

Glándulas TIROIDES Y PARATIROIDES

Órgano de difusión del
Centro de Estudios de la Tiroides y Paratiroides (C.E.T. y P.)

Rosario, octubre 2005

Año 5, Número 14

Editor

José Luis Novelli

Prof. Adjunto Área Instrumental: Metodología de la investigación científica
Docente Investigador Facultad de Ciencias Médicas
Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario, Argentina

Comité Editorial

José Luis Novelli

Ariel Sánchez

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

Comité Científico Nacional

Oscar Brunás

Laboratorio de Patología, Rosario

Mario Echechury

Servicio de Endocrinología, Sanatorio Británico, Rosario

Marcela González García

Laboratorio de Patología, Rosario

Guillermo Juvenal

CONICET. CNEA

Julio Libman

Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de Rosario

Hugo Niepomniszcz

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

Ricardo Parma

Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de Rosario

Héctor A. Perinetti

Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza

Fabían Pitoia

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

Diego Schwarzstein

Centro de Diagnóstico Médico y Especialidades, Rosario

Alicia Gauna

Hospital "Ramos Mejía"
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Comité Científico Internacional

Alfredo Antonaci

Universidad "La Sapienza". Roma, Italia

Fernando Arroyo Arellano

Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador

Cristina Belzarena

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

Juan R. Cassola Santana

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología,
La Habana, Cuba

Jorge Cervantes

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

Alberto Ferraz

Facultad de Medicina de la Universidad de San Pablo, Brasil

Hans Graf

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

Nilton Tabajara Herter

Fundación Facultad Federal de
Ciencias Médicas de Porto Alegre, Brasil

Rinaldo Lampugnani

Div. Cirugía General Hospital de Fiorenzuola, Piacenza, Italia

José Félix Patiño

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

Felipe Plaza Fernández

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

Pedro Sánchez E Ingunza

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú

Luis Soto Díaz

Universidad de Valparaíso, Hospital DIPRECA. Santiago, Chile

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

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

La revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides" es el órgano de difusión del Centro de Estudios de la Tiroides y Paratiroides.

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

Redacción y Administración: C.E.T.y P. (Centro de Estudio de la Tiroides y Paratiroides) - Avda. Pellegrini 1085 (2000) Rosario.

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

Propietario de la publicación: José Luis Novelli

Registro de la propiedad intelectual N° 221781

ISSN 1666-2121

Edición de 2.000 ejemplares.

Glándulas TIROIDES Y PARATIROIDES

Órgano de difusión del
Centro de Estudios de la Tiroides y Paratiroides (C.E.T. y P.)

Rosario, octubre 2005

Año 5, Número 14

Sumario	Contents
Artículo histórico	Historical note
• Semblanza del Dr. Carlos Corcoba 7 <i>Sánchez A.</i>	• Portrait of Dr. Carlos Corcoba 7 <i>Sánchez A.</i>
Artículos originales	Original articles
• Neoplasias de células de Hürthle: diagnóstico 8 <i>Novelli JL, Brunás O, González García M, Sánchez A, Echecury M.</i>	• Hürthle Cell Neoplasias: Diagnosis 8 <i>Novelli JL, Brunás O, González García M, Sánchez A, Echecury M.</i>
• Evaluación de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides con rastreos corporales totales (RCT) negativos y niveles elevados de tiroglobulina (Tg) 16 <i>Pitoia F, Niepomniscze H.</i>	• Evaluation of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma with Negative Whole Body Scans and Elevated Thyroglobulin Levels 16 <i>Pitoia F, Niepomniscze H.</i>
• Tiroidectomía selectiva utilizando la vía lateral: estudio comparativo 20 <i>Ros S, Pérez L, Gómez JR, Gómez L, Egido M, Pelayo A.</i>	• Selective Thyroidectomy Using the Lateral Access: A Comparative Study 20 <i>Ros S, Pérez L, Gómez JR, Gómez L, Egido M, Pelayo A.</i>
• Hiperparatiroidismo secundario y su evolución post-trasplante renal 25 <i>Obregón LM, Taylor MF, Petrone H, Barán M, Menna ME.</i>	• Secondary Hyperparathyroidism: Evolution Following Renal Transplant 25 <i>Obregón LM, Taylor MF, Petrone H, Barán M, Menna ME.</i>
Presentación de caso	Case Reports
• Tiroiditis de Riedel: tratamiento con raloxifeno 29 <i>Niepomniscze H, Pignatta AB, Díaz AG, Safenraiter A, Elsner B, Bruno OD.</i>	• Riedel's thyroiditis: treatment with raloxifene 29 <i>Niepomniscze H, Pignatta AB, Díaz AG, Safenraiter A, Elsner B, Bruno OD.</i>
• Adenoma trabecular hialinizante: un tumor poco frecuente de la glándula tiroides 35 <i>Brunás O, González García M, Sarancone S, Novelli JL.</i>	• Hyalinizing Trabecular Adenoma: An Infrequent Tumor 35 <i>Brunás O, González García M, Sarancone S, Novelli JL.</i>
Presentación de libro	Book Comment
• Seguimiento en el cáncer de tiroides 39 <i>Greca A.</i>	• Follow up in Thyroid Carcinoma 39 <i>Greca A.</i>
Instrucciones para autores 41	Instructions for authors 41

Semblanza del Dr. Carlos Corcoba

Dr. Ariel Sánchez

Centro de Endocrinología de Rosario

Glánd Tir Paratir 2005; (14): 7

El Dr. Carlos Alberto Corcoba tenía el *hobby* del tango en su Córdoba natal. Luego se fue a Buenos Aires y esa afición para cantar tangos no sólo le permitió sobrevivir sino que lo hizo perfilarse como un muy buen intérprete. Pero su vocación estaba en la medicina, aunque antes de ingresar en esta carrera jugó con la idea de estudiar abogacía. Quizá la tuberculosis que había sufrido de chico lo acercó vivencialmente a médicos que siempre recordó con cariño, y eso haya decidido su futura profesión. Se recibió de médico cirujano en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba en 1953. En esos momentos le llamó la atención la endocrinología, nueva disciplina que cada vez aparecía con más relevancia en los congresos de clínica médica. Cuando fue a Buenos Aires a hacer el curso de Medicina Nuclear aprovechó para participar en los ateneos que realizaba el Dr. del Castillo. En la Capital Federal conoció al Dr. Reforzo Membrives, que lo estimuló a estudiar esta nueva especialidad, coincidiendo con el consejo del Dr. Jorge Orgaz, profesor de Clínica Médica en Córdoba. Justamente el Hospital de Clínicas de Córdoba fue la primera institución donde Corcoba se desempeñó como endocrinólogo. Allí fundó en 1968 el Laboratorio de Radioisótopos, del que fue primer Jefe. También ocupó la jefatura del Servicio de Endocrinología de dicho hospital. Tuvo la oportunidad de viajar mucho al interior de su provincia, donde comprobó la magnitud de la endemia bociosa en niños. Presentó sus observaciones en el

I Congreso Argentino de Endocrinología en Mar del Plata, en 1962. Entró en contacto con otros colegas interesados en el tema: Perinetti de Mendoza, Oñativia en Salta, de la Vega en la Rioja, Staffieri en Rosario. Esto lo llevó a impulsar la creación de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología, que presidió en el período 1981-1983, teniendo al Dr. Julio Libman como secretario. Había sido socio fundador de la Sociedad de Endocrinología y Metabolismo de Córdoba, y llegó a presidirla. Se interesaba en cuestiones sociales y gremiales, y actuó a través de varias instituciones médicas como los Colegios Médicos de la ciudad de Córdoba y de la provincia, y la Federación Médico Gremial. En el ámbito universitario, llegó a ser Secretario Académico de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba.

Formó muchos discípulos que ejercieron la endocrinología en otros sitios de la Argentina y del exterior. Siempre los estimulaba a estudiar duro y a capacitarse permanentemente. Además, con su propio ejemplo les enseñaba a servir a la comunidad. Sus familiares y amigos lo recuerdan como una persona amplia, comprensiva y cariñosa; sus discípulos, como un médico inteligente, sencillo, lleno de sentido común y también de sentido ético.

Un verdadero maestro...

Fuente: Bruera, D. "Dr. Carlos Alberto Corcoba". En: *Homenaje a los Grandes Maestros de la Endocrinología Argentina* (Lutfi RJ, editor). Buenos Aires, 2001.

Neoplasias de células de Hürthle: diagnóstico

José Luis Novelli, Oscar Brunás, Marcela González García, Ariel Sánchez y Mario Echechury
Centro de Estudios de Tiroides y Paratiroides. Rosario

Glánd Tir Paratir 2005; (14): 8-15

Resumen

Las células de Hürthle son células foliculares modificadas que originan tumores benignos y malignos. A pesar de que algunas series lo clasifican como una variante de las neoplasias foliculares, los carcinomas generalmente son más agresivos, metastatizan con más frecuencia y responden menos a la terapéutica con I^{131} . Se presentan clínicamente como nódulos tiroideos, sólidos e hipocaptantes. El diagnóstico preoperatorio no es fácil. La punción citológica con aguja fina, que se realizó en 58 pacientes de nuestra casuística, no aportó un diagnóstico definitivo. En nuestra experiencia con 70 neoplasias de células de Hürthle, ocho cánceres y sesenta y dos adenomas, no pudimos hacer diagnóstico definitivo previo al tratamiento quirúrgico.

Palabras clave: células de Hürthle, neoplasias, tumor, carcinomas, citología, tiroides.

Summary

HÜRTHLE CELL NEOPLASIAS: DIAGNOSIS

Hürthle cells are modified follicular cells, which can originate benign and malignant tumors. Some series classify Hürthle cell carcinoma as a variant of follicular neoplasia, it is generally more aggressive, gives metastases more frequently, and is less responsive to treatment with radioactive iodine. Clinical presentation is that of a thyroid nodule, usually solid and hypofunctioning. Preoperative diagnosis is difficult. Fine needle aspiration biopsy, performed in 58 cases of our cases, did not give clear cut results. We found 70 Hürthle cell neoplasms (8 cancers and 62 adenomas). It was not possible to differentiate between adenomas and carcinomas preoperatively.

Key words: Hürthle cells, neoplasias, tumor, carcinoma, cytology, thyroid.

El término "Tumor de células de Hürthle" fue introducido por Ewin en 1919¹.

Las células de Hürthle son células foliculares modificadas que originan tumores benignos y malignos. La diferenciación entre estas neoplasias ha producido más controversias que en el caso de las neoplasias foliculares puras, y la causa de estos debates es que en algunos trabajos aseguraban que los tumores benignos se transformaban en malignos y que los tumores malignos eran más agresivos que los carcinomas foliculares.

Las células de Hürthle son grandes, poligonales y eosinófilas, con núcleos pleomórficos hiper cromáticos y con un citoplasma acidófilo, con un fino granulado, que representan abundantes mitocondrias.

Los tumores de células de Hürthle son acúmulos encapsulados de este tipo celular.

En 1988 la Organización Mundial de la Salud formalmente clasificó a los carcinomas de células de Hürthle como una variante de carcinoma folicular de tiroides¹. Hasta este momento, en la literatura, los carcinomas de células de Hürthle continúan clasificados como una variante de las neoplasias foliculares; sin embargo, esto está empezando a cambiar debido a que estos tumores son generalmente más agresivos, metastatizan con más frecuencia y responden menos a la terapéutica con I^{131} .

También se debe agregar que en los estudios anatomopatológicos se está observando un aumento de la frecuencia de carcinoma papilar con componente de células de Hürthle, el que tendría una conducta biológica más agresiva, por lo que algunos autores están sugiriendo la posibilidad de clasificarlo en un subgrupo diferente.

Recibido para publicación: 15/04/05

Aceptado: 17/06/05

Correspondencia: José Luis Novelli
novelli@novelli.com.ar

Es importante destacar que la nomenclatura de estos tumores no está estandarizada y que los tumores a células de Hürthle, tanto adenomas como carcinomas, también son llamados oncocitomas, tumores oxífilos, tumores de células de Azkanazy, tumores de Langhans, o tumores foliculares de células de Hürthle.

En nuestra experiencia entre junio de 1974 y abril de 2005 nos consultaron 3.110 pacientes por patología tiroidea; de los mismos, 1.433 fueron tratados con cirugía, todas ellas realizadas por un mismo cirujano (JLN). En esas intervenciones se diagnosticaron 358 carcinomas de tiroides y 1.092 patologías benignas.

En los 358 carcinomas, 338 correspondieron a carcinomas diferenciados, identificándose 312 carcinomas papilares (87,2%), 18 carcinomas foliculares (5,0%) y 8 fueron carcinomas de células de Hürthle (2,2%).

En las 1.092 cirugías por patología benigna se diagnosticaron 62 (5,7%) adenomas de células de Hürthle.

En un estudio sobre cáncer de tiroides más de 1.500 hospitales de EUA encontraron 5.583 casos de cáncer de tiroides, y el porcentaje de carcinoma de célula de Hürthle fue del 3,6%, datos que muestran la baja frecuencia de este tipo de carcinomas².

Para establecer, entonces, la verdadera dimensión que presentan estos tumores es importante revisar el diagnóstico, los aspectos clínico-patológicos, el tratamiento quirúrgico, el tratamiento postoperatorio y los indicadores pronósticos. En este artículo nos ocuparemos del diagnóstico.

Histopatología

Se denominan tumores de células de Hürthle a todos aquellos tumores de la glándula tiroides constituidos por un mínimo de entre 50 y 75% de células de Hürthle (oncocitos), según distintos autores^{1,3,4}.

Estas células están caracterizadas por citoplasma abundante, acidófilo y granular, con núcleos redondos y de variados tamaños, de ubicación predominantemente central, variablemente pleomorfos, hiperocrómicos, con frecuentes nucléolos conspicuos.

A nivel ultraestructural, los caracteres citoplasmáticos corresponden a su distensión por

abundantes mitocondrias, en parte anómalas, con disminución ostensible de otras organelas.

La dilatación marcada de las mitocondrias a nivel ultraestructural se correlaciona con la transformación citoplasmática clara en la observación con el microscopio de luz, fenómeno que también ocurre con tumores oxífilos localizados en otros órganos.

En términos de inmunohistoquímica, las células epiteliales de estos tumores son positivas para tiroglobulina, pero en menor proporción que en la célula folicular clásica. Muestran también positividad para antígeno mitocondrial, GLUT4, CK, Proteína S100 y HMB45. La CK14 está surgiendo como un marcador selectivo para células de Hürthle. Algunos trabajos han demostrado positividad para antígeno carcinoembrionario, tanto en tumores benignos como malignos. Estudios histoquímicos evidencian niveles elevados de enzimas oxidativas.

Los oncocitos neoplásicos muestran disminución o pérdida de expresión de bcl-2. Suele haber frecuentes mutaciones del ADN mitocondrial; también suelen presentar alteraciones de ADN cromosomático, incluyendo pérdidas alélicas en diversos cromosomas, particularmente en el 22 y 10. Suele constatar activación del oncogén RET/PTC en oncocitos neoplásicos, pero no en los hiperplásicos.

La célula de Hürthle también se presenta en diferentes lesiones benignas con ausencia de una cápsula propia (nódulos hiperplásicos, tiroiditis crónica e hipertiroidismo de larga data) (Fig.1).

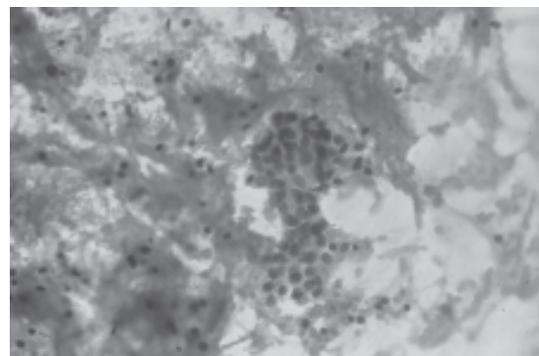


FIGURA 1. Células oxífilas en tiroiditis crónica 100x

Las células con acidofilia citoplasmática no granular, homogénea, debida a la acumulación de filamentos intermedios y no a mitocondrias, no deben ser denominadas células de Hürthle.

Adenoma de células de Hürthle

El adenoma de células de Hürthle es un tumor benigno formado por tejido homogéneo y de coloración parduzca, delimitado en su totalidad por una delgada cápsula fibrosa (Fig. 2).

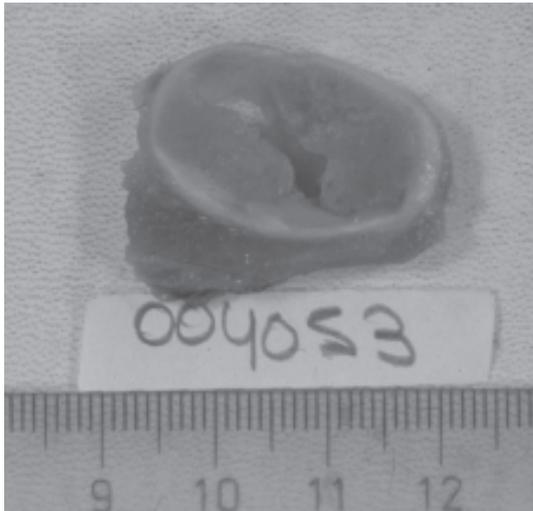


FIGURA 2. Adenoma de células de Hürthle

Es el tumor benigno de la glándula tiroides que con mayor frecuencia puede presentar fenómenos de necrosis, incluso masiva, relacionada muchas veces con un antecedente de punción aspirativa con aguja fina⁵ (Fig. 3).

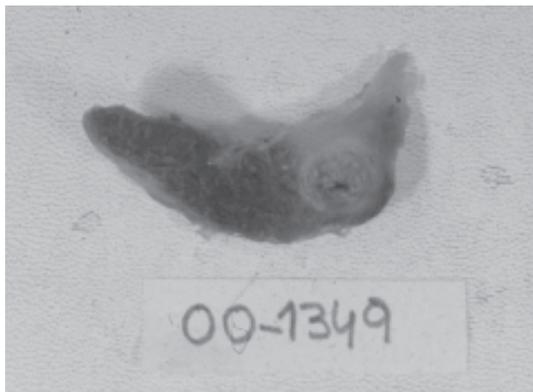


FIGURA 3. Adenoma de células de Hürthle con extensa necrosis

A nivel microscópico, su estructura más habitual es la folicular, sin evidencias de actividad mitótica conspicua, infiltración capsular ni permeación vascular sanguínea.

Con menor frecuencia el patrón arquitectural puede ser trabecular o sólido, y en estos casos debe aumentar la sospecha de una probable lesión maligna (Figs. 4, 5 y 6).

Es frecuente encontrar calcificación distrófica, tipo cuerpos de psammoma, en luces foliculares, lo cual no debe llevar a confusión con un carcinoma papilar.

Al igual que en los adenomas no Hürthle, se debe efectuar un estudio cuidadoso de la totalidad de la lesión, en particular en los sectores periféricos, a fin de descartar infiltración capsular y/o permeación vascular sanguínea, únicos parámetros que indicarían el carácter maligno de la misma.

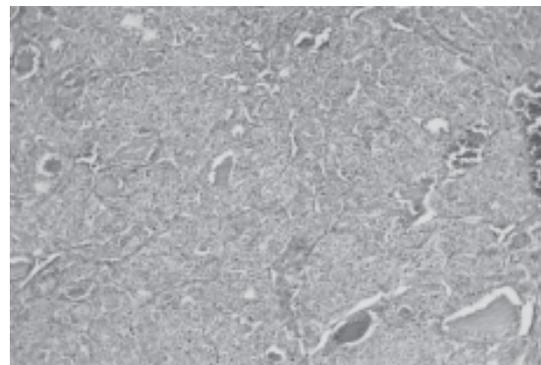


FIGURA 4. Adenoma de células de Hürthle 100x

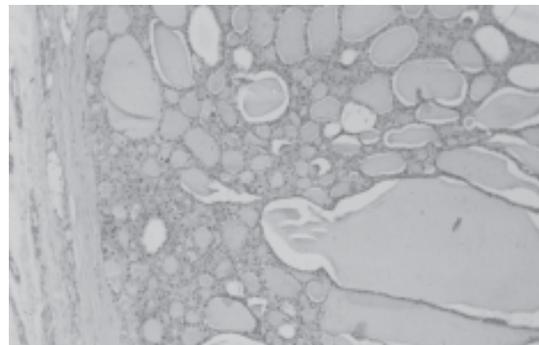


FIGURA 5. Adenoma de células de Hürthle 100x

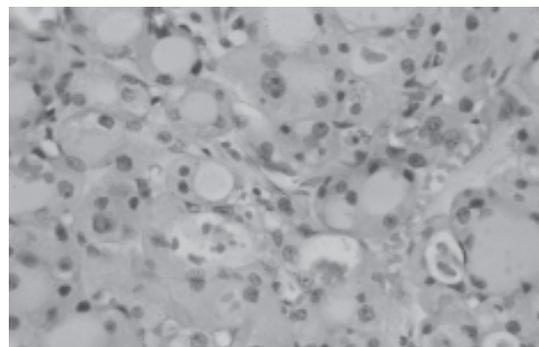


FIGURA 6. Adenoma de células de Hürthle 100x

Carcinoma de células de Hürthle

Los carcinomas de células de Hürthle pue-

den presentarse como formas encapsuladas "mínimamente invasiva" o como *extensamente invasiva*.

La variante encapsulada *mínimamente invasiva* se caracteriza por una delimitación capsular total o casi total, con uno o más focos de infiltración capsular completa y/o con permeación vascular sanguínea (Figs. 7 y 8).

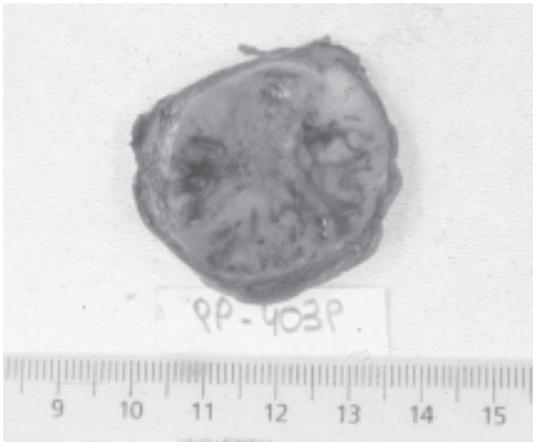


FIGURA 7. Carcinoma de células de Hürthle encapsulado angioinvasor

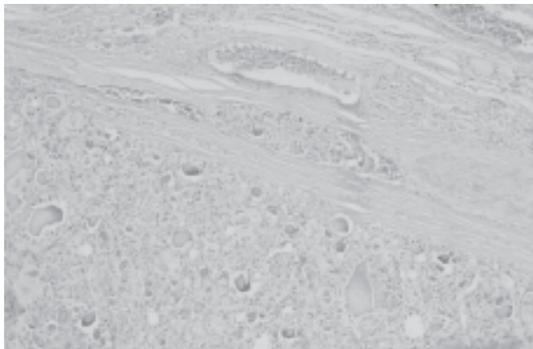


FIGURA 8. Carcinoma de células de Hürthle encapsulado angioinvasor 100x

La infiltración de la cápsula debe comprometer todo el grosor de la misma (con extensión más allá del nódulo) para ser considerada diagnóstica, y la permeación vascular sanguínea debe ser encontrada en vasos venosos intra o extracapsulares (no en vasos intraneoplásicos), con adherencias cuanto menos focales al revestimiento endotelial.

Un tumor de células de Hürthle encapsulado, la presencia de engrosamiento ostensible de la cápsula, de frecuentes figuras mitóticas y aumento de la relación núcleo-citoplasmática, obliga al estudio minucioso de toda la lesión a

fin de descartar los criterios diagnósticos de carcinoma antes mencionados.

Resulta obvio que esta variedad de carcinoma es la que ofrece mayores dificultades diagnósticas, especialmente en la evaluación intraoperatoria por biopsia por congelación, obligando en algunos casos a efectuar estudios de inmunomarcación para células endoteliales en la biopsia definitiva, a fin de confirmar, no siempre con éxito, el compromiso neoplásico vascular.

La variante *extensamente invasiva* no ofrece dificultades diagnósticas, evidenciando los caracteres típicos de todo carcinoma infiltrante. Estas neoplasias malignas tienen capacidad de diseminación regional y metástasis a distancia.

Según algunos autores el análisis del ADN mediante citometría de flujo demuestra que la presencia de aneuploidía en tumores morfológicamente malignos se correlaciona con una conducta clínica más agresiva¹.

Otros tumores con componente predominante de oncitos

En la variedad oncocítica de carcinoma papilar la mayoría de las células neoplásicas exhiben diferenciación citoplasmática tipo Hürthle, pero con caracteres nucleares parciales de carcinoma papilar.

Según algunos autores, esta neoplasia se comportaría de un modo más agresivo que las variedades de carcinoma papilar no oncocíticas.

Se debe considerar también la variante oncocítica del carcinoma medular y los adenomas oncocíticos de glándulas paratiroides, a fin de evitar errores diagnósticos.

En tales casos, los datos de laboratorio y los estudios de inmunomarcación permiten un diagnóstico de certeza.

Diagnóstico

Forma de presentación

Las neoplasias foliculares siguen siendo una causa frecuente de nódulo tiroideo. Ningún estudio de diagnóstico preoperatorio es suficiente para distinguir entre una lesión folicular benigna y un carcinoma mínimamente invasivo (Fig. 9).

La forma de presentación clínica de un tumor benigno o maligno de células de Hürthle no difiere de la de un adenoma o de un carcinoma folicular de tiroides en etapa temprana.



FIGURA 9. Paciente con nódulo de tiroides

En nuestra experiencia, los pacientes portadores de adenomas de Hürthle (n=62) fueron levemente más jóvenes que los que presentaron carcinomas de Hürthle (n=8): $45,9 \pm 1,9$ años *versus* $48,7 \pm 5,4$ años respectivamente, sin significación estadística.

La mayoría de estos tumores se presentaron en mujeres; en efecto, el 92% de los adenomas de Hürthle y el 62,5% de los carcinomas de Hürthle se presentaron en el sexo femenino (P=0,04).

El tamaño tumoral (clasificado según el diámetro mayor en ≤ 20 mm, entre 20-40 mm y ≥ 40 mm), lo relacionamos con el carácter benigno o maligno de los tumores, y encontramos que los adenomas de Hürthle sumaban porcentualmente 58,1%, 30,6% y 11,3% respectivamente, y los carcinomas de Hürthle 0%, 37,5% y 62,5%; estos resultados sugerirían que los tumores malignos son de mayor tamaño que los benignos (P=0,0004).

Evaluación del nódulo

El examen clínico, la centellografía con I^{131} , la ecografía y la punción aspirativa con aguja fina (PAAF) son los elementos utilizados para estudiar un nódulo de tiroides.

En el examen clínico los tumores de Hürthle se pueden presentar en forma uni o multinodular, con consistencia aumentada.

Hay informes que dicen que el 30% de los pacientes con neoplasia de células de Hürthle que han sido expuestos previamente a dosis bajas de radiaciones en el cuello presentan un incremento de la bilateralidad y multicentricidad tumoral⁶.

En la historia clínica, el antecedente de que

un paciente haya sido irradiado en el área de cabeza y cuello puede ayudar a sospechar que ese nódulo diagnosticado por PAAF como tumor de células de Hürthle sea efectivamente un carcinoma de células de Hürthle. Se encontró que también pueden estar asociados a carcinomas no Hürthle.

Los tumores de células de Hürthle son nódulos centellográficamente hipocaptantes y ecográficamente sólidos (Fig. 10).

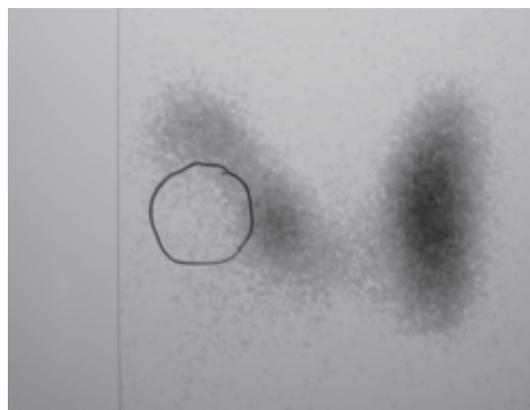


FIGURA 10. Centellograma hipocaptante de un tumor de células de Hürthle del lóbulo derecho.

Autores informan que aproximadamente entre el 5 y el 60% de las neoplasias de células de Hürthle son carcinomas. En nuestra experiencia, el 11,4% (8/70) de tales neoplasias fueron cánceres.

En las estadísticas generales vemos que entre el 70 y el 80% de las lesiones malignas están confinadas a la glándula, un 11% se presentan con metástasis en los ganglios del cuello y un 15% con metástasis a distancia, con mayor frecuencia en hueso y pulmón.

Punción aspirativa con aguja fina

La presencia de células de Hürthle en extendidos citológicos obtenidos por PAAF de lesiones tiroideas nodulares, únicas o múltiples, es relativamente frecuente.

La existencia de las mismas puede corresponder a distintos cuadros patológicos. De las características morfológicas del componente epitelial, y de la coexistencia y proporción relativa entre los distintos elementos celulares presentes en los extendidos resultará el diagnóstico citológico, el que en manos experimentadas, será correcto en la gran mayoría de los casos.

Para el patólogo, la célula de Hürthle es fácilmente reconocible tanto en la citología como en las biopsias, por las características ya descritas⁸. El aspecto es tan típico que suelen identificarse con facilidad aun en extendidos citológicos coloreados exclusivamente con hematoxilina, en los que resulta obvio el citoplasma granular. Resulta más dificultoso, en cambio, determinar cuándo estas células responden a orígenes hiperplásicos y cuándo a verdaderos tumores, y aún más complejo diferenciar, entre estos últimos, las neoplasias benignas de las malignas.

Las células de Hürthle suelen disponerse tanto en planchas sólidas, en general con escasa formación de folículos, y poco coloide, como en forma suelta (Figs. 11, 12 y 13).

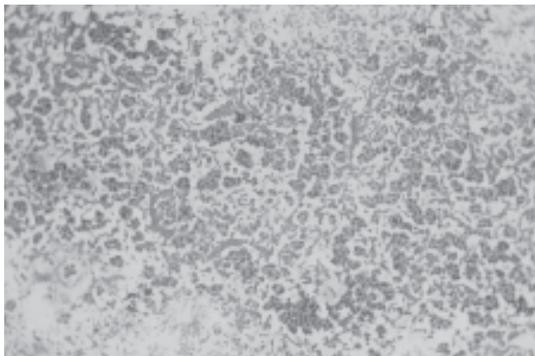


FIGURA 11. PAAF de tumor de células de Hürthle 40x

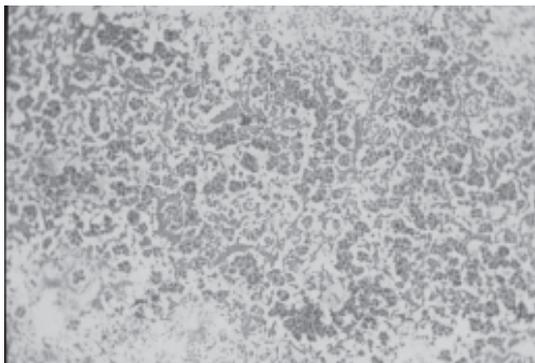


FIGURA 12. PAAF de tumor de células de Hürthle 400x

La clave para la aproximación diagnóstica citológica es la interpretación de los demás componentes de los extendidos.

Cuando las células oxífilas son el elemento predominante o exclusivo, el diagnóstico más probable es el de *tumor de células de Hürthle*. Cuando por el contrario se entremezcla una población de este tipo celular con otra de células foliculares convencionales, el diagnóstico debe-

rá inclinarse hacia una lesión folicular, preferentemente un adenoma folicular, o a un nódulo adenomatoso con componente focal de células oxífilas. En estos casos, suelen encontrarse formas de transición entre un tipo celular y otro.

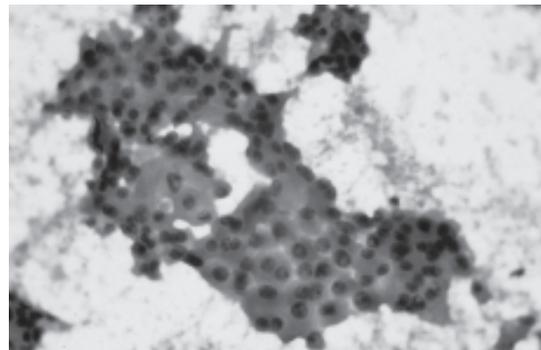


FIGURA 13. PAAF de tumor de células de Hürthle 400x

Cuando se suma un importante componente linfocitario, con agregados linfoides y células centrofoliculares, el patólogo favorecerá el diagnóstico de tiroiditis crónica de Hashimoto.

Desde luego que en todos los casos deberán correlacionarse los hallazgos citológicos con la clínica y otros estudios complementarios.

Respecto al diagnóstico diferencial entre neoplasias benignas y malignas, surge claramente que si la distinción se basa en criterios histológicos puramente arquitecturales (tales como invasión capsular y/o vascular), el método citológico se encontrará con iguales limitaciones que en el caso de los tumores foliculares convencionales⁹.

En líneas generales puede decirse que en los verdaderos tumores de células de Hürthle los extendidos suelen mostrar una población uniforme y pura de células dispuestas en colgajos laxos o en forma suelta, de forma poligonal u ovoide. Los núcleos, como ya se mencionó, son redondeados, ligeramente hipercrómicos, con nucléolos ostensibles, siendo relativamente frecuentes las formas binucleadas. Los citoplasmas presentan el típico aspecto granular y tinte intensamente acidófilo, con márgenes bien definidos.

Los carcinomas son poco frecuentes, presentándose las células en los extendidos dispuestas en colgajos más densos y poblados, de aspecto sincicial. Los nucléolos tienden a ser de mayor volumen y pueden observarse in-

clusiones citoplásmicas intranucleares y, ocasionalmente, cuerpos de psammoma, al igual que en los carcinomas papilares.

Pueden producirse errores diagnósticos falsos negativos al diagnosticar a un verdadero carcinoma de células de Hürthle como un adenoma de Hürthle. El problema es de difícil solución y puede homologarse al que plantean los tumores foliculares convencionales, como se mencionó anteriormente. Hasta el momento, todos los intentos por encontrar elementos que permitan diferenciar entre tumores benignos y malignos desde el plano exclusivamente citológico han resultado inútiles, por lo que la conducta más prudente, a nuestro criterio, es aceptar las limitaciones del método y efectuar informes de "tumor de células de Hürthle".

Por otra parte, es muy apropiado que los patólogos que estudien el material obtenido de la PAAF también intervengan en la biopsia por congelación y en el diagnóstico histopatológico; esto reporta un gran beneficio pues se pueden hacer correlaciones en las distintas instancias del diagnóstico, sin demasiada pérdida de tiempo.

Estudios inmunohistoquímicos para antígeno carcinoembrionario y oncogen p21-ras en el material obtenido de las punciones con aguja fina han intentado diferenciar entre lesiones benignas y malignas, con resultados no concluyentes^{1, 4}.

La enzima tiroperoxidasa (TPO) está presente en todas las células foliculares tiroideas y está alterada inmunológicamente en los cánceres. De Micco está trabajando desde 1993 en esta línea de investigación, utilizando células epiteliales de lesiones de tiroides obtenidas

por PAAF¹⁰. Nosotros también estamos investigando la utilidad de distinguir entre lesiones benignas y malignas con TPO; aún no hemos arribado a resultados definitivos.

En el estudio del ADN algunos autores han visto que los tumores malignos aneuploides tienen un aumento de la recurrencia y también de las metástasis a distancia; sin embargo, es de destacar que algunos adenomas de células de Hürthle también son aneuploides¹.

Otros investigadores pensaron que cuando se encontraba una PAAF informada como "tumor de células de Hürthle" y el nódulo era mayor de 2 cm, podía asociarse con un incremento del riesgo de que ese tumor fuese maligno; esto todavía no ha sido claramente demostrado¹¹.

En nuestra experiencia, de los 70 tumores de Hürthle analizados, sólo 12 no contaron con citología (todos fueron adenomas de Hürthle en la biopsia diferida).

De los que contaban con citología (n=58), en 5 casos el informe citológico reveló que se trataba de carcinomas papilares, en otros 10 de otras lesiones benignas (quistes, tiroiditis crónica, etc.) y 23 lesiones foliculares. La PAAF sólo informó "tumor de células de Hürthle" en 20 casos, no pudiendo distinguir entre tumores benignos y malignos, y tampoco diagnosticó ningún carcinoma de Hürthle, por las limitaciones antes mencionadas. Fue en la biopsia diferida donde se diagnosticaron los ocho carcinomas y los cincuenta adenomas de Hürthle (Fig. 14).

En nuestra casuística de 70 neoplasias de células de Hürthle, ocho cánceres y sesenta y dos adenomas no pudimos hacer diagnóstico definitivo previo al tratamiento quirúrgico.

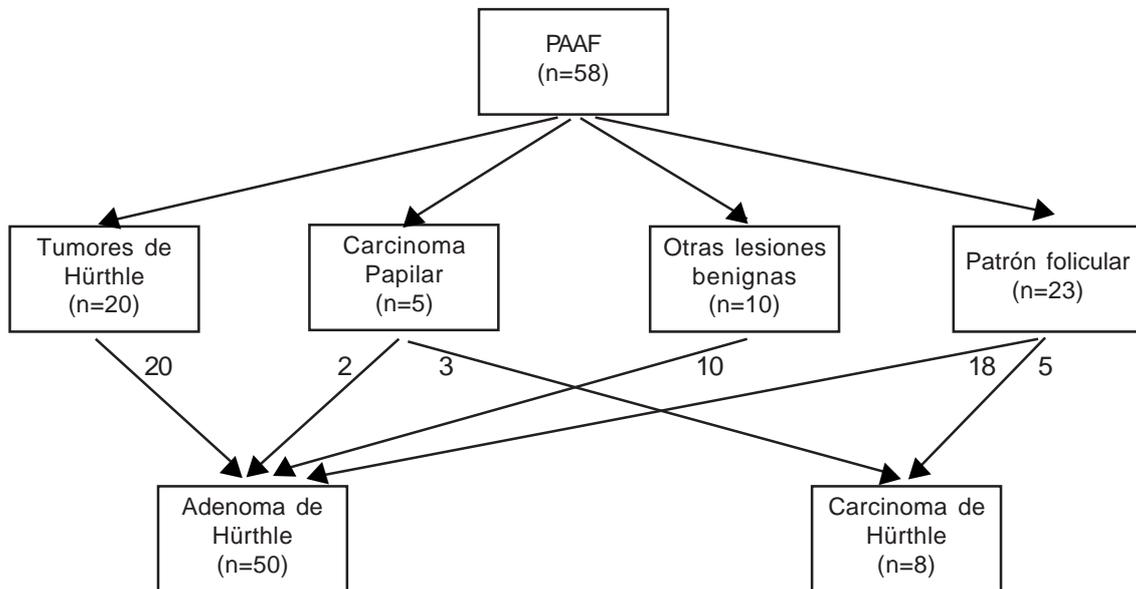


Figura 14. Comparación de los informes de la punción con aguja fina (PAF) con la anatomía patológica definitiva

Bibliografía

- Chen H, Udelsman R : Hürthle cell adenoma and carcinoma. En: Clark O, Duh QY: Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia, W.B. Saunders, 1997; 103-107.
- Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP et al: Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. Cancer; 2000; 89:202-217.
- Carcangiu ML, Bianchi S, Savino D et al: Follicular Hürthle cell tumors of the thyroid gland. Cancer, 1991; 68:1944-1953.
- Johnson TL, Lloyd RV, Burney RB, Thompson NW: Hürthle cell thyroid tumors: An immunohistochemical study. Cancer, 1987; 59:107-112.
- Judkins AR, Roberts SA, Livolsi VA : Utility of immunohistochemistry in the evaluation of necrotic thyroid tumors. Hum Pathol, 1999; 30:1373-1376.
- Arganini M, Behar R, Wu TC, Straus F et al: Hürthle cell tumors: A twenty five-year experience. Surgery, 1986; 100:1108-1114.
- Brunás O, González García M: Diagnóstico intraoperatorio por evaluación citológica. Glánd Tir Paratir, 2001; (7): 2-3.
- Koss L, Woyke S, Olszewski W: Glándula tiroides. En: "Biopsia por aspiración. Interpretación citológica y bases histológicas". Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 1988; 185-211.
- Paseyro de Morelli AM: Diagnóstico citológico en las lesiones nodulares: alcances y limitaciones. En: "Patología Quirúrgica de la Glándula Tiroides". Rosario, UNR Editora, 1997; 65-71.
- Christensen I, Blichert-Toft M, Brandt M et al: Thyroperoxidase (TPO) immunostaining of the solitary cold thyroid nodule. Clin Endocrinol, 2000; 53:161-169.
- Thompson NW, Dunn EL, Batsakis JG et al: Hürthle cell lesions of the thyroid gland. Surg Gynecol Obstet, 1974; 139-555.

Evaluación de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides con rastreos corporales totales (RCT) negativos y niveles elevados de tiroglobulina (Tg)

Fabián Pitoia, Hugo Niepomniszcze

Hospital de Clínicas José de San Martín. Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Glánd Tir Paratir 2005; (14): 16-19

Resumen

La presencia de niveles elevados de Tg luego de la tiroidectomía total y de la ablación de los remanentes normales con radioyodo indica la persistencia o recurrencia de tejido tumoral tiroideo. La administración de dosis terapéuticas de radioyodo a pacientes con niveles elevados de Tg y rastreos corporales totales (RCT) diagnósticos negativos es controvertido. Sin embargo, existe evidencia suficiente que apoya la administración de al menos una dosis elevada de radioyodo para comprobar si la lesión tumoral concentra o no, el yodo radioactivo. En esta revisión de la literatura, consideramos los distintos estudios publicados a favor y en contra de esta última propuesta y remarcamos el papel de otros métodos diagnósticos adicionales para determinar la localización del tejido tiroideo metastático.

Palabras clave: tiroides, cáncer, tiroglobulina, rastreo corporal total

Summary

EVALUATION OF PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER WITH NEGATIVE WHOLE BODY SCANS AND ELEVATED THYROGLOBULIN LEVELS

It is widely accepted that elevated Tg levels alter total thyroidectomy and radioiodine remnant ablation indicates the persistence or recurrence of viable tumor tissue. Treatment of elevated Tg in the presence of negative ^{131}I diagnostic whole body scan (WBS) is still a controversial issue. However, there is enough evidence that at least one high-dose radioiodine therapy should be performed to ascertain whether metastases store iodine or not. Here, we review the literature considering different studies for and against the proposal of radioiodine treatment in this situation and we remark the role of additional diagnostic methodology to determine the thyroid cancer metastatic localization.

Key words: thyroid, cancer, thyroglobuline, whole body scan

Los avances actuales en la metodología para medición de la Tg sérica permiten una mayor detección de enfermedad residual o metastática en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) que presentan RCT con ^{131}I negativos. Pacini y Schlumberger¹ fueron los primeros investigadores en promover la administración de una dosis empírica de ^{131}I para pacientes con RCT negativos y Tg positivas. Por otro lado, Sherman y Gopal² sugirieron tener precaución en la aplicación de estas altas dosis considerando la ausencia de datos que confirmen su eficacia a largo plazo.

Antes de suministrar una dosis terapéutica, se debería descartar que no exista un falso RCT

negativo o que se trate de un falso positivo para la Tg. Esta última situación puede ser originada por la presencia de anticuerpos antitiroglobulina (ATG). Las explicaciones para un RCT falso negativo incluyen: una elevación inadecuada de TSH, una contaminación con yodo estable, presencia de metástasis microscópicas dispersas difíciles de visualizar o desdiferenciación tumoral, de manera tal que el tumor puede producir Tg pero perdió la capacidad de atrapar el radioyodo (menor expresión de NIS).

Cuando estamos frente a un caso de un paciente con un nivel elevado de Tg y RCT negativo, debe evaluarse el contexto clínico, teniendo en cuenta los factores de riesgo y la evidencia de enfermedad metastática determinada por cualquier otra metodología diagnóstica, tal como una RMN o ecografía. Habitualmente en pacientes con antecedentes de un carcinoma diferen-

Recibido para publicación: 18/03/05

Aceptado: 21/06/05

Correspondencia: Fabián Pitoia
fpitoia@intramed.net.ar

ciado de alto riesgo, administramos una dosis terapéutica de I^{131} . Se debería informar a cada paciente con respecto a los beneficios y perjuicios de realizar o no un tratamiento a ciegas y consecuentemente, el mismo paciente debería participar activamente en la decisión. Obviamente, siempre se tratará de evitar la administración de altas dosis de radioyodo cuando existan indicaciones inciertas.

Pineda y col² abogan también por el uso de dosis terapéuticas empíricas en estas situaciones. Estos autores presentaron un estudio con 17 pacientes con CDT que habían recibido una tiroidectomía total y terapia ablativa. Luego del tratamiento con 150-300 mCi de I^{131} , 16/17 pacientes evidenciaron visualización de metástasis en el RCT post- dosis terapéutica. Los niveles de Tg descendieron en el 81% de los pacientes luego de la primera dosis terapéutica (DT) y en el 90 y 100% luego de una segunda o tercera DT, respectivamente. Este estudio pone en evidencia que nuestra conducta terapéutica en pacientes con CDT, la cual realizamos desde el año 2000, evidentemente resulta en beneficios no sólo diagnósticos, sino también terapéuticos.

Sobre la base de su propia experiencia, en 24 pacientes³ y en la revisión de la literatura⁴, Fatourechí y Hay sugirieron que podrían existir dos categorías generales de pacientes: el primer grupo con una alta probabilidad de demostrar captación en un RCT luego de una DT elevada de I^{131} . En general, son pacientes jóvenes con micrometástasis difusas con RCT negativos y otros estudios por imágenes también negativos, pero niveles moderadamente elevados de Tg. El segundo grupo estaría formado por pacientes de mayor edad, con un mayor riesgo y con antecedentes de metástasis conocidas, identificadas por cualquier metodología, que no captan el radioyodo pero todavía liberan Tg. En sus experiencias, este segundo grupo no se beneficiará con una dosis terapéutica, ya que el RCT post DT será también negativo.

La experiencia más útil presentada hasta el momento es la de Pacini⁵ quien comparó el pronóstico en 42 pacientes con RCT negativos y niveles de Tg positivos luego del tratamiento con I^{131} , con el observado en 28 pacientes a los cuales no se les indicó ningún trata-

miento. El promedio de seguimiento fue de 6,7 y 11,9 años, respectivamente. El primer RCT fue positivo en 30/42 pacientes tratados y negativo en 12. Sólo los pacientes con RCT positivos recibieron nuevas DT. Se observó una remisión completa en 10/30 pacientes, una remisión parcial (Tg todavía detectable) en 9/30, y evidencia de persistencia de enfermedad en 11/30 (Tg medible y RCT positivo). Cuando la captación fue positiva en pulmones en el RCT post DT, éstas se resolvieron en 8/9 casos, pero solamente se observó resolución completa en 11/18 casos de lesiones compatibles con metástasis ganglionares cervicales. En los 12 pacientes (de los 42 iniciales) que no recibieron más terapia por presentar RCT negativos luego de la DT, 2 entraron en remisión, 7 presentaron niveles persistentemente elevados de Tg, 2 tuvieron metástasis medias-tinales ganglionares y 1 murió por la enfermedad. Es muy interesante lo que ocurrió en los 28 pacientes que fueron seguidos sin ningún tratamiento: 19/28 (68%) negativizaron los niveles de Tg, 6/28 (21,4%) no cambiaron y sólo 3 (11%) presentaron incremento de los niveles de Tg. Pacini y col concluyeron que la terapia empírica con I^{131} tiene un rol importante en la terapia de las metástasis pulmonares, pero de menor relevancia en los casos de metástasis ganglionares cervicales.

Ante el caso de un paciente con niveles elevados de Tg y RCT negativo, el primer paso sería realizar estudios por imágenes para detectar el sitio de metástasis y así poder plantear otros tratamientos alternativos (cirugía o radiación externa). La RMN y la ecografía suelen emplearse con este propósito como así también el Talio 201 (Tl^{201}) y el Tecnecio 99 hidroximetileno difosfonato (Tc^{99m} HMDP). En un estudio reciente, la sensibilidad de la combinación de estos dos últimos métodos para la detección de metástasis óseas fue del 93,5%⁶.

Carril y col⁷ encontraron que el Tl^{201} demostró una sensibilidad y especificidad más elevada que la del I^{131} para pacientes con enfermedad recurrente o persistente. Las lesiones fueron detectadas en 31 de 116 pacientes con Tl^{201} pero éstas no fueron detectadas con el I^{131} .

En pacientes que han sido ablacionados y no evidencian mayor captación con el I^{131} , es-

tos autores proponen continuar el manejo sin nuevos RCT, y dado que el RCT con T_i^{201} no requiere la suspensión de la terapia de reemplazo tiroidea, proponen sólo el seguimiento con esta modalidad y determinaciones periódicas de Tg.

Otro agente, la 18-Fluorodesoxiglucosa empleado con la Tomografía por Emisión de Positrones (FDG-PET) es captado por los tumores, que habitualmente tienen necesidades metabólicas de glucosa más elevadas que el tejido circundante. El PET ha demostrado ser muy útil en pacientes con RCT negativos y Tg positivos^{8,9}. La mayor sensibilidad se ha observado en pacientes con tumores de rápido crecimiento e indiferenciados.

Grunwald y col¹⁰ compararon el FDG-PET con el T_c^{99} Sestamibi y con el RCT post DT con I^{131} . De 29 estudios realizados, 11/29 demostraron enfermedad detectada sólo por el FDG-PET, 8/29 sólo con el RCT post DT I^{131} y 10/29, con ambos. Cinco sitios fueron detectados por FDG-PET y no por el T_c^{99} Sestamibi.

Un estudio mayor realizado por Schluter y col¹¹ describió 118 Rastros con PET en 64 pacientes con RCT post I^{131} negativos y Tg positiva. Cuarenta y cuatro de los 64 pacientes mostraron resultados positivos con el PET, 34 de los cuales fueron verdaderos positivos, lo que llevó a plantear una conducta terapéutica en 19/34 pacientes (cirugía o radioterapia externa). Estos resultados indican un Valor Predictivo Positivo del PET del 83% pero un Valor Predictivo Negativo de sólo 25%. En 7 pacientes se demostraron demasiados sitios metastáticos por lo que sólo se decidió un tratamiento paliativo, pero para la mayoría de estos casos, estos autores encontraron que el PET fue muy beneficioso para identificar a pacientes que podrían recibir otras alternativas terapéuticas.

En el año 2003 publicamos una experiencia sobre el uso de TSH recombinante (rhTSH) en asociación con T_i^{201} para detección de enfermedad persistente en 5 pacientes con RCT post dosis terapéutica de radioyodo negativos y Tg elevada¹². Un paciente se encontraba libre de enfermedad (control). Todos los pacientes recibieron un RCT basal (sin suspensión de la terapia supresiva hormonal tiroidea) con 6 mCi de T_i^{201} y, entre 30 y 60 días después,

un nuevo RCT luego de la administración de las dos clásicas ampollas de rhTSH. Se obtuvieron imágenes tempranas (entre 20 y 30 minutos) y tardías (a las tres horas). Los RCT basales con T_i^{201} fueron negativos en 3 de los 4 pacientes con evidencia de enfermedad persistente, mientras que el RCT con T_i^{201} luego de la administración de rhTSH ayudó a evidenciar el sitio de enfermedad metastática en los 3 de los 4 casos (1 en ambos pulmones, 1 en SNC y 1 en el cuello).

Las imágenes obtenidas con un centellograma con Octreotide (Octreoscan®) para el seguimiento de pacientes con CDT fueron presentadas en un trabajo por Baudin y col¹². De 25 pacientes con CDT y niveles elevados de Tg, 16/25 tuvieron un RCT con I^{131} negativo, en 12/16 el Octreoscan fue positivo. Por otro lado, Sarlis y col¹³ demostraron una utilidad moderada de esta metodología en 21 pacientes con enfermedad agresiva (detección de enfermedad sólo en 5 casos).

Otra alternativa propuesta, podría ser proceder a una exploración cervical con disección ganglionar en pacientes con carcinoma papilar, aun cuando otros estudios no sean diagnósticos¹⁴.

En conclusión, ¿cómo se debería manejar a este grupo de pacientes con RCT negativos y Tg positiva?

Schlumberger y col propondrían la administración de una dosis terapéutica de radioyodo de 100 mCi en cualquier paciente con niveles de Tg superiores a 10 ng/ml, luego de la suspensión de la levotiroxina y repetir el RCT cada 2 a 5 años mientras los niveles de Tg se encuentren entre 1 y 10 ng/ml. Sin embargo, Wartofsky propone primeramente realizar estudios por imágenes alternativos como vimos previamente para luego tomar una conducta terapéutica. Para el carcinoma papilar con predisposición a las recurrencias locales, este último autor recomienda el uso de ecografía, RMN, T_c^{99} Sestamibi o FDG-PET. Para el carcinoma folicular con tendencia a dar metástasis a distancia (óseas y pulmonares) sugiere el uso de T_c^{99} HMDP o T_i^{201} . La identificación de lesiones aisladas por estos métodos permitiría una intervención terapéutica temprana con cirugía o radioterapia externa.

Bibliografía

1. Pacini F, Lippi F, Formica N, et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J NUCL Med* 1987; 28:1888-91.
2. Pineda JD, Lee T, Ain K et al. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1521-6.
3. Fatourechi V, Hay ID, Javedan H et al. Lack of impact of radioiodine therapy in Tg-positive, diagnostic whole body scan negative patients with follicular cell-derived thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1521-6.
4. Fatourechi V, Hay ID. Treating the patient with differentiated thyroid cancer with thyroglobulin-positive iodine-131 diagnostic scan-negative metastases: including comments on the role of serum thyroglobulin monitoring in tumor surveillance. *Seminars Nucl Med* 2000; 30(2):107-14.
5. Pacini F, Agate L, Elisei R, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic (131)I whole body scan: comparison of patients treated with high (131)I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(9):4092-7.
6. Alam MS, Takeuchi R, Kasagi K, et al. Value of combined technecium-99m hydroxyl methylene diphosphonate and Thallium-201 imaging in detecting bone metastases from thyroid carcinoma. *Thyroid* 1997; 7:705-12.
7. Carril JM, Quirce R, Serrano J, et al. Total body scintigraphy with thallium-201 and iodine-131 in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1997; 38:686-92.
8. Laking Gr, Price PM. Clinical impact of (18) F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative 131-I scanning results after therapy. *J Nucl Med* 2002; 43:1728-9.
9. Muros Ma et al. Utility of fluorine-18-FDG PET in differentiated thyroid carcinoma with negative radioiodine scans and elevated serum thyroglobulin levels. *Amer J Surg* 2000; 179(6):457-61.
10. Grunwald F, Menzel C, Bender H, et al. Comparison of 18FDG-PET with 131-Iodine and 99m-Tc-sestamibi scintigraphy in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 1997; 7:327-35.
11. Schluter B et al. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and elevated thyroglobulin and negative 131-I scan. *J Nucl Med* 2001; 42(1):71-6.
12. Degrossi OJ, García del Río H, Alak M del C. et al. Efecto del estímulo con TSH recombinante en el rastreo corporal con radiotalio en el cáncer diferenciado de tiroides. Informe preliminar. *Rev Arg de Endocrinol y Metab*; 40 (NS): 151.
13. Baudin E, Schlumberger M et al. Octreotide scintigraphy in patients with differentiated thyroid carcinoma: contribution for patients with negative radioiodine scan. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2541-4.
14. Sarlis NJ et al. In-111 DTPA-Octreotide scintigraphy for disease detection in metastatic thyroid cancer. *Clin Nucl Med* 2003; 28:208-17.
15. Alzahrani AS, Raef H, Sultan A, et al. Impacto of cervical lymph node dissection on serum Tg-positive, WBS I-131 negative recurrent/persistent papillary thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2002; 25 (6): 526-31.

Tiroidectomía selectiva utilizando la vía lateral: estudio comparativo

Susana Ros¹, Luis Pérez², Juan Ramón Gómez³, Luis Gómez¹, Ramón Egido⁴, Ángel Pelayo¹

¹Facultativo especialista. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario Arnau de Vilanova.

²Jefe de Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida.

³Facultativo especialista. Servicio de Cirugía General Clínica de Lleida

⁴Facultativo especialista del Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Arnau de Vilanova. Lleida. España

Glánd Tir Paratir 2005; (14): 20-24

Resumen

Objetivos

Demostrar si en las hemitiroidectomías, el abordaje selectivo a un lóbulo tiroideo tiene ventajas frente a la incisión de Kocher.

Material y métodos

Estudio ambispectivo y comparativo en 102 pacientes durante 5 años. Incluye hemitiroidectomías por patología no maligna y bocios de tamaño moderado. Parámetros: tiempos operatorios, tamaño de la herida, débito por drenajes, estancia postoperatoria, complicaciones, y anatomía patológica de la glándula.

Además realizamos una encuesta domiciliaria de respuesta anónima, acerca del grado de satisfacción del resultado cosmético.

Resultados

Las diferencias en el tiempo operatorio no han sido significativas. El débito de los drenajes ha sido inferior utilizando la incisión lateral. La estancia postoperatoria y el número de complicaciones es menor cuando se ha utilizado la vía lateral. El grado de satisfacción se puede considerar equivalente para ambos tipos de incisiones.

Conclusiones

La vía de acceso lateral es una buena opción para la realización de hemitiroidectomías. Es menos agresiva que la incisión transversal, dada la no manipulación del lado opuesto y no precisar de creación de colgajos. No requiere de instrumental específico, puede acortar la estancia postoperatoria y reducir el número de complicaciones. El grado de satisfacción de los pacientes es bueno.

Palabras clave: tiroidectomía, hemitiroidectomía, acceso selectivo, cirugía tiroidea.

Summary

SELECTIVE THYROIDECTOMY USING THE LATERAL ACCESS: A COMPARATIVE STUDY

Objective

We show the advantages using the lateral access in front of the Kocher's incision at the hemithyroidectomies.

Methods

A comparative and ambispective study in 102 patients during a period of five years. It includes hemithyroidectomies for benign pathology and goiters moderate in size.

Parameters: operatory time, wound size, drain debit, postoperative stay, complications and histopathology.

We made a home inquiry too with anonymous answer of the grade of satisfaction about cosmetic results.

Results

The differences with the operatory time have not been significatives. The debit drain has been lesser when using the lateral incision. The postoperative stay and the number of postoperative complications is less when using the lateral incision. The grade of satisfaction is equivalent for both incisions.

Conclusions

The lateral access is a good option to made hemithyroidectomies. Is lesser aggressive than the transversal access because we avoid the other side manipulation and we don't create skin flaps. It don't need specific

instrumental, can reduce the postoperative stay and the number of complications. The patients grade of satisfaction is good.

Key words: thyroidectomy, hemithyroidectomy, selective access, thyroid surgery.

Recibido para publicación: 04/05/05

Aceptado: 29/06/05

Correspondencia: Susana Ros López

Plaza dels Pagesos Nº 11, 8º-3º - 25003 - Lleida. España

jrros@menta.net

Introducción

La tiroidectomía es una técnica quirúrgica que hasta comienzos del siglo XX no fue realizada con éxito y seguridad. Desde entonces, la vía de acceso se estandarizó, siendo aún hoy habitual la realización de la incisión de Kocher.

Proponemos una vía alternativa de acceso, menos invasiva para la realización de hemitiroidectomías: la vía lateral. Para probar que su ejecución es comparable, y que además tiene ventajas frente a la incisión de Kocher hemos hecho un estudio comparativo.

Material y métodos

Se ha desarrollado un estudio clínico ambispectivo en 102 pacientes del Hospital Universitario Arnau de Vilanova a los cuales se les practicó hemitiroidectomías con un diagnóstico preoperatorio que descartase la malignidad.

Población de estudio

La población de estudio han sido pacientes a los que se les ha realizado hemitiroidectomía por patología benigna tiroidea unilobar en el Servicio de Cirugía del Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida. Se han seleccionado grupos homogéneos en cuanto a edad, sexo e indicación quirúrgica. Hemos comparado dos grupos homogéneos dependiendo del tipo de incisión utilizada: la incisión de Kocher (IK) (n=52) y la incisión lateral (IL) (n=50).

El período de estudio recogido ha sido de 5 años en total.

Los criterios de inclusión que se reflejan en la tabla 1, fueron de nódulo tiroideo o bocio nodular afectando a un solo lóbulo tiroideo, grado I según la clasificación de la OMS de 1992¹. No debían de presentar ni criterios clínicos de malignidad ni histología claramente maligna, aunque se incluyeron la proliferación de células de Hürthle y foliculares. No se incluyeron los bocios difusos. Para la inclusión de bocios endotorácicos se tuvo en cuenta únicamente la extensión subesternal menor de un 30% del total de la glándula. Se excluyeron los pacientes con irradiación cervical previa, o cirugía previa cervical a excepción de tiroidectomía iterativa habiendo utilizado la IL previamente. Así, de los 102 pacientes de la muestra uno fue una reintervención.

Tabla 1. Criterios de inclusión

-
- Historia clínica y exploración no sugestivas de malignidad.
 - Bocios nodulares afectando a un solo lóbulo tiroideo según ecografía
 - Motivos estéticos
 - Histopatología no maligna o PAAF no concluyente.
 - Cancerofobia
 - Bocios grado 1. Menos de un 30% endotorácicos.
 - Tiroidectomía iterativa con utilización previa de la vía lateral.
-

A todos los pacientes se les realizó ecografía preoperatoria y PAAF. En el caso de hiperfunción, también gammagrafía.

El equipo quirúrgico fue el mismo en todos los casos.

Se estudiaron diversos parámetros como la medida de la incisión, tiempo de intervención, morbilidad postoperatoria, estancia postoperatoria, análisis histológico de las piezas extirpadas, débito por los drenajes y utilización de los mismos, etc. Para finalizar, se envió una encuesta anónima a los postoperados (incluye un período de seis meses a cinco años), sobre el grado de satisfacción del resultado cosmético.

Las encuestas eran de escala de respuesta verbal, con cinco opciones: 1, muy descontenta; 2, descontenta; 3, no muy satisfecha; 4, satisfecha y 5, muy satisfecha.

Se han utilizado los siguientes métodos estadísticos: para las comparaciones de ambos grupos de variables cuantitativas se utilizó la t de Student y para las variables cualitativas se utilizó la prueba de chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher. Para las variables no cualitativas utilizamos pruebas no paramétricas. El estudio estadístico se ha efectuado con el programa SPSS 7.5 para Windows.

Técnica quirúrgica

La posición del paciente en la mesa es la habitual: semiquebrada de Kocher, pero con la cabeza ladeada hacia el lado contrario al patológico en el caso de la incisión lateral.

La IK de cervicotomía anterior transversa no se describe por ser la usual.

La IL se realiza por fuera de la articulación

medial de la clavícula, ligeramente hacia arriba para cruzar el borde interno del músculo ECM (esternocleidomastoideo), por el hueco supraclavicular, coincidiendo con un pliegue cutáneo.

La piel es seccionada hasta el plano muscular pretiroideo separando entonces sus fibras, sin realizar colgajos. Así se expone el borde lateral del lóbulo tiroideo a intervenir. El campo quirúrgico linda externamente con el músculo ECM (Fig.1).



Figura 1. Campo operatorio mostrando el lóbulo tiroideo extirpado y la incisión practicada. Nótense los pliegues cutáneos adyacentes.

Tras la exposición del tiroides, la técnica quirúrgica es la tradicional, con la identificación sistemática del nervio recurrente y de las paratiroides. La intervención consiste en lobectomía más istmectomía y exéresis de la pirámide. El cierre se realiza mediante aproximación de los músculos, sutura del platisma con monofilamento absorbible a corto plazo 4/0 (caprosyn®)

y la piel con puntos sueltos de sutura monofilamento irreabsorbible de 3/0.

Habitualmente dejamos un drenaje aspirativo tipo redon nº 8 en el lecho quirúrgico que se retira a las 24 horas. En la IK, debido a la creación de colgajos, añadimos otro redon subplatismático.

Resultados

La distribución por sexos fue de 88 mujeres y 14 hombres en total; en el grupo de la IK hubieron 44 mujeres y 8 hombres y en el de la IL 44 mujeres y 6 hombres. La edad media de los pacientes del grupo de la IK ha sido de 49,04 y la de los de IL de 44,22, sin que hubiera diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad sexo y tiempo operatorio.

En cuanto al tamaño, en la IL la media fue de $5,4 \pm 2,2$ cm y en la IK fue de $9,9 \pm 2,6$ cm, aunque en los últimos casos utilizando la IL la tendencia fue a disminuir el tamaño.

Existieron diferencias estadísticamente significativas en el débito total de los drenajes que resultó ser más cuantioso en la incisión de Kocher ($43,27 \pm 6,8$ cc frente a $33,8 \pm 6,3$ cc).

La morbilidad postoperatoria también fue mayor para la incisión de Kocher, registrándose una ausencia de complicaciones de un 73,1%, mientras que para la lateral fue de un 96%, con una diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0,01$. La mayor parte fueron complicaciones generales como disnea, catarro de vías altas, atelectasia y ACxFA, pero también se registraron tres casos de hematoma no asfíctico en el grupo del Kocher frente a uno en el grupo de la lateral, sin que se precisara reintervención en ninguno de ellos. Se ha dado un caso de cicatriz hipertrófica en el caso del Kocher pero ninguno en el de la lateral. No se detectaron anomalías en la fonación, estando valorada ésta de forma subjetiva por los cirujanos en los días 1, 6 y 15 postoperatorios.

La estancia postoperatoria fue más corta cuando se empleó la vía lateral, siendo de un día en un 70% de los pacientes, mientras que con la incisión de Kocher predominaron los dos días (65,9%).

Respecto a la Anatomía Patológica, en ambos grupos la mayor parte fueron hiperplasias nodulares, encontrándose cinco carcinomas papilares.

En la encuesta para el grado de satisfacción no se hallaron diferencias entre los dos grupos, estando satisfechos o muy satisfechos la mayor parte de la población.

Discusión

La tendencia actual en Cirugía a minimizar la agresión unida a la búsqueda de nuevos accesos para mejorar la estética, nos plantea el abordaje selectivo a un lóbulo tiroideo.

Dado que la utilización de la IL para la intervención de hemitiroidectomías supone una menor agresión quirúrgica, tal y como nos demostró un estudio experimental previo realizado por nuestro grupo², dedujimos que, además, si fuera necesaria una reintervención, por tiroidectomía iterativa, la IL podría ser de elección.

Para las hemitiroidectomías el acceso con la IL, crea mínimo trauma al seguir las vainas fibrosas del cuello, respetando su contenido. También cumple los requisitos estéticos y puede tener ventajas a la hora de realizar una reintervención para completar la tiroidectomía.

El tema de mejorar las incisiones en cirugía cervical, en el sentido de acortar su longitud u ocultarlas es muy actual, como lo demuestran publicaciones recientes^{3,4,5}.

La IL no se trata de una innovación por sí misma, ya que es utilizada en otros tipos de intervenciones quirúrgicas: esófago cervical, quistes branquiales, cirugía oncológica cervical (carcinoma de laringe, linfadenectomías cervicales) y cirugía carotídea, si bien la incisión cutánea puede diferir en éstas.

El abordaje lateral para la cirugía de las glándulas tiroideas y paratiroideas es defendido por varios autores, fundamentalmente en reintervenciones^{6, 7}. También tal y como lo describimos o con pequeñas modificaciones se está utilizando para la cirugía de las glándulas paratiroideas⁸ y en la cirugía mínimamente invasiva (cervicoscopia)⁹, aunque este último acceso no esté ausente de complicaciones^{10,11}.

Creemos que para la patología benigna confinada a un solo lóbulo tiroideo, la aplicación de un acceso selectivo puede ser preferible.

Revisando la bibliografía actual encontramos trabajos que nos describen una aproximación a la glándula mediante abordaje lateral, como el descrito por Viaggio y cols¹², Pelizzo y cols¹³

o Stevens y cols¹⁴, pero la incisión utilizada es la clásica en corbata de Kocher, transversal y después de la disección de colgajos se hace el abordaje a la glándula a través de una incisión longitudinal sobre la vaina anterior del esternocleidomastoideo.

Los inconvenientes de la vía transversal son que hay que practicar disección de colgajos (con un tiempo operatorio adicional), posibilidad de edemas del colgajo superior o seromas; asimismo las cicatrices anteriores medias, aunque sean de pequeño tamaño, son perfectamente visibles y pueden crear adherencias que se evidencian más con los movimientos de deglución¹⁵. En las reintervenciones nos hallamos un plano fibrótico y adherencias⁷, sobre todo del plano anterior que recubre a la glándula, por lo que hay algunos autores que promulgan el acceso lateral a la glándula, una vez iniciada la intervención con la incisión transversal. Los fenómenos cicatriciales en los planos subyacentes a la incisión empleada, en el caso de una incisión lateral, no afectarían al lóbulo restante. Una cirugía tiroidea ulterior podría realizarse libre de adherencias.

La vía de acceso lateral ofrece una exposición del campo operatorio equivalente al acceso transversal, siendo el acceso a la vena tiroidea media y arteria tiroidea inferior más precoz, con exposición similar del nervio recurrente laríngeo. Es aconsejable tener una buena exposición de estas estructuras para evitar su lesión^{16,17}. Por otra parte en los cuellos cortos, creemos que con el acceso lateral se depende menos de la distancia mandíbuloesternal, que para el acceso clásico.

La vía lateral nos proporciona un buen aspecto estético, como lo demuestra la encuesta realizada, porque la incisión se sitúa en una piel flexible y móvil, paralela a los pliegues de las líneas de la piel, ocultada por los bordes prominentes del hueso clavicular, con una cicatriz poco visible y más ocultable con la ropa habitual¹⁸.

Respecto a la cervicoscopia o cirugía del tiroideo vídeo asistida, creemos que se deben de seleccionar mucho a los pacientes, con volúmenes tiroideos muy pequeños, para así poder extraer las piezas a través de las incisiones practicadas. Otros inconvenientes, tanto para

la cervicoscopia como para la cirugía vídeo asistida¹⁹, son el incremento del tiempo operatorio, la necesidad de material específico, así como la de un equipo quirúrgico superespecializado para su realización, cosa que no ocurre con el acceso que proponemos en este trabajo²⁰.

Referente al grado de satisfacción los pacientes se mostraron satisfechos o muy satisfechos en la mayoría de los casos, sin que hubieran diferencias estadísticamente significativas, aunque nosotros pensamos que una cicatriz lateral siempre será menos visible que una central, y dada la situación, más fácilmente ocultable o disimulable por las vestiduras (Fig. 2).



Figura 2. Resultado estético de la cicatriz resultante tras la IL. Queda parcialmente oculta por el hueco supraclavicular.

Bibliografía

1. WHO/UNICEF/ICCIDD. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization (document WHO/ NUT/ 94.6). Geneva: World Health Organization, 1994.
2. Ros S, Pérez I, Gómez JR, Gómez L, Egido R, Pelayo A. Estudio de la respuesta tisular post hemitiroidectomía según la vía de acceso empleada. *Gland Tir Paratir* 2004; (13):15-19.
3. Ohgami M, Ishii S, Arisawa Y, Ohmori T, Noga K, Furukawa T, Kitajima M. Scarless endoscopic thyroidectomy: breast approach for better cosmetic results. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2000; 10:1-4.
4. Ikeda Y, Takami H, Sasaki Y, Kan S, Niimi M. Endoscopic Neck Surgery by the axillary approach. *J Am Coll Surg* 2000; 191:336-340.
5. Yamashita H, Watanabe S, Koike E, Ohshima A, Uchino S, Kuroki S, Tanaka M, Noguchi S. Video-assisted thyroid lobectomy through a small wound in the submandibular area. *Am J Surg* 2002 Mar; 183(3):286-9.
6. Zografos GC, Androulakis G. Completion thyroidectomy via the "retrograde access". *J Surg Onc* 1996; 61:311-312.
7. Chao TC, Jeng LB, Lin JD, Chen MF. Reoperative thyroid surgery. *World J Surg* 1997; 21:644-647.
8. Chaffanjon PCJ, Brichon PY, Sarrazin R. Bilateral Oblique approach to parathyroid glands. *Ann Surg* 2000; 231:25-30.
9. Henry JF, Defechereux T, Gramatica L, De Boissezon C. Parathyroïdectomie vidéo-assistée par abord latéro-cervical. *Ann Chir* 1999; 53:302-306.
10. Gottlieb A, Sprung J, Zheng XM, Gagner M. Massive subcutaneous emphysema and severe hypercarbia in a patient during endoscopic transcervical parathyroidectomy using carbon dioxide insufflation. *Anesth Analg* 1997; 84:1154-1156.
11. Pandey CK, Singh N, Goyal P, Agarwal A. Tracheal injury during endoscopic hemithyroidectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2001; 11:43-6.
12. Viaggio JL, Chikiar A, Sas M, Obedman M. Abordaje lateral a la glándula tiroidea. *Prensa Médica Argentina* 1966; 53(38):2100-2102.
13. Pelizzo MR, Toniato A y Briguglio E. Acceso laterale in chirurgia tiroidea. *Tecnica e indicazioni. Minerva Chirurgica* 1993; 48:189-91.
14. Stevens JC. Lateral approach for exploration of the parathyroid gland. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 148: 431-432.
15. Henry JF, Iacobone M, Mirallie E, Deveze A, Pili S. Indications and results of video-assisted parathyroidectomy by a lateral approach in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2001; 130:999-1004.
16. Martensson H, Terins J. Recurrent laryngeal palsy in thyroid surgery related operations and nerves at risk. *Arch Surg*. 1985; 120:475-477.
17. Sitges-Serra A, Sancho J. *Cirugía Endocrina*. Madrid: Ed. Aran, 1999.
18. Borges AF. Cicatrices inestéticas. Prevención y tratamiento. Barcelona: Ed. Labor, 1977:115-122.
19. Miccoli P, Minuto MN, Barellini L, Galleri D, Massi M, D'Agostino J, Materazzi G, Berti P. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: techniques and results over 4 years of experience (1999-2002). *Ann Ital Chir*. 2004; 75(1):47-51.
20. Chowbey PK, Mann V, Khullar R, Sharma A, Baijal M, Vashistha A. Endoscopic neck surgery: expanding horizons. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 1999; 9:397-400.

Hiperparatiroidismo secundario y su evolución post-trasplante renal

Liliana M. Obregón, Marcelo F. Taylor, Hugo Petrone, Marcelo Barán, María E. Menna
CRAI-SUR CUCAIBA. La Plata (Buenos Aires), Argentina

Glánd Tir Paratir 2005; (14): 25-28

Resumen

Introducción: El hiperparatiroidismo secundario (HPTS) es una patología altamente prevalente en la población con insuficiencia renal crónica terminal, asociada con una alta tasa de morbilidad y mortalidad. Un trasplante renal exitoso corrige las causas fisiopatológicas que lo originan.

Materiales y métodos: Realizamos un análisis retrospectivo de los pacientes trasplantados en nuestra unidad entre octubre de 1996 y octubre de 2004. Consideramos los valores de parathormona (PTH) obtenidos de rutina al momento del implante (PTH0), observando la evolución de los pacientes con HPT al mes 6 (PTH6) y al año (PTH12). Tomamos en cuenta los valores establecidos por las normas de la National Kidney Foundation norteamericana (Kidney Diseases Outcome Quality Initiative, K/DOQI).

Resultados: Sobre 194 individuos trasplantados, obtuvimos dosaje de PTH0 en 126 de ellos; 72 (57,14%) presentaban HPT al momento del implante; 17 (23,6%) persistieron con HPT al mes 6, de los cuales 4 (23,55%) normalizaron PTH al año, 3 (17,64%) requirieron paratiroidectomía, 2 (11,76%) redujeron PTH en más del 50% y 5 (29,41%) persistieron con HPT al año. Tres pacientes (17,64%) no habían cumplido el año de trasplante al momento del corte.

Conclusiones: El HPTS es una patología frecuente entre la población insuficiente renal crónica terminal, que revierte con un injerto renal funcionando en el 60% de los casos a los 6 meses, y hasta en el 70% de los pacientes al año.

Palabra Clave: hiperparatiroidismo secundario, parathormona, trasplante renal, insuficiencia renal crónica

Abstract

SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM: EVOLUTION FOLLOWING RENAL TRANSPLANT

Introduction: Secondary Hyperparathyroidism (SHPT) is a highly prevalent disease among patients with end-stage renal failure, and is associated with a high morbidity and mortality. A functioning kidney transplant reverts the physiopathological background.

Materials and methods: a retrospective study of the patients transplanted between October 1996 and October 2004 was done. We considered parathormone (PTH) values obtained as a routine at the moment of the transplant (PTH0), observing the patients' PTH evolution 6 and 12 months later (PTH6 and PTH12, respectively). We also took in account the values established by the National Kidney Foundation, USA (Kidney Diseases Outcome Quality Initiative, K/DOQI).

Results: Out of 194 transplanted individuals, we obtained PTH0 in 126, 72 of them (57.14%) had SHPT when the transplant was carried out. Seventeen (23.6%) remained with SHPT at the 6th month, 4 of them normalized 6 months later (23.55%), 3 (17.64%) required parathyroidectomy, 2 (11.76%) reduced PTH to less than a half and 5 (29.41%) remained with parathyroid hyperfunction.

Conclusion: SHPT is a frequent disease among end-stage renal failure population, which can be reverted with a functioning renal graft in 60% of the cases at 6 months, and in 70% of patients within a year.

Key words: Secondary hyperparathyroidism, Parathormone, Kidney transplantation, Chronic renal failure.

Introducción

Osteodistrofia renal es el término con el cual se identifica ampliamente la patología ósea del enfermo renal crónico y engloba diferentes entidades desde las enfermedades óseas de bajo recambio (osteomalacia, amiloidosis, enferme-

Recibido para publicación: 05/04/05

Aceptado: 02/08/05

Correspondencia: Calle 45 N° 473 Piso 14, Dto. A,
La Plata, CP 1900, Provincia de Buenos Aires.

TE: 0221-154953547

lilianamo@gmail.com

dad por depósito de aluminio, etc.), hasta las denominadas de alto recambio (osteítis fibrosa quística del hiperparatiroidismo)¹.

El hiperparatiroidismo secundario (HPTS) es una entidad altamente prevalente en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, y está asociado con una alta morbimortalidad y disminución en la calidad de vida^{2,3}. Las interacciones presentes en este síndrome se relacionan tanto con la afección ósea⁴⁻⁷ como con la patología cardiovascular que conlleva (calcificaciones valvulares, arteriales, disfunción miocárdica, hipertrofia ventricular izquierda⁸⁻¹²).

El trasplante renal funcionante se correlaciona con la disminución en los niveles de fósforo sérico (asociado con la eliminación renal del mismo), incremento en los niveles de 1,25 dihidroxicolecalciferol, incremento en la absorción intestinal de calcio, mejoría de la acidosis metabólica, todos factores estimulantes de la secreción de PTH¹³ resultando en una reducción de sus niveles séricos. Valores persistentemente elevados son sugestivos de autonomía de las glándulas paratiroides, es decir HPT terciario^{14,15}. Este hiperparatiroidismo se vincula con frecuencia a una reducida densidad de receptores de calcitriol^{16,17} o bien a un desplazamiento del *set-point* del calcio hacia mayores niveles de calcemia¹⁸.

Objetivos

Determinar la prevalencia de HPT secundario en una muestra de pacientes que ingresan en nuestra unidad para someterse a trasplante renal y observar la evolución del mismo durante el primer año del implante funcionante.

Materiales y Métodos

Realizamos un análisis retrospectivo, observacional de casos y controles de los pacientes trasplantados en nuestra unidad desde octubre de 1996 hasta octubre de 2004. Cabe destacar que recibimos pacientes de gran parte de la Provincia de Buenos Aires, provenientes de diferentes centros de diálisis, tanto públicos como privados, seleccionando aquellos aptos para trasplante, configurando una muestra sesgada y no representativa de la población en diálisis.

Consideramos aquellos pacientes con do-

saje de PTH obtenido dentro de las 24 horas de realizado el trasplante renal (PTH0), medición que se realiza en forma protocolizada en todos nuestros receptores.

La PTH se midió por método IRMA, molécula intacta, Laboratorios DPC (valor normal 10–65 pg/ml). Observamos la evolución de quienes presentaron HPT definido según las normas K/DOQI¹⁹ utilizadas en la población renal crónica terminal como un valor de PTH superior a tres veces el valor máximo normal (195 pg/ml). En ellos se reiteró la determinación de PTH a los seis (PTH6) y a los doce meses (PTH12) del trasplante renal.

Se realizó análisis estadístico mediante test t de Student para variables paramétricas y de chi cuadrado para las no paramétricas.

Resultados

Sobre un total de 194 pacientes trasplantados en el período mencionado, se disponía de PTH0 en 126 de ellos, 72 de los cuales (57,14%) presentaba HPT. Al realizar el análisis estadístico de las diferentes variables, encontramos una relación estadísticamente significativa para el sexo masculino ($p < 0,05$) y mayor tiempo en diálisis calculado en meses ($p < 0,01$). No se hallaron diferencias respecto de edad al momento del trasplante y origen del donante (vivo/cadáverico). Las características de las poblaciones con HPT y sin HPT se describen en la Tabla 1.

Un 38,8% de los pacientes carecía de dosaje de PTH al sexto mes del trasplante. Sobre aquellos de los que sí se disponía de PTH6 ($n = 44$), el 38,63% (17 pacientes) persistió con HPT, mientras que en el 61,36% de los casos, los valores de PTH6 normalizaron.

En el subgrupo con PTH6 elevada, al año observamos normalización en el 23,52%, se paratiroidectomizó un 17,64% (3 pacientes, 4 paratiroidectomías), un 11,76% redujo la PTH en más del 50% y un 29,41% persistió con HPT (Gráfico 1). La anatomía patológica de todos los pacientes paratiroidectomizados se describe en la Tabla 2.

Conclusiones

Aproximadamente un 60% de los pacientes trasplantados renales en nuestra unidad se halla hiperparatiroideo al momento del implante.

Teniendo en cuenta que se trata de una población heterogénea pero seleccionada, la prevalencia en diálisis es probablemente mayor. En nuestro estudio el mayor tiempo en diálisis así como el sexo masculino se correlacionaron con mayor frecuencia de hiperparatiroidismo.

Sobre esta muestra, a los seis meses de un trasplante renal funcionante, se obtiene una normalización de la función paratiroidea en un 60%, dato comparable con las estadísticas internacionales^{15, 20}. Existe un porcentaje adicional pequeño de pacientes que persistiendo hiperparatiroideo a los seis meses, normaliza sus valores al año del implante y otro pequeño grupo que a pesar de no haber normalizado los valores al año, presenta una significativa reducción en los niveles de PTH. Estos individuos son los que responden más lentamente a la norma-

lización metabólica. Nos queda por analizar si en estos subgrupos de pacientes existe una correlación entre nivel de función renal y respuesta más lenta al descenso de la PTH.

El hiperparatiroidismo en los portadores de insuficiencia renal crónica terminal no sólo se asocia con patología osteoarticular, sino que se ha demostrado claramente una alta correlación con patología cardiovascular (calcificaciones de los grandes vasos, calcificaciones valvulares), principal causa de muerte en esta población⁶⁻⁹. También se relaciona con calcificaciones corneales y disminución de la visión¹¹, calcificaciones de partes blandas (articulares y periarticulares)¹, calcifilaxis¹, etc. Estas son otras razones que nos movilizan a un adecuado control de la patología paratiroidea en la etapa dialítica.

Gráfico 1. Evolución del HPT secundario en el primer año del Trasplante Renal

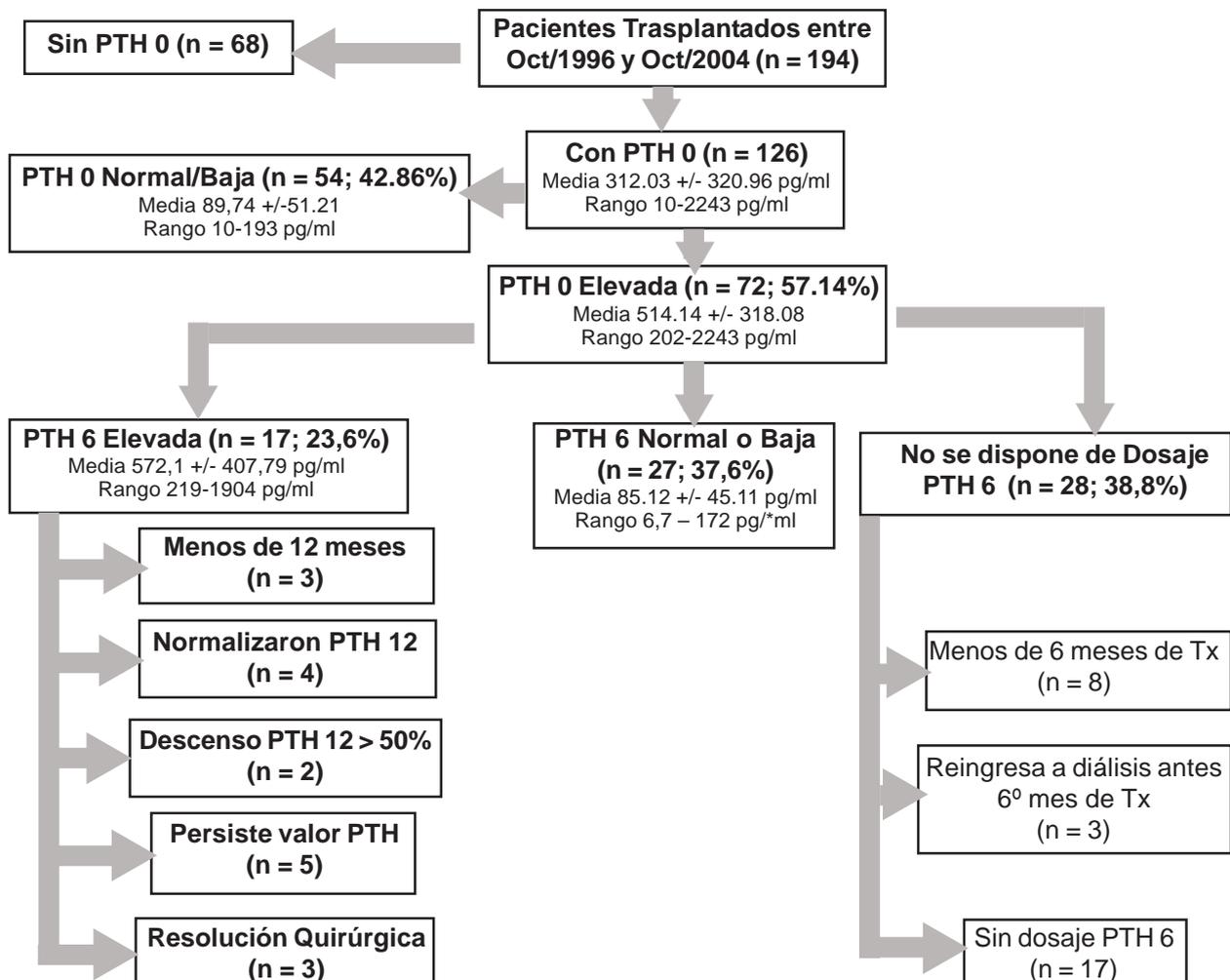


Tabla 1. Características de la población según PTH al momento del implante

	<i>PTH elevada</i>	<i>PTH Normal/Baja</i>	<i>p</i>
Sexo M/F	42/35	40/13	<0,05
Edad (promedio)	42,91	41,17	NS
Tiempo en diálisis (meses promedio)	65,68	46,62	<0,01
Tipo de donante (cadavérico/vivo)	66/11	42/11	NS

Tabla 2. Histología de las glándulas paratiroides resecadas

	<i>n</i>	<i>%</i>
Hiperplasia Nodular/Adenoma	2	28,57
Hiperplasia Difusa	4	57,14
Carcinoma	1	14,28
Totales	7 *	100

* **Nota:** 7 paratiroidectomías post-trasplante renal en 6 pacientes hasta el 31 de octubre de 2004 (un paciente reoperado). Cuatro paratiroidectomías en tres pacientes fueron realizadas antes del año del implante, las restantes en pacientes que persistieron HPT luego del año.

Bibliografía

1. Valderrábano F, Llach F: Insuficiencia Renal Crónica. Madrid, Ediciones Norma, 1997.
2. Qunibi NY. Consequences of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int*, 2004; Suppl 90(Suppl): 58-72.
3. Rao DS, Phillips ER, Talpos GB. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; (89):5415-22.
4. Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, et al: Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis*, 1999; (33):287-293.
5. Bruce DG, St John A, Nicklason F, et al: Secondary hyperparathyroidism in patients from Western Australia with hip fracture: Relationship to type of hip fracture, renal function, and vitamin D deficiency. *J Am Geriatr Soc*, 1999; (47):354-359.
6. Hruska KA, Teitelbaum SL: Renal Osteodystrophy. *N Engl J Med*, 1995; (333):166-174.
7. Schober HC, Han ZH, Foldes AJ, et al: Mineralized bone loss at different sites in dialysis patients: Implications for prevention. *J Am Soc Nephrol*, 1998; (9):1225-1233.
8. Block GA; Hulbert-Shearon TE, Levi NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis*, 1998; (31):601-617.
9. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*, 2000; (342):1478-1483.
10. Chow KM, Szeto CC, Kum LC, Kwan BC, Fung TM, Wong TY, Leung CB, Li PK. Improved health-related quality of life and left ventricular hypertrophy among dialysis patients treated with parathyroidectomy. *J Nephrol*, 2003; (16):878-885.
11. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*, 1998; (32)(Suppl 3):S112-S119.
12. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al: Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: A link between ESRD and cardiovascular disease? *Am Coll Cardiol* Feb 20; 39 (4):695-701, 2002.
13. Bonarek H, Merville P, Bonarek M et al: Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation. *Kidney Int*, 1999; (56):642-649.
14. Cundy T, Kanis JA, Heynen G et al. Bone loss in long term renal transplantation: histopathology and densitometry analysis. *Kidney Int*, 1983; (55):2021-2029.
15. Messa PG, Sindici C, Cannella G et al: Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int*, 1998; (54):1704-1713.
16. Korkor A. Reduced binding of [H₃]1,25-dihydroxivitamin D₃ in the parathyroid glands of patients with renal failure. *N Engl J Med*, 1997; (316):1573-1577.
17. Drueke TB, Lacour B, Touam Met al. Acute oral calcium load decreases parathyroid secretion and suppresses tubular phosphate loss in long term renal transplant recipients. *Am J Nephrol*, 1995 (15):238-244.
18. Kifor O, Moore FD, Wang P et al. Reduced immunostaining for the extracellular Ca⁺⁺ sensing receptor in primary uremic hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986; (81):1598-1606.
19. Eknoyan G, Levin A, Levin NW. Bone Metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2003; (42)(Supl 4):617-622.
20. McCarron DA, Muther RS, Lenfesty B, Bennet WM. Parathyroid function in persistent hyperparathyroidism: relationship to gland size. *Kidney Int*, 1982; (22):662-670.

Riedel's thyroiditis: treatment with raloxifene

Hugo Niepomniszczce, Analía B. Pignatta, Adriana G. Díaz, Analía Safenraiter, Boris Elsner, Oscar D. Bruno

Division of Endocrinology and Department of Pathology, Hospital de Clínicas "José de San Martín", University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Glánd Tir Paratir 2005; (14): 29-34

Summary

We report a case of Riedel's thyroiditis (RT) and its response to raloxifene and glucocorticoids. A hypothyroid woman, under T4 treatment, developed spontaneously a 10 x 8 cm painful mass in the anterior lateral neck, infiltrating adjacent muscle and soft tissues. Surgical attempt was unsuccessful. Biopsy revealed RT. Despite 12 mg/day prednisone, CT showed tumor growth extending to the left side. Tamoxifen 40 mg/day was added. After 6 months there was a reduction in tumor size and significant amelioration of symptoms. Since gynecological ultrasound disclosed endometrial hyperplasia, tamoxifen was switched to raloxifene 240 mg/day. During the following 6 months, the patient remained asymptomatic and CT showed a great reduction (72%) in the mass, allowing decrease steroid dose. However, she stopped raloxifene on her own. One month later appeared a 2-cm painful nodule in the right lobe. With restoration of raloxifene the pain ameliorated but the nodule remained unchanged. Raloxifene could act as a modulator of the transforming growth factor, and therefore an inhibitor of fibroblastic proliferation. This is the first report on the use of raloxifene as therapy for RT. We propose its use given the excellent results in our case and to prevent the side effects of tamoxifen.

Key words: Riedel's thyroiditis, raloxifene, fibrosis, TGF

Resumen

TIROIDITIS DE RIEDEL: TRATAMIENTO CON RALOXIFENO

Presentamos un caso de Tiroiditis de Riedel y su respuesta al raloxifeno y corticoides. Una mujer hipotiroidea que, bajo tratamiento con T4, desarrolló espontáneamente una tumoración dolorosa en la región anterolateral derecha del cuello, que infiltraba músculo y tejidos blandos adyacentes. La excéresis quirúrgica fue imposible. La biopsia reveló Tiroiditis de Riedel. La masa se extendió hacia el lado izquierdo a pesar de 12 mg/d de prednisona. Tamoxifeno 40 mg/día fue adicionado. Seis meses después disminuyó el tamaño tumoral y mejoraron los síntomas. Una ecografía ginecológica reveló hiperplasia endometrial y tamoxifeno fue cambiado por raloxifeno 240 mg/día. Durante los 6 meses siguientes, ella permaneció asintomática y la TAC mostró franca reducción (72%) del tumor, permitiendo reducir la dosis de corticoides. Ella suspendió el raloxifeno por cuenta propia. Un mes después apareció un nódulo de 2 cm doloroso en el lóbulo derecho. Al reinstaurar el raloxifeno el dolor mejoró sin modificación del nódulo. Raloxifeno podría actuar como un modulador del factor de crecimiento transformante beta (TGF), e inhibir la proliferación fibroblástica. Este es el primer reporte del uso del raloxifeno en Tiroiditis de Riedel. Nosotros proponemos su uso dado el excelente resultado obtenido y para prevenir los efectos adversos del tamoxifeno.

Palabras claves: Tiroiditis de Riedel, raloxifeno, fibrosis, TGF

Introduction

Riedel's thyroiditis (RT) is a rare chronic inflammatory disease of the thyroid gland, characterized by an invasive dense fibrosis that tends to progress and destroy the gland. It may

involve adjacent structures in the neck causing symptoms such as airway obstruction, dysphagia, recurrent laryngeal nerve paralysis, hypothyroidism and hypoparathyroidism. The etiology is unknown, and the disorder is frequently associated with manifestations of extracervical fibrosis, which may occur in the mediastinum, the retroperitoneum, the biliary tract, parathyroid, lacrimal and parotid glands. The characteristic histological pattern is an infiltrate of eosinophils and mononuclear cells, such as activated T lym-

Recibido para publicación: 21/05/05

Aceptado: 29/07/05

Correspondencia: Hugo Niepomniszczce

Av. Forest 335, Apt.3-B,

(1427) Buenos Aires.

FAX: (54) 11-4555-0472

hniepom@elsitio.net

phocytes, macrophages, and aggregates of B lymphocytes, between dense fibrous bands¹⁻⁴. Thyroid antibodies have been found in 45 per cent of patients⁵. Diagnosis is established by surgical excision and pathological examination. Surgical treatment is usually unsatisfactory and glucocorticoids have been used with variable results. Previous reports have shown that tamoxifen is effective for managing abnormal proliferation of connective tissue, including RT⁶⁻⁹.

We present a patient with RT who received combined treatment with steroids and tamoxifen showing amelioration of symptoms. To prevent side effects of tamoxifen, as endometrial hyperplasia, we switched to raloxifene with better clinical and radiological response. This is the first report of successful treatment of RT with raloxifene.

Case report

A 57-year-old woman with a 7-year history of subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis, while being treated with thyroxine, developed in January 1999 a painful swelling in the right anterior region of the neck. The tumor progressed quickly to a large, stony hard mass involving the thyroid gland and extending beyond the sternocleidomastoid muscle and surrounding tissues, measuring 10 x 8 cm. A computed tomographic (CT) scan revealed an isodense mass located at the right antero-inferior aspect of the neck with displacement of the tracheal lumen.

Despite initial improvement with ibuprofen and prednisone 12 mg/day, 6 months later she experienced dysphagia to solid meals. A new CT scan showed enlargement of the tumor (176%) that expanded to the left side of the neck (Fig. 1).

A surgical attempt to remove the mass was unsuccessful. Biopsy disclosed the typical histological pattern of Riedel's thyroiditis (Fig. 2). An abdominal CT scan showed no evidence of retroperitoneal fibrosis.

After a normal gynecologic control, Tamoxifen (20 mg twice daily) was added to the treatment in November 1999. After 2 months, there was a reduction in mass size (47.8%) and a dramatic amelioration of symptoms. Alternative withdrawal of steroids (10 days) and tamoxifen (20 days) led to reappearance of pain and dys-

phagia, and a slight increase in tumor size, so that combined therapy was required. By 6 months after initiation of tamoxifen, the volume of the cervical mass continued to decrease (59.6%) and it was less firm, allowing lateral tracheal movement. At that time she started with decreasing doses of prednisone.

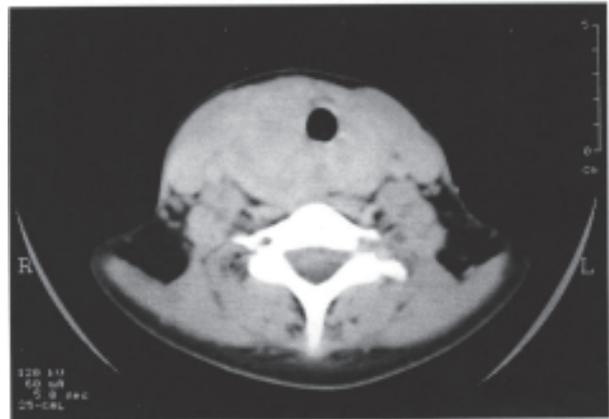


Figure 1. Computed tomographic (CT) scan of neck after 6 months of corticoid treatment, showing a large isodense mass that surrounds and displaces the trachea, expanding to both sides.

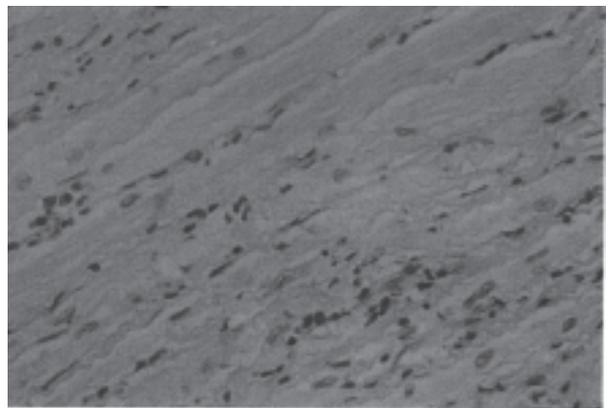


Figure 2. Histological pattern showing fragments of skeletal muscle with disrupted fibers due to dense fibrous proliferation and chronic inflammatory infiltrate consisting of lymphocytes, plasma cells and eosinophilic granulocytes. Fibers showed cytoplasmic eosinophilia and focal multinucleation. There was lymphoid infiltration without perivascular germinal centers. No evidence of malignancy, lymphoma or the presence of thyroid follicular cells was observed.

In October 2000, a gynecological ultrasound showed endometrial hyperplasia, so that tamoxifen was switched to raloxifene 120 mg/day, while keeping the patient on prednisone 4 mg/day. Since slight cervical discomfort reappeared,

raloxifene dose was raised to 240 mg/day and she became asymptomatic.

In January 2001, a new CT scan showed a great shrinkage in tumor volume (72.4%) from baseline (Fig. 3). Physical examination at that time revealed a thyroid gland of normal size, slightly irregular in the right lobe.

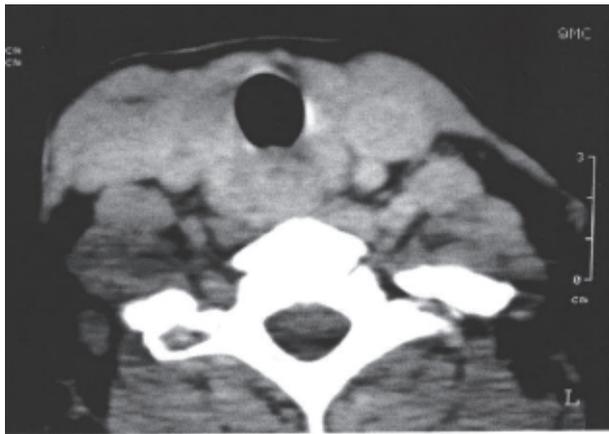


Figure 3. CT scan of neck. Note great shrinkage in tumor size and increase in tracheal diameter.

In February 2002, the patient discontinued raloxifene on her own, and within a month returned to consultation with a painful tumor of 2 cm in the right upper region of the neck. A CT scan showed that the tumor was part of the thyroid gland. Fine needle aspiration disclosed a lack of follicular cells, without evidence of malignancy. On resuming treatment, the pain was less intense, but tumor size remained undiminished.

Currently, after 4 years on glucocorticoids and 28 months on raloxifene, she achieved a dramatic reduction in lesion mass, attaining an almost palpably normal thyroid gland, although the small tumor in the upper right lobe remained stable for the last year (Fig. 4).

Discussion

Riedel's thyroiditis may be seen in isolation or as a part of a fibrotic multisystem disorder, that may involve various organs.

The thyroid gland is replaced by a progressive inflammatory fibrotic process extending into adjacent structures¹⁰. The fibrosis typically continues beyond the thyroid capsule, invading in some cases most of the neighboring neck tis-

ues. The inflammatory infiltrate is a mixed population of mononuclear cells, as activated T and B lymphocytes, and macrophages. There may be associated phlebitis and thrombosis. Eosinophil infiltration and extracellular major basic protein deposition have been documented in surgical biopsy specimens from 16 patients with RT¹¹. Eosinophils have been found to express genes for various cytokines including transforming growth factor (TGF)¹², a multifunctional protein believed to play a role in the pathogenesis of chronic inflammation and fibrosis. These features in RT and other associated fibrosclerotic conditions¹³, but not in other forms of thyroiditis, suggest the participation of eosinophils and their products in propagating the fibrogenesis seen in RT. It is not unlikely that the inflammatory and destructive process in RT is directed against thyroid connective tissue rather than thyroid epithelial cells and represents an extension of a cervical fibrotic process into the thyroid¹¹.



Figure 4. Contrast-enhanced CT scan of neck after 11 months of tamoxifen followed by 28 months of raloxifene showing a small right mass that partially surrounds the carotid artery and impinges upon the right jugular vein.

On occasion, coexistence of Hashimoto's and Riedel's thyroiditis in the same patient has been demonstrated, and for many years it was debated whether both entities represent different stages of the same disease or whether they are unrelated conditions. Aggressive fibrosis with extension beyond the thyroid into adjacent tissues contrasts with the diffuse, though intracapsular fibrosis of Hashimoto's thyroiditis. Although an unknown immunological etiology is

postulated for both diseases, most current studies question the possibility of progression from a highly fibrosing form of Hashimoto's thyroiditis to a RT¹⁴⁻¹⁶.

Circulating thyroid antibodies have been reported in over half of patients¹⁷. One explanation for the existence of these antibodies is that they are generated by antigens released by damaged thyroid cells, subsequent to the extension of an initial injury in the thyroid connective tissue.

Another possibility is the simultaneous occurrence of Hashimoto's and Riedel's thyroiditis.

However, the development of both diseases in a patient is probably coincidental.

Surgical treatment is generally ineffective given the extensive invasion of neck structures.

Glucocorticoids have been used in almost all cases¹⁸⁻²¹. Variable doses (15-100 mg/day)

have been promptly effective in ameliorating symptoms. However, some patients relapsed after treatment was withdrawn, whether in the same organ or at another site^{4, 22, 23}. A few patients with prolonged symptomatic disease failed to respond to corticosteroid therapy, suggesting that glucocorticoids may be mainly effective in early stages of disease.

Alternatively, other drugs such as cyclophosphamide have been used²⁴. The response to immunosuppressive therapy supports the belief that an autoimmune mechanism plays a major role in the pathogenesis of RT.

There are several reports of successful treatment with tamoxifen, a selective estrogen receptor modulator (SERM), in fibrotic processes, including RT⁶⁻⁹. The mechanism of action of tamoxifen in these fibrosclerotic entities is unclear. Favorable response to tamoxifen in fibrotic disease seems unrelated to its action on the estrogen receptor (ER), because fibrotic masses seen in retroperitoneal and mediastinal fibrosis are estrogen receptor negative⁸. Instead, a probable effect as modulator of TGF is postulated. *In vivo* studies of fibroblastic lesions suggest that tamoxifen decreases fibroblast function and downregulates TGF, a growth factor known to promote extracellular matrix production and fibrosis^{25, 26}. In disagreement, some reports based on human fetal fibroblast and breast cancer

cell studies, have claimed that tamoxifen effectiveness is attributable to the stimulation of TGF production^{6, 8, 9, 27, 28}.

Although not fully understood, these findings suggest that the action of tamoxifen in the treatment of fibrotic disorders could be through TGF modulation and resultant inhibition of fibroblast production⁶. In breast cancer, the clinical efficacy of tamoxifen has also been ascribed to additional non-ER mediated apoptotic mechanisms. These include modulation of various signaling proteins, such as protein kinase C, calmodulin, TGF and proto-oncogene *cmyc*.

These mechanisms should not be ruled out as possible molecular actions of tamoxifen in fibrotic disease²⁹.

We decided start the treatment with tamoxifen 20 mg twice daily following the good results in a group of patients with RT⁶. The authors reported disease regression ranging from 50 to 100% in 4 patients with RT who had failed previous attempts to treatment. They do not report significant side effects on the course of more than 3 years of therapy. In our patient, tamoxifen was interrupted because she presented endometrial hyperplasia. We switched to another SERM, raloxifene, a newly developed molecule devoid of this side effect. The response to raloxifene was successful and after almost 3 years of raloxifene combined with reduced doses of steroids, she showed a 70% reduction in thyroid mass. No studies on the effect of raloxifene on pathological fibrosis are available in the literature. Another SERM, toremifene, has demonstrated reduced *in vitro* TGF1 autocrine and paracrine secretion by fibroma fibroblasts³⁰. Studies in osteoclasts from ovariectomized rats have shown that raloxifene modulates TGF3 with inhibition of osteoclast differentiation and activity^{31, 32}. In mesangial cells *in vitro*, SERMs suppress type I and type IV collagen synthesis³³. These effects of raloxifene seem to be estrogen receptor mediated. Moreover, raloxifene, as tamoxifen, decreased the *in vitro* rate of the cell cycle and proved proapoptotic in breast cancer cells³⁴.

It may therefore be speculated that raloxifene is a modulator of TGF and of its fibrogenic properties. However, so far it is unknown whether these effects are estrogen receptor mediated,

so that further studies are required to elucidate the true mechanism of raloxifene in fibrotic process including RT.

This is the first case of successful treatment of RT with raloxifene. Despite that a multicenter

clinical trial would be interesting to support its use, we propose the use of raloxifene as an alternative treatment of RT, given the excellent results obtained and to prevent the side effects of tamoxifen in susceptible patients.

References

- Kruit WH, den Ottolander GJ. Riedel's thyroiditis in a patient with retroperitoneal fibrosis. *Neth J Med*, 1991; (39):17-19.
- Sembach N, Benhamou D, Girault C, Testard J, Ozenne G, Muir JF. Mediastinal fibrosis associated with Riedel's thyroiditis. Apropos of a case. *Rev Mal Respir*, 1995; (12):66-68.
- Elewaut D, Rubens R, Elewaut A, Kuneen M. Lusoria dysphagia in a patient with retroperitoneal fibrosis and Riedel's thyroiditis. *J Intern Med*, 1996; (239):75-78.
- Laitt RD, Hubscher SG, Buckels JA, Darby S, Elias E. Sclerosing cholangitis associated with multifocal fibrosis: a case report. *Gut*, 1992; (33):1430-1432.
- Hay ID. Thyroiditis: a clinical update. *Mayo Clin Proc*, 1985; (60):836-843.
- Few J, Thompson N, Angelos P, Simeone D, Giordano T, Reeve T. Riedel's thyroiditis: treatment with raloxifene. *Surgery*, 1996; (120):993-999.
- Clark C, Vanderpool D, Preskitt J. The response of retroperitoneal fibrosis to tamoxifen. *Surgery*, 1991; (109):502-506.
- Savelli B, Parshley M, Morganroth M. Successful treatment of sclerosing cervicitis and fibrosing mediastinitis with tamoxifen. *Chest*, 1997; (111):1137-1140.
- Yasmeen T, Khan S, Patel S, et al. Riedel's thyroiditis: report of a case complicated by spontaneous hypoparathyroidism, recurrent laryngeal nerve injury, and Horner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; (87):3543-3547.
- Owen K, Lane H, Jones K. Multifocal fibrosclerosis: a case of thyroiditis and bilateral lacrimal gland involvement. *Thyroid*, 2001; (11):1187-1190.
- Heufelder AE, Goellner JR, Bahn RS, Gleich GJ, Hay DI. Tissue eosinophilia and eosinophil degranulation in Riedel's invasive fibrous thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; (81): 977-984.
- Ohno I, Lea RG, Flanders KC, et al. Eosinophils in chronically inflamed human upper airway tissues express transforming growth factor 1 gene (TGF1). *J Clin Invest*, 1992; (89):1662-1668.
- Noguchi H, Kephart GK, Colby TV, Gleich GJ. Tissue eosinophilia and eosinophil degranulation in syndromes associated with fibrosis. *Am J Pathol*, 1992; (140):521-528.
- Zelmanovitz F, Zelmanovitz T, Beck M, Cerski CT, Schmid H, Czepielewski MA. Riedel's thyroiditis associated with high titers of antimicrosomal and anti-thyroglobulin antibodies and hypothyroidism. *J Endocrinol Invest*, 1994; (17):733-737.
- Taubenberger JK, Merino MJ, Medeiros LJ. A thyroid biopsy with histologic features of both Riedel's thyroiditis and the fibrosing variant of Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol*, 1992; (23):1072-1075.
- Baloch ZW, Saberi M, Livolsi VA. Simultaneous involvement of thyroid by Riedel's disease and fibrosing Hashimoto's thyroiditis: a case report. *Thyroid*, 1998; (8):337-341.
- Schwaegerle SM, Bauer TW, Esselstyn CB jr. Riedel's thyroiditis. *Am J Clin Pathol*, 1988; (90):715-722.
- Tutuncu NB, Erbas T, Bayraktar M, Gedik O. Multifocal idiopathic fibrosclerosis manifesting with Riedel's thyroiditis. *Endocr Pract*, 2000; (6):447-449.
- Bagnasco M, Passalacqua G, Pronzato C, Albano M, Torre G, Scordamaglia A. Fibrous invasive (Riedel's) thyroiditis with critical response to steroid treatment. *J Endocrinol Invest*, 1995; (18):305-307.
- Lo JC, Loh KC, Rubin AL, Cha I, Greenspan FS. Riedel's thyroiditis presenting with hypothyroidism and hypoparathyroidism: dramatic response to glucocorticoid and thyroxine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998; (48):815-818.
- Vaidya B, Harris PE, Barrett P, Kendall-Taylor P. Corticosteroid therapy in Riedel's thyroiditis. *Postgrad Med J*, 1997; (73):817-819.
- Kelly W, Mashiter K, Taylor S, Joplin G. Riedel's thyroiditis leading to severe but reversible pituitary failure. *Postgrad Med J*, 1979; (55):194-198.
- Wilmhurst P, Melsom R, Gostelow B. Orbital pseudotumour and lacrimal involvement developing in a patient with Riedel's struma receiving steroids. *Clin Endocrinol*, 1981; (14):63-67.
- Amorosa L, Shear M, Spiera H. Multifocal fibrosis involving the thyroid, face and orbits. *Arch Intern Med*, 1976; (136):221-222.
- Chau D, Mancoll JS, Lee S, et al. Tamoxifen down-regulates TGF-beta production in keloid fibroblasts. *Ann Plast Surg*, 1998; (40):490-493.
- Kuhn MA, Wang X, Payne WG, Ko F, Robson MC. Tamoxifen decreases fibroblast function and down-regulates TGF(beta2) in Dupuytren's affected palmar fascia. *J Surg Res*, 2002; (103):146-152.
- Colletta AA, Wakefield LM, Howell FV, et al. Anti-oestrogens induce the secretion of active transforming growth factor beta from human fetal fibroblasts. *Br J Cancer*, 1990; (62):405-409.
- Butta A, MacLennan K, Flanders KC, et al. Induction of transforming growth factor beta 1 in human breast cancer in vivo following tamoxifen treatment. *Cancer Res*, 1992; (52):4261-4264.
- Mandlekar S, Kong AN. Mechanisms of tamoxifen-induced apoptosis. *Apoptosis*, 2001; (6):469-477.
- Lilli C, Marinucci L, Bellocchio S, et al. Effects of transforming growth factor-beta 1 and tumour necrosis factor-alpha on cultured fibroblasts from skin fibroma as modulated by toremifene. *Int J Cancer*, 2002; (98):824-832.
- Bryant HU, Glasebrook AL, Yang NN, Sato M. An es-

- trogen receptor basis for raloxifene action in bone. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1999; (69):37-44.
32. Yang NN, Bryant HU, Hardikar S, et al. Estrogen and raloxifene stimulate transforming growth factor-beta 3 gene expression in rat bone: a potential mechanism for estrogen- or raloxifene-mediated bone maintenance. *Endocrinology*, 1996; (13):2075-2084.
33. Neugarten J, Acharya A, Lei J, Silbiger S. Selective estrogen receptor modulators suppress mesangial cell collagen synthesis. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2000; (279):F309-318.
34. Wolczynski S, Swiatecka J, Anchim T, Dabrowska M, Dzieciol J. Biochemical mechanism of raloxifen and tamoxifen action for the prevention of breast cancer. *Studies in vitro. Ginekol Pol*, 2000; (71):1147-1152.

Adenoma trabecular hialinizante: un tumor poco frecuente de la glándula tiroides.

Oscar Brunás¹; Marcela González García¹; Sandra Sarancone¹; José Luis Novell²

¹ Anatomopatólogos. ² Cirujano de Cabeza y Cuello.

Centro de Estudio de Tiroides y Paratiroides. Rosario. Argentina

Glánd Tir Paratir 2005; (14):35-38

Resumen

Se presenta el caso de un tumor benigno poco frecuente de la glándula tiroides, el adenoma trabecular hialinizante. Si bien su frecuencia de presentación es baja, es muy importante su correcta identificación, debido a las dificultades en el diagnóstico diferencial con el carcinoma papilar y el carcinoma medular, especialmente en la PAAF y en el estudio intraoperatorio. Se hace referencia a sus características histomorfológicas e inmunohistoquímicas, a través de las cuales es posible lograr un diagnóstico de certeza.

Palabras clave: adenoma trabecular hialinizante, tiroides

Summary

HYALINIZING TRABECULAR ADENOMA: AN INFREQUENT TUMOR

An infrequent benign tumor of the thyroid gland, the hyalinizing trabecular adenoma, is reported. Although its frequency is low, its identification is very important, due to difficulties in the differential diagnosis with papillary carcinoma and medullary carcinoma, specially in FNA biopsy and intraoperative assessment. Reference is made to histomorphology and immunohistochemistry, through which it is possible to obtain a correct diagnosis.

Key words: hializing trabecular adenoma, thyroid

CASO CLÍNICO

Paciente mujer, de 59 años de edad, con nódulo único localizado en lóbulo derecho de la glándula tiroides.

Macroscopía

Pieza de resección de lóbulo derecho e istmo de glándula tiroides, de 5 x 3 x 1 cm en sus máximas dimensiones. Al corte, en lóbulo derecho, se destaca una lesión nodular, encapsulada, de 1 cm de diámetro, constituida por tejido denso y de coloración blanco-rosada, de consistencia blando-elástica (Foto 1).

Microscopía

El nódulo descrito en la macroscopía se halla formado por nidos y trabéculas sólidas de células epiteliales, separados y rodeados por variable fibrosis de aspecto hialino. Presentan núcleos ovoides y fusiformes de variados ta-

maños, levemente pleomorfos, con cromatina en vidrio esmerilado, indentaciones de membrana y espaciadas vacuolas de inclusión, situados en citoplasmas amplios y acidófilos, con frecuente vacuolización clara (Fotos 2, 3 y 4).

Inmunohistoquímica

Se realizaron técnicas de inmunohistoquímica, utilizando anticuerpos poli y monoclonales contra Tiroglobulina, Calcitonina, Citoqueratina, TPO, S-100, Cromogranina y Ki-67. Se usó sistema de detección ABC (Vector), revelado con DAB y contraste con hematoxilina.

Los resultados fueron: Citoqueratina y Tiroglobulina difusamente positivas, Calcitonina, TPO y S-100 negativas, Cromogranina positiva en forma focal y débil, y Ki-67 difusamente positivo con patrón de membrana y granular citoplasmático.

Estos hallazgos confirmaron el origen epitelial y tiroideo, descartaron las posibilidades de tumor

Recibido para publicación: 22/07/05

Aceptado: 18/08/05

Correspondencia: Oscar Brunás

España 1656. 2000 Rosario

obrunas@fibertel.com.ar

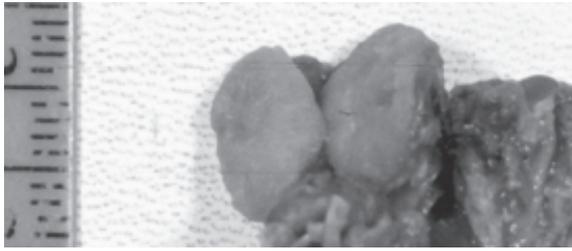


Foto 1. Adenoma Trabecular Hialinizante

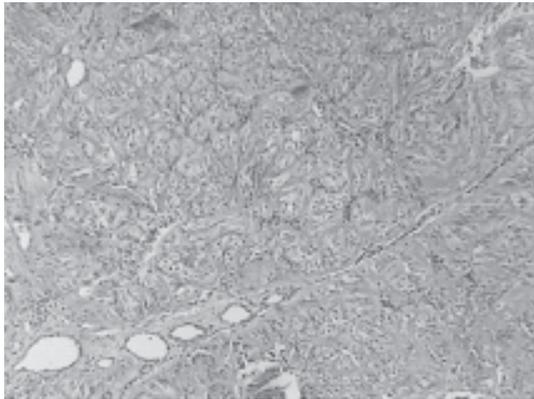


Foto 2. Hematoxilina-eosina 40x

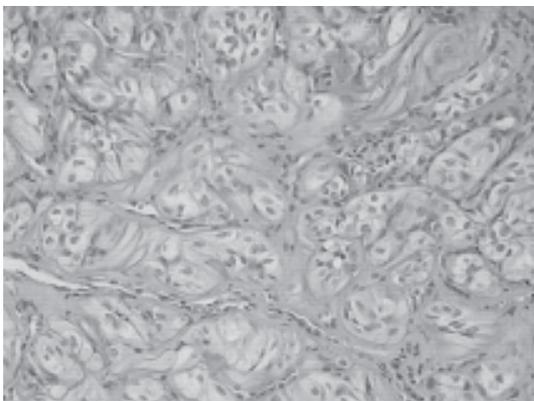


Foto 3. Hematoxilina-eosina 100x

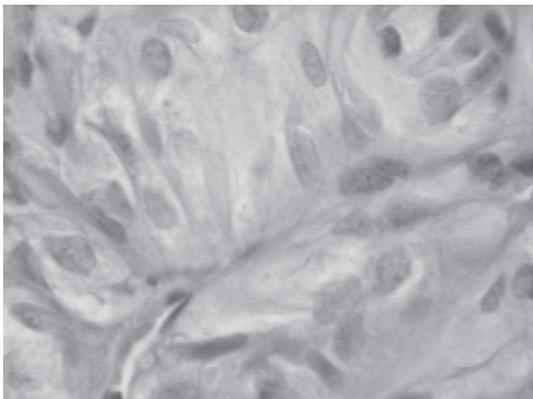


Foto 4. Hematoxilina-eosina 400x

medular y de paraganglioma (que se presentaron como los principales diagnósticos diferenciales) y, en correlación con la morfología, avalaron el diagnóstico de adenoma trabecular hialinizante.

La positividad de membrana y granular citoplasmática con Ki-67 está descrita como bastante característica de los adenomas trabeculares hialinizantes, hallazgo no observado en otro tipo de tumores tiroideos (Fotos 5, 6, 7 y 8).

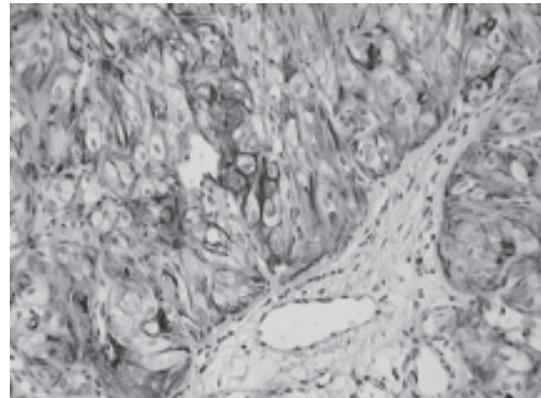


Foto 5. Citoqueratina

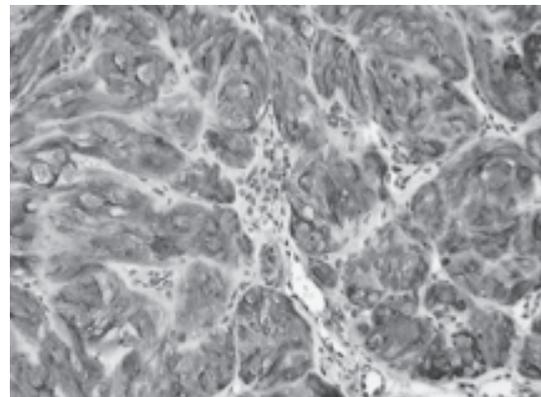


Foto 6. Tiroglobulina

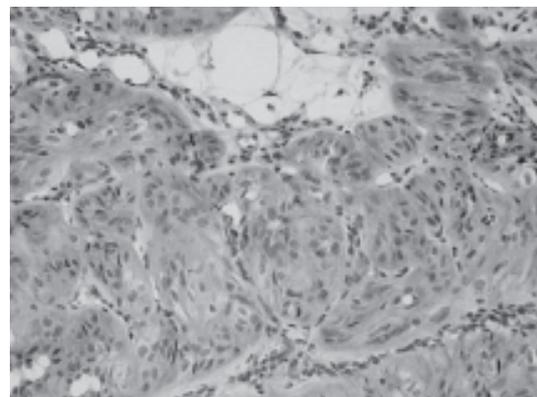


Foto 7. Cromogranina

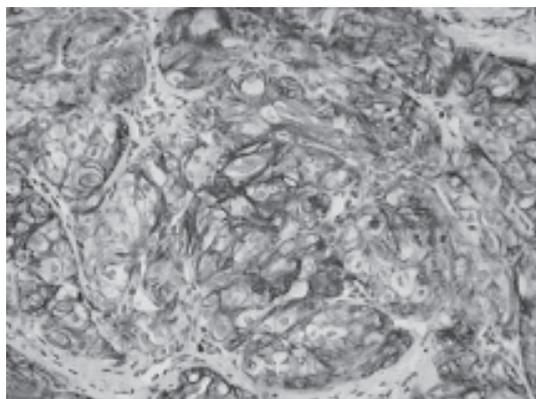


Foto 8. Ki-67

Diagnóstico histológico e inmunohistoquímico

Adenoma trabecular hialinizante, de 1 cm de diámetro, localizado en lóbulo derecho de glándula tiroides.

Discusión

La patología de la glándula tiroides es de alta frecuencia, en la forma de procesos hiperplásicos, inflamatorios y neoplásicos, benignos y malignos.

El adenoma folicular es un tumor benigno frecuente, presentándose en diferentes patrones arquitecturales: microfoliular, macrofoliular, sólido-trabecular y variadas combinaciones de ellos, a lo que hay que agregar una variante muy infrecuente, el adenoma trabecular hialinizante.

Como ya se mencionó, presenta en la *macroscopía* los caracteres habituales del adenoma clásico, delimitado por una delgada cápsula. A nivel de la *microscopía* muestra estructuras trabeculares rectas y flexuosas, en sectores simulando un paraganglioma, y estroma de magnitud variable, con componente hialino, que obliga a diferenciarlo del amiloide. Las células son mayormente ovoides y fusiformes, con núcleos de mediano tamaño, ligeramente pleomorfos, con cromatina en grumos finos, nucléolos

inconspicuos, indentaciones de membrana y frecuentes vacuolas, compartiendo muchos caracteres con el carcinoma papilar y, en forma parcial, con el medular, todo lo cual jerarquiza aún más esta rara variante de adenoma, a fin de no confundirlo con un tumor maligno. Los citoplasmas suelen ser acidófilos, con frecuencia de aspecto hialino^{1,2}.

A nivel de la *citología*, se reproducen los detalles celulares descritos, haciendo dificultoso el diagnóstico diferencial con los tumores malignos citados, tanto en el material obtenido por PAAF como en la evaluación intraoperatoria^{3,4}. La *inmunohistoquímica* muestra positividad para tiroglobulina, y reactividad inconstante para marcadores neuroendocrinos, tal como enolasa neuroespecífica, neurotensina y cromogranina. Como antes se indicó, la positividad de membrana y granular citoplasmática para Ki-67 es bastante constante en el adenoma trabecular hialinizante, no evidenciándose en otros tumores tiroideos. También se observa marcación positiva para algunos de los anticuerpos monoclonales usados para detectar MIB-1. La inmunomarcación para colágeno tipo IV demuestra depósito de sustancia tipo membrana basal alrededor de las células tumorales, así como en las vacuolas de inclusión intranucleares^{5,6}.

Conclusiones

El adenoma trabecular hialinizante es:

- Un tumor de glándula tiroides poco frecuente.
- Presenta rasgos histomorfológicos e inmunohistoquímicos característicos.
- Comparte caracteres parciales con los carcinomas papilar y medular, lo cual dificulta el diagnóstico diferencial especialmente en la PAAF y en el estudio intraoperatorio.
- Hasta la actualidad, todos los casos reportados en la literatura mundial han mostrado una conducta biológica benigna.

Bibliografía

1. Rosai, J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Ninth Edition. Editor Rosai, J. Editorial Mosby. Thyroid Gland, 2005; (9):531-532.
2. Baloch, Z; Livolsi, V. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, Fourth Edition. Senior Editor Mills, Stacey. Editorial Lippincott Williams & Wilkins. Pat Tir Paratir Dis, 2004; (13):575-576.
3. Kini, Sudha. Guides to Clinical Aspiration Biopsy.

- Thyroid. Second Edition. Editorial Igaku-Shoin, New York-Tokyo. 1996; (6):66-77.
4. Goellner JR, Carney JA. Cytologic features of fine needle aspirates of hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid. *Am J Clin Pathol* 1989; (91):115.
 5. Papotti M. Immunophenotypic heterogeneity of hyalinizing trabecular tumors of the thyroid. *Histopathology* 1997; (31):525-533.
 6. Hirokawa M. Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid: its unusual cytoplasmic immunopositivity for MIB-1. *Pathol Int* 1995; (45):399-401.

Seguimiento en el Cáncer de Tiroides

Dr. Alcides Greca

Prof. Titular de la Primera Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario

Glánd Tir Paratir 2005; (14): 39-40

El título de la obra que hoy se presenta, cuyos autores son los Dres. José Luis Novelli y Ariel Sánchez podría ser analizado desde la semiótica del lenguaje, señalando que selecciona, como todos los títulos, a los lectores a los cuales el libro va dirigido. Es decir al lector ideal que todo autor tiene en mente cuando escribe. Y así podría pensarse que "Seguimiento en el Cáncer de Tiroides" es un libro dirigido exclusivamente a especialistas en esta patología. Me parece que la clave está en la palabra "Seguimiento". Otra cosa hubiera sido llamarlo "El cáncer de tiroides" o "Tratamiento del enfermo con cáncer de tiroides". Esto de los lectores me parece esencial, porque ellos no son un mero complemento de la obra, sino que forman parte de ella, la constituyen y le permiten ser. Sin duda no existiría "La Divina Comedia" si Dante la hubiera escrito, con toda su maestría y nadie la hubiera leído. Pero los autores del libro que comento hoy, a quienes conozco y sigo en su producción científica desde hace años y que son dos verdaderos expertos en el tema tratado, eligieron el título que eligieron y esto, alguna razón debe tener.

Cuando mi amigo José Luis Novelli me propuso pronunciar estas palabras en la presentación de la obra, le agradecí la distinción que me honra y me pregunté: ¿Por qué a mí, que no soy un tiroidólogo, ni un oncólogo y mucho menos un cirujano de tiroides? La respuesta que me di fue la más simple: Por el afecto recíproco.

Pero cuando amplí la inquisición y me dije ¿Por qué a un clínico?, evoqué las palabras de Alfredo Lanari que con asombrosa simplicidad pero con notable profundidad dijo que un clínico es un médico que toma una revista de cualquier especialidad, examina su índice y se da cuenta de que todos los temas le interesan.

El uso de la preposición "en" me resultó esclarecedor. Si el libro se hubiese titulado "Seguimiento del cáncer de tiroides" lo hubiera sentido ajeno, y verdaderamente inentendible, pero "en" deja implícito el objeto del seguimiento.

¿Qué se sigue? No un cáncer: ¡eso es imposible! Se sigue la evolución de un ser humano con cáncer y eso me resulta mucho más cercano y atractivo.

Fue pensando estas cosas que me dispuse a recorrer las páginas de este libro con otros ojos, con los ojos de la inocencia.

Los primeros capítulos abordan temas esenciales. Hugo Niepomnische y Fabián Pitoia presentan el problema del cáncer tiroideo desde la biología molecular que es quizás el área más prolífica de la investigación oncológica y nos muestran cuáles son las mutaciones génicas conocidas y cuáles pueden ser las líneas a seguir en el futuro para poder plantear opciones terapéuticas que bloqueen la sobreexpresión de proteínas que determinan la proliferación celular. La histomorfología se analiza luego en el capítulo de los patólogos Oscar Brunás y Marcela González García quienes juntamente con José Luis Novelli, revisan los factores pronósticos con toda claridad y luego el mismo Novelli, Ariel Sánchez y Ricardo Parma se dedican a la discusión de los factores de recurrencia y muerte relacionando una vasta bibliografía con una sólida experiencia personal de más de 1300 pacientes tratados por esta enfermedad.

En el análisis del seguimiento propiamente dicho del enfermo operado de cáncer de tiroides, Alicia Gauna plantea las preguntas más importantes que le surgen al médico tratante y que representan los puntos controvertidos. Lo hace con sentido didáctico y respaldada en numerosas citas bibliográficas.

El problema del cáncer en la edad pediátrica y en la adolescencia es tratado en profundidad por Sonia Iorcansky y Viviana Herzovich, endocrinólogas pediátricas que vuelcan en este capítulo la amplia experiencia del Hospital "Juan P. Garrahan" con la participación de Fabián Pitoia, tiroidólogo del Hospital de Clínicas "José de San Martín" de la Universidad de Buenos Aires.

Resulta particularmente interesante el capítulo sobre Registros Informatizados para el

Seguimiento. Se enfoca el tema desde la estadística por Marta Alarcón, desde la problemática clínico-quirúrgica por José Luis Novelli y desde la informática médica por Ramón Ferro. El capítulo no omite los aspectos éticos y jurídicos de la confección de registros basados en los medios que actualmente ofrece la tecnología. Es de destacar que quien presenta los recursos informáticos no es un analista de sistemas o un mero experto en computación, sino un médico especializado en informática médica (Ramón Ferro) lo cual le da al capítulo particular interés para el lector médico, ya que lo presentado en él es aplicable a registros de cualquier especialidad, en particular el Modelo para trabajar interdisciplinario y el Modelo para estudios multicéntricos.

Entre los capítulos 7 y 10 se presentan los distintos métodos de imágenes. Norberto Sánchez, María Pía Ginaguzzo y Gabriel Ponce, prestigiosos imagenólogos rosarinos se dedican a la Ecografía, Roberto Staffieri, también de nuestra ciudad e igualmente prestigiosos, a la Tomografía Computada y la Resonancia Nuclear Magnética; Osvaldo Degrossi, Hernán García del Río, María del Carmen Alak y Roque Balbuena de la Universidad de Buenos Aires, a la Medicina Nuclear y Oscar Parysow del Hospital Italiano de Buenos Aires al rol de la Tomografía por Emisión de Positrones. Todos estos capítulos mantienen la claridad conceptual de toda la obra y abundan en imágenes y esquemas ilustrativos.

Los capítulos 11 a 13 abordan temas muy específicos: Michael Tuttle y Rebecca Qualey del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* de los Estados Unidos analizan críticamente los datos disponibles acerca del uso de 18-fluorodesoxiglucosa asociada a la Tomografía por Emisión de Positrones para detectar y localizar metástasis de cánceres que no captan yodo radiactivo y el papel de la TSH. El uso de la Tiroglobulina como marcador tumoral es tratado con claridad en sus aspectos clínicos metodológicos por Gerardo Sartorio y Carlota Guillén y en sus aspectos clínicos por Julio Libman, As-

trid Libman y Pablo Arias. A continuación Ariel Sánchez y Diego Schwarzstein discuten el uso de la tirotrofina recombinante en el seguimiento del cáncer diferenciado.

Los capítulos 14 a 19 abordan las modalidades terapéuticas. María del Carmen Silva Croome discute la terapia supresiva con hormona tiroidea; José Luis Novelli, Ariel Sánchez y Mario Echechury las estrategias diagnósticas y de tratamiento de las recurrencias locorregionales y Leonardo Rizzo, Mónica Sala y Hugo Niepomnische el valor de la TSH recombinante humana ahora en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides.

Los capítulos 17 y 18 se refieren al tratamiento radiante. Pitoia, Daniel Schere y Niepomnische discuten lo referente al yodo radiactivo y Carlos Pizzo a la radioterapia externa.

En el capítulo 19, nuevamente Pitoia y Oscar Bruno describen con gran capacidad didáctica un tema de enorme futuro en numerosas enfermedades: la terapia génica y la denominan precisamente “una alternativa prometedoras” en el tratamiento del cáncer de tiroides.

Por fin, los últimos dos capítulos serán destinados a dos situaciones particulares. Luis Soto Díaz, Nelson Wohllk, Fernando Munizaga y José Canessa se dedican al cáncer medular y Hans Graf, Fabiola Miasaki y Nilton Tabajara Herter al carcinoma indiferenciado.

En suma, un libro exhaustivo, conceptual que trata temas con profundidad, trasuntando conocimiento y amplia experiencia de los autores y de todos los colaboradores. Debo decir que he aprendido mucho de su lectura, que estará en mi biblioteca para volver a consultar sus páginas cuando me encuentre con un paciente con cáncer de tiroides. Y a pesar de su título sólo en apariencia selectivo y restrictivo en cuanto a sus potenciales lectores (no nos dejemos confundir por la palabra “seguimiento”), creo que es un libro para todos los médicos. Es verdad que puede ser leído por la necesidad de la consulta, pero no es menos cierto (y esto, creo, es lo mejor que puede decirse de un libro) que también puede leerse por placer.

Instrucciones para los autores

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

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

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

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

Los manuscritos inadecuadamente preparados serán regresados al autor sin revisión.

Preparación de manuscritos

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

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

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

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

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

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

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

1) **Página de Título**

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

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

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

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

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

2) **Resúmenes**

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

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

- Palabras clave: en español e inglés.

3) **Texto**

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

- Describa los métodos estadísticos utilizados.

- Identifique drogas y químicos utilizados por su nombre genérico.

4) **Referencias**

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

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

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

- Artículo (ponga todos los autores), ejemplo:

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

- Libro, ejemplo:

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

- Artículo en libro, ejemplo:

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

5) **Cuadros**

- A doble espacio, cada uno en hoja separada.

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

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

6) **Leyendas de las figuras**

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

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

7) **Figuras**

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

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

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

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

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

- Dirija los manuscritos a:

Prof. Adj. José Luis Novelli
C.E.T.y P.
Av. Pellegrini 1085
2000 Rosario - Argentina

• **Transferencia de Derechos de Autor**

Título del artículo:

Autor(es):
.....
.....

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

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

Nombre y firma de todos los autores

Ficha de suscripción a la revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides"	
Apellido y Nombres:	
Especialidad:	
Título académico o cargo:	
Dirección:	
Teléfono:	
e-mail:	
Enviar datos a: C.E.T. y P. - Avda. Pellegrini 1085 - (2000) Rosario - Argentina, www.novelli.com.ar / novelli@novelli.com.ar	

Ficha de suscripción a la revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides"	
Apellido y Nombres:	
Especialidad:	
Título académico o cargo:	
Dirección:	
Teléfono:	
e-mail:	
Enviar datos a: C.E.T. y P. - Avda. Pellegrini 1085 - (2000) Rosario - Argentina, www.novelli.com.ar / novelli@novelli.com.ar	

Ficha de suscripción a la revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides"	
Apellido y Nombres:	
Especialidad:	
Título académico o cargo:	
Dirección:	
Teléfono:	
e-mail:	
Enviar datos a: C.E.T. y P. - Avda. Pellegrini 1085 - (2000) Rosario - Argentina, www.novelli.com.ar / novelli@novelli.com.ar	

GLÁNDULAS TIROIDES Y PARATIROIDES
Órgano de Difusión del C.E.T. y P.

Procesado gráfico integral

UNR EDITORA

EDITORIAL DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO
Secretaría de Extensión Universitaria

Urquiza 2050 - (S2000 AOB) Rosario - Santa Fe - República Argentina
Edición de 2.000 ejemplares
Octubre 2005