

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.
Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez.
UNAN - MANAGUA



Tesis para optar al título de especialista en Patología.

Característica anatomopatológica de lesiones benignas y malignas primarias de la glandula tiroides diagnosticados en el servicio de anatomía patológica del HERCG en el periodo comprendido de enero del 2012 a diciembre del 2014.

Autor:

Pedro Enrique Dávila Valdivia

Residente de 3^{er} año de patología

Tutor:

Jaqueline Ruiz Pastora

Especialista en Anatomía patológica.

Asesor metodológico:

Ulises López

Especialista en Medicina Interna

Managua, Nicaragua.

OPINIÓN DEL TUTOR

Los problemas tiroideos es una de las patologías que va en aumento y que afecta a nuestra población por lo tanto es una de las enfermedades con una gran demanda en nuestro hospital y por lo tanto en nuestro servicio de patología.

El presente estudio realizado por el Dr. Pedro Dávila Residente de III año titulado **“CARACTERÍSTICA ANATOMOPATOLÓGICA DE LESIONES BENIGNAS Y MALIGNAS PRIMARIAS DE LA GLÁNDULA TIROIDES DIAGNOSTICADOS EN EL SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL HERCG EN EL PERÍODO COMPRENDIDO DE ENERO DEL 2012 A DICIEMBRE DEL 2014”**.

Nos brinda una información importante en cuanto este problema de salud, por lo tanto es de interés público.

Este trabajo fue realizado con ética científica, y mucho esfuerzo por el Dr. Dávila cumpliendo con todos los requisitos necesarios para su presentación y aprobación.

Dr. Jaqueline Ruíz P.
Médico Patóloga.

DEDICATORIA:

La presente tesis ha sido dedicada por el autor A:

- Dios, por el tiempo que nos ha brindado y conocimiento que nos ha permitido desarrollar, a lo largo de la especialidad y de la tesis.

- A mis padres, familiares y amigos, por estar a mi lado en cada etapa de la presente tesis.

- A mis tutores y maestros que han ayudado en mi formación académica.

AGRADECIMIENTO:

Manifiesto mi más sinceros agradecimientos a las personas que hicieron posible llevar a cabo este proyecto, a como es la realización de la presente tesis.

Agradezco A:

- Dios, por brindarme fuerza, energía, entusiasmo, sabiduría y entendimiento que hicieron posible la realización de este trabajo.

- A mis padres y familiares, que con su esfuerzo me brindaron los recursos y apoyo, tanto espiritual como emocional, lo cual me ha motivado a ser cada día mejor y a esforzarme cada vez más.

- A mi tutor y maestros que me ha guiado por el buen camino de la investigación, brindándonos y cediéndonos su conocimiento para la realización del presente trabajo.

RESUMEN:

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo de corte transversal en el Hospital escuela Roberto Calderón Gutiérrez, durante el periodo de enero del 2012 a diciembre del 2014, con el objetivo de determinar las características anatomopatológicas de las lesiones benignas y malignas primarias de la glándula tiroides.

La población y la muestra en estudio fueron de 311 casos los cuales cumplieron los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

Con este estudios podemos decir que:

Las lesiones benignas y malignas primarias de glándula tiroides son más comunes, en el sexo femenino, en los rangos de edades entre 40 y 59 años, de procedencia urbana, la mayoría de estas lesiones tienen un tiempo de evolución mayor de 9 meses, ubicadas principalmente en la glándula tiroides total y el lóbulo derecho, y la mayoría de estos nódulos tienen un tamaño entre 1 a 3 cm y que más de la mitad son lesiones benignas.

Las lesiones benignas más comunes fueron, el bocio nodular, multinodular o difuso y la tiroiditis.

De las lesiones maligna podemos afirmar que el sexo más afectado es el femenino, entre las edades de 30 a 39 años, de procedencia urbana, con un tiempo de evolución mayor de 9 meses y nódulos mayores de 3 cm, ubicados en lóbulo derecho, siendo con mayor frecuencia encontrado el carcinoma papilar tipo convencional.

ÍNDICE:

| | |
|---|-----------|
| Portada..... | i |
| Índice..... | ii |
| Introducción..... | 1 |
| Antecedentes..... | 3 |
| Justificación..... | 5 |
| Planteamiento del problema..... | 6 |
| Objetivos..... | 7 |
| Marco teórico..... | 8 |
| Diseño Metodológico..... | 36 |
| Operacionalización de variables..... | 38 |
| Resultados..... | 40 |
| Discusión de los resultados..... | 45 |
| Conclusiones..... | 47 |
| Recomendaciones..... | 48 |
| Bibliografía..... | 49 |
| Anexos..... | 51 |

INTRODUCCIÓN.

Las lesiones de la glándula tiroides son unas de las patologías quirúrgicas más comunes que ocurren en países como el nuestro. Los nódulos tiroideos se presentan aproximadamente en un 15 % de la población adulta, estimándose a nivel mundial que afectan al 1,5% del sexo masculino y al 6,4% del sexo femenino entre las edades de 30 a 59 años, este porcentaje aumenta con la edad siendo un hallazgo del 50 % en autopsias de personas de 70 a 80 años de edad. (1)

La prevalencia de tumores maligno de la glándula tiroides va en aumento, la OMS estima que el cáncer de tiroides cuenta con aproximadamente el 1-2% de todas las malignidades en países en vía de desarrollo y con una estimación anual de incidencia de 122,000 casos alrededor del mundo. Calculándose en los últimos años que va del 5 al 20% de todas las lesiones tiroideas. Afortunadamente la mayoría de estos tumores siguen un curso indolente. (2,6)

En la literatura médica especializada de los Estados Unidos se recoge que cada vez que se extrae la glándula tiroides existe una probabilidad entre el 6% y el 18% de encontrar un tumor maligno microscópico, mayoritariamente un carcinoma papilar. Esta probabilidad asciende al 30% en Colombia y en Japón alcanza casi el 40%. (2)

Por lo general, el cáncer diferenciado del tiroides (carcinoma papilar y folicular) tiene excelente pronóstico aunque puede tener comportamiento más agresivo en pacientes mayores de 50 años. Con excepción del carcinoma indiferenciado y el linfoma tiroideo, la mayoría de los pacientes con cáncer diferenciado del tiroides se presentan con un nódulo cervical indoloro con o sin adenopatía regional. Solo algunos consultan por compresión de la vía aero-digestiva superior. (3)

Por otro lado tumores benignos de tiroides son comunes y aunque los cánceres son relativamente raros, ellos representan las neoplasias malignas más común del sistema endocrino.

ANTECEDENTES.

En la búsqueda de estudios que aborden la patología de la tiroides encontramos:

1. Pilar Salvador Egea (1987-2003), estudio 325 casos de bocios encontrando que un 20 % son cáncer de tiroides y en su mayoría bien diferenciado con buen pronóstico. (7)
2. Cecilia Álvarez estudio en ciudad de plata (2002-2007) un total de 4266 consultas anuales realizadas por 3110 pacientes, 265 consultas correspondieron a 70 pacientes con diagnóstico de Carcinoma Tiroideo (2,25%). La distribución de casos por sexo fue 83% de mujeres y 17% de varones; la menor edad de diagnóstico fue de 15 años y la mayor edad fue de 77 años siendo el rango de edad de 62 años. El resultado histopatológico informó 80% de Carcinoma Papilar y 17% de Carcinoma Folicular, representando ambos tipos histológicos 97% de Cáncer Diferenciado de Tiroides y el 3% restante correspondió a Carcinoma Insular o poco diferenciado. No hubieron casos de carcinoma anaplasico ni medular. (9)
3. Nodar estudió un total de 1058 pacientes por PAAF encontrando que: el 53.3% (554) eran carcinoma papilar, el 36.5% (386) eran neoplasias folicular, 6.2% (66) eran neoplasia de células de hurthle, y solo el 0.5% (5) representan carcinoma medular, anaplasico y linfoma. También encontró que la incidencia de patologías de la glándula tiroides en mujeres era de un 91.6% (970). (3)
4. En Nicaragua se encuentran estudios como el de Aburto que calcula la incidencia de las enfermedades tiroideas encontradas en 205 pacientes en el transcurso de 5 años (1993-1997) en el hospital regional de la ciudad de León. (8)

5. Alvarado estudio 52 pacientes encontrando que la enfermedad benigna de la tiroides constituyo el 67.3% de toda la patología tiroidea y la maligna el 32.7% además el ultrasonido reveló que 86.5% de los pacientes tenían un nódulo dominante de tamaño superior o igual a 1 cm. (1)
6. Aguilar en su estudio en el HEODRA reporta el predominio de las patologías benignas sobre las malignas, representadas por el Bocio nodular y el carcinoma papilar de variante clásica, en mujeres entre la 4ta y 5ta década de vida. (2)
7. Borge Elías estudio en el HERCG (2009-2012) 610 pacientes en la cual la patología nodular tiroidea se presenta con elevada frecuencia en mujeres entre 30 y 50 años, de raza mestiza, apareciendo más precozmente en los hombres y en la raza negra en general. El 70% de los pacientes presentan bocio, sobre todo en las mujeres en las que predomina el nódulo único. El tamaño de los nódulos en mayor porcentaje es de 1-4 cms, en el 25% de las mujeres pueden medir más de 4 cms. (10)

JUSTIFICACION.

A pesar de que las lesiones tiroideas son comunes en nuestro medio y han incrementado con el tiempo, nosotros como país aún no tenemos datos que den a conocer características anatomopatológicas de las lesiones de la glándula tiroides, además este estudio tiene como propósito dar bases y servir de referencia para estudios más completos, dando información más actualizada y acorde con la realidad que se vive de las lesiones de la glándulas tiroides, escogiendo el hospital escuela Roberto Calderón Gutiérrez como referencia del estudio debido a la gran afluencia de pacientes con esta patología y que este centro ha servido de referencia en manejo de pacientes oncológicos tanto clínico como quirúrgico, dando como resultado un estudio más apegado a la realidad de nuestro país.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características anatomopatológicas de las lesiones benignas y malignas primarias de la glándula tiroides diagnosticados en el servicio de anatomía patológica del HERCG en el periodo comprendido de enero del 2012 a diciembre del 2014?.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar las características anatomopatológicas de las lesiones benignas y malignas primarias de la glándula tiroides diagnosticados en el servicio de anatomía patológica del HERCG en el periodo comprendido de enero del 2012 a diciembre del 2014.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar las características demográficas de los pacientes en estudios.
2. Identificar tipos histológicos de lesiones benigna y maligna más comunes en glándula tiroides.
3. Describir el tamaño y localización de lesiones encontradas en la glándula tiroides.
4. Identificar las variantes histológicas del carcinoma papilar de tiroides.

MARCO TEÓRICO.

La tiroides es una glándula de secreción interna, que produce la hormona tiroidea y la calcitonina, ambas muy relevantes en el control del metabolismo humano. Es única y está situada en el cuello, justo debajo del cartílago tiroides, cubriendo los anillos traqueales dos, tres y cuatro. Tiene forma de H con brazos inferiores más pequeños. Lateralmente se extiende hasta cubrir algo más de 1/3 de los anillos traqueales. Pesa alrededor de 20-25grs, y tiene unos 3 cm. de altura, 6 de anchura y 1 de espesor. (1)

La glándula tiroides está compuesta por lóbulos laterales voluminosos conectados por un istmo relativamente fino generalmente localizada por debajo y en la parte anterior de la laringe. La glándula tiroides se desarrolla embriológicamente de una evaginación del epitelio faríngeo en desarrollo que desciende desde el agujero ciego en la base de la lengua a su posición normal en la parte anterior del cuello. El patrón de descenso explica la presencia ocasional de *tejido tiroideo ectópico*, más frecuentemente localizado en la base de la lengua (*tiroides lingual*) o en otras localizaciones normalmente altas en el cuello. (5)

La tiroides se divide en lóbulos, cada uno de ellos compuesto por 20 a 40 folículos. Los folículos varían en su tamaño y están tapizados por un epitelio cuboide a columnar bajo, que está re lleno de tiroglobulina, la proteína precursora yodada de la hormona tiroidea activa. En respuesta a los factores tropos procedentes del hipotálamo, la TSH (*tirotropina*) es liberada a la circulación por las células tirotropas de la hipófisis anterior. La unión de la TSH a su receptor en el epitelio folicular tiroideo produce una activación y un cambio conformacional del receptor permitiendo una asociación con la proteína G estimuladora. Por último, la activación de la proteína G produce un incremento de la concentración de AMPc intracelular, que estimula la síntesis de hormona tiroidea y la libera a través de proteincinasas dependientes de AMPc. Las células epiteliales foliculares del tiroides convierten la tiroglobulina en *tiroxina* (T4) y en menores cantidades de *triyodotiranina* (T3). La T4 y la T3 se liberan

a la circulación sistémica, donde la mayoría de estos péptidos se unen de forma reversible a proteínas plasmáticas, como la globulina fijadora de T4, para ser transportada a los tejidos periféricos. Las proteínas de unión sirven para mantener las concentraciones séricas de T3 y T4 no unidas (libres) dentro de los límites que aseguren que estas hormonas estén fácilmente disponibles para los tejidos. En la periferia, la mayoría de la T4 libre se desprende del yodo y se convierte en T3; esta última se une a los receptores nucleares de hormona tiroidea de las células diana con una afinidad 10 veces superior a la T4 y una actividad proporcionalmente mayor. *La interacción de la hormona tiroidea con su receptor hormonal tiroideo nuclear (TR) produce la formación de un complejo hormona-receptor que se une a los elementos de respuesta de hormona tiroidea (TRE) en los genes diana, provocando su transcripción.* La hormona tiroidea tiene diversos efectos celulares, incluyendo una regulación positiva del catabolismo de hidratos de carbono y lípidos, y la estimulación de la síntesis de proteínas en un amplio rango de células. El resultado neto de estos procesos es un incremento de la tasa metabólica basal. Es importante identificar las enfermedades del tiroides, dado que la mayoría tiene tratamiento médico o quirúrgico. Estas enfermedades incluyen afecciones asociadas con un exceso de liberación de hormonas tiroideas (hipertiroidismo), aquellas asociadas con una deficiencia de hormonas tiroideas (hipotiroidismo) y las lesiones tumorales del tiroides. Se describen en primer lugar las consecuencias clínicas de la alteración de la función tiroidea y, después, los trastornos generados por estos problemas. (5)

HIPERTIROIDISMO:

La tirotoxicosis es el estado hipermetabólico provocado por concentraciones circulantes elevadas de T₃ y T₄ libre. Dado que en la mayoría de los casos está producida por una hiperfunción de la glándula tiroides, muchas veces se denomina hipertiroidismo. Sin embargo, en algunas situaciones, el exceso se debe a una liberación excesiva de hormona tiroidea preformada (p. ej., en la tiroiditis) o a una fuente extra tiroidea, más que a una hiperfunción de la glándula. *Por tanto, hablando estrictamente, el hipertiroidismo es únicamente una de las categorías (aunque la más*

frecuente) de la tirotoxicosis. Con esta aclaración, a partir de aquí se emplean los términos *tirotoxicosis* e *hipertiroidismo* de forma indistinta. Las manifestaciones clínicas de la tirotoxicosis son verdaderamente variadas e incluyen cambios referidos al estado hipermetabólico inducido por cantidades excesivas de hormonas tiroideas, así como aquellos síntomas relacionados con la hiperactividad del sistema nervioso simpático:

- *Síntomas constitucionales.* La piel de los individuos tiorotóxicos tiende a ser blanda, caliente y enrojecida, la intolerancia al calor y la sudoración excesiva son frecuentes. El incremento de la actividad simpática y el hipermetabolismo producen *pérdida de peso a pesar de un apetito aumentado*.
- *Gastrointestinal.* La estimulación del intestino produce hipermotilidad, malabsorción y diarrea.
- *Cardíaco.* Las palpitaciones y la taquicardia son frecuentes; los pacientes ancianos pueden desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva debido a la agravación de una enfermedad cardíaca preexistente.
- *Neuromuscular.* Los pacientes con frecuencia experimentan nerviosismo, temblor e irritabilidad. Casi el 50% desarrolla debilidad muscular proximal (*miopatía tiroidea*).
- *Manifestaciones oculares.* Debido a la hiper estimulación de los músculos elevadores palpebrales superiores, se produce una mirada fija y amplia y una retracción palpebral.
- La *tormenta tiroidea* es un término para designar el comienzo abrupto de un hipertiroidismo grave. Esta entidad ocurre sobre toda en individuos con enfermedad de Graves subyacente (descrita más adelante), probablemente debida a una elevación aguda de la concentración de catecolaminas, como lo que sucede durante el estrés. La tormenta tiroidea es una urgencia médica: un número importante de pacientes no tratados muere por arritmias cardíacas.
- El *hipertiroidismo apático* se refiere a la tirotoxicosis que se produce en pacientes ancianos, en los cuales la edad elevada y las diversas comorbilidades pueden enmascarar las características típicas del exceso de hormonas tiroideas observadas en pacientes más jóvenes. El diagnóstico de Tirotoxicosis en estos individuos

generalmente se hace mediante estudios de laboratorio solicitados por una pérdida de peso inexplicada o empeoramiento de una enfermedad cardiovascular. (5)

Causas de tirotoxicosis Asociadas con hipertiroidismo

Primarias:

Hiperplasia tóxica difusa (enfermedad de Graves)

Bocio multinodular hiperfuncionante (tóxico)

Adenoma hiperfuncionante (tóxico)

Secundaria:

Adenoma hipofisario secretor de TSH (infrecuente)

No asociada con hipertiroidismo

Tiroiditis granulomatosa subaguda (*dolorosa*)

Tiroiditis linfocítica subaguda (no *dolorosa*)

Estruma ovárico (teratoma ovárico con tiroides)

Tirotoxicosis facticia (ingesta exógena de tiroxina)

TSH, hormona estimulante del tiroides (5)

El diagnóstico de hipertiroidismo se basa en las características clínicas y en los datos de laboratorio. La medición de la concentración sérica de TSH utilizando técnicas sensibles aporta una prueba de detección única, muy útil para el hipertiroidismo, dado que la concentración de TSH está disminuida incluso en estadios precoces, cuando la enfermedad puede todavía ser subclínica. En los casos infrecuentes de hipertiroidismo asociado a la hipófisis o el hipotálamo (secundario), la concentración de TSH puede ser normal o estar elevada. Un valor de TSH bajo se asocia generalmente con concentraciones altas de T4 libre. En personas concretas, el hipertiroidismo se produce predominantemente por un incremento de las concentraciones circulantes de T3 (toxicosis T3). En estos casos, la concentración de T4 libre puede estar disminuida y las medidas directas de T3 sérica pueden ser útiles. Una vez que se ha confirmado el diagnóstico de tirotoxicosis por una combinación de mediciones de TSH y de

hormonas tiroideas libres, con frecuencia resulta útil la medición de la captación de yodo radiactivo por parte de la glándula tiroides para determinar la etiología. Por ejemplo, puede haber un incremento de la captación de forma difusa en toda la glándula (enfermedad de Graves), un incremento de la captación en un nódulo solitario (adenoma tóxico) o un descenso en la captación (tiroiditis). (5)

HIPOTIROIDISMO:

El hipotiroidismo se produce por un trastorno estructural o funcional que interfiere con la producción de concentraciones adecuadas de hormona tiroidea. Como en el caso del hipertiroidismo este trastorno con frecuencia puede dividirse en categorías, primario y secundario, dependiendo de si el hipotiroidismo se debe a una anomalía intrínseca del tiroides o a una enfermedad hipotalámica o hipofisaria. (5)

Causas de hipotiroidismo

Primarias:

Postablativas; cirugía, terapia con yodo radiactivo, radiación externa

Tiroiditis de Hashimoto.

Deficiencia de yodo.

Defectos congénitos de biosíntesis (bocio dishormonogénico).

Fármacos (lirio, yodo, ácido p-aminosalicílico).

Anomalías raras del desarrollo del tiroides (disgenesia tiroidea).

Secundaria:

Insuficiencia hipofisaria o hipotalámica (infrecuente).

Asociado con crecimiento del tiroides (hipotiroidismo bocioso).

La tiroiditis de Hashimoto y el hipotiroidismo postablativo son responsables de la mayoría de los casos de hipotiroidismo, sobre todo en regiones con una ingesta dietética adecuada de yodo.

Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo incluyen cretinismo y mixedema. El *cretinismo* se refiere a un hipotiroidismo desarrollado en el período de lactancia o en la infancia precoz. Este trastorno era anteriormente bastante frecuente en zonas del

mundo donde eran endémicas las deficiencias dietéticas en yodo incluyendo el Himalaya, China, África y otras zonas montañosas. Hoy en día es menos frecuente por la complementación extensa de yodo en los alimentos. En raras ocasiones, el cretinismo puede también deberse a trastornos innatos del metabolismo (p. ej. deficiencias enzimáticas) que interfieren con la biosíntesis de concentraciones normales de hormonas tiroideas (cretinismo esporádico). Las características clínicas del cretinismo incluyen trastornos del desarrollo del sistema esquelético y del sistema nervioso central, con un retraso mental grave, estatura corta, características faciales típicas como lengua protuberante y hernia umbilical. La gravedad del trastorno mental en el cretinismo parece estar directamente influida por el momento en que se produce el déficit tiroideo en el útero. Normalmente, las hormonas maternas que son críticas para el desarrollo del cerebro fetal son la T3 y la T4 que cruzan la placenta. Si existe el déficit tiroideo materno antes del desarrollo de la glándula tiroidea fetal, el retraso mental es grave. Por el contrario, la reducción en las hormonas tiroideas maternas en un período más tardío del embarazo, después del desarrollo del tiroides fetal, permite un desarrollo cerebral normal. El hipotiroidismo que se desarrolla en niños mayores y adultos produce una enfermedad conocida como *mixedema*, o enfermedad de Gull. Fue por primera vez relacionada con una disfunción tiroidea en 1873 por sir William Gull en un artículo que trataba sobre el desarrollo de un «estado cretinoide» en adultos. Las manifestaciones del mixedema incluyen apatía generalizada con lentitud mental que, en estadios precoces de la enfermedad, puede simular una depresión. Los individuos con mixedema son apáticos intolerantes al frío y, con frecuencia, obesos. Existen acumulaciones de edema rico en mucopolisacáridos en la piel, en el tejido subcutáneo y en diversas vísceras, lo que provoca un ensanchamiento y abotargamiento de las estructuras faciales, con agrandamiento de la lengua y agravamiento de la voz. La motilidad intestinal está disminuida provocando estreñimiento. Los derrames pericárdicos son frecuentes; en estadios posteriores el corazón aumenta de tamaño y puede sobrevenir insuficiencia cardíaca. (5)

Los estudios de laboratorio son esenciales en el diagnóstico de una sospecha de hipotiroidismo dada la naturaleza inespecífica de los síntomas. *La medición de la TSH*

sérica es la prueba de detección más sensible para este trastorno. La TSH está aumentada en el hipotiroidismo primario debido a la pérdida de una inhibición de la retroalimentación sobre la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) y la producción de TSH por el hipotálamo y la hipófisis, respectivamente. La concentración de TSH no está aumentada en personas con hipotiroidismo debido a una enfermedad hipotalámica o hipofisaria primaria. La T4 sérica está disminuida en individuos con hipotiroidismo de cualquier origen. (5)

TIROIDITIS:

La tiroiditis, o inflamación de la glándula tiroides, comprende un amplio grupo de trastornos caracterizados por algún tipo de inflamación tiroidea. Estas enfermedades incluyen afecciones que producen una enfermedad aguda con dolor tiroideo grave (p. ej., tiroiditis infecciosa, tiroiditis granulomatosa subaguda) y trastornos en los cuales hay relativamente poca inflamación, y la enfermedad se manifiesta principalmente por una disfunción tiroidea (tiroiditis linfocítica subaguda no dolorosa y fibrosa de Riedel). Este apartado se centra en los tipos más frecuentes y clínicamente más importantes de tiroiditis: 1) tiroiditis de Hashimoto (o tiroiditis linfocítica crónica); 2) tiroiditis granulomatosa subaguda, y 3) tiroiditis linfocítica subaguda. (4, 5,12)

Tiroiditis linfocítica crónica (Hashimoto)

La tiroiditis de Hashimoto es la causa más frecuente de hipotiroidismo en zonas del mundo donde las concentraciones de yodo son suficientes. Se caracteriza por una insuficiencia gradual de la tiroides debida a una destrucción alta inmunitaria de la glándula. Este trastorno es más probable entre los 45 y 65 años de edad y más frecuente en mujeres que en varones, con un predominio femenino de 10:1 a 20:1. A pesar de que es una enfermedad de mujeres mayores, también puede presentarse en niños y es la causa más frecuente de bocio no endémico en niños.

Patogenia:

La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad autoinmunitaria en la cual la característica principal es la depleción progresiva de células epiteliales tiroideas (tirocitos), que son reemplazadas gradualmente por una infiltración Celular mononuclear y por fibrosis. Los mecanismos Inmunológicos múltiples pueden contribuir a la muerte de los tirocitos, aunque el suceso desencadena me parece ser una sensibilización de los linfocitos T cooperadores C04+ auto reactivos frente a antígenos tiroideos. Los mecanismos efectores para la muerte de los tirocitos son los siguientes:

- La posible reacción de linfocitos T C04+ frente a antígenos tiroideos, produciendo citosinas -sobre todo interferón y (IFN-y)- que promueve una inflamación y activa los macrófagos, como ocurre en las reacciones de hipersensibilidad retardada. El daño del tiroides se debe a los productos tóxicos de las células inflamatorias.
- Muerte celular mediada por linfocitos T C08+ citotóxicos: los linfocitos T citotóxicos CD8+ pueden reconocer antígenos de las células tiroideas y matarlas.
- La unión de anticuerpos antitiroideos seguida de una citotoxicidad mediada por células citolíticas naturales (*natural killer*, NK) se ha implicado como otro mecanismo de muerte de los tirocitos, al encontrarse células NK en los infiltrados celulares. Sin embargo, no se ha probado la importancia de este mecanismo. (4, 5,11)

Existe un importante *componente genético* en la patogenia de esta enfermedad. La tiroiditis de Hashimoto se produce con frecuencia en familiares de primer grado, y Otros miembros de la familia no afectados con frecuencia tienen auto anticuerpos tiroideos circulantes. Los estudios de asociación han notificado relaciones entre los alelas HLA-DR3 y HLA-DR5y la tiroiditis de Hashimoto, aunque estas asociaciones suelen ser débiles. También se han relacionado diversos genes no HLA con la enfermedad tiroidea auto inmunitaria, incluyendo genes que codifican para el receptor inhibidor de linfocitos TCTLA-4 aunque, una vez más, estas asociaciones son débiles y de significado incierto. (4, 5,12)

Morfología:

Macroscópicamente, el tiroides generalmente se agranda de forma difusa y simétrica aunque en algunos casos también se han observado agrandamientos localizados. La cápsula está intacta y la glándula está bien diferenciada en las estructuras adyacentes. La superficie de corte es pálida, de aspecto grisáceo, firme y algo friable. La exploración microscópica muestra una infiltración diseminada del parénquima por un infiltrado inflamatorio mononuclear que contiene linfocitos pequeños, células plasmáticas y centros germinales bien desarrollados. Los folículos tiroideos están atróficos y recubiertos en muchas áreas por células epiteliales que se distinguen por la presencia de citoplasma abundante eosinófilo y granular, denominadas células de Hürthle u oxifílicas. Ésta es una respuesta metaplásica del epitelio folicular cuboide bajo frente a un daño continuo; ultra estructuralmente, las células de Hürthle se caracterizan por numerosas mitocondrias prominentes. También está aumentado el tejido conectivo intersticial y puede ser abundante. Con menor frecuencia, el tiroides es pequeño y atrófico como resultado de una fibrosis más extensa (variante fibrosante). Contrariamente a lo que ocurre en la tiroiditis de Riedel, la fibrosis no se extiende más allá de la cápsula glandular. (4,5)

Tiroiditis granulomatosa subaguda:

(De Quervain)

La tiroiditis granulomatosa subaguda, también conocida como tiroiditis de De Quervain, es mucho menos frecuente que la enfermedad de Hashimoto. Es más frecuente entre los 30 y los 50 años de edad, y al igual que otras formas de tiroiditis, ocurre con mayor frecuencia en mujeres que en varones. Se cree que la tiroiditis subaguda es debida a una *infección vírica* o a un proceso inflamatorio pos vírico. La mayoría de los pacientes tienen antecedentes de infección de las vías altas respiratorias justo antes del comienzo de la tiroiditis. En contraste con la enfermedad tiroidea auto inmunitaria, la respuesta inmunológica no se auto perpetúa, con lo cual el proceso es limitado. (4, 5,11)

Morfología:

La glándula es firme, con una cápsula intacta y puede agrandarse de forma unilateral o bilateral. Histológicamente, existe una disrupción de los folículos tiroideos, con extravasación de coloide, lo que provoca un infiltrado polimorfo nuclear que a veces está reemplazado por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. El coloide extravasado provoca una reacción granulomatosa, con células gigantes exuberantes, algunas de ellas con fragmentos de coloide. La curación se produce por una resolución de la inflamación y la fibrosis. (4, 5,12)

Tiroiditis linfocítica subaguda:

La tiroiditis linfocítica subaguda también es conocida como tiroiditis «silente» o «indolora»; en un subgrupo de pacientes, el comienzo de la enfermedad ocurre después del embarazo (*tiroiditis posparto*). Esta enfermedad es de etiología probablemente autoinmunitaria, dado que se encuentran auto anticuerpos antitiroideos en la mayoría de los pacientes. Afecta sobre todo a mujeres de mediana edad, que presentan una masa en el cuello *indolora* o características de exceso de hormonas tiroideas. Existe una fase inicial de tirotoxicosis (probablemente secundaria al daño del tejido tiroideo) seguida de una vuelta a un estado eutiroideo en unos pocos meses. Las pacientes con un episodio de tiroiditis posparto tienen mayor riesgo de recurrencia en embarazos ulteriores. En una minoría de los individuos afectados, la enfermedad puede progresar a hipotiroidismo. Exceptuando un agrandamiento simétrico leve de la glándula, el tiroides puede aparecer normal en la inspección macroscópica. Las características histológicas consisten en una infiltración linfocítica e hiperplasia de centros germinales dentro del parénquima tiroideo; contrariamente a la tiroiditis de Hashimoto, no suele observarse una atrofia folicular o una metaplasia con células de Hürthle. (4,5)

Otras formas de tiroiditis:

A continuación se describen dos variantes infrecuentes:

- La *tiroiditis de Riedel* es una enfermedad infrecuente de etiología desconocida, caracterizada por una fibrosis extensa del tiroides y de las estructuras contiguas del cuello. La presencia de una masa tiroidea dura y fija puede simular clínicamente una neoplasia tiroidea. Puede asociarse con una fibrosis idiopática en otros lugares del cuerpo, como en el retro peritoneo. La presencia de auto anticuerpos antitiroideos en la mayoría de los pacientes sugiere una etiología auto inmunitaria.
- La *tiroiditis por palpación*, provocada por una palpación clínica vigorosa de la glándula tiroides, se debe a una disrupción folicular multifocal asociada con células inflamatorias crónicas y formación ocasional de células gigantes. Contrariamente a la tiroiditis de De Quervain, no están presentes anomalías de la función tiroidea y la tiroiditis por palpación suele ser un hallazgo fortuito en muestras resecaadas por otros motivos. (5)

Enfermedad de graves:

En 1835, Robert Graves notificó por sus observaciones una enfermedad caracterizada por «palpitaciones violentas y prolongadas en mujeres» asociadas con un agrandamiento de la glándula tiroides. *La enfermedad de Graves es la causa más frecuente de hipertiroidismo endógeno*, y se caracteriza por una tríada de manifestaciones:

- *Tirotoxicosis*, causada por un agrandamiento difuso y un tiroides hiperfuncionante en todos los casos.
- En alrededor del 40% de los pacientes se observa una *oftalmopatía* infiltrativa con el consiguiente exoftalmos.
- En una minoría de los casos se observa una *dermopatía* infiltrativa localizada (a veces denominada *mixedema pre tibial*). (5)

La enfermedad de Graves tiene un pico de incidencia entre los 20 y los 40 años, *siendo las mujeres afectadas siete veces más que los varones*. Es una enfermedad muy frecuente, presente en el 1,5 al 2% de las mujeres en Estados Unidos. Los factores genéticos son importantes como causa de la enfermedad de Graves. Los familiares de pacientes afectados tienen una mayor incidencia de esta enfermedad, y la tasa de

concordancia en gemelos monocigotos es del 60%. Como ocurre en otros trastornos auto inmunitario, existe una susceptibilidad genética para la enfermedad de Graves asociada con la presencia de ciertos haplotipos HLA, específicamente HLAB8 y DR3, y variantes alélicas (polimorfismos) en los genes que codifican para el receptor inhibidor de linfocitos TCTLA-4 y de la fosfatasa de tiroxina PTPN22. (5)

Patogenia:

La enfermedad de Graves es una enfermedad autoinmunitaria en la que una diversidad de anticuerpos puede estar presente en el suero incluyendo anticuerpos frente al receptor de TSH, de los peroxisomas tiroideos y tiroglobulina. De ellos, los auto anticuerpos frente al receptor de TSH desempeñan una función central en la patogenia de la enfermedad, e incluyen:

- *Inmunoglobulina estimulante del tiroides:* anticuerpo IgG que se une al receptor de TSH y simula la acción de la TSH, estimulando la adenil ciclasa, provocando un incremento consiguiente de la liberación de hormonas tiroideas. Casi todas las personas con enfermedad de Graves tienen cantidades detectables de este anticuerpo frente al receptor de TSH. Este receptor es relativamente específico de la enfermedad de Graves, en contraste con los anticuerpos frente a tiroglobulina y peroxidasa tiroidea.
- *Inmunoglobulinas estimulantes del crecimiento tiroideo (TGI):* también dirigidas frente al receptor de TSH, las TGI se han implicado en la proliferación del epitelio folicular del tiroides
- *Inmunoglobulinas inhibidoras de la unión-TSH (TBII):* estos anticuerpos anti receptor de TSH impiden la unión normal de TSH a su receptor en las células epiteliales tiroideas. De esta forma, algunas formas de TBII simulan la acción de la TSH, provocando la estimulación de la actividad de las células epiteliales tiroideas, mientras que otros tipos pueden *inhibir* la función de las células tiroideas. No es frecuente encontrar la coexistencia de inmunoglobulinas estimulantes e inhibidoras en el suero del mismo paciente, pero es un hallazgo que podría explicar por qué algunos pacientes

con enfermedad de Graves pueden desarrollar espontáneamente episodios de hipotiroidismo.

El desencadenante para el inicio de la relación auto inmunitaria de la enfermedad de Graves sigue siendo incierto, aunque el mecanismo subyacente parece ser una ruptura en la tolerancia en los linfocitos T cooperadores, provocando la producción de auto anticuerpos anti-TSH. También está implicado un fenómeno auto inmunitario mediado por linfocitos T en el desarrollo de la *oftalmopatía infiltrativa* característica de la enfermedad de Graves. En la oftalmopatía de Graves, el volumen del tejido conectivo retro orbitario y de los músculos extra oculares aumenta como resultado de diversas causas:

- 1) importante infiltración del espacio retroorbitario por células mononucleares, predominantemente linfocitos T;
- 2) edema e hinchazón inflamatoria de los músculos extra oculares;
- 3) acumulación de componentes de la matriz extracelular, especialmente glucosaminoglucanos hidrofílicos como el ácido hialurónico y el condroitín sulfato, y
- 4) aumento del número de adipocitos (infiltración grasa). Estos cambios desplazan el glóbulo ocular hacia delante y pueden interferir con la función de los músculos extra oculares. (5)

Los trastornos auto inmunitarios del tiroides abarcan un abanico en el cual la enfermedad de Graves, caracterizada por la hiperfunción del tiroides, se encuentra en un extremo y la enfermedad de Hashimoto, manifestándose como hipotiroidismo, en el otro. Algunas veces, el hipertiroidismo puede ocurrir en una tiroiditis de Hashimoto preexistente (hashitoxicosis), mientras que otras veces, individuos con enfermedad de Graves pueden desarrollar espontáneamente hipofunción tiroidea; en ocasiones, algunas familias pueden experimentar la coexistencia de enfermedad de Hashimoto y de Graves entre los miembros afectados. Tampoco es sorprendente que existan ciertos elementos de superposición histológica entre los trastornos auto inmunitarios tiroideos (infiltrado prominente de células linfoides intratiroides con formación de centros germinales). En ambos trastornos, la frecuencia de otras enfermedades

autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico, la anemia perniciosa, la diabetes tipo 1 y la enfermedad de Addison están aumentada. (5)

Morfología:

En el caso típico de enfermedad de Graves, la glándula tiroides está agrandada de forma difusa por la presencia de **hipertrofia e hiperplasia difusa** de las células epiteliales foliculares del tiroides. La glándula es generalmente blanda y suave y su cápsula está intacta. Microscópicamente, las células epiteliales foliculares en los casos no tratados son altas, columnares y más numerosas de lo normal. Este apelotonamiento, con frecuencia produce formación de pequeñas papilas que se proyectan hacia la luz folicular. Estas papilas carecen de ejes fibrovasculares, en contraste con los carcinomas papilares. El coloide dentro de la luz folicular es pálido y con bordes festoneados. El intersticio muestra infiltrados linfoides constituidos predominantemente por linfocitos T, con pocos linfocitos B y células plasmáticas maduras; los centros germinales son frecuentes. El tratamiento preoperatorio altera la morfología del tiroides en la enfermedad de Graves. Por ejemplo, la administración preoperatoria de yodo produce involución del epitelio y de la acumulación de coloide al bloquear la secreción de tiroglobulina; con esta administración continuada, se produce una fibrosis de la glándula.

Los cambios de los tejidos extra tiroideos incluyen una hiperplasia linfoide generalizada. En individuos con oftalmopatía, los tejidos de la órbita están edematosos, por la presencia de glucosaminoglucanos hidrofílicos. Además, existe una infiltración de linfocitos, la mayoría linfocitos T. Los músculos de la órbita están edematosos inicialmente pero después sufren una fibrosis en la evolución de la enfermedad. La dermatopatía, si está presente, se caracteriza por un engrosamiento de la dermis, como resultado del depósito de glucosaminoglucanos e infiltración linfocitaria.

BOCIO DIFUSO Y MULTINODULAR:

El crecimiento del tiroides, o bocio, es la manifestación más frecuente de la enfermedad tiroidea. *Los bocios difusos y multinodulares reflejan una alteración en la síntesis de hormona tiroidea, provocada con frecuencia por un déficit dietético de yodo.* Los trastornos de la síntesis de hormona tiroidea provocan un incremento compensador de la TSH sérica que, a su vez, provoca hipertrofia e hiperplasia de las células foliculares tiroideas y, por último, aumento de tamaño de la glándula tiroides. El incremento compensatorio en la masa funcional de la glándula puede compensar el déficit hormonal, asegurando un estado metabólico *eutiroides* en la gran mayoría de los individuos. Si el trastorno subyacente es lo suficientemente grave (p. ej., trastorno congénito biosintético), las respuestas compensatorias pueden ser inadecuadas para superar el trastorno de la síntesis hormonal provocando un *hipotiroidismo con bocio*. El grado de agrandamiento tiroideo es proporcional al nivel y a la duración del déficit hormonal tiroideo. Los bocios se producen con distribución endémica y esporádica. El *bocio endémico* se produce en zonas geográficas donde el suelo, el agua y el aporte alimentario con tienen pocas cantidades de yodo. El término *endémico* se utiliza cuando el bocio está presente en más del 10% de la población de una zona concreta. Esto es particularmente frecuente en zonas montañosas del mundo, incluyendo el Himalaya y los Andes. Con la mayor disponibilidad de suplementos de yodo en la dieta, la frecuencia y la gravedad de los bocios endémicos han disminuido significativamente. El *bocio esporádico* ocurre con menor frecuencia que el bocio endémico. La enfermedad es más frecuente en mujeres que en varones, con un pico de incidencia en la pubertad o en la etapa de adulto joven, donde existe un incremento fisiológico de demanda de T4. El bocio esporádico puede deberse a diversas causas, incluyendo la ingestión de sustancias que interfieren con la síntesis de hormonas tiroideas en algún nivel, como un exceso de calcio y de verduras pertenecientes a la familia Brassicaceae (crucíferas) (p. ej., coles, coliflor, coles de Bruselas y nabos). En otros casos, el bocio se debe a defectos hereditarios enzimáticos que interfieren con la síntesis de hormonas tiroideas (*bocio dishormonogénico*). Sin embargo, en la mayoría de los casos, la causa del bocio esporádico no está aclarada. (4,5)

Morfología:

En la mayoría de los casos, la hipertrofia e hiperplasia de las células foliculares tiroideas inducidas por TSH produce inicialmente un agrandamiento difuso y simétrico de la glándula (bocio difuso). Los folículos están revestidos por células columnares agrupadas, que pueden formar proyecciones similares a las observadas en la enfermedad de Graves. Si aumenta la ingesta dietética de yodo, o si disminuye la demanda de hormonas tiroideas, el epitelio folicular estimulado involuciona para formar una glándula agrandada rica en coloide (bocio coloide). La superficie de corte del tiroides en estos casos es generalmente marrón, algo vidriosa y traslúcida. Microscópicamente, el epitelio folicular puede ser hiperplásico en estadios precoces de la enfermedad o aplanado y cuboide durante períodos de involución. En estos períodos, el coloide es abundante.

Con el tiempo, los episodios recurrentes de hiperplasia e involución se combinan para producir un agrandamiento más irregular del tiroides, denominado bocio multinodular. Prácticamente, todos los bocios simples de larga duración se convierten en bocios multinodulares. Pueden ser no tóxicos o pueden inducir tirotoxicosis (bocio tóxico multinodular). La patogenia de los nódulos en los bocios multinodulares tiene muchas similitudes con los sucesos moleculares implicados en la formación de las neoplasias benignas del tiroides (p. ej., adenomas foliculares). Dado que las células tiroideas normales son heterogéneas en su respuesta frente a la TSH y su capacidad de replicarse, el desarrollo de nódulos puede reflejar la evolución clonal y la emergencia subsiguiente de un clon de células con ventajas proliferativas. En concordancia con este modelo, pueden coexistir nódulos policlonales y monoclonales dentro del mismo bocio multinodular, habiéndose producido este último como resultado de la adquisición de una anomalía genética que favorece el crecimiento. Los bocios multinodulares son glándulas multilobuladas asimétrica mente agrandadas, que pueden alcanzar tamaños masivos. Al corte, se encuentran nódulos irregulares que contienen cantidades variables de coloide marrón gelatinoso. Los cambios regresivos son bastante frecuentes, sobre todo en lesiones antiguas, e incluyen áreas de fibrosis, hemorragia,

calcificación y cambios quísticos. El aspecto microscópico incluye folículos ricos en coloide revestidos por un epitelio plano inactivo, y zonas de hipertrofia e hiperplasia epitelial folicular acompañadas por los cambios regresivos citados anteriormente. (4,5)

NEOPLASIAS DE LA TIROIDES:

La glándula tiroides es origen de una diversidad de neoplasias que van desde adenomas benignos circunscritos a carcinomas anaplásicos muy agresivos. Desde un punto de vista clínico, la posibilidad de una enfermedad neoplásica es mayor en individuos que tienen *nódulos tiroideos*. Afortunadamente, la gran mayoría de los nódulos solitarios del tiroides suelen ser lesiones benignas, ya sean adenomas foliculares o enfermedades localizadas no neoplásicas (p. ej., hiperplasia nodular, quiste simple o focos de tiroiditis), Los carcinomas de tiroides, por el contrario, son infrecuentes, representando menos del 1 % de los nódulos tiroideos solitarios. Varios criterios clínicos aportan una clave sobre la naturaleza de un nódulo tiroideo concreto:

- Los *nódulos solitarios*, en general, son más probablemente neoplásicos que los nódulos múltiples.
- Los *nódulos en un paciente joven* tienen más probabilidad de ser neoplásicos que en los pacientes ancianos.
- Los *nódulos en varones* tienen más probabilidad de ser neoplásicos que en mujeres.
- Un antecedente de tratamiento con *radiación* de cabeza y cuello se asocia con una incidencia incrementada de neoplasia tiroidea.
- Los nódulos que captan yodo radiactivo en los estudios de imagen (*nódulos calientes*) tienen más probabilidad de ser benignos que malignos.

Sin embargo, estas estadísticas son tendencias generales y son de menor importancia en la valoración de un individuo concreto, en el cual el diagnóstico a tiempo de una neoplasia puede ser vital. Finalmente, la valoración morfológica de un nódulo tiroideo concreto, realizado por punción mediante aspiración con aguja fina y por estudio histológico del parénquima tiroideo resecado quirúrgicamente, aporta la información definitiva sobre su naturaleza, En los siguientes apartados hablaremos de las

principales neoplasias tiroideas, incluyendo adenomas y carcinomas de diversos tipos. (4, 5,6)

Adenomas:

Los adenomas de tiroides son neoplasias benignas procedentes del epitelio folicular. Como en el caso de todas las neoplasias tiroideas, los adenomas foliculares suelen ser solitarios.

Clínica y morfológicamente pueden ser difíciles de distinguir, por un lado de los nódulos hiperplásicos y, por otro lado, de los carcinomas foliculares, menos frecuentes. Aunque la amplia mayoría de los adenomas son no funcionantes, una pequeña proporción produce hormonas tiroideas (adenomas tóxicos) y provocan tirotoxicosis clínicamente evidente.

Patogenia. *La vía de señalización del receptor de TSH* desempeña una función importante en la patogenia de los adenomas tóxicos. *Mutaciones somáticas activadoras (ganancia de función) en uno de los dos componentes de señalización* –la mayoría de las veces, el propio receptor de *TSH* y con menor frecuencia la subunidad α de la *Gs*- con llevan una producción excesiva crónica de AMPc, generando células que tienen una ventaja de crecimiento. Esto provoca una expansión clonal de células epiteliales dentro del adenoma folicular, que puede producir de forma autónoma hormona tiroidea y provocar síntomas de un exceso tiroideo. Alrededor del 20% de los adenomas foliculares tiene mutaciones puntuales en la familia de oncogenes *RAS*, que también han sido identificados en aproximadamente la mitad de los carcinomas foliculares. Este hallazgo ha planeado la posibilidad de que algunos adenomas pueden evolucionar a carcinomas. (4,6)

Morfología:

El adenoma tiroideo típico es una lesión solitaria, esférica, que comprime el tiroides adyacente no neoplásico. Las células neoplásicas se desmarcan del parénquima adyacente por una cápsula intacta bien definida. Estas características son importantes para diferenciarlos de los bocios multinodulares, que contienen múltiples nódulos en

su superficie de corte (incluso aunque el paciente tenga características clínicas de un nódulo solitario dominante), no comprimen el parénquima tiroideo adyacente, y no contienen una cápsula bien delimitada. Microscópicamente, las células constituyentes se ordenan en folículos uniformes que contienen coloide. El patrón de crecimiento folicular dentro del adenoma es generalmente bastante distinto del tiroides no neoplásico adyacente y ésta es otra característica diferencial de los bocios multinodulares, en los cuales el parénquima tiroideo no afectado y nodular demuestra patrones de crecimiento similares. El cambio papilar no es una característica típica de los adenomas, si está presente, debería hacer sospechar un carcinoma papilar encapsulado. Las células neoplásicas son uniformes, con bordes celulares bien definidos. Ocasionalmente, las células neoplásicas adquieren un citoplasma granular eosinófilo brillante (cambios oxifílicos o células de Hürthle); la presentación clínica y el comportamiento de un adenoma de células de Hürthle no son diferentes de los adenomas convencionales. Al igual que los tumores endocrinos de otras localizaciones anatómicas, los adenomas foliculares benignos pueden, en ocasiones, mostrar pleomorfismo nuclear focal, atipia y nucléolos prominentes (atipia endocrina); en sí mismo, esto no constituye una característica de malignidad. La característica principal de todos los adenomas foliculares es la presencia de una cápsula intacta bien formada que rodea el tumor. La valoración cuidadosa de la integridad de la cápsula es, por tanto crítica en la diferenciación de los adenomas foliculares frente a los carcinomas foliculares, que muestran una invasión capsular y o vascular.

Carcinomas:

Los carcinomas del tiroides clínicamente significativos son relativamente infrecuentes en Estados Unidos, siendo responsables de menos del 1 % de las muertes relacionadas con cáncer; sin embargo, no es infrecuente detectar un tumor microscópico (clínicamente silente) como un hallazgo fortuito en la autopsia. La mayoría de los casos de carcinoma de tiroides se presentan en adultos, aunque algunas formas, particularmente los carcinomas papilares, pueden presentarse en la infancia. Se ha observado un predominio en mujeres entre los pacientes que

desarrollan carcinoma de tiroides en la etapa adulta precoz y media, probablemente relacionado con la expresión de receptores estrogénicos en el epitelio tiroideo neoplásico. Por el contrario, los casos que se presentan en la infancia y en la etapa tardía de la edad adulta tienen igual distribución en ambos sexos, probablemente debido a influencias exógenas (ver más adelante). Los principales subtipos de carcinomas de tiroides y sus frecuencias relativas son los siguientes:

- Carcinoma papilar (del 75 al 85% de los casos).
- Carcinoma folicular (del 10 al 20%).
- Carcinoma medular (5%).
- Carcinomas anaplásicos (5%).

La mayoría de los carcinomas tiroideos surgen del epitelio folicular, exceptuando los carcinomas medulares; estos últimos proceden de células para foliculares o C. Debido a las características clínicas y biológicas únicas asociadas con cada variante de carcinoma tiroideo, estos subtipos serán descritos de forma separada después de la descripción de la patogenia. (4,5)

Patogenia:

Se han implicado tanto factores genéticos como ambientales en la patogenia de los cánceres tiroideos.

Variables genéticas. Están implicadas influencias genéticas en formas familiares y no familiares (esporádicas) de los cánceres tiroideos. Los cánceres medulares tiroideos familiares son responsables de la mayoría de los casos hereditarios de cáncer de tiroides, mientras que los cánceres papilares y foliculares son muy infrecuentes. Diferentes genes están implicados en la patogenia de variantes histológicas concretas. (4,6)

- *Carcinomas papilares de tiroides.* Dos alteraciones genéticas principales están implicadas en la patogenia de los carcinomas papilares tiroideos -reordenamientos cromosómicos y mutaciones puntuales- o Notablemente, estas alteraciones producen la activación de vías oncogénicas similares - la vía de señalización de la proteincinasa

activadora mitogénica (MAP)- y, por tanto, se producen en subtipos de tumores no superpuestos. Los reordenamientos cromosómicos que implican al gen *RET* del receptor de la tirosina cinasa (localizado en el cromosoma 10q11) ocurren en aproximadamente la quinta parte de los carcinomas papilares. Estos reordenamientos producen una nueva fusión de genes, conocidos como *RET/PTC* (ret carcinoma tiroideo papilar), que activan de forma constitutiva el gen *RET* la vía de señalización de la cinasa MAP. La frecuencia de los reordenamientos *RET/PTC* es significativamente superior en los cánceres papilares presentes en niños y en los debidos a exposición a radiación. La proteína RET es un receptor tirosina cinasa que desempeña una función esencial en el desarrollo de células neuroendocrinas. El gen *NTRK1* (receptor 1 de la tirosina cinasa neurotrópica, localizado en el cromosoma 1q) se reordena de forma similar en, aproximadamente, un 5 a un 10% de los carcinomas papilares. En contraposición a estos reordenamientos cromosómicos, aproximadamente un tercio de todos los carcinomas tiroideos papilares con tiene mutaciones puntuales del oncogén *BRAF*, que también activa la vía de señalización MAP cinasa.

- *Carcinomas foliculares de tiroides.* Aproximadamente la mitad de los carcinomas foliculares tiene mutaciones en los oncogenes de la familia *RAS* (*HRAS*, *NRAS* y *KRAS*) Recientemente se ha descrito una translocación específica entre *PAX-8*, una pareja de genes de homeosecuencia (*homeobox*) importante en el desarrollo del tiroides, y un gen que codifica para el receptor activado del proliferador de peroxisoma y (*PPAR γ 1*), un receptor nuclear hormonal implicado en la diferenciación terminal de las células. La fusión *PAX8-PPAR γ 1* ocurre en aproximadamente un tercio de los carcinomas foliculares, específicamente aquellos cánceres con una translocación t (2; 3) (q13; p25), que permite la yuxtaposición de porciones de ambos genes. Los carcinomas foliculares parecen surgir de dos patrones moleculares diferentes y prácticamente no solapados: los tumores portan ya sea una mutación *RAS* o una fusión *PAX8- PPAR γ 1*; rara vez, ambas anomalías genéticas están presentes en el mismo caso.

- *Carcinomas medulares de tiroides.* Los carcinomas medulares surgen de las células parafoliculares C del tiroides. Los carcinomas medulares del tiroides familiares se producen en el contexto de una neoplasia endocrina múltiple tipo 2 y se asocian con mutaciones en línea germinal del protooncogén *RET*. Provocando una activación constitutiva del receptor. Las mutaciones de *RET* también se observan en cánceres medulares de tiroides no familiares (esporádicos). Los reordenamientos cromosómicos como las translocaciones *ret/PTE*, notificados en los cánceres papilares, no se observan en los carcinomas medulares.

- *Carcinomas anaplásicos.* Estos tumores muy agresivos y letales pueden surgir *de novo* o por desdiferenciación de un carcinoma papilar o folicular bien diferenciado. Las mutaciones puntuales que inactivan el gen supresor tumoral *p53* son infrecuentes en los carcinomas de tiroides bien diferenciado pero frecuente en los tumores anaplásicos.

Variables ambientales. La exposición a radiaciones ionizantes, sobre todo durante las dos primeras décadas de la vida, representa una de las influencias más importantes que predisponen para el desarrollo del cáncer tiroideo. En el pasado, la terapia con radiación se utilizaba de forma habitual en el tratamiento de diversas lesiones de cabeza y cuello en lactantes y niños, incluyendo la hipertrofia amígdalar reactiva, el acné y la tiña del cuero cabelludo. Alrededor del 9% de las personas tratadas de esta forma durante la infancia desarrolló neoplasias tiroideas, generalmente varias décadas después de la exposición. La incidencia de carcinoma de tiroides es sustancialmente mayor, además, entre los supervivientes de las bombas atómicas en Japón y aquellos expuestos a radiaciones ionizantes después del desastre de la central nuclear de Chernóbil. *La mayor parte de los cánceres que han surgido en este contexto son carcinomas papilares de tiroides y casi todos tienen reordenamientos del gen RET.* El bocio multinodular de larga evolución se ha sugerido como factor predisponente ya que las zonas con bocio endémico relacionado con deficiencia de yodo tienen una mayor prevalencia de carcinomas foliculares. (4, 5,6)

Carcinoma papilar:

Como se ha descrito anteriormente, los carcinomas papilares representan la forma más frecuente de cáncer tiroideo. Pueden aparecer a cualquier edad, y representan la mayoría de los carcinomas tiroideos asociados con la exposición previa a radiación ionizante. (4,5,)

Morfología:

Los carcinomas papilares pueden presentarse como lesiones solitarias o multifocales dentro del tiroides. En algunos casos, pueden estar bien circunscritos e incluso encapsulados; en otros, infiltran el parénquima adyacente con márgenes mal definidos. Las lesiones pueden contener áreas de fibrosis y calcificación y con frecuencia son quísticas. Al corte, pueden aparecer granulares y a veces contienen focos papilares discernibles microscópicamente. El diagnóstico definitivo de un carcinoma papilar se realiza únicamente después de la exploración microscópica. Como suele decirse, el diagnóstico del carcinoma papilar se basa en las características nucleares incluso en ausencia de arquitectura papilar. Los núcleos de las células del carcinoma papilar contienen cromatina muy finamente dispersa, que produce un aspecto ópticamente claro, dando lugar a la denominación de núcleos en Vidrio esmerilado o en ojo de la huerfanita Annie. Además, las invaginaciones del citoplasma dan el aspecto de inclusiones intranucleares (de ahí el término pseudoinclusiones). En muchos casos, está presente una arquitectura papilar aunque algunos tumores están compuestos predominantemente o exclusivamente por folículos; estas variantes foliculares siguen comportándose biológicamente como carcinomas papilares si contienen las estructuras nucleares descritas. Cuando están presentes, las papilas del carcinoma papilar se diferencian de las observadas en las áreas de hiperplasia porque las papilas neoplásicas tienen ejes densos fibrovasculares. Con frecuencia están presentes estructuras con calcificación concéntrica, denominadas cuerpos de psammoma, dentro de las papilas. También son frecuentes focos de infiltración linfática dentro del tumor, pero la invasión de los vasos sanguíneos es relativamente infrecuente, sobre

todo en las lesiones pequeñas. En casi la mitad de los casos se producen metástasis a ganglios linfáticos cervicales adyacentes. (4, 6,11)

Variantes:

Las variantes morfológicas más comunes del carcinoma papilar:

Microcarcinoma papilar. Este se define como un carcinoma papilar que mide 1 cm o menos de diámetro. La mayoría de los casos tienen una configuración estrellada y no están encapsulada, mientras que otros muestran encapsulación parcial o total, con o sin tumor fuera de la cápsula. Sus características microscópicas y las pérdidas de su perfil mutacional de heterocigosidad no son diferentes de las de su homólogo más grande. Mutaciones RET/PTC es común y BRAF han sido identificados, aunque son menos frecuentes que en los tumores más grandes. Microcarcinoma papilar es un hallazgo incidental extremadamente común en las glándulas tiroides (25% o más, dependiendo de la minuciosidad del examen). En contraste con su homólogo clínicamente evidente, microcarcinoma papilar parece ser más común en los hombres que en las mujeres a pesar de su pequeño tamaño, el tumor a veces pueden ser identificados en las muestras de agujas fina por aspiración y puede estar asociada con metástasis en los ganglios cervicales (sobre todo si son inmunorreactivas para S100). Sin embargo, las metástasis a distancia son excepcionalmente raras y el pronóstico es generalmente excelente.

Variante folicular. Este es un carcinoma papilar compuesto enteramente o casi enteramente de folículos. El diagnóstico se basa principalmente en la presencia de núcleos de tipo PTC. Funciones de soporte para el diagnóstico son un patrón de crecimiento invasivo, trabeculación fibrosa (particularmente en la periferia del tumor), cuerpos de psamoma, coloide fuertemente eosinofílica con bordes ondulados, y la presencia de papilas abortivo. El comportamiento de estos tumores, cuando es invasiva, es análoga a la del carcinoma papilar convencional, particularmente en lo que respecta a la alta incidencia de metástasis nodales. Estas metástasis generalmente exhiben mejor desarrollados de formaciones papilares. (4,6)

Otras variantes encontradas menos comunes son; Variante encapsulada, variante esclerosante difusa, variante oncocítica, variantes de células altas y columnares y variante morular cribiforme.

Carcinoma folicular:

Los carcinomas foliculares son la segunda forma más frecuente de cáncer tiroideo. Generalmente aparecen a una edad más avanzada que los carcinomas papilares, con un pico de incidencia en la mitad de la edad adulta. La incidencia del carcinoma folicular aumenta en zonas con deficiencia dietética de yodo, lo que sugiere que, en algunos casos, el bocio nodular puede predisponer al desarrollo de esta neoplasia. La alta frecuencia de mutaciones *RAS* en los adenomas foliculares y en los carcinomas sugiere que pueden ser tumores relacionados.

Morfología:

Microscópicamente, la mayoría de los carcinomas foliculares están compuestos por células bastante uniformes que forman folículos pequeños, que son reminiscencias del tiroides normal; en otros casos, la diferenciación folicular puede ser menos evidente. Al igual que los adenomas foliculares, se pueden observar variantes de células de Hürthle en los carcinomas foliculares. Los carcinomas foliculares pueden ser ampliamente invasivos (aquellos que muestra una infiltración esparcida ampliamente de vasos sanguíneos y/o tejido tiroideo adyacente y que carecen de encapsulación completa) o mínimamente invasivos (aquellos que están localizados en o inmediatamente fuera de capsula). Estos últimos son lesiones muy bien delimitadas y puede ser imposible distinguirlos de los adenomas foliculares en la exploración macroscópica. Esta diferenciación requiere un muestreo histológico amplio de la interface tumor-cápsula-tiroides para excluir una invasión capsular y/o vascular. La invasión extensa del parénquima tiroideo adyacente hace obvio el diagnóstico de carcinoma en algunos casos. Como se ha descrito anteriormente. Las lesiones foliculares en las cuales los núcleos tienen características típicas del carcinoma papilar deben considerarse carcinomas papilares. (4, 5,6)

Carcinoma medular:

Los carcinomas medulares del tiroides son neoplasias neuroendocrinas derivadas de las células parafoliculares, o células C del tiroides. Al igual que las células C normales, los carcinomas medulares secretan calcitonina, cuya medición desempeña una función importante en el diagnóstico y el seguimiento postoperatorio de los pacientes. En algunos casos, las células tumorales elaboran hormonas poli peptídicas como somatostatina, serotonina y péptido intestinal vasoactiva (VIP). Los carcinomas medulares surgen *esporádicamente* en alrededor del 80% de los casos. El 20% restante son casos *familiares* que ocurren en el contexto de un síndrome MEN 2A o 2B, o carcinomas tiroideos medulares familiares (CTMF) sin una asociación con el síndrome MEN, como se describe más adelante. Hay que recordar que las formas medulares familiares y esporádicas tienen mutaciones activadoras *RET*. Los carcinomas medulares esporádicos, así como los CTMF, ocurren en adultos con un pico de incidencia en la quinta o sexta décadas. Los casos asociados con MEN 2A O MEN 2B, por el contrario, ocurren en pacientes más jóvenes e incluso en la infancia.

Morfología:

Los carcinomas medulares pueden presentarse como nódulos solitarios o como lesiones múltiples que afectan a ambos lóbulos tiroideos. En los casos familiares es particularmente frecuente la localización multicéntrica. Las lesiones mayores con frecuencia contienen zonas de necrosis y hemorragia y pueden extenderse a través de la cápsula del tiroides. Microscópicamente. Los carcinomas medulares están compuestos por células poligonales que forman nidos, trabéculas e incluso folículos. Los depósitos celulares de amiloides, producidos por moléculas de calcitonina alteradas están presentes en el estroma en muchos casos y son la característica distintiva de estos tumores. La calcitonina es claramente demostrable tanto dentro del citoplasma de las células tumorales como en el estroma amiloideo por métodos inmune histoquímicas. La microscopía electrónica muestra un número variable de gránulos electros densos unidos a la membrana intracitoplasmática. Una de las características

peculiares de los carcinomas medulares familiares es la presencia de hiperplasia multicéntrica de células e en el parénquima tiroideo circundante una característica generalmente ausente en las lesiones esporádicas. Mientras que los criterios precisos para definir lo que constituye una hiperplasia son variables. La presencia de múltiples grupos de células C en el parénquima debe hacer sospechar un tumor familiar incluso aunque no se disponga de los antecedentes. Los focos de hiperplasia de células C parecen ser las lesiones precursoras de las que surgen los carcinomas medulares. (4, 5,6)

Carcinomas anaplásicos:

Los carcinomas anaplásicos del tiroides se encuentran entre los tumores humanos más agresivos, con una tasa de mortalidad casi uniforme. Los individuos con carcinoma anaplásico son más viejos que aquellos con otros tipos de cánceres tiroideos, con una media de edad de 65 años. Casi la mitad de los pacientes tiene antecedentes de bocio multinodular, mientras que el 20% de los pacientes con estos tumores tiene antecedentes de carcinoma indiferenciado; otro 20 a 30% tiene un tumor tiroideo diferenciado concurrente, con frecuencia un carcinoma papilar. Estos hallazgos han llevado a especular sobre la posibilidad de que el carcinoma anaplásico se desarrolle por una «desdiferenciación» de tumores más diferenciados como resultado de uno o más cambios genéticos, incluyendo la pérdida de función del gen supresor tumoral *p53*.

Morfología:

Los carcinomas anaplásicos se presentan como masas abultadas que habitualmente crecen de forma rápida más allá de la cápsula tiroidea hacia las estructuras adyacentes del cuello.

Microscópicamente, estas neoplasias están compuestas por células muy anaplásicas, que pueden tener diversos patrones histológicos, incluyendo

1) células gigantes grandes pleomórficas;

- 2) células fusiformes con un aspecto sarcomatoso;
- 3) tumores mixtos con células fusiformes y gigantes, y
- 4) células pequeñas similares a las observadas en los carcinomas de células pequeñas de otras localizaciones. Es poco probable que exista un verdadero carcinoma de células pequeñas en el tiroides y la mayoría de los tumores de (células anaplásicas pequeñas) han demostrado ser carcinomas medulares o linfomas. Focos de diferenciación papilar o folicular pueden estar presentes en algunos tumores, lo que sugiere una procedencia de un carcinoma mejor diferenciado. (4, 5,6)

DISEÑO METODOLÓGICO:

Tipo de estudio: se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, y de corte transversal, en el que se estudió los pacientes con lesiones benignas o malignas primarias de glándula tiroides.

Área de estudio: servicio de anatomía patológica del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez en el periodo comprendido de enero del 2012 a diciembre del 2014.

Población: se estudiaron 311 pacientes atendidos en el hospital y cuyo diagnóstico histopatológico corresponde con lesiones benigna o maligna primarias de la glándula tiroides que cumplen los requisitos establecidos para el estudio.

Muestra: Igual que la población.

Criterios de inclusión de caso:

1. Pacientes con datos clínicos requeridos para el estudio.
2. Pacientes con cualquier diagnóstico de lesiones benigna o maligna de la glándula tiroides.
3. Pacientes atendidos en el hospital.

Criterios de exclusión de caso:

1. Pacientes que necesiten inmunohistoquímica para completar el diagnóstico histopatológico.
2. Lesiones maligna metastásicas.
3. Pacientes que no fueron atendidos en el hospital o casos de lecturas de láminas de interconsulta.

Aspecto ético:

El presente estudio es descriptivo sin relación directa con los pacientes o sus tutores, para su realización se solicitó permiso por escrito al subdirector del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez.

Fuente de información:

- Libro de registro del departamento de anatomía Patológica del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez.
- Hojas de solicitud y reportes Histopatológico de cada paciente estudiado.

Instrumento de recolección de información: fichas de recolección de datos que funcionaron para obtener información necesaria para el estudio.

Recolección: el llenado de fichas se hizo con datos de los informes histopatológico y expedientes clínicos del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez

Procesamiento de la información: se realizó los siguientes procedimientos:

- Limpieza de datos
- Cuadros univariados
- Cuadros bivariados

Plan de análisis; la información obtenida se procesó en el programa IBM SPSS statistics 20, donde se registraron los datos de cada una de las fichas, se calculó frecuencia simple de cada una de las variables y su cruce respectivo. La información se presentó en cuadros según cada una de las variables.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

| Variable | Dimensión | Indicador | Escala |
|--|---|---------------------------|--|
| Edad | Número de años cumplidos hasta el momento de recopilar los datos del expediente. | Años | <ol style="list-style-type: none"> 1. menor de 30 2. 30 a 39 3. 40 a 49 4. 50 a 59 5. 60 a más. |
| Sexo. | Características genóticas de un individuo | Reporte de histopatología | <ul style="list-style-type: none"> • Femenino • Masculino |
| Tiempo de evolución | Tiempo que transcurre desde que el paciente presenta la lesión hasta que se realiza la cirugía. | Meses | <ol style="list-style-type: none"> 1. menor de 6 2. de 6 a 9 3. mayor de 9 |
| Localización topográfica en la glándula tiroides | Sitio anatómico en la glándula tiroides en que se encontró la lesión. | Reporte de histopatología | <ul style="list-style-type: none"> • lóbulo derecho • lóbulo izquierdo • istmo • Tiroides total |

| | | | |
|-----------------------------|---|--------------------------------|--|
| <p>Diagnóstico</p> | <p>Dictamen histopatológico de cada paciente.</p> | <p>Reporte histopatológico</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1) Bocio nodular y multinodular 2) tiroiditis (Hashimoto y Rieder) 3) Adenoma 4) carcinoma papilar 5) carcinoma folicular 6) carcinoma medular 7) carcinoma anaplásico |
| <p>Tamaño de la lesión.</p> | <p>Medidas de la lesión</p> | <p>Centímetros</p> | <ul style="list-style-type: none"> • menor de 1 • de 1 a 3 • mayor de 3 |

RESULTADOS

Resultado del cuadro 1.

De los 311 casos estudiados, el 23.6% pertenecían al rango de edad entre 40 a 49 y 50 a 59 años, así mismo el rango de edad menos afectados fue de 0 a 29 años con 12.5%.

Resultado del cuadro 2.

En cuanto al sexo el género más afectado es el sexo femenino encontrándose en este estudio hasta un 90.4% y menos del 10% sexo masculino.

Resultado del cuadro 3

De los 311 casos 254 eran de procedencia urbana correspondiéndose al 81.7% de la población en estudio.

Resultado del cuadro 4

Respecto al tiempo de evolución la mayoría de lesiones tiroideas tenían un tiempo de evolución mayor de 9 meses correspondiéndose al 59.8%, siendo el rango menos afectado el que correspondía a los menores de 6 meses con un 15.8%.

Resultado del cuadro 5

En relación a la localización topográfica la mayoría de las lesiones afectaban la glándula tiroides completa con un 41.2%, luego el lóbulo derecho con un 33.8%, siendo el istmo la localización menos frecuente con un 1.9%.

Resultado del cuadro 6

De los 311 casos, el 52.4% tenían un tamaño de la lesión entre 1 a 3 cm seguido de los mayores de 3 cm con 22,2% y solo el 9,3% eran difuso.

Resultado del cuadro 7

Respecto al comportamiento clínico las lesiones benignas fueron más comunes con el 56,6%, con un alto porcentaje de lesiones malignas correspondiendo a un 43,4%.

Resultado del cuadro 8

En relación al diagnóstico histopatológico los bocios nodular, multinodular o difuso representaban el 45,3% seguido por el carcinoma papilar con un 41,5%, luego otras lesiones benignas tales como tiroiditis con 8,7%, y adenomas con un 2,6%. Carcinoma medular, folicular y anaplasico representa el 1%, 0,6% y el 0.3% de los diagnósticos histopatológicos respectivamente.

Resultado del cuadro 9

De los 129 casos que corresponden a carcinoma papilar, el tipo convencional fue la más común con un 57.4%, seguido de la variante microcarcinoma papilar con un 20.9%, la variante folicular con 15.5% y por último la variante oncocítica representando solo el 6,2%.

Resultado del cuadro 10

Relacionando el rango de edad con el diagnóstico histopatológico se encontró que el bocio era más frecuente entre las edades de 50 a 59 años para un 13,8%, la tiroiditis entre las edades de 40 a 49 años para 3,8%, el carcinoma papilar entre las edades de 30 a 39 años para 9,6%, el carcinoma medular entre las edades de 30 a 39 años para 0,9% y el único caso de carcinoma anaplasico se dio después de los 60 años para 0,3%.

Resultado del cuadro 11

En relación al sexo del paciente con el diagnóstico histopatológico todas las lesiones fueron más comunes en mujeres, sobresaliendo el bocio con un 43,4% y carcinoma papilar con un 35%, exceptuando el carcinoma medular que es más común en hombre (0,6%).

Resultado del cuadro 12

En relación a la procedencia y el diagnóstico histopatológico la mayoría son de procedencia urbano, siendo igual que antes el bocio (35,6%) y el carcinoma papilar (35,3%) los más comúnmente encontrados y solo el carcinoma medular (0,6%) entre las neoplasias malignas fue encontrado con procedencia rural en mayor porcentajes.

Resultado del cuadro 13

Relacionando el tiempo de evolución y el diagnóstico histopatológico el predominio fueron las lesiones de mayor de 9 meses tales como el bocio (25,4%) y el carcinoma papilar (27%), carcinoma medular (1%) y solo el carcinoma anaplasico (0,3%) entre los malignos tuvo un tiempo de evolución menor de 6 meses.

Resultado del cuadro 14

En relación entre la localización de la lesión y el diagnóstico histopatológico, el bocio fue encontrado más comúnmente en la mayoría de las tiroides total (23,4%), el carcinoma papilar (16,7%) y el carcinoma medular (0,6%) en lóbulo tiroideo derecho, y los adenoma (1,6%) más comúnmente el lóbulo izquierdo.

Resultado del cuadro 15

En relación entre el tamaño de la lesión y el diagnóstico histopatológico se encontró que el predominio eran los nódulos que median de 1 a 3 cm, encontrándose en el bocio con una frecuencia del 28% y el carcinoma papilar con un 21.8%. La mayoría de los casos de carcinoma folicular, medular y anaplasico midieron más de 3 cm.

Resultado del cuadro 16

De los 129 pacientes con carcinoma papilar se encontró que los rango de edad más afectado según el tipo convencional y sus variantes son; de 60 años a más en el tipo convencional para un 13,9%, de 40 a 49 años en la variante del microcarcinoma papilar con 6,3%, de 50 a 59 años en la variante folicular para un 4.6% y de 30 a 39 años en la variante oncocítica con un 2,3%.

Resultado del cuadro 17

Relacionando el sexo del paciente y las variantes del carcinoma papilar todas son más comunes en el sexo femenino teniendo el mayor porcentaje en la variante convencional para un 44,9%.

Resultado del cuadro 18

Entre la localización topográfica de la lesión y el tipo y las variantes del carcinoma papilar, el lóbulo derecho fue el más afectado siendo el tipo convencional con 20,9%, y la variante microcarcinoma papilar con un 13.1% lo más comúnmente encontrado en este lóbulo.

DISCUSION DE LOS RESULTADOS:

En el periodo 2012 a 2014 se ingresaron a operar al Hospital Escuela Manolo Morales 311 pacientes con lesiones primarias de la glándula tiroides, de los que se tomó una muestra del 100%. Con un promedio anual de pacientes operados en este hospital por lesiones tiroideas de 104 pacientes por año.

Se encuentra que el rango de edad más afectados por estas lesiones fue de 40 a 59 años representando el 47.6 % con una media de edad de 47 años, así mismo el sexo más afectado fue el femenino con una frecuencia de 9 a 1 respecto al sexo masculino, con un tiempo de evolución mayor de 9 meses, afectando la mayoría la glándula tiroidea completa o el lóbulo derecho de la misma, siendo las lesiones con mayor frecuencia aquellas con un tamaño de 1 a 3 cm, con diagnósticos más frecuente de bocio nodular, multinodular o difuso y el carcinoma papilar de tipo convencional, esto denota concordancia con la literatura encontrada donde se afirma que la edades más comunes de padecer alguna neoplasia de la tiroides se encuentra entre los 40 y 50 años y que el sexo femenino tiene mayor predisposición a estas lesiones sobre todo en lesiones benignas, siendo estas últimas con mayor tiempo de evolución. También refiere la bibliografía que la mayoría de los nódulos miden entre 1 a 4 cm, así mismo en la literatura se encontró que la lesión benigna más común fue el bocio y de las malignas el carcinoma papilar.

No encontré estudios que se asociara directamente con la procedencia del paciente pero esto se puede justificar debido a que la accesibilidad al sistema de salud es mayor en pacientes de procedencia urbana.

Según la bibliografía consultada hasta el 10 % de los pacientes pueden tener lesión maligna de tiroides, en contraste con este estudio que lo asocio hasta en un 43,4%, esto es probablemente debido al perfil oncológico del hospital teniendo mayor número de captaciones y manejo quirúrgico por lesiones tiroideas malignas que los demás

hospitales, aun así podemos decir que las lesiones benignas son más frecuentes en nuestro medio debido a que en este estudio fue de 56.6%.

Dentro de las datos relaciones apoyados por la bibliografía encontramos; los adenomas son lesiones poco común en nuestro medios, el carcinoma medular de tiroides es más común en hombres, el carcinoma anaplasico tiene un tiempo de evolución corto y se presenta en pacientes mayores de 60 años, el carcinoma papilar de tiroides es más común en el lóbulo derecho, el tipo convencional y la variante microcarcinoma papilar son la más encontradas en esa localización y los carcinoma Papilar, Folicular, medular y anaplasico son neoplasias de tamaño mayor a 1 cm.

En cuanto a la frecuencia de los carcinomas de tiroides podemos decir que no del todo concuerda con la bibliografía debido a que en este estudio el carcinoma medular es el segundo tumor maligno más frecuente, seguido del folicular y después del anaplasico y juntos representan solo el 4,4% de todas las neoplasias maligna de tiroides, en donde la bibliografía refiere que solo el carcinoma folicular representa el 15% de las neoplasias malignas de tiroides, esto se justifica que en el pasado la gran mayoría de los que se diagnosticaban como carcinoma foliculares en la actualidad son incluidos como carcinoma papilares variantes folicular.

CONCLUSIONES:

Según los objetivos planteados llegamos a las siguientes conclusiones:

- Las características demográficas fueron; pacientes femeninos entre las edades de 40 a 59 años, de procedencia urbana, con un tiempo de evolución mayor de 9 meses.
- Las lesiones benignas más comunes fueron; El bocio nodular, multinodular y las tiroiditis.
- Las lesiones maligna más comunes fueron: Carcinoma papilar tipo convencional de tiroides y el carcinoma medular.
- La localización más frecuente fue la glándula tiroides total en lesiones benignas y el lóbulo tiroideo derecho en lesiones maligna, encontrándose en la mayoría de estos nódulos de tamaño entre a 1 a 3 cm.
- Las variantes del carcinoma papilar encontradas según su orden de frecuencia fueron; el microcarcinoma papilar, la variante folicular y la variante oncocítica.

RECOMENDACIONES.

Las lesiones tiroideas son un problema salud pública que en los últimos años van en incremento sobre todo las lesiones malignas, por lo cual se recomienda:

- Mantener control estadístico anual acerca de las lesiones tiroideas.
- Elaborar protocolos diagnósticos para el manejo integral tanto clínico como quirúrgico de las lesiones tiroideas.
 - Hacer un correcto llenado de la hoja de solicitud de biopsia.
 - Dar información general a nivel público sobre la sintomatología y características de las lesiones tiroideas con el fin de acortar el tiempo de contacto con el clínico y su abordaje integral.
- Mantener la educación continua del médico patólogo por medio de congresos y documentación actualizada, con el fin de mejorar cada día más la atención de los pacientes con estas patologías.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Karla Alvarado Paiz. Concordancia entre los hallazgos ecográficos y citohistológicos de las enfermedades tiroideas. Managua Nicaragua. Unan Managua.
2. Bladivoska Aguilar Altamirano. Valoración de la punción por aspiración en la glándula tiroides. León Nicaragua. Unan León.
3. Severino Rey Nodar. Cáncer de tiroides: Énfasis sobre la histogénesis y aspecto anatomopatológico. Hawai USA. Universidad Internacional Atlantica.
4. Rosai and Ackerman. Surgical Pathology. 10th ed. Editorial Elsiever. Cap 9.
5. Kumar, Abbas, Fausto, Mitchel. Patología Humana de Robbins. 8^{va} ed. Capítulo 20. Pags.772-786.
6. Delellis, Lloyd, Heits, Eng. Pathology and Genetics, tumours of endocrine organs, WHO. Cap 2. Edición 2004. Pags 49-80.
7. Pilar Salvadora Egea. Cáncer diferenciado de tiroides en navarra 1987-2003. Navarra España. Universidad pública de Navarra.
8. Chamorro Muñoz E.J., Dimensiones de la glándula tiroides, en adultos sin patología tiroidea, que acudieron al hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, durante el periodo julio 2007-enero 2008, UNAN-Managua, 2008. (15) Aburto Ramírez C.P., Serie de casos de pacientes con diagnóstico de lesiones benignas de la tiroides en el hospital escuela Dr. Oscar D. Rosales A. de junio 1993 – junio 1997, Monografía para optar al título de la especialidad en patología, UNAN-León, Nicaragua 1998.
9. Álvarez Cecilia. Cáncer de tiroides seguimiento de casos en el servicio de endocrinología. 2003-2007. Ciudad de plata, Uruguay. Universidad Nacional de la Plata.
10. Borge Elva. Evaluación sonográfica de los nódulos tiroideo y su relación citohistológica. 2009-2012. Managua, Nicaragua. UNAN-Managua.
11. Al Zied y cols. Sistema de Bethesda para informar la citopatología de tiroides. Año 2011. Ediciones Journal.

12. Perinetti y cols. Patología tiroidea. Año 2000. Ed electrónica. Págs. 121-132.

Anexos

Ficha de recolección de datos -- Lesiones benignas y malignas de la glándula tiroides:

- 1) **Edad:**
 - a. Menor de 30 años.
 - b. 30 a 39 años.
 - c. 40 a 49 años.
 - d. 50 de 59 años.
 - e. 60 a más.

- 2) **Sexo:**
 - a. Masculino.
 - b. Femenino.

- 3) **Procedencia:**
 - a. Urbano.
 - b. Rural.

- 4) **Tiempo de evolución:**
 - a. menor de 6 meses.
 - b. de 6 a 9 meses.
 - c. mayor de 9 meses.

- 5) **Localización topográfica de la lesión:**
 - a. Lóbulo tiroideo derecho.
 - b. Lóbulo tiroideo izquierdo.
 - c. Istmo.
 - e. Tiroides total

- 6) **Tamaño de la lesión:**
 - a. Menor de 1 cm.
 - b. De 1 a 3 cm.
 - c. Mayor de 3 cm.
 - d. Difuso.

- 7) Diagnostico histopatológico:**
- a. Bocio nodular y multinodular.**
 - b. Tiroiditis (Hashimoto y Rieder).**
 - c. Adenoma.**
 - d. Carcinoma papilar y sus variantes.**
 - e. Carcinoma folicular.**
 - f. Carcinoma medular.**
 - g. Carcinoma anaplásico.**

Tablas:

Cuadro 1: Distribución de casos de biopsias según el rango edad.

| Rango de edad | Frecuencia | Porcentaje |
|----------------------|-------------------|-------------------|
| 0-29 | 39 | 12.5 |
| 30-39 | 61 | 19.6 |
| 40-49 | 74 | 23.8 |
| 50-59 | 74 | 23.8 |
| 60-99 | 63 | 20.3 |
| Total | 311 | 100.0 |

Cuadro 2: Distribución de casos de biopsias según el sexo.

| Sexo | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------|-------------------|-------------------|
| Masculino | 30 | 9.6 |
| Femenino | 281 | 90.4 |
| Total | 311 | 100.0 |

Cuadro 3: Distribución de casos de biopsias según la procedencia del paciente.

| Procedencia | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------------|-------------------|-------------------|
| Urbano | 254 | 81.7 |
| Rural | 57 | 18.3 |
| Total | 311 | 100.0 |

Cuadro 4: Distribución de casos de biopsias según el tiempo de evolución de la lesión.

| | Tiempo de evolución | Frecuencia | Porcentaje |
|--|----------------------------|-------------------|-------------------|
| | menor de 6 meses | 49 | 15.8 |
| | 6 a 9 meses | 76 | 24.4 |
| | mayor de 9 meses | 186 | 59.8 |
| | Total | 311 | 100.0 |

Cuadro 5: Distribución de casos de biopsias según la localización topográfica de la lesión.

| | Localización Topográfica de la lesión | Frecuencia | Porcentaje |
|--|--|-------------------|-------------------|
| | Lóbulo tiroideo derecho | 105 | 33.8 |
| | Lóbulo tiroideo izquierdo | 72 | 23.2 |
| | Itsmo | 6 | 1.9 |
| | Tiroides total | 128 | 41.2 |
| | Total | 311 | 100.0 |

Cuadro 6: Distribución de casos de biopsias según tamaño de la lesión.

| | Tamaño de la lesión | Frecuencia | Porcentaje |
|--|----------------------------|-------------------|-------------------|
| | menor de 1 cm | 50 | 16.1 |
| | De 1 a 3 cm | 163 | 52.4 |
| | mayor de 3 cm | 69 | 22.2 |
| | Difuso | 29 | 9.3 |
| | Total | 311 | 100.0 |

Cuadro 7: Distribución de casos de biopsias según el comportamiento clínico.

| Tipo de lesión | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------------|-------------------|-------------------|
| Benigna | 176 | 56.6 |
| Maligna | 135 | 43.4 |
| Total | 311 | 100.0 |

Cuadro 8: Distribución de casos de biopsias según los diagnósticos histopatológicos.

| Diagnostico histopatológicos de las lesiones | Frecuencia | Porcentaje |
|---|-------------------|-------------------|
| Bocio nodular y multinodular | 141 | 45.3 |
| Tiroiditis | 27 | 8.7 |
| Adenoma | 8 | 2.6 |
| Carcinoma papilar | 129 | 41.5 |
| Carcinoma folicular | 2 | 0.6 |
| Carcinoma medular | 3 | 1.0 |
| Carcinoma anaplasico | 1 | 0.3 |
| Total | 311 | 100.0 |

Cuadro 9: Distribución de casos de biopsias según el carcinoma papilar convencional y sus variantes.

| Variantes del carcinoma papilar | Frecuencia | Porcentaje |
|--|-------------------|-------------------|
| Convencional | 74 | 57.4 |
| Folicular | 20 | 15.5 |
| Oncocítica | 8 | 6.2 |
| Microcarcinoma Papilar | 27 | 20.9 |
| Total | 129 | 100.0 |

Cuadro 10: Relación entre el rango de edad y el diagnostico histopatológico.

| | Bocio nodular y multinodular | Tiroiditis | Adenoma | Carcinoma papilar | Carcinoma folicular | Carcinoma medular | Carcinoma anaplasico | Total |
|--------------|------------------------------------|------------|----------|----------------------|------------------------|----------------------|-------------------------|---------------|
| 0-29 | 13 – 4.2% | 6 – 1.9% | 2 – 0.6% | 18 – 5.8% | 0 – 0% | 0 – 0% | 0 – 0% | 39 – 12.5% |
| 30-39 | 21 – 6.7% | 5 – 1.6% | 1 – 0.3% | 30 – 9.6% | 1 – 0.3% | 3 – 0.9% | 0 – 0% | 61- 19.6% |
| 40-49 | 33 – 10.6% | 12 – 3.8% | 2 – 0.6% | 27 – 8.7% | 0 – 0% | 0 – 0% | 0 – 0% | 74 – 23.8% |
| 50-59 | 43 – 13.8% | 2 – 0.6% | 1 – 0.3% | 28 – 9% | 0 – 0% | 0 – 0% | 0 – 0% | 74 – 23.8% |
| 60-99 | 31 – 9.9% | 2 – 0.6% | 2 – 0.6% | 26 – 8.3% | 1 – 0.3% | 0 – 0% | 1 – 0.3% | 63 – 20.2% |
| Total | 141 – 45% | 27 – 8.7% | 8 – 2.5% | 129 – 41.4% | 2 – 0.6% | 3 – 0.9% | 1 – 0.3% | 311 – 100% |

Cuadro 11: Relación entre el sexo del paciente y el diagnostico histopatológico en el servicio de Patología del HERCG en el periodo comprendido de enero del 2012 a diciembre del 2014.

| | Bocio nodular y multinodular | Tiroiditis | Adenoma | Carcinoma papilar | Carcinoma folicular | Carcinoma medular | Carcinoma anaplasico | Total |
|------------------|------------------------------------|------------|----------|----------------------|------------------------|----------------------|-------------------------|----------------|
| Masculino | 6 – 1.9% | 2 – 0.6% | 0 – 0% | 20 – 6.4% | 0 – 0% | 2 – 0.6% | 0 – 0% | 30 – 9.7% |
| Femenino | 135 – 43.4% | 25 – 8% | 8 – 2.6 | 109 – 35% | 2 – 0.6% | 1 – 0.3% | 1 – 0.3% | 281 – 90.3% |
| Total | 141 – 45.3% | 27 – 8.6% | 8 – 2.6% | 129 – 41.4 | 2 – 0.6% | 3 – 1% | 1 – 0.3% | 311 – 100% |

Cuadro 12: Relación entre la procedencia del paciente y el diagnostico histopatológico.

| | Bocio nodular y multinodular | Tiroiditis | Adenoma | Carcinoma papilar | Carcinoma folicular | Carcinoma medular | Carcinoma anaplasico | Total |
|--------------|------------------------------|------------|----------|-------------------|---------------------|-------------------|----------------------|-------------|
| Urbano | 115 – 36.9% | 20 – 6.4% | 5 – 1.6% | 110 – 35.3% | 2 – 0.6% | 1 – 0.3% | 1 – 0.3% | 254 – 81.7% |
| Rural | 26 – 8.4% | 7 – 2.2% | 3 – 1% | 19 – 6.1% | 0 – 0% | 2 – 0.6% | 0 – 0% | 57 – 28.3% |
| Total | 141 – 45.3% | 27 – 8.6% | 8 – 2.6% | 129 – 41.5% | 2 – 0.6% | 3 – 1% | 1 – 0.3% | 311 – 100% |

Cuadro 13: Relación entre el tiempo de evolución de los paciente y el diagnostico histopatológico.

| | Bocio nodular y multinodular | Tiroiditis | Adenoma | Carcinoma papilar | Carcinoma folicular | Carcinoma medular | Carcinoma anaplasico | Total |
|------------------|------------------------------|------------|----------|-------------------|---------------------|-------------------|----------------------|-------------|
| menor de 6 meses | 32 – 10.3% | 4 – 1.3% | 0 – 0% | 11 – 3.5% | 1 – 0.3% | 0 – 0% | 1 – 0.3% | 49 – 15.7% |
| 6 a 9 meses | 30 – 9.6% | 9 – 2.9% | 3 – 1% | 34 – 10.9% | 0 – 0% | 0 – 0% | 0 – 0% | 76 – 24.4% |
| mayor de 9 meses | 79 – 25.4% | 14 – 4.5% | 5 – 1.6% | 84 – 27% | 1 – 0.3% | 3 – 1% | 0 – 0% | 186 – 59.8% |
| Total | 141 – 45.3% | 27 – 8.7% | 8 – 2.6% | 129 – 41.4% | 2 – 0.6% | 3 – 1% | 1 – 0.3% | 311 – 100% |

Cuadro 14: Relación entre la localización de la lesión y el diagnóstico histopatológico.

| | Bocio nodular y multinodular | Tiroiditis | Adenoma | Carcinoma papilar | Carcinoma folicular | Carcinoma medular | Carcinoma anaplasico | Total |
|---------------------------|------------------------------|------------|----------|-------------------|---------------------|-------------------|----------------------|-------------|
| Lóbulo tiroideo derecho | 40 – 12.9% | 7 – 2.2% | 3 – 1% | 52 – 16.7% | 1 – 0.3% | 2 – 0.6% | 0 – 0% | 105 – 33.7% |
| Lóbulo tiroideo izquierdo | 26 – 8.4% | 2 – 0.6% | 5 – 1.6% | 38 – 12.2% | 0 – 0% | 0 – 0% | 1 – 0.3% | 72 – 23.1% |
| Itsmo | 2 – 0.6% | 0 – 0% | 0 – 0% | 4 – 1.3% | 0 – 0% | 0 – 0% | 0 – 0% | 6 – 1.9% |
| Tiroides total | 73 – 23.4% | 18 – 5.8% | 0 – 0% | 35 – 11.2% | 1 – 0.3% | 1 – 0.3% | 0 – 0% | 128 – 41.1% |
| Total | 141 – 45.3% | 27 – 8.6% | 8 – 2.6% | 129 – 41.5% | 2 – 0.6% | 3 – 1% | 1 – 0.3% | 311 – 100% |

Cuadro 15: Relación entre el tamaño de la lesión y el diagnóstico histopatológico.

| | Bocio nodular y multinodular | Tiroiditis | Adenoma | Carcinoma papilar | Carcinoma folicular | Carcinoma medular | Carcinoma anaplasico | Total |
|---------------|------------------------------|------------|----------|-------------------|---------------------|-------------------|----------------------|-------------|
| menor de 1 cm | 21 – 6.7% | 1 – 0.3% | 0 – 0% | 27 – 8.6% | 0 – 0% | 0 – 0% | 0 – 0% | 49 – 15.7% |
| De 1 a 3 cm | 87 – 28% | 1 – 0.3% | 7 – 2.2% | 68 – 21.8% | 0 – 0% | 1 – 0.3% | 0 – 0% | 163 – 52.4% |
| mayor de 3 cm | 31 – 10% | 0 – 0% | 1 – 0.3% | 32 – 10.4% | 2 – 0.6% | 2 – 0.6% | 1 – 0.3% | 69 – 22.1% |
| Difuso | 2 – 0.6% | 25 – 8% | 0 – 0% | 2 – 0.6% | 0 – 0% | 0 – 0% | 0 – 0% | 29 – 9.3% |
| Total | 141 – 45.3% | 27 – 8.6% | 8 – 2.5% | 129 – 41.4% | 2 – 0.6% | 3 – 1% | 1 – 0.3% | 311 – 100% |

Cuadro 16: Relación entre el rango de edad y el carcinoma papilar convencional de tiroides y sus variantes.

| Rango de edad en años | Variantes del Carcinoma papilar | | | | Total |
|-----------------------|---------------------------------|------------------------|------------|------------|------------|
| | Convencional | Microcarcinoma Papilar | Folicular | Oncocítica | |
| 0-29 | 11 – 8.5% | 3 – 2.3% | 3 – 2.3% | 1 – 0.7% | 18 – 13.9% |
| 30-39 | 17 – 13.1% | 7 – 5.4% | 3 – 2.3% | 3 – 2.3% | 30 – 23.2% |
| 40-49 | 15 – 11.6% | 8 – 6.3% | 4 – 3.1% | 0 – 0% | 27 – 20.9% |
| 50-59 | 13 – 10% | 7 – 5.4% | 6 – 4.6% | 2 – 1.6% | 28 – 21.7% |
| 60-99 | 18 – 13.9% | 2 – 1.5% | 4 – 3.1% | 2 – 1.6% | 26 – 20.1% |
| Total | 74 – 57.3% | 27 – 20.9% | 20 – 15.5% | 8 – 6.2% | 129 – 100% |

Cuadro 17: Relación entre el sexo del paciente y el carcinoma papilar convencional de tiroides y sus variantes.

| Sexo del paciente | Variantes del Carcinoma papilar | | | | Total |
|-------------------|---------------------------------|------------------------|------------|------------|-------------|
| | Convencional | Microcarcinoma Papilar | Folicular | Oncocítica | |
| Masculino | 16 – 12.4% | 2 – 1.5% | 2 – 1.5% | 0 – 0% | 20 – 15.5% |
| Femenino | 58 – 44.9% | 25 – 19.4% | 18 – 13.9% | 8 – 6.2% | 109 – 84.5% |
| Total | 74 – 57.3% | 27 – 20.9% | 20 – 15.5% | 8 – 6.2% | 129 – 100% |

Cuadro 18: Relación entre la localización topográfica de la lesión y el carcinoma papilar convencional de tiroides y sus variantes.

| Localización topográfica de la lesión | Variantes del Carcinoma papilar | | | | Total |
|---------------------------------------|---------------------------------|------------------------|------------|------------|------------|
| | Convencional | Microcarcinoma Papilar | Folicular | Oncocítica | |
| Lóbulo tiroideo derecho | 27 – 20.9% | 17 – 13.1% | 5 – 3.9% | 3 – 2.3% | 52 – 40.3% |
| Lóbulo tiroideo izquierdo | 23 – 17.8% | 7 – 5.4% | 6 – 4.6% | 2 – 1.5% | 38 – 29.4% |
| Itsmo | 2 – 1.5% | 2 – 1.5% | 0 – 0% | 0 – 0% | 4 – 3.1% |
| Tiroides total | 22 – 17% | 1 – 0.8% | 9 – 6.9% | 3 – 2.3% | 35 – 27.1% |
| Total | 74 – 57.3% | 27 – 20.9% | 20 – 15.5% | 8 – 5.7% | 129 – 100% |