



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA

**ALTERACIONES EN TIROIDES EN PACIENTES CON
LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B Y LINFOMA
FOLICULAR, AL DIAGNÓSTICO**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
HEMATOLOGÍA:**

PRESENTA:

DRA. GLADYS GÓMEZ PERDOMO

DRA. MYRNA GLORIA CANDELARIA HERNÁNDEZ

ASESOR DE TESIS

MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia
Subdirección de Educación Médica
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Myrna Gloria Candelaria Hernández
Asesor de Tesis
Investigadora en Ciencias Médicas “D”.

INDICE:

I. MARCO TEÓRICO	3
1. DEFINICIÓN	3
2. EPIDEMIOLOGÍA	3
3. ETIOLOGÍA	4
4. PRESENTACIÓN CLINICA	4
5. MORFOLOGÍA	5
5.1 IMNUNOFENOTIPO	7
5.2 GENETICA	7
6. IMAGEN Y ESTADIFICACIÓN	8
7. PRONOSTICO	9
8. INCIENTALOMAS EN TIROIDES	11
8.1 NODULOS TIROIDEOS	12
II. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA	19
III. JUSTIFICACIÓN	20
IV. OBJETIVOS	21
OBJETIVO GENERAL.....	21
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	22
V. MATERIAL Y METODOS.....	22
A. DISEÑO DEL EXPERIMENTO.....	22
B. UNIDAD DE OBSERVACIÓN	22
C. UNIVERSO DE TRABJO	22
D. CALCULO DE LA MUESTRA.....	22
E. VARIABLES.....	22
F. ESTRATEGIA DE TRABAJO	26
G. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	27
H. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	27
I. ANALISIS ESTADISTICO.....	27
VI. RESULTADOS	28
VII. DISCUSIÓN	36
VIII. BIBLIOGRAFIA	40

I. MARCO TEORICO

1. DEFINICIÓN

El desarrollo del sistema linfático es un proceso altamente regulado; caracterizado por la diversa expresión de proteínas de membrana e intracitoplasmáticas, rearrreglos genéticos de los receptores de antígenos, hipermutaciones somáticas. La disregulación en cualquiera de estos procesos puede resultar en inmunodeficiencia, autoinmunidad o malignidad¹.

El linfoma no Hodgkin (LNH) se refiere a aquellas enfermedades malignas del sistema linfático, a excepción del linfoma Hodgkin¹.

El linfoma folicular (LF) es el segundo subtipo más frecuente de linfoma no Hodgkin; representa aproximadamente el 20% de los nuevos casos. Deriva del centro germinal (células B) y mantiene el perfil de expresión genética de esta etapa de maduración. Las células expresan CD19, CD20, CD22 e inmunoglobulinas de superficie, así como CD10 (aproximadamente el 60%). Se caracteriza por presentar la traslocación cromosómica 14;18 (t14;18), lo que contribuye a la sobre-expresión de la proteína antiapoptótica Bcl2².

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es una neoplasia de células linfoides B grandes con un núcleo de tamaño normal o 2 veces mayor que el núcleo de un linfocito normal, con un patrón de crecimiento difuso².

2. EPIDEMIOLOGÍA

El LDCGB representa el 30-40% de los casos de LNH, por lo que es el subtipo más frecuente. En el año 2010 se reportaron un total de 65,000 nuevos casos en los Estados Unidos de América (EUA). La edad media de presentación es a los 70 años, es discretamente más frecuente en hombres que en mujeres^{2,8}.

El LF representa el 20% de los casos de LNH, lo que lo hace el 2º más frecuente (después del LDCGB). La incidencia en Europa es de 2.18 casos por cada 100,

000 habitantes por año. Se presenta de forma más frecuente en los adultos mayores, con una edad media de presentación a los 60 años; es discretamente más frecuente en mujeres^{2,1}.

3. ETIOLOGÍA

La etiología del LDCGB continua siendo desconocido. Usualmente aparece de novo (primario) pero puede presentarse como progresión o transformación de un linfoma menos agresivo (por ejemplo: leucemia linfocítica crónica, linfoma folicular, linfoma de la zona marginal). La historia de inmunodeficiencia es un importante factor de riesgo².

4. PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los pacientes con LDCGB se presentan con un tumor de rápido crecimiento, ya sea a nivel nodal o extranodal; la mitad de los pacientes se encuentran en un estadio clínico I ó II, al diagnóstico.

Lo más frecuente es que los pacientes noten el crecimiento ganglionar, sin referir síntomas asociados; pero lo más frecuente es que cursen con dolor o que exista compromiso de algún otro órgano secundario a la compresión ocasionada por el crecimiento ganglionar^{2,8,10}.

La presencia de síntomas constitucionales es secundaria a la respuesta inflamatoria, que es producida por el linfoma; estas manifestaciones incluyen pérdida de peso, fiebre, diaforesis, hiporexia.

Los sitios extranodales más frecuentes son: gastrointestinal (estómago y región ileocecal), hueso, testículo, bazo, glándula salival, tiroides, hígado, riñón².

La infiltración a médula ósea se reporta en un 11-27% de los casos.

En el caso del LF, la mayoría de los pacientes se presentan con un estadio clínico 3-4; adenopatía periférica y central (abdominal y torácica), esplenomegalia. Hasta un 40-70% de los casos tiene infiltración a médula ósea.

Lo más característico es una evolución prolongada (en ocasiones años), con la presencia de adenopatía, no dolorosa, en una o más regiones. Es frecuente que las adenopatía disminuyan y/o aumenten de tamaño, también es posible que remitan de forma espontánea^{1,2}.

La presentación extranodal es frecuente, puede involucrar a cualquier órgano; pero los sitios más frecuentes incluyen médula ósea, piel, tracto gastrointestinal, hueso.

La mayoría de los pacientes pueden no presentar síntomas asociados. Pero aquéllos con masa voluminosa, refieren síntomas B (fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso)^{1,2}.

Puede existir transformación a una enfermedad más agresiva, en especial en etapas terminales.

5. MORFOLOGÍA

En el LDCGB, los ganglios linfáticos muestran un patrón de crecimiento difuso de linfocitos grandes que han sustituido, parcial o completamente, la arquitectura. Existen 3 variables morfológicas comunes y otras menos frecuentes^{1,9,10}.

- Centrobástica: es la variante más frecuente; las células son de tamaño mediano a grande, con núcleo oval o redondo y cromatina fina, pueden encontrarse 2-4 nucléolos; el citoplasma es escaso, basófilo. En la mayoría de los casos el tumor es polimórfico, con una mezcla de cntroblastos e inmunoblastos.
- Inmunoblástica: más del 90% de las células de esta variante son inmunoblastos, con un nucléolo central y abundante citoplasma basófilo.

También se pueden encontrar inmunoblastos con diferenciación plasmacítica.

- Anaplásica: se caracteriza por células de tamaño muy grande, poligonales, con un núcleo pleomórfico. Las células pueden mostrar un patrón de crecimiento sinusoidal.

En el LF se pueden distinguir 2 tipos de células, que normalmente se encuentran en el centro germinal). Células de tamaño pequeño a mediano, con un núcleo alargado, angulado, un nucléolo pequeño y escaso citoplasma, llamadas centrocitos. Células de tamaño grande (2-3 veces el tamaño de un linfocito), con un núcleo redondo, frecuentemente multilobulado y cromatina vesicular, 1 ó 3 nucléolos periféricos, un citoplasma escaso, estrecho, llamadas centroblastos.

Los centrocitos predominan en la mayoría de los casos; los centroblastos están siempre presentes, pero en minoría; así que la apariencia es monomórfica la mayoría de las veces. El número de centroblastos varía y es la base para establecer el grado

- Grado 1-2 (bajo grado): 0-15 centroblastos por campo de alta definición.
 - Grado 1: 0-5 centroblastos
 - Grado 2: 6-15 centroblastos
- Grado 3: > 15 centroblastos por campo de alta definición
 - 3A: centrocitos presentes
 - 3B: capas sólidas de centroblastos

En el linfoma folicular, el patrón de crecimiento folicular es el que más predomina. Los folículos neoplásicos son poco definidos y usualmente tienen una zona del manto atenuada o ausente. A diferencia de los centros germinales reactivos, donde los centroblastos y centrocitos ocupan diferentes sitios (polarización); en el linfoma folicular, la distribución no es ordenada. En algunas ocasiones los folículos pueden ser grandes, irregulares, semejan áreas de crecimiento difuso. La presencia de células neoplásicas en áreas interfoliculares es frecuente, estas células frecuentemente son centrocitos.

Un área difusa se define como aquella que carece completamente de folículos; ésta se puede encontrar cuando existe infiltración al mesenterio y en regiones retroperitoneales. Estas áreas se componen principalmente de centrocitos.

Se debe realizar el reporte, por el patólogo, del patrón de crecimiento: folicular (>75%), folicular y difuso (25-75%), focal folicular/ predominio de difuso (< 25%)^{2,1,9,10}.

5.1. *Inmunofenotipo*

Expresan marcadores de células B como CD19, CD20, CD22, CD79a; en el 50-70% de los casos se puede demostrar la presencia de marcadores de inmunoglobulina de superficie o citoplasmática. CD30 se puede expresar, especialmente en la variante anaplásica. CD10 se expresa en el 30-60% de los casos; Bcl6, 60-90%; IRF4/MUM1, 35-65%. Se ha encontrado el marcador FOXP1 en casos que no expresan el fenotipo centrogerminal, pero sí BCL6 IRF4/MUM1 en ausencia de la t14;18. La fracción de proliferación (Ki67) por lo regular es mayor del 40%.

De acuerdo a esto, se le ha dividido en centro germinal (CG; CD10, Bcl 6+, MUM1-) y no centro germinal (células B activadas -ABC-; IRF4/MUM1+, CD10-).

En el caso del LF, las células expresan IgS, así como otros marcadores de panel B (CD19, CD20, CD22, CD79), así como Bcl2 +(80-90% en los grados 1-2, pero 50% en grado 3), Bcl6 +, CD10 +, CD5 – y CD43 -. El CD10 se expresa más fuerte en las áreas foliculares que en las interfoliculares; al igual que Bcl6. También se observa positividad para células dendríticas, que forman una malla, éstas expresan CD21 y CD23^{2,10}.

5.2. *Genética*

En el LDCGB se pueden encontrar rearrreglos de cadenas ligeras y pesadas de inmunoglobulinas, hipermutaciones en las regiones variables.

Existen hipermutaciones somáticas con blanco en múltiples loci, como en los genes de PIMI, MYC, RHOH/TTF y PAX5; las cuales pueden contribuir en la oncogénesis.

Hasta el 30% de los casos muestran anormalidades en la región 3q27 que codifica para el gen Bcl6; traslocaciones del gen Bcl2 ocurren hasta en el 20-30% de los casos. Los rearrreglos en el gen MYC se pueden observar hasta en el 10% de los pacientes, generalmente se asocia con otras alteraciones genéticas (20% de los casos con alteraciones del gen MYC presentan la t14;18 o ruptura del Bcl6 o ambas); también presentan un índice de proliferación mayor.

En el caso del LDCGB ABC tienen ganancias del 3q, 18q21-q22 y pérdidas del 6q21-q22. Mientras que el LDCGB CG, presenta ganancias del 12q12, así como rearrreglos del gen Bcl2.

El linfoma folicular se caracteriza por la t(14;18)(q32;q21), así como rearrreglos del gen Bcl2, que se encuentran en menor proporción en el LF grado 3. La t14;18 se presenta hasta en el 90% de los casos, al parecer se presenta en linfocitos B (LB) de memoria. Aunque la t14;18 se puede encontrar en personas sanas, lo que sugiere que se deben adquirir otras alteraciones para desarrollar LF. Alteraciones del 3q27 y Bcl6 se han reportado hasta en el 5-15% de los casos, en especial en el LF grado 3B. También se ha reportado pérdida del 1p, 6q, 10q y 17p; así como ganancias de los cromosomas 1, 6p, 7, 8, 12q, X y 18q^{2,10,9,8}.

6. IMAGEN Y ESTADIFICACIÓN

Es importante determinar cuáles son los sitios afectados, por lo que se deben realizar estudios de imagen como tomografía, que incluya cuello, tórax, abdomen y pelvis. También se pueden realizar resonancia magnética nuclear (RMN) o tomografía por emisión de positrones con fluodeoxiglucosa (PET-CT), de acuerdo a la valoración por el clínico⁹.

Se debe realizar aspirado de médula ósea (AMO) a los pacientes. Aquellos pacientes con riesgo de infiltración a sistema nervioso central (SNC), se les debe realizar punción lumbar (PL).

El LNH se estadifica de acuerdo al sistema de Ann Arbor^{9,10}:

- Estadio I: una sola región ganglionar o estructura del sistema linfático.
- Estadio II: 2 ó más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (el mediastino se considera como 1 solo sitio, pero las adenopatías hiliares se consideran como bilaterales)
- Estadio III: Involucro de 2 ó más regiones a ambos lados del diafragma
- Estadio IV: infiltración a 1 ó más sitios extranodales.

7. PRONÓSTICO

Para identificar los factores pronósticos de los pacientes con LNH, se llevó a cabo un proyecto internacional para correlacionar las características clínicas de 2031 pacientes y su pronóstico. Los siguientes parámetros se asociaron a un peor pronóstico: edad mayor a 60 años, Ann Arbor III ó IV, nivel de DHL por arriba del valor normal, ECOG de 2 ó mayor y la infiltración de 2 ó más sitios extranodales. Con estas variables, se creó el Índice Pronóstico Internacional (IPI), cada factor se le daba el valor de 1 punto y se dividieron a los pacientes en 4 grupos

Factor	HR
Edad > 60 años	1.96
DHL (> del valor normal)	1.85
ECOG 2-4	1.80
EC III ó IV	1.47
Sitios extranodales >1	1.48
Ajustado para la edad < 60 años	
EC III ó IV	2.17

DHL	1.95
ECOG	1.81

Riesgo		Supervivencia a 5 años
Bajo	0-1	73%
Intermedio bajo	2	51%
Intermedio alto	3	43%
Alto	4-5	26%

Además los pacientes con LDCGB CG tienen una supervivencia mayor que aquéllos con LDCGB ABC^{2,8}.

Hasta hace poco existía poca evidencia de la historia natural del LF; hace 30 años la supervivencia global era de 10 años desde la fecha del diagnóstico. Posterior al inicio del tratamiento con el anticuerpo monoclonal combinado con quimioterapia ha mejorado la supervivencia a 12 hasta 14 años. El curso clínico es extremadamente variable, algunos pacientes tienen una enfermedad agresiva y fallecen en 1 año, mientras que otros pueden vivir más de 20 años, con un curso más indolente. Por lo que se hizo necesario hallar aquéllos factores pronósticos para clasificar a los pacientes de acuerdo a un buen o mal pronóstico. Por lo cual surgió The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI), el cual tiene 5 factores pronósticos, basado en las características: edad, estadio clínico, número de regiones nodales afectadas, nivel de hemoglobina y deshidrogenasa láctica (DHL); con lo cual se definen 3 grupos. De forma posterior se realizó una revisión es este índice pronóstico y se definió el FLIPI2, el cual agregó los valores de B2 microglobulina, el diámetro del tumor y nivel de hemoglobina^{1,2}.

FLIPI1

Parámetro	Factor adverso	HR
Edad	>60 años	2.38
Ann Arbor	III-IV	2.00
Hemoglobina	<12 g/dL	1.55
DHL	>valores normales	1.50
Número de regiones nodales	>4	1.39
FLIPI 2		
B2 microglobulina	>valor normal	1.5
Infiltración a médula ósea	+	1.59
Hemoglobina	< 12 g/dL	1.51
Diámetro del tumor	> 6 cm	1.66
Edad	>60 años	1.38

Supervivencia FLIPI2

% de pacientes

Nivel		Vivo a los 5 años	Periodo libre de enfermedad	Supervivencia global
Bajo	0	18%	76%	96%
Intermedio	1-2	62%	46%	80%
Alto	3-5	20%	29%	59%

8. INCIDENTALOMAS EN TIROIDES

Los incidentalomas en tiroides se definen como toda aquella nueva lesión, focal, identificada durante algún estudio de imagen. Debido a que ha aumentado el uso de estudios de imagen (ultrasonido, RMN, TC) como parte de protocolo diagnóstico de diferentes enfermedades, el hallazgo de un nódulo tiroideo no palpable es un problema común³.

Debido a lo anterior, primero definiremos un nódulo tiroideo, sus características, epidemiología, tratamiento y seguimiento. De forma posterior, hablaremos sobre el uso de PET y qué utilidad tienen en el hallazgo de incidentalomas en la tiroides. Para finalizar sobre lo que existe publicado sobre alteraciones en tiroides y linfoma.

8.1. NÓDULO TIROIDEO

El nódulo tiroideo se refiere a cualquier crecimiento anormal de las células tiroideas formando un tumor dentro de la tiroides. La mayoría no causan síntomas⁴.

Los nódulos tiroideos solitarios y los nódulos dominantes en un contexto de bocio multinodular, son un problema clínico común, constituyen la alteración tiroidea más frecuente; la mayoría son lesiones benignas y su incidencia aumenta con la edad^{4,5}.

La prevalencia de los nódulos tiroideos depende de la población estudiada y del método de detección utilizado.

En EUA, 4 al 7% de la población adulta tienen un nódulo tiroideo palpable. En un estudio prospectivo en Framingham, Massachusetts, entre 1950 y 1960, se estimó que el riesgo de desarrollar un nódulo tiroideo durante la vida es de 5% a 10%⁶.

Diversos estudios de ultrasonido han revelado la prevalencia de los nódulos tiroideos en la población general entre el 19 y 46%. Mortensen, et al. reportaron una prevalencia de nódulos del 49.5% en 821 glándulas tiroides que fueron

removidas durante autopsias de pacientes sin antecedentes de patología tiroidea^{5,6}.

La distribución por sexos es de 5-6:1 con predominio del sexo femenino. Aparecen nuevos nódulos a un ritmo de 0.1% al año, multiplicándose a 20 en casos de irradiación a cabeza, cuello o tórax.

Un estudio mexicano realizado en mujeres mayores de 18 años voluntarias, mostró por ultrasonido la presencia de nódulo tiroideo solitario o múltiples nódulos en 24.5%⁵.

Aún así, sólo 1 de 20 nódulos identificados será maligno. Esto corresponde a 2-4 casos por cada 100 mil personas al año y constituye el 1% de todos los carcinomas y el 0.5% de las muertes por cáncer.

El panorama clínico, va desde un hallazgo incidental, asintomático, solitario, en cuyo caso la exclusión de cáncer es la mayor preocupación; hasta un crecimiento importante, parcialmente intratorácico, que ocasiona síntomas de opresión, que requiere tratamiento, sin importar la causa⁴.

Los diagnósticos más comunes son: nódulos coloides, quistes y tiroiditis (80% de los casos); neoplasias foliculares benignas (10-15% de los casos) y carcinoma tiroideo (5% de los casos)⁴.

En cuanto a los factores etiológicos existen algunos bien conocidos; aunque en la mayoría de los casos, la etiología no puede ser determinada.

Uno de los factores mejor conocidos es la aplicación de radioterapia en regiones como cabeza, cuello o parte superior del tórax, durante la infancia-adolescencia.

Entre los factores hormonales, parece ser que la hormona estimulante de tiroides (TSH) puede inducir hiperplasia focal tiroidea. La elevación de TSH en situaciones de bocio con dishormonogénesis, deficiencia de yodo o tiroiditis, podrían interpretarse como factores generadores de nódulos tiroideos.

Parece existir una predisposición genética para cierta patología tiroidea. Así, hay formas hereditarias de carcinoma medular de tiroides que se transmite de forma autosómica dominante. Para el bocio multinodular existen formas familiares; hay evidencia de un locus de susceptibilidad en el cromosoma 14 y 19. La enfermedad neoplásica endocrina múltiple, tipo 2A ó 2B, se asocian a carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma; se transmite con carácter autosómico dominante y penetrancia y expresividad variable; puede presentarse en la infancia como un nódulo tiroideo^{6,7}.

Debido a que el examen físico no es suficiente para identificar si existe una disfunción tiroidea, la valoración con exámenes de laboratorio se hace necesaria. El estudio que se debería de realizar de rutina son los niveles de TSH, si estos están disminuidos, entonces se deben medir los niveles de T3 ó T4 libre para diagnosticar si se trata de hipotiroidismo y a qué nivel. Aproximadamente el 10% de los pacientes con un nódulo solitario tiroideo tienen niveles bajos de TSH. Si los niveles de TSH son elevados, se deben realizar anticuerpos antiperoxidasa, con fin de descartar tiroiditis de Hashimoto⁴. Aún así, el hallazgo de niveles elevados, no obvia la necesidad de realizar una biopsia por aspirado con aguja fina (BAAF), ya que se debe descartar la posibilidad de que se trate de cáncer, incluido el linfoma.

También se deben obtener los títulos de tiroglobulina para el seguimiento. Muchos factores pueden producir falsos niveles de tiroglobulina, algunos de ellos incluyen la cantidad de receptores de tiroglobulina, el volumen de la glándula tiroides, presencia de inflamación, radiación de la tiroides, hipoxia, hemorragia, biopsia o cirugía previa, bocio multinodular, disminución de la función renal, fumadores y niveles de estrógeno⁴.

Los estudios recientes de la American Thyroid Association y la European Thyroid Association muestran que el 23% al 66% de los endocrinólogos obtienen un estudio nuclear de los pacientes que son evaluados por un nódulo tiroideo.

El PET con ^{18}F -FDG (2[^{18}F] fluoruro-2-deoxi-D-glucosa), con o sin CT es una herramienta diagnóstica, no invasiva, trascendental. La introducción de este estudio en la práctica clínica se basa en la demostración del incremento en el consumo de glucosa en los tejidos de lesiones malignas, lo cual fue notado por primera vez por Warburg.

Este estudio se utiliza al momento del diagnóstico de algún tumor, para estadificación, también para valorar la respuesta al tratamiento, recurrencia o metástasis.

El FDG, como un análogo de glucosa, es transportado dentro de las células por los transportadores de glucosa y posteriormente es fosforilado, pero no continúa siendo metabolizado. El incremento en la concentración de los transportadores de glucosa en la mayoría de las células cancerígenas, con incremento de la fosforilación de glucosa y baja actividad enzimática de la fosfatasa, resulta en una concentración elevada de FDG en tumores malignos.

Sin embargo, el aumento en la captación de la glucosa no es específico. Los tejidos con algún proceso inflamatorio, también aumentan el metabolismo de la glucosa; lo que constituye un reto como parte del diagnóstico diferencial.

El tejido de la glándula tiroides, de forma normal, muestra poco incremento con FDG o usualmente no es visualizada. Un incremento difuso de FDG en la glándula tiroides, por lo regular es indicador de tiroiditis crónica, pero también se ha descrito en casos de enfermedad de Grave. Varios estudios retrospectivos han evaluado la incidencia y causas de incremento focal. También existe discordancia entre que sí los valores de SUV (standard uptake value) son útiles³.

En el estudio de Soelberg et al, donde se realiza una búsqueda de aquellos artículos publicados donde se valoraba el diagnóstico de carcinoma de tiroides de forma incidental posterior a realizar un estudio de PET-CT; se incluyeron pacientes en estadificación de otro cáncer, o respuesta al tratamiento o re-estadificación. Se revisaron un total de 22 estudios con un total de 125,754 pacientes. De estos,

1994 (1.6%) presentaron aumentos de metabolismo de forma focal; mientras que 999 de 48,644 (2.1%) presentaron un aumento difuso. Se pudo llegar al diagnóstico en 1051 de los 1994 pacientes con hipermetabolismo focal, 366 (34.8%) tuvieron el diagnóstico de carcinoma. Sólo 8 estudios publicaron los valores de SUV, siendo sus valores de 4.8 y 6.9 en lesiones benignas y malignas, respectivamente ($p < 0.001$)¹¹.

En el estudio de Are et al, realizado en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; se revisaron los PET realizados de mayo del 2003 a julio del 2005 y se reportaron los incidentalomas en tiroides. Se incluyeron un total de 8,880 pacientes y en total se realizaron 16,300 PET. 263 pacientes (2.9%) tuvieron un hallazgo en tiroides. Sólo a 57 pacientes se les realizó BAAF, 24 de ellos (42%) tuvieron el diagnóstico de alguna lesión maligna. A 24 pacientes se les realizó cirugía, en 20 (70%) también el resultado fue de carcinoma de tiroides (19 carcinoma papilar y 1 paciente con linfoma primario de tiroides). Los factores que se correlacionaron con un mayor riesgo de malignidad fueron sí se lograba palpar el nódulo, hipermetabolismo focal; en este estudio los valores de SUV no fueron significativos para realizar una diferencia entre una lesión maligna o benigna¹².

Chopra, realizó un reporte de hallazgos incidentales (a cualquier nivel) con diagnóstico de cáncer de pulmón. Se incluyeron pacientes, a los que se realizó PET-CT de enero del 2006 a marzo del 2008. Se incluyeron un total de 818 pacientes. En 27 pacientes se reportó alguna alteración en la glándula tiroides; el hipermetabolismo se reportó focal en 15 casos y difuso en 4 casos. A 18 pacientes se les realizó ultrasonido, se realizaron los siguientes diagnósticos: 10 con bocio multinodular, 1 con lesión folicular de tiroides, 1 nódulo tiroideo, 1 glándula atrófica, 2 casos de tiroiditis y 3 glándulas normales¹³.

Un estudio retrospectivo por Bogsrud et al, revisó los estudios de PET-CT realizados en un periodo de 3 años, esto sólo en pacientes oncológicos, y midió los valores de SUV de los incidentalomas de tiroides. Ellos reportaron que en 79 (1.1%) de 7,347 pacientes existía un hipermetabolismo focal. De estos, 48

pacientes tuvieron un seguimiento adecuado y se logró realizar un diagnóstico. Una etiología benigna se reportó en 31 pacientes (64.6%), mientras que en 18 pacientes (35.4%), se confirmó el diagnóstico de alguna lesión maligna al realizar BAAF, la mayoría fue carcinoma papilar de tiroides (12 pacientes). Al igual que en otros estudios, no existió diferencia en los valores de SUV (entre lesiones benignas vs malignas)³.

Hay otros estudios que reportan que los valores de SUV sí son útiles para diferenciar una lesión benigna de una maligna. Sin embargo, no existe un consenso sobre que cuáles serían los valores de referencia. Además existen ciertas patologías benignas que pueden tener un SUV mayor (adenomas foliculares, adenoma de células de Hurthle)^{3,15}.

Cabe destacar que la mayoría de estos estudios son retrospectivos; pero lo más importante es que se realizaron en pacientes con algún otro cáncer, lo que limitó la oportunidad de seguimiento, diagnóstico; en especial en pacientes con un estadio clínico avanzado. También estos estudios, son realizados en pacientes con alguna neoplasia sólida; sin embargo, no se especifica cuál.

En la búsqueda de artículos que determinaran estas características en pacientes hematológicos, los reportes se han hecho especialmente en supervivientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin, leucemia.

En el estudio de Hanneke et al, se reportan las alteraciones tiroides en el grupo de adultos jóvenes supervivientes de cáncer (niños); el objetivo del estudio era valorar si el uso de quimioterapia durante la niñez añadía algún riesgo de presentar alguna patología tiroidea, además de la radiación. Se incluyeron un total de 205 pacientes, tuvieron una media de seguimiento de 17.5 años. La edad al momento de recibir el tratamiento fue de 8.1 años. En este grupo las neoplasias más frecuentes fueron leucemia aguda linfoblástica (38.2%), LH/LNH (26%) y tumores de SNC (25%). Las alteraciones en tiroides se reportaron en 55 pacientes (26.8%) ya sea periférica o central: 15% del grupo de LAL, 51.4% del grupo de LH/LNH. Los diagnósticos variaron desde elevación de TSH hasta carcinoma

papilar de tiroides. Los factores que se relacionaron con mayor riesgo de presentar alguna alteración en tiroides fueron el campo irradiado, la dosis total de radiación y el diagnóstico de LH/LNH; el tratamiento con quimioterapia no fue un factor adverso²⁰.

Van Dorp et al, reportaron las alteraciones endocrinológicas en supervivientes (niños) con diagnóstico de LH. En cuanto a alteraciones en tiroides, encontraron 10 estudios que describían las complicaciones. Posterior al tratamiento con radioterapia a nivel cervical, una gran proporción (hasta el 40%) presentaban alguna alteración como hipotiroidismo, nódulos tiroideos y cáncer de tiroides; la dosis media fue de 35Gy. Aunque se han reportado casos de hipertiroidismo (principalmente enfermedad de Grave) posterior a radioterapia, lo más frecuente es que se presente hipotiroidismo. También se encontró que el género femenino y edad mayor al diagnóstico, eran factores predisponentes para desarrollar hipotiroidismo. Al igual que en otros estudios, se reportó un aumento en el riesgo de cáncer de tiroides. Nuevamente la quimioterapia no demostró ser un factor de riesgo²³.

Von der Weid, realiza una revisión de las complicaciones en la vida adulta después de sobrevivir al linfoma en la niñez. Refiere que los pacientes con LH tienen un mayor riesgo de presentar alteraciones en tiroides. La radioterapia a cuello y mediastino tiene hasta un 50% de riesgo de presentar hipotiroidismo; un 20% de desarrollar nódulos tiroideos. El riesgo de cáncer de tiroides es 18 veces más alto que el esperado en la población general. Refiere que este riesgo también se presenta en pacientes con LNH, pero en menor proporción¹⁸.

Sin embargo, todos estos reportes están realizados en pacientes que ya recibieron algún tratamiento, ya sea radioterapia, quimioterapia o combinada; además se trata del grupo de supervivientes que tuvieron el diagnóstico de linfoma durante la niñez. No se encontró algún estudio en específico en pacientes adultos con diagnóstico de LDCGB y/o LF, que reportaran los hallazgos en tiroides al momento del diagnóstico^{18, 20-24}.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las alteraciones a nivel de tiroides representan un problema común en poblaciones descritas, como en EUA y/o Europa; pero son de especial interés en pacientes con alguna neoplasia sólida, ya que se hace necesario realizar un diagnóstico diferencial.

Aunque se han descrito su prevalencia y su potencial de malignidad en otras neoplasias, esto no ha sido descrito en pacientes con diagnóstico de LDCGB y/o folicular. Al menos no al diagnóstico, ya que los reportes existentes, se realizaron en pacientes que ya habían recibido tratamiento.

En este estudio se pretendió describir ¿Cuáles son las alteraciones en tiroides en pacientes con LDCGB y/o LF, al diagnóstico?

III. JUSTIFICACIÓN

El LDCGB y el LF son los LNH más frecuentes, representan en 1º y 2º, respectivamente, en frecuencia. Afectan principalmente a la población entre la 5ª y 6ª década de la vida; la distribución de acuerdo al género es diferente en cada patología.

Sin embargo, para ambas patologías la supervivencia global ha mejorado, en especial después de la introducción del anticuerpo monoclonal al tratamiento.

En México, este grupo poblacional se considera aún activo, siendo una importante fuente de ingresos para el núcleo familiar.

Como se describió en páginas previas, las alteraciones en tiroides en población sana representan un problema de salud pública. Pero esto merece una especial atención en pacientes con una enfermedad oncológica, ya que el riesgo de una neoplasia secundaria es mayor que en la población general. Además las alteraciones en la función de la glándula tiroides también pueden impactar en la función e integración a las actividades normales de pacientes que logran sobrevivir con el diagnóstico de linfoma.

Aunque ya se han descrito las alteraciones en tiroides en pacientes con neoplasias sólidas (que incluyen linfoma), no se ha realizado el reporte de estos hallazgos al momento del diagnóstico en pacientes con LDCGB y/o LF

IV. OBJETIVOS

Objetivo general:

Describir las alteraciones en tiroides, al momento del diagnóstico, en pacientes con LDCGB y/o LF

Objetivos específicos:

Determinar si existe algún factor de riesgo para la presentación de alteraciones en tiroides

V. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo, de la población que acude a la consulta externa y área de hospitalización del Instituto Nacional de Cancerología, con los diagnósticos de LDCGB y/o LF.

a) Diseño del Experimento: es un estudio retrospectivo observacional y descriptivo.

b) Unidad de Observación: población con diagnóstico de LDCGB y/o LF que acudió a la consulta externa y área de hospitalización del Instituto Nacional de Cancerología

c) Universo de Trabajo: el universo de trabajo son 37 pacientes de 38 a 81 años de edad con el diagnóstico de LDCGB y/o LF

d) Cálculo de la muestra: no fue necesario realizar cálculo de muestra debido a que se trata de un estudio acumulativo en cuanto a pacientes.

e) Variables:

- **Edad:** tiempo que una persona o ser ha vivido desde su nacimiento. El indicador son los años cumplidos. Tipo de variable cuantitativa, nivel de medición de razón (años).

- Sexo: condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los organismos. El indicador es masculino y femenino. Tipo de variable: cualitativa; unidad de medición: masculino o femenino.
- ECOG (Eastern Co-operative Group Performance Scale): se refiere al estado clínico, de acuerdo a la funciones físicas que pueda realizar, en que se encuentra el paciente. La escala cuenta con 5 estadios, que se describen a continuación

Estado general	Definición
0	Asintomático
1	Sintomático, pero puede continuar como paciente ambulatorio
2	Sintomático, pero permanece en cama < 50% en total durante un día
3	Sintomático; permanece > 50% , del total de un día, en cama
4	Bedridden

- Síntomas B: se definen como la presencia de fiebre (>38.3° C) y diaforesis nocturna y pérdida >10% de peso (IMC). Tipo de variable: cualitativa; unidad de medición: sí o no
- Bulky: se refiere a la presencia de tumor grande, que se define de acuerdo al sitio dónde se localiza. Sí se encuentra en mediastino se define como

aquél tumor que supere 1/3 del mediastino; en caso de abdomen se define como todo tumor > 10 cm. Tipo de variable: cualitativa; unidad de medición: sí o no

- Estadio clínico: se refiere a la estadificación, de acuerdo a la escala de Ann Arbor modificado por Cotswold
 - Estadio I: una sola región ganglionar o estructura del sistema linfático.
 - Estadio II: 2 ó más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (el mediastino se considera como 1 solo sitio, pero las adenopatías hiliares se consideran como bilaterales)
 - Estadio III: Involucro de 2 ó más regiones a ambos lados del diafragma
 - Estadio IV: infiltración a 1 ó más sitios extranodales.
- Infiltración a sitios extranodales: De acuerdo al reporte de PET-CT; sólo se definió como sí existía la presencia o no.
- Deshidrogenasa láctica: es una enzima catalizadora, que se encuentra en muchos tejidos del cuerpo (corazón, hígado, riñones, glóbulos rojos, leucocitos, pulmón, cerebro). Corresponde a la categoría de las oxidorreductasas, dado que cataliza una reacción redox, en la que el piruvato es reducido a lactato gracias a la oxidación de NADH a NAD⁺. La DHL pasa a la sangre ante toda destrucción de estos tejidos (traumática, infección o neoplasia), por lo que su elevación significa la lesión de un tejido. Valores 105-333 U/l. Tipo de variable: cualitativa, ya que sólo se reportaba sí se encontraba elevada o no
- IPI (Índice de Pronóstico Internacional): clasificación pronóstica, importante para predecir cuál puede ser la evolución, duración de la enfermedad. Se publicó en 1993; se encontraron 5 factores pronósticos: Ann Arbor III-IV, edad > 60 años; elevación DHL, 2 ó más sitios extranodales, ECOG. Se definieron 4 grupos:

Riesgo		Supervivencia a 5 años
Bajo	0-1	73%
Intermedio bajo	2	51%
Intermedio alto	3	43%
Alto	4-5	26%

- B2 microglobulina (B2MG): Es una proteína identificada como la cadena ligera de los antígenos de histocompatibilidad. Se eleva en enfermedades linfoproliferativas, principalmente leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple y linfomas (Hodgkin y no Hodgkin), sus niveles se correlacionan adecuadamente con el estadio de la enfermedad o la masa de células malignas. Del mismo modo se le atribuye algún significado en el pronóstico. También se puede elevar en cualquier condición que disminuya la tasa de filtración glomerular así como en inflamación crónica, enfermedad hepática y algunas infecciones virales. Tipo de variable: cuantitativa
- PET-CT: Tomografía por emisión de positrones. Las indicaciones en el Instituto, son 6 horas de ayuno y niveles de glucosa no > 150 mg/dL. Se utilizó ¹⁸FDG. Se reportó el SUV, en aquellos estudios que contaban con este reporte. El hipermetabolismo se reporta como difuso, focal, sin aumento o sin especificar. Variable cualitativa; se reportan los hallazgos como: nódulo solitario, múltiples nódulos, bocio, aumento de tamaño heterogéneo, tumor dependiente de tiroides, quiste.
- Ultrasonido: Método basado en la transmisión de sonidos de muy baja frecuencia a través de un tejido y su análisis proporciona una información que es más anatómica que funcional; puede reconocer las características de un nódulo, su localización. Variable: cualitativa; unidad de medición: sí o no
- Perfil tiroideo: Es útil para valorar la función de la glándula tiroides. Es suficiente con contar con los niveles de T3, T4 libre y TSH. Valores normales: T3L de 75 a 180 ng/dL, T4L de 5 a 12.5 mcg/dL y TSH de 0.7 a

5.3 mUI/L. Con estos valores se puede establecer el diagnóstico de hipertiroidismo, hipotiroidismo o enfermedad eutiroidea.

- BAAF de tiroides (biopsia por aspiración con aguja fina): establece un diagnóstico citológico con tendencia a una correlación histológica. La utilidad consiste en establecer esta relación en las alteraciones en tiroides; las que permiten una selección de los pacientes que requerirán el estudio de la pieza quirúrgica. El informe indicará si se trata de una lesión benigna (50-60% serán un nódulo coloidal); maligno (canceroso; hasta en el 5% de las biopsias); nódulo sospechoso; biopsia inadecuada

f) Estrategia de trabajo. Se realizó una revisión retrospectiva de Enero del 2007 a Julio del 2013 de los expedientes de pacientes que acudieron a la consulta externa y área de hospitalización en el Instituto Nacional de Cancerología; con el diagnóstico de LDCGB y/o LF, el cual se basó en el reporte de patología existente en el expediente.

Construimos una base de datos en el sistema SPSS para ingresar los datos demográficos y resultados de los estudios realizados, donde se incluyeron edad, sexo, se especificó si el diagnóstico era de un LDCGB o un LF, la fecha de diagnóstico, el estadio clínico, la presencia o no de enfermedad voluminosa, así como infiltración extranodal, los valores de DHL y el IPI. También se introdujeron los datos de hallazgos en el PET-CT, que incluye el SUV, así como la distribución del metabolismo, en caso que contará con el dato se ingresó la medida de la lesión en mm. En aquellos pacientes que contaban con un perfil tiroideo, se ingresaron los valores para T3L, T4L y TSH y de acuerdo a estos valores se definió si existía alguna alteración en

la función tiroidea (hipertirodismo, hipotiroidismo, enfermedad eutiroidea, normal).

En caso que a los pacientes se les hubiera realizado un ultrasonido, sólo se estableció como sí o no. Sí además se les realizaba BAAF, se introdujeron los diagnósticos citológicos (carcinoma papilar de tiroides, bocio, nódulo coloide, tiroiditis, infiltración por linfoma, hiperplasia linfoide o muestra inadecuada). Para los pacientes contaban con reporte de patología de pieza quirúrgica, se introdujeron el resultado de los reportes.

Se especificaron los diagnósticos que fueron establecidos en los expedientes clínicos de los pacientes de acuerdo a los resultados de los estudios realizados. Sí los pacientes recibieron tratamiento, también se específico (ya sea cirugía, radioablación, sustitución hormonal o solo observación).

- g) Criterios de inclusión:** se incluyeron aquéllos pacientes que contaban con un estudio de PET al diagnóstico, con hallazgo incidental en tiroides al momento del diagnóstico del linfoma
- h) Criterios de exclusión:** aquéllos pacientes con antecedente de patología tiroidea, que contaran con estudio de PET y en los que no se reportaron incidentalomas en tiroides
- i) Análisis estadístico.** Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas utilizando el paquete de bases de datos SPSS.

VI. RESULTADOS

Se realizó la búsqueda de casos en los expedientes clínicos de pacientes ingresados al Instituto Nacional de Cancerología con los diagnósticos de linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) y linfoma folicular (LF), de enero del 2007 a julio del 2013.

Se encontraron un total de 461 pacientes, en este periodo de tiempo; de ellos 400 pacientes con el diagnóstico de LDCGB y 61 pacientes con diagnóstico de LF.

Se encontraron un total de 37 pacientes (que representa 8.02% del total). De ellos, 28 casos tenían el diagnóstico de LDCGB, que representa el 75.7%; 9, correspondieron a pacientes con LF, que representa el 24.3% de esta muestra. La frecuencia de hallazgos tiroideos fue de 8 % (28/400) en pacientes con linfoma difuso de células grandes B y de 14.7 % (9/61) en pacientes con linfoma folicular.

En la tabla 1, se puede observar que las características demográficas fueron similares en los pacientes con linfoma difuso con y sin hallazgos tiroideos:

Tabla 1: características demográficas fueron similares en los pacientes con linfoma con y sin hallazgos tiroideos

	Sin hallazgos tiroideos	Con hallazgos tiroideos.
Pacientes	461 (100)	37 (100)
Fem/masculino	1.6	6.35 * (p < 0.05)
ECOG: 0-2 / 3 - 4	87 % / 13 %	86 % / 14 %
Enfermedad voluminosa: Si/no	37.3 % / 62.7 %	43.2 % / 56.7 %
Ann Arbor: 1-2 / 3-4	32.7 % / 67.2 %	18.9 % / 81 %
IPI: Bajo/intermedio bajo/ Int alto/Alto	43.9 % / 56 %	48.6 % / 51.3 %

En el grupo de 37 pacientes con hallazgos en tiroides se encontró un predominio del sexo femenino, 32 pacientes (86.5%); sólo 5 hombres (13.5%). De las 32 mujeres 24 tenían el diagnóstico de LDCGB y 8, LF. En cuanto al grupo de hombres, 4 con el diagnóstico de LDCGB y 1 con LF. La media de edad de 61.35 años (69.79 años para el grupo de LDCG y 63.11 años para los pacientes con LF).

La mayoría de los pacientes tenían un ECOG de 1, es decir, que podían ser tratados como pacientes ambulatorios. La distribución en ambos grupos se describe en la tabla 2.

Tabla 2: ECOG en pacientes con enfermedad tiroidea.

Recuento

		Diagnóstico		Total
		LDCGB	Folicular	
ECOG	0	3	0	3
	1	14	6	20
	2	8	1	9
	3	1	1	2
Total		26	8	34

También se muestran las tablas que muestran la distribución de síntomas B y tumor voluminoso (Bulky).

Tabla 3. Presencia de síntomas B

Recuento

		Diagnóstico		Total
		LDCGB	Folicular	
Síntomas B	Sí	14	4	18
	No	14	5	19
Total		28	9	37

Tabla 4. Presencia de enfermedad voluminosa.

Recuento

		Diagnóstico		Total
		LDCGB	Folicular	
Bulky	Sí	13	3	16
	No	15	6	21
Total		28	9	37

Al momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes se encontraban en un EC IV, 18 en el grupo de LDCGB y 9 en el grupo de LF. A continuación se muestra la tabla:

Tabla 5. Etapas clínicas, de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor.

Recuento		Diagnóstico		Total
		LDCGB	Folicular	
Ann Arbor	1	4	0	4
	2	3	0	3
	3	3	3	6
	4	18	6	24
Total		28	9	37

De acuerdo a los valores en el perfil tiroideo; se concluyeron los siguientes diagnósticos (tabla 6):

Tabla 6. Diagnóstico por perfil tiroideo.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Hipotiroidismo	1	2.7	2.8	2.8
	hipertiroidismo	1	2.7	2.8	5.6
	enfermedad eutiroidea	3	8.1	8.3	13.9
	normal	9	24.3	25.0	38.9
	no se realizó	22	59.5	61.1	100.0
	Total	36	97.3	100.0	
Perdidos	Sistema	1	2.7		
	Total	37	100.0		

Los hallazgos en PET-CT (la descripción se realiza por las imágenes de CT), fueron los siguientes:

Tabla 7: Hallazgos en tiroides por PET-CT.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
nódulo solitario	16	43.2	43.2	43.2
múltiples nódulos	8	21.6	21.6	64.9
bocio	2	5.4	5.4	70.3
aumento de tamaño	7	18.9	18.9	89.2
Válidos heterogéneo				
tumor dependiente de tiroides	3	8.1	8.1	97.3
quistes	1	2.7	2.7	100.0
Total	37	100.0	100.0	

En cuanto al metabolismo en el PET-CT, que se describió como difuso o focal, los resultados son los siguientes:

Tabla 8: Patrón de distribución de metabolismo en el PET-CT.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
difuso	9	24.3	24.3	24.3
focal	6	16.2	16.2	40.5
Válidos sin actividad	12	32.4	32.4	73.0
no determinado	10	27.0	27.0	100.0
Total	37	100.0	100.0	

Los 10 pacientes en los que no se determinó, es porque no describen el patrón; sin embargo, sí presentaban un metabolismo aumentado. Esto hace que en un total de 25 pacientes (67.5%), se encontraba aumentada la captación del marcador por PET-CT; contra 12 pacientes (32.4%), en donde no hubo aumento en la captación del marcador.

De los 37 pacientes con incidentalomas en tiroides, a 15 (40.5%) se les realizó ultrasonido de tiroides; al resto (22 pacientes, 59.5%) no se le realizó.

A 12 pacientes (32.4%) se les realizó BAAF; con los siguientes reportes (tabla 9):

Tabla 9: Reporte de Citología BAAF

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
inadecuada	2	5.4	5.4	5.4
carcinoma papilar de tiroides	3	8.1	8.1	13.5
infiltración por linfoma	1	2.7	2.7	16.2
tiroiditis de Hashimoto	1	2.7	2.7	18.9
hiperplasia linfoide	2	5.4	5.4	24.3
no se realizó	25	67.6	67.6	91.9
nódulo coloide	2	5.4	5.4	97.3
bocio	1	2.7	2.7	100.0
Total	37	100.0	100.0	

Para definir los diagnósticos nos basamos en los reportes de los estudios de imagen (USG, CT), de citología, biopsia.

Los diagnósticos a los cuales se llegaron fueron: 11 pacientes (29.7%) con nódulo solitario; 6 pacientes (16.2%) con bocio multinodular; 1 paciente (2.7%) con tiroiditis de Hashimoto; 2 pacientes (5.4%) con infiltración por linfoma; 3 pacientes (8.1%) con carcinoma papilar de tiroides; 6 pacientes (16.2%) múltiples nódulos no funcionales; 2 pacientes (5.4%) con nódulo coloide; 2 pacientes (5.4%), con quiste tiroideo y en 4 pacientes (10.8%) no se definió algún diagnóstico.

Tabla 10. Patrón de distribución en PET-CT de acuerdo al diagnóstico

Recuento		Metabolismo				Total
		difuso	focal	sin actividad	no determinado	
Diagnostico	nódulo solitario	3	1	5	2	11
	bocio multinodular	1	1	3	1	6
	infiltración por linfoma	1	0	0	1	2
	tiroiditis de Hashimoto	0	1	0	0	1
	carcinoma papilar	0	2	1	0	3
	nódulos no funcionales	1	0	2	3	6
	no definido	1	0	0	3	4
	nodulo coloide	1	1	0	0	2
	quiste tiroideo	1	0	1	0	2
Total	9	6	12	10	37	

Un punto importante por definir, era sí nuestros pacientes tenían algún antecedente de enfermedad crónico-degenerativo de importancia; ya que de éstas, la cobra importancia es la diabetes mellitus, la cual se relaciona con alteraciones en la función de la tiroides. Pero sólo 4 pacientes (10.8%) tenían este antecedente. A continuación se especifican otras enfermedades crónico-degenerativas, las cuales no se han relacionado con alguna patología de la glándula tiroides.

Tabla 11: Comorbilidades metabólicas.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
DM	3	8.1	8.1	8.1
HAS	8	21.6	21.6	29.7
Dislipidemia	3	8.1	8.1	37.8
Válidos ninguna	20	54.1	54.1	91.9
cardiopatía	1	2.7	2.7	94.6
DM, HAS	1	2.7	2.7	97.3
VIH	1	2.7	2.7	100.0
Total	37	100.0	100.0	

Lo que es importante destacar, es que a pesar de la edad, la mitad de los pacientes (20, 54.1%), no tenían algún diagnóstico previo de enfermedad crónico-degenerativa. Al igual, ninguno de nuestros pacientes se conocía con alguna enfermedad tiroidea.

La frecuencia de los incidentalomas de tiroides, de acuerdo al diagnóstico (LDCGB o LF), es el siguiente:

Tabla 11. Hallazgos en tiroides para cada uno de los grupos

	Diagnóstico		Total
	LDCGB	Folicular	
nódulo solitario	8	3	11
bocio multinodular	4	2	6
infiltración por linfoma	2	0	2
tiroiditis de Hashimoto	1	0	1
Diagnostico carcinoma papilar	1	2	3
nódulos no funcionales	6	0	6
no definido	4	0	4
nódulo coloide	2	0	2
quiste tiroideo	0	2	2
Total	28	9	37

VII. Discusión

Es importante reconocer que en México, no existe un estudio que hable sobre la incidencia de incidentalomas de tiroides en pacientes con linfoma no Hodgkin, tampoco lo existe para otras neoplasias sólidas.

En el estudio de Villegas et al (2001), sólo se estudiaron a pacientes con diagnóstico de referencia de nódulo tiroideo y que requerían manejo quirúrgico. Se incluyeron un total de 625 pacientes, la mayoría mujeres (583, 93.3%); sin embargo, tenían el antecedente de una dieta hipocalórica e hipoproteica, ya que la mayoría tenían un nivel socioeconómico bajo. Del total de 625 pacientes se realizaron los siguientes diagnósticos: 422 (67.5%) con bocio, a 59 (9.5%) adenoma folicular, 34 con tiroiditis (5.4%), 95 con cáncer papilar (15.2%), 11 con cáncer folicular (1.8%) y 4 con cáncer medular (0.6%)

Se han realizado algunos estudios, para tratar de caracterizar la epidemiología del nódulo tiroideo, en cuanto a su incidencia en una población sana. De hecho, los estudios que se encontraron fueron realizados en el Hospital General de México, en la clínica de tiroides. Hurtado et al, publicaron en el año 2010, las características demográficas 2041 personas sanas, con una edad promedio de 39 años. Por palpación se hallaron 34 nódulos (1.4%) y por ultrasonido 471 (19.6%). El diagnóstico de los 34 nódulos palpables fue: bocio colide nodular en 16 (47.2%), adenoma folicular en ocho (23.5%), tiroiditis de Hashimoto en siete (20.5%), carcinoma papilar en dos (5.9%) y adenoma de células oxifílicas en uno (2.9%). A los pacientes con nódulos no palpables, sólo se les dio seguimiento. Al total de población se midieron niveles de TSH y no hallaron relación entre el diagnóstico y los niveles de TSH.

También debemos aclarar que estos estudios se han realizado en la población del Valle de México (Distrito Federal y Estado de México). Y otro punto, más importante aún, es el por qué en la diferencia entre la incidencia para

enfermedades tiroideas en ambos estudios, y esto es por las fechas en que se realizaron. Ya que para el año de 1993, México era considerado un país con desórdenes secundarios a deficiencia leve de yodo; en el año del 2004, esto cambio a un país con consumo de yodo “mayor al adecuado”. Además para ambos estudios, las poblaciones estudiadas son muy diferentes ya que en uno sólo se incluyen pacientes con alguna patología ya establecida y en otro sólo a población sana. Es probable que el último estudio pueda reflejar mejor la epidemiología del nódulo tiroideo en México; sin embargo, sólo se intentó realizar un diagnóstico en los pacientes que tuvieran algún hallazgo a la exploración física.

Debemos reconocer que los incidentalomas en tiroides están siendo diagnosticados con mayor frecuencia, esto por el uso de estudios de imagen de mayor calidad; lo que nos permite conocer las características de estas alteraciones.

Cobra especial importancia el uso de PET, sobre todo en pacientes con neoplasias sólidas, ya que se está convirtiendo en un método indispensable para la estadificación.

De acuerdo a lo publicado en diferentes artículos, la incidencia de hallazgos en tiroides va del 1% al 9%, siendo, que en la mayoría de artículos de revisión reportan entre el 1-2% de incidentalomas en tiroides. Lo cual cambia en nuestro estudio, donde el hallazgo fue en el 8% de la población estudiada.

Aunque en varios estudios se comenta que el LH/LNH es un factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones en tiroides, sólo es el estudio de Are, donde se especifica cuáles fueron las diferentes neoplasias que fueron incluidas; donde se incluyeron un total de 50 neoplasias hematológicas.

Al igual que los diferentes artículos, los hallazgos fueron más frecuentes en mujeres y a mayor edad; probablemente este último punto difiere con lo publicado

en los estudios mexicanos, donde la frecuencia es mayor entre la 3ª y 4ª década de la vida; para nuestro estudio la media de edad fue de 61 años.

El punto que no coincide es la frecuencia de malignidad; lo reportado en la literatura tiene una frecuencia entre el 18% y 50%, de acuerdo a diferentes autores (Cohen, Kang, Chen, Kim, Are). Sin embargo, nuevamente en el artículo de Are, esto se encuentra con menor frecuencia en neoplasias hematológicas.

Es difícil comparar nuestros resultados con aquéllos publicados en pacientes con LNH, ya que estos estudios se llevaron a cabo en pacientes que ya habían recibido algún tratamiento (quimioterapia y/o radioterapia). Sin embargo, en estos estudios se reporta una mayor frecuencia de malignidad en la glándula tiroides; nosotros reportamos el 8%, 3/37 pacientes.

No pudimos determinar sí el patrón de distribución era de ayuda para distinguir una lesión benigna vs una maligna, debido al tamaño de la muestra y la baja prevalencia de carcinoma de tiroides; pero aún así de los 3 casos de carcinoma reportados, 2 tenían una captación focal. No en todos los casos se reportó el SUV, por lo que tampoco podemos establecer un rango a partir del cual una lesión puede ser sospechosa.

Es probable que en la población mexicana, las alteraciones en tiroides tengan una mayor incidencia que lo publicado para poblaciones europeas o estadounidenses; lo que llevó a que en nuestro estudio los hallazgos, por medio del PET-CT, hayan sido mayores.

No podemos definir sí existe alguna asociación, como causa, entre el LNH y el aumento de incidentalomas en tiroides; tal como se ha descrito la fuerte relación entre cáncer de mama y tiroiditis autoinmune, secundario al tratamiento (quimioterapia, radioterapia y cirugía) y a la influencia de los estrógenos.

Las limitantes de nuestro estudio, son similares a las reportadas en los estudios que incluyen pacientes con otras neoplasias: sí el paciente se encuentra en un estadio clínico avanzado es difícil realizar los estudios necesarios para concluir un diagnóstico. El tamaño de nuestra muestra es pequeño comparado con los estudios publicados para PET-CT y tiroides y linfoma y tiroides. No a todos nuestros pacientes, se les realizó BAAF.

Lo que hace que nuestro estudio sea diferente, es que sólo se están incluyendo pacientes con LNH y que tuvieron estos hallazgos al diagnóstico, sin tener antecedente de ningún tipo de tratamiento (quimioterapia y/o radioterapia).

Este estudio es el primero en nuestro país que revisa la frecuencia de alteraciones tiroideas en pacientes previo al tratamiento. La elevada frecuencia de incidentalomas (8 %), en comparación con la población general sugiere que es fundamental evaluar esta función endócrina, antes y posterior al tratamiento en pacientes con linfoma no Hodgkin, en particular si consideramos que con las opciones terapéuticas actuales, la supervivencia global de este grupo es mayor al 50 %.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Hoffman R, Benz E, Silberstein L. Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice. Chapter 79: Clinical manifestations, staging, and treatment of follicular lymphoma. 6th Ed. Saunders, 2012
2. Swerdlow S, Campo E, Lee Harris N. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Ed. International Agency for Research on Cancer. 2008
3. Al-Nahhas A, Khan S, et al. 18F-FDG PET in the diagnosis and follow-up of thyroid malignancy. International Journal of Experimental and clinical Pathophysiology and Drug Research. 22:109-114 (2008)
4. Hegedüs Laszlo. The Thyroid Nodule. The New England Journal of Medicine. 351: 1764-1771 (2004)
5. Ramírez Martínez M, González Virla B, et al. Guía práctica y clínica. Diagnóstico y Tratamiento del Nódulo tiroideo. México: Secretaría de Salud, 2009
6. DeGroot LJ. Effects of irradiation on the thyroid gland. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 22: 607-611 (1993)
7. Al-Fifi S, Rodd C. Multinodular goiter in children. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 14:749-756 (2001)
8. Hoffman R, Benz E, Silberstein L. Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice Chapter 81. Diagnosis and treatment of diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. 6th Ed. Saunders, 2012
9. Hoffman R, Benz E, Silberstein L. Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice. Chapter 75. Origin of Non-Hodgkin Lymphoma. 6th Ed. Saunders, 2012

10. Hoffman R, Benz E, Silberstein L. Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice Chapter 72. Pathologic basis for the classification of Non-Hodgkin and Hodgkin Lymphomas. 6th Ed. Saunders, 2012
11. Soelberg K, Bonnema S, et al. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography: A Systematic Review. *Thyroid*. 22: 918-925 (2012)
12. Are C, Hsu J, et al. FDG-PET Detected Thyroid incidentalomas: Need for Further Investigation? *Annals of Surgical Oncology*. 14: 239-247 (2006).
13. Shie P, Cardarelli R, et al. Systematic review: prevalence of malignant incidental thyroid nodules identified on fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nuclear Medicine Communications*. 30: 742-748 (2009).
14. Kim S, et al. Factors associated with the development of new onset diffuse thyroid F18-Fluorodeoxyglucose uptake after treatment of breast cancer in patients without a history of thyroid disease or thyroid dysfunction. *Thyroid*. 22: 53-58 (2012)
15. Chopra A, Ford A, et al. Incidental findings on positron emission tomography/CT scans performed in the investigation of lung cancer. *The British Journal of Radiology*. 85: 229-237 (2012).
16. Abraham T, Schoder H, et al. Thyroid Cancer-Indications and opportunities for positron emission tomography/computed tomography imaging. *Seminars in Nuclear Medicine*. 41: 121-138 (2011).
17. Lind P, Kohlfurst S. Respective Roles of thyroglobulin, radioiodine imaging and positron emission tomography in the assessment of thyroid cancer. *Seminars in Nuclear Medicine*. 36: 194-205 (2006)
18. Von der Weid N. Adult life after surviving lymphoma in childhood. *Supportive Care Cancer*. 16: 339-345 (2008).
19. Solt I, Gaitini D, et al. Comparing Thyroid ultrasonography to thyroid function in long-term survivors of childhood lymphoma. *Medical and Pediatric Oncology*. 35: 35- 40 (2000).

20. Van Santen H, Vulsma T, et al. No Damaging effect of chemotherapy in addition to radiotherapy on the thyroid axis in young adult survivors of childhood cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 88 (8): 3657-3663 (2003).
21. Al-Fiar FZ, Lipton JH, et al. Abnormal thyroid stimulating hormone (TSH) levels in adults following allogenic bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplantation*. 19: 1019—1022 (1997).
22. Hancock S, Cox R, et al. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *New England Journal of Medicine*. 325: 599-605 (1991)
23. Van Dorp W, Van Beek R.D, et al. Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: a review. *Human Reproduction Update*. 8: 12-28 (2012).
24. Chow E, Friedman D, et al. Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. *Pediatric Blood Cancer*. 53: 432-437 (2009).