



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

**MICROCALCIFICACIONES TIROIDEAS: CORRELACION ULTRASONOGRAFICA E
HISTOPATOLOGICA**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO COMO ESPECIALISTA EN

ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA

DRA. ERENDI TINOCO VENTURA

TUTOR DE TESIS
DR. RAUL RIVERA MOSCOSO
DR. ARMANDO GAMBOA DOMINGUEZ

MEXICO, D.F., AGOSTO DE 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez
Director de Enseñanza

Dr. Juan A Rull Rodrigo
Profesor Titular del Curso de Endocrinología

Dr. Armando Gamboa Domínguez
Director de Tesis

Dr. Raúl Rivera Moscoso
Director de Tesis
Jefe del Departamento de Educación Médica
Médico Adscrito al Departamento de Endocrinología e Departamento de Patología

Dr. Francisco J. Gómez Pérez
Jefe del Departamento de Endocrinología

Dedicatoria:

A mi familia y amigos.

Agradecimientos:

Al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, institución que tiene como prioridad la formación académica, dando primacía a la enseñanza y la investigación, brindando al mismo tiempo atención médica de alta calidad a la población mexicana de todos los niveles socioeconómicos.

Agradezco los Dres. Raúl Rivera Moscoso y Armando Gamboa Domínguez su valiosa ayuda en el desarrollo de esta tesis y el haber estado en todo momento presentes y atentos a lo largo de éstos dos años de entrenamiento y trabajo.

Agradezco al Dr. Rull y al Dr. Gómez Pérez por su confianza y permitirme la gran experiencia de conocerlos, escucharlos, aprenderles y ser parte de esta maravillosa escuela y excelente curso de Endocrinología.

Agradezco a la Dra. Paulina Bezaury por la enseñanza, facilidades y apoyo que me brindó en la obtención de información referente a los ultrasonidos tiroideos de los pacientes estudiados. Al Dr. Antonio Villa (Unidad de Epidemiología Clínica) por su apoyo en el análisis estadístico.

A los miembros del servicio de endocrinología, todos ellos magníficos médicos, por haber compartido conmigo su tiempo, enseñanzas y amistad. Lo que me permitió crecer como médico y persona, de conocer amigos excepcionales e inolvidables.

ÍNDICE	PÁGINA
MARCO TEÓRICO	5
JUSTIFICACION	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
HIPOTESIS	18
OBJETIVOS	19
MATERIAL Y METODO	20
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	33
CONCLUSIONES	36
BIBLIOGRAFÍA	37

Marco Teórico.

Epidemiología del nódulo tiroideo, el cáncer de tiroides y las calcificaciones tiroideas en el ultrasonido.

El nódulo tiroideo palpable es una entidad bien reconocida que se presenta en un 6 a 7% de la población general (hasta 19 a 67% por ultrasonido). La relevancia de una patología tan frecuente es la probabilidad de albergar una neoplasia maligna, ya que 1 de cada 20 de ellos corresponde a un carcinoma bien diferenciado de tiroides. A través del tiempo, el estudio de estos pacientes ha ido cambiando, ya que procedimientos anteriormente realizados de rutina, como es el caso del gammagrama tiroideo, han caído en desuso. En la actualidad, los procedimientos diagnósticos más sensibles y específicos son el ultrasonido tiroideo y la biopsia por aspiración con aguja delgada (BAAD). Con respecto al ultrasonido, se postulan algunas características que se presentan con mayor frecuencia en nódulos malignos. Dentro de los indicadores con mayor valor predictivo positivo para malignidad se encuentran: el patrón de flujo (intranodal), la presencia de microcalcificaciones, bordes lobulados y/o mal definidos, hipoecogenicidad y aumento en su diámetro anteroposterior (Fotografía 1) (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

Fotografía 1. *Paciente con cáncer papilar: Nódulo con bordes irregulares, lobulados, heterogéneo, con áreas de hipoecogenicidad, presencia de microcalcificaciones.*



En general, los investigadores sugieren que pocos hallazgos ultrasonográficos son significativamente más frecuentes en nódulos malignos en comparación con lesiones benignas y se han tratado de identificar características que permitan detectar nódulos con mayor riesgo de malignidad. Se tiene un acuerdo casi unánime de que la presencia de microcalcificaciones en un nódulo es de los rasgos sonográficos más frecuentemente asociados a cáncer tiroideo.

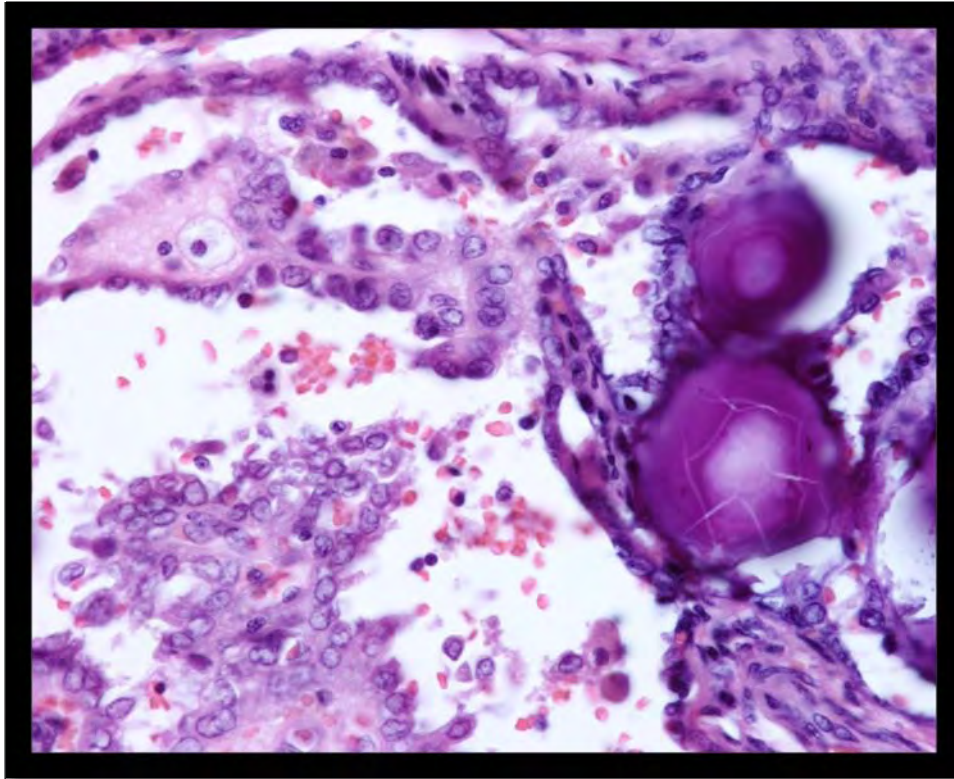
Fisiopatología de las calcificaciones tiroideas.

Los diferentes patrones de calcificación observados a nivel sonográfico están en relación a las calcificaciones patológicas observadas en los tejidos. Los procesos de mineralización patológicos consisten fundamentalmente en la deposición anómala de sales cálcicas, junto con trazas de otras sales minerales (féricas, magnésicas, etc.), en diferentes localizaciones orgánicas. Según su patogenia, existen dos tipos diferentes: calcificaciones distróficas y metastásicas. La calcificación distrófica se observa siempre sobre células muertas o zonas de necrosis y no es consecuencia de alteraciones en la concentración del calcio sérico o del metabolismo del calcio. Cualquier zona del organismo en la que se ha producido necrosis por coagulación, necrosis caseosa o necrosis en sentido amplio es susceptible de mineralización distrófica por deposición de sales cálcicas (fosfato cálcico cristalino principalmente), si la necrosis persiste durante tiempo suficiente. Macroscópicamente, independientemente de su localización, los depósitos de sales cálcicas presentan un aspecto finamente granular ("arenoso") de coloración blanquecina que por acreción gradual puede formar grandes grumos. Microscópicamente, este tipo de depósitos cálcicos finamente granulares presenta una coloración basófila característica. Los tipos de calcificaciones patológicas pueden ser de carácter intracelular *y/o* extracelular. Los procesos de calcificación intracelular se inician en las mitocondrias de células degeneradas. El estado de hipoxia y de acidosis progresiva que se instaura en una célula en fase de degeneración induce finalmente la liberación masiva del ión calcio al citosol celular, hecho que favorece a su vez la calcificación de toda la célula. Estas células necróticas y mineralizadas actúan entonces como núcleos de precipitación que favorecen la mineralización extracelular.

No obstante, la propagación de estos procesos de calcificación en el compartimento extracelular depende de las condiciones concretas de la zona en la que se produce: pH, concentración de Ca^{++} e ión fosfato (PO_4^{+++}), grado de colagenización, etc. Aunque la calcificación distrófica en sí, no tiene una gran trascendencia patológica, en otros órganos puede provocar disfunciones orgánicas secundarias graves; tal es el caso de la mineralización distrófica de las endocarditis valvulares y de los ateromas ⁽¹¹⁾.

Las microcalcificaciones identificadas por ultrasonido se han atribuido tradicionalmente a cuerpos de psamoma distróficos, no birrefringentes que están compuestos por fosfato de calcio (Fotografía 2). Desde los años 50's, se les ha prestado particular atención por su asociación al carcinoma papilar de tiroides. Estos representan las etapas finales de dos eventos biológicos diferentes. Un evento toma lugar en el tallo fibrovascular de la papila neoplásica, empezando con engrosamiento de la lámina basal seguido de trombosis vascular, necrosis y calcificación de las células tumorales. En el otro, la formación de trombo tumoral intralinfático lleva a necrosis y calcificación del tejido tiroideo adyacente a los tumores principales o del lóbulo tiroideo opuesto. En algunas circunstancias, la destrucción de los vasos linfáticos lleva a exudación de fibrina y fibrosis perilinfática. Hace una década se sugirió un papel importante de osteopontina (proteína producida por macrófagos) en el desarrollo de los cuerpos de psamoma. Se encontró la expresión de RNAm en células de cáncer papilar de tiroides, pero no en tejido tiroideo normal. Las células que expresaron el RNAm de osteopontina estuvieron presentes alrededor de los cuerpos de psamoma ⁽¹¹⁾.

Fotografía 2. *Cuerpos de psamoma en un paciente con cáncer papilar.*



Es relevante señalar que existen otro tipo de calcificaciones tiroideas con cierto valor diagnóstico: las calcificaciones amiloideas las cuales se observan en el carcinoma medular y las calcosferitas estromales, presentes en varias condiciones, que parecen carecer de importancia diagnóstica ⁽¹²⁾. En algunas condiciones no neoplásicas se encuentran cuerpos laminados vistos dentro de los folículos tiroideos que representan coloide denso y no un cuerpo de psamoma verdadero, pero que pueden ser confundidos con ellos.

Si bien los cuerpos de psamoma son un criterio diagnóstico importante en el carcinoma papilar de tiroides, el mecanismo de su formación aún no está claro. Das et al

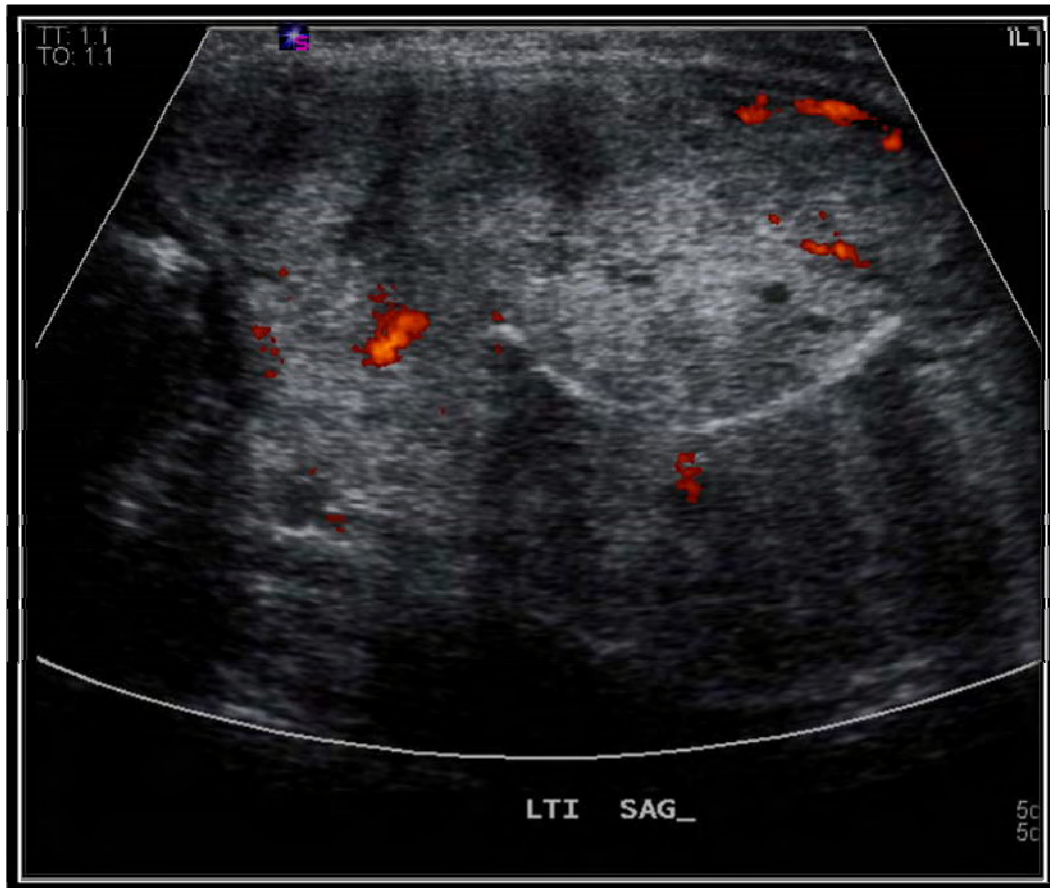
observaron un caso de carcinoma papilar con glóbulos hialinos laminados que tal vez pudieran ser la forma precursora de los cuerpos de psamoma, por lo que estos últimos analizaron la relación entre cuerpos de psamoma en los casos de carcinoma papilar (54 casos de carcinoma papilar y 14 neoplasias foliculares) diagnosticadas por citología de BAAD. Las observaciones de este estudio sugirieron que los glóbulos hialinos pequeños, grandes y cilindros hialinos bifurcados son precursores de cuerpos de psamoma y que los depósitos hialinos irregulares sirven como nidos de calcificaciones irregulares ⁽¹³⁾.

Relación de la calcificación tiroidea con el cáncer de tiroides y otras patologías tiroideas.

Se han descrito los patrones clásicos de calcificaciones benignas, como las periféricas del tipo “cáscara de huevo” (ver fotografía 3), relacionadas con la cronicidad de la lesión, por lo tanto sugieren benignidad. Las calcificaciones también son comunes en glándulas multinodulares, las que incrementan en número con el paso del tiempo. Las relacionadas con cáncer son puntiformes, referidas como “microcalcificaciones” (punteo fino “psamomatoso”), las cuales son menores a 2 mm de diámetro. Dichas microcalcificaciones están relacionadas con la presencia de cuerpos de psamoma microscópicos en cáncer papilar, teniendo una sensibilidad de 29% y especificidad de 95%, ya que el coloide condensado puede dar falsos positivos. Rara vez se han observado los cuerpos de psamoma en tiroiditis de Hashimoto, la cual produce hiperplasia papilar reactiva del epitelio tiroideo ⁽¹⁴⁾ y en nódulos tiroideos hiperplásicos

benignos ⁽¹⁵⁾. Las calcificaciones gruesas y dispersas indican habitualmente zonas de hemorragia tanto en lesiones benignas como malignas ⁽¹⁶⁾.

Fotografía 3. Presencia de calcificaciones gruesas, que presentan sombra acústica posterior, además de calcificación en “cáscara de huevo”.



Radiológicamente, los cristales de oxalato de calcio aparecen como microcalcificaciones tisulares; sin embargo, su apariencia ultrasonográfica y su diferenciación con cuerpos de psamoma no se ha definido. En cáncer tiroideo, se ha reportado que en 80% de los casos las microcalcificaciones corresponden a nivel

histológico a cuerpos de psamoma. La presencia de calcificaciones psamomatosas en frotis de BAAD y secciones histológicas de tiroides es una característica muy orientadora, pero no un hallazgo específico de carcinoma papilar. Los cristales de oxalato de calcio se encuentran normalmente en glándulas tiroideas, en nódulos tiroideos benignos, y en neoplasias foliculares, pero raramente en carcinoma papilar. Algunos investigadores mencionan que el oxalato de calcio es un hallazgo frecuente en muestras de BAAD de tiroides, y han observado estos cristales birrefringentes en lesiones foliculares neoplásicas e hiperplásicas. Incluyendo la variedad folicular del cáncer papilar. Estos mismos autores mencionan que la presencia de oxalato de calcio no es rara en BAAD realizadas por la presencia de microcalcificaciones ^(17,18).

Investigaciones previas han demostrado que la incidencia de malignidad se incrementa en un nódulo tiroideo que contiene microcalcificaciones comparado con el que no las tiene ^(19, 20, 21, 22). En los últimos años, dos estudios retrospectivos con 799 y 1475 nódulos, respectivamente, sugieren que las microcalcificaciones son el único hallazgo ultrasonográfico que predice malignidad en el análisis anatomopatológico ^(9, 23).

Las microcalcificaciones como marcador de malignidad en algunos estudios han reportado una sensibilidad de 78.8% y especificidad de 61.3%, con una razón de momios de 5.88 ⁽²⁴⁾. Posteriormente los resultados de Cappelli y cols. proponen que las microcalcificaciones intrínsecas es el criterio más fuerte para cáncer (OR de 10.8) ⁽²⁵⁾.

Recientemente Young y cols., evaluaron la utilidad del ultrasonido y BAAD guiada por USG en la detección de carcinomas tiroideos en 11 casos en los que el único hallazgo anormal que sugería cáncer fueron microcalcificaciones, sin tumor asociado. En todos ellos el diagnóstico histopatológico final fue de carcinoma papilar ⁽²⁶⁾.

Kakkos y cols reportaron en forma prospectiva el riesgo relativo de cáncer en 188 nódulos tiroideos con calcificaciones detectadas por ultrasonido, incluyendo 37 nódulos con cáncer tiroideo. Cada paciente fue sometido a USG de alta resolución antes de la cirugía para evaluar la presencia de microcalcificaciones. Tanto en nódulos solitarios como en nódulos múltiples, el riesgo relativo respecto a la presencia de calcificaciones fue el mismo, aproximadamente de 4. Pacientes menores de 40 años con nódulos con calcificaciones constituyeron el grupo de riesgo alto, con un riesgo relativo de 3.8 vs 2.5 en mayores de 40 años ⁽²⁰⁾.

Los cuerpos de psamoma no son patognomónicos del cáncer papilar, su valor predictivo positivo en BAAD se ha reportado en 50%, útiles como hallazgos histopatológicos para discriminar entre cáncer papilar y folicular. Se han relacionado la presencia de cuerpos de psamoma como único hallazgo para enfermedad metastásica, los cuales se originan por necrosis de las células tumorales metastásicas en ganglios linfáticos. Para algunos grupos, se han considerado un hallazgo muy específico en

nódulos malignos comparado con otros hallazgos ultrasonográficos de malignidad (15, 27, 28, 29, 30)

Se ha observado que en pacientes con cuerpos de psamoma, sin la presencia de tumor asociado en la glándula tiroides o ganglios linfáticos peritiroideos, 93% tienen tumor contralateral o ipsilateral, la mayoría papilar, dentro de estos una frecuencia alta de microcarcinomas y casi la tercera parte de la variante de células altas. Basado en estos hallazgos se ha recomendado que la glándula tiroides con cuerpos de psamoma sin tumor asociado y sin carcinoma identificado histológicamente deben explorarse en busca de microcarcinoma (31).

Todavía existe controversia acerca de la correlación entre hallazgos radiológicos (microcalcificaciones) y patológicos reales (cuerpos de psamoma). Esto da lugar a las siguientes preguntas: ¿a que corresponden las imágenes reportadas como microcalcificaciones por ultrasonido en los estudios histológicos de tejido tiroideo? ¿Son todas las microcalcificaciones cuerpos de psamoma? De no ser así, ¿es posible hacer una diferenciación entre las microcalcificaciones asociadas a cuerpos de psamoma de las que no lo están? ¿Se están identificando adecuadamente las imágenes radiológicas que realmente corresponden a microcalcificaciones?

Justificación

El ultrasonido tiroideo es un método no invasivo que puede detectar la presencia de microcalcificaciones, sin embargo se desconoce si realmente este tipo de calcificaciones correspondan a cuerpos de psamoma o a otro tipo de lesiones. Por ello, la caracterización de las microcalcificaciones y su correlación histopatológica ayudaría a identificar mejor aquellas cuya presencia represente un mayor riesgo de malignidad.

Planteamiento del Problema.

Se ha descrito la presencia de imágenes agrupadas puntiformes hiperecogénicas sugerentes de microcalcificaciones como dato de malignidad en el ultrasonido tiroideo, debido a lo anterior su presencia puede sugerir una investigación adicional de un nódulo tiroideo. De la misma manera se han descrito a los cuerpos de psamoma como hallazgos frecuentes en cáncer papilar de tiroides, y que estos últimos pudieran tener correspondencia con algunas imágenes radiológicas como las microcalcificaciones. Sin embargo, diversas alteraciones fisiopatológicas en el tejido tiroideo ya sean benignas o malignas pueden presentar microcalcificaciones y macrocalcificaciones distróficas. No obstante, existe controversia entre la correlación de las imágenes hiperecogénicas presentes en un ultrasonido y el tipo de calcificación encontrada en la pieza quirúrgica.

Por lo tanto, nos realizamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Existe correlación de microcalcificaciones ultrasonográficas con la presencia de cuerpos de psamoma u otro tipo de calcificaciones en el estudio histopatológico de tejido tiroideo?

Hipótesis.

La presencia de microcalcificaciones en ultrasonido de tiroides corresponden a la presencia de los cuerpos de psamoma en el examen histopatológico del tejido tiroideo.

Hipótesis nula.

La presencia de microcalcificaciones en ultrasonido de tiroides no corresponden a la presencia de los cuerpos de psamoma en el examen histopatológico del tejido tiroideo.

Objetivos.

Objetivo Principal:

- Evaluar la correlación que existe entre las microcalcificaciones observadas en el ultrasonido de tiroides y la presencia de los cuerpos de psamoma en el estudio histopatológico del tejido de tiroideo de piezas quirúrgicas (espécimen resecado).

Objetivo Secundario:

- Evaluar la correlación que existe entre la presencia de microcalcificaciones en el ultrasonido de tiroides y la presencia de otro tipo de calcificaciones en el estudio histopatológico del tejido de tiroideo de piezas quirúrgicas.

Material y Método.

I. Diseño del Estudio:

Retrospectivo, correlacional y transversal.

II. Universo del Estudio.

Pacientes consecutivos de la Clínica de Tiroides del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) de mayo del 2007 a mayo del 2008.

III. Criterios de Inclusión:

1. Pacientes de ambos géneros, de 18 a 90 años de edad, a quienes se les realizó tiroidectomía total durante el periodo de estudio.

IV. Criterios de Exclusión:

1. Individuos que no tengan ultrasonido de tiroides previo al evento quirúrgico disponible en el sistema PACS.
2. Pacientes de quienes no se cuente con los cortes de tejido tiroideo correspondientes al evento quirúrgico (tiroidectomía total).

Se revisaron los expedientes de pacientes que tuvieran en la base de datos del INCMNSZ el diagnóstico de tiroidectomía total durante el periodo de estudio. Una vez revisados los expedientes se obtuvieron los datos demográficos. Posteriormente, se procedió a examinar en el sistema PACS buscando que cada paciente contara con ultrasonido de tiroides previo al evento quirúrgico. A continuación, se constató que

estos últimos contarán con las laminillas de patología correspondientes a la tiroidectomía total para su estudio ulterior.

Se revisaron los ultrasonidos con médico radiólogo, experto en ultrasonido de tiroides, quien estuvo cegado al resultado histopatológico, buscando las variables a evaluar.

Las calcificaciones fueron categorizadas en dos subgrupos principales, macrocalcificaciones y microcalcificaciones. El grupo de macrocalcificaciones incluyó aquellas con calcificaciones grandes, gruesas, y en “cáscara de huevo”. Los ultrasonidos se consideraron positivos para microcalcificaciones cuando se localizaron áreas que contenían imágenes puntiformes hiperecogénicas (<2 mm), que no mostraban sombra acústica posterior.

Los ultrasonidos fueron realizados con transductores lineales de alta resolución (10 MHz) por médicos radiólogos. Las imágenes ultrasonográficas se observaron a través de una estación de diagnóstico con un visualizador de imágenes médicas en formato DICOM conectada al sistema PACS (Kodak®) del Instituto.

Se recabaron las preparaciones histológicas de todos los casos incluidos y las laminillas faltantes fueron recortadas de los bloques de parafina del archivo de patología quirúrgica. Se contabilizó el número de cortes y al final de la revisión se determinó la presencia de cualquier tipo de calcificaciones (cuerpos de psamomas, microcalcificaciones o macrocalcificaciones distróficas), su localización en la lesión: nodular, en la cápsula, en el tejido tiroideo remanente o por fuera de la glándula en la pared de vasos de mediano calibre. Se estableció el número de calcificaciones por laminilla analizada y se emitió un diagnóstico en cada caso por un observador

constante y con experiencia en patología endócrina, quien estuvo cegado a los hallazgos ultrasonográficos.

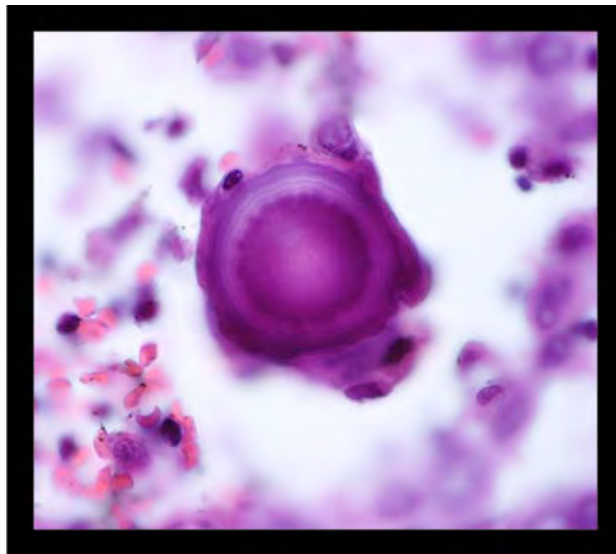
Las observaciones se realizaron en un microscopio Olympus con dos cabezales y utilizando todos los objetivos convencionales en preparaciones histológicas teñidas con hematoxilina y eosina.

Definición operacional de variables

Cuerpos de psamoma:

Microcalcificación concéntrica basófila de 20 a 100 μm de diámetro, compuestas de sales de calcio y material proteináceo. Se identifican en el estroma de las papilas y en ausencia de cambios distróficos en el estroma.

Tipo de variable: dicotómica (ver siguiente fotografía).



Calcificaciones distróficas:

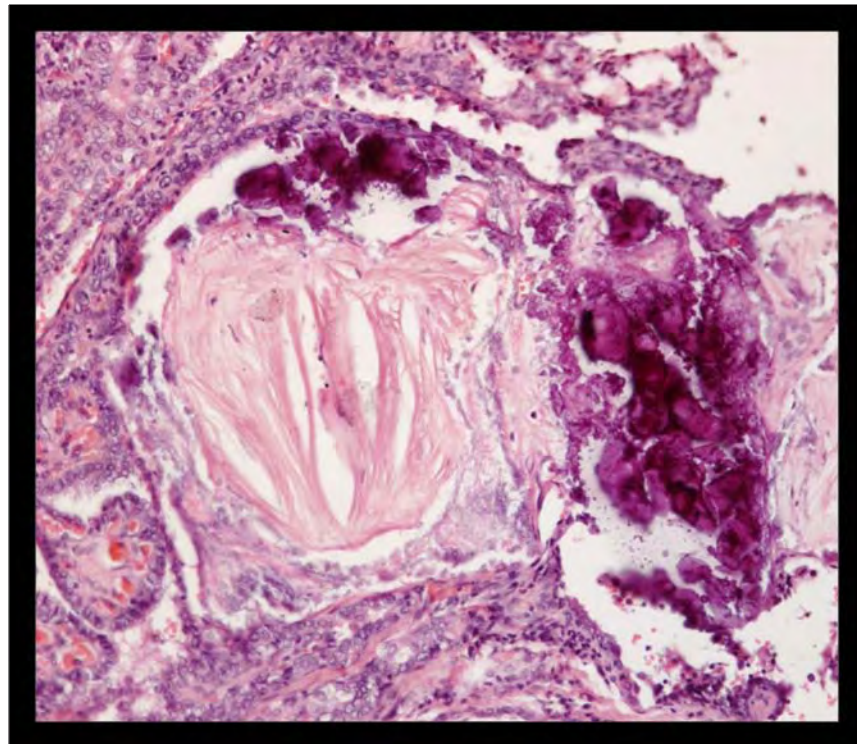
Depósitos de calcio precipitados aleatoriamente en el estroma, luces foliculares y parénquima tiroideo. Ocurren en presencia de fibrosis hialinizada, necrosis o degeneración hialina; es decir, debe existir lesión tisular pre-existente para que se presenten.

Tipo de variable: dicotómica (ver siguiente fotografía)

Microcalcificaciones distróficas:

Depósito de calcio y proteínas en tejido previamente lesionado y que miden menos de 100 micras.

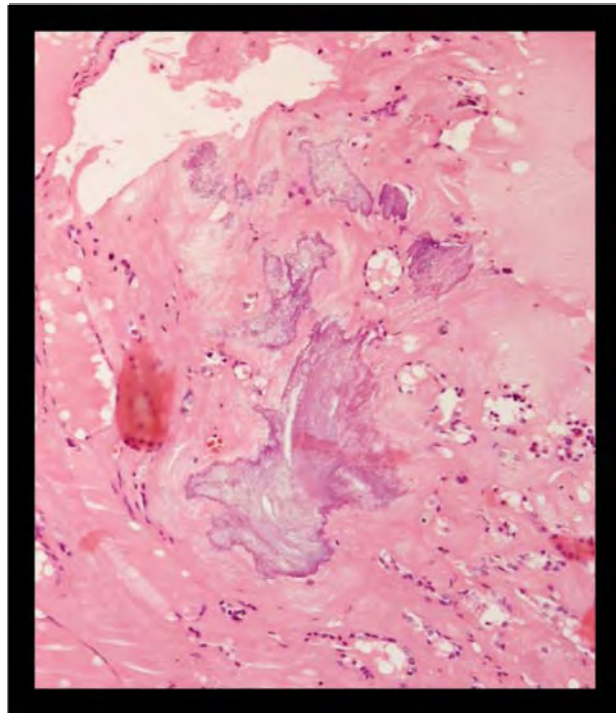
Tipo de variable: dicotómica (ver siguiente fotografía)



Macrocalcificaciones distróficas:

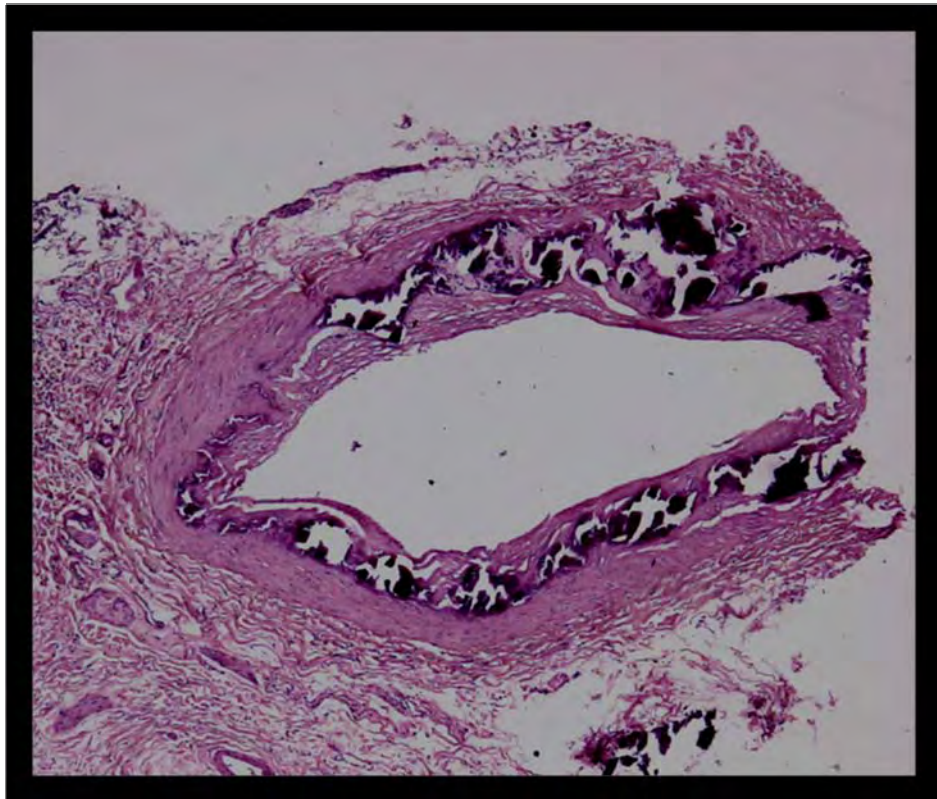
Depósito de calcio y proteínas en tejido previamente lesionado y que mide mas de 100 micras. Puede o no organizarse en espículas óseas y recibir la denominación de metaplasia ósea.

Tipo de variable: dicotómica (ver siguiente fotografía)



Calcificaciones de Monckeberg: Calcificación de la capa media de arterias y venas. Usualmente ubicadas en vasos de mediano calibre del tejido fibroadiposo peritiroideo o en la pseudocápsula de la glándula.

Tipo de variable: dicotómica (ver siguiente fotografía)



Microcalcificaciones en ultrasonido tiroideo: Imágenes puntiformes hiperecogénicas (<2 mm), que no muestran sombra acústica posterior.

Tipo de variable: dicotómica (ver siguiente fotografía)



Análisis estadístico:

Se efectuaron análisis estadísticos descriptivos para estudiar los datos demográficos, empleando promedios y rangos.

La significancia estadística se estimó con la prueba exacta de Fisher (dos colas). Se consideró un valor <0.05 como estadísticamente significativo.

La correlación entre las microcalcificaciones por ultrasonido y los 4 tipos de calcificaciones identificadas por el estudio histológico se derivó a través del coeficiente de concordancia Kappa.

Se calculó la validez de las microcalcificaciones ultrasonográficas por medio de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud de acuerdo con las fórmulas convencionales.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS versión 14.0 para Windows.

Consideraciones éticas:

Corresponde a una investigación sin riesgo, ya que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio.

Resultados.

De una serie consecutiva de 66 pacientes a quienes se les realizó tiroidectomía total, se incluyeron en el estudio 54 pacientes (50 mujeres, con una edad promedio de 43 años, rango de 22-75). No se incluyeron 2 casos por falta de laminillas (preparaciones histológicas) y 10 porque no contaron con ultrasonido prequirúrgico. En promedio se revisaron 8 preparaciones histológicas por cada caso.

Los diagnósticos morfológicos principales para cada caso correspondieron a: 35 cáncer papilar, 1 adenoma folicular, 16 bocio coloide, 1 cáncer anaplásico y 1 tiroiditis de Hashimoto. La distribución de las calcificaciones en relación con los hallazgos histopatológicos: se observa que los cuerpos de psamoma únicamente se identificaron en los carcinomas papilares (43%), pero también en esa misma categoría se identificaron otros tipos de calcificaciones. Dentro de estas últimas, en 28.6% se reconocieron macrocalcificaciones distróficas, en 34.3% microcalcificaciones distróficas y en 25.7% calcificaciones de Monckeberg. La distribución de las macrocalcificaciones distróficas es homogénea en las dos patologías más importantes de esta serie: 28.6% en el cáncer papilar y 31.3% en bocio. En el único caso con adenoma folicular, sólo se identificó la presencia de macrocalcificaciones distróficas y en el caso del paciente con tiroiditis de Hashimoto ninguna calcificación (**Tabla 1**).

Diagnóstico morfológico final	Cuerpos de Psamoma n (%)	Microcalcificaciones distróficas n (%)	Macrocalcificaciones Distróficas n (%)	Calcificaciones de Monckeberg n (%)
Cáncer papilar (n = 35)	15 (42.9)	12 (34.3)	10 (28.6)	9 (25.7)
Cáncer anaplásico (n = 1)	0	1 (100)	0	0
Bocio (n = 16)	0	1 (6)	5 (31.3)	5 (31.3)
Tiroiditis de Hashimoto (n = 1)	0	0	0	0
Adenoma Folicular (n = 1)	0	0	1 (100)	0

Tabla 1. *Distribución de los diversos tipos de calcificaciones identificadas en el análisis histológico de las áreas sospechosas y el diagnóstico morfológico final.*

Las microcalcificaciones identificadas por ultrasonido se distribuyeron en forma homogénea tanto en patologías benignas como malignas: 77% cáncer papilar, 100% cáncer anaplásico, 69% bocio, 100% tiroiditis de Hashimoto. El resto de los tipos de calcificaciones descritas tuvieron una presencia de 25% o menor, observadas principalmente en cáncer papilar y bocio. En estas dos últimas entidades se identificaron todos los tipos de calcificaciones ultrasonográficas con una distribución semejante. (**Tabla 2**). Es relevante señalar que en 30% de los casos en los que se describieron microcalcificaciones por US no se identificó tipo alguno de calcificaciones en los cortes histológicos..

Diagnóstico Morfológico final n (%)	Microcalcificaciones por ultrasonido n (%)	Macrocalcificaciones por USG n (%)	Calcificaciones en "Cáscara de huevo" n (%)	Calcificaciones mixtas n (%)	Ausencia de calcificaciones n (%)
Cáncer papilar (n = 35)	27 (77.1)	8 (22.9)	1 (2.8)	5 (14.3)	4 (11.4)
Cáncer anaplásico (n = 1)	1 (100)	0	0	0	0
Bocio (n = 16)	11(68.8)	3 (18.8)	2 (12.5)	4 (25)	4 (25)
Tiroiditis de Hashimoto (n = 1)	1 (100)	0	0	0	0
Adenoma Folicular (n = 1)	0	1 (100)	0	0	0

Tabla 2. *Distribución de los diagnósticos ultrasonográficos en las diversas categorías morfológicas de la pieza quirúrgica.*

De los 54 pacientes, 74% (n = 40) tuvieron microcalcificaciones identificadas por ultrasonido. De ellos, solamente 30% (n = 12) presentaron cuerpos de psamoma en los cortes histológicos. El número de casos fue similar para los otros tipos de calcificaciones teniendo: 14 para microcalcificaciones distróficas, 12 para macrocalcificaciones distróficas y 10 para calcificaciones de Monckeberg. Es importante resaltar que el total de estos casos es mayor a 40 debido a que en algunos

pacientes se presentaron más de un tipo de calcificaciones en el análisis histopatológico de la pieza quirúrgica (**Figura 1**).

En algunos casos, se observaron cuerpos de psamoma en ambos lóbulos tiroideos, por lo que se hizo un subanálisis por regiones anatómicas: lóbulo derecho, istmo y lóbulo izquierdo, encontrando 22 regiones con dichas lesiones. Solamente en 15 ocasiones (68%) existió correlación anatómica entre las microcalcificaciones y los cuerpos de psamoma.



* Algunos casos presentaron más de un tipo de calcificaciones en el análisis histopatológico de la pieza quirúrgica.

Figura 1. Número de casos que presentaron calcificaciones a nivel histológico en relación a los pacientes con microcalcificaciones por ultrasonido.

Solamente las microcalcificaciones distróficas demostraron una correlación significativa con las microcalcificaciones por ultrasonido (coeficiente de concordancia Kappa 0.21, $p < 0.01$), aunque evidentemente baja. En el subanálisis por regiones

anatómicas, en 12 de 14 casos (85%) hubo correlación con la localización ultrasonográfica. En el único caso de cáncer anaplásico se documentó la presencia de microcalcificaciones por ultrasonido. En la revisión histológica solamente se identificaron microcalcificaciones distróficas, las cuales coincidieron además con la localización (lóbulo derecho).

La sensibilidad de las microcalcificaciones por ultrasonido para identificar los diferentes tipos de calcificaciones en el estudio histológico fue similar, siendo la más alta del 100%, que correspondió a microcalcificaciones distróficas y del 80% para cuerpos de psamoma. El mismo patrón se observa para la especificidad, es este caso baja para todas las categorías. Por último tenemos una valor predictivo positivo del 100% para las microcalcificaciones distróficas y del 78.6% para cuerpos de psamoma, con una exactitud del ultrasonido para estos últimos del 42.5% (**Tabla 3**).

Tipo de calcificación	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo Positivo	Valor Predictivo Negativo	Exactitud
Cuerpo de Psamoma	80%	28.2%	30%	78.6%	42.5%
Microcalcificación distrófica	100%	35%	35%	100%	52%
Macrocalcificación distrófica	75%	26%	30%	71.4%	40.7%
Calcificación Mönckeberg	71%	25%	25%	100%	37%

Tabla 3. *Validez del diagnóstico de microcalcificaciones por ultrasonido para identificar los diferentes patrones de calcificaciones tiroideas en el estudio histológico.*

Discusión:

El puntilleo hiperecoico, brillante, fino y sin sombra acústica caracteriza a las microcalcificaciones que por ultrasonografía se han descrito asociados con carcinoma papilar. Sin evidencia suficiente, se ha concluido que dicho hallazgo ultrasonográfico equivaldría a la presencia de cuerpos de psamoma en la pieza quirúrgica. Sin embargo, en la práctica es común identificar discordancias que podrían explicarse porque el ultrasonido es operador dependiente e interpretador dependiente (diferencias inter e intra-observador). Además, algunos radiólogos han descrito patrones específicos de calcificaciones intratiroides, mientras que otros solamente mencionan la presencia o ausencia de las mismas. En el presente estudio en el que participaron sendos evaluadores con experiencia en el diagnóstico de ultrasonido tiroideo y en patología endócrina, ambos cegados a la información clínica y a los sesgos que esto podría producir, no identificamos asociación del hallazgo ultrasonográfico de microcalcificaciones con la identificación morfológica de cuerpos de psamoma o con el diagnóstico de carcinoma papilar.

La identificación de cuerpos de psamoma es útil para sospechar el diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides en aspirados tiroideos con aguja delgada, aun en ausencia de los cambios nucleares característicos o en presencia de lesiones microscópicas en los cortes histológicos. En la presente serie, únicamente se identificaron psamomas en 43% de los pacientes con carcinomas papilares y no estuvieron presentes en las otras neoplasias benignas o malignas incluidas,

confirmando que son un hallazgo específico pero con baja sensibilidad para reconocerlo.

La pregunta obligada es: ¿a qué corresponden las imágenes hiperecogénicas tradicionalmente descritas como microcalcificaciones en el ultrasonido?. El candidato es lo que se reconoce morfológicamente como microcalcificaciones distróficas – depósito de calcio y proteínas en tejido previamente lesionado-, con dimensiones menores a 100 micras y carente de la disposición concéntrica característica de los cuerpos de psamoma. La especificidad del diagnóstico ultrasonográfico de microcalcificaciones mostró un 35% de capacidad para identificar microcalcificaciones en los cortes histológicos, pero cuando el evaluador del ultrasonido no identificó dicha imagen hiperecogénica, el evaluador morfológico fue incapaz de identificarlas en los diversos cortes histológicos (valor predictivo negativo de microcalcificaciones por ultrasonido del 100%). Lo anterior sugiere que las imágenes descritas en el ultrasonido pueden corresponde a microcalcificaciones distróficas y no a cuerpos de psamoma. Es necesario hacer mención que morfológicamente se identificaron microcalcificaciones distróficas en 6% de los pacientes con bocio y en el único caso de carcinoma anaplásico de la glándula tiroides.

Además, como describe en la tabla 3, muchos de los diagnósticos de microcalcificaciones en el ultrasonido correspondieron morfológicamente a macrocalcificaciones distróficas y a calcificaciones de la capa media de los vasos de mediano calibre en localización intra o peritiroidea, por lo que es necesario determinar

si esta imagen ultrasonográfica corresponde a los cristales de oxalato de calcio. Estos últimos, tienen apariencia de microcalcificaciones por ultrasonido, y su diferenciación de los cuerpos de psamoma no se ha determinado. Estos se encuentran en tejido tiroideo normal, en nódulos tiroideos benignos y en neoplasias foliculares, incluyendo en cáncer papilar variedad folicular y no es raro observarlas en la BAAD. Por lo tanto, es importante establecer si las microcalcificaciones por ultrasonido corresponden morfológicamente a un solo tipo de calcificaciones o son un conjunto de varios tipos, pero tal vez uno o dos de ellos estén más relacionados a patologías malignas y por lo tanto puedan identificar a pacientes con mayor riesgo de lesiones sospechosas de malignidad por BAAD.

Por último, de los pacientes con diagnóstico final de cáncer papilar (n = 35) 77% presentaron microcalcificaciones por ultrasonido, cifra que corresponde a la reportada en la literatura. Se ha reportado además, su asociación con la presencia de cáncer anaplásico. En el único caso de nuestra serie, se observaron microcalcificaciones y estas correspondieron a microcalcificaciones distróficas en el análisis morfológico de la pieza quirúrgica. A su vez, las macrocalcificaciones por ultrasonido fueron identificadas tanto en bocio como en cáncer papilar (19% y 23%, respectivamente), patrón ya conocido por su relación con ambas entidades; sin embargo, están asociadas con malignidad cuando se presentan en un nódulo tiroideo solitario hasta en un 75%. Las calcificaciones en "cáscara de huevo" son características de lesiones benignas. En este estudio las identificamos en el 12.5% de los pacientes con bocio; ocasionalmente se asocian a entidades malignas y más aún cuando se asocian a micro y

macrocalcificaciones – calcificaciones mixtas- llegando a observarse este patrón en un 14% aproximadamente (tabla 2).

Mientras que el significado y la relación de las calcificaciones ultrasonográficas con malignidad se han estudiado por varios años, no se han realizado estudios de correlación con los hallazgos histopatológicos. Por el número de pacientes incluidos en este estudio, es difícil determinar que las microcalcificaciones identificadas por ultrasonido son secundarias a uno o a varios tipos de calcificaciones dentro de una misma lesión y el predominio de una sobre otra. Es necesario realizar estudios prolectivos con mayor número de pacientes para categorizar mejor la utilidad de las microcalcificaciones del ultrasonido.

Finalmente, el diagnóstico de microcalcificaciones por ultrasonido tiene cierto grado de subjetividad, ya que depende fundamentalmente de su hiperecogenicidad. Ello hace que puedan ser sobrediagnosticadas, al depender del criterio y la experiencia del observador para no confundirlas con otro tipo de imágenes hiperecogénicas presenten en el tejido tiroideo (v gr. condensaciones de coloide). En el presente estudio, tal fue el caso en 12 de 40 pacientes en los que no se identificaron calcificaciones cuando fueron descritas radiológicamente. Desde el punto de vista histopatológico la poca presencia de cuerpos de psamoma se puede atribuir a menor intensidad de búsqueda en el análisis morfológico.

Conclusión:

Las microcalcificaciones identificadas por ultrasonido de tiroides correlacionan en un bajo porcentaje con los cuerpos de psamoma que se observan en las piezas quirúrgicas de los pacientes con cáncer papilar de tiroides. Las microcalcificaciones distróficas fueron el único hallazgo histológico que correlacionaron con la presencia de microcalcificaciones por ultrasonido.

Bibliografía:

1. Sugitani I, Fujimoto Y. Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. *Endocr J* 1999; 46:209–16.
2. Lin JD, Huang BY, Weng HF, Jeng LB, Hsueh C. Thyroid ultrasonography with fine-needle aspiration cytology for the diagnosis of thyroid cancer. *J Clin Ultrasound* 1997; 25:111–18.
3. Hegedus L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:1941–6.
4. Cappelli C, Braga M, Agosti B, Cerudelli B, Giubbini R, Salvi A, Agabiti Rosei E. Management of thyroid nodules with ultrasonographic hypoechoic pattern and size less than one centimetre. *J Endocrinol Invest* 2001; 24:98.
5. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1941–6.
6. Chan BK, Desser TS, McDougal R, Weigel RJ, Brooke JR Jr. Common and Uncommon Sonographic Features of Papillary Thyroid Carcinoma. *J Ultrasound Med* 2003; 22:1083–90.
7. Tritton RL, Gervais DA, Boland GW, Maher MM, Mueller PR. Sonography and sonographically guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland: indications and techniques, pearls and pitfalls. *Am J Radiol* 2003; 14:267–71.

8. Kang HW, No H, Chung JH, Min YKI, Lee MS, Lee MK, Yang JH, Kim KW. Prevalence, clinical and ultrasonographic characteristics of thyroid incidentalomas. *Thyroid* 2004; 14:29–33.
9. Hahn Wook Kang, Jung Heyun No, Jae Hoon Chung, et al. Prevalence, Clinical and Ultrasonographic Characteristics of Thyroid Incidentalomas. *Thyroid* Volume 14, Number 1, 2004.
10. Hyun Jung Tae, Dong Jun Lim, Ki Hyun Baek, Woo Chan Park, et al. Diagnostic Value of Ultrasonography to Distinguish Between Benign and Malignant Lesions in the Management of Thyroid Nodules. *Thyroid*, Volume 17, Number 5, 2007.
11. Tunio GM, Hirota S, Nomura S, Kitamura Y. Possible relation of osteopontin to development of psammoma bodies in human papillary thyroid cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 1998.
12. Johannessen JV, Sobrinho-Simões M. The origin and significance of thyroid psammoma bodies. *Lab Invest*. 1980 Sep;43(3):287-96
13. Das DK, Mallik MK, Haji BE, Ahmed MS, Al-Shama'a M, et al. Psammoma body and its precursors in papillary thyroid carcinoma: a study by fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol*. 2004 Dec; 31(6):380-6.
14. Dugan JM, Atkinson BF, Avitabile A, Schimmel M, LiVolsi VA. Psammoma bodies in fine needle aspirate of the thyroid in lymphocytic thyroiditis *Acta Cytol*. 1987 May-Jun;31(3):330-4.
15. Cooper DS, Tiamson E, Ladenson PW. Psammoma bodies in fine needle aspiration biopsies of benign thyroid nodules. *Thyroidology*. 1988 Apr;(1):55-9.

16. Stephanie A. Fish, Jill E. Langer, Susan J. Mandel. MPH. Sonographic Imaging of Thyroid Nodules and Cervical Lymph Nodes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 37 (2008) 401–417.
17. Ritu Nayar, Albert A. Nemcek Jr. Radiologic and Pathologic Features of Thyroid Calcifications: A Viewpoint. *Pathology Case Reviews*. 8(1):22-24, January/February 2003.
18. Hyun Jung Tae, Dong Jun Lim, Ki Hyun Baek, Woo Chan Park, Youn Soo Lee, Jung Eun Choi, Jong Min Lee, Moo Il Kang, Bong Yun Cha, Ho Young Son, Kwang Woo Lee, Sung Koo Kang. *Thyroid*. May 1, 2007, 17(5): 461-466. doi:10.1089/thy.2006.0337.
19. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. *Am Thyroid Assoc Arch Intern Med* 1996; 156:2165–2172.
20. Kakkos SK, Scopa CD, Chalmoukis AK, et al. Relative risk of cancer in sonographically detected thyroid nodules with calcifications. *J Clin Ultrasound* 2000; 28:347–352.
21. Khoo ML, Asa SL, Witterick IJ, Freeman JL. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma. *Head Neck* 2002; 24:651–655.
22. 2006 American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 12:63–102.

23. Lyshchik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Mai JJ, Pellot- Barakat C, Insana MF, Brill AB, Saga T, Hiraoka M, Togashi K. Thyroid gland tumor diagnosis at US Elastography. *Radiology* 2005; 237:202–11.
24. Kristin A. Seiberling, Jose C. Dutra, Tom Grant, Sanija Bajramovic. Role of Intrathyroidal Calcifications Detected on Ultrasound as a Marker of Malignancy. *Laryngoscope* 114: October 2004.
25. C. Cappelli, M. Castellano, I. Pirola, D. Cumetti, B. Agosti, E. Gandossi and E. Agabiti Rosei. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *Q J Med* 2007; 100:29–35
26. Jin Young Kwak, Eun-Kyung Kim, Eun Ju Son, Min Jung Kim. Papillary Thyroid Carcinoma Manifested Solely as Microcalcifications on Sonography. *AJR*: 189, July 2007
27. Satoh Y, Sakamoto A, Yamada K, Kasai N. Psammoma bodies in metastatic carcinoma to the thyroid. *Mod Pathol*. 1990 May; 3(3):267-70.
28. Ellison E, Lapuerta P, Martin SE. Psammoma bodies in fine-needle aspirates of the thyroid. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 1998; 84:169 –75.
29. Akslén LA, Myking AO. Differentiated thyroid carcinomas: the relevance of various pathological features for tumour classification and prediction of tumour progress. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1992; 421(1):17-23.
30. K T Wong and Anil T Ahuja. Ultrasound of thyroid cancer. *Cancer Imaging* (2005) 5, 167–176.
31. Hunt JL, Barnes EL. Non-tumor-associated psammoma bodies in the thyroid. *Am J Clin Pathol*. 2003 Jan; 119(1):90-4.