas

guiones de hiper e hipotiroidismo, por sistemas y aparatos, y los generales, para investigar patologías concomitantes.

Antecedentes patológicos: la irradiación de la cabeza y el cuello, incluidos los estudios radio-gráficos múltiples (reconocidos como factores predisponentes para el cáncer tiroideo) tornan sospechoso al nódulo. El diagnóstico previo de patología tiroidea o los tratamientos con hormonas tiroideas o antitiroideos también serán de interés, al igual que la información respecto a los hábitos (la aparición de diarrea prolongada y sin explicación hará necesario descartar el carcinoma medular de tiroides, lo mismo que la cirugía por feocromocitoma).

Antecedentes heredofamiliares: los antecedentes de bocio, hipo o hiperfunción tiroidea sugieren patologías con agregación familiar, como tiroiditis linfocitaria, enfermedad de Basedow, errores congénitos del metabolismo, o síndrome de neoplasia endócrina múltiple tipo 2a (MEN2a).

Examen físico de la región

Inspección: la piel puede aparecer enrojecida en las tiroiditis supuradas o los cánceres que la invaden. En el tejido celular subcutáneo, la circulación colateral es a veces el único signo de un nódulo sumergido en el tórax que dificulta el retorno venoso, por compresión a nivel del opérculo torácico.

El nódulo tiroideo debe inspeccionarse con el cuello en posición normal y en extensión, en reposo y haciendo deglutir al enfermo (hay nódulos blandos, que se ven mejor que lo que se palpan).

Palpación: se realiza también con el cuello en reposo y deglutiendo (ver Semiología), y con las maniobras que resulten más útiles al examinador y al caso; a los hallazgos se aplicará la clave semiológica general del examen físico: localización, forma, tamaño, superficie, temperatura, consistencia, homogeneidad, sensibilidad, resistencia, fluctuación, movilidad, reductibilidad.

Percusión, auscultación: ver examen físico.

Sin que sean patognomónicos, el dolor a la palpación orienta hacia tiroiditis o hemorragia intra-tiroidea. La consistencia pétreo, con superficie irregular, hacia la malignidad, también la fijación a estructuras vecinas.

Deben examinarse los ganglios de drenaje tiroideo: prelaríngeos, yugulares, supraclaviculares, espinales, submaxilares y submentonianos; la presencia de adenopatías hará sospechar la naturaleza maligna.

Examen físico completo, orientado a la investigación del estado funcional de la glándula, presencia de metástasis, y patologías concomitantes.

Será de gran utilidad el dibujo, en la historia clínica, de los hallazgos.

Diagnóstico presuntivo

Completada la anamnesis y el examen físico, se establecerá un diagnóstico presuntivo de bocio uni o multinodular, con o sin nódulo dominante (se denomina así al que se destaca por su tamaño o consistencia), y con orientación hacia hemorragias, tiroiditis, y sospecha o no de malignidad. También sobre si el enfermo se encuentra clínicamente eu, hiper o hipotiroideo.

En la experiencia del Instituto de Patología de la Tiroides (FCM, UNCuyo), el 68% de los cánceres se presentó en bocios clínicamente uninodulares, el 30% en multinodulares, y el 2% en bocios difusos.

Exámenes auxiliares:

Se busca determinar con la mayor precisión la naturaleza del nódulo; para ello se recurre a distintos métodos auxiliares; los más utilizados son:

1) Punción aspirativa con aguja fina (PAAF)

Su uso se fundamenta en la posibilidad de diagnosticar la naturaleza del nódulo por el estudio citológico. Se lo considera el mayor avance, en los últimos tiempos, en el estudio del nódulo tiroideo.

Se utiliza una aguja 40/22 y jeringa de 10 ml; el uso de portajeringas permite una aspiración enérgica y maniobrar con una sola mano. Con el enfermo en decúbito dorsal y cuello en hiperextensión, y previa antisepsia de manos del operador y del campo operatorio, se fija el nódulo con la mano auxiliar y con la otra se maneja el portajeringas, ya armado, introduciendo la aguja en el seno del nódulo, y dirigiéndola a la zona más sospechosa (sí se reconoció alguna). Se aspira moderadamente y manteniendo la aspiración se redirecciona la aguja dentro del nódulo en tres o cuatro oportunidades. Luego, suspendida la presión negativa, se extrae la aguja, se mantiene hemostasia por presión en la zona, y se realizan preparados expeliendo y extendiendo el material obtenido sobre portaobjetos. Los preparados se remiten al patólogo, junto con la jeringa con la que previamente se han aspirado 1 a 2 cc. de formol neutro, para estudio del material que pudiera haber pasado a ella. Se puede realizar la punción con la aguja solamente, se aspira por capilaridad, obteniéndose material valorable en el 87% de los casos en nuestra experiencia. Algunas técnicas recomiendan redireccionar la aguja, otras lo proscriben; algunas proponen más de una punción por nódulo. Hay quienes no utilizan portajeringas.

El patólogo informa "Citología neoplásica....."

- a. ...no valorable: no se obtuvo material adecuado para diagnóstico.
- b. ...negativa: no se reconoce atipia celular.

c. ...sospechosa

d. ...positiva: compatible con carcinoma folicular, papilar, medular, indiferenciado, o no clasificable.

Los extendidos foliculares, los de más difícil interpretación, pueden informarse como lesiones

Foliculares Tipo I-II y III, de menor grado de sospecha a mayor.

Las limitaciones del método son:

- Requiere un citólogo entrenado; es la principal limitación del método.
- Ante material inadecuado (no valorable), debe repetirse el procedimiento.
- Si coexisten dos patologías, o las lesiones son pequeñas, y se toma material de la benigna y no de la maligna.
- Las neoplasias foliculares y oxífilas constituyen la gran limitación del método (responsables de la gran mayoría de los falsos negativos), ya que el diagnóstico de carcinoma folicular bien diferenciado se asienta en reconocer invasión capsular y vascular, más que en la citología.

Sus ventajas son:

- Fácil metodología, bajo costo, trauma mínimo, y excepcionales complicaciones; no se han observado implantes en el trayecto de la aguja.
- Permite otros diagnósticos, en particular el de tiroiditis; además, la evacuación constituye a veces el tratamiento definitivo de algunos quistes.
- El procedimiento ha mostrado una sensibilidad de 92% y especificidad de 78% (se entiende por sensibilidad la capacidad, en este caso, para detectar un cáncer de tiroides, y como especificidad, la capacidad para excluir individuos sin cáncer).

Sensibilidad: $VP / (VP + FN)$ Especificidad: $VN / (VN + FP)$

donde VP: verdadero positivo; VN: verdadero negativo; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos

2) Estudios radioisotópicos

Se utilizan dos tipos de sustancias: las que estiman la mayor o menor captación por la célula folicular (yodo y tecnecio), y las que evalúan la velocidad de reproducción celular (seleniometionina, talio, galio, americio). En la clínica, en nuestro medio, se emplean los dos primeros, los que permiten determinar el estado funcional de nódulos de más de 1 cm. de

diámetro aproximadamente. Su utilización se fundamenta en que una función (captación del radioisótopo) normal o aumentada indica una estructura histológica normal –y por lo tanto benigna-, mientras que la función disminuida o nula indica una histología alterada por un proceso inflamatorio, metabólico, o neoplásico; sin embargo, no existen imágenes patognomónicas.

Los nódulos se clasifican en:

- a. fríos (hipofuncionantes): captan menos que el tejido circundante.
- b. tibios (normofuncionantes): captan igual que el parénquima vecino.
- c. calientes (hiperfuncionantes): captan más que el resto glandular.

En la experiencia del Instituto de Patología de la Tiroides (IPT), los nódulos fueron hiperfuncionantes en el 12%, normofuncionantes en el 31%, e hipofuncionantes en el 57%.

Los nódulos tibios tienen el mismo significado que los fríos, ya que su mayor masa los debería expresar como calientes si tuvieran una captación normal.

La utilidad del método radica en que permite distinguir nódulos hiperfuncionantes, que excepcionalmente o nunca son malignos, de los tibios y fríos, que sí pueden serlo. En la experiencia del IPT, los cánceres fueron nódulos hipofuncionantes en el 90%, normofuncionantes en el 8%, e hiperfuncionantes el 2%, pero, por otra parte, la mayoría de los nódulos fríos son benignos, ya que sólo el 11 al 18% serán malignos. Esto otorga al método una alta sensibilidad (98%) y una baja especificidad (22%), lo que le quita valor como test para determinar la conducta terapéutica.

3) Ecografía

La ubicación topográfica de la glándula la hace adecuada para el estudio por ultrasonidos; tiene las ventajas de no ser invasivo, no requerir preparación, y no implicar riesgos por irradiación. Los equipos de alta resolución detectan nódulos sólidos de 2 mm y quistes de 1 mm. Su uso se basa en que sólo el 3% de los cánceres se presenta en lesiones quísticas (anecoicas, de pared neta, lisa, y con reforzamiento acústico posterior), y el 97% lo hace en lesiones sólidas y mixtas. Hasta hoy, la experiencia ha demostrado que no existen signos patognomónicos de cáncer (como se creyó serían el borde neto, el halo sonoluciente y la ecogenicidad del nódulo). Por otra parte, el 80% de los nódulos tiroideos son mixtos o sólidos, y el 20%, quísticos, lo que otorga al método una sensibilidad elevada (97%), pero muy baja especificidad (22%). Por esto, aisladamente, no es una prueba útil para la adopción de decisiones terapéuticas. Permite detectar más multinodularidad que la clínica, un nódulo único es doblemente sospechoso frente al múltiple. Los incidentalomas (nódulos no palpables, menores de 1,5cm, para nosotros menores de 1cm. no acompañados de

patología tiroidea), hoy muy frecuentemente hallazgos de la ecografía no merecen PAAF, y solo control o tratamiento supresivo.

4) Tratamiento supresivo

Si bien no se trata de un examen auxiliar del diagnóstico, en este caso se lo utiliza como tal para diferenciar la naturaleza maligna o benigna de un nódulo. Su uso se funda en que el tejido benigno responde a la supresión de la TSH más que el maligno, por lo que la reducción de tamaño de un nódulo durante el tratamiento supresivo indicaría su estirpe benigna, y la ausencia de respuesta (o el aumento de tamaño), la maligna. Este procedimiento, hoy está más discutido que nunca, se coincide en que no reemplaza a la PAAF para diferenciar nódulo benigno de maligno, que solo es útil en nódulos menores a 2,5cm, y que solo responderían el 10 al 20 % de los enfermos. En mujeres postmenopausicas puede provocar osteoporosis y en mayores de 65 años problemas cardíacos por lo que se desaconseja.

Se indica levotiroxina, a razón de 2,5 µg/Kg/día (para un individuo de 70 Kg de peso, 2 comprimidos de 100 µg diarios), en una sola toma, por lo general en ayunas o con el desayuno. El ideal es controlar la supresión con la prueba de TRH-TSH, pero por su costo, y por ser bastante uniforme la respuesta a esta dosis, se recurre pocas veces a la prueba, hoy reemplazada por la TSH ultrasensible. El método más objetivo para controlar la respuesta es la ecografía; sin embargo, habitualmente es suficiente con la palpación, ya que se requiere una reducción del diámetro de más del 50%. No hay acuerdo sobre la duración del tratamiento hasta evaluar su efectividad; en el IPT se consideran entre tres y seis meses (si la reducción es menor del 50% en ese tiempo, se considera ineficaz el tratamiento, y negativo el resultado).

El retraso en el tratamiento quirúrgico del cáncer al ensayar la reducción por supresión de TSH ha demostrado no afectar la supervivencia del enfermo. La sensibilidad de este test diagnóstico se ha calculado en 83%, y su especificidad, en 22%. Aunque los datos de la literatura son muy variables, la experiencia del IPT indica que se puede esperar la desaparición del nódulo en el 10 al 12% de los individuos, y una reducción mayor del 50% en otro 25%.

Criterios de utilización de los exámenes auxiliares

Siendo el nódulo tiroideo un signo clínico muy frecuente, que responde a distintas patologías, se impone una selección para su tratamiento. Someter a cirugía a todos, con la idea de tratar precozmente algunos cánceres, significaría una mortalidad mayor que la del cáncer diferenciado y un costo muy elevado. No existiendo ninguna prueba que permita conocer ya en el preoperatorio, con certeza y en todos los casos (100% de sensibilidad y 100% de especificidad) la naturaleza del nódulo, es necesario recurrir a las pruebas en forma sucesiva para mejorar la selección - el uso simultáneo

significa un elevado número de estudios innecesarios -. Los autores consideran que se deben utilizar solamente aquellas pruebas cuyos resultados sean capaces de modificar la conducta terapéutica. Cuando se sospecha hiper o hipotiroidismo, se realizan los dosajes hormonales correspondientes, si se sospecha tiroiditis linfocitaria, se investigan anticuerpos.

Conducta

1. El o los nódulos miden más de 2,5 cm de diámetro, provocan alteraciones estéticas o mecánicas: se indica cirugía.
2. El o los nódulos son sospechosos por asociarse a factores de riesgo (edad menor de 14 o mayor de 65 años, antecedentes de irradiación cervical o MEN2, consistencia pétreo, crecimiento rápido, fijación a estructuras vecinas, disfonía, disfagia, adenopatías regionales o metástasis): se indica cirugía En (1) y (2) el IPT considera que como estudio previo (excluidos los rutinarios preoperatorios), sólo se requiere la PAAF, ya que la certeza preoperatoria de malignidad por citología permite una mejor planificación quirúrgica; sin embargo, la negatividad del estudio no modifica la decisión. En una serie del IPT, sólo el 14% de los enfermos se hallaba una de estas dos categorías.
3. Nódulos menores de 2,5 cm, y sin elementos de sospecha de malignidad (más del 80% del total): en este grupo, los exámenes complementarios adquieren mayor jerarquía; el árbol de decisión o algoritmo que se utilice dependerá de la disponibilidad de métodos en el lugar. En nuestro medio, el algoritmo más frecuentemente utilizado, disponiendo de un citólogo entrenado, es: (1^o) PAAF: (a) positivos: cirugía; (b) sospechosos y negativos: (2^o) centelleografía; ya que algunos sospechosos, por su gran celularidad (criterio de sospecha) son nódulos calientes: (a) En los nódulos calientes se debe descartar hipertiroidismo, dosaje de TSH con métodos de tercera generación y T4 y T3 preferiblemente libres, si fueran dudosos se recurre a la prueba de TRH-TSH, la que es cada día más frecuentemente reemplazada por la TSH ultrasensible. Si se efectúa el diagnóstico de hipertiroidismo clínico o subclínico, se lo debe tratar con cirugía, o I131, actualmente se tiende a utilizar más la cirugía. Si se descarta hipertiroidismo se puede tratar como el anterior o solo controlarlo periódicamente. (b) En los nódulos fríos o tibios, si son sospechosos a la PAAF: cirugía. En cambio, si son citológicamente negativos, se hará tratamiento supresivo, evaluando a los tres meses, si la reducción es menor del 50%, o a los seis meses persiste el nódulo, deberá ir a la cirugía o bien a control anual como mínimo. En muchos centros se reemplaza la centelleografía por la ecografía, el quiste simple reemplaza al nódulo caliente como criterio de selección; la sensibilidad y especificidad de ambos procedimientos es semejante.

HACER Algoritmo:

Tratamiento

Cirugía

Decidida la cirugía, el procedimiento inicial en los bocios uninodulares y en los multinodulares con nódulo dominante es la lobectomía total del lado del nódulo único o dominante y el estudio histológico intraoperatorio de la pieza; la intervención proseguirá según el resultado histológico. La exploración adecuada del lado opuesto exige, por lo general, la lobectomía subtotal de éste.

Biopsia intraoperatoria

Su uso se fundamenta en la posibilidad de efectuar diagnóstico de malignidad y tipo histológico durante el acto quirúrgico. Debe efectuarse siempre, aún en los casos en que la PAAF informó malignidad y tipo histológico, ya que aporta mayores precisiones. Por otra parte, es frecuente encontrar, durante la intervención, nódulos que no se detectaron antes, y que pueden ser malignos (carcinoma incidental, 2%); por ello es útil la biopsia extemporánea. De esta manera, queda establecido que ambos métodos son complementarios y no excluyentes.

La biopsia intraoperatoria no posee, prácticamente, falsos negativos (sí un 2 a 10% de falsos positivos), y se debe diferir por imposibilidad diagnóstica en el 2% de los casos, en la experiencia del IPT.

Radioyodo

Se utiliza en el tratamiento de los nódulos hiperfuncionantes, con supresión espontánea o provocada del resto del parénquima tiroideo. Actualmente la tendencia es utilizar más la cirugía que el I 131 en estos casos.

En el IPT se han tratado 1832 pacientes con bocio uninodular eutiroideo, el 34% con tratamiento médico, el 63% con cirugía y el 3% con I131. Por bocio multinodular eutiroideo se trataron 824 enfermos, 19% tratamiento médico, 79% quirúrgico y 2% con I131.

LECTURAS SUGERIDAS

- Burch HB, Shakir F, Fitzsimmons TR, Jaques DP, Shriver CD
Diagnosis and management of the autonomously functioning thyroid nodules : The Walter Reed Army Medical Center Experience 1978-1996. Thyroid 1998; 8: 871-881.
- Editorial Medical treatment of benign thyroid nodules: have we defined

a benefit? Ann Int Med 1998; 128:403-405.

- Gharib H, Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. Ann Int Med 1998; 128: 386-393.
- Ingbar SH. "The Thyroid Gland", en Williams Textbook of Endocrinology, 7ª ed. Saunders Co. Philadelphia, 1981, pag 628 - 815.
- Martin Miller J. Evaluation of Thyroid Nodules: accent on Needle Biopsy. Med Clin N Am 1985, (69): 1063-1078.
- Perinetti HA. Cáncer de Tiroides. Relato Oficial XXXIII Congr. Cuyano de Cirugía, Mendoza, 1991.
- Perinetti HA, Glatstein de Wolff T, Herrera JR, Liñan JM, Manzur R, Moran D. Algoritmo Diagnóstico y Terapéutico del nódulo y Cáncer Tiroideo. Rev.FCM, UNC 1989 (12): 31-34.
- Singer PA, Cooper Ds, Daniels Gh, Landenson Pw, Greenspan FS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with nodules and well-differentiated thyroid cancer. Arch Int Med 1996; 156: 2165-2172.
- Werner SC, Ingbar SW. "Gammagrafía tiroidea y de todo el cuerpo" y "Bocio no tóxico: esporádico", en Werner & Ingbar: El Tiroides. 1ª ed, Salvat, Barcelona, 1977. Pag. 163-167, y 322-328.



NEOPLASIAS TIROIDEAS

Perinetti, H.A.
Glatstein T.
Mayorga L.
Pusiol E.

Los conocimientos sobre los tumores tiroideos han evolucionado notablemente en los últimos 25 años. El Centro internacional de la OMS para la clasificación de los Tumores Tiroideos establecido en el Departamento de Anatomía Patológica de la Universidad de Zurich, bajo la dirección de los doctores E. Uehling y R. Gérard-Marchant, luego de un proceso de consulta a nivel mundial adoptó, en 1972, la siguiente Clasificación de los Tumores Tiroideos. Esta es el producto de la correlación exhaustiva de los hallazgos de los tipos morfológicos, su epidemiología, su historia natural, función, pronóstico y respuesta a la terapéutica. Si bien existen aspectos controvertidos y variantes no incluidas, la misma ha sido aceptada y a permitido la realización de estudios comparativos.

Clasificación histológica (OMS):

I. Tumores epiteliales

- A. Benignos
 - 1) adenoma folicular
 - 2) otros
- B. Malignos
 - 1) carcinoma folicular
 - 2) carcinoma papilar
 - 3) carcinoma indiferenciado o anaplásico
 - a. Tipo de células fusiformes.
 - b. Tipo de células gigantes.
 - c. Tipo de células pequeñas.
 - 4) carcinoma medular
 - 5) otros

II. Tumores no epiteliales

- A. Benignos

- B. Malignos
- III. Linfomas malignos
- IV. Tumores misceláneos
- V. Tumores secundarios
- VI. Tumores no clasificables
- VII. Lesiones pseudotumorales

TUMORES EPITELIALES BENIGNOS

ADENOMAS

Como en el resto de la patología, se denomina así a tumores benignos, encapsulados, con patrones celulares benignos, escasas mitosis, que comprimen pero no infiltran el tejido vecino, que no metastatizan, y, si son endócrinos, muestran cierta autonomía.

En la tiroides, los adenomas deben diferenciarse del bocio nodular parenquimatoso y coloide (ver nódulo tiroideo), lo que a veces es muy difícil; para ello se recurre los criterios de Meissner y Warren:

BOCIO NODULAR	ADENOMA
Múltiple	Único
Encapsulación pobre	Buena encapsulación
Estructura semejante al resto	Estructura distinta al resto
No comprime tejidos vecinos	Comprime tejidos vecinos

Se dividen en:

1) Adenoma folicular: Tumor benigno encapsulado que muestra evidencias de diferenciación folicular.

Macroscópicamente son tumores esféricos, bien delimitados, de aspecto homogéneo, color pardo-amarillento, de crecimiento expansivo con compresión del parénquima adyacente y que al corte hace hernia sobre la superficie. Pueden poseer áreas de hemorragia, edema, fibrosis, calcificación, osificación, y degeneración quística central.

Microscópicamente están compuestos por una proliferación de células foliculares dispuesta en una variedad de patrones arquitecturales, los que pueden presentarse solos o mezclados. Los mas importantes son: normofolicular (simple), macrofolicular (coloide), microfolicular (fetal), trabecular y sólido (embrionario), oxífilo, de células claras y menos

frecuentes los productores de mucinas, y células ricas en lípidos.

Algunos adenomas presentan un patrón arquitectural y citológico menos regular con variaciones a veces prominentes en el tamaño y la forma de las células y se los denomina Adenomas Atípicos ya que no muestran características invasivas. Los adenomas atípicos deben distinguirse del carcinoma folicular bien diferenciado; la única forma segura es excluyendo la invasión capsular o vascular. Como no siempre es posible estudiar en forma seriada el 100 % de la pieza, los enfermos con adenomas atípicos deben ser controlados estrechamente.

Aunque estas variedades pueden ser reconocidas, ellas no poseen significación clínica, por lo que no constituyen subclasificaciones, sin embargo el reconocimiento de estas es de enorme ayuda en la interpretación de los hallazgos citopatológicos en las PAAF.

Algunos adenomas, en especial los que presentan cambios quísticos, pueden contener áreas de crecimiento pseudopapilar.

Sin lugar a dudas el avance en los estudios inmunohistoquímicos y de biología molecular están realizando un valioso aporte en la comprensión de la biología de estas lesiones; pero coincidimos con Livolsi en que las lesiones foliculares solitarias que fueron extirpadas quirúrgicamente por lobectomía y en los cuales un adecuado estudio histopatológico no muestra evidencias de invasión, no recurren ni metastatizan, o sea que los criterios clásicos siguen prevaleciendo.

2) Otros adenomas: incluyen al adenoma papilar, forma papilas. Su existencia es negada por la mayoría. La diferenciación con el carcinoma papilar sólo se hace descartando invasión vascular o capsular. El criterio clínico es aceptar su existencia, pero tratando siempre estas lesiones como carcinoma papilar.

Clínica:

Se presentan como nódulos únicos asintomáticos, salvo que sufran hemorragias (lo que es frecuente, y en tal caso, su aparición y crecimiento son bruscos y dolorosos). Por lo general, el nódulo es hipofuncionante, raras veces hiperfuncionante –pudiendo producir hipertiroidismo, casi siempre a T3-. El examen del enfermo, el algoritmo diagnóstico y el tratamiento es el ya expuesto en Nódulo Tiroideo.

TUMORES EPITELIALES MALIGNOS

Epidemiología

El cáncer tiroideo tiene una incidencia aproximada de 1/100.000 habitantes/año, y representa el 1 a 2 % de todos los tumores malignos, ocupando el lugar 13 a 16 por frecuencia. Su incidencia en Mendoza es de 1,57 / 100.000 hab/año. En autopsias de fallecidos por otras causas su frecuencia se eleva del 1 al 5,4 %, ignorándose el significado clínico de estos hallazgos. Su incidencia está en aumento en todo el mundo, y también en Mendoza, ignorándose la causa. Considerando la cantidad de individuos en cada grupo etario en la población general, su frecuencia aumenta paralelamente con la edad. En la mujer es dos a tres veces más frecuente que en el varón (en Mendoza, 1 / 3,18).

Etiopatogenia

Aún no se ha dilucidado si el cáncer de tiroides es la última etapa del bocio nodular o si dada la lenta evolución de las formas diferenciadas, se trató desde el inicio de un carcinoma que erróneamente se diagnosticó como bocio nodular. En el Instituto de Patología de la Tiroides (IPT) se ha comprobado que cualquier tipo histológico de carcinoma puede asentar en tejido normal o con patología benigna.

En los de estirpe folicular se ha incriminado como factores patogénicos a:

1. Radiaciones externas: existe evidencia experimental y clínica de que aumenta significativamente la incidencia de carcinomas diferenciados (luego de un intervalo prolongado) cuando se irradia la región tiroidea a edad muy temprana y en dosis bajas –200 a 1000 rad- (como se usaron para tratamientos del acné, hemangiomas o hipertrofia del timo). Por ello, están proscriptas las radiaciones en estas condiciones.
2. Radiaciones internas (I131): existen evidencias experimentales, pero las escasas observaciones clínicas no confieren significado clínico al antecedente de irradiación; no obstante, se desaconseja su uso en menores de 12 años de edad.
3. Exceso de TSH: experimentalmente se ha comprobado que el exceso de TSH puede inducir tumores malignos, pero no ha sido confirmado por la clínica; el cáncer de tiroides no es más frecuente entre los hipotiroideos, ni se ha informado uniformemente una mayor incidencia en regiones de elevada frecuencia de bocio por carencia de yodo. En Mendoza, la incidencia promedio hasta 1970 fue de 1,57 / 100.000 hab/año lo que ubica a la región entre las de baja incidencia, sean endémicas o no. Se ha observado mayor frecuencia de formas foliculares y anaplásicas en las regiones carentes de yodo, las que

disminuyen con la profilaxis. En Mendoza en la década 1951-60 el carcinoma papilar constituía el 47,67%, el folicular el 36,04% y el indiferenciado el 16,27% y en la década 1981-90 eran el 81%, 18% y 1%, respectivamente. No hay explicación para este hecho.

El cáncer es el resultado de mutaciones que afectan la estructura de los genes involucrados en la regulación del crecimiento y diferenciación celular. Estas mutaciones pueden ser heredadas - en este caso afectan a todas las células del organismo y son transmitidas a la descendencia - o adquiridas, en este caso se encuentran solo en las células tumorales. La transformación maligna de una célula requiere de la combinación de varias mutaciones que pueden aparecer todas por azar o algunas por azar y otras por herencia, lo que explica que un mismo tipo de tumor puede presentarse en forma familiar o no familiar. También explica que en los tumores familiares la penetración no sea completa (algunos individuos no desarrollan nunca un cáncer) y que se manifiesten solo en determinados tejidos. Los genes afectados en la etiología de los tumores pueden ser clasificados en: oncogenes, genes supresores de la proliferación tumoral y genes que regulan la muerte celular. Los genes involucrados hasta hoy en la carcinogénesis tiroidea son: en papilar, los oncogenes *ret/PTC*, *trk*, *met* y *c-erb*; en el folicular *ras*, *11q13* y *gsp*, en el indiferenciado *p53* y en el medular *ret*.

Oncogenes: son genes que cuando se activan promueven la proliferación celular. Una transformación maligna puede originarse por aumento en la actividad o en la expresión de estos genes. Las proteínas codificadas por los oncogenes son componentes de mecanismos de señalización que participan en la proliferación y diferenciación celular.

Genes supresores de la proliferación celular o genes oncosupresores: son genes que reprimen la proliferación celular. En este caso una transformación maligna puede ocurrir por mutaciones que inactivan estos genes. En muchos tumores se observa que ambas copias de estos genes están afectadas, lo que justifica la proliferación incontrolada de las células.

Apoptosis: es un mecanismo de muerte celular programada. Muchos genes que regulan la proliferación celular lo hacen a través de la inducción de la muerte celular. Cuando estos mecanismos están afectados, las células pueden reproducirse fuera de control y desembocar en una transformación maligna.

Patología

Desde el punto de vista clínico y dada la escasa frecuencia de estos tumores, la mayoría de los autores acepta simplificar la clasificación de la OMS: 1) tumores epiteliales originados en la célula folicular: carcinoma folicular, papilar, anaplásico o indiferenciado (los dos primeros se denominan también diferenciados). 2) tumores originados en células parafoliculares,

carcinoma medular.

Dadas las diferencias entre los distintos tipos histológicos, se consideran individualmente.

CARCINOMA PAPILAR

Frecuencia: es el más frecuente; en la mayoría de las series constituye el 60 a 70 %. En las regiones de bocio endémico disminuye al 40 % (en Mendoza, 47 %, actualmente 81%) a expensas del carcinoma folicular; con la profilaxis, se observa una tendencia a igualarse con las series propias de regiones no endémicas.

Edad: es el que afecta a menor edad: entre la 3ª y 4ª décadas (IPT: media, 40 a.) y constituye el 80 % de los cánceres tiroideos en los niños.

Sexo: la relación varón mujer es de 1/3 (IPT: 1 / 4,6).

Histología: Tumor epitelial maligno con evidencias de diferenciación celular folicular, típicamente con estructuras papilares y foliculares como así también cambios nucleares característicos.

Las características macroscópicas varían según el tamaño del tumor, los más pequeños (microcarcinoma, pequeño, diminuto) pueden ser indistinguibles de una cicatriz, pero los de mayor tamaño pueden poseer encapsulación o ser difusos. La superficie de corte es blanquecina, de aspecto granular y consistencia firme y no hace hernia sobre la superficie.

Las calcificaciones pueden estar presentes pero rara vez es necesario la descalcificación, nosotros hemos observado en un caso osificación extensa.

La mayoría de los autores aceptan como microcarcinoma papilar aquellas lesiones que miden 1 cm o menos. Numerosos autores japoneses han subdividido estos tumores en "minute" (muy pequeños) aquellos que miden menos de 5 mm, y "tiny" (pequeños) entre 5 y 10 mm. Estas lesiones suelen ser hallazgos de glándulas extirpadas por otras patologías. Harach encontró que el 35,6% de pacientes fallecidos en Finlandia presentaban carcinoma papilar ocultos y sugirió que aquellos menores de 5 mm eran hallazgos normales. Sin embargo se conocen lesiones menores de 5 mm con metástasis linfática.

-Microscópicamente suelen estar constituidos por focos o áreas que contienen papilas. Las que presentan un eje conectivo vascular, el que puede ramificarse, revestido por una o varias capas de células. Las células tumorales son generalmente columnares y presentan abundante citoplasma anfófilo. Los núcleos son grandes y ovoides con características peculiares, han sido descritos como pálidos, claros, en vidrio esmerilado, vacíos, contienen una cromatina hipodensa y una membrana nuclear evidente. Algunas veces se observa un nucleolo central o adherido a la membrana. La

presencia de vacuolas intranucleares ha sido descrita como característica y de gran utilidad en el diagnóstico citológico, aunque puede observarse en otras lesiones, algunas benignas. Suelen encontrarse cuerpos psamomatosos en el eje de la papila o en el estroma tumoral.

Los subtipos descritos de Ca papilar incluyen:

- Variante folicular: esta íntegramente compuesto por folículos revestidos por epitelio con características nucleares del papilar. Su pronóstico es similar al Ca papilar clásico.
- Variante de células altas: las papilas están cubiertas por células el doble de altas y anchas, suelen ser acidófilas y pueden encontrarse figuras mitóticas. Su pronóstico ha sido mencionado peor que la forma clásica.
- Variante columnar: las papilas están revestidas por epitelio cilíndrico estratificado y citoplasma claro (tipo endometroide).
- Variante de esclerosis difusa: la lesión esclerosante con abundante infiltrado linfoide. Su pronóstico es más serio que la forma clásica. Cursa con títulos altos de anticuerpos antitiroideos.
- Variante encapsulada, sólida o trabecular y oxífila.

Su crecimiento es infiltrante, pudiendo invadir las estructuras vecinas. Es muy frecuente (hasta el 80 %) la multicentricidad, que probablemente se deba a metástasis linfáticas intratiroideas, y no a focos primarios múltiples.

Se propaga por vía linfática, siendo a veces las adenopatías cervicales el primer signo de la enfermedad. Rara y tardíamente se propagan por vía sanguínea. Las metástasis, tanto ganglionares como a distancia, pueden ser foliculares. A veces, la metástasis ganglionar cervical es más evidente que el tumor primario, se pensó que se trataba de una “tiroides aberrante”. Esta lesión desde el punto de vista práctico debe ser considerada una metástasis de carcinoma papilar no evidente. Esta situación es más frecuente cuando se trata de la variedad “carcinoma esclerosante oculto” (se la denomina así cuando, por su tamaño, no puede detectarse por el examen clínico). Otros denominan oculto a los de diámetro menor que 1 cm.

Pronóstico: tiene el mejor de todo el grupo. No se han descrito muertes entre los microcarcinomas o carcinomas ocultos sin metástasis, en el momento del tratamiento. A medida que aumenta el tamaño, el pronóstico empeora.

Los menores de 40 o 45 años tienen un pronóstico significativamente mejor que los mayores. Las adenopatías cervicales empeoran el pronóstico en forma leve.

Resumen Carcinoma Papilar

Frecuencia:	60 a 70%; menor en regiones carentes de yodo (47%) 80% en menores de 20 años (81%)
Edad:	20 a 45 años (38,2 años).
Relación varón mujer:	(1 / 3)
Multicentricidad:	hasta 87%.
Propagación:	linfática; adenopatías clínicas en 34 a 44% (18%). Su frecuencia disminuyen con la edad.
Supervivencia a 15 años:	73 a 93 % (84%)
Muertes por cáncer tiroideas	(11%)

(): datos del IPT

CARCINOMA FOLICULAR

Frecuencia: sigue al carcinoma papilar, constituyendo aproximadamente del 10 al 20 % del total. En Mendoza, con la profilaxis con sal yodada su frecuencia descendió del 36 al 18%.

Edad: afecta a mayor edad que el anterior; su máximo se encuentra en la 5ª década (en el IPT, 45 años).

Sexo: relación varón mujer 1 / 3 (IPT: 1 / 2,5).

Histología: Tumor maligno que muestra evidencias de diferenciación folicular pero sin las características del carcinoma papilar.

Se reconocen dos tipos de carcinoma folicular: Invasión Mínima.

Extensamente Invasor.

- Con invasión mínima se presenta macroscópicamente idéntico al adenoma folicular, bien delimitado, encapsulado, puede hacer hernia sobre la superficie de corte. Tiende a estar rodeado de una gruesa cápsula.

Microscópicamente está constituido por folículos pequeños, suele tener áreas trabeculadas, es decir posee las características del adenoma. El diagnóstico de malignidad depende de la demostración de invasión vascular en o fuera de la cápsula y/o existencia de invasión del total del espesor de la cápsula.

- Extensamente invasor macroscópicamente aparece como una lesión mal definida, de color amarillento, con áreas de hemorragia, que suelen invadir la cápsula del órgano y los vasos. Microscópicamente pueden mostrar gran variabilidad histológica dependiendo del grado de diferenciación, pudiendo observarse patrón microfolicular o sólido en el que pueden reconocerse disposición en trabeculas, alvéolos o nidos de células tumorales. Aquellos tumores que muestran extensa invasión, especialmente vascular, deben

considerarse en esta categoría a pesar de estar encapsulados macroscópicamente.

- Variante a células oxífilas: es aquel compuesto extenso o enteramente por células eosinófilas. Verdaderamente las células eosinófilas (oncocito, célula oxífila o la llamada célula de Hurthle), deriva del epitelio folicular y produce tiroglobulina. Son células voluminosas, de forma cuadrada, con bordes netos, citoplasma amplio y granular y núcleo grande con nucleolo prominente. Ultraestructuralmente muestran gran cantidad de mitocondrias anormales en tamaño y forma. Macroscópicamente se presenta como una masa solitaria que muestra encapsulación completa o parcial, es de color marrón o caoba. Microscópicamente pueden presentar patrón macrofolicular, microfolicular, trabecular/sólido y pseudopapilar. En ausencia de invasión las lesiones oxífilas deben considerarse benignas, siendo las características histológicas suficientes para predecir el comportamiento biológico .

-Variante de células claras: las células claras son células foliculares con cambios metaplásicos con formación mitocondrial de vesículas intracitoplasmáticas, acumulación de glucógeno, de grasa y depósitos de tiroglobulina . La mayoría de los tumores primitivos de células claras se presentan co-mo microfoliculares o trabeculares histológicamente. La presencia de tiroglobulina intracito-plasmática es encontrada especialmente en las llamadas células en anillo de sello, y su reconocimiento es de gran ayuda para distinguirlas de las metástasis de carcinomas renales y del carcinoma medular de células claras.

La multicentricidad es poco frecuente.

Se propagan por vía hemática, metastatizando más frecuentemente pulmón, hueso, hígado.

Resumen Carcinoma Folicular

Frecuencia: 10 a 20 %, mayor en regiones carentes de yodo (36%).

Edad: 30 a 65 años (46,5 a.).

Relación varón / mujer: (1 / 3,2).

Bilateralidad: hasta 20 %.

Propagación: sanguínea; metástasis en 10 a 50 % (8,4 %).

Supervivencia a 15 años: 57 a 85 % (66 %).

Muertes por cáncer tiroideo: (30 %).

(): datos del IPT

CARCINOMA INDIFERENCIADO

Frecuencia: constituye el 10 a 12 % de todas las series; en la experiencia del IPT, 13,13 %. En las regiones de bocio endémico –como la nuestra- se observa una disminución con la profilaxis, actualmente 1%.

Edad: habitualmente afecta a mayores de 65 años; en el IPT, la media fue de 60.

Sexo: relación varón/mujer 1 / 3 (IPT: 1 / 3,2).

Histología: compuesto total o parcialmente por células indiferenciadas. El examen macroscópico usualmente son tumores grandes con extensa invasión. Presenta frecuentes focos de necrosis y hemorragia. Muchas veces reemplaza toda la glándula, invade la cápsula tiroidea e infiltra los tejidos blandos del cuello.

Microscópicamente presenta una gran variabilidad de patrones celulares los que se describen como escamoides, de células fusadas y de células gigantes, todos muestran marcado pleomorfismo nuclear, alto índice mitótico, grandes focos de necrosis y marcada invasión de estructuras adyacente. Algunos parecen representar la etapa final de desdiferenciación de un carcinoma folicular o papilar, ya que se observan áreas de los mismos; no obstante, aún en estos casos, se clasifican como indiferenciados o anaplásicos.

Este carcinoma se caracteriza por su crecimiento rápido, invasión local extensa, y metastatizan precozmente por vía hemática y linfática. La mayoría tiene antecedentes de un bocio previo de larga data.

Pronóstico: es uno de los cánceres de peor pronóstico; la mitad de los enfermos fallece antes de los 6 meses de la consulta inicial. Sólo mejora el pronóstico si es intraglandular en el momento de la cirugía, lo que constituye una excepción.

Resumen Carcinoma Indiferenciado:

Frecuencia: 10 a 15 %; mayor en regiones carentes de yodo (10 %).

Edad: mayores de 60 años (61 a.).

Relación varón / mujer: (1 / 3,2).

Propagación: precoz; local, linfática y hemática.

Supervivencia global: a 6 meses, 50 %; a 3 años, 4 %. (6,5 %).

Muertes por cáncer tiroideo: (58%)

(): datos del IPT.

CARCINOMAS POBREMENTE DIFERENCIADOS

Algunos carcinomas que nacen de células foliculares son difícilmente incorporados en las categorías descritas en la clasificación histológica de la O.M.S.

Carcangiu y col han llamado "Carcinoma Insular" al tumor que ocupa en el lugar intermedio entre el papilar o folicular y el indiferenciado, similar al descrito por Langhans como Wuchernder Struma. en 1907.

En su mayoría miden más de 5 cm de diámetro y son sólidos en color gris-blanquecino y exhiben focos de necrosis.

El hallazgo histológico distintivo es la presencia de nidos bien definidos de forma redonda u oval, compuestos por una proliferación monótona de células pequeñas de núcleo redondo y citoplasma escaso. Es principalmente sólido, pero se pueden encontrar microfoliculos en coloide. El patrón de crecimientos es infiltrativo con invasión vascular. Revela en los estudios inmunohistoquímicos positividad para queratina y tiroglobulina y negatividad para calcitonina.

El aspecto citológico a la PAAF es una alta celularidad en un fondo de necrosis, pueden verse nidos y microfoliculos y en ocasiones inclusiones negativas nucleares.

Posiblemente una alta proporción de tumores clasificados como papilares y foliculares que mostraron un comportamiento agresivo, aun los que ocurren en poblaciones de bajo riesgo (meno-res de 40 años) pertenecen a esta categoría.

CARCINOMA MEDULAR

Frecuencia: del 5 al 10 % de los tumores tiroideos (IPT: 7,9 %).

Edad: media de 40 años, en el IPT. La detección precoz, en la forma familiar disminuye esta media.

Sexo: igual frecuencia en varones y mujeres (IPT: 1 / 2,7).

Histología: muestra evidencias de diferenciación de células "C". Se presentan macroscópicamente como lesiones circunscriptas, pero generalmente no encapsuladas. Al corte el tumor es tostado o rasado, de consistencia blanda a firme. Los tumores pequeños ocurren en 2/3 superiores de los lóbulos, son de color amarillento y parecen infiltrar el parénquima adyacente. Mientras las lesiones esporádicas se presentan como unilaterales, las familiares comprometen ambos lóbulos.

Microscópicamente el prototipo del carcinoma medular muestra un patrón compuesto por nidos de células redondeadas, ovals o anguladas con

citoplasma granular, núcleos ovales o redondos, cromatina grumosa y nucleolo inconspicuo. En ocasiones los núcleos contienen inclusiones intranucleares. El estroma fibroso posee amiloide. Sin embargo, una amplia variedad de patrones arquitecturales han sido descritos: insular, trabecular, epitelial, papilar, etc. En la presentación encapsulada la diferenciación debe hacerse con los adenomas atípicos. La demostración de calcitonina por métodos inmuno-histoquímicos es de gran valor.

Numerosos trabajos prueban la producción de numerosos polipéptidos y otros factores como: calcitonina, CEA, ACTH, prostaglandinas, beta-endorfinas, bradiquinina, cromogranina, Katakalan, bombesina, somatostatina, etc.

- Variante mixta medular-folicular ha sido aceptada y se la ha referido como forma intermedia. Alvares-Saavedra y col han descrito una rara variante de carcinoma medular que contiene entremezcladas células de carcinoma papilar.

Cabe destacar que la forma familiar del carcinoma medular es comúnmente bilateral y nace en hiperplasias de células C pre-existentes.

Se propagan por vía linfática, en algunas series, el 50 % de los enfermos ya tiene metástasis cervicales en el momento de la consulta, y menos frecuentemente, hemáticas.

Se presenta en dos formas: esporádica y familiar; en este último caso, se trasmite en forma autosómica dominante, presentándose en las tres formas siguientes: a) MEN2A (carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, e hiperplasia o adenoma de paratiroides); b) MEN2B (se agregan el hábito marfanoide y neuromas cutáneos y mucosos) y c) carcinoma medular aislado. La forma familiar constituye hasta el 20 % de las series, pero los estudios genéticos sistemáticos de las formas supuestamente "esporádicas" están aumentando esta frecuencia.

Mutaciones presentes en el MEN2A y MEN2B. En el 90% o más de las familias afectadas por estas patologías se encuentran mutaciones de tipo puntual en el ret protooncogén. Este gen codifica para un receptor transmembrana, que en su región extracitoplasmática une un factor de crecimiento derivado de la glia y en su región intracelular tiene actividad de tirosinaquinasa, y cuando se activa induce la proliferación celular. En el caso de MEN2A, las mutaciones provocan la activación de la proteína aún en ausencia de factor de crecimiento. En cambio, la mutación que da origen al MEN2B provoca un cambio de la respuesta a la activación del factor de crecimiento. Todavía no se sabe por qué si la mutación la tienen todas las células del organismo, solo se manifiesta el crecimiento anormal en determinados tejidos de las personas afectadas, como las células C de tiroides, las células de la médula suprarrenal y las células paratiroides. El diagnóstico para la enfermedad familiar consiste en detectar las mutaciones

amplificando por PCR los exones afectados a partir de sangre periférica y analizando la presencia de anomalías utilizando enzimas de restricción.

Mutación: Es una alteración en el ADN de las células que provoca un cambio en la proteína que codifica esa región del ácido nucleico. Dado que lo que se afecta es el ADN, las mutaciones se pasan a todas las células hijas. Sin embargo, solo cuando la mutación afecta a las células germinales de un individuo, esta es transmitida a su descendencia.

Exones: Son las regiones del ADN que participan en la codificación de una proteína.

PCR: (Reacción en cadena de la polimerasa): es una técnica simple y económica de obtener millones de copias de una región del ADN.

Enzimas de restricción: Son enzimas capaces de reconocer y cortar secuencias específicas de nucleótidos en el ADN.

Pronóstico: intermedio entre los carcinomas diferenciados e indiferenciados. Tiene influencia decisiva si el tumor es intraglandular o ha salido de la glándula en el momento del tratamiento.

En familiares de enfermos con carcinoma medular familiar, la posibilidad de la detección precoz por medio de estudios de biología molecular y del dosaje de tirocalcitonina en reposo y post estímulo con infusión de calcio y pentagastrina ha mejorado sensiblemente el pronóstico, ya que permite el tratamiento en la etapa intraglandular.

A las dos formas se las divide en sintomáticas, cuando son diagnosticadas por la clínica y asintomáticas cuando son diagnosticadas por los estudios de laboratorio antes de que tengan expresión clínica. El pronóstico es completamente distinto ya que el primero la supervivencia es del 66% a 5 años y en el segundo de 98,5%.

Resumen Carcinoma Medular:

	esporádico	familiar
Frecuencia:	3 a 6 %	75 a 90 %
Edad:	10 a 25 %	55 (46)
Relación varón / mujer:	1 / 1,4 (1 / 5)	1 / 2 (1 / 1,4)

	ambos	sintomático	asintomático
Propagación linfática	25 - 62 % (85%)	40 %	14 %
Sobrevida a 5 años:	50 - 76 % (65%)	66 %	98,5%

LINFOMA

Reconocido como una entidad recientemente, se lo diagnostica con frecuencia creciente, y significa el 1 a 2% de los cánceres de tiroides.

Es raro en menores de 40 años, la edad promedio ronda los 65. Es más frecuente en mujeres, relación varón mujer 1/6. La mayoría de los enfermos tienen antecedentes de bocio difuso de larga data, frecuentemente hipotiroidismo y diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto. Refieren crecimiento rápido en los últimos 9 meses, pero no tan rápido como el indiferenciado, frecuentemente presentan disnea, disfagia y disfonía. La supervivencia cuando es intraglandular varía del 70 al 90% a 5 años y cuando es extraglandular del 50 al 62%.

Situaciones clínicas

1. El enfermo se presenta con un nódulo que constituye un hallazgo, asintomático; el examen clínico no permite detectar síntomas ni signos de sospecha de malignidad (ver Nódulo Tiroideo). En estas condiciones, solo el 10 % de los nódulos son cánceres, pero en la experiencia del IPT el 49 % de los cánceres tratados, se encontraron en esta situación. La secuencia de estudio e indicación terapéutica es la expuesta en Nódulo Tiroideo.
2. El enfermo se presenta con un nódulo que es un hallazgo, asintomático, pero de consistencia dura, superficie irregular, o el enfermo es menor de 14 años de edad, o es mayor de 65 sin historia de bocio previo, o tiene antecedentes de irradiación cervical, o se trata de familia con MEN2; en todos los casos se considera sospechoso al nódulo; se lo estudia con punción con aguja fina, y, aunque no se confirme el diagnóstico, tiene indicación quirúrgica.
3. El enfermo consulta por que un bocio de larga evolución que ha crecido rápidamente, es de consistencia dura y superficie irregular: se sigue igual conducta que en (2).
4. El enfermo consulta por un bocio de larga evolución al que se ha agregado disfonía, disnea, o disfagia. Se estudia con punción con aguja fina, y se indica cirugía. El 9,0 % de los enfermos consultó en estas condiciones al IPT.
5. El enfermo presenta una adenopatía cervical, por lo general ubicada en la cadena yugular media o inferior (18 % de los cánceres consultó así al IPT). El examen minucioso de la glándula revela, habitualmente, un nódulo, pero, aunque el examen sea negativo, no se excluye el origen tiroideo de la adenopatía. La adenopatía se estudia preferentemente

por punción con aguja fina y dosaje de tiroglobulina en el líquido de punción; si es negativa, por escisión biopsia. Si se detecta nódulo tiroideo, se le realizará punción aspirativa al nódulo tiroideo y a la adenopatía.

6. El paciente se presenta con una siembra miliar de pulmón o con una imagen osteolítica: se debe sospechar siempre el origen tiroideo, y efectuar el un examen minucioso de la glándula; la ecografía es de gran ayuda, pues tiene mayor sensibilidad que la palpación. Casi siempre la imagen osteo-lítica ya ha sido biopsiada y confirmado su origen tiroideo, en estos casos el examen clínico de la glándula rebeló siempre el primitivo, que no había sido investigado (10% de los cánceres consultaron así al IPT).
7. En el 7 % de los casos, los enfermos padecen hipertiroidismo provocado por el resto del parén-quima, o excepcionalmente por un carcinoma folicular (cuando su masa es muy grande). La asociación de nódulo frío e hipertiroidismo lo hace sospechoso.

El examen de estos enfermos incluye el de la glándula, y sus grupos ganglionares (prelaríngeos, pretraqueales, recurrenciales, traqueoesofágicos, yugulares, supraclaviculares, espinales, subma-xilares y submentonianos). Debe realizarse el examen general, con investigación de dolores óseos, palpación hepática, laringoscopia indirecta, radiología torácica.

En la primera situación, se sigue la secuencia de estudio presentada para nódulos tiroideos, en las restantes, si se dispone de un citólogo entrenado, la punción con aguja fina es de gran utilidad. Los resultados positivos y sospechosos tornan innecesarios otros estudios para decidir la terapéutica. Si la punción es negativa, se evaluarán otros elementos de sospecha, y si persiste la misma, también se indicará tratamiento quirúrgico –el único que asegura el diagnóstico-. Si no se dispone de citólogo, el estudio se iniciará con la centelleografía; si el nódulo es hipofuncionante, habiendo otros signos de sospecha, se indica cirugía.

Si se sospecha carcinoma medular, se deberá dosar tirocalcitonina (dado su costo, no se emplea en todos los nódulos tiroideos).

Estadificación (según Smendal):

Esta clasificación si bien antigua, a demostrado establecer diferencias significativas entre los distin-tos estadios, es fácil y ha sido recientemente confirmada por De Groot quién las denomina clases en lugar de estadios.

Estadio I. tumor intraglandular

a)confinado a un lóbulo.

b) bilateral, multicéntrico, o ístmico.

Estadio II metástasis en ganglios regionales

a) unilaterales.

b) bilaterales o mediastinales.

Estadio III: invasión de estructuras vecinas

Estadio IV: metástasis a distancia

Factores pronóstico

Son factores que influyen en el pronóstico y en la supervivencia, independientemente del tratamiento. Consideramos que deben ser tenidos en cuenta al efectuar el tratamiento, con el objeto de adaptar la agresividad terapéutica a la del tumor. Esta propuesta que efectuamos en 1987, si bien continúa siendo controvertida, ha ganado adeptos en los mayores centros mundiales luego del análisis de sus propias experiencias.

Estos factores son: histología, edad, tumor intraglandular, invasión de estructuras vecinas y metástasis a distancia. Los trabajos más recientes destacan la importancia del tamaño del tumor primario. No hay acuerdo en cuanto al significado del sexo y las adenopatías regionales.

A continuación consignamos la supervivencia observada a 15 años por nosotros, considerando un único factor por vez, con objeto de ejemplificar su importancia.

HISTOLOGÍA factor	años	supervivencia (%)
papilar	15	84
folicular	15	66
indiferenciado	3	6,5 *
medular	10	47
ESTADIO I diferenciado	15	90 **
II diferenciado	15	53 ***
III diferenciado	15	36
IV diferenciado	15	9,3
I medular	10	85
II medular	10	59
EDAD menor de 40 a.	15	85
Mayor de 40 a.	15	59

TAMAÑO Ca. papilar hasta 1 cm: Supervivencia significativamente mejor que en mayores.

Ca. folicular hasta 3 cm: Supervivencia significativamente mejor que en mayores.

SEXO Poco o nada significativo

ADENOPATIAS solo significativas en mayores de 40 años.

* su gran peso torna no significativos a los otros factores

** el estadio es más significativo que la histología

***la histología establece diferencias muy significativas

La interrelación de estos factores en los carcinomas diferenciados ha dado origen a la elaboración de distintas escalas pronósticas, (EORTC, TNM, IPT, AMES, AGES, MACIS y MSKCC).

Como resultado de la valoración de estos factores, se ha agrupado a los enfermos en:

1. De bajo riesgo: con carcinoma papilar estadios I y II y folicular estadio I, menores de 40 años.
2. De moderado riesgo: a los mismos, pero mayores de 40 años.
3. De alto riesgo: y de alto riesgo a todos los restantes.

La supervivencia observada por nosotros, y que coincide con las de las otras escalas, a 15 años es: bajo riesgo $98 \pm 1\%$, moderado riesgo $87 \pm 4\%$, alto riesgo $29 \pm 27\%$.



Tratamiento

Cirugía: es el recurso más efectivo; a diferencia de otros tumores, está indicada aún cuando existen metástasis a distancia. Durante el acto quirúrgico se efectúa lobectomía total del lado del nódulo único o dominante, comprobando por biopsia extemporánea la naturaleza maligna. Si es un

carcinoma medular o indiferenciado, se debe efectuar lobectomía total del lado opuesto (la tiroidectomía debe ser total). Si es un carcinoma diferenciado, se debe examinar por inspección y palpación el lado opuesto; si hay lesiones, la tiroidectomía será total. Si en el lado opuesto no se comprueban lesiones, se discute cuál debe ser la extensión de la cirugía; para algunos, es suficiente la lobectomía que ya se efectuó (es la cirugía mínima aceptable); para otros –entre los que nos incluimos- si el tumor es de bajo riesgo, se realiza lobectomía subtotal contralateral, dejando menos de 2 cc de tejido; si es de moderado o alto riesgo, tiroidectomía total.

Siempre se examinan y extirpan los ganglios primarios (prelaríngeos, pretraqueales, recurrentes, traqueoesofágicos, yugulares medios e inferiores), llamado vaciamiento compartamental. Si los ganglios están invadidos, se amplía a vaciamiento modificado de cuello.

Radiaciones: el I131 ha demostrado su capacidad para detectar y destruir focos residuales en la celda tiroidea y metástasis a distancia, siempre y cuando éstas capten el radioyodo. Para esto es necesario previamente extirpar o destruir totalmente el tejido tiroideo normal, este procedimiento se denomina ablación radioquirúrgica. Luego de la cirugía efectuamos ablación con I131 en los casos de moderado y alto riesgo, ya que tienen una significativa posibilidad de persistencia o recurrencia de la enfermedad, no así en los de bajo riesgo en los que esta posibilidad es excepcional; hay quienes efectúan ablación en todos los casos.

El I131 es efectivo para tratar las recurrencias locales o las metástasis de carcinoma diferenciado que captan I131.

Las radiaciones externas se utilizan para tratar focos residuales o metástasis que no captan I131. Se obtienen buenas respuestas, aunque transitorias, en el carcinoma indiferenciado.

Quimioterapia: hasta hoy ha demostrado poca efectividad, pero resultados recientes son alentadores. Las drogas más efectivas son doxorubicina y cisplatino.

Hormona tiroidea: se utiliza en los carcinomas de estirpe folicular, siempre con dosis que supriman la TSH, dada la hormonodependencia de estos. Es difícil cuantificar su efectividad, pero está probada. En el carcinoma medular se utiliza como reemplazo para evitar el hipotiroidismo.

Seguimiento

Las posibilidades terapéuticas disponibles que permiten una buena supervivencia aún con enfermedad diseminada hace que se justifique el estricto seguimiento del enfermo, especialmente sabiendo que el diagnóstico precoz de la recurrencia significa mejor supervivencia.

Carcinomas de estirpe folicular:

ler. Control 4 a 6 semanas de la cirugía: examen clínico, Rx de tórax, dosaje de TSH, TG, ATG (anti-tiroglobulina). Isotópico, captación, barrido cervical y corporal.

Si no hay evidencia de enfermedad:

Bajo riesgo: Examen clínico y TG, semestral hasta el 5° año. Luego anual.

Moderado y alto riesgo: igual al anterior agregando anualmente estudio isotópico, hasta el 5 año, luego anual con examen clínico y TG.

Carcinoma de estirpe parafolicular, Medular:

1. Diferenciación entre familiar y esporádico.

En el paciente índice:

- a. Histología: la hiperplasia de células C y la bilateralidad indican fuertemente que es familiar.
- b. Secuenciación del exón 11 del paciente índice, si este presenta la mutación: se debe efectuar en todos los ascendientes y descendientes:
 - a. Examen clínico.
 - b. Investigación de mutaciones puntuales en el protooncogén RET por amplificación del exon 11 por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y análisis por endonucleasas de restricción.
 - c. En los que presentan la mutación: tirocalcitonina (TCT) basal y estimulada anual, catecolamina basal y estimulada anual y calcemia, desde los 5 a 35 años de edad, en MENIIA.

LECTURAS SUGERIDAS

- Bloomer WD. Glándula Tiroides. En DeVita VT, Hellman S, Roenberg SA. Cáncer: principios y práctica oncológica. Salvat. Barcelona 1984:899-912.
- Delgado B, Perrone LR, Yametti LA. Curso de actualización en cirugía tiroidea. 1º ed. Asoc. Ediciones Médicas, Montevideo 1988: 105-123.
- Ingbar SH. The thyroid gland. In: Williams Textbook of endocrinology. 7º ed Philadelphia. Wilson & Foster, Saunders Co. 1981: 682-815.
- Leeper RD. Thyroid Cancer. Med Clin N AM 1985; 69:1079-1096.

- Patiño JE. Tiroides y paratiroides. En: Romero Torres R. _Tratado de Cirugía. Nueva Editorial Interamericana, México, 1988: 747-836.
- Perinetti HA. Cáncer de Tiroides. En: Relato oficial XXXIII Congr. Cuyano de Cirugía. Soc. Cuyana de Cir. Mendoza, 1991.
- Perinetti HA y Borremans G. Carcinoma diferenciado de tiroides: tratamiento según factores pronóstico y grupos de riesgo. Endocrinología. 1997; 44: 315-318.
- Roqué M, Pusiol E, Perinetti HA, Mayorga LS. Diagnóstico de MEN 2A mediante detección de mutaciones puntuales en el protooncogén RET. Endocrinología (España)1997; 44: 292-295.
- Rubin S. Patología. México, 1ª Ed. Panamericana. 1991.
- Thomas CG. Cáncer tiroideo. En: Werner e Ingbar. El Tiroides. 1º ed. Barcelona, Salvat. 1977: 331-361.



ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DEL SISTEMA TIROIDEO.

Stanbury, J.B.

Cuatro décadas han pasado desde que se dio una definición funcional o molecular al primer desorden metabólico heredado del sistema tiroideo. En este intervalo muchos de estos interesantes desórdenes han sido descritos y su naturaleza fundamental identificada, de tal modo que ahora sabemos que ha sucedido a nivel molecular que impide la función tiroidea y causa la enfermedad.

Esta es la interesante historia que describiremos, no en el orden de los descubrimientos, sino en el de la secuencia de hechos que comienzan con la entrada de yodo a la glándula tiroidea y finaliza cuando la hormona actúa sobre las células.

DEFECTO DE TRANSPORTE DE YODO

La glándula tiroidea comienza el proceso de síntesis hormonal capturando el yodo de la sangre circulante. Hace esto a través de un proceso de transporte que requiere energía, que multiplica muchas veces la concentración del yodo dentro de la célula tiroidea.

El primer paciente donde se describió el transporte defectuoso de yodo fue un varón de 15 años, que tenía agrandamiento tiroideo y paradójicamente, función tiroidea reducida. La concentración de hormona tiroidea en su sangre era muy baja. Cuando se le administró yodo radioactivo para evaluar su función tiroidea poco del isótopo se acumuló en la glándula. Inicialmente esto fue muy confuso ya que no se conocían causas para tales resultados. Rápidamente surgió la posibilidad de que pudiera haber un transporte de yodo alterado. Para evaluar esto se estudió el transporte de yodo en otras estructuras que también la concentran. Estas fueron las glándulas salivales y el estómago. En ambos casos la prueba demostró que ninguno podía concentrar yodo, mientras que un alto nivel de transporte de yodo fue

fácilmente demostrado en una serie de personas normales.

Si el defecto solamente estaba en no alcanzar una mayor concentración de yodo en la tiroides que en la sangre, entonces dando una dosis alta de yodo estable sería posible suministrar suficiente yodo a la célula tiroidea para que produjera la cantidad de hormona tiroidea necesaria para un metabolismo normal. Se administró al paciente una alta dosis diaria de yodo, y hubo un dramático mejoramiento en su metabolismo y desaparición del bocio.

La evidencia de que éste era un rasgo genético provino de que otros miembros de su familia tenían bocio, y había una intensa consanguinidad.

DEFECTO DE ORGANIFICACIÓN DEL YODO

El yodo que se concentra dentro de las células tiroideas debe ser oxidado en el proceso de síntesis hormonal. Esto se logra por una peroxidasa tiroidea específica, que es también una de las proteínas que actúa como antígeno en la tiroiditis autoinmune (tiroiditis de Hashimoto). Esta enzima produce yodo a partir de yoduro, que después desplaza un hidrógeno de los residuos de tirosilo en las uniones peptídicas para formar mono y diyodotirosina.

El primer paciente con actividad peroxidásica defectuosa en la tiroides, fue una mujer de 16 años con hipotiroidismo completo, idiocia, y un enorme bocio nodular. En el curso del estudio el radio-yodo se acumuló rápida e intensamente en la glándula, pero cuando se administró una pequeña cantidad de tiocianato por boca, el radioyodo acumulado en la tiroides fue rápidamente descargado a la sangre. El tiocianato compite con el yoduro en la tiroides por lo tanto desplaza el yoduro que ha sido transportado dentro de la glándula, pero no el que ha sido ligado con los residuos de tirosilo. Otros estudios confirmaron que no había oxidación de yoduro por la glándula. Todos los datos eran consecuentes con el concepto de que el defecto se debía a la falta de actividad de peroxidásica.

El hecho de que otros tres hermanos tenían un desorden idéntico y que los padres eran primos hermanos, llevó rápidamente a pensar que el desorden tenía una base genética.

Se ha descrito un número de otros pacientes con actividad defectuosa de peroxidasa, pero los defectos no eran necesariamente idénticos. Además de la ausencia de enzima, algunos sujetos tenían una proteína enzimática que no parecía tener su grupo esencial prostético. hematina, otros cuya peroxidasa parecía ser microanatómicamente inaccesible, y aún otros eran incapaces de formar peróxido en cantidades suficientes para la actividad peroxidásica. De tal forma estos grupos de pacientes fenotípicamente similares, tenían el mismo cuadro clínico, sin embargo diferencias genéticas alteraban la expresión final del mismo proceso.

Un desorden relacionado pero del que poco se conoce es el Síndrome de

Pendred. Este desorden se caracteriza por bocio y sordomudez. Los pacientes son generalmente normales desde el punto de vista metabólico pero pueden ser moderadamente hipotiroideos. Cuando estas personas reciben una dosis diagnóstica de yodo radioactivo, éste se acumula en la tiroides pero puede ser parcialmente descargado al suministrar por vía oral tiocianato o perclorato (el cual actúa de la misma manera). Este es un desorden familiar, sin embargo, a pesar de todo el trabajo experimental realizado, la exacta naturaleza de la enfermedad no ha podido dilucidarse.

N.de R. En 1996 se comprobó que este síndrome autosómico recesivo, está ligado al cromosoma 7q22-31.1 y en 1997 se clonó el gen que provoca el síndrome (PDS); no obstante su función continúa siendo desconocida.

DEFECTO DE SÍNTESIS HORMONAL

Después que la mono y diyodotirosina se ha formado dentro de la matriz de la proteína tiroglobulina, estos dos aminoácidos ligados peptídicamente deben acoplarse para formar las yodotironinas, (tiroxina y triyodotironina). Esto se produce mediante un proceso oxidativo que culmina con la extrusión de un grupo alanina, y la formación de un puente éter entre los dos grupos benceno de las hormonas finales (yodotironinas). La enzimología exacta de esta reacción no está completamente clara, pero puede involucrar el mismo proceso oxidativo descrito en la sección precedente.

Algunos sujetos con hipotiroidismo y bocio que han sido descritos, parecían no ser capaces de acoplar los precursores hormonales para formar la hormona final. Esto no ha sido comprobado directamente, sino sólo después de un cuidadoso estudio de las dinámicas del metabolismo del radioyodo. Aparentemente se forman cantidades abundantes de yodotirosina dentro de la glándula con un marcado reingreso de yodo a la sangre a medida que los residuos de yodotirosinas son degradadas y liberan yodo. La persona estudiada por el autor tenía una hermana con idénticos hallazgos clínicos y de laboratorio.

TIROGLOBULINA DEFECTUOSA

La tiroglobulina (TG) es una enorme molécula de 680.000 daltons que forma la proteína principal del coloide del folículo tiroideo. Como todas las proteínas, la TG, esta casi seguramente sujeta a errores genéticos con consecuente anormalidad en su estructura. Esto podría resultar hipotéticamente en alteraciones en la síntesis, almacenamiento o eficiencia, en la formación de las hormonas tiroideas que se forman dentro de su estructura.

Mucho se ha dicho sobre las anormalidades de la estructura de la tiroglobulina como la causa subyacente de la ausencia o deterioro de la función tiroidea. Este defecto básico refleja sin duda una familia de

desórdenes en cuanto se aplican las técnicas de análisis genéticos. Debe recordarse que la TG es una molécula tan grande que el análisis de su estructura y de posibles anomalías es extremadamente difícil. Una variante sería cuando la TG no se forma, esto ocurriría por la sustitución de algunas de las bases de su código en el ADN, generando un codón (1) paralizado que impediría la formación de ARN mensajero para la tiroglobulina.

(1) Codón: triplete, secuencia de tres bases en una de las hebras del ADN que tiene un código genético para un determinado aminoácido.

DEFECTO DE DESHALOGENACIÓN

Cuando se necesita hormona tiroidea la tiroglobulina es proteolíticamente degradada y la tiroxina liberada para que entre en la sangre, pero al mismo tiempo los otros yodoaminoácidos son también liberados. Estos últimos son mono y diiodotirosina. Estos son rápidamente degradados por una deshalogenasa que genera yoduro libre. El yoduro es reciclado para regenerar yodoaminoácidos y, en parte pasa a la sangre como yoduro libre.

Se han descrito pacientes que carecen de deshalogenasa. Cuando se les administró radioyodo el isótopo fue rápidamente capturado por la tiroides, pero también rápidamente dejó la glándula y apareció en sangre y en la orina como un compuesto que finalmente fue identificado como diiodotirosina. ¿Cómo se explica esto?. La ausencia de deshalogenasa llevaba a la pérdida de mono y diiodotirosina de la glándula, porque éstas no podían ser degradadas. Como otros tejidos tampoco podían yodar los yodoaminoácidos, éstos eran eliminados en grandes cantidades en la orina. Este constante e irreversible drenaje del yodo, causó estimulación tiroidea como respuesta a los bajos niveles de hormona en sangre, y el desarrollo de un círculo vicioso de síntesis de precursores hormonales, pérdida de yodo, hipotiroidismo y estimulación tiroidea con formación de bocio.

Si la anomalía básica causa un continuo incremento en el drenaje del yoduro en el paciente, posiblemente administrando a dicho paciente un exceso de yodo en la dieta podría resultar la reversión de su hipotiroidismo. Este estudio ha sido hecho a estos pacientes, y se obtuvo el resultado esperado, es decir, que se normalizaron metabólicamente.

El síndrome debe considerarse como importante, algunas de estas personas son retardados mentales.

Este síndrome resulta particularmente interesante no sólo desde el punto de vista bioquímico, sino porque en Escocia se manifiesta en alta escala entre pacientes consanguíneos.

TRANSPORTE HORMONAL DEFECTUOSO

La tiroxina circula en la sangre principalmente ligada a una globulina, y en menor grado a una prealbúmina. Anomalías en las proteínas ligantes no parecen causar enfermedad desde el punto de vista clínico, pero pueden provocar resultados confusos en algunas pruebas antiguas de laboratorio. Esto no será discutido aquí.

RECEPTORES DE TIROXINA ANORMALES

La tiroxina es una prohormona. Se transforma en la verdadera hormona, triyodotironina, por una dehidrogenasa selenio dependiente que está presente en muchos tejidos, particularmente el hígado. La ausencia de esta enzima no ha sido descrita, tal vez porque no es compatible con la vida, pero su concentración es baja cuando el selenio es bajo en la dieta. La hormona para actuar debe ligarse a receptores específicos intranucleares, de los cuales hay por lo menos dos. Estos a su vez se ligan específicamente al ADN, donde activan un número de genes. Hay un considerable polimorfismo en estos receptores.

Refetoff fue el primero en describir un paciente con una anomalía en el receptor hormonal. Era un hombre joven que tenía varios hermanos con un padecimiento similar. Su metabolismo era clínicamente normal, pero tenía una tiroxina plasmática, anormalmente elevada, sin evidencia de tirotoxicosis aunque ese diagnóstico había sido formulado erróneamente. Su desorden y el de sus hermanos, fue estudiado por varios años. Todas las evidencias señalaron una respuesta alterada a la hormona tiroidea. Desde entonces más de trescientas cincuenta personas han sido descritas con resistencia periférica a la hormona. El estudio de estos pacientes ha sido un hito en la aplicación de las técnicas de biología molecular en medicina y ha permitido el entendimiento de hallazgos clínicos, (poco claros), en términos moleculares. En muchos de estos pacientes es ahora posible señalar la exacta sustitución o supresión de un nucleótido en el ADN, que corresponde al receptor de la hormona tiroidea, que es anormal o está ausente. Quizás esto se acerque al límite que se podría ambicionar llegar en el entendimiento de una enfermedad.

Una rara pero interesante variante de resistencia periférica a la hormona tiroidea, ha sido encontrada, en la cual solamente la hipófisis es resistente. La pituitaria responde secretando grandes cantidades de tirotrófina, dando como resultado tirotoxicosis. Dicha anomalía se detecta cuando un paciente con tirotoxicosis tiene elevada la concentración de tirotrófina.

OTROS ERRORES MATABOLICOS CONGÉNITOS DEL SISTEMA TIROIDEO

Hay otros desórdenes familiares de la tiroides que no han sido hasta ahora bien caracterizados bioquímica ni genéticamente. Por ejemplo, está el hipotiroidismo hipotalámico, hipotiroidismo pituitario familiar, deficiencia familiar aislada de tirotrófina y otros. También la aplasia familiar de tiroides. El desafío ahora no es definir nuevos desórdenes de estas clases, sino investigar la naturaleza profunda de los ya descritos. La mayoría o probablemente todos demostrarán ser poli-mórficos, es decir generados por diferentes mutaciones del mismo gen.

DISCUSIÓN

Nadie podría pretender que los pacientes que se encuentran en estas categorías constituyan un importante problema para la salud pública. Son muy raros. Representan menos de la mitad de los diagnósticos neonatales de hipotiroidismo en los programas de rastreo. En regiones donde no hay deficiencia de yodo su incidencia es menor de uno cada 8.000 nacidos vivos. Su interés surge como un desafío para entender el fundamento fisiopatológico de la enfermedad, y más ampliamente para avanzar en el conocimiento de la función normal de la glándula tiroides.

El diagnóstico de tales pacientes puede ser confuso, ya que frecuentemente los estudios de rutina pedidos por un bocio atípico producen resultados contradictorios. El diagnóstico puede ser particularmente difícil o pasado por alto cuando la posibilidad de deficiencia de yodo no puede ser excluida con certeza. Los datos de laboratorio discordantes pueden ser la mejor señal que uno está tratando con un paciente con un error metabólico congénito, por supuesto, la consanguinidad siempre hace sospechar un desorden genético.

¿Cuándo debería sospecharse de una de estas patologías?

Se debería sospechar cuando, en ausencia de deficiencia de yodo:

- a. Hay antecedentes familiares de bocio.
- b. Hay bocio e hipotiroidismo, y la tiroiditis linfocítica crónica (Hashimoto) puede ser descartada por pruebas inmunológicas o biopsia.
- c. La tiroides está agrandada, la concentración de T3 o T4 es baja y la TSH es elevada (La mayoría de estos desordenes).
- d. La captación de radioyodo es alta y la T4 y T3 es baja. (La mayoría de estos desórdenes excepto el defecto de transporte de yoduro y ausencia de respuesta a TSH).

- e. La TSH es inapropiadamente elevada con respecto a T4 o T3 o la T4 está elevada sin otra evidencia de tirotoxicosis (defecto de receptores tiroideos).

Un algoritmo para aproximarse al diagnóstico de un paciente con error congénito del sistema tiroideo aparece en la tabla 1. Este debe ser leído con flexibilidad. Es más simple de lo que parece a primera vista.

El tratamiento, una vez hecho el diagnóstico, es simple. Se debe tratar de llevar el metabolismo a niveles normales. Esto generalmente se logra con facilidad administrando tiroxina en dosis de mantenimiento. Esto hará que el bocio se reduzca, pero los nódulos fibróticos aunque pueden reducirse no desaparecerán. En el caso de una consulta genética, debe tenerse en cuenta que estas enfermedades son casi completamente heredadas en forma recesiva.

Algoritmo para el estudio de niños y adultos sospechosos de padecer errores congénitos del sistema tiroideo. Los recién nacidos y niños pequeños deben ser tratados con terapia de reemplazo si se hace el diagnóstico de hipotiroidismo. Luego de varios años, recién se debe suspender la medicación para estudiar la naturaleza del hipotiroidismo, de acuerdo a este algoritmo.

I. T4, T3 baja, TSH normal o baja. Dosar TBG

A. TBG baja: asumir deficiencia de TBG. Confirmar con T4 libre, T3 libre y dosaje de TBG.

B. TBG normal: estudiar función hipotálamo-hipofisaria.

a) Test TRH.

a. No respuesta: asuma falla hipofisaria. Investigue hipófisis y otros sistema hipotalámicos. Si es normal, efectúe terapia de reemplazo.

b. Respuesta: asuma falla de TRH. Investigue los otros sistemas hipotálamo-hipofisarios. Luego terapia de reemplazo tiroideo.

II. T4, T3 normal o baja, TSH alta: Efectúe captación y centellograma con radioyodo.

A. Tiroides ausente. Asuma atireosis. Efectúe tratamiento.

B. Tiroides ectópica. Asuma defecto de desarrollo. Efectúe tratamiento.

C. Tiroides normal o agrandada. Asuma error metabólico.

1. Efectúe prueba de perclorato. ClO_4 .

a. Prueba positiva:

1. Dosaje anticuerpos antitiroideos: elevados, probable tiroiditis crónica. Efectúe tratamiento.

2. Pruebas auditivas: Si hay sordera nerviosa asuma síndrome de Pendred
 3. Restantes: asuma defecto de organificación.
- b. Prueba negativa: efectúe estudios cinéticos de yodo.
1. Captación alta y recambio rápido.
 - a. prueba para MIT y DIT marcado en orina. Si están presentes, asuma defecto deshalogenasa. Confirme con dosaje en orina de DIT marcado endovenoso. Repita este último luego que el enfermo esté eutiroideo. , el hipotiroidismo puede disminuir la actividad deshalogenasa.
 - b. Biopsia para examen microscópico de luz y electrónico y posible estudio químico de tiroglobulina.
 2. Captación normal o baja. Estudie relación saliva-plasma de radioyodo.
 - a. Baja: asuma defecto de transporte de yodo.
 - b. Normal: asuma ausencia de respuesta periférica a TSH.

III. T4, T3 alta, TSH normal o alta: Asuma síndrome de resistencia periférica a T4.

Toda medicación debe ser suspendida 6 o más semanas y T4, T3 y TSH dosados. Debe tenerse in mente que la distinción entre los síndromes puede ser oscurecida por la medicación previa y la severidad del defecto. El diagnóstico final depende de una investigación bioquímica minuciosa. El estudio de uno de estos enfermos puede constituir un proyecto de investigación completo.

LECTURAS SEGURIDAS

- Dumont Je, Vassart G, Refetoff S. Thyroid disorders. In *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. Scriver Cr, Beaudet Al, Sly WS and Valle D. 7th de. McGraw Hill. New York, 1989. P.1843.
- Medeiro-Neto, G, Maciel RMB, Halpern A. Iodine deficiency disorders and congenital hypothyroidism. In *Frontiers in Thyroidology*. G. Medeiro-Neto and Gaitan. Eds. Sao Paulo. Plenum, 1986.
- Salvatori G, Stanbury JB, Rall EJ. Inherited defects of thyroid hormone biosynthesis. In *The Thyroid Gland*. M de Vischer. De. Raven Press, New York, 1980. P. 437.
- Stanbury JB. Inherited Metabolic Disorders of the thyroid system. In *The Thyroid*, 6th ed. L Braverman and R. Utiger. eds (and in earlier editions of the Werner-Ingbar text). Lippincott, New York, 1991. P.934.

- no infecciosas: traumáticas, por radiación
- b) De causa desconocida
 - T. de De Quervain
- c) De probable etiología inmunitaria:
 - T. fibrosa de Riedel
 - T. de Hashimoto
 - T. linfocitaria

TIROIDITIS INFECCIOSA AGUDA

Epidemiología

Es poco frecuente (0,1 a 1 % de las tiroideopatías); su mayor incidencia se observa cuando preexisten nódulos consistentes con zonas de involución, los que ofrecerían menor resistencia a los gérmenes. En estos casos, la mayoría evoluciona hacia la supuración, denominándose entonces, estrumitis (strumitis=bocio, estrumitis: bocio con infección). La mayor frecuencia se presenta entre los 20 y 40 años. Como todas las tiroideopatías, es más frecuente en la mujer, en la experiencia del IPT la relación es de 6 a 1.E

Etiopatogenia

En las formas supuradas, los gérmenes más frecuentemente obtenidos por punción, son estafilococo áureo, estreptococo hemolítico, neumococo; se han informado salmonellas, entero-bacterias, hemófilos, seudomonas. También se han reconocido hongos. En las formas no supuradas es difícil identificar los gérmenes causales. Por lo general son secundarios a focos sépticos distantes, aunque algunos autores sostienen que existen formas primitivas. Los focos primarios más frecuentes se localizan en la cavidad oral, faringe, aparatos respiratorio y digestivo alto. Las vías de infección son: (a) hematógena (la más importante), (b) propagación directa, (c) linfática, (d) por traumatismos, (e) por persistencia del conducto tirogloso.

Anatomía Patológica

La glándula se presenta aumentada de tamaño, congestiva y adenomatosa, y con zonas de reblandecimiento en las formas supuradas. Los abscesos, si asientan en un bocio nodular, pueden medir varios centímetros, o ser múltiples y pequeños en el bocio difuso.

Clínica

Se inicia como un cuadro tóxico infeccioso: quebrantamiento general,

temperatura elevada, astenia, sudoración, inapetencia. Localmente domina el dolor en la región tiroidea, que se irradia a oído, maxilar inferior y región occipital; se alivia con la flexión del cuello y aumenta con los movimientos cervicales y la deglución. Se constata rubor, calor, aumento de volumen (difuso o localizado) de la glándula, intenso dolor a la palpación. Odinofagia y, a veces, disnea, tos y afonía. En los casos supurados se constata piel fija y engrosada, y fluctuación.

Exámenes de laboratorio

Los estudios habituales ofrecen los resultados clásicos de cualquier infección no específica, leucocitosis y eritrosedimentación elevadas. Las pruebas funcionales son normales, salvo en caso de absceso tiroideo, el que se observa como una zona centelleográficamente fría.

Diagnóstico

Se establece por los signos clásicos de inflamación aguda (calor, rubor, tumor, dolor) localizados en la región tiroidea.

Diagnóstico diferencial

Debe establecerse con tiroiditis subaguda, cáncer de tiroides, celulitis y adenitis cervicales, hemorragia intranodular, pericondritis.

Evolución

Los cuadros no supurados mejoran en 10 a 14 días, con antibióticos y quimioterápicos, no quedando secuelas. Las formas supuradas pueden fistulizar, drenando al exterior, o hacia la tráquea, el esófago, o el mediastino; no quedan alteraciones funcionales, salvo que la tiroiditis haya sido muy extensa.

Tratamiento

Es el mismo que para cualquier infección aguda: reposo, antibióticos, analgésicos. Curan rápidamente, lo que hace el diagnóstico diferencial con la tiroiditis subaguda. Si hay signos de colección, (ecografía) se debe drenar y cultivar; superado el cuadro agudo, debe efectuarse cirugía, ya que constantemente se asocian con bocio nodular.

TIROIDITIS AGUDAS NO INFECCIOSAS

Traumática: muy poco frecuente. Se trata de una tiroiditis infecciosa en la que el traumatismo actúa como vehículo del germen, o facilita su desarrollo al disminuir la resistencia de la glándula debido a los cambios estructurales producidos. Puede ser un traumatismo cerrado o abierto (traqueostomía, con

mucha frecuencia).

Actínica: los enfermos sometidos a tratamiento con radioiodo pueden presentar síntomas infla-matorios (tiroiditis) a las 48 horas de recibido el mismo. En el IPT, la observación ha sido rara. La sintomatología más frecuente es sensibilidad y dolor a nivel tiroideo; rara vez, calor, rubor, hinchazón. Es un cuadro transitorio.

Química: se la ha observado en pacientes que, sometidos a una dosis elevada de yodo (estudio radiológico), en unas 24 horas presentan un cuadro inflamatorio que se traduce en aumento del tamaño de la glándula tiroides y sensibilidad al palpar, siendo éstas, manifestaciones transitorias.

La tirotrófina (TSH) en inyección puede producir cuadros de tiroiditis leves.

TIROIDITIS SUBAGUDA, GRANULOMATOSA, o de De Quervain:

Llamada también de células gigantes, se caracteriza por comienzo agudo y evolución subaguda, que nunca va a la supuración (lo que la diferencia de las formas infecciosas).

Epidemiología

Representa el 5 a 6 % de todos los enfermos tiroideos. En el material del IPT ocupa el segundo lugar entre las tiroiditis, luego de la de Hashimoto. La relación varón/mujer es de 1/6; la edad más afectada es entre los 40 y 50 años, posiblemente sea más frecuente, ya que la mayoría de los casos por presentar poca sintomatología pasarían desapercibidos, es rara en niños.

Etiología

Las evidencias sugieren fuertemente un origen viral, aunque no está probado. Se asocia a infecciones del árbol respiratorio superior, parotiditis, influenza, virus coxsakie, echo y adenovirus. Un modelo patogénico propuesto es que la infección viral provee un antígeno, el que es presentado por macrófagos en el contexto HLA-B35 que estimula la formación de linfocitos T citotóxicos, los que dañan el epitelio folicular. En contraste con otras enfermedades autoinmunes, esta lesión es limitada y no se perpetúa. Tiene agregación estacional y geográfica.

Anatomía patológica

Toda o más frecuentemente, parte de la glándula está aumentada de tamaño y consistencia, apreciándose como un nódulo mal definido. Histológicamente la lesión es irregular y en una primera etapa hay infiltrado inflamatorio agudo inespecífico intersticial, alrededor de los folículos.

Posteriormente se produce necrosis del epitelio folicular y formación de microabscesos; el epitelio prolifera en masas sólidas tratando de reparar el daño. En la etapa plenamente desarrollada, el coloide en contacto con el intersticio provoca una reacción granulomatosa con células gigantes multinucleadas que tratan de fagocitarlo. Diferentes estadios histológicos pueden encontrarse en la misma glándula.

Fisiopatología

Se caracteriza por la destrucción de los folículos y su epitelio, con liberación de las hormonas preformadas; posteriormente, la restitución es completa. Por ello se observa un primer período de captación de I131 muy baja (destrucción del epitelio), con hipertiroidismo de grado variable (liberación de hormonas); después hay eutiroidismo, que es seguido de un período de hipotiroidismo (agotamiento de los depósitos y de las hormonas circulantes). Finalmente, se alcanza el eutiroidismo con recuperación total de la arquitectura y función glandular.

Clínica

Caracterizada por dolor tiroideo. El comienzo puede ser insidioso, aparentando un cuadro gripal, subfebril, con astenia, sudoración, inapetencia y dolor intenso en cuello. A veces, el comienzo es súbito, con dolor en la región tiroidea, es el primer síntoma, y domina el cuadro; se irradia a oído, maxilar inferior y región cervical lateral y posterior. Se exacerba con la deglución y al mover el cuello, obligando a adoptar posiciones antálgicas, en flexión.

La palpación (a veces imposible de realizar, por el intenso dolor), revela una zona de la glándula aumentada de consistencia, de superficie irregular, poco móvil y exquisitamente dolorosa. Con la evolución, el área descrita suele migrar. Hay tiroiditis en las que no aparece dolor.

Según el momento evolutivo, se puede comprobar un primer período de hipertiroidismo, luego eufunción, seguida de hipotiroidismo, y finalmente, recuperación total de la función. En general estos cambios sólo se detectan por laboratorio, careciendo de expresión clínica.

Se trata de una enfermedad autolimitada, que por lo general cursa en 1 a 2 meses, pudiendo presentarse recurrencias, las que pueden extender la duración de la enfermedad a un año.

Diagnóstico

Se realiza constatando el cuadro clínico referido, asociado a eritrosedimentación muy elevada y captación del radioyodo es muy baja, o nula.

Diagnóstico diferencial

Con hemorragia intratiroidea, tiroiditis de Hashimoto de comienzo agudo, tiroiditis subaguda indolora, y tiroiditis piógena.

Tratamiento

Es sintomático; se utiliza ácido acetilsalicílico, 3 a 4 gramos diarios. No tiene acción específica sobre la inflamación, pero en muchos casos alivia el dolor.

Los glucocorticoides (de elección, β -metilprednisona, comenzar con 30mg/día) hacen desaparecer o reducen significativamente el dolor ya a las 24 horas de la primera toma (lo que reafirma el diagnóstico). La dosis se disminuye progresivamente lo más rápidamente posible hasta llegar a la mínima que mantenga al enfermo sin dolor y se la incrementa si reaparecen los síntomas. Por lo general se mantienen dosis mínimas (4 mg/día) durante 45 a 60 días. Los corticoides no parecen modificar el curso de la enfermedad, la que cura espontáneamente, pero reducen notablemente las manifestaciones.

TIROIDITIS INFECCIOSA CRÓNICA

Inespecífica, o piógena crónica

Corresponde a la evolución crónica de una tiroiditis aguda no supurada. La evolución es larga, tormentosa; cuando se abre al exterior (espontánea o quirúrgicamente) puede quedar un trayecto fistuloso que obliga a un tratamiento quirúrgico definitivo.

Específicas

De muy escasa frecuencia.

Tuberculosa: la tuberculosis primitiva de la glándula es rara. En el IPT desde 1951 se han observado dos casos. Se trata, generalmente, de la expresión local de una diseminación miliar, o bien de una forma fibrocáseosa. La glándula está aumentada de tamaño, abollonada, dura, poco dolorosa y fija. El diagnóstico sólo se afirma si se logra aislar el germen causal o por la histología. Se debe efectuar tratamiento específico y, si se trata de una forma fibrocáseosa, cirugía.

Sifilítica: puede presentarse en forma difusa, pero es más común la forma gomosa. Puede ser adquirida o congénita, y aparece 10 a 30 años después de la lesión primaria. La reacción serológica es, habitualmente positiva, y las manifestaciones de sífilis en otras partes del organismo conducen al diagnóstico. El agrandamiento de la glándula puede ser difuso o nodular.

Consistencia dura, no dolorosa, móvil inicialmente, luego infiltra planos vecinos. Los ganglios regionales pueden estar infartados. La función se mantiene normal, generalmente, pero puede haber hipotiroidismo y mixedema. Se plantea el diagnóstico diferencial con cáncer, tiroiditis de Riedel y tuberculosis. El tratamiento específico ofrece óptimos resultados. La dificultad de diferenciarla de los tumores malignos lleva a la cirugía.

Actinomicótica: Por lo común, secundaria a procesos cervicofaciales o traqueoesofágicos; no altera la función.

ENFERMEDAD DE HASHIMOTO, o tiroiditis linfocítica crónica:

Epidemiología

Es la más frecuente de las tiroiditis, pudiendo afectar hasta el 2 % de la población; en el IPT ocupa el primer lugar entre las tiroiditis. Es más frecuente en la mujer (relación 5 a 20/1) que en varones, y entre los 40 y 50 años de edad; aunque rara, se la ha descrito en niñas desde los 4 años y sería la causa del 40% de los bocios en la adolescencia.

Etiopatogenia

El infiltrado linfocitario de la glándula, la presencia de anticuerpos antitiroideos circulantes, y la asociación con otras enfermedades autoinmunes, sugieren una patogenia inmunológica. Lo que aún no está aclarado es cómo actúan estos factores. La citotoxicidad de los anticuerpos antimicrosomales indica un mecanismo humoral, pero la infiltración linfocitaria de la glándula sugiere un mecanismo mediado por células. La agregación familiar observada en otras enfermedades autoinmunes tiroideas (enfermedad de Graves y atrofia primaria tiroidea) y extratiroideas (anemia perniciosa, diabetes mellitus, atrofia adrenal idiopática, artritis reumatoidea, hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria, vitíligo, síndrome de Sjögren) indicarían un trastorno genético del sistema de vigilancia, que permitiría la aparición de clonas prohibidas contra los antígenos tiroideos. Se ha observado una elevada prevalencia de HLA-DR3 y HLA-DR5. Es posible que una deficiencia constitucional genética en el sistema de vigilancia, permita la aparición de un proceso de autoinmunidad tiroidea, que pondría en marcha un mecanismo de citotoxicidad humoral y celular.

El primer evento sería la activación de los linfocitos T CD 4 (helper) específicos para antígenos tiroideos. Dos hipótesis tratan de explicar esta activación: a) una infección por virus o bacterias que contendrían proteínas similares a las tiroideas, o b) las células tiroideas en los pacientes con enfermedades autoinmunes tiroideas, tienen la capacidad de expresar los complejos mayores de histocompatibilidad (HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ) en

los sanos no la tendrían. Estos serían necesarios para que la propia célula tiroidea presente sus proteínas intracelulares a los CD 4. Una vez activados los linfocitos CD 4 estimularían a los linfocitos B los que se reclutarían en el interior de la glándula para segregar anticuerpos antitiroideos.

Los principales antígenos de la glándula son la tiroglobulina, el antígeno microsomal identificado como una tiroperoxidasa y el receptor de TSH.

El hipotiroidismo se debería a la acción destructiva de los CD 8 sobre la célula tiroidea y en menor medida a la inhibición de la acción de la peroxidasa y bloqueo del receptor de TSH.

Anatomía Patológica

Se distinguen dos tipos histológicos: la forma fibrosa y la oxífila. Macroscópicamente, la glándula es pálida y de consistencia firme; al microscopio muestra una combinación variable de infiltración linfoidea, obliteración de folículos y fibrosis, con destrucción de células epiteliales y agrandamiento de las restantes, con cambios oxifílicos en su citoplasma, configurando las casi patognomónicas células de Askanazy. En la forma oxifílica (la más frecuente) se observa predominio de la infiltración linfoidea, formando verdaderos folículos linfoides con centro germinativo. En la forma fibrosa, además de la fibrosis abundante, se suelen encontrar infiltrados a predominio de células plasmáticas. Los infiltrados linfoplasmocitarios pueden ser difusos o focales; estos últimos son más frecuentes en las tiroiditis juveniles.

Fisiopatología

El proceso provoca un déficit en la organificación del yodo (prueba del perclorato positiva), y defecto en la síntesis hormonal, que lleva a un aumento de TSH con T4 y T3 normales o levemente disminuidas (disminución de la reserva tiroidea), y liberación de yodoproteínas anómalas que dan aumento de PBI. Al comienzo se constata un leve aumento de la captación de yodo, atribuido a la hiperactividad glandular debida al aumento de TSH, en respuesta a la disminución de las hormonas tiroideas; esto compensa el defecto de la biosíntesis hormonal, y hasta puede aparecer un cuadro transitorio de hipertiroidismo. Con el tiempo, la compensación es insuficiente y aparece hipotiroidismo.

Clínica

Los pacientes consultan por bocio, hipotiroidismo o ambos. A veces el bocio se acompaña de malestar local y sensación de tensión en la región tiroidea; más raramente de dolor leve irradiado al oído y nuca. Se ha relatado que en ocasiones el bocio varía de tamaño en forma periódica. Cuando consultan por hipotiroidismo, suele comprobarse bocio difuso de consistencia

aumentada que ha pasado desapercibido o es un antecedente lejano, o bien no se palpa la glándula la que está atrófica. Pueden consultar por hipertiroidismo, en general de reciente data.

El examen revela una glándula difusamente aumentada de tamaño y consistencia, la que puede ser muy marcada en las formas fibrosas, de superficie abollonada, y con bordes festoneados. A veces la glándula se palpa reducida de tamaño y dura o no se palpa ya que evoluciona a la atrofia. Su evolución es crónica, llevando al hipotiroidismo, leve en la mayoría de los casos, pero en un tercio de ellos lleva a mixedema franco.

Diagnóstico

Se confirma con el dosaje de anticuerpos y tirotrófina. Se utiliza el anticuerpo antimicrosomal o antiperoxidasa; se discute si es necesario el de antitiroglobulina dado que en el 95% de los casos resultan positivo para Ac antimicrosomal o antiTPO. Los títulos son más altos en las formas atróficas que en las con bocio. Los estudios por imágenes, (centellografía y ecografía) son innecesarios, excepto que se sospeche otras patologías.

Los valores de la captación de I131 son muy variable. La punción biopsia con aguja fina es de utilidad ante una duda diagnóstica, rápido crecimiento del bocio o aparición de un nódulo.

Diagnóstico diferencial

Establecerlo con bocio difuso tóxico (particularmente difícil en niños y jóvenes) y con el carcinoma de tiroides.

Tratamiento

En las formas con bocio difuso se administra hormona tiroidea en dosis supresiva, se obtiene en general, una reducción del 30% del bocio en el 60 a 90% de los enfermos. El hipotiroidismo clínico sin bocio debe ser tratado con dosis que normalicen la TSH. El hipotiroidismo subclínico debe ser tratado con igual criterio, pero hay quienes prefieren solo controlarlos y tratarlos si aparecen signos de hipotiroidismo o la TSH supera las 10mU por litro.

Cuando aparecen formaciones nodulares, el tratamiento es quirúrgico, por que no responden al tratamiento hormonal, y por la sospecha de malignidad. Se ha sugerido, pero no confirmado, una mayor incidencia de carcinomas en la tiroiditis de Hashimoto.

TIROIDITIS LINFOCÍTICA SUBAGUDA o INDOLORA

Es una entidad individualizada hace poco más de 20 años. Se discute si por su evolución debe incluirse entre las tiroiditis subagudas o si se trata de

una forma de tiroiditis de Hashimoto. Lo importante es reconocer su identidad.

Se presenta bajo dos formas: esporádica y postparto.

Epidemiología

Sería muy frecuente; el 23% de los casos de hipertiroidismo se atribuyen a la forma esporádica, mientras que la segunda se presentaría en el 5% de los puerperios o interrupciones del embarazo. La relación varón/mujer es de 1 / 1,5 a 3; su mayor incidencia es alrededor de los 30 años.

Etiopatogenia

Su etiología no ha sido esclarecida, la presencia de autoanticuerpos antitiroideos y la infiltración linfocitaria de la glándula sugieren un origen inmunológico, semejante al de la tiroiditis de Hashimoto.

Anatomía patológica

Se observa infiltrado linfocitario y disrupción folicular, pero no se reconocen células gigantes multinucleadas (como en la tiroiditis de De Quervain), ni fibrosis celular oxifílica ni centros germi-nales (como en la tiroiditis de Hashimoto). Superado el proceso, las lesiones se recuperan ad integrum.

Fisiopatología

Los estudios revelan signos de destrucción glandular (captación de I131 disminuida) y liberación de hormonas tiroideas (T4, T3 y yodo proteico plasmático (PBI) elevados, particularmente éste último, y TSH disminuida), y eritrosedimentación normal o levemente elevada. El 50% de los enfermos se mantiene eutiroides; los restantes, a continuación del hipertiroidismo inicial se muestran euti-roideos, para evolucionar hacia el hipotiroidismo (por agotamiento del exceso circulante y los depósitos), hasta recuperar, finalmente, el eutiroidismo.

Clínica

Semejante a la tiroiditis de De Quervain, pero sin dolor ni tumor localizados en la glándula, lo que establece la diferencia. Habitualmente se presenta como un bocio, de aparición súbita, con hiper-tiroidismo sin exoftalmía ni mixedema pretibial. Este cuadro persiste 3 a 4 meses (durante el mismo, los estudios confirman la destrucción glandular) luego, la mitad de los enfermos cursa las etapas de eutiroidismo, luego de hipotiroidismo (que dura también unos 3 meses), para recién recuperarse totalmente; los otros alcanzan el eutiroidismo anatómico y funcional sin más evolución.

Es posible que el cuadro se repita, en la forma esporádica, mientras que la

reiteración es casi segura luego de cada embarazo en la forma postparto.

Diagnóstico

En base a la clínica, acompañada de hipertiroidismo con baja captación de I131 y anticuerpos antitiroideos positivos.

Diagnóstico diferencial

El hipertiroidismo con captación disminuída debe diferenciarse de la tiroiditis de De Quervain, el hipertiroidismo facticio, carcinoma metastásico, y estruma ovárico o tirotoxicosis inducida por yodo.

Tratamiento

Los casos moderados no reciben medicación. Se indican hormonas tiroideas para reducir el bocio, o para compensar hipotiroidismos severos. Si el hipertiroidismo lo requiere, se trata con beta bloqueantes.

TIROIDITIS DE RIEDEL, o Leñosa o Fibrosa

Epidemiología

De muy rara presentación, en el IPT, en 35 años, se observaron sólo 3 casos. Es más frecuente en la mujer y luego de los 40 años de edad.

Etiopatogénia

Es desconocida. Se trata de un proceso inflamatorio.

Anatomía patológica

Macroscópicamente la glándula es dura, pétrea, de color gris y con nódulos asimétricos. Se adhiere fuertemente a los tejidos vecinos de allí su nombre de invasora. Históticamente se observan amplias zonas de la glándula reemplazadas por tejido fibroso, hialino, la reacción inflamatoria es escasa o está ausente. Se la ha relacionado con otras formas de fibrosis, retroperitoneal y mediastinal.

Fisiopatología

Salvo en los casos muy avanzados, no se altera la función tiroidea.

Clínica

No tiene manifestaciones generales (fiebre, astenia, hiper ni hipotiroidismo); se evidencia por los serios síntomas de compresión local,

más que por el aumento de tamaño de la glándula (el que es moderado). El órgano es de consistencia dura pétrea, no dolorosa, dando la sensación de una coraza que se fija a las estructuras adyacentes, músculos, conducto laringotraqueal. Los síntomas más llamativos son disnea, disfagia, disfonía (ronquera, estridor). No se constatan adenopatías cervicales. Aunque la lesión es histológicamente benigna, puede conducir a la muerte por compresión de las estructuras vecinas.

Diagnóstico

Por la clínica y el estudio histopatológico.

Diagnóstico diferencial

Con cáncer.

Tratamiento

Dirigido a aliviar la compresión, traqueal en particular. Debe extirparse quirúrgicamente tanta masa tiroidea como sea posible, sin arriesgar las estructuras adyacentes.

LECTURAS SUGERIDAS

- Dayan CM Daniels GH. Chronic Autoimmune Thyroiditis. *New Engl J Medicine* 1996, 335: 99-109.
- Ingbar SH: The thyroid gland. En *Williams Textbook of endocrinology*. 7ª ed Philadelphia. Wilson & Foster, Saunders Co, 1981: 682-815.
- Hay ID. Thyroiditis : a clinical update. *Mayo Clin Proc* 1985,60: 836-843
- Volpe R: Tiroiditis. En *Werner e Ingbar, El Tiroides*. 1ª ed. Barcelona. Salvat. 1977:617-37.
- Woolf PD: Thyroiditis. *Med Clin N Am* 1985, 69:1035-48.

TRABAJOS PUBLICADOS POR EL INSTITUTO DE PATOLOGIA TIROIDEA

Indice

1. STANBURY J, GORDON I L, BROWNELL PH D, RIGGS DS, PERINETTI H, DEL CASTILLO E, ITOIZ J, HOUSSAY A, TRUCCO E, YACIOFANO AC. The iodine deficient human thyroid gland: a preliminary report, en: The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 12:191, 1952
2. PERINETTI H, DEL CASTILLO E B, ITOIZ JE, STANBURY JB, BROWNELL GL, RIGGS DS, TRUCCO E, HOUSSAY A, YACIOFANO AC. La glándula tiroidea deficiente en Yodo; Medicina 12: 17, 1952
3. PERINETTI H. Estudio y tratamiento de las enfermedades tiroideas, en El Día Médico 50, 1953
4. PERINETTI H. "Bocio endémico, sus proyecciones sociales" En Del Castillo E. Lecciones de Clínica Endocrinológica. Buenos Aires, Ed. El Ateneo, 1956
5. STANBURY J, BROWNELL GL, RIGGS D, PERINETTI H, ITOIZ J, DEL CASTILLO E. Bocio Endémico. Bs.As. , El Ateneo, 1956
6. PERINETTI H. "El uso del Radioiodo". En la Patología Tiroidea. Rev. Médica de Córdoba 45:217, 1957
7. PERINETTI H. Caratteristiche Del Gozzo Endemico Di Mendoza, R.A. Esua profilassi en: Archivo Per le Scienze Mediche Nro. 2, 105, 1958
8. PERINETTI H, GINER M, BARBEITO A, CANGIANI R, PARISI I, PATURZO E, MARTINO H. The use of iodized salt in a region suffering goiter due to the lack of iodine. En Advances in Thyroid Research, 1961
9. PERINETTI H, OLIVA OTERO G, STANELONI L, YACIOFANO A, NACIF NORA J, Cirugía tiroidea en una región de bocio endémico. En: Bol. Academia Nacional de Medicina N° 43. 2 semestre 1965
10. PERINETTI H. La endemia de bocio en Mendoza. En: Rev. Fichero Médico Terapéutico Purissimus 92: 25, 1965
11. PERINETTI H, STANELONI LN, NACIF NORA J, YACIOFANO CA El bocio endémico en la ciudad d San Carlos de Bariloche. En: Rev. Comisión Nacional de Energía Atómica, 1966

12. PERINETTI H. Causas de la Endemia Bociosa. En: Rev. Médica de Córdoba 155:1,1967
13. PERINETTI H. Adelantos en la Cirugía del Cáncer de Tiroides. En: Día Médico, 1967
14. PERINETTI H. "Cáncer Tiroideo". En: J.R.MICHANS Y COL. Patología Quirúrgica. Bs.As. El Ateneo, c.1968
15. PERINETTI H. Cáncer Tiroideo. Tribuna Médica, Diciembre, 1969
16. PERINETTI H., STANELONI L.N., NACIF NORA J. Bocio en escolares. Tribuna Médica, 16 de marzo, 1970
17. PERINETTI H, STANELONI LN NACIF NORA J, SANCHEZ TEJEDA J. Encuesta de Bocio en los escolares del ciclo primario en Mendoza, año 1968. Resultados de la Profilaxis con sal iodada. Rev. Clínica Española, 1970
18. PERINETTI H. Etiopatogenia del Bocio Endémico en Mendoza y su erradicación por la sal enriquecida con iodo. En Actas de la Sociedad de Endocrinología de Madrid 5, 2:190, 1970. Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, reunión 7-8-69
19. PATURZO EO, PERINETTI HA. Hipotiroidismo en el niño. Hipotiroidismo Congénito. Tribuna Médica, 7:59, 1970
20. PERINETTI H. Cirugía de los tumores malignos de tiroides. En: Rev. Sociedad Santafecina de Cancerología, 1:65, 1971
21. PERINETTI H. El Bocio endémico en la República Argentina hasta fines del siglo XIX. En: Boletín Academia Nacional de Ciencias, Córdoba 49: 505, 1972
22. PERINETTI H, STANELONI LN, NACIF NORA J, SANCHEZ TEJEDA J, PERINETTI H.A. "Results of salts iodination en Mendoza, Argentina". En: Endemic Goiter and Cretinism: Threats to World Health Paho Scientific, Publication 292, 1974
23. PERINETTI HA, STANELONI LN, NACIF NORA J, SANCHEZ TEJEDA J, LIÑAN JM. Tratamiento Quirúrgico del Carcinoma Papilífero Tiroideo con Metástasis Cervicales. En: Tribuna Médica, mayo 1974
24. CARNEIRO L, WATANABE T, EL TAMER E, VARELA A, MORAN D, RINAUDO A, STANELONI LN, DEGROSSI O. Respuesta a la hormona liberadora de tirotrófina (TRH) en pacientes portadores de Bocio Endémico (BE). Comisión de Energía Atómica, IV Congreso Argentino de Endocrinología y Metabolismo, 1975

25. PERINETTI H, LOYOLA LA, STANELONI LN, NACIF NORA J, SANCHEZ TEJEDA J, PERINETTI HA. Cáncer Tiroideo en Mendoza. En: Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana Nro. 6,81,1976
26. WATANABE T, MORA D, ELTAMER E, STANELONI LN, SALVANESCHI J, NIEPOMINISCZKE N. Iodized oil the Prophylaxis of Endemic Goiter in Argentina. Comisión Nacional de Energía Atómica, Nro. 292, 1976
27. WATANABE T, ELTAMER E, VARELA A, MORAN D, RINAUDO A, STANELONI LN, DEGROSSI OJ Bocio Hormonas Tiroideas. En: Boletín de la Comisión Nacional de Energía Atómica, 1978
28. NACIF NORA J, STANELONI LN, BRISOLI JL, SANCHEZ TEJEDA J, LIÑAN J, PERINETTI EP. Tiroiditis sub-aguda. En: Prensa Médica 65: 611,17, 1978
29. PERINETTI H.A. Cirugía de las adenopatías del cáncer papilar tiroideo. Tesis de Doctorado. Mendoza, F.C.M., U.N.C., c 1978
30. NACIF NORA J, STANELONI LN, BRISOLI JL, SANCHEZ TEJEDA J, LIÑAN J., PERINETTI E.P. Tiroiditis sub-aguda. Mendoza, Rev. F.C.M., 3:48, 1979
31. STANELONI L.N. Bocio Nodular. En: La Prensa Médica Argentina, 66:719, 1979.
32. PERINETTI HA, STANELONI LN, PERINETTI H, WYBERT LA. Estudio linfográfico del sistema linfático intratiroideo. Medicina 39:625, 1979
33. PERINETTI HA, STANELONI LN, PERINETTI H. Cirugía de las adenopatías del cáncer papilar tiroideo. En: Rev. Arg. Cir. 37:277,1979
34. PERINETTI HA, WYBERT LA. Reparos anatomoradiológicos para la identificación de los ganglios cervicales. En: Rev. Interamericana de Radiología, 4:179,1979
35. STANELONI LN, NACIF NORA J, BRISOLI JL, SANCHEZ TEJEDA J, LIÑAN JM. Tumores malignos de tiroides. En: Rev. del Congreso Latinoamericano, 1: 68, 1981. Medicina, enero, 1982
36. PERINETTI HA, STANELONI LN, PERINETTI H, DA VIA E. Vaciamiento compartamental del cuello en cirugía tiroidea. En: Rev. F.C.M., U.N.C. 4:12, 1981.
37. PERINETTI H.A., STANELONI L.N., NACIF NORA J. Thyroid cancer surgery and the risk of the Opposite Remnant after 15 years of follow up. En: Proc. First Latin Am Thyroid Congress. Panamericana Bs.As. ,

352,1982

38. GUNSTCHE M, RIVEROS I. , STANELONI L.N. La relación entre anticuerpos antitiroglobulina y la evolución de las tiroideopatías. En: Médica 42:369, 1983.
39. PERINETTI HA, BORREMANS G, DA VIA EA Cursograma bocio uninodular eutiroideo. Estudio prospectivo. En: Rev. Cient. Soc. Cir. Mza. 2:7,1983
40. STANELONI LN, NACIF NORA J, SANCHEZ TEJEDA J, LIÑAN J. Nuestra experiencia sobre cáncer medular tiroideo. En: Abstracto del 2do. Congreso Latinoamericano de Tiroides. Lima-Perú, 1983
41. NACIF NORA J, STANELONI LN, SANCHEZ TEJEDA J, BRISOLI JL. Aspectos Inmunológicos de la Tiroiditis Sub-Aguda. En: Medicina, diciembre 1985
42. MORAN DH, DEGROSSI OJ, PINKAS M, DAMILANO S, ALTSCHULER N, RINAUDO A, PERINETTI HA, STANELONI LN, LOPEZ O. Serum free thyroid hormone. En: Actas IV International Congress World Federation of Nuclear Medicine and Biology. Bs.As. , 1986
43. MORAN DH, RINAUDO A, PERINETTI HA, STANELONI LN, LOPEZ O, DEGROSSI OJ, ALTSCHULER N. Bocio Endémico: efectos de las condiciones socioeconómicas. En: Actas IV International Congress World Federation of Nuclear Medicine and Biology. Bs.As. , 1986
44. PERINETTI HA, BORREMANS CG, DA VIA EA Indicaciones de la ecografía tiroidea: análisis crítico. En: Rev. F.C.M., U.N.C. 9:26,1986
45. PERINETTI HA, GLATSTEIN DE WOLFF T, DA VIA EA Yodo 131 y cáncer tiroideo en el adulto. En: Rev. F.C.M., U.N.C. 9:27, 1987
46. PERINETTI H.A., STANELONI L.N., VITALE R. Evaluación de los resultados del tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides a 15 años. En: Boletín de la Academia Nacional de Medicina, Bs.As. , 1987
47. PERINETTI HA, STANELONI LN, VITALE R. Evaluación de los resultados del tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides a 15 años. En: Curso de Actualización de Cirugía Tiroidea, Oficina del Libro A.E.M. Montevideo, 1987
48. PERINETTI HA, DA VIA EA Complicaciones de la cirugía tiroidea: nervio recurrente y glándula paratiroidea. En: Rev. Arg. Cir. 54:69, 1988

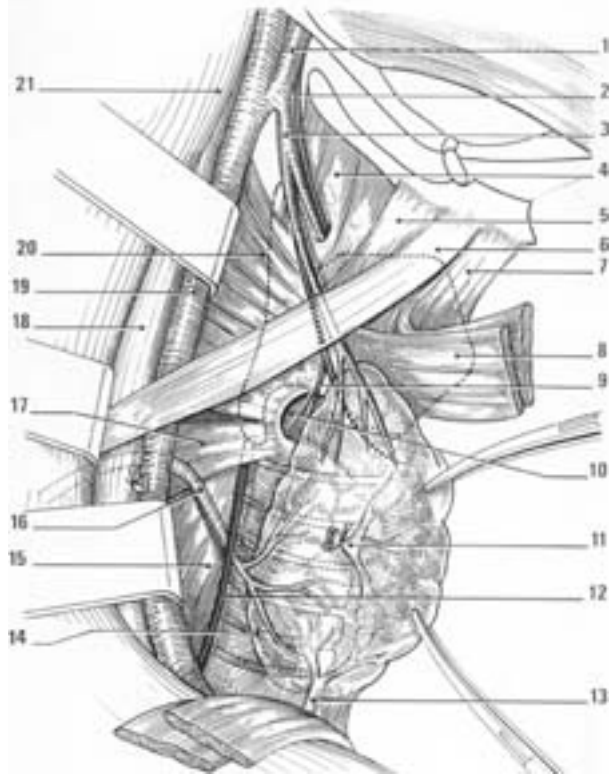
49. PERINETTI HA, GLATSTEIN DE WOLFF TB, HERRERA JB. Algoritmo diagnóstico y terapéutico del nódulo y cáncer tiroideo. En: Rev. F.C.M., U.N.C. 12:31, 1989
50. PERINETTI HA, STANELONI LN, VITALE R. Resultados a 15 años del tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides en una región de bocio endémico. En: Medicina 50:291, 1990
51. TARGOVNIK HM, VARELA V, JUVENAL GJ, PROPATO F, CHESTER HA, KRAWIEC L, FRECHTEL G, MORAN DH, PERINETTI HA, PISAREV MA. Differential levels of thyroid peroxidase and thyroglobulin messenger ribonucleic acid in congenital goiter with defective thyroglobulin synthesis. J. Endocrinol. Invest 13:797-806, 1990
52. PERINETTI HA. El Bocio Endémico en Mendoza y el Instituto del Bocio. En: Bol. Academia Nacional de Medicina 68:525, 1990
53. PERINETTI HA. Cáncer de Tiroides. Relato oficial. En: XXXIII° Congreso Cuyano de Cirugía. Mendoza, 1991
54. PERINETTI HA Y COLAB. Apuntes de Patología Tiroidea. En: Libro Ed. F.F. y L., U.N.Cuyo, 2da. Ed. Mendoza: 106, 1991
55. BOTTA F, DELGADO B, MAZZONI L, PASEYRO DE MORELLI A, PERINETTI HA, VERCELLI J, YAMETTI L. Carcinoma diferenciado de tiroides. En: Clínica Quirúrgicas. Librería Médica Editorial. Montevideo, 1992
56. GLATSTEIN TB, AMPRINO MM, PERINETTI HA, BORREMANS CG. Nódulo tiroideo: inclusión del coágulo en la punción aspirativa con aguja fina. En: XIV° Jorn. Invest. del CIUNC. Mendoza, 1993
57. BORREMANS CG, GLATSTEIN TB, PERINETTI HA. Punción con aguja fina en nódulo tiroideo. Es ventajosa la aspiración?. En: XIV° Jorn. Invest. del CIUNC. Mendoza, 1993
58. PERINETTI HA, BORREMANS CG, VITALE R. Modificaciones del cáncer de tiroides con la profilaxis del bocio con sal iodada. En: XIV° Jorn. Invest. del CIUNC. Mendoza, 1993
59. NACIF J, BORREMANS CG, PERINETTI HA, BRISOLI JL. Asociación de tiroiditis de Hashimoto y cáncer de tiroides. En: XIV° Jorn. Invest. del CIUNC. Mendoza, 1993
60. PERINETTI HA. Factores pronóstico en cáncer tiroideo. Boletín Academia Nacional de Medicina. Bs.As. , 1993
61. PERINETTI HA, GLATSTEIN TB. Cáncer de Tiroides. En: Separata 1994 Montpellier, 1-31. Bs. As., 1994

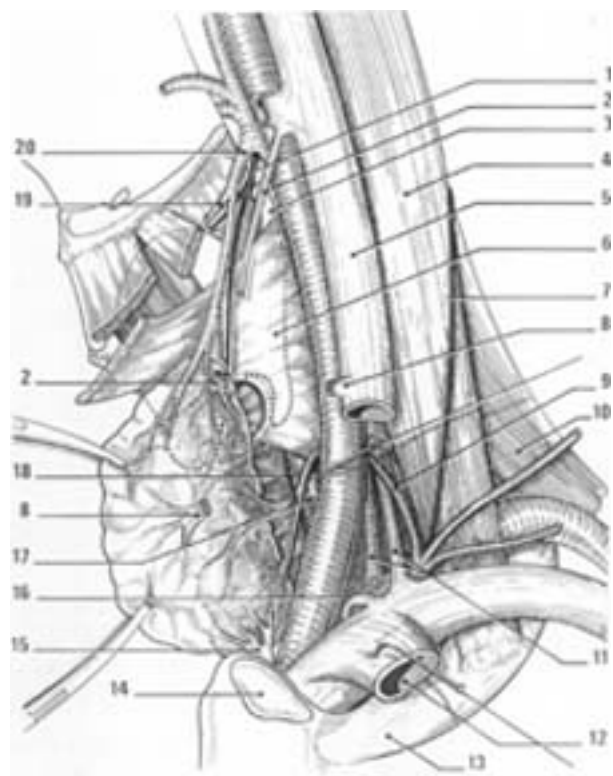
62. BORREMANS CG, GLATSTEIN TB, PERINETTI HA. Biopsia por congelación intraoperatorio en patología tiroidea. En: XV° Jorn. Invest. del CIUNC. Mendoza, 1995
63. PUSIOL E, MAYORGA LS, GLATSTEIN TB, MAYORGA B, BORREMANS CG, PERINETTI HA. Nuevos métodos para el diagnóstico y seguimiento del cáncer de tiroides medular y diferenciado. En: XV° Jorn. Invest. del CIUNC. Mendoza, 1995
64. PUSIOL E, SARROUT MN, PERINETTI HA, MAYORGA L S. Diagnóstico de enfermos on MEN 2 A mediante análisis por PCE de mutaciones puntuales en el proto-oncogen ret. En: XV° Jorn. Invest. del CIUNC. Mendoza, 1995
65. NACIF J, MANZUR LUNA RL, PERINETTI HA, BORREMANS CG. Enfermedad de Hashimoto y su relación con el cáncer de tiroides. En: La Prensa Médica Argentina 82: 848-850, 1995
66. PERINETTI HA, PUSIOL E, BORREMANS CG, MAYORGA LS. Carcinoma medular de tiroides en MEN 2 A: diagnóstico y seguimiento por dosaje de secreción de calcitonina bajo estimulación combinada con calcio y pentagastrina. En: La Prensa Médica Argentina. 82 : 897-903, 1995.
67. PERINETTI HA. Tratamiento quirúrgico del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT). En: Rev. Arg. Endoc. y Metab., 33: 88-89, 1996
68. ROQUE M, PUSIOL E, PERINETTI HA, MAYORGA LS. Diagnóstico MEN II a. mediante detección de mutaciones puntuales en el protooncogen ret. Rev. Endoc., 44: 291-295 (España), 1997
69. PERINETTI HA, BORREMANS CG. Carcinoma diferenciado de tiroides: tratamiento según factores pronóstico y grupos de riesgo. En: Rev. Endoc.44 : 315-318 (España) 1997.
70. PERINETTI HA. Carcinoma medular. pag.159-68 En Patología Quirúrgica de la Glándula Tiroides. Novelli JL, Piazza MV, Sanchez A. Ed. UNR. Rosario.1997.
71. PUSIOL E. Marcadores tumorales en el carcinoma medular de tiroides. Comentario. Pag180. En Patología Quirúrgica de la Glándula Tiroides. Ed. UNR Rosario.1997.
72. PERINETTI HA. Seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides con tiroglobulina y optimización de la interferencia de anticuerpos a tiroglobulina por métodos ultrasensibles. En: Catálogo de Invest. U.N.C., 1997-1998 - pag. 125.
73. PERINETTI H.A., GUNSTCHE M.E., MAYORGA L.S., PUSIOL E.,

MICHAUT M, SARROUT M N. Biología molecular del cáncer medular de tiroides. En: Catálogo de Investigaciones. U.N.C., 1998 - Pág. 121

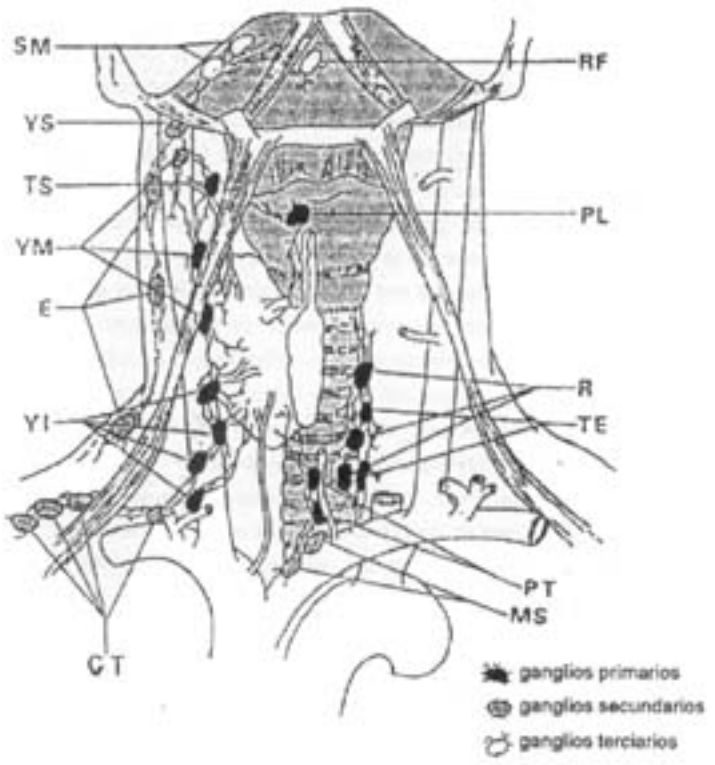
74. PUSIOL E, MAYORGA LS, PERINETTI HA, GIREBET J, SCOGNAMILLO AC, RUBIO MG. Interferencia de niveles bajos de autoanticuerpos antitiroglobulina en la determinación de tiroglobulina por métodos ultrasensibles automatizados. En: Rev. Arg. Endoc., 1998 (en prensa)

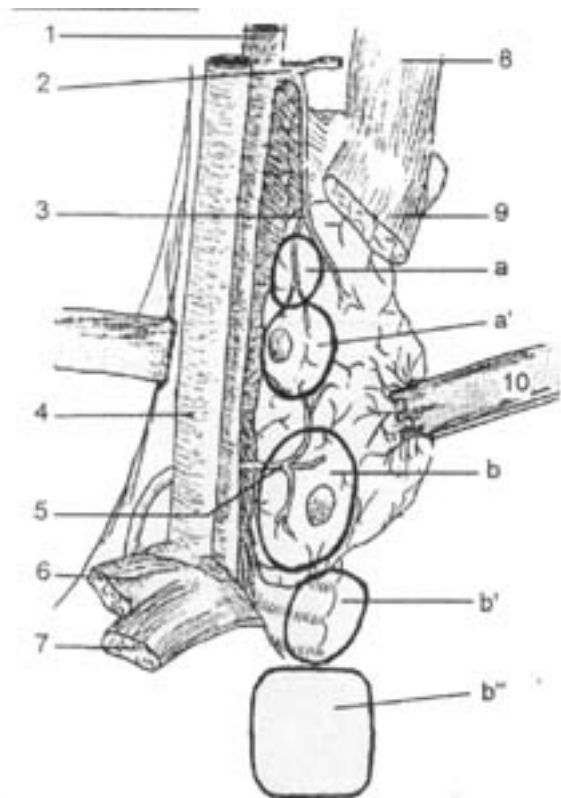
LES THYROIDECTOMIES

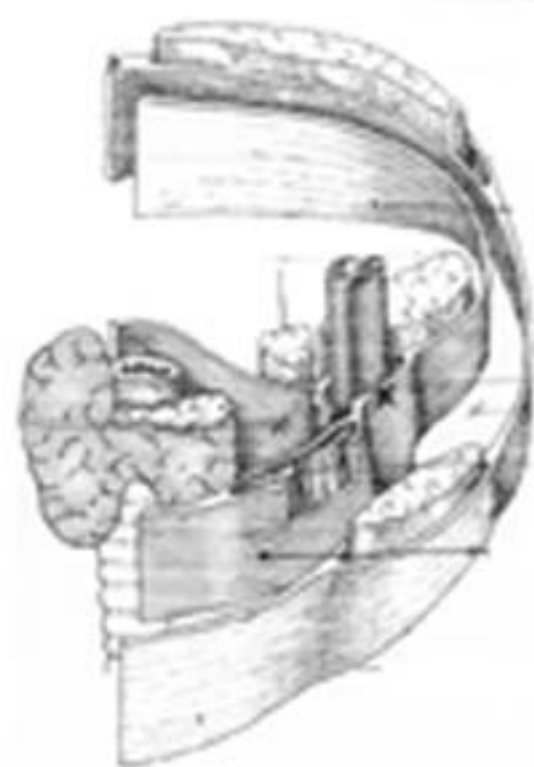


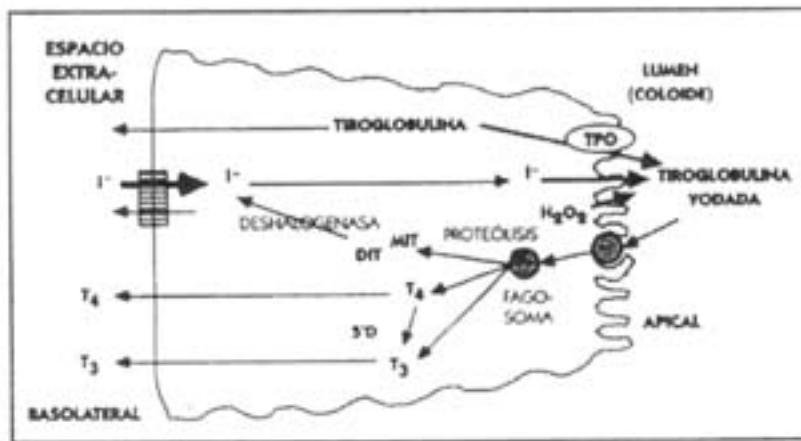


5 - 42050

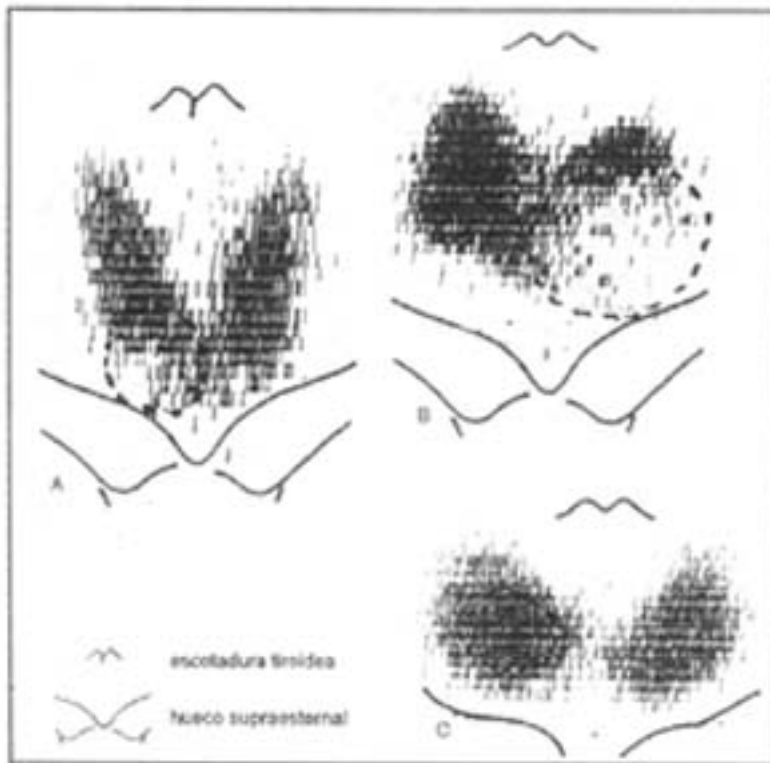






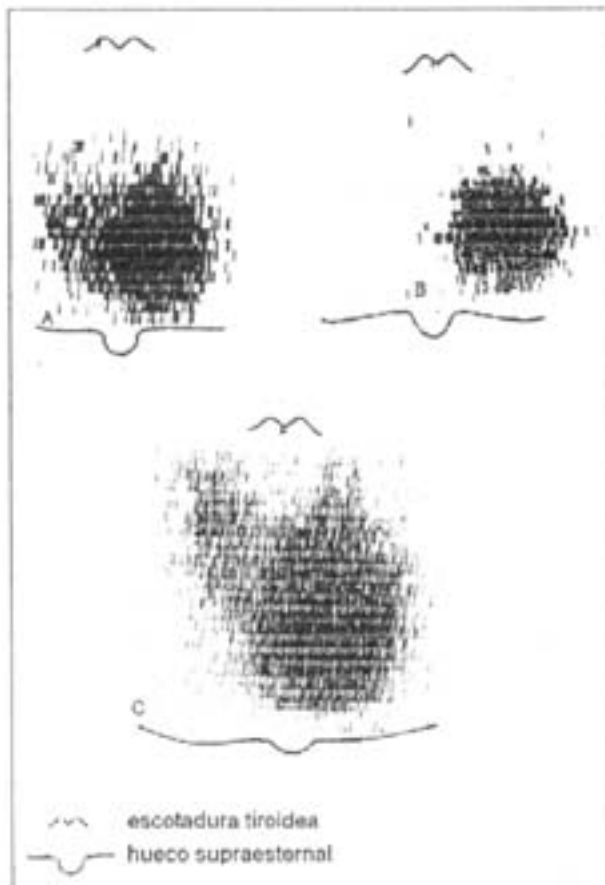


Metabolismo de las hormonas tiroideas



Nódulo tiroideo. Centellografía.

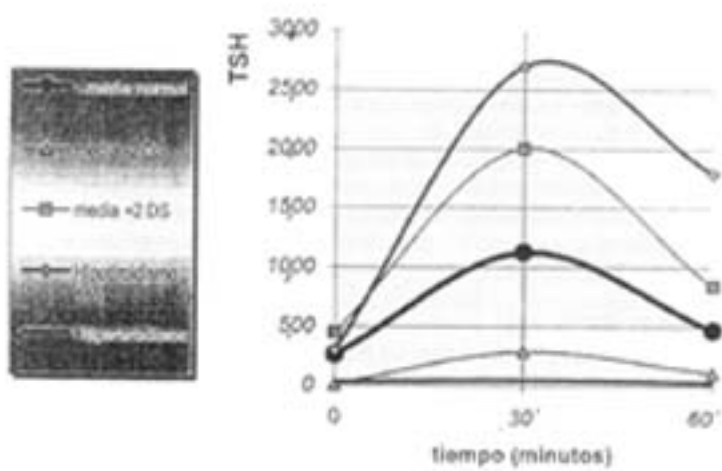
- A- nódulo no funcionante ['frío']
- B- nódulo no funcionante ['frío']
- C- nódulo hipofuncionante ['tibio']



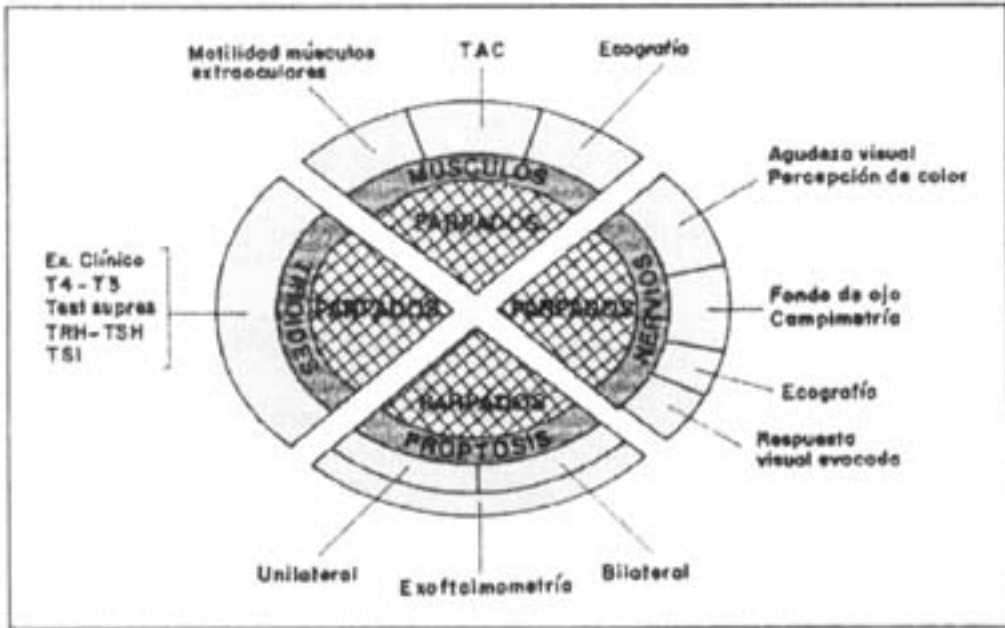
Nódulo tiroideo. Centellografía.

- A- nódulo hiperfuncionante ["caliente"] con inhibición parcial de la glándula.
- B- nódulo hiperfuncionante con inhibición total de la glándula.
- C- nódulo hiperfuncionante sin inhibición de la glándula.

TEST DE TRH



Prueba TRH-TSH



Orbitopatía tiroidea. Esquema de Gorman.

