



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

2017- 2018

CORRELACIÓN CLÍNICO - PATOLÓGICA EN EL CARCINOMA DE TIROIDES

Autores:

- Marina Cazorla González
- María González Fernández

Tutor/a:

- María Álvarez – Quiñones Sanz

Servicio de Anatomía Patológica

Hospital Clínico Universitario

ÍNDICE

1. Objetivos
2. Material y métodos
3. Introducción y patología asociada a nódulo tiroideo
 - 3.1 Neoplasias: cáncer de tiroides
 - 3.1.1 Papilar
 - 3.1.2 Folicular
 - 3.1.3 Anaplásico
 - 3.1.4 Medular
- 4 Abordaje del nódulo tiroideo
- 5 Clínica y exploración
- 6 Diagnóstico del nódulo tiroideo
 - 6.1 Ecografía
 - 6.2 Pruebas de laboratorio
 - 6.3 Genética molecular
 - 6.4 Gammagrafía
 - 6.5 Otras pruebas de imagen
 - 6.6 PAAF
- 7 Tratamiento
 - 7.1 Quirúrgico
 - 7.2 Supresor de TSH
 - 7.3 Drenaje por punción percutáneo
 - 7.4 Ablación térmica ecodirigida
 - 7.5 Yodo radiactivo
- 8 Resultados de la revisión
- 9 Discusión
- 10 Bibliografía
- 11 Anexo

1. OBJETIVOS

- 1) Estudiar la correlación clínico-patológica y la adecuación diagnóstica entre PAAF y biopsia – pieza quirúrgica en el carcinoma papilar de tiroides
- 2) Conocer en profundidad qué actitud seguir ante un nódulo tiroideo, tomando como base la evidencia científica.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo, se seleccionó una serie de 67 pacientes con diagnósticos de certeza o de sospecha de carcinoma papilar de tiroides, partiendo de las citologías por punción (PAAF) y de las biopsias o piezas quirúrgicas de tiroides del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, correspondientes a un periodo bianual (2016 y 2017).

La serie estudiada se refiere a 67 pacientes, 16 hombres y 51 mujeres y de edades comprendidas entre 30 y 60 años.

Para seleccionar los casos se utilizaron las siguientes fuentes:

1. Los archivos del Servicio de Anatomía Patológica (informes, citología, biopsia – pieza quirúrgica, bloques de parafina de las biopsias, preparaciones histológicas y citológicas).
2. El sistema de historia clínica electrónica del hospital, con los debidos requisitos de la Ley de protección de datos de carácter personal.

Mediante la hoja de cálculo Excel de Microsoft, se diseñó una base de datos, incluyendo datos personales y clínicos de cada paciente, así como los diagnósticos anatomopatológicos de PAAF y biopsia.

A través de la Biblioteca Virtual de SACYL, se han consultado distintas bases de datos científicas y biomédicas (PubMed, Up to date, Fisterra, New England Journal of Medicine) y textos (Harrison's Principles of Internal Medicine, Robbins and Cotran pathologic basis of disease, etc.).

3. INTRODUCCIÓN Y PATOLOGÍA ASOCIADA A NÓDULO TIROIDEO

La glándula tiroides está formada por dos lóbulos laterales conectados por un istmo central, y se localiza por debajo y delante de la laringe, por delante de la tráquea, entre el cartílago cricoides y la escotadura supraesternal. En condiciones normales pesa entre 12-20 g, es de consistencia blanda y muy vascularizada. Las hormonas tiroideas actúan e intervienen en distintos aparatos y sistemas: metabolismo, latido cardíaco, función sexual, y en el desarrollo del SNC embrionario y fetal.

La patología tiroidea en la que se observan nódulos es diversa:

- Lesiones hiperplásicas (hiperplasia nodular, difusa, de células C...)
- Lesiones inflamatorias y autoinmunes (Tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis granulomatosa, esclerosante, Enfermedad relacionada con la IgG4, etc)
- Neoplasias (benignas y malignas, primarias casi siempre, pero pueden ser secundarias, aunque raramente se observan tumores metastásicos en el tiroides.
 - o Benignas: Adenomas foliculares: proliferación de células foliculares encapsulada en su periferia, con gran variedad arquitectural y citomorfológica, incluyendo los de células de Hürthle.
 - o Malignas: Con origen en el epitelio folicular: carcinoma papilar (80-90%) y carcinoma folicular (5-10%), con origen en las células C: carcinoma medular de tiroides (<10%, Esporádico, Familiar MEN 2) y otras neoplasias malignas como Linfomas (1-2% relacionados con la tiroiditis de Hashimoto), sarcomas y metástasis.

3.1 NEOPLASIAS: CÁNCER DE TIROIDES

La neoplasia maligna más frecuente del sistema endocrino es el carcinoma de tiroides. Los tumores diferenciados (papilar y folicular) son de buen pronóstico si se diagnostican en las primeras fases de la enfermedad. Por el contrario, el cáncer anaplásico es agresivo y tiene mal pronóstico.

La incidencia del cáncer de tiroides es mayor en mujeres, aunque más grave en hombres, aumenta con la edad y el pronóstico es peor en edades avanzadas. Entre los factores de riesgo que predisponen al cáncer de tiroides destacan: antecedentes de radiación de cabeza y cuello en la infancia, nódulo > 4 cm, signos de fijación local del tumor y la invasión de ganglios linfáticos y presencia de metástasis.

El cáncer tiroideo se clasifica en estadios siguiendo el sistema TNM (tumor, ganglios y metástasis). A mayor estadio, el riesgo de mortalidad es mayor.

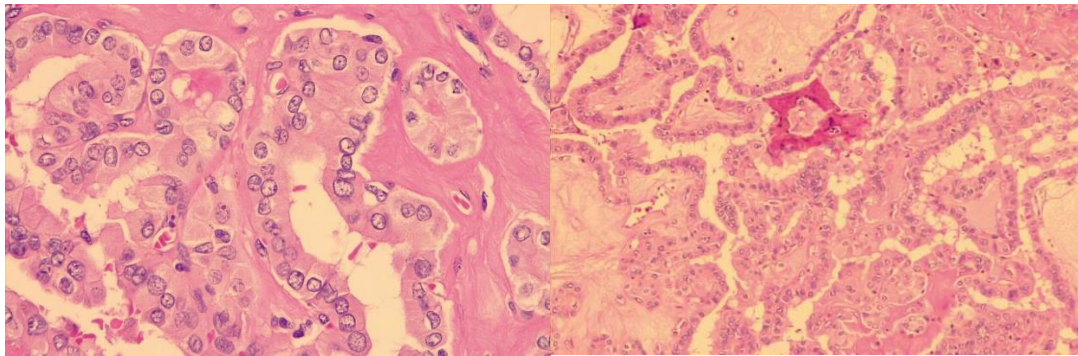
3.1.1 Carcinoma papilar de tiroides

Es el tumor maligno más frecuente del tiroides (80-90%)¹. Habitualmente se trata de un tumor bien diferenciado, aunque existe alguna variante morfológica que comporta un peor pronóstico (carcinoma papilar de células columnares altas o variante difusa esclerosante).

Con frecuencia se trata un tumor multifocal (18%-87%) con un crecimiento expansivo en el tiroides, que puede invadir la cápsula, atravesarla, e invadir las estructuras adyacentes.

Presenta dos vías de diseminación: vía hematológica (disemina a hueso y pulmones) y vía linfática, siendo ésta última la más frecuente. Debido a su lento crecimiento, los pacientes suelen presentar escasa sintomatología clínica. La afectación de los ganglios linfáticos aumenta el riesgo de recidiva y de mortalidad.

Generalmente, este tumor suele diagnosticarse en los estadios iniciales y casi siempre mediante la citología por PAAF, ya que sus características citológicas permiten una excelente correlación clínico-patológica: la presencia de cuerpos de psamoma, de núcleos escindidos, hendidos o “vacíos” con aspecto de “Anita la huerfanita”, y/o la presencia de nucléolos prominentes y formación de estructuras papilares, conforman su aspecto citológico distintivo.²



Núcleos de "Anita la Huerfanita"

Cuerpo de psamoma

3.1.2 Carcinoma folicular de tiroides

La incidencia (5-10%) de este tumor varía en función del área geográfica, siendo mayor en las zonas deficitarias de yodo.¹ Predomina la diseminación hematogena (metástasis óseas, pulmonares y del sistema nervioso central). A diferencia del cáncer papilar, este es más difícil de diagnosticar por citología y presenta mayores tasas de mortalidad debido a que su detección no es fácil de realizar en los estadios iniciales, en que ya puede haberse iniciado la diseminación tumoral hematogena, por lo que hay un mayor porcentaje de pacientes se diagnostican ya en estadio IV. La invasión vascular es un criterio histológico de diagnóstico, que no puede evidenciarse mediante citología. Indican mal pronóstico: metástasis a distancia, tamaño del tumor primario mayor de 4 cm, presencia de células de Hürthle, edad superior de 50 años e invasión vascular importante.

3.1.3 Carcinoma anaplásico de tiroides

Es un cáncer indiferenciado y agresivo, por lo que presenta mal pronóstico, falleciendo la mayoría de los casos en los seis meses siguientes al diagnóstico. Como tratamiento se ha empleado la quimioterapia (ha resultado inútil), se puede emplear radioterapia (si se observa que responde). Debido a que es indiferenciado apenas capta yodo, por lo que la terapia con radioyodo solo se emplea si existe captación residual.

3.1.4 Carcinoma medular de tiroides

Puede ser esporádico o familiar del que existen tres formas: MEN 2A, MEN 2B y MTC familiar sin características de MEN. Suele ser más agresivo el MEN 2B que el MEN 2A y el familiar más que el esporádico. El marcador de enfermedad

residual es la calcitonina. Está justificada la búsqueda de mutaciones en el gen RET, ya que en caso de estar presentes se puede ofrecer consejo genético y realizar pruebas genéticas a sus familiares. El tratamiento es quirúrgico.

4. ABORDAJE DEL NÓDULO TIROIDEO

Un nódulo tiroideo (NT) es la formación de un tumor dentro del tiroides por crecimiento anormal de las células tiroideas. La mayoría de estos nódulos son benignos, sin embargo, un pequeño porcentaje sí son cancerosos. Por esta razón, ante el hallazgo de un nódulo tiroideo palpable es fundamental su evaluación mediante pruebas de imagen, generalmente la ecografía.³

La prevalencia de nódulo tiroideo palpable es de 4-7% en la población general, pero solo entre el 8 y 16% de NT albergan cáncer de tiroides, y asciende a 20-76% si se emplea la ecografía en su detección.⁵ La incidencia de esta patología se ha duplicado en los últimos años, y esto se debe al mayor uso de las técnicas de imagen y a su mejor resolución. Con estos datos podemos concluir que el nódulo tiroideo es un motivo frecuente de consulta en atención primaria.

En un estudio realizado sobre la prevalencia del nódulo tiroideo se concluyó que la prevalencia del NT es mayor en mujeres, la ecografía es más sensible para su detección que la palpación y que la mayoría son múltiples nódulos (45%, frente a 22% que serían solitarios). Además, se objetivó que la prevalencia se incrementa con la edad y varía con la localización geográfica, siendo más frecuente en áreas deficitarias de yodo y tras la exposición a la radiación.³

En otro estudio prospectivo, multicéntrico y observacional en el que participaron 992 pacientes con un nódulo tiroideo con citología benigna (aspiración con aguja fina) y que fueron seguidos durante 5 años, el 15% de los pacientes tuvo un aumento en el tamaño del nódulo (cambio promedio en el diámetro más grande, 4,9 mm) y el 19% tuvo una disminución. El cáncer de tiroides se identificó en cinco (0.3%) de los nódulos originales, de los cuales solo dos habían aumentado de tamaño.⁵

El principal objetivo ante la detección de un NT es descartar malignidad.³

El diagnóstico diferencial de un nódulo tiroideo incluye enfermedades tiroideas y no tiroideas. La tiroiditis subaguda y la tiroiditis linfocítica crónica pueden dar como resultado una apariencia nodular; en casos raros, tanto los trastornos infiltrativos (por ejemplo, hemocromatosis) como los tumores metastásicos, los quistes paratiroideos, o los lipomas o paragangliomas pueden simular un nódulo de origen tiroideo.⁵

5. CLÍNICA Y EXPLORACIÓN

La mayoría de los NT son asintomáticos, y no por ello se excluye la malignidad. Sin embargo, es posible que den otras manifestaciones clínicas, por ejemplo, síntomas compresivos (si son de gran tamaño) o síntomas de hiper/hipotiroidismo.³

En los pacientes sintomáticos es fundamental la realización de una adecuada historia clínica y exploración física, ya que esto nos guiará en el estudio del NT.³

Los nódulos que son firmes o inmóviles son más propensos a albergar cáncer que aquellos que son blandos o móviles. Los ganglios cervicales grandes y firmes ipsilaterales al nódulo tiroideo deben sugerir la posibilidad de metástasis locales por cáncer de tiroides.

6. DIAGNÓSTICO DEL NT

6.1 Ecografía

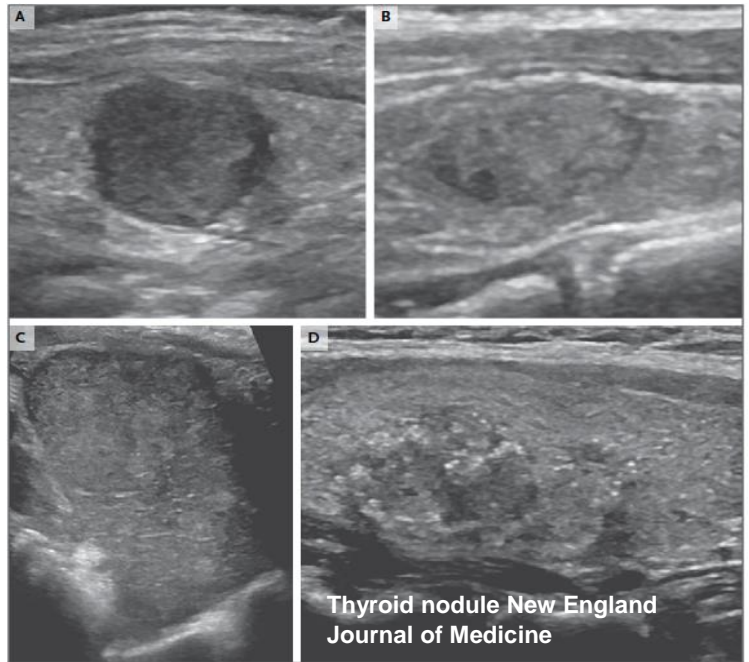
Como ya hemos comentado, la ecografía es la prueba más sensible para su detección. Es la técnica de imagen de elección, ya que además de detectar los nódulos, evalúa sus dimensiones, los cambios en el tiroides, los tejidos adyacentes y ganglios sospechosos e identifica su contenido.³

Se emplea cuando hay sospecha de un NT por la existencia de clínica compatible y factores de riesgo, sin embargo, no se indica realizar un cribado ecográfico en ningún grupo poblacional.

La presencia de adenopatías loco-regionales es un criterio para realizar un estudio ecográfico del tiroides y de los ganglios linfáticos.³

A continuación, exponemos cuatro imágenes de NT visualizados por ecografía:

La imagen A muestra un carcinoma papilar de tiroides con hipoecogenicidad. Las otras imágenes muestran varios nódulos que aumentan la sospecha de cáncer. En la imagen B se muestra un NT con bordes borrosos e irregulares. La imagen C muestra un nódulo de 2.5 x 1.6 cm de tamaño. La imagen D muestra un nódulo con microcalcificaciones.⁵



6.2 Pruebas de laboratorio

La primera determinación de laboratorio que debe realizarse ante la detección de un NT es la TSH, pues ésta es muy sensible para detectar disfunciones tiroideas. En caso de estar alterada, se deben medir los niveles séricos de hormonas tiroideas libres, anticuerpos anti-tiroperoxidasa (anti-TPO) o anticuerpos anti-receptores de TSH (TRab).

Se asocia a menor probabilidad de malignidad niveles bajos de TSH. Por el contrario, niveles elevados se asocian con incremento del riesgo de cáncer de tiroides.

La guía de la American Thyroid Association no recomienda la medición de TG en la evaluación inicial del NT, así como de calcitonina. Sin embargo, establece que es necesaria determinar esta última en pacientes con historia familiar de carcinoma medular de tiroides.³

6.3 Genética molecular

Actualmente se aplica en los casos de neoplasia endocrina múltiple (MEN), o para la estadificación dinámica del riesgo de determinados pacientes, es decir, en los casos que requieran determinar un curso especialmente agresivo del tumor.

En muestras de punciones tiroideas no diagnósticas se han hecho estudios de marcadores moleculares con un grupo de mutaciones genéticas (BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8/PPAR γ), un modulador de la expresión de genes (167 GEC) y la galectina-3. Aunque algunos estudios han demostrado una especificidad del 86-100% y un valor predictivo positivo alto (84-100%), la sensibilidad se ha considerado demasiado baja para descartar la presencia de malignidad.

6.4 Gammagrafía

Se recomienda realizarla si los niveles de TSH están disminuidos, con el objetivo de conocer si es nódulo es hiperfuncionante (caliente), normofuncionante, autónomo o que no capta (frío).

Los nódulos calientes representan el 8% de los casos y entre 1-5% pueden ser malignos. Sin embargo, si se asocia a hipertiroidismo son necesarios más estudios para valorar la malignidad del NT. Los nódulos fríos representan la mayoría de los casos (80-85%), siendo malignos 10-15%.³

El empleo de la gammagrafía se debe a que además de lo anterior, permite descartar tejido tiroideo ectópico, bocio retroesternal o metástasis.

6.5 Otras pruebas de imagen

El TC y la RM no se incluyen en el estudio habitual de los NT salvo que se sospeche de cáncer de tiroides agresivo (invasión traqueal y múltiples adenopatías).

Uno de los motivos por los que apenas se emplea el TC es porque al realizarlo con contraste, éste interfiere con el I-131 que se emplea como rastreo corporal tras la cirugía. Se produce porque el contraste del TC es yodado y éste bloquea la captación de yodo por las células tiroideas residuales.

En los últimos años se ha incrementado el uso del PET en el seguimiento de los pacientes oncológicos, lo que ha permitido detectar incidentalomas tiroideos captantes en un 2-3% de los estudios, de los cuales 27-47% son diagnosticados de cáncer de tiroides. La captación focal en el PET eleva el riesgo de cáncer de tiroides en los NT confirmados mediante ecografía, y por ello requiere su estudio por PAAF. Por el contrario, una captación difusa en el

PET, junto con una ecografía y clínica compatible con tiroiditis linfocítica crónica, no requiere más pruebas de imagen ni PAAF.³

6.6 Punción aspiración con aguja fina (PAAF)/citología

Para establecer la naturaleza del NT y valorar la necesidad de cirugía es la prueba con mayor sensibilidad y costo-efectiva, sobre todo cuando se hace guiada por ecografía. Aun así, es posible encontrar falsos negativos en un 5-10%, generalmente cuando la PAAF es guiada por palpación. Lo ideal es obtener en la PAAF material suficiente para realizar entre 2 y 5 preparaciones citológicas.³

Desde que se emplea la PAAF, han aumentado la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de cáncer tiroideo, especialmente en el carcinoma papilar, con un incremento creciente en la correlación de los hallazgos citológicos con el diagnóstico definitivo del tumor en la biopsia (tiroidectomía total o parcial). Dicha correlación se aproxima al 94 - 97% en la actualidad.^{5,6}

Las ventajas del empleo de PAAF + ecografía son: permite tomar las muestras de forma más precisa, evitando zonas necróticas o quísticas, se asocia con menos tasa de falsos negativos y disminuye la tasa de muestras insatisfactorias de 15-20% al 5%.³

Las guías ATA (American Thyroid Association) 2016 recomiendan realizar PAAF:

- NT ≥ 1 cm con patrón ecográfico de sospecha intermedia o alta.
- NT $\geq 1,5$ cm con sospecha baja.
- NT ≥ 2 cm con muy baja sospecha.
- Adenopatías cervicales sospechosas.
- En una glándula multinodular, nódulos de ≥ 1 cm con un riesgo.

En los NT puramente quísticos no se recomienda la PAAF.

Cuando la evaluación no ha logrado una caracterización definitiva del nódulo como benigno o maligno, las opciones de tratamiento incluyen una monitorización estrecha continua o una tiroidectomía. En general, se recomienda una tiroidectomía total si PAAF maligna o sospechosa de

malignidad, enfermedad nodular bilateral con indicación quirúrgica en al menos un nódulo, nódulo con mutación BRAF o antecedentes de radiación de cabeza o cuello en la infancia o adolescencia o antecedentes familiares de cáncer de tiroides.

La tiroidectomía total también debe considerarse en pacientes que no cumplen ninguno de estos criterios pero que tienen una enfermedad cardiorrespiratoria clínicamente significativa u otras afecciones coexistentes, a fin de evitar la posible necesidad de un segundo procedimiento (tiroidectomía completa). Cuando se someten a una tiroidectomía total, incurren en pequeños riesgos de hipocalcemia permanente (aproximadamente 0,2 a 1,9%) y cambio de voz debido al daño en el nervio laríngeo recurrente (0,4%). Se requiere terapia con levotiroxina exógena durante toda la vida (con seguimiento periódico) en todos los pacientes que se hayan sometido a una tiroidectomía total y en muchos pacientes que se han sometido a lobectomía tiroidea.⁵

Tabla 1. Patrones ecográficos, riesgo estimado de malignidad e indicaciones PAAF en el NT.

Patrón ecográfico	Hallazgos ecográficos	Riesgo de malignidad	Indicación de PAAF
Alta sospecha	NT hipoecoico sólido o NT quístico con componente sólido hipoecoico con: <ul style="list-style-type: none"> • Márgenes irregulares. • Microcalcificaciones. • Más alto que ancho. • Calcificaciones con componente extrusivo de partes blandas. • Evidencia de ETE. 	<70-90%	Si ≥ 1 cm
Sospecha intermedia	NT sólido hipoecoico con márgenes lisos sin microcalcificaciones, ETE, ni forma más alta que ancha.	10-20%	Si ≥ 1 cm
Baja sospecha	NT sólido isoecoico o hipoecoico sólido, o NT quístico con áreas sólidas excéntricas, sin microcalcificaciones, margen irregular, ETE, o forma más alta que ancha.	5-10%	Si $\geq 1,5$ cm
Muy baja sospecha	NT parcialmente quísticos o esponjiformes sin ninguna de las características ecográficas que se describen en los patrones de bajo,	<3%	PAAF si ≥ 2 cm. Observación

	intermedio o alto índice de sospecha.		sin PAAF también es una opción.
Benigno	NT quísticos puros.	<1%	No biopsia.
*ETE: extensión extratiroidea. Modificada de: Haugen BR, 2016.³			

Las muestras obtenidas en la PAAF deben ser informadas siguiendo la clasificación de Bethesda.^{4,7}

Tabla 2. Clasificación de Bethesda. Seguimiento y tratamiento en función de los hallazgos de la PAAF.		
I	No diagnóstica o insatisfactoria	Repetir PAAF con ecografía.
II	Benigna	Ecografía y TSH en 12-24 meses. Repetir PAAF si sospechosa.
III	Atipia/ lesión folicular de significado indeterminado (AUS/FLUS)	Repetir PAAF. Cirugía según ecografía y estudio molecular.
IV	Neoplasia folicular o sospechosa de neoplasia folicular	Cirugía. Hemitiroidectomía si lesión única.
V	Sospechosa de malignidad	Tiroidectomía.
VI	Maligna	Tiroidectomía.

Si el resultado de la PAAF no es diagnóstico, se debe repetir en 1-2 meses. Si el resultado es benigno, no requiere repetir la PAAF a excepción de que se encuentren hallazgos sospechosos como adenopatías cervicales o aumento del tamaño del nódulo.

En PAAF no diagnósticas reiteradas y sin patrón ecográfico de alta sospecha de malignidad se plantea el seguimiento y la observación o la exéresis quirúrgica para realizar un estudio histológico. Por el contrario, en PAAF no diagnósticas con alta sospecha de malignidad se recomienda la cirugía para estudio histológico.

7. TRATAMIENTO

7.1 Quirúrgico.

Está indicado en caso de encontrar un NT >4cm, en caso de presión en el cuello, dificultad para respirar, disnea de esfuerzo, disfagia y dolor. Los bocios

(tanto multinodulares como uninodulares) asociados a hipertiroidismo se pueden tratar con yodo radiactivo o con cirugía. Las ventajas de la cirugía son: permite extirpar la lesión primaria, establecer el diagnóstico histológico y la estadificación.

7.2 Tratamiento supresor de TSH

Consiste en la administración de levotiroxina para suprimir la TSH, ya que la mayoría de los tumores siguen siendo sensibles a TSH.

- Bajo riesgo de recidiva, la TSH se suprime hasta una baja concentración (0.1 a 0.5 mUI/L).
- Alto riesgo de recidiva o presencia de enfermedad metastásica se debe suprimir la TSH a niveles inferiores a 0.1 mUI/L, siempre que no haya contraindicaciones para una tirotoxicosis leve. Es fundamental vigilar los niveles de T4 libre para evitar una supresión excesiva.

7.3 Drenaje por punción percutánea

Consiste en la inyección percutánea con etanol de los quistes tiroideos para reducir su volumen. Con esta técnica, la tasa de recidiva es baja, aunque pueden ser necesarias varias sesiones. Al ser un procedimiento seguro, rápido y bien tolerado, su principal indicación es en lesiones recidivantes de mediano tamaño.

7.4 Ablación térmica ecodirigida

Es un procedimiento mínimamente invasivo para reducir el volumen de nódulos grandes. Existen dos modalidades de ablación, con láser o por radiofrecuencia.

7.5 Yodo radiactivo

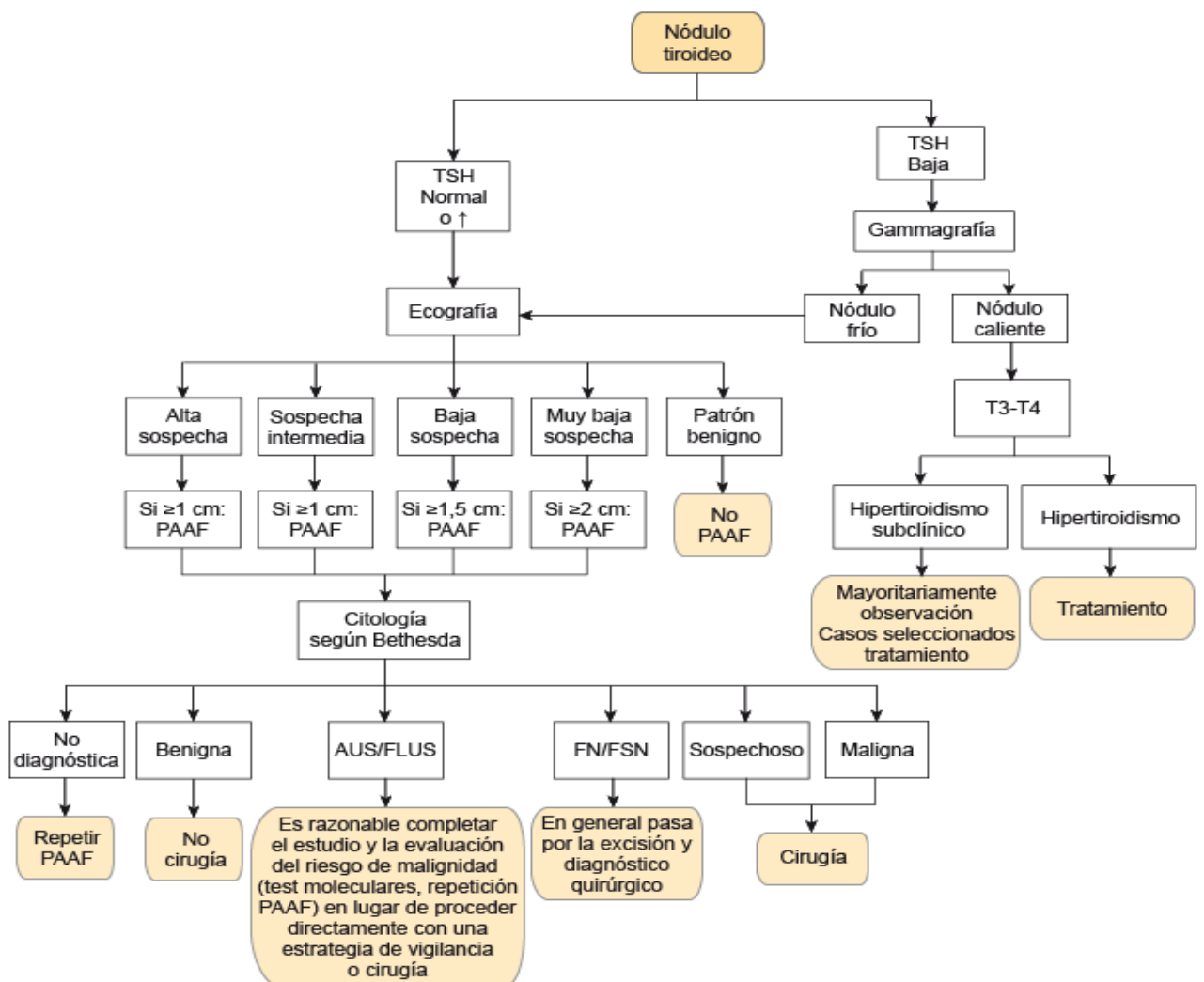
Solo tiene indicación en bocio hiperfuncionante y/o sintomático, estando contraindicado en embarazadas y en mujeres en lactancia.

Con este tratamiento se ablaionan las zonas de funcionamiento autónomo, consigue reducir el tamaño de los NT y restaura el eutiroidismo en el 85-100% de pacientes con NT hiperfuncionantes o MNG tóxicos.

Para poder llevarlo a cabo, requiere de la suspensión de fármacos antitiroideos (propiltiouracilo) 5-7 días antes y suspender fármacos con alto contenido en yodo como la amiodarona.

Como efectos adversos se incluyen: tiroiditis por radiación, tirotoxicosis transitoria y aumento del tamaño del tiroides. Por lo general son leves y poco frecuentes. El más frecuente a largo plazo es el hipotiroidismo.³

El manejo del nódulo tiroideo se puede resumir en el siguiente esquema:



AUS/FLUS: atipia/lesión folicular de significado indeterminado; FN/FSN: neoplasia folicular/sospecha de neoplasia folicular.

Modificado de: Haugen BR, 2016.

8. RESULTADOS DE LA REVISIÓN

En este trabajo hemos realizado una revisión de casos clínicos de carcinoma papilar de tiroides de los dos últimos años (2016-2017). Los datos se han obtenido de los registros del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y derivados de Medina del Campo.

Durante el periodo 2016-2017 (dos años completos) fueron remitidas al Servicio de Anatomía Patológica 67 peticiones para el estudio de nódulos tiroideos sospechosos tanto clínica como ecográficamente. Por tanto, se han estudiado 67 pacientes, 35 correspondientes al año 2016 y 32 al año 2017.

De los 67 pacientes, el total con **diagnóstico confirmado de carcinoma papilar mediante biopsia** fue de 65, 34 en el año 2016 y 31 en el año 2017.

Todas las PAAF fueron informadas por el patólogo de acuerdo con el protocolo de diagnóstico del sistema Bethesda que consta de las siguientes categorías diagnósticas (material y métodos).

En nuestro estudio de correlación hemos considerado adecuada la concordancia entre los casos de carcinoma papilar confirmado mediante biopsia que tenían una PAAF previa correspondientes a las siguientes categorías diagnósticas del sistema Bethesda: IV, V y VI.

Hemos centrado nuestro estudio en los pacientes con PAAF correspondientes a categorías diagnósticas IV, V y VI de Bethesda (38 pacientes), encontrando 36 casos con adecuada correlación con pieza quirúrgica o biopsia con carcinoma papilar confirmado y **2 casos en los que no existe correlación** (falsos positivos o "pitfalls").

Los 36 pacientes con PAAF concordante con su posterior diagnóstico histopatológico de carcinoma papilar fueron diagnosticados como:

- Citología + para células malignas (Bethesda VI): 24
- Citología sospechosa de malignidad (Bethesda V): 7
- Citología sugestiva de neoplasia folicular o proliferación folicular (Bethesda IV): 5

Es necesario, sin embargo, añadir que, en 29 de los 65 pacientes con carcinoma papilar, este fue un hallazgo incidental en piezas quirúrgicas de

tiroidectomía total o parcial realizada por otra patología tiroidea no sospechosa clínicamente de neoplasia (hiperplasia nodular, tiroiditis de Hashimoto, bocio con compresión de estructuras adyacentes, bocio intratorácico...)

En nuestro estudio, hemos observado 29 casos de “**microcarcinoma papilar**” considerando como tales a todos los carcinomas papilares con un tamaño menor a 5 – 6 mm.

Tabla 3: Casos estudiados	2016	2017	TOTAL
Pacientes con sospecha de carcinoma papilar de tiroides confirmados histológicamente	34	31	65
Pacientes con sospecha de carcinoma papilar de tiroides no confirmado histológicamente (falsos + o “pitfalls”)	1	1	2
Pacientes estudiados en total (sospecha clínica o ecográfica de patología tiroidea)	35	32	67

Tabla 4: Casos con sospecha clínica o con PAAF sospechosa de malignidad, confirmada o no mediante biopsia	2016	2017	TOTAL
Pacientes con PAAF sospechosa o maligna con confirmación histológica de carcinoma papilar (VERDADEROS +)	19	17	36
Pacientes con carcinoma papilar incidental en biopsia (INCIDENTALES)	15	14	29
Pacientes con PAAF sospechosa o maligna sin confirmación histológica de carcinoma papilar (FALSOS +)	1	1	2

9. DISCUSIÓN

De los 38 casos diagnosticados como Bethesda VI (citología positiva para carcinoma papilar) mediante PAAF, en 36 este diagnóstico se confirmó mediante la biopsia, resultando falsos positivos los dos casos restantes, uno por cada año estudiado.

Con estos resultados podemos concluir que la correlación anatomopatológica entre la PAAF y la pieza quirúrgica en este hospital es de aproximadamente del 99%. En la revisión bibliográfica que hemos realizado, la correlación tiende a ser superior al 95% en la mayoría de los centros, alcanzando como en nuestra serie cifras próximas al 100%.

Llama la atención el gran número de casos incidentales o de carcinoma papilar “oculto”, todos con patología tiroidea adicional, excluidos de la correlación del estudio al tratarse de hallazgos inesperados. En la mayoría de estos casos, la base de la patología maligna tiroidea son tumores micropapilares, desde focos microscópicos hasta tumores de pocos milímetros. Es lógico pensar que al ser tumores microscópicos no son fáciles de detectar mediante PAAF. Además, influyen otros factores: el tejido puncionado, la técnica, mezcla de celularidad benigna y maligna en el mismo nódulo o tejido tiroideo, la calidad de la muestra, etc.

Con este estudio, llegamos a la conclusión de que la patología tiroidea es más frecuente en mujeres y, dentro de la patología tumoral, el carcinoma papilar de tiroides es el más prevalente. De ahí la relevancia del diagnóstico precoz de estas lesiones.

Es importante la coordinación de los diferentes servicios del sistema de salud y niveles asistenciales para abordar de forma precoz el estudio de un nódulo tiroideo. En España, a diferencia de otros países, se facilita la accesibilidad a la atención primaria donde valoran la necesidad de derivación al especialista. Esto se consigue con una adecuada incorporación de los protocolos de actuación a la atención primaria, detectando aquellos casos que requieren evaluación por el especialista y aquellos que pueden ser evaluados en consulta sin necesidad de derivación.

En este estudio, hemos encontrado dos casos en los que no había correlación entre PAAF y biopsia – pieza quirúrgica. Los *Pitfall* son infrecuentes y precisamente por su excepcionalidad merecen una atención especial.⁸

El primero de ellos en nuestra serie se refiere a un tumor absolutamente excepcional en el tiroides: un adenoma pleomorfo o tumor mixto benigno idéntico al que suele producirse en glándulas salivares (del que sólo existen alrededor de una docena de casos publicados). Las características citomorfológicas de este tumor, que presenta grupos de células epiteliales con arquitectura compleja condujeron a un error de interpretación en la citología que fue diagnosticada como Bethesda VI compatible con carcinoma papilar.

El segundo caso de falso positivo de nuestra serie corresponde a una tiroidectomía sin lesiones histológicas en paciente con un linfangioma quístico laterocervical con hemorragia y cambios inflamatorios que posiblemente provocaron alteraciones citomorfológicas de carácter reactivo en el tejido tiroideo adyacente.

Los falsos positivos se producen, en las distintas series, debido a la gran variabilidad citomorfológica de la patología tiroidea que, sin embargo, casi siempre produce nódulos palpables o visibles por ecografía. Por ejemplo, aproximadamente un 15% de las hiperplasias nodulares presentan inclusiones nucleares que pueden sugerir un carcinoma papilar.

Ocasionalmente se producen alteraciones de la celularidad debido a la técnica de la PAAF y la fijación del material citológico en condiciones no óptimas.

Frecuentemente, las células de Hürthle muestran aclaramiento nuclear que se asemeja al del carcinoma papilar, máxime cuando existe una variante de carcinoma papilar de células de Hürthle.

Una causa infrecuente de falsos positivos la constituyen metástasis en el tiroides de tumores malignos de otra localización, aunque estos casos sean extremadamente raros.

Por último, algunas lesiones tiroideas de carácter benigno, como el adenoma trabecular hialinizante, son prácticamente imposibles de diferenciar del carcinoma papilar mediante citología.

El servicio de Endocrinología y Nutrición junto al de Anatomía Patológica del hospital Clínico Universitario de Valladolid han realizado un estudio con el objetivo de estimar la incidencia del carcinoma de tiroides en el área este de Valladolid entre 2002 – 2016.⁹ Como conclusión del mismo, hay que destacar el incremento de la incidencia del cáncer diferenciado (no anaplásico) de tiroides en ambos sexos y, como consecuencia, el incremento del diagnóstico del carcinoma papilar. Este incremento de su frecuencia se debe a una mejora de la práctica clínica junto con la introducción de nuevas técnicas diagnósticas, como, por ejemplo, la ecografía de alta resolución, que permite detectar precozmente estos tumores.

Como segundo objetivo propuesto, hemos profundizado en el estudio sobre el protocolo de actuación ante un nódulo tiroideo estableciendo las pautas para su estudio. Ante un paciente con sospecha de nódulo tiroideo, ya sea un hallazgo ecográfico o en exploración física, la primera prueba a solicitar es la determinación de niveles séricos TSH y T4libre mediante análisis de sangre.

Si TSH normal o alta, la siguiente prueba a realizar sería una ecografía. En función de las características del nódulo y de su tamaño, se determinaría si el paciente es candidato a PAAF o no. El estudio citológico del material de la PAAF, de acuerdo con el sistema de Bethesda, aportará más información para establecer indicación quirúrgica en su caso o un seguimiento clínico de forma adecuada.

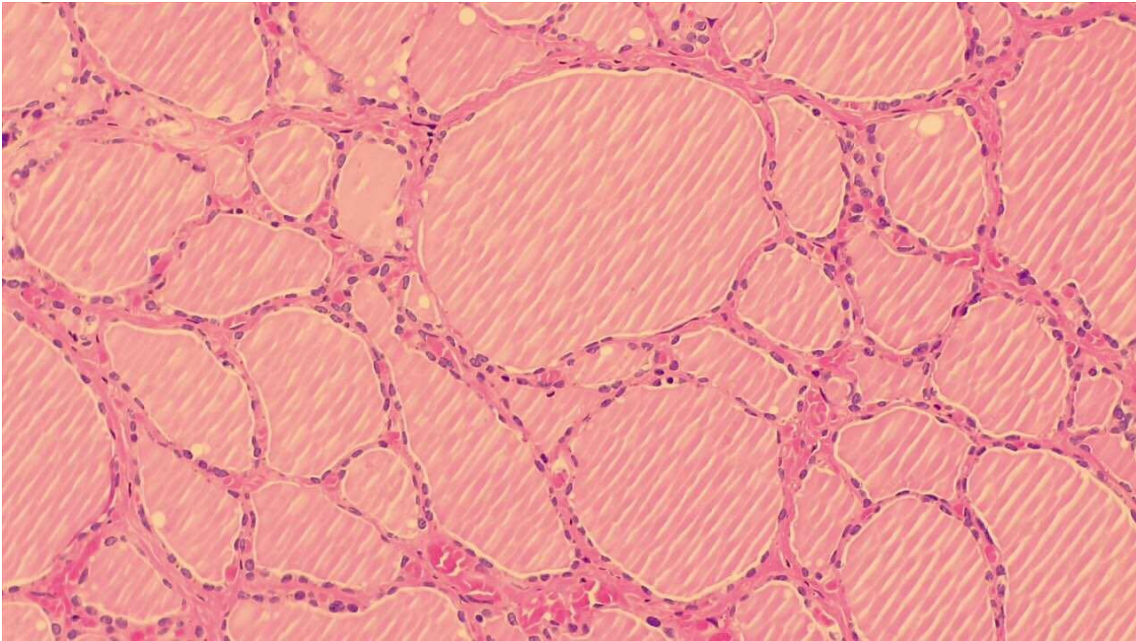
Si TSH baja, se procede a la realización de una gammagrafía para el estudio funcional del nódulo, clasificándose en nódulo frío o caliente. Ante nódulo frío (hipocaptante), el procedimiento es similar al anteriormente explicado. Ante un nódulo caliente (hipercaptante), se estudiarán los niveles de T3 – T4 para determinar si la hiperfunción de dicha lesión requiere tratamiento.

Es importante que el médico de atención primaria esté familiarizado con dicho protocolo para la derivación y estudio precoz del paciente, la continuidad en la atención con la necesaria coordinación de niveles asistenciales.

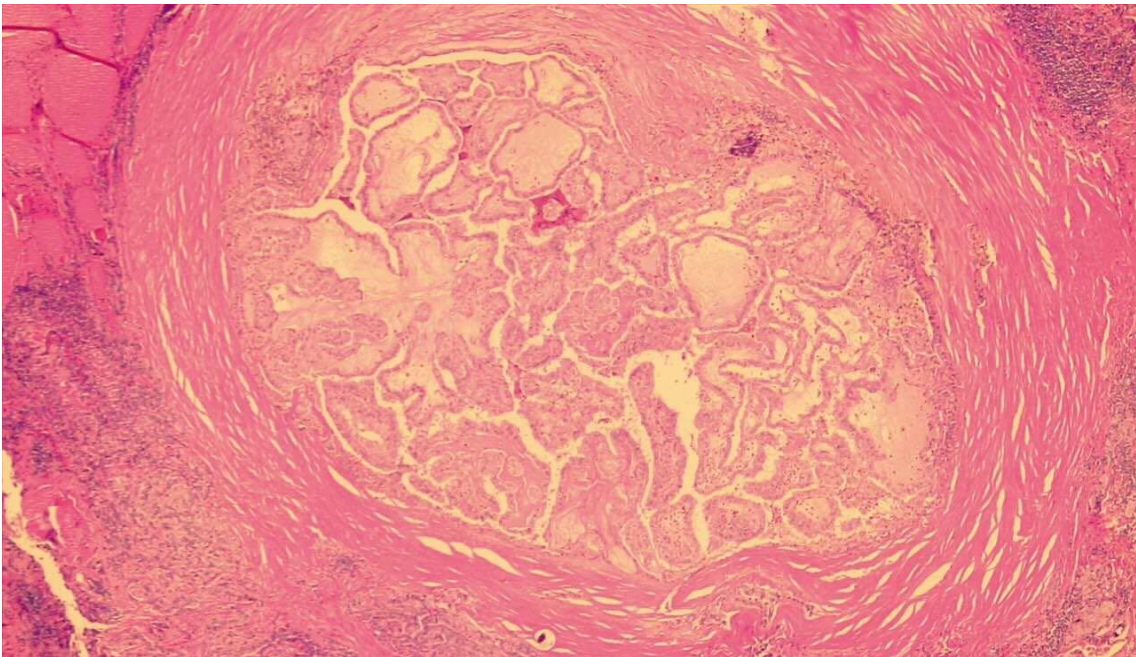
10. BIBLIOGRAFÍA

1. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. Jameson JL. Trastornos de la glándula tiroides. Harrison principios de Medicina Interna. 19ª ed. Mc Graw Hill. 2017. P 2283-2308
2. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Aster JC. Sistema endocrino: glándula tiroides Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 8ª ed. Madrid: Elsevier, 2010. P1107 – 1126
3. Carrera JM, Cabalena JL, Souto SP, De Matías JML. Manejo del nódulo tiroideo. Revisión: 26/05/2017. Base de datos: Fisterra. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/manejo-nodulo-tiroideo/>.
4. Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, criteria and Explanatory Notes. 2ª ed. Springer 2018
5. Burman KD, Wartofsky L. Thyroid Nodules. N Engl J Med. 2016
6. Sharma C. Diagnostic accuracy of Fine Needle Aspiration Cytology of Thyroid and evaluation of discordant cases. J Egypt Natl Canc Inst. 2015
7. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Am J Clin Pathol. 2015
8. Sukumaran R, Kattoor J, Pillai KR, Ramadas PT, Nayak N, Somanathan T, George NA, Sebastian P. Fine Needle Aspiration Cytology of Thyroid Lesions and its Correlation with Histopathology in a Series of 248 Patients. Indian J Surg Oncol. 2014
9. Calvo SG, Soto GD, Quiñones MA, Martínez-Pino I, Torres BT, Gómez JLL, Mateos JJ, De Luis DA. Increase Incidence of Thyroid Cancer in a Spanish Tertiary Hospital, Valladolid (Spain) Evolution and Clinical Characteristics. 2002 – 2016 (datos no publicados)

11. ANEXO



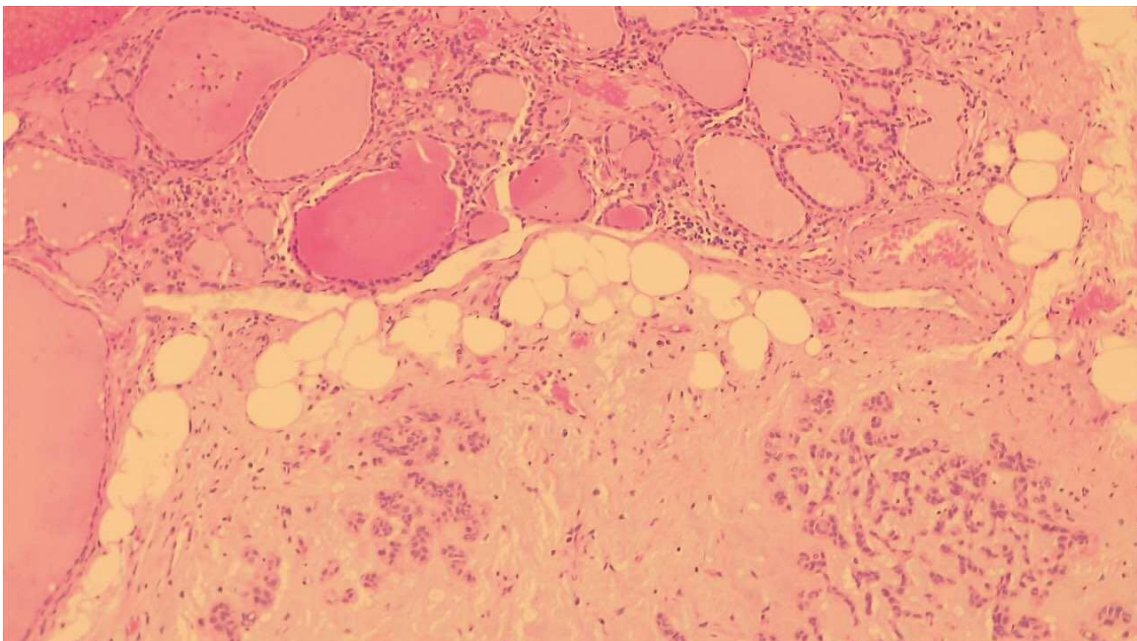
Folículos tiroideos normales. HE 100x



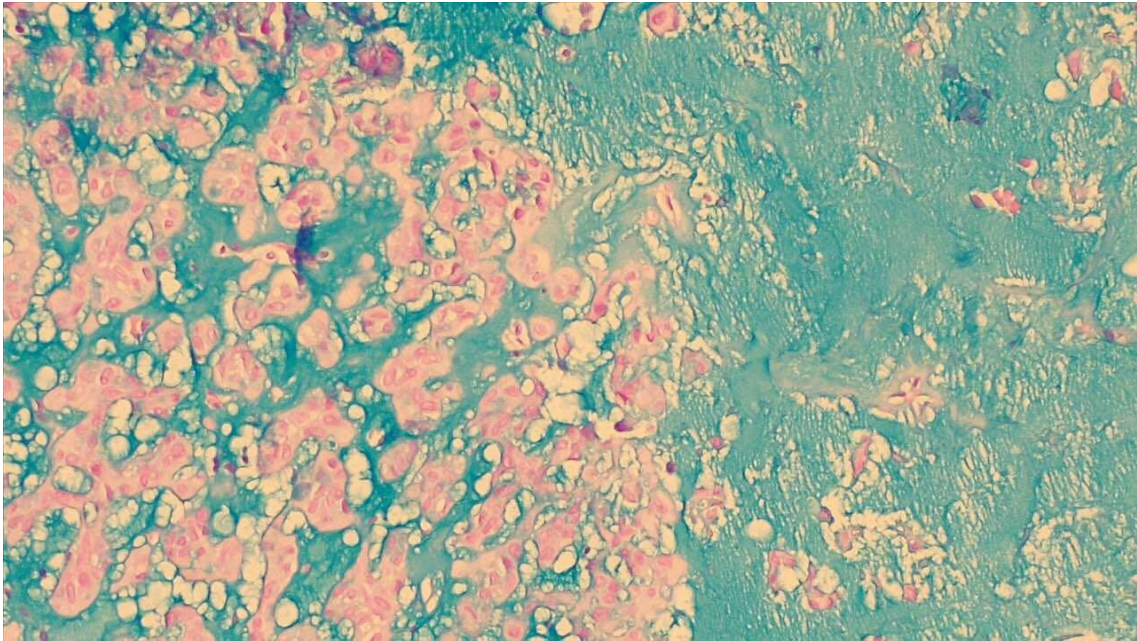
Carcinoma papilar encapsulado en su periferia. HE 100x



Material de PAAF de un carcinoma papilar: abundante celularidad en grupos papilares. Papanicolaou 100x



Caso de falso positivo en PAAF: histológicamente el tumor resultó ser un adenoma pleomorfo o tumor mixto benigno. HE 100x



Adenoma pleomorfo tiroideo: la tinción con azul alcian destaca la matriz mixo-fibrilar por su componente en mucopolisacáridos ácidos. AZUL ALCIAN 100x