

EVALUACIÓN ENDOCRINOLÓGICA DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD NODULAR TIROIDEA

Endocrinologic Approach to the Patient with Thyroid Nodules

José María RECIO-CÓRDOVA¹; Cecilia HIGUERUELA-MÍNGUEZ²; María GARCIA-DUQUE²; Alexis Rodrigo ALAN-PEINADO²; Rosa Ana IGLESIAS-LÓPEZ²; Juan José CORRALES-HERNÁNDEZ³

¹Hospital Universitario de Salamanca. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Departamento de Medicina. Universidad de Salamanca. Salamanca. España.

²Hospital Universitario de Salamanca. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Salamanca. España.

³Hospital Universitario de Salamanca. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Departamento de Medicina. Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CSIC/USAL) e Instituto de Investigación Biomédica de la Universidad de Salamanca (IBSAL).

Correspondencia: josemaria.recio1@gmail.com

Fecha de recepción: 30 de septiembre de 2019

Fecha de aceptación: 11 de diciembre de 2019

Fecha de publicación: 23 de diciembre de 2019

Fecha de publicación del fascículo: 1 de septiembre de 2020

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: Llamamos nódulo tiroideo a aquella lesión concreta palpable o radiológicamente distinguible del parénquima tiroideo. La enfermedad nodular tiroidea tiene una prevalencia progresivamente creciente a medida que ha mejorado la calidad de las técnicas de imagen, principalmente la ecografía. El objetivo de la presente revisión es señalar cuales son los pasos en la evaluación endocrinológica del paciente con enfermedad nodular tiroidea. Más concretamente, cual es la mejor estrategia coste/efectiva para diagnosticar los nódulos tiroideos malignos. Tras una buena anamnesis y exploración clínica, el estudio se completa con una determinación de TSH y la realización de una ecografía tiroidea, que es la prueba diagnóstica que más criterios aporta para poder hacer la indicación de PAAF. La muestra obtenida se estudiará según el sistema Bethesda.

PALABRAS CLAVE: biopsia tiroidea; ecografía; nódulo tiroideo; citología.

SUMMARY: Thyroid nodule is defined as a palpable lesion or radiologically distinguishable from thyroid parenchyma. Its prevalence is increasing with the improvement of the imaging techniques, mainly the ultrasonography. The aim of this review is to indicate the steps for the endocrinology evaluation of the patient with thyroid nodules, particularly to choose the best cost/effective strategy to diagnose the malignant thyroid nodules. After having the anamnesis and physical examination done, a TSH determination and an thyroid ultrasound are needed. The sample obtained will be studied according to the Bethesda system.

KEYWORDS: Thyroid biopsy; ultrasound; Thyroid nodule; Cytology.

INTRODUCCIÓN

Llamamos nódulo tiroideo a aquella lesión concreta palpable o radiológicamente distinguible del parénquima tiroideo. Tanto si es palpable como si no lo es, tendrá mismo riesgo de malignidad a igual tamaño. Así mismo, sea el nódulo solitario o múltiple, la probabilidad de ser maligno es similar para cada nódulo. Por lo tanto, la importancia de su evaluación y seguimiento radica en descartar la existencia de un cáncer de tiroides, el cual oscilará entre el 5 y el 15 % en función factores de riesgo [1,2]. En este artículo nos ocuparemos de los pasos a seguir para el estudio de un nódulo tiroideo.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de los nódulos tiroideos depende de la metodología empleada en su cuantificación. Por palpación sería de un 3 % a 12 % [3]. Si atendemos a los nódulos hallados en la autopsias de pacientes fallecidos por otro motivo la cifra es del 8 % al 44 % [4-6]. Finalmente, si utilizamos la ecografía como método de detección el porcentaje es aún más elevado, 60 % al 70 % [6]. Utilizando este medio se calcula que en España habría unos 18 millones de personas con nódulos en el tiroides [7].

La aparición de nódulos tiroideos es más frecuente en mujeres, con el aumento de los niveles de TSH, en personas que viven en zonas deficientes de yodo o que han recibido radioterapia de cabeza y cuello.

La prevalencia aumenta con la edad. En los niños es menor del 2 %, los adultos lo presentan en un 30 % y las personas mayores de 80 años en un 70 %. El dato más significativo es la tendencia a la malignidad en función de la edad, pues en adultos oscila entre el 4 % y el 6,5 %, mientras que en niños la cifra es del 18 % al 26 %.

En las últimas décadas ha aumentado exponencialmente el diagnóstico de nuevos casos de cáncer de tiroides. Sin embargo, la mortalidad por esta enfermedad continúa siendo invariablemente baja [8-10].

ETIOPATOGENIA

El bocio difuso-nodular no tóxico puede ser esporádico (suele ser idiopático) o endémico: como consecuencia del déficit de yodo. Su distribución más típica reside en zonas montañosas que presentan carencia de yodo en sus aguas. Su etiopatogenia la determina en primer lugar ingestas de yodo menores a 150-200 µg/día, que ponen en marcha mecanismos de autorregulación tiroidea: como el aumento de la sensibilidad a *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH), o de otras vías, y se produce más T3 que T4. El yoduro contribuye tanto por acciones directas sobre los vasos tiroideos como indirectas por sustancias vasoactivas como las endotelinas y el ácido nítrico. Este mecanismo falla con ingestas menores de 60 µg/día (yodurias menores de 50 µg/l/día), disminuyendo la T4L que estimula la producción de TSH, por lo que el tiroides crece

y su mayor masa puede compensar la situación consiguiendo eutiroidismo. La persistencia de la carencia contribuye a un crecimiento del bocio cada vez mayor, primero difuso y luego nodular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes no tienen síntomas. Solo en una pequeña proporción de pacientes aparecen los síntomas propios de la compresión de estructuras vecinas: opresión cervical, disfagia, disfonía, disnea y/o estridor respiratorio. En otras ocasiones, e independientemente de su tamaño, un carcinoma tiroideo puede presentarse aparentemente solo como una linfadenopatía cervical palpable.

En la exploración física se debe evaluar la dureza del nódulo, la fijación a los tejidos subyacentes y la presencia de linfadenopatías cervicales laterales. Un dato clínico que siempre se debe buscar en pacientes con bocio o nódulo tiroideo de grandes dimensiones es el signo de Pemberton. Se trata de evidenciar la congestión facial reversible después de la elevación de ambos brazos. Ocurre en pacientes que tienen síndrome de vena cava superior, debido a la obstrucción de la entrada torácica, y es indicativo de bocio intratorácico.

DIAGNÓSTICO

Ante un número tan elevado de pacientes con nódulos tiroideos se han desarrollado diversas estrategias para el diagnóstico de nódulos malignos con una buena relación coste efectiva. En 2007 Jones R. plantearon dos estrategias opuestas sobre una población de 100000 habitantes: hacer punción solamente en los nódulos palpables o bien en todos los nódulos detectados por ecografía [11]. Los resultados en cuanto al coste y a la seguridad fueron muy diferentes. Con la primera estrategia dejarían de diagnosticar muchos carcinomas de tiroides. Con la segunda se operarían sin necesidad un número muy elevado de pacientes y el coste se alcanzaría los 80 millones de euros (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación de dos estrategias diagnósticas opuestas para la detección de nódulos tiroideos malignos.

CONCEPTO	ESTRATEGIA A (solo palpables)	Estrategia B (detectados por ECO)
PAAF	328	15.768
Cánceres detectados	28	468
Exceso de IQ	300	15.300
Cáncer no diagnosticado	473 (94 %)	32 (6 %)
Costes totales	13.800 €	79.100.000 €

Panbianco F, et al. Characterization of Thyroid Cancer Driven by Known and Novel ALK Fusions. Endocr Relat Cancer. 2019 Sep 1. 324-32.

EVALUACIÓN DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS

La evaluación inicial más adecuada de los nódulos tiroideos descubiertos clínica o incidentalmente es realizar una buena anamnesis para identificar aquellos factores de riesgo de malignidad del nódulo en cada paciente. Son los que se muestran en la Tabla 2.

El siguiente paso es hacer una determinación de TSH. Solamente en el caso de que estuviera por debajo del rango normal, estaría indicado hacer una gammagrafía tiroidea. Si aparece un nódulo hipercaptante que coincide con el nódulo palpado, no es necesaria la evaluación citológica porque el riesgo de malignidad es mínimo. Por el contrario, una TSH elevada requiere un seguimiento más atento del nódulo porque cuanto mayor sea la concentración de TSH sérica mayor es el riesgo de malignidad [12].

Los valores de Tg pueden estar elevados en la mayoría de las enfermedades tiroideas y son una prueba poco sensible y no específica de cáncer de tiroides. La presencia de anticuerpos anti-TPO sugiere tiroiditis autoinmune, pero no excusa de hacer una ECOPAAF porque la tiroiditis y el cáncer de tiroides coexisten con frecuencia, especialmente en después de la radioterapia de cabeza y cuello.

Tabla 2. Factores de riesgo de malignidad del nódulo.

Probabilidad alta
Antecedentes de radiación en cabeza o cuello sobre todo en la infancia
Historia familiar de cáncer de tiroides (CPF) o de CMT/MEN
Síndromes de Gardner, Cowden, Pendred y Carney tipo I
Crecimiento progresivo
Fijación a estructuras vecinas/profundas
Disfonía/Parálisis cordal
Adenopatías palpables
Lesiones metastásicas
Probabilidad moderada
Edad < 20 años y > 60 años
Sexo masculino (8 % vs 4 %)
Nódulo > 4 cm
Síntomas compresivos
Captación en FDG-PET

Para conocer las características del nódulo necesitamos utilizar una prueba de imagen. De todas las disponibles, la única que tiene indicación para el estudio de los nódulos con función tiroidea normal, es la ecografía. El TAC solamente estaría indicado en el caso de un bocio intratorácico. La Tomografía por emisión de positrones (PET) no está indicada.

Es muy importante tener en cuenta que la ecografía tiroidea no debe realizarse de forma rutinaria en pacientes sin nódulo palpable o criterios de riesgo. La alta prevalencia de micronódulos en población general y la baja de probabilidad de que esos nódulos sean malignos, supone que su detección ocasione más molestias que beneficio para el paciente y un algo coste para el sistema sanitario.

La ecografía tiroidea permite definir una serie de características de los nódulos: tamaño, forma, márgenes, contenido, ecogenicidad, calcificaciones, vascularización, adenopatías. La combinación de los signos ecográficos que se señalan a continuación tiene un gran valor para la predicción de neoplasia (S 70 %, E 90 %): nódulo sólido (S 70 %, E 50 %); marcadamente hipoecoico (S 41 %, E 92 %); mal delimitado (S 48 %, E 92 %); más ancho que alto en proyección AP (S 40 %, E 91 %); con microcalcificaciones (S 44 %, E 91 %) (Tabla 3).

Con la excepción de las linfadenopatías cervicales sospechosas, que es un hallazgo específico, pero poco sensible, ninguna de las características ecográficas de forma aislada, o en combinación, es lo suficientemente sensible o específica para identificar todos los nódulos malignos.

Esta debilidad de las características ecográficas aisladas es lo que ha dado lugar a que se desarrollen unos sistemas de clasificación que las combinan. Con ello se mejora la sensibilidad y especificidad, se puede estratificar el riesgo de malignidad de cada nódulo en particular y nos ayudan a decidir qué nódulos tienen indicación para hacer una PAAF.

Tabla 3. Combinación de signos ecográficos que sugieren malignidad del nódulo tiroideo.

Signos ecográficos	Sensibilidad	Especificidad
Nódulo sólido	70 %	50 %
Marcadamente hipoecoico	41 %	92 %
Mal delimitado	48 %	92 %
Más ancho que alto en proyección AP	40 %	91 %
Microcalcificaciones	44 %	91 %

Tabla 4. Categorías EU-TIRADS
 (European Thyroid Imaging and Reporting Data System)
 y riesgo de malignidad.

Categoría	Signos ecográficos	Riesgo de malignidad, %
EU-TIRADS 1: normal	No hay nódulos	Nulo
EU-TIRADS 2: benigno	Quistes puros; completamente espongiiformes	Cercano al 0 %
EU-TIRADS 3: riesgo bajo	Ovoide, liso, isoecoico/hiperecoico; sin signos de alta sospecha	2 - 4 %
EU-TIRADS 4: riesgo intermedio	Ovoide, liso, ligeramente hipoeicoico; sin signos de alta sospecha	6 - 17 %
EU-TIRADS 5: riesgo alto	Al menos 1 de los siguientes signos de alta sospecha: <ul style="list-style-type: none"> • Forma irregular. • Márgenes irregulares. • Microcalcificaciones • Marcada hipogenicidad (y sólido) 	26 - 87 %

El primer sistema que se desarrolló fue el TIRADS (*Thyroid Imaging Reporting and Data System*). Poco después se desarrollaron la Guía Británica de cáncer de tiroides, la guía de la ATA (*American Thyroid Association*) y la guía de la AACE (*American Association of Clinical Endocrinologist*). Todas ellas, como algunas diferencias, indican la probabilidad de que el nódulo sea maligno o no en función de esas características ecográficas. Con ello nos da una recomendación específica para cada estadio de hacer PAAF o no hacerla. Cuanto más pequeño sea el nódulo, más signos ecográficos de malignidad son requeridos para hacer la PAAF.

En 2017 se publicó la EU-TIRADS (*European Thyroid Imaging and Reporting Data System*), que es la más completa y práctica. Esta clasificación ofrece las definiciones de nódulos benignos, de riesgo bajo-intermedio y alto riesgo, con riesgos estimados de malignidad en cada categoría, junto con indicaciones para PAAF. Incluye numerosas imágenes de ecografías con el objetivo de mejorar

la reproductibilidad de las descripciones y de simplificar la comunicación de los resultados [13] (Tablas 3 y 4).

PUNCIÓN POR ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA (PAAF)

La prueba más importante en el manejo diagnóstico de la patología nodular tiroidea ha sido la obtención de células tiroideas a través de la PAAF guiada con ecógrafo y su análisis posterior.

CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA PUNCIÓN DE NÓDULOS TIROIDEOS

- Nódulos sospechosos incluso en < 1 cm en pacientes con antecedentes familiares de cáncer diferenciado de tiroides (CDT) o irradiación en la infancia o dos o más signos ecográficos de malignidad.
- Coexistencia con adenopatías sospechosas.
- Nódulos sólidos hipoeogénicos o con microcalcificaciones (≥ 1 cm).
- Nódulos isoecogénicos o hiperecogénicos ($\geq 1,5$ cm).
- Nódulos mixtos sólido-quísticos con algún signo de malignidad ($\geq 1,5$ cm).
- Nódulos mixtos sólido-quísticos no sospechosos y espongiiformes (≥ 2 cm).

CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA NO REALIZAR PUNCIÓN DE NÓDULOS TIROIDEOS

- Nódulos puramente quísticos (salvo evacuación si son de gran tamaño).
- Seudonódulos ecogénicos o hipo/hiperecogénicos en el contexto de tiroiditis autoinmune.
- Nódulos con citología previa de benignidad, aunque con características atípicas o indeterminadas que hayan disminuido de tamaño con respecto a estudios previos.
- Seudonódulos y áreas hipoeogénicas en el contexto de una tiroiditis subaguda.

La toma de decisiones puede consultarse en Russ et al. [13] (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5652895/>).

Tabla 6. Pruebas en el seguimiento de los nódulos tiroideos (guía ATA).

Según cambios ecográficos	< 0,5 cm	0,5 - 1 cm	1 - 1,5 cm	1,5 - 2 cm	> 2 cm
Muy baja		NO PAAF salvo FR *	NO PAAF	NO PAAF	PAAF
Baja		NO PAAF salvo FR *	NO PAAF	PAAF	PAAF
Intermedia		NO PAAF salvo FR *	PAAF	PAAF	PAAF
Alta		NO PAAF salvo FR *	PAAF	PAAF	PAAF

* FR: Factores de Riesgo:

- Antecedentes de CPT
- Antecedentes exposición a radiación externa en la infancia
- Exposición a radiación ionizante en la infancia o adolescencia
- Antecedentes de hemitiroidectomía con descubrimiento de un cáncer de tiroides
- Nódulos tiroideos positivos en la 18FDG-PET

Tabla 7. Frecuencia en el seguimiento de los nódulos tiroideos (guía ATA).

	< 0,5 cm	0,5 - 1 cm	1 - 1,5 cm	1,5 - 2 cm	> 2 cm
Muy baja			24 meses	ECO 24 meses	ECO 24 meses
Baja			ECO 12-24 meses*	ECO 12-24 meses*	ECO 12-24 meses*
Intermedia			ECO 12 meses*	ECO 12 meses*	ECO 12 meses*
Alta		ECOPAAF en 6 meses	ECOPAAF en 6 meses	ECOPAAF en 6 meses	ECOPAAF en 6 meses

* Siempre con PAAF si hay cambios

De todas las categorías del Sistema Bethesda, la única que ofrece dudas respecto a la decisión a tomar es la categoría III debido a su heterogeneidad. En un trabajo de Lee S [15] estudiaron retrospectivamente 433 nódulos, de los cuales 322 tuvieron citología de atipia de significado indeterminado (AUS) y en 111 la citología fue de lesión folicular de significado indeterminado (FLUS). Comprobaron que las características de malignidad en la ecografía contribuyen a diferencia al AUS del FLUS dentro de la categoría Bethesda III. Los del grupo AUS tenían con más frecuencia signos ecográficos de malignidad (márgenes irregulares, más alto que ancho) y un diagnóstico histológico de malignidad. De los pacientes con malignidad, el carcinoma papilar se encontró con más frecuencia en el grupo AUS. El incidencia de carcinoma folicular fue más alta en el grupo FLUS. Hubo una diferencia significativa en la presencia de la mutación BRAF entre el grupo AUS y el grupo FLUS (47.6 % vs. 4.2 %; $p < 0.001$). La conclusión es que en el Bethesda III las características ecográficas de los nódulos pueden ayudar a predecir una histología maligna.

En otro trabajo [16] se correlacionaron los signos ecográficos de malignidad con la citología no diagnóstica (NO DDA), FLUS y AUS. El resultado fue un porcentaje citología maligna del 47 % para FLUS y del 87 % para AUS si existían signos ecográficos de malignidad.

Antes de hacer la indicación quirúrgica deben tenerse en cuenta las características personales del paciente. Por ejemplo, un paciente con un alto riesgo quirúrgico (muchas comorbilidades), una baja esperanza de vida, y un nódulo tiroideo de baja agresividad porque el tamaño es pequeño, posiblemente no haya que llegar a la cirugía y que puede ser razonable la simple observación.

SEGUIMIENTO

El último paso en el valoración de los nódulos tiroideos es decidir con qué frecuencia y con qué pruebas se hace el seguimiento. En las Tablas 6 y 7 se muestra la frecuencia del seguimiento con ecografía

o con ECOPAAF en función del riesgo indicado por los signos ecográficos y el tamaño del nódulo.

CONCLUSIONES

La alta prevalencia de nódulos tiroideos hace necesario poner en marcha una estrategia para el diagnóstico y el seguimiento que sea coste/efectiva. Para aquellos nódulos que requieren un estudio más urgente es útil implantar una vía clínica que les dé prioridad.

La ecografía tiroidea es la prueba diagnóstica que más criterios aporta para poder hacer la indicación de PAAF.

La mejor opción para los nódulos benignos es la vigilancia. Solo un pequeño grupo obtendrían beneficio con terapia médica o técnicas mínimamente invasivas, fundamentalmente la radiofrecuencia.

Es imprescindible tomar decisiones basadas en análisis de los beneficios y riesgos individuales del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Russ G, Leboulleux S, Leenhardt L, Hegedüs L. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. *Eur Thyroid J*. 2014; 3(3):154-63.
2. Ross DS. Nonpalpable thyroid nodules--managing an epidemic. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(5):1938-40.
3. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008; 22(6):901-11.
4. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab*. 1955;15(10):1270-1280.
5. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest*. 2009; 39(8):699-706.
6. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006; 295(18):2164-7.
7. Puñales MK, da Rocha AP, Meotti C, Gross JL, Maia AL. Clinical and oncological features of children and young adults with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Thyroid*. 2008; 18(12):1261-8.
8. Leenhardt L, Grosclaude P, Chérié-Challine L; Thyroid Cancer Committee. Increased incidence of thyroid carcinoma in France: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid*. 2004; 14(12):1056-60.
9. Barsano CP, De Groot LJ. Dys-hormonogenetic goitre. *Clin Endocrinol Metab*. 1979; 8(1):145-65.
10. Panebianco F, Nikitski AV, Nikiforova M, et al. Characterization of Thyroid Cancer Driven by Known and Novel ALK Fusions [published online ahead of print, 2019 Sep 1]. *Endocr Relat Cancer*. 2019; ERC-19-0325.R1.
11. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid*. 1998; 8(11):989-95.
12. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(11):4295-4301.
13. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017; 6(5):225-37. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5652895/>. [Citado el 11/12/2019].
14. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017; 27(11):1341-6.
15. Lee S, Shin JH, Oh YL, Hahn SY. Subcategorization of Bethesda System Category III by Ultrasonography. *Thyroid*. 2016; 26(6):836-42.
16. Rosario PW. Thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined significance (Bethesda Category III): importance of ultrasonography and cytological subcategory. *Thyroid*. 2014; 24(7):1115-20.