



## Tiroglobulina en el lavado de la aguja de biopsia de nódulos tiroideos

María Teresa Marrero,\* Silvia Elena Turcios,† Belkis Sinconegui§

### Palabras clave:

Tiroglobulina, nódulo tiroideo, lavado de la aguja fina de biopsia.

### Keywords:

*Thyroglobulin, thyroid nodule, washing the biopsy fine needle.*

\* Lic. en Biología.

Investigadora Agregada. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

† Especialista de 2o. grado en Endocrinología. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

§ Lic. Radioquímica. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

Correspondencia:

Lic. María Teresa Marrero Rodríguez  
 Calle 29 y D Plaza,  
 C.P. 10400,  
 La Habana, Cuba.  
 E-mail: mariat.marrero@infomed.sld.cu

Recibido:  
 07/12/2015

Aceptado:  
 10/03/2016

### RESUMEN

La determinación de tiroglobulina en el lavado de la aguja fina de la biopsia se ha incorporado como una nueva herramienta en el diagnóstico diferencial de adenopatías cervicales metastásicas; sin embargo, su empleo en el diagnóstico del nódulo tiroideo no ha sido suficientemente investigado. **Objetivo:** Conocer la utilidad de la determinación de tiroglobulina en muestras obtenidas del lavado de la aguja fina de biopsia en el diagnóstico de los nódulos tiroideos. **Material y métodos:** Se determinó tiroglobulina con un método inmunoradiométrico en 40 muestras obtenidas del lavado de la aguja de biopsia de pacientes con diagnóstico del nódulo de tiroideo que acudieron a la consulta del Instituto Nacional de Endocrinología. Se empleó la prueba de Mann-Whitney para comparar las variables cuantitativas. Se evaluó sensibilidad y especificidad. **Resultados:** De los 40 casos analizados, seis correspondieron a hombres (15%) y 34 a mujeres (85%). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) en la concentración de tiroglobulina entre el grupo con diagnóstico de lesiones malignas (11.5 ng/mL) y el de lesiones benignas (360 ng/mL). Se obtuvo una sensibilidad de 84.6% y una especificidad de 37.0%. **Conclusiones:** La determinación de tiroglobulina en el lavado de la aguja de biopsia puede ser una herramienta más a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial del nódulo tiroideo.

### ABSTRACT

*Thyroglobulin testing (Tg) in washing biopsy fine needle, has been incorporated as a new tool in the differential diagnosis of metastatic cervical lymph nodes, however; its use in the diagnosis of thyroid nodule has not been sufficiently investigated. Objective: To determine the usefulness of the thyroglobulin testing in samples obtained from washing the biopsy fine needle in the diagnosis of thyroid nodules. Material and methods: Tg is determined with an immunoradiometric method on 40 samples obtained from washing the biopsy needle of patients diagnosed with thyroid nodule who attended the consultation of the National Institute of Endocrinology. The Mann-Whitney test was used to compare quantitative variables. Sensitivity and specificity was evaluated. Results: Of the 40 cases analyzed, six belong to males (15%) and 34 female (85%). Statistically significant differences ( $p < 0.001$ ) were found in the concentration of Tg from the group diagnosed with malignant lesions (11.5 ng/mL) and the group of benign lesions (360 ng/mL). A sensitivity of 84.6% and a specificity of 37.0% was obtained. Conclusions: The determination of thyroglobulin in flushing biopsy needle may be another tool to consider in the differential diagnosis of thyroid nodule.*

### INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el paciente con un nódulo de tiroides constituye uno de los problemas diagnósticos más frecuentes en la práctica clínica de la endocrinología. Su prevalencia ha ido incrementándose con el empleo de medios diagnósticos más sensibles y el tipo de método diagnóstico empleado. De 4 a 7% por palpación puede elevarse hasta 76% con el ultrasonido.<sup>1,2</sup>

La mayor frecuencia aparece registrada entre los 40 y 60 años, con una distribución por sexos de 5-6:1 con predominio en el femenino.<sup>3</sup> Tiene diversas expresiones clínicas,

pero su mayor reto diagnóstico es excluir una lesión maligna del tiroides porque a pesar de ser benignos en su mayoría, entre 5 y 10% pueden ser malignos.<sup>4,5</sup>

En los últimos 40 años las técnicas diagnósticas en las alteraciones tiroideas han mejorado en sensibilidad y especificidad de forma extraordinaria y en la actualidad la citología con aguja fina (BAF) es una herramienta imprescindible en la evaluación y decisión terapéutica en los nódulos tiroideos. Es un procedimiento seguro, de bajo costo y fácil de realizar. Su efectividad depende de la obtención de una muestra adecuada, de su correcto procesamiento, de los criterios citológicos que

se apliquen en su diagnóstico y de la terminología empleada en su reporte.<sup>6-8</sup>

Sin embargo, la BAF presenta limitaciones metodológicas y prácticas que repercuten en su eficacia diagnóstica.<sup>9</sup> Estas limitaciones se encuentran asociadas a la posibilidad de resultados falsos negativos y positivos y a la presencia de un patrón citológico indeterminado, en el cual la citología no permite diferenciar el adenoma del carcinoma folicular.<sup>10,11</sup> En esta situación la citología sólo puede informar una lesión «sospechosa de neoplasia», representando la «zona gris» de la citopatología tiroidea y su reto diagnóstico porque la frecuencia de malignidad en estos nódulos puede ser de hasta 10-35%.<sup>12-14</sup>

A fin de mejorar el diagnóstico citológico del nódulo tiroideo, en los últimos años se han desarrollado técnicas de diagnóstico de patología tumoral que han intentado optimizar las técnicas citohistológicas clásicas y el estudio de marcadores específicos del tiroides como la peroxidasa tiroidea (TPO), la tiroglobulina (Tg), el receptor de tirotrópina (TSHR), el intercambiador Na/I (NIS), de yodasa tiroidea y los factores de transcripción del tiroides PAX8 y TTF-1 y 2.<sup>15</sup>

La tiroglobulina (Tg) es una glucoproteína dimérica de 660 Kda,<sup>16</sup> sintetizada exclusivamente en las células foliculares de la glándula tiroidea y constituye 75% del contenido proteico de la glándula tiroidea.<sup>17</sup> Su principal utilidad es como marcador tumoral en el seguimiento de los pacientes operados de cáncer diferenciado del tiroides.

Recientemente se ha demostrado también la utilidad de la determinación de tiroglobulina en el material obtenido del enjuague de la aguja de la BAF de adenopatías metastásicas.<sup>18-22</sup>

Pacini y colaboradores en 1992<sup>23</sup> fueron los primeros en describir la utilidad de la determinación de la tiroglobulina en el lavado de la aguja utilizada en la BAF de adenopatías cervicales. Desde entonces hasta la fecha, diferentes publicaciones han confirmado su utilidad en la detección de metástasis de cáncer diferenciado de tiroides en nódulos linfáticos.<sup>24-28</sup>

La determinación de tiroglobulina en el lavado de la aguja de punción ganglionar es una técnica fácil de implementar y de mayor sensibilidad que la citología para el diagnóstico de adenopatías sospechosas de compromiso tumoral.

Son escasas las referencias bibliográficas internacionales con respecto a la determinación de tiroglobulina en el lavado de la aguja en nódulos. En un estudio en 2011 sobre la utilidad de la tiroglobulina en el lavado de la aguja de BAF en nódulos benignos, Reyes obtuvo valores amplios de referencias, con valores mínimos de 600 ng/mL y máximos de 15 x 10<sup>3</sup>.<sup>29</sup>

Tomando en consideración los aspectos antes expuestos, en este trabajo nos propusimos como objetivo determinar el valor de la cuantificación de tiroglobulina en el lavado de la aguja de biopsia en el diagnóstico del nódulo tiroideo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio transversal para probar la eficacia de una prueba diagnóstica en 40 pacientes con diagnóstico de nódulo de tiroides único y palpable que acudieron a la consulta BAF.

*Criterios de inclusión:* Pacientes con nódulo único palpable de tiroides.

*Criterios de exclusión:* Pacientes que no se interviniere quirúrgicamente. Casos con material biológico insuficiente para realizar la determinación. Sujetos con diagnóstico ultrasonográfico de bocio multinodular.

### Procedimientos y técnicas:

*Obtención del material biológico del lavado de la aguja:* Se tomó la misma aguja utilizada durante la realización de la BAF y se enjuagó con 1 mL de suero libre de Tg (calibrador 0 ng/mL del juego de reactivo) y posteriormente se centrifugó en un Eppendorf durante tres minutos a 12,000 rpm, el sobrenadante se almacenó a una temperatura de -20 °C hasta su utilización.<sup>23</sup>

*Determinación de tiroglobulina:* Se empleó un método inmunoradiométrico (IRMA) que es un método «radioinmunoanalítico». La sensibilidad analítica del diagnosticador es 0.1 ng/mL.

### Operacionalización de las variables:

*Edad:* se expresó en años cumplidos y se categorizó según grupos de edades. Variable cualitativa ordinal y cuantitativa discreta: 20-39, 40-59, ≥ 60

*Sexo:* Femenino/masculino. Variable cualitativa, nominal y dicotómica.

*Diagnóstico histológico:* de acuerdo con el dato de la biopsia con parafina. Variable cualitativa nominal politémica:

- Carcinoma papilar y sus variantes (carcinoma papilar clásico, carcinoma papilar variante folicular, carcinoma de células altas y carcinoma esclerosante).
- Carcinoma folicular y sus variantes (carcinoma de células de Hurthle).
- Carcinoma anaplásico.
- Bocio nodular.

- Adenoma folicular.
- Adenoma de células de Hurthle.
- Tiroiditis crónica.

*Tiroglobulina*: se expresó en números decimales, se agrupó según las medias y medianas calculadas. Variable cuantitativa, continua y cualitativa.

### Análisis estadístico

Se conformó una base de datos con las variables seleccionadas.

Los resultados histopatológicos se clasificaron en dos subgrupos: lesiones benigna y maligna. En ambos grupos se determinaron media, desviación estándar, mediana y amplitud intercuartil de las variables cuantitativas, dependiendo de si éstas estaban o no normalmente distribuidas y porcentajes de las cualitativas.

Para conocer la asociación entre variables cualitativas se empleó la prueba de Mann-Whitney. Se calcularon los indicadores clínicos de sensibilidad, especificidad para la tiroglobulina, tomando como diagnóstico estándar el resultado histopatológico.

Para el procesamiento de la base de datos se utilizó el programa estadístico SPSS, versión 19.0.

La prueba de Mann-Whitney es una prueba no paramétrica aplicada a dos muestras independientes. Utiliza para comparar dos grupos de rangos (medianas) para detectar significancia estadística.

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De los 40 casos analizados, seis correspondieron al sexo masculino (15%) y 34 al sexo femenino (85%). El grupo de edades predominante fue de 40 a 59 años para ambos sexos, seguido de los casos que tenían edades entre 20 a 39 años (*cuadro I*). En general, el nódulo tiroideo es ocho veces más frecuente en la mujer<sup>4</sup> y aunque puede presentarse a cualquier edad, se ha encontrado una mayor prevalencia para ambos sexos entre la cuarta y la quinta década de vida.<sup>5</sup>

Al distribuir los casos según el diagnóstico del informe histopatológico (*cuadro II*) encontramos que entre las lesiones benignas, el bocio nodular fue el diagnóstico anatomopatológico más frecuente con 13 (32.5%) casos y entre las malignas, esta posición la ocupó el carcinoma

**Cuadro I.** Distribución por grupos de edad según el sexo.

Grupos de edad (años)	Hombres		Mujeres		Total	
	n	%	n	%	n	%
De 20 a 39	1	16.6	11	32.3	12	30
De 40 a 59	4	6.6	16	44.4	20	50
≥ 60	1	16.6	7	20.5	8	20
Total	6		34		40	100

**Cuadro II.** Distribución del tipo de lesión histopatológica según el sexo.

Diagnóstico histopatológico	Total		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%
Bocio nodular	13	32.5	1	3.7	12	44.4
Adenoma folicular	10	25	3	11.1	7	25.9
Tiroiditis de Hashimoto	4	10			4	14.8
Carcinoma papilar	12	30	2	15.3	10	76.9
Carcinoma anaplásico	1	2.5			1	7.6
Total	40	100	6		34	

papilar (30%). Estos resultados coinciden con los datos publicados por Hegedus y cols. en 2004.<sup>30</sup> En la bibliografía se reporta que estas dos lesiones presentan una frecuencia similar en ambos sexos<sup>31</sup> y nuestros resultados coincidieron también con esta característica.

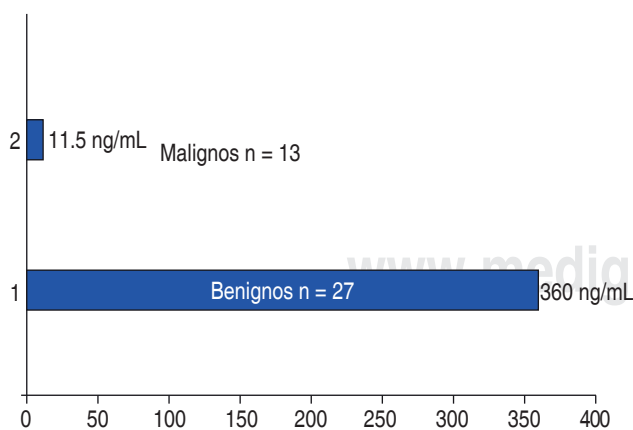
En cuanto a las concentraciones de tiroglobulina de acuerdo con la naturaleza benigna o maligna de la lesión nodular (figura 1), los valores fueron mayores en los nódulos benignos (mediana: 360 ng/mL) con respecto a las concentraciones de los nódulos malignos 11.5 ng/mL, diferencia que fue estadísticamente significativa ( $p = 0.001$ ).

La disminución de la expresión de genes específicos del tiroides, entre los que se encuentran los de la tiroglobulina por parte de la célula tumoral tiroidea, se describe en la bibliografía médica.<sup>31</sup>

Los resultados de este trabajo coinciden con lo antes expuesto. Las concentraciones de tiroglobulina fueron menores en las lesiones malignas y, particularmente, en el carcinoma anaplásico, lo cual se relaciona con la disminución de la expresión de esta proteína, que será proporcional a la pérdida de la diferenciación del fenotipo celular.

La alta expresión de estos marcadores es una señal de diferenciación celular y de benignidad en el nódulo de tiroides. Esta característica también fue observada en el estudio realizado por Reyes, en el cual se reportaron concentraciones de tiroglobulina elevadas (600 15 x 103 ng/mL).<sup>29</sup>

No encontramos estudios publicados sobre el empleo de la tiroglobulina en el lavado de la aguja de la BAF para el diagnóstico diferencial del nódulo tiroideo, por lo que no pudimos comparar este aspecto con otros resultados. Sin embargo, Giovanella y cols. obtuvieron una sensibilidad de 100% que fue más elevada, en comparación con



**Figura 1.** Valores de la mediana de la concentración de tiroglobulina en lesiones malignas y benignas.

nuestros resultados y con los de otros autores que han informado una sensibilidad entre 81 y 100%.<sup>23,32</sup>

## CONCLUSIONES

La determinación de tiroglobulina en el lavado de la aguja de biopsia puede ser una herramienta más a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial del nódulo tiroideo.

## REFERENCIAS

- Gharib H, Papini E, Paschke R. Thyroid nodules: a review of current guidelines, practice and prospects. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159: 493-505.
- Reading CC, Charboneau JW, Hay ID, Sebo TJ. Sonography of thyroid nodules: a "classic pattern" diagnostic approach. *Ultrasound Q.* 2005; 21: 157-165.
- Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract.* 2010; 16: 1-43.
- González AR, Restrepo GL, Alzate MC, Vélez A, Gutiérrez RJ. Nódulo tiroideo, enfoque y manejo. *latreia.* 2013; 26 (2): 197-206.
- American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009; 19 (11): 1167-1214.
- Kapur U, Wojcik EM. Follicular neoplasm of the thyroid-vanishing cytologic diagnosis? *Diagn Cytopathol.* 2007; 35 (8): 525-528.
- Cibas ES, Sanchez MA. The National Cancer Institute thyroid fine-needle aspiration state-of-the-science conference: inspiration for a uniform terminology linked to management guidelines. *Cancer.* 2008; 114 (2): 71-73.
- Soto BM. Evaluación diagnóstica de nódulo tiroideo. *Rev Med Costa Rica Centroam.* 2008; 586: 371-375.
- Cerilli LA, Wick MR. Fine Needle Aspiration Biopsies of the Head and Neck: The Surgical Pathologist's Perspective. *Int J Surg Pathol.* 2000; 8 (1): 17-28.
- Ohori NP, Nikiforova MN, Schoedel KE, LeBeau SO, Hodak SP, Seethala RR et al. Contribution of molecular testing to thyroid fine-needle aspiration cytology of "follicular lesion of undetermined significance/atypia of undetermined significance". *Cancer Cytopathol.* 2010; 118: 17-23.
- Ceballos-Díaz ME, Malpica-Mederos AJ, Guerra-González A, Machado del Risco E. Nódulo de tiroides: estudio ecográfico. *AMC.* 2009 [citado 1 de agosto de 2010]; 13 (3). Disponible en: //scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-02552009000300006&script=sci\_arttext
- Clark D. Molecular diagnostics on thyroid fine-needle aspirations: the pathway to value creation. *Cancer Cytopathol.* 2010; 118 (1): 14-16.
- Faquin WC. Diagnosis and reporting of follicular-patterned thyroid lesions by fine needle aspiration. *Head Neck Pathol.* 2009; 3 (1): 82-85.
- Somma J, Schlecht NF, Fink D, Khader SN, Smith RV, Cajigas A. Thyroid fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol.* 2010; 54: 123-131.
- Gómez MJ. Utilidad diagnóstica de los marcadores tumorales en la citología del tiroides extraída por punción-aspiración con aguja fina. *Endocrinol Nutr.* 2007; 54 (9): 485-490.

16. Rodríguez JE. Problemas de la determinación de tiroglobulina. *Endocrinol Nutr.* 2004; 51 (5): 316-324.
17. Spencer CA. Thyroglobulin. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text.* 9 ed. Philadelphia, Lippincott: Williams and Williams; 2005. p. 343-359.
18. Leenhardt L, Borson-Chazot F, Calzada M, Carnaille B, Charrié A, Cochand-Priollet B et al. Good practice guide for cervical ultrasound scan and echo-guided techniques in treating differentiated thyroid cancer of vesicular origin. *Ann Endocrinol (Paris).* 2011; 72 (3): 173-197.
19. Cunha N, Rodrigues F, Curado F, Ilhéu O, Cruz C, Naidenov P et al. Thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of cervical lymph nodes: a technique for the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol.* 2007; 157: 101-107.
20. Jeon SJ, Kim E, Park JS, Son KR, Baek JH, Kim YS et al. Diagnostic benefit of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration for diagnosing metastatic cervical lymph nodes from papillary thyroid cancer: correlations with US features. *Korean J Radiol.* 2009; 10 (2): 106-111.
21. Baloch ZW, Barroeta JE, Walsh J, Gupta PK, Livolsi VA, Langer JE et al. Utility of Thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens of lymph nodes in the diagnosis of recurrent thyroid carcinoma. *Cytojournal.* 2008; 5: 1.
22. Mikosinski S, Pomorski L, Oszukowska L, Makarewicz J, Adamczewski Z, Sporny S et al. The diagnostic value of thyroglobulin concentration in fine-needle aspiration of the cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. *Endokrynol Pol.* 2006; 57 (4): 392-395.
23. Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P et al. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74 (6): 1401-1404.
24. Baldini E, Sorrenti S, Catania A, Guaitoli E, Prinzi N, Mocini R et al. Diagnostic utility of thyroglobulin measurement in the fine needle aspirates from cervical lymph nodes: a case report. *G Chir.* 2012; 33 (11-12): 387-391.
25. Salmaslıođlu A, Erbil Y, Cıtlak G, Ersöz F, Sarı S, Olmez A et al. Diagnostic value of thyroglobulin measurement in fine needle aspiration biopsy for detecting metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg.* 2011; 396 (1): 77-81.
26. Kim MJ, Kim EK, Kim BM, Kwak JY, Lee EJ, Park CS et al. Thyroglobulin measurement in fine-needle aspirate washout: the criteria for neck node dissection for patients with thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 70 (1): 145-151.
27. Bournaud C, Charrié A, Nozières C, Chikh K, Lapras V, Denier ML et al. Thyroglobulin measurement in fine-needle aspirates of lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer: a simple definition of the threshold value, with emphasis on potential pitfalls of the method. *Clin Chem Lab Med.* 2010; 48 (8): 1171-1177.
28. Sohn YM, Kim MJ, Kim EK, Kwak JY. Diagnostic performance of thyroglobulin value in indeterminate range in fine needle aspiration washout fluid from lymph nodes of thyroid cancer. *Yonsei Med J.* 2012; 53 (1): 126-131.
29. Reyes A. Medición de tiroglobulina en el lavado de aguja en nódulos benignos: utilidad y limitaciones. *RAEM.* 2011; 48.
30. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med.* 2004; 351 (17): 1764-1771.
31. Sipos JA, Mazzaferri EL. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010; 22 (6): 395-404.
32. Giovanella L, Ceriani L, Suriano S. Lymph node thyroglobulin measurement in diagnosis of neck metastases of differentiated thyroid carcinoma. *J Thyroid Res.* 2011; 2011: 621839.