

Cáncer incidental de tiroides en enfermedad de Graves

Incidental thyroid carcinoma in Graves' disease

Medina-Villaseñor EA¹, Quezada-Adame I², Aboites-Lucero JL³, Rosario-Cruz M⁴, Jiménez-Becerra S⁵, Lozano-Magaña ÁI⁶, Neyra-Ortiz E⁶

▷ RESUMEN

Introducción: El cáncer de tiroides que se presenta en la enfermedad de Graves es raro. Aunque se ha estudiado ampliamente el comportamiento clínico y manejo del cáncer papilar y folicular de tiroides, existe controversia sobre la historia natural y el tratamiento quirúrgico óptimo del cáncer de tiroides con enfermedad de Graves.

Objetivo: Describir un caso de carcinoma incidental de tiroides en un paciente con enfermedad de Graves, hacer una revisión de la literatura sobre el tratamiento quirúrgico actual del cáncer de tiroides concurrente con enfermedad de Graves.

Descripción del caso: Mujer de 32 años con enfermedad de Graves, presenta síntomas de hipertiroidismo, bocio, oftalmopatía, elevación de los niveles séricos de hormonas tiroideas, reducción de TSH y la presencia de anticuerpos antitiroglobulina elevados, el gammagrama tiroideo con aumento en la captación del trazador. El tratamiento quirúrgico fue tiroidectomía subtotal por recurrencia de la enfermedad después de haber recibido tratamiento médico con antitiroideos. El reporte de patología fue microcarcinoma papilar de tiroides de 0.6 cm, asociado a enfermedad de Graves. La paciente no recibió

▷ ABSTRACT

Introduction: Thyroid cancers with concurrent Graves' disease are relatively rare. Although the clinical behavior and management of papillary carcinoma and follicular carcinoma of the thyroid have been extensively studied, controversy surrounds the natural history and optimal surgical treatment of thyroid cancer with Graves' disease.

Objective: To describe the case of Incidental thyroid carcinoma in a patient with Graves' disease and review the current surgical treatment of thyroid cancers with concurrent Graves' disease.

Case description: A 32 years old woman with Graves' disease present symptoms of hyperthyroidism, diffuse goiter and ophthalmopathy; increase total thyroid hormone concentrations, reduced serum TSH level with presence of serum thyroid antibodies, and diffuse uptake in the thyroid gland on radioiodine scintigraphy. The surgical Treatment was subtotal thyroidectomy; the indication for surgery was recurrence after antithyroid drug. The final pathology revealed a papillary microcarcinoma, which was 0.6 cm in size. She didn't receive any adjuvant therapy. She is without evidence of recurrence or metastases.

Conclusions: Microcarcinomas that are found incidentally do not need to be treated as clinical cancers the subtotal thyroidectomy

1 Cirujano Oncólogo, Servicio de Cirugía Oncológica; 2 Cirujano General, Unidad Cirugía de Mínima Invasión; 3 Ginecólogo Oncólogo, Servicio de Cirugía Oncológica; 4 Jefe del Servicio de Anestesiología; 5 Servicio de Patología y Citología; 6 Médico Cirujano, Servicio de Urgencias Médicas, Centro Oncológico Betania®. México, D.F.

Autor responsable y correspondencia: Dr. Efraín Absalón Medina Villaseñor. Cirujano Oncólogo. Hospital Star Médica Santa Fe. Unidad de Oncología. Torre II, Consultorio 316, San Luis Potosí núm. 143, Col. Roma, C.P. 06700. México, D.F. Tel: 1084 4747, ext. 7302, Tel. directo: 5858 4039. Correo electrónico: efra73@hotmail.com/www.oncologiabetania.com

ningún tratamiento adyuvante. Actualmente sin datos de recurrencia o enfermedad metastásica.

Conclusiones: Los microcarcinomas que son encontrados de forma incidental no necesitan ser tratados como cáncer de tiroides, la tiroidectomía subtotal que se realiza para la enfermedad de Graves puede ser un tratamiento adecuado. Los pacientes con cáncer de tiroides clínicamente aparente o tumor mayor de 1 cm deberán ser tratados como cáncer de tiroides, independientemente de la presencia o ausencia de la enfermedad de Graves.

Palabras clave: cáncer incidental de tiroides, enfermedad de Graves, tiroidectomía.

performed for Graves' disease would be an adequate treatment. On the other hand, patients with clinically apparent thyroid cancers or cancers that are larger than 1 cm should be treated for thyroid cancer, regardless of the presence or absence of Graves' disease.

Key words: incidental thyroid cancer, Graves' disease, thyroidectomy.

▷ INTRODUCCIÓN

El bocio tóxico difuso o enfermedad de Graves fue descrito inicialmente en 1825 por el Dr. Caleb Hillier Parry en Inglaterra, en 1835 por Robert James Graves en Dublín y posteriormente en 1840 por von Basedow en Alemania.

La enfermedad de Graves-Basedow es un padecimiento tiroideo autoinmune con un curso clínico impredecible que se acompaña de síntomas directamente relacionados con el exceso de hormonas tiroideas, existe la producción de anticuerpos contra receptores de la hormona estimulante de la tiroides. Los pacientes presentan una o más de las características siguientes: hipertiroidismo, bocio, oftalmopatía (exoftalmos), dermatopatía (mixedema pretibial).^{1,2}

En México, la enfermedad de Graves-Basedow es la principal causa de hipertiroidismo. Es más común en las mujeres, en una relación 6-7:1, las edades de presentación varían en nuestro medio de los 13 hasta los 56 años con promedio de 26 años con su frecuencia máxima en la tercera década de la vida.³

Las opciones de tratamiento incluyen medicamentos antitiroideos, tratamiento definitivo con yodo radioactivo o cirugía. Las indicaciones varían de acuerdo con cada región, en Estados Unidos se prefiere el tratamiento con yodo radioactivo (yodo 131) como de primera elección. En Europa y Asia se favorece el uso de medicamentos antitiroideos o cirugía. Generalmente, la terapia inicial son los medicamentos antitiroideos, se considera el yodo radioactivo o la cirugía en caso de falla al tratamiento o recurrencia. Las opciones de cirugía incluyen tiroidectomía subtotal o tiroidectomía total, existiendo controversia en la extensión de la cirugía.⁴

El cáncer de tiroides que se presenta en la enfermedad de Graves es relativamente raro, ocurre en 0.76-9.9% de las glándulas resecaadas. Algunos estudios han reportado un curso agresivo del cáncer de tiroides asociado a la enfermedad de Graves, sin embargo, otros estudios no han encontrado evidencia de la agresividad en el curso de esta entidad.⁵

Aunque se ha estudiado ampliamente la conducta clínica y el manejo del cáncer de tiroides, existe controversia sobre la historia natural y el tratamiento quirúrgico óptimo del cáncer de tiroides con enfermedad de Graves. Esta discrepancia resulta de la baja incidencia y la ausencia de reportes grandes de series de casos.

▷ OBJETIVO

Describir el caso de una paciente con enfermedad de Graves y cáncer incidental de tiroides que fue tratada quirúrgicamente con tiroidectomía subtotal. Se revisan las indicaciones quirúrgicas actuales para el tratamiento del cáncer de tiroides asociado a enfermedad de Graves, según la literatura médica mundial.

▷ PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente del sexo femenino, 32 años de edad, antecedente de miomectomía a los 31 años, dos cesáreas por preeclampsia. El padecimiento inicia a las 20 semanas de gestación durante su último embarazo refiriendo nerviosismo, hiperpinesia, sudoración excesiva, crecimiento tiroideo, exoftalmos, taquicardia, valorada por endocrinólogo quien diagnostica tirotoxicosis, indica tratamiento con antitiroideo metimazol 15 mg/día, con lo cual se restaura el estado

Foto 1.

Crecimiento de la glándula tiroides.



Foto 2.

Gammagrama tiroideo con pertencnecio de sodio-Tc-99 m.

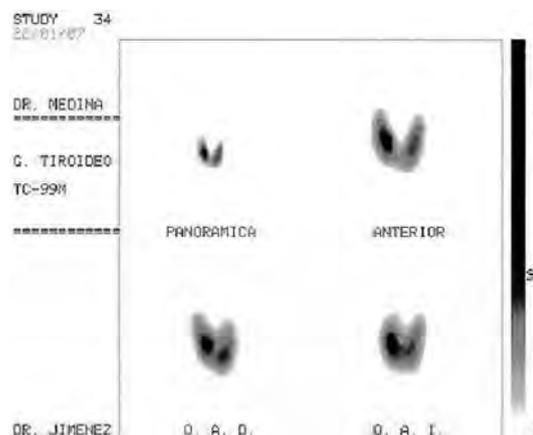


Tabla 1.

Perfil tiroideo

Perfil tiroideo	Inicial	Preoperatorio	1 mes*	3 meses*	7 meses*	24 meses*
Triiodotironina (T3) (0.58-1.59 ng/mL)	4.68	2.0	0.58	1.54	1.59	1.39
Tiroxina total (T4) (4.87-11.72 ng/dL)	20.50	15.6	2.4	10.0	6.88	9.2
Tiroxina libre (T4 libre) (0.70-1.48 ng/dL)	3.43	1.59	0.7	1.19	1.17	1.0
Captación TU (24-39%)	33.1	27.6	25.3	24.8	24.5	22.1
Hormona estimulante Tiroides (0.35-4.94 UI/mL)	0.01	0.01	3.12	0.37	0.67	2.83
Índice tiroxina libre (T7)						2.03

*Preoperatorio

eutiroideo, se interrumpe el embarazo a las 35 semanas de gestación por preeclampsia severa. La paciente cursó con remisión de la sintomatología durante 12 meses con dosis de mantenimiento de 40 mg de metimazol y propranolol 10 mg cada seis horas. Sin embargo, a los 13 meses de evolución presenta exacerbación de la sintomatología con nerviosismo, diaforesis, temblor fino en manos, inestabilidad emocional, fatiga, taquicardia, aumento de volumen de la cara anterior de cuello, aumento en la T4L y disminución de la TSH, es enviada a nuestro servicio para valorar tratamiento quirúrgico (**foto 1**).

La paciente acude al servicio de Cirugía Oncológica del Centro Oncológico Betania® donde encontramos paciente inquieta, exoftalmos clase 1, tumoración en la cara anterior de cuello a expensas de la glándula tiroides, con crecimiento difuso, simétrico, superficie lisa, consistencia blanda, bordes bien definidos. Los estudios de laboratorio con perfil tiroideo elevado, TSH debajo de límites normales. Anticuerpos, antitiroglobulina y antiperoxidasa de tiroides se encontraron elevados. Gammagrama tiroideo

con pertencnecio de sodio-TC-99 m: glándula tiroides aumentada de tamaño a expensas de ambos lóbulos, bordes regulares y bien delimitados, ambos lóbulos con incremento anormal de la captación del trazador, con distribución homogénea del mismo, sin visualizarse defectos focales aparentes de captación (**foto 2**). Ultrasonido cuello: glándula tiroides aumentada de tamaño a expensas de ambos lóbulos sin lesiones sólidas o quísticas. Se integra el diagnóstico de enfermedad de Graves con fracaso al tratamiento médico por recurrencia de la enfermedad, se decide tratamiento quirúrgico con tiroidectomía subtotal, la paciente no aceptó tratamiento con yodo radioactivo. La preparación preoperatoria consistió en aumentar la dosis de anti-tiroideos 60 mg metimazol/día, propranolol 10 mg cada 6 h durante cuatro semanas. Solución de yoduro de potasio (Lugol) cinco gotas cada 12 h por siete días, se disminuyeron los niveles de hormonas séricas hasta casi lograr eutiroidismo (**tabla 1**). Se realiza tiroidectomía subtotal mediante la técnica estándar de lobectomía total izquierda y subtotal contralateral, con preservación de un remanente

Foto 3.

Hallazgos transoperatorios.



de tejido tiroideo de aproximadamente 5 gramos (**foto 3**), sin complicaciones trans o posoperatorias, no hubo datos de hipocalcemia, tampoco de crisis tirotóxica. Se colocó drenaje tipo Penrose, el cual se retiró a las 24 h del posoperatorio cuando la paciente fue egresada en buenas condiciones generales, sin datos clínicos de lesión del nervio laríngeo recurrente. El reporte histopatológico: hipertrofia difusa e hiperplasia de las células epiteliales foliculares, con foliculos delimitados por epitelio columnar alto, abundante coloide en el centro de los foliculos, algunos con bordes fenestrados. Infiltrado inflamatorio linfocitario que en dos zonas forma foliculos. El corte correspondiente a la unión del lóbulo lateral con el istmo presenta un micronódulo de 0.6 mm de diámetro, alejado de la cápsula con proyecciones de epitelio papilar, con cambios nucleares importantes con relación a microcarcinoma papilar. El diagnóstico posoperatorio definitivo fue bocio difuso hipertiroideo (enfermedad de Graves-Basedow) asociado a microcarcinoma papilar (**foto 4**).

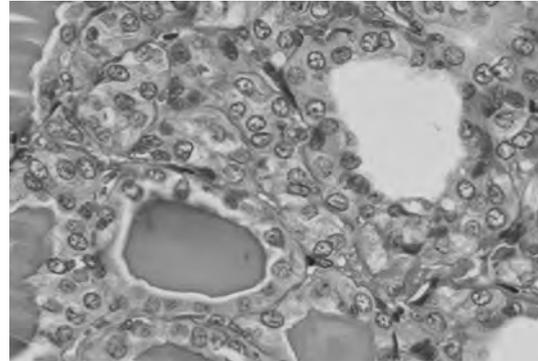
La evolución de la paciente fue satisfactoria, desapareciendo la sintomatología de hipertiroidismo a la semana del posoperatorio. La oftalmopatía se corrigió a los 30 días del posoperatorio, mostrando niveles séricos de hormonas tiroideas dentro de la normalidad, sin datos clínicos de hipotiroidismo. Actualmente, la paciente en eutiroidismo, con reporte de perfil tiroideo dentro de valores normales, sin evidencia de actividad tumoral local o regional a los 18 meses de seguimiento.

► DISCUSION

El carcinoma del tiroides asociado a enfermedad de Graves tiene una prevalencia mundial actual de 1.1 al 7.1%, la incidencia promedio es de 2.3%, el tipo histopatológico

Foto 4.

Carcinoma micropapilar de tiroides (tinción H&E x 100).



más frecuente es el carcinoma papilar, seguido del folicular y posteriormente carcinoma medular.⁶ En México, la coexistencia de enfermedad de Graves-Basedow y cáncer de tiroides es de 1.2%, según lo reportado por el Dr. Baurto y cols., del Hospital General de México.^{3,7}

Uno de los mayores reportes de casos corresponde al Hospital Memorial de Taiwán con 61 pacientes (2.0%) de carcinoma del tiroides asociado a enfermedad de Graves (3,112 pacientes). El tipo histopatológico más frecuente es el papilar (95.1%); los tumores se localizan en el lóbulo derecho 50.8%, lóbulo izquierdo 31%, istmo 3.3%, ambos lóbulos 14.8%. La edad promedio es 36 años, es más frecuente en el sexo femenino en una relación 7.7:1, los hombres presentan tumores más grandes (13.5 mm vs. 4.0 mm). En 83% son tumores pequeños (≤ 10 mm), 67% son encontrados incidentalmente en la cirugía o en el estudio de patología definitivo (incidentalomas); el 32.8% presentan nódulos clínicamente palpables. Los pacientes con incidentalomas presentan síntomas de menor duración que los pacientes con nódulos clínicamente palpables.⁵

El gammagrama con *tecnecium 99* puede revelar un nódulo frío en 5.8-12.0% de los casos, por lo cual el ultrasonido es de utilidad para evaluar las características sonográficas de los mismos y estudiar los nódulos clínicamente palpables.⁵ El ultrasonido puede detectar nódulos más frecuentes que el gammagrama, en la enfermedad de Graves, con una incidencia de 20.8-33.7%.⁸ La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) se sugiere en presencia de nódulos palpables y puede hacerse guiada por ultrasonido en lesiones no palpables o en nódulos fríos encontrados en el gammagrama, su utilidad es para diferenciar lesiones benignas o malignas.^{9,10} Sin embargo, la BAAF no es de mucha

utilidad para diagnosticar malignidad en la enfermedad de Graves debido a que los nódulos malignos generalmente son pequeños. Deberá tenerse precaución al tomar biopsias con aguja fina por el riesgo de hemorragia, además se puede incrementar el diagnóstico citológico de neoplasia folicular por el tejido hiperplásico asociado. En la enfermedad de Graves, los nódulos fríos pueden ser malignos en 10 al 17% de todos los casos y de 15.4-45.8% de los nódulos fríos encontrados por gammagrafía,^{8,11-14} por lo que algunos autores recomiendan cirugía en la enfermedad de Graves coexistente con nódulos tiroideos.^{13,14}

La cirugía en la enfermedad de Graves no es el tratamiento de primera elección, las modalidades varían en las diferentes regiones del mundo, por ejemplo, en Estados Unidos 70% de los endocrinólogos recomiendan yodo radioactivo como el tratamiento de primera elección, mientras que en Europa 77% de los endocrinólogos utilizan medicamentos antitiroideos. Los japoneses recomiendan en 88% de los casos el tratamiento médico. La cirugía se practica actualmente en sólo 1% de todos los casos a nivel mundial.⁴

En la actualidad, las indicaciones quirúrgicas aceptadas para la enfermedad de Graves se dividen en absolutas y relativas. Las absolutas son: nódulo tiroideo sospechoso, cáncer de tiroides, rápido control de los síntomas, mujeres embarazadas no controladas con antitiroideos, mujeres con deseo de embarazo en los siguientes 6-12 meses, síntomas de compresión local, recurrencia después de tratamiento antitiroideo y no aceptación de yodo radioactivo. Las indicaciones relativas para cirugía son bocio de gran tamaño, oftalmopatía severa, pobre respuesta con los antitiroideos y pacientes pediátricos.⁴

El debate continua sobre la extensión de la cirugía para el tratamiento de la enfermedad de Graves; es decir, realizar tiroidectomía total o subtotal, la técnica de elección en muchos centros en la tiroidectomía subtotal para la enfermedad de Graves. Sin embargo, recientemente se han publicado diversos artículos que mencionan a la tiroidectomía total como tratamiento definitivo en la enfermedad de Graves, en un grado de evidencia nivel I, principalmente, para evitar la recurrencia de esta patología.^{4,15,16}

Ha sido poco estudiado el tipo o extensión de la cirugía para cáncer de tiroides concomitante con enfermedad de Graves. Se ha sugerido la tiroidectomía total, casi total o tiroidectomía subtotal en cáncer de tiroides asociado, debido a que algunas publicaciones han encontrado un comportamiento agresivo con una tendencia a presentar metástasis ganglionares.^{14,17-19} Sin embargo, muchos pacientes son tratados con tiroidectomía subtotal

y se ha observado que la extensión de la enfermedad no influye en la incidencia de metástasis. En contraste, Chao y cols., han reportado que en pacientes con enfermedad de Graves el cáncer de tiroides con tumores grandes es más agresivo y los tumores pequeños tienen un pronóstico más favorable.

La mayoría de los carcinomas asociados con enfermedad de Graves son pequeños, incidentales durante la cirugía o en el estudio patológico definitivo, estos tumores han sido tratados con tiroidectomía subtotal con excelentes resultados y con pronóstico favorable, por lo que se sugiere que éstos pueden ser tratados con cirugía menos extensa que la tiroidectomía total o casi total. La ablación rutinaria con yodo 131 no es necesaria en tumores pequeños.⁵

En general, los microcarcinomas (<1 cm) que son encontrados de forma incidental no necesitan ser tratados como cáncer de tiroides, la tiroidectomía subtotal para enfermedad de Graves es un tratamiento adecuado. No se recomienda tiroidectomía complementaria para remover el tejido tiroideo remanente, tampoco se sugiere el tratamiento adyuvante con yodo radioactivo.^{5,20}

En el caso de pacientes con cáncer de tiroides clínicamente aparente, o cáncer mayor de 1 cm, deben ser tratados como cáncer de tiroides, independientemente de la presencia o ausencia de enfermedad de Graves. Se recomienda tiroidectomía total si los pacientes fueron detectados en el preoperatorio. Si se encuentra en la pieza de patología un cáncer de tiroides incidental mayor de 1 cm, se trata de igual manera como cáncer clínicamente aparente, puede ser necesario completar la tiroidectomía total si existe tejido residual voluminoso. Se puede realizar ablación con radio-yodo si existe tejido residual microscópico. Asimismo, se recomienda tratamiento con yodo radioactivo terapéutico y supresión de TSH con hormonas tiroideas en el posoperatorio.²⁰

► CONCLUSIONES

El cáncer de tiroides asociado a enfermedad de Graves es raro, la mayoría son hallazgos incidentales. El tratamiento quirúrgico depende de distinguir entre cáncer incidental y cáncer clínicamente aparente. Los nódulos fríos en el gammagrama sugieren la posibilidad de cáncer de tiroides en enfermedad de Graves y el tratamiento debe ser quirúrgico. La tiroidectomía subtotal es un tratamiento adecuado para tumores menores de 10 mm, y en estos casos no es necesaria la ablación con yodo radioactivo del tejido residual. Se deben evitar procedimientos más radicales en cáncer incidental, o bien, tratamiento quirúrgico incompleto en cáncer de tiroides clínicamente aparente.

▷ **BIBLIOGRAFÍA**

1. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev* 2003;24:802-35.
2. Ginsberg J. Diagnosis and Management of Graves' disease. *CMAJ* 2003; 168:575-85.
3. Garza-Flores JH. Hipertiroidismo: enfermedad de Graves-Basedow. En Aguirre-Rivero R, Garza VL, Editores. Tratado de Cirugía General, Consejo Mexicano de Cirugía General. México, Ed. El Manual Moderno 2003:453-59.
4. Stalberg P, Svensson A, Hessman O et al. Surgical treatment of Graves' disease. *World J Surg* 2008 March 8 (online). Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/r40781448427x4t31>.
5. Chao TZ, Lin JD, Chen MF. Surgical treatment of thyroid cancers with concurrent Graves' disease. *Ann Surg Oncol* 2004;11:407-12.
6. Phitayakorn R, McHenry CR. Incidental thyroid carcinoma in patients with Graves' disease. *Am J Surg* 2008;195:292-97.
7. Basurto KE, Garza FJ, Hernández M. Enfermedad de Graves-Basedow y cáncer de tiroides. *Cir Gen* 1996;18:198-200.
8. Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Mathonnet M et al. Multicenter study of thyroid nodules in patients with Graves' disease. *Br J Surg* 2000;87:1111-3.
9. Sahin M, Guvener ND, Ozer F et al. Thyroid cancer in hyperthyroidism: incidence rates and value of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in this patient group. *J Endocrinol Invest* 2005;28:815-8.
10. Wang C-Y, Chang T-J et al. Thyroidectomy or radioiodine? The value of ultrasonography and cytology in the assessment of nodular lesions in Graves' hyperthyroidism. *Am Surg* 2001;67:721-6.
11. Carnell NE, Valente WA. Thyroid nodules in Graves' disease: Classification, characterization, and response to treatment. *Thyroid* 1998;8:647-52.
12. Mishra A, Mishra SK. Thyroid nodules in Graves' disease: implications in an endemically iodine deficient area. *J Postgrad Med* 2003;47:244-47.
13. Carnell NE, Valente WA. Thyroid nodules in Graves' disease: classification, characterization, and response to treatment. *Thyroid* 1998;8:647-52.
14. Stocker DJ, Foster SS, Solomon BL, Shriver CD et al. Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease selected for surgery on the basis of cold scintiscan defects. *Thyroid* 2002;12:305-11.
15. Palit TK, Miller CC 3rd, Miltenburg DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: A meta-analysis. *J Surg Res* 2000;90:161-165.
16. Bosstrom S, Richards ML. Total thyroidectomy is the preferred treatment for patients with Graves' disease and thyroid nodule. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:278-81.
17. Belfiore A, Garafalo MR, Giuffrida D et al. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:830-835.
18. Kikuchi S, Noguchi S, Yamashita H, Uchino S et al. Prognosis of small thyroid cancer in patients with Graves' disease. *Br J Surg* 2006;93:434-9.
19. Cappelli C, Braga M, de Martino E, Castellano M. Outcome of patients surgically treated for various forms of hyperthyroidism with differentiated thyroid cancer: experience at an endocrine center in Italy. *Surg Today* 2006;36:125-30.
20. Qhuan-Yang Duh. Thyroid cancer in Graves' disease: incidental cancer versus clinical cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11:356-357.