

Enfermedad de Graves-Basedow con nódulos tiroideos asociados (enfermedad de Graves-Basedow nodular). Consideraciones clínicas, diagnósticas y terapéuticas

F. LAMATA HERNÁNDEZ, J. SÁNCHEZ BEORLEGUI, M. C. ARTIGAS MARCO,
M. GONZÁLEZ GONZÁLEZ, M. MARTÍNEZ DÍEZ

Servicio de Cirugía "B". Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

GRAVES' DISEASE WITH ASSOCIATED THYROID NODULES (NODULAR GRAVES' DISEASE). CLINICAL, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CONSIDERATIONS

RESUMEN

Fundamento: La enfermedad de Graves-Basedow (EGB) puede presentarse en ocasiones asociada a nódulos tiroideos, lo que parece aumentar la posibilidad de padecer un carcinoma. En el presente artículo, intentamos establecer las particularidades clínicas, los medios diagnósticos y el tratamiento adecuado para los pacientes en los que coexisten ambas patologías.

Método: Se estudiaron 153 EGB intervenidas consecutivamente entre los años 1967 y 2000. Todas ellas fueron sometidas a un protocolo uniforme que incluyó exploración, pruebas complementarias, tiroidectomía subtotal o total y seguimiento a largo plazo con el fin de valorar la evolución de la morbilidad postquirúrgica y las recidivas. Los datos obtenidos fueron registrados informáticamente para su posterior análisis estadístico.

Resultados: Un 28.1% de las EGB se asociaban a nódulos y se diagnosticaron cuatro carcinomas (9,3%) todos ellos pertenecientes a la variedad papilar. Se practicaron 57 tiroidectomías subtotales (37,3%) y 94 totales. La morbilidad paratiroidea y recurrente al año de la intervención se estableció en un 4,6 y 3,9%, respectivamente, aunque con una marcada tendencia a disminuir desde 1980. Un 96% de los casos no presentó ninguna recidiva.

Conclusiones: El Graves-Basedow nodular es muy frecuente en nuestro medio, sobre todo en pacientes con EGB de inicio tardío y que esperan años hasta intervenir. El tratamiento inicial debe ser mediante una terapia frenadora con antitiroideos de síntesis y control clínico, citológico y ultrasonográfico. La cirugía será indicada, de inicio o durante el seguimiento, ante cualquier sospecha de cáncer o la presencia de síntomas compresivos. La técnica idónea es una tiroidectomía total practicada con baja morbilidad.

PALABRAS CLAVE: Hipertiroidismo. Enfermedad de Graves-Basedow. Nódulos tiroideos. Cáncer de tiroides. Tiroidectomía.

ABSTRACT

Background: Sometimes Graves' disease (GD) can appear in association with thyroid nodules, which seems to increase the risk of carcinoma. In this article, we try to establish clinical characteristics, diagnostic means and appropriate treatment for Graves' patients with co-existent nodules.

Method: A retrospective study was made of 153 consecutive patients who underwent operation for GD between 1967 and 2000. Each patient was subject to a regular protocol including physical examination, diagnostic test, total or subtotal thyroidectomy and follow-up in the long term with the purpose of making a valuation of the postsurgical morbidity, evolution and relapses. Data were processed through computing in order to get the statistical information.

Results: 28.1% of GD had thyroid nodules and carcinoma was diagnosed in four patients (9.3%), all of them belonging to papillary variety. Surgery consisted of 57 subtotal thyroidectomies (37.3%) and 94 total thyroidectomies. Parathyroid and recurrent morbidity was established in 4.6 and 3.9%, respectively, a year later since the operation, though it had a strong tendency to decrease from 1980. 96% of cases showed no relapse.

Conclusions: Nodular GD is very common in our setting, especially in Graves' patients with late beginning who wait for ages until they are undergone surgery. Initial treatment should be by means of braking therapy with antithyroid drugs and clinical, cytologic and ultrasonographic control. Surgery would be advised, from the outset or during the follow-up, in view of either any suspicion about cancer or presence of local growth. The procedure of choice is total thyroidectomy performed with low morbidity.

KEY WORDS: Hyperthyroidism. Graves' disease. Thyroid nodules. Thyroid carcinoma. Thyroidectomy.

Lamata Hernández F, Sánchez Beorlegui J, Artigas Marco MC, González González M, Martínez Díez M. Enfermedad de Graves-Basedow con nódulos tiroideos asociados (enfermedad de Graves-Basedow nodular). Consideraciones clínicas, diagnósticas y terapéuticas. An Med Interna (Madrid) 2003; 20: 403-409.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Graves-Basedow (EGB) se define clásicamente como un bocio difuso acompañado de hipertiroidismo; sin embargo, la experiencia clínica demuestra que con frecuencia se

presenta asociado a nódulo/s tiroideo/s. Este fenómeno, que parecía ser característico de los países mediterráneos o con zonas de endemia (1), ha adquirido una gran relevancia en la literatura anglosajona tras la generalización de la ultrasonografía (USG) en los protocolos de estudio del bocio (1,2).

Trabajo aceptado: 14 de marzo de 2003

Correspondencia: Jesús Sánchez Beorlegui. C/ Miguel Servet, 19-6º G. 50002 Zaragoza. e-mail: js_beorlegui@hotmail.com

La patogenia de la EGB nodular (EGBN) es compleja y multifactorial. Las teorías propuestas se centran en tres líneas bien definidas, pudiendo coexistir de forma simultánea varios mecanismos predisponentes o desencadenantes en un mismo paciente (3,4).

1. Hipótesis evolutiva: la propia EGB tiende a la nodularidad.

—Precocemente, por diferencias en la respuesta a un estímulo agudo de origen autoinmune entre las diversas clonas celulares.

—De forma tardía, por una progresiva involución, degeneración y cicatrización del tejido tiroideo. También en Basedows subagudos, que generan estímulos poco intensos pero prolongados en el tiempo.

2. Hipótesis asociativa: coexistencia de dos entidades patológicas distintas.

—Superposición de la EGB sobre un bocio uni o multinodular preexistente. El bocio nodular podrá ser frío, originándose una variante autoinmune de la enfermedad de Plummer (5-7), o de nódulos tiroideos de función autónoma (NTFA), entidad denominada síndrome de Marine-Lenhart (1,8-12).

—Formas decapitadas o atípicas (*Graves-like*) de la EGB (habitualmente no autoinmunes y sin exoftalmos) en el adulto añoso y el anciano. En ellos se observa una auténtica “basedowificación” del parénquima, que alcanza la autonomía funcional en el contexto de un bocio distrófico de larga evolución sembrado de zonas fibrosas, cicatriciales, nódulos etc. (4,13).

3. Hipótesis de la yatrogenia.

—Aparición de nódulos tras varios tratamientos fallidos o abandonados con antitiroideos de síntesis (ATS) que ocasionaron periodos alternantes de eutirodismo y recidiva del hipertiroidismo (estimulación y frenación).

La trascendencia clínica de la EGBN viene dada por la posibilidad de que el nódulo esconda un carcinoma. Las implicaciones que se derivan de esta posibilidad son de alcance, y se suman a otras de diversa índole planteadas en la Literatura, y que se refieren a la sintomatología, los procedimientos diagnósticos, el manejo terapéutico y el control de las recidivas. El objetivo de este estudio es buscar respuestas concretas, basándonos en nuestra experiencia de 30 años en cirugía tiroidea, y confrontarlas con las planteadas por otros autores. Las cuestiones que intentaremos dilucidar son las siguientes:

—¿Presenta la EGBN una sintomatología específica?

—Establecer los medios diagnósticos con un rendimiento más elevado detectando nódulos en la EGB y los posibles carcinomas ocultos.

—¿De qué tipo son y qué pronóstico tienen los carcinomas tiroideos asociados a la EGB? Clínicamente, ¿qué problemas pueden condicionar? ¿Qué ocurre en las series de radioyodo?

—Conducta en la EGBN: ATS y seguimiento o tratamiento agresivo inmediato.

—Modalidad terapéutica definitiva a aplicar: cirugía o radioyodo.

—En el caso de que indiquemos una tiroidectomía, ¿debe ser una tiroidectomía subtotal (TST) o total (TT)?

—¿Supone la EGBN un factor de riesgo para presentar una recidiva?

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL

Comprende una serie de casos consecutivos de pacientes con hipertiroidismo debido a enfermedad de EGB intervenidos entre los años 1967 y 2000. Se excluyeron todos los portadores de EGB “atípicas”: bocios basedowificados y síndromes de Marine-Lenhart.

MÉTODOS

1. *Definición y criterios (laboratorio y diagnóstico por la imagen) de la EGB.*

—*Hipertiroidismo analítico.* Demostrado mediante valores séricos de la triyodotironina superiores a 5,4 pg/mL, de la fracción libre de la tetrayodotironina (tiroxina) superiores a 1,9 ng/dL y de la TSH inferiores a 0,15 mUI/mL, según el método ELFA (*Enzyme Linked Fluorescent Assay*).

—*Imágenes gammagráficas.* Se consideraron casos: a) hipercaptación difusa; b) hipercaptación difusa con un nódulo hipocaptante (frío) asociado; y c) hipercaptación difusa con dos nódulos fríos en el mismo lóbulo. Se excluyeron la bilateralidad nodular, las captaciones en *parches o tablero de ajedrez* (bocios basedowificados) o con zonas iso o hipercaptantes (Marine-Lenhart).

—*Estudio ecográfico preoperatorio.* Rutinario desde 1982. USG desde 1995. Estableció la presencia de nódulos y sus características ecóicas.

2. *Protocolos.* Anticuerpos antitiroideos, pruebas dinámicas de medicina nuclear, preparación para la cirugía, laringoscopia preoperatoria, técnica quirúrgica y controles estandarizados de seguimiento hospitalario y en policlínica. En casos seleccionados se practicó citología por aspiración con aguja fina (CAAF). La mayoría de las veces fue solicitada por el endocrinólogo antes de la derivación a cirugía. Tras la cumplimentación de nuestro protocolo de tiroidopatías, los registros se transcribieron a una base de datos informática para su tratamiento estadístico.

3. *Estudio de la morbilidad postquirúrgica.* Definimos el *hipoparatiroidismo transitorio* como la hipocalcemia analítica y/o signos de hiperexcitabilidad neuromuscular con normalidad clínica y analítica al año. El *hipoparatiroidismo permanente* como una hipocalcemia analítica con signos de hiperexcitabilidad, latentes o clínicos, más allá del año de la intervención. La hipocalcemia analítica se estableció con valores de calcio por debajo de 7,5 mg/l. y, actualmente, con cifras inferiores a 0,95 mg/dl. de calcio iónico, mediante espectrofotometría de absorción atómica. Durante los años ochenta se adoptó el auto-trasplante paratiroideo intraoperatorio en todos aquellos casos en que se sospechó la ablación o lesión vascular de las glándulas paratiroides (14). Consideramos una parálisis recurrencial como *definitiva*, cuando, tras la laringoscopia patológica del postoperatorio inmediato, en una laringoscopia indirecta practicada después de transcurrido un año de la intervención se observa la inmovilidad absoluta de una cuerda vocal.

4. *Seguimiento y control de la serie.* El control de los pacientes fue prolongado, valorando la morbilidad y las recidivas. Las recidivas se clasificaron en los siguientes grupos: a) nodular fría; b) nodular de función autónoma; c) recidiva de Basedow; y d) cáncer locorregional o metastásico.

5. Estadística. Como medida de tendencia para los valores cuantitativos calculamos la media aritmética y como medida de dispersión la desviación estándar (DE). Como test de contraste de hipótesis utilizamos el test Chi cuadrado (χ^2) para las variables cualitativas o el test exacto de Fisher en el caso de tablas 2x2; ambos con la corrección de continuidad de Yates para muestras pequeñas menores de 200. Para el contraste de medias fue empleado el test de la "t" de Student.

En todos los tests, el nivel de significación que asumimos para los valores de probabilidad "p" fue $< 0,05$.

RESULTADOS

El estudio se realiza sobre 153 pacientes con hipertirodismo debido a EGB intervenidos entre los años 1967 y 2000.

Entre 1967 y 2000 fueron intervenidos un total de 2898 bocios; de los cuales, 758 eran hipertiroideos (26,2%), incluidas 153 EGB (5,3% del total y 20,2% de los hipertirodismos). De las 153 EGB, 43 (28,1%) se asociaban a nódulo tiroideo, único o múltiple, y el resto (110 casos) eran Basedows difusos. La epidemiología comparada entre la EGB y la EGBN se muestra detalladamente en la tabla I.

En cuanto a los síntomas compresivos de la serie total, la disnea moderada afectó a un 12,4% de los pacientes, la disfonía a un 14,4% y la disfagia a un 20,9%. El dolor cervical y la compresión de la vena cava superior fueron excepcionales: 2,6% y 0,7%, respectivamente. No encontramos diferencias estadísticamente significativas, en ningún apartado, entre una y otra variante del Basedow.

Los resultados de las diversas exploraciones (clínica, gammagrafía y ecografía) en la detección de nódulos asociados a la EGB, confrontados con el estudio anatomopatológico de la pieza de resección, se muestran en la tabla II.

Se practicó CAAF en 13 casos (8,5%) siendo informadas 9 como benignas y 4 dudosas con indicación de biopsia. La anatomía patológica confirmó la presencia de cuatro carcinomas en nuestra serie (2,6% de la serie total y 9,3% de la EGBN),

que aparecen descritos detalladamente en la tabla III. En un único caso se había realizado CAAF preoperatoria, informada como dudosa. La evolución clínica de los tumores ha sido buena, con ausencia de recidiva local o metastásica tras un seguimiento mediano en consulta de 15 años.

Las indicaciones formales de cirugía fueron: fracaso de un tratamiento médico previo con ATS en 128 casos (83,7%), hipertirodismo severo en 13 (8,5%), síntomas compresivos en 8 (5,2%) y por nódulo asociado con CAAF dudosa e indicación de biopsia en 4 (2,6%).

Se practicaron 57 TST (37,25%) y 94 TT (61,44%). En dos pacientes se completó la tiroidectomía, en el transcurso del primer mes postoperatorio, tras la detección de cáncer en la pieza (Tabla III). El peso medio de los bocios extirpados en la serie total se estableció en 89 gramos (DE 65,4), con un máximo de 410 y un mínimo de 10 gramos. En la EGB era de 87,3 gramos (DE 65,1) y en la EGBN 93,7 (DE 66,4), sin diferencias significativas (Test "t", $p = 0,594$). La morbilidad paratiroidea y recurrencial de la tiroidectomía, en sus variedades total y subtotal, se muestra distribuida por décadas en la tabla IV.

Un 95,8% de los casos no presentaron ningún tipo de recidiva. Los seis casos registrados fueron una recidiva nodular fría, cuatro del Basedow (todas en TST) y una hipertrofia de la pirámide tras TT, capaz de mantener al paciente eutiroideo sin opoterapia. No aparecieron diferencias significativas a la hora de sufrir recidivas entre la EGB y la EGBN (χ^2 , $p = 0,486$).

Las recidivas de la EGB fueron tratadas en dos casos con ATS, una con cirugía (totalización de la tiroidectomía) y otra con yodo radiactivo a dosis ablativas.

DISCUSIÓN

El trabajo científico con series *históricas* presenta inconvenientes y deficiencias metodológicas frente a un estudio prospectivo pero, aceptando estas limitaciones, podemos

TABLA I
EPIDEMIOLOGÍA COMPARADA ENTRE LA EGB (n = 110) Y LA EGBN (n = 43)

	Varón	Mujer	Sí	Media	DE	Estadística
Sexo						
EGB	9,1%	90,9%				
EGBN	7%	93%				
Antecedentes¹						
EGB			21,8%			χ^2 , $p=0,3$
EGBN			16,3%			
Edad²						
EGB				34,6	12,9	Test "t", $p=0,003$
EGBN				41,5	11,73	
Años de evolución³						
EGB				4,5	4,3	Test "t", $p=0,03$
EGBN				6,5	6,7	
Inicio clínico⁴						
EGB				30	12,2	Test "t", $p=0,021$
EGBN				35,1	9,9	

¹De bocio, endemia familiar o cáncer; ²años en el momento de la intervención quirúrgica; ³del bocio hipertiroideo hasta sentarse la indicación operatoria; ⁴edad en que se debutó clínicamente el hipertirodismo.

TABLA II

EGB. RESULTADOS DE LAS DIVERSAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

	<i>Aplicación</i> ¹	<i>Bocio difuso</i>	<i>Nódulo único</i>	<i>Varios nódulos</i>
Exploración clínica ²	100%	91,5%	4,6%	3,9%
Gammagrafía	100%	82,6% ³	14,4%	4%
Ecografía	59,5%	70,2%	9,5%	20,3%
Anatomía patológica ⁴	100%	71,9%	8,5%	19,6%

¹Porcentaje de aplicación sobre las 153 EGB; ²exploración clínica cervical: nódulo único 5 casos (3,3%), nódulo único dominante 2 (1,3%) y varios nódulos 6 (3,9%); ³el porcentaje se refiere a hipercaptaciones difusas sin zonas frías, templadas (isocaptantes) o hipocaptantes; ⁴informe definitivo basado en el estudio de la pieza de resección quirúrgica. Los resultados fueron: hiperplasia difusa en 110 pacientes (71,9%), hiperplasia difusa y nódulo único en 13 (8,5%), y dos nódulos en 3 (2%), y tres o más nódulos en 27 (17,6%).

TABLA III

CÁNCER DE TIROIDES ASOCIADO A LA EGBN

<i>Tipo</i>	<i>Nódulo</i> ¹	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>Técnica</i> ²	<i>Linfadectomía</i>	<i>Otros</i>
Papilar	2,0	Intratiroideo	0	0	TT	No	
Papilar	3,2	Extratiroideo	0	0	TT	No	
Papilar	0,5	Oculto	0	0	TST → TT ³	No	
Papilar	3,0	Intratiroideo	0	0	TST → TT	No	¹³¹ I ablativo

¹Tamaño en centímetros; ²TT: tiroidectomía total. TST: tiroidectomía subtotal. ³Totalización de la tiroidectomía en un segundo gesto quirúrgico.

TABLA IV

MORBILIDAD PARATIROIDEA Y RECURRENCIAL DE LA TIROIDECTOMÍA SUBTOTAL (TST, n=59) Y TOTAL (TT, n=94) DISTRIBUIDA POR DÉCADAS

	1967-79		1980-89		1990-00		Total (1967-00)	
	<i>TST</i>	<i>TT</i>	<i>TST</i>	<i>TT</i>	<i>TST</i>	<i>TT</i>	<i>TST</i>	<i>TT</i>
Número de Intervenciones	31	16	21	34	7	44	59	94
Hipoparatiroidismo transitorio ¹	3 (9,7%)	2 (12,5%)	2 (9,5%)	12 (35%)	1 (14,3%)	8 (18,2%)	6 (10,2%)	22 (23,4%)
Hipoparatiroidismo permanente	-	5 (31,3%)	-	1 (2,9%)	-	1 (2,3%)	-	7 (7,4%)
Parálisis definitiva del recurrente	-	2 (12,5%)	1 (4,8%)	1 (2,9%)	-	2 (4,5%)	1 (1,7%)	5 (5,3%)

¹Número de casos y porcentaje.

obtener una ventaja inestimable como es una visión amplia y evolutiva de un problema, en este caso, la asociación EGB y nódulo tiroideo. Plantearemos dos ejemplos de lo anterior. En primer lugar, las consecuencias de la implantación de la USG en el diagnóstico de la patología cervical. Su extraordinaria sensibilidad permite detectar lesiones de 2 mm de diámetro (15,16), lo que ha producido un incremento exponencial de los diagnósticos de "nódulo tiroideo": un 50-60% de los sujetos sanos muestran anomalías menores de 1 cm de diámetro (incidentalomas del tiroides). ¿Todos estos individuos -¡más de la mitad de la población!- deberán ser sometidos a segui-

miento clínico, ecográfico y CAAF seriadas? (17). En segundo lugar la procedencia de los pacientes. Al inicio de nuestra serie, la mayoría de los bocios era remitida por el médico generalista. El cirujano solicitaba pruebas, trataba con ATS, seleccionaba el momento de la cirugía y controlaba el curso evolutivo en policlínica. Hoy día, nuestros casos acuden procedentes de Endocrinología, estudiados y con una indicación; además, la toma de decisiones terapéuticas y el seguimiento es compartido y consensuado por ambos Servicios.

Un problema añadido en el manejo de la EGBN es la falta de un acuerdo sobre lo que define el término "nódulo tiroi-

deo". Incluso algunos autores prefieren diferenciar, siguiendo criterios anatomopatológicos, los nódulos verdaderos de los *pseudonódulos*, tales como zonas fibróticas, involutivas o relacionadas con el uso terapéutico de los ATS (8). Nosotros somos partidarios de adoptar una postura poco restrictiva y por ello *nódulo tiroideo* es cualquier aumento de tamaño circunscrito de la glándula, visible o palpable, que se diferencia de forma neta del tejido circundante. Este concepto es clínico e inespecífico y no expresa un diagnóstico ni una entidad nosológica concreta (18). Para dotar de especificidad al término es preciso adoptar un criterio sobre el que basarnos; es decir, definir previamente a qué consideraremos nódulo desde un punto de vista exploratorio, ecográfico, anatomopatológico etc. Por tanto, no damos valor práctico al término pseudonódulo; es más, las zonas fibróticas o mal delimitadas plantean los mayores problemas para la biopsia y la obtención de un diagnóstico concluyente por citología (8).

Por nuestros resultados hemos comprobado que la EGBN se presenta en un grupo de edad específico y debe ser buscada en aquellos enfermos cuyo hipertirodismo debutó de forma tardía y que se operan en la cuarta o quinta década de la vida, tras muchos años de evolución y, posiblemente, varios tratamientos fallidos con ATS (19).

En cuanto a la clínica, no existe sintomatología característica. En nuestra serie total de EGB, los fenómenos compresivos se han presentado en numerosos pacientes, aunque con una magnitud leve-moderada. En ocasiones, han sido los responsables últimos de la indicación quirúrgica, pero la presencia de nódulos asociados no aumenta su frecuencia ni los agrava.

Las pruebas complementarias tienen dos objetivos: diagnosticar el/los nódulo/s y descartar que alberguen un cáncer en su interior.

Una meticulosa palpación cervical por manos expertas sigue siendo un procedimiento básico, eficaz y válido en todos los bocios (17,20). Un explorador avezado puede valorar la presencia de nódulos (Tabla II), bilateralidad, localización, tamaño aproximado y consistencia de los mismos. La presencia de un nódulo dominante –mayor de dos centímetros de diámetro- (21), las adenopatías palpables y la adherencia a planos profundos han sido siempre factores de riesgo e indicaciones para cirugía electiva que nosotros compartimos (20-22).

La gammagrafía proporcionó durante décadas las imágenes de referencia para el estudio preoperatorio del paciente hipertiroideo (23). Hoy día su utilidad real y uso indiscriminado, en ausencia de nódulo palpable, se encuentran bajo fuerte discusión (24,25). A pesar de las controversias, más del 12% de las EGB con exploración cervical negativa presentan zonas hipocaptantes bien delimitadas (23,25); si además se palpan, una cuarta parte son cánceres (8,23). En nuestra experiencia, siempre ha sido difícil discriminar zonas frías de menos de un centímetro en el contexto del tejido hipercaptador de la EGB (26,27), aunque su utilidad para diferenciar el Basedow típico de sus formas nodulares, bocios basedowificados y síndrome de Marine-Lenhart, justifica su permanencia en el protocolo estándar de estudio (1,4,7,8,12,13,24-27). Dado que la indicación quirúrgica de estas variantes es la misma, la justificación anterior es sólo académica, ya que, a fines prácticos, la toma de decisiones no está condicionada por uno u otro patrón gammagráfico.

La USG es hoy día la prueba de elección para el diagnóstico de la EGBN (26-28). Permite valorar tanto el número, la

magnitud y las características ecóicas de los nódulos como, utilizando el modo Doppler color, establecer el grado funcional de los mismos y compararlo con el del parénquima circundante. Igualmente, trabajos recientes han demostrado una alta sensibilidad en la discriminación y diagnóstico diferencial de focos de microcarcinoma a través de sus características ecóicas (16,29,30). De esta forma quedan sumadas las ventajas de la ecografía convencional, la CAAF y la gammagrafía en una técnica no invasiva y carente de los riesgos de la punción y la irradiación cervical. Como contrapartida la curva de aprendizaje es larga y será preciso establecer protocolos que homologuen los hallazgos y permitan discriminar lo relevante clínicamente de aquellas anomalías no patológicas (15,17). En nuestro Servicio la adopción de la USG ha supuesto un aumento significativo en la detección de nódulos desde 1995. El porcentaje de bocios difusos ha bajado un 10%, del 80 al 70%, y se han incrementado los casos de EGB con varios nódulos asociados, del 13 al 20%. Se da la paradoja de que hoy día la EGB con bocio difuso se diagnostica más frecuentemente por el anatomopatólogo que por el radiólogo (Tabla II). Por ello, estamos de acuerdo con otros autores en la necesidad de fijar un diámetro mínimo para que una lesión pueda ser considerada nódulo en la USG; dicha magnitud podría establecerse a partir de valores superiores a los 6-8 mm (15,30).

Entre el 2 y el 10% de los pacientes con EGB tiene un cáncer asociado (31-34) (Tabla V). No se ha probado de forma concluyente que el hipertirodismo aumente la agresividad tumoral (2,8,35), aunque sí está demostrado que no es un factor protector (2,36,37). Una gran parte de los focos tumorales se corresponde con microcarcinomas ocultos en nódulos no palpables de diámetro inferior a un centímetro (21,35,38). No parece que el riesgo potencial de estos carcinomas sea alto. Como el bocio suele ser pequeño y hemorrágico, la CAAF presenta un elevado número de falsos negativos (2,19,35,39). Por ello, algunos autores han cuestionado que permita un óptimo seguimiento del riesgo de malignización en la EGBN, y se inclinan por un enfoque terapéutico agresivo (2,19,26,27,32,40).

El tratamiento debe ser elegido de forma individualizada para cada paciente, basándose en los datos clínicos, diagnósticos y en su propia elección (20,41-44). La cirugía no debe ser la primera opción terapéutica en la EGBN, salvo que exista una indicación quirúrgica indiscutible. El manejo inicial mediante una terapia con ATS, correctamente llevada durante al menos dos años, más seguimiento con USG y CAAF evita tiroidectomías innecesarias. Sin embargo, ante un fallo de los ATS, cambios exploratorios (nódulo de crecimiento rápido), clínicos (síntomas compresivos), ecográficos o citológicos, pensamos que la cirugía es una buena opción para tratar a nuestros enfermos de forma definitiva (2,15,22,27,32,45,46). Esta postura no implica un rechazo del yodo radiactivo, pero seguimos la tendencia más generalizada que propone la cirugía para curar definitivamente la EGBN ya que el radioyodo no disminuye el tamaño del bocio y en absoluto esta exento de complicaciones: hipotiroidismo, agravamiento de la oftalmopatía, dificultades para ajustar la dosis ablativa y recidivas nodulares o tumorales (9,41,47-49).

Una vez decantados por la opción quirúrgica la TT parece ser la técnica ideal frente a las resecciones casi totales (27,40,41,50,51) ya que aborda la etiología del Basedow, suprimiendo el órgano blanco de la autoinmunidad, previene las recidivas difusas, nodulares o tumorales y evita posibles tiroidectomías secundarias (40,52,53). Como condición inelu-

TABLA V

EGB ASOCIADA A NÓDULOS Y CARCINOMA DE TIROIDES EN LA LITERATURA

Autor y año ¹	Casos	EGBN	Cáncer ²
Presente serie 2002	153	43 (28,1%)	4 (2,6-9,3%)
Mishra 2001	130	35 (26,9%)	8 (6,2-22,9%)
Kraimps 2000	557	140 (25,1%)	21 (3,8-15%)
Cáp 2000	115	38 (33%)	2 (1,7-5,3%)
Carnell 1998	468	60 (12,8%)	6 (1,3-10%)
Kraimps 1997	110	28 (25,5%)	6 (5,5-21,4%)
Hales 1991	886	274 (30,9%)	16 (1,8-5,8%)
Belfiore 1990	132	24 (18,2%)	13 (9,8-54,2%)
Mellièrè 1988	345	40 (11,6%)	6 (1,7-15%)
Ozoux 1988	88	9 (10,2%)	4 (4,5-44,4%)

¹Las series escogidas son "quirúrgicas", todos sus pacientes fueron intervenidos y las piezas de tiroidectomía estudiadas anatomopatológicamente.

²Número de carcinomas y porcentaje referido de forma consecutiva a la serie total de Basedows y a la EGB con nódulos asociados.

dible, debe ser practicada con una morbilidad aceptable; cuando menos equivalente a la que se registra en las tiroidectomías no totales (38,40,50,51).

En cuanto a nuestra experiencia (14), durante los años sesenta y setenta la integridad del nervio recurrente era escrupulosamente respetada, prestándose menos atención a las glándulas paratiroides. Por ello, la morbilidad recurrencial se ha mantenido sin cambios sustanciales a lo largo de cuatro décadas. Posteriormente, y siguiendo las nuevas tendencias quirúrgicas, la preservación de las paratiroides se convirtió en el elemento clave (Tabla IV). Ello se debe a que el hipoparatiroidismo resulta difícil de controlar médicamente, y produce un elevado deterioro de la calidad de vida a los pacientes, en especial cuando cursa con hiperexcitabilidad neuromuscular. Por último, resaltaremos que en las últimas 78 TT, llevadas a cabo entre 1980 y 2000, las morbilidades paratiroidea y recurrencial se establecieron en un 2,5 y 3,8%, respectivamente (Tabla IV); cifras plenamente asumibles dada las ventajas de dicha modalidad resectiva.

Como conclusión, al abordar el diagnóstico y terapéutica de la EGBN, son factores determinantes la especialidad del facultativo, los medios diagnósticos a su disposición y su experiencia personal. Por tanto, únicamente nos sentimos

capaces de fijar unos puntos basados en nuestra experiencia y sobre los que el acuerdo parece amplio, aunque a expensas de futuros estudios y aportaciones:

—La EGBN es un hallazgo frecuente en nuestro medio, sobre todo en pacientes con Basedows de inicio tardío y larga evolución antes de la cirugía. Su trascendencia radica en la posibilidad de asociarse con cáncer tiroideo, siendo el resto de la clínica, incluyendo los síntomas compresivos y el riesgo de recidivas, superponible a la EGB clásica.

—La USG es la prueba a solicitar para un correcto diagnóstico de la EGBN. Queda por definir un concepto de *nódulo* aceptado por la comunidad científica que unifique criterios y reduzca el factor "operador dependiente".

—La EGBN debe ser tratada inicialmente como un Basedow sin nódulos, con una terapia frenadora con ATS y controlada mediante palpación cervical, CAAF y USG. Adoptaremos una actitud intervencionista, de inicio o durante el seguimiento, cuando aparezca cualquier factor de riesgo clínico, ultrasonográfico o citológico.

—La cirugía es el tratamiento definitivo de elección. La variante técnica depende de la experiencia y resultados de cada equipo, aunque la opción ideal es una TT practicada con baja morbilidad.

Bibliografía

- Boi F, Loy M, Piga M, Serra A, Atzeni F, Mariotti S. The usefulness of conventional and colour Doppler sonography in the differential diagnosis of toxic multinodular goitres. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 339-46.
- Mishra A, Mishra SK. Thyroid nodules in Graves' disease: implications in an endemically iodine deficient area. *J Postgrad Med* 2001; 47: 244-7.
- Studer H, Huber G, Derwahl M, Frey O. Die umwandlung von Basedowstrumen in knotenkröpfe: ein grund des hypertyreoserezidivs. *Schweiz Med Wochenschr* 1989; 119: 203-8.
- Blondeau Ph, Daou RG, René L. Nosologie des hyperthyroïdies nodulaires. *Place du syndrome de Marine-Lenhart*. *Nouv Press Méd* 1976; 5: 411-4.
- Kiy Y, Rezkallah-Iwasso MT, Peraçoli MTS, Mota NGS. Immunological disturbances in toxic multinodular goitre and active Graves' disease. *Clin Endocr* 1981; 16: 11-7.
- Kraiem Z, Glaser B, Yigla M, Pauker J, Sadeh O, Sheinfeld M. Toxic multinodular goiter: a variant of autoimmune hyperthyroidism. *J Clin Endoc Metab* 1987; 65: 659-63.
- Ozaki O, Ito K, Manabe Y, Mimura T. Adenomatous goiter with hyperthyroidism. *Jpn J Surg* 1988; 18: 146-51.
- Carnell NE, Valente WA. Thyroid nodules in Graves' disease: Classification, characterization, and response to treatment. *Thyroid* 1998; 8: 571-6.
- Konno N, Hirokawa J, Abe S. A case of Graves' disease associated with an autonomously functioning thyroid nodule (AFTN) (Marine-Lenhart syndrome) which spontaneously became a cold nodule. *Endocr J* 1988; 35: 753-8.
- Sánchez Beorlegui J, Lamata Hernández F, Lagos Lizán J, Cerdán Pascual R, Jiménez Bernadó A, Abusada Chahuán R, Gastaminza Goicoechea R, García Gil FA, González González M, Martínez Díez M. Síndrome de Marine-Lenhart. *Revista Barcelona Quirúrgica* 1999; 42: 117-23.

11. Valenti TML, Macchia E, Pisa R, Bucalo ML, Russo V, Colletti I, et al. Toxic adenoma and papillary thyroid carcinoma in a patient with Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 701-4.
12. Waldherr C, Otte A, Haldemann A, Muller-Brand J. Das Marine-Lenhart-Syndrom: Eine fallbeobachtung uber 18 Jahre. *Nuklearmedizin* 1999; 38: 345-8.
13. Badet C, Mormex R. Goitre diffus et nodule thyroïdien. Orientation diagnostique. *Rev Prat (Paris)* 1991; 41: 2750-4.
14. Sánchez Beorlegui J, Lamata Hernández F, Lagos Lizán J, Cerdán Pascual R, Jiménez Bernadó A, García Gil FA, et al. La tiroidectomía total en el tratamiento quirúrgico del hipertiroidismo. *Arch Fac Med Zaragoza* 1998; 38: 123-8.
15. Giuffrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot and occult thyroid nodules. *Am J Med* 1995; 99: 642-50.
16. Hegedüs L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 339-58.
17. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1838-40.
18. González González M, García Cirac A. Nódulo frío tiroideo. Pautas diagnósticas y terapéuticas actuales. En: Tamames Escobar S, Martínez Ramos C editores. *Cirugía General y del Aparato Digestivo. Avances controversias y actualizaciones. Tomo I: Generalidades, pared abdominal, cuello y mama*. Madrid: Emisa; 1994, p. 161-71.
19. Cáp J, Ryska A, Králové H. Thyroid nodules and carcinoma in Graves' disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1540-1.
20. Castillo L, Haddad A, Meyer JM, Sadoul JL, Santini J. Facteurs prédictifs de malignité dans la pathologie nodulaire thyroïdienne. *Otolaryngol Chir Cervicofac* 2000; 117: 383-9.
21. Mellièrè D. Petits nodules thyroïdiens et microcancers. *Presse Med* 1995; 24: 1552-4.
22. Lassaletta Atienza L, Melchor Díaz MA, Gavilanes Plasencia J, Martín Hernández G, De Vergas Gutiérrez J. Nódulos tiroideos: factores sugerentes de malignidad. *Acta Otorrinolaring Esp* 1997; 48: 220-4.
23. Stocker DJ, Foster SS, Solomon BL, Shriver CD, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease selected for surgery on the basis of cold scintiscan defects. *Thyroid* 2002; 12: 305-11.
24. Fogelman I, Cooke SG, Maisey MN. The role of thyroid scanning in hyperthyroidism. *Eur J Nucl Med* 1986; 11: 397-400.
25. Lacey NA, Jones A, Clarke SEM. Role of radionuclide imaging in hyperthyroid patients with non clinical suspicion of nodules. *Br J Radiol* 2001; 74: 486-9.
26. Krainps JL, Bouin-Pineau MH, Maréchaud R, Barbier J. Nodules thyroïdiens associés: un argument de plus en faveur du traitement chirurgical de la maladie de Basedow. *Chirurgie* 1997; 122: 488-90.
27. Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Mathonnet M, De Calan L, Ronceray J, Visset J. Multicentre study of thyroid nodules in patients with Graves' disease. *Br J Surg* 2000; 87: 1111-3.
28. Cantalamessa L, Baldini M, Orsatti A, Meroni L, Amodei V, Castagnone D. Thyroid nodules in Graves' disease and the risk of thyroid carcinoma. *Arch Intern Med* 1999; 170: 5-8.
29. Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P, et al. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in "cold" thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 41-6.
30. Solbiati L, Volterrani L, Rizzato G, Bazzocchi M, Busilacchi P, Candiani F, et al. The thyroid gland with low uptake lesions: evaluation by ultrasound. *Radiology* 1985; 155: 187-91.
31. Piñero Madrona A, Rodríguez González JM, Sola Pérez J, Soria Cogollos T, Riquelme Riquelme J, Illana Moreno J, et al. Cáncer Tiroideo en el hipertiroidismo: una asociación no tan excepcional. *Cir Esp* 2000; 67: 331-3.
32. Playan Usón J, Jiménez Aznares A, Sancho Serrano MA. Enfermedad de Graves Basedow y cáncer de tiroides. *An Med Intern (Madrid)* 1994; 11: 200-2.
33. Rieger R, Pimpl W, Money S, Rettenbacher L, Galvan G. Hyperthyroidism and concurrent thyroid malignancies. *Surgery* 1989; 106: 6-10.
34. Wahl RA, Goretzki P, Meybier H, Nitschke J, Linder M, Roher HD. Coexistence of hyperthyroidism and thyroid cancer. *World J Surg* 1982; 6: 385-90.
35. Chao TC, Lin JD, Jeng LB, Chen MF. Thyroid cancer with concurrent hyperthyroidism. *Arch Surg* 1999; 134: 130-4.
36. Belfiore A, Garofalo MR, Giuffrida D, Runello F, Filetti S, Fiumara A et al. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *J Clin Endoc Metab* 1990; 70: 830-5.
37. Hales IB, Mc Elduff A, Crummer P, Clifton-Bligh P, Delbridge L, Hoschl R, et al. Does Graves' disease or thyrotoxicosis affect the prognosis of thyroid cancer. *J Clin Endoc Metab* 1992; 75: 886-9.
38. Chigot JP, Ménégau F, Keopadabsy K, Hoang C, Aurengo A, Leenhardt L, et al. Cancer de la thyroïde chez les hyperthyroïdiens. *Presse Med* 2000; 29: 1969-72.
39. Yokozawa T, Fukata S, Kuma K, Matsuzaka F, Kobayashi A, Hirai K, et al. Thyroid cancer detected by ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *World J Surg* 1996; 20: 848-53.
40. Mishra A, Agarwal A, Agarwal G, Mishra SK. Total thyroidectomy for benign thyroid disorders in an endemic region. *World J Surg* 2001; 25: 307-10.
41. Mittendorf EA, McHenry CR. Thyroidectomy for selected patients with thyrotoxicosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 61-5.
42. Törring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine. A prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2986-93.
43. Werga P, Wallin G, Skoog L, Hamberger B. Expanding role fine-needle aspiration cytology in thyroid diagnosis and management. *World J Surg* 2000; 24: 907-12.
44. Winsa B, Rastad J, Larsson E, Mandahl A, Westermark K, Johansson H, et al. Total thyroidectomy in therapy-resistant Graves' disease. *Surgery* 1994; 116: 1068-74.
45. Sánchez Beorlegui J, Lamata Hernández F, García Gil FA, Martínez Díez M, González González M. Elección de la técnica quirúrgica en el tratamiento de la enfermedad de Graves-Basedow. *Cirujano General (México)* 2000; 22: 311-8.
46. Wang CY, Chang TJ, Chang TC, Hsiao YL, Chen MH, Huang SH. Thyroidectomy or radioiodine?. The value of ultrasonography and cytology in the assessment of nodular lesions in Graves' disease. *Am Surg* 2001; 67: 721-6.
47. Mc Dougall IR, Nelsen TS, Kempson RL. Papillary carcinoma of the thyroid seven years after I-131 therapy for Graves' disease. *Clin Nucl Med* 1981; 6: 368-71.
48. Coover LR. Permanent iatrogenic vocal cord paralysis after I-131 therapy: a case report and literature review. *Clin Nucl Med* 2000; 25: 508-10.
49. Tallstedt L, Lundell G. Radioiodine treatment ablation and ophthalmopathy: a balanced perspective. *Thyroid* 1997; 7: 241-5.
50. Niccoli P, Vitti P, Rago T, Tacconi P, Bartalena L, Bogazzi. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal or total thyroidectomy. *Surgery* 1996; 120: 1020-5.
51. Visset J, Lumingu K, Le Bodic MF, Paineau J, Letessier E. La thyroïdectomie totale pour prévenir les récides dans les goitres thyroïdiens bénins. *Chirurgie (Paris)* 1991; 117: 37-42.
52. Liu Q, Djuricin G, Prinz RA. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Surgery* 1998; 123: 2-7.
53. Ménégau F, Leenhardt L, Dahman M, Schmitt G, Aurengo A, Chigot JP. Chirurgie thyroïdienne itérative. Indications et résultats. *Presse Med* 1997; 26: 1850-4.