

Influencia de la relación “área nodular / área parenquimal” en la conversión de nódulo tiroideo autónomo compensado (NAC) a descompensado (NAD).

SANCHEZ- VASQUEZ Raúl*, SÁNCHEZ ROBLES Raúl*, BISSO ZOLLNER Adolfo*.

SUMMARY

Objective: Since the TSH theory of inhibition via nodular hormonal secretion does not explain satisfactorily the presence of iodine at the parenchymal level (NAC), neither its absence in the gammagraphic scans in the NAD stage, we studied the possible role of the relationship “nodular area / parenchymal area” and its effect in the presence and/or absence of iodine uptake by the parenchyma in these gammagraphic stages. **Material and methods:** One hundred cases of autonomous thyroid nodules were studied. They were divided in two groups: 75 cases of compensated autonomous nodules (NAC) and 25 cases of descompensated autonomous nodules (NAD) with an average age of 48.8 years and a female to male ratio of 10:1. **Results:** There was no difference between the parenchymal areas in both groups: ($p < 0.821$, non significant). We did find a difference between the nodular areas in both groups: (NAC: 4.62 cm²), (NAD: 16.14 cm²), as well as a highly significant difference in the quotient (NAC: 0.13), (NAD: 0.49) relationship of the “nodular/parenchymal areas” i.e. $p < 0.0001$. **Conclusions:** The analysis of the correlation gave us significant results in both groups: $p < 0.001$, and the analysis of regression by Fisher test showed a significant direct positive lineal relationship. The analysis of these results allows us to raise the hypothesis that in the evolution from NAC to NAD, both with similar parenchymal areas, the nodular areas are smaller in NAC and remarkably larger in NAD, and that the relation of the area “nodule/parenchyma” plays an important role in the presence and/or absence of radioactive iodine uptake in the paranodular parenchyma (NAC-NAD). This uptake of radioactive iodine is independent of the suppression of TSH, and is rather related to the degree of parenchymal saturation of iodine originated in the slow intrathyroidal metabolism, conditioned by high levels of thyroid circulating hormone, coming from the autonomous nodules. When the relationship “nodular/parenchymal areas” activity reaches a critical level the NAC becomes NAD. (*Rev Med Hered 2003; 14:266-35*).

KEYWORDS: Euthyroidism, hyperthyroidism, autonomous nodules, TSH test, T3 test, thyroid gammagraphic scan.

RESUMEN

Objetivo: Como la teoría de la inhibición de TSH por la secreción hormonal nodular, no explica satisfactoriamente la presencia de yodo a nivel parénquima (NAC), ni su ausencia en las gammagrafías en el estadio NAD, se estudió el posible papel de la relación “área nodular/área parenquimal” y su efecto sobre la presencia o ausencia de incorporación

* Laboratorio de Apoyo Medicina Nuclear. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

de yodo al parénquima en estos estadios gammagráficos. **Material y métodos:** Se ha estudiado 100 casos de nódulo autónomo divididos en dos grupos: 75 casos de nódulo autónomo compensado (NAC) y 25 casos de nódulo autónomo descompensado (NAD), con una edad promedio de 48.8 años, a predominio del sexo femenino y una relación (M/H) de 10:1. **Resultados:** No se encontró diferencia entre el área parenquimal de ambos grupos ($p < 0.821$, no significativa). Se encontró diferencia entre el área nodular de ambos grupos: (NAC: 4.62 cm^2), (NAD: 16.14 cm^2), así como en el cociente (NAC: 0.13), (NAD: 0.49) de la relación “nódulo/parenquima” con $p < 0.0001$ altamente significativa. **Conclusiones:** El análisis de correlación dio resultados significativos en ambos grupos: $p < 0.001$ y el análisis de regresión mediante la F de Fisher, mostró una relación lineal significativa directa positiva en relación al área del nódulo con el parénquima así como el factor de incremento nodular respecto al parénquima, necesario para pasar de NAC a NAD. El análisis de estos resultados permite plantear la hipótesis que en la evolución de NAC a NAD, frente a áreas parenquimales semejantes, las áreas nodulares son menores en NAC y notablemente mayores en NAD y que la relación del área “nódulo/parénquima” juega un papel importante en la presencia o ausencia de incorporación de yodo radioactivo en el parénquima paranodular (NAC-NAD), fenómeno que guarda relación con el grado de saturación parenquimal de yoduro, que independientemente de la supresión de TSH, se origina por el lento metabolismo intratiroideo de yoduro, condicionado por niveles elevados de hormona tiroidea circulante, procedentes del nódulo autónomo, que cuando alcanza niveles críticos en función de la relación “área nodular/área parenquimal” condiciona el paso de NAC a NAD. (*Rev Med Hered 2003; 14:26-35*).

PALABRAS CLAVE: Eutiroidismo, hipertiroidismo, nódulo autónomo, captación de I-131, área nodular/área parenquimal, saturación parenquimal de yoduro, prueba de TSH, prueba de T3.

INTRODUCCION

Uno de los estudios que con mayor frecuencia se solicitan al Servicio de Medicina Nuclear es la gammagrafía de la glándula tiroides, estudio que permite relacionar la estructura y la función. En el síndrome clínico de hipertiroidismo, los síntomas son consecuencia de la permanente y elevada producción de hormonas tiroideas que escapan a la regulación homeostática normal (1-8). En este síndrome se ha reportado un incremento de la relación triyodotironina (T3)/tiroxina (T4), con predominio de T3. (4,9,10,11).

El hipertiroidismo puede presentarse con bocio difuso (enfermedad de Graves-Basedow); con un adenoma tóxico (enfermedad de Plummer), o también con bocio multinodular mixto (síndrome de Marine-Lenhart). El adenoma tóxico llegó a definirse como entidad clínica gracias al advenimiento de la gammagrafía. Consiste en un nódulo hiperactivo de etiología no conocida, cuya función y crecimiento cursan fuera de control hipofisiario (12-17). Durante su evolución presenta dos etapas gammagráficamente bien definidas: la primera caracterizada por el nódulo autónomo “compensado” (NAC) en el que las imágenes aparecen con variado grado de inhibición funcional parenquimal o sin ella, y la segunda denominada “fase descompensada” (NAD) que muestra selectiva concentración del yodo radioactivo a nivel del nódulo autónomo y ausencia de visualización del parénquima tiroideo (7,14,18,19,20,21).

La evolución de NAC a NAD, se ha explicado mediante la hipótesis que la creciente producción hormonal del nódulo a predominio de T3, en estrecha correlación con su tamaño bloquea la producción de tiroestimulina (TSH). Como consecuencia de este efecto, la actividad funcional parenquimal entra en reposo y no se visualiza en la gammagrafía (3,7,8,15,21,22,23,24,25). Al revisar nuestros archivos encontramos nódulos de relativo pequeño volumen con imágenes de NAD, en oposición a nódulos relativamente voluminosos con imágenes en variado estado de NAC, generalmente asociados a un estatus de eutiroidismo. Estos hallazgos aparentemente discordantes en la evolución natural del adenoma tóxico y el paso de la fase NAC a NAD, difícilmente pueden explicarse mediante la hipótesis del frenamiento de TSH, por lo que pensamos era necesario investigar si algún otro factor o factores intervienen en el paso de NAC a NAD. Revisando la literatura encontramos que Von Ramdohr y col. (32) reportan, que en la mayoría de los casos el nódulo autónomo está asociado a una situación clínica y bioquímica de eutiroidismo y cuestionan que el paso de imágenes NAC a NAD pueda explicarse por el frenamiento más o menos intenso de TSH por la producción hormonal del nódulo autónomo y discuten si la relación entre el peso del adenoma respecto del peso total de la glándula pudiera influir sobre la capacidad de acumulación de yodo radioactivo por parte del parénquima residual. Basados en esta referencia hemos diseñado el presente estudio retrospectivo que consiste en evaluar si, independientemente del proceso de

frenamiento de TSH, existe relación entre el área del adenoma tóxico respecto del área total parenquimal y la presencia o ausencia de yodo radioactivo en el parénquima tiroideo en los estadíos de NAC y NAD, para matemáticamente investigar si en esta relación existen diferencias significativas entre ambos estadíos, y si el cambio de esta relación por el progresivo crecimiento del nódulo, puede explicar satisfactoriamente la evolución de la “fase compensada a descompensada”, para lo que hemos considerado como “variable dependiente” el área parenquimal que no sufre cambio, y como “variable independiente” al nódulo tóxico sujeto a creciente cambio en su área.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron 14,000 gammagrafías tiroideas del archivo de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Laboratorio de Radioisótopos (UPCH), realizadas entre Enero 1972 y Diciembre 1990. Se encontraron 509 casos con imágenes compatibles con nódulo autónomo en el estudio basal. Se consideraron para el presente estudio retrospectivo analítico y comparativo de la relación “área nodular/área parenquimal” 100 casos de adenoma tóxico uninodular, en los que el estudio basal y los estudios complementarios de supresión por triyodotironina (T3), estimulación por tiroestimulina (TSH) o la combinación de ambas, permitieran una adecuada estimación de sus áreas (23,26,27,28). Se descartaron 33 casos de nódulos mixtos (fríos y calientes), 43 casos de nódulo autónomo multinodular y 333 casos de uninodulares por estudio incompleto. (Tabla N°1).

Los 100 casos que cumplieron los requisitos de selección se clasificaron en dos grupos: (Tabla N°2).

Grupo I: 75 casos con nódulo autónomo compensado (NAC), con estudios complementarios de supresión y/o estimulación de acuerdo a los requerimientos.

Tabla N°1. Número total de pacientes con nódulo autónomo.

Nódulos Autónomos	Número	Edad (Años)	Sexo	
			H	M
Uninodulares	433	49.4 ± 14	•	395
Multinodulares	43	53.7 ± 10	0	43
Nódulos Mixtos	33	54.6 ± 12	0	33
Total	509	Rango: 13 a 83	Relación 1/10.3	

Tabla N°2. Nódulos Autónomos uninodulares y selección NAC y NAD.

Uninodulares	Número	Edad (Años)	Sexo		Relación H/M
			H	M	
NAC	75	47.32 ± 16.32			
NAD	25	53.52 ± 14.70	9	91	1/10.1
Descartados	333	49.40 ± 14.25	38	395	
Total	433				

Grupo II: 25 casos de nódulo autónomo descompensado (NAD) que contaban con pruebas de estimulación para la identificación del parénquima.

Gammagrafía Tiroidea

Fue procesada a las 24 horas de la administración oral de 50 microcuries de NaI-131, en un gammógrafo Nuclear Chicago Modelo 1700 A, con cristal de 2 pulgadas y un colimador de 19 agujeros.

Prueba de estimulación con TSH

Se realizó mediante la administración intramuscular de TSH a la dosis de 10 UI, durante tres días consecutivos (Ambinon de Organón).

Prueba de supresión con T3

Se realizó por administración oral de 100 microgramos diarios de T3 en dosis fraccionada (25 mcg. Cada 6 horas) durante 7 días consecutivos, comprobando previamente ausencia de radioactividad residual.

Determinación del área parenquimal en cm²

Delineado el perfil de la glándula tiroidea se determinó el área en cm², mediante un planímetro “HOPE”, usando la escala 1/1000 con el brazo del planímetro en posición 178.2. Se realizaron 3 mediciones y se registró el promedio. La variación entre determinaciones fue de 0.2 cm².

Determinación del área nodular en cm²

El área nodular fue determinada mediante la fórmula para ovoides.

$$\text{Area nodular} = \frac{L \times A}{4} \pi$$

Donde: L = Largo
 A = Ancho
 $\pi = 3.1416$

Estudio analítico, comparativo y estadístico

Los datos analizados corresponden al promedio (más/ menos) la desviación standard. El análisis estadístico se realizó mediante la t de Student en los datos expresados en el promedio y de la correlación entre las dos características NAC y NAD (nódulo/cociente y nódulo/parénquima = r). La determinación de la relación entre el área nodular y el área parenquimal en los grupos NAC y NAD, se realizó por ecuación de regresión múltiple lineal, mediante la F de Fisher. El programa de cómputo utilizado fue SPSS/PC, DBASE, Harvard Graphics.

RESULTADOS.

Edad y Sexo

La edad promedio de los 433 casos de adenoma tóxico uninodular fue de 49.4 ± 14.25 , con un rango de 13 a 80 años. Se encontraron 38 hombres (H) y 395 mujeres (M), con una relación H/M de 1 a 10.3, sin diferencia con el grupo seleccionado.

En el grupo de los 100 casos se encontró 9 (H) y 91 (M), con una relación H/M de 1 a 10.1. La edad promedio fue de 53.52 ± 14.7 en el grupo NAD y de 47.32 ± 16.36 en NAC (Tablas N°2 y N°3).

Resultados de la comparación de las áreas nodular y parenquimal en cm², y del cociente “nódulo / parénquima”

La comparación de las áreas nodulares de los Grupos NAC (4.62 ± 2.60) y NAD (16.14 ± 6.28) mediante la t de Student mostró una diferencia significativa ($p < 0.0001$) (Tabla N°4).

La comparación de las áreas parenquimales NAC y NAD (33.03 ± 10.61 y 32.6 ± 7.09), no mostró diferencia ($p < 0.821$) (Tabla N°4). La comparación del cociente de las áreas “nódulo/parénquima” de los grupos NAC y NAD (0.13 ± 0.05 y 0.49 ± 0.13) mediante la t de Student, mostró una diferencia altamente significativa ($p < 0.0001$) (Tabla N°4).

El análisis de la correlación de los grupos NAC y NAD mostró en el grupo NAC, $r = 0.73$ y $p < 0.001$ en

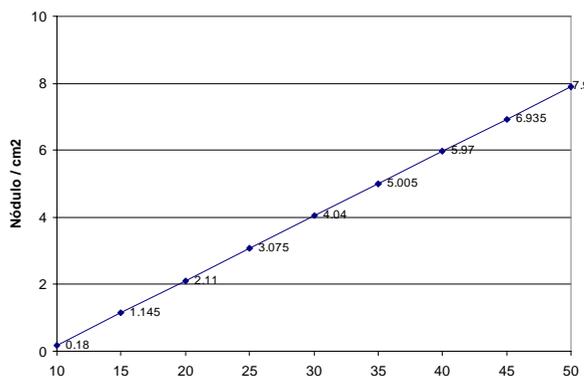
Tabla N°3. Edad y sexo en NAC Y NAD.

Grupo	Número	Edad (Años)	Sexo	
			H	M
NAC	75	47.32 ± 16.3	•	68
NAD	25	53.52 ± 14.70	•	23
Total	100	48.87 ± 16.1	•	91

Tabla N°4. Comparación de áreas nodular y parenquimal.

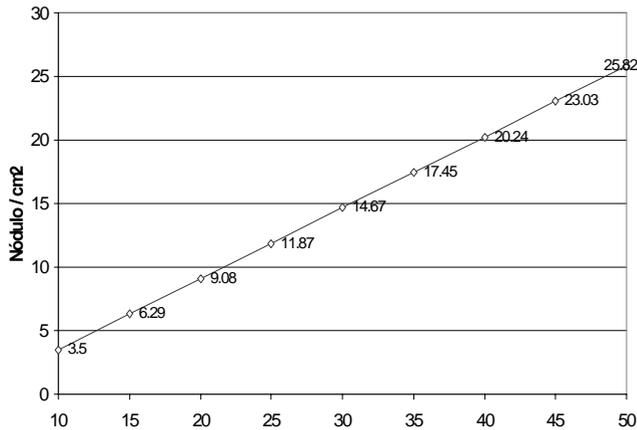
Grupo	Área Nodular	Área Parenquimal	Cociente NP
NAC	4.62 ± 2.60	33.03 ± 10.61	0.13 ± 0.05
NAD	16.14 ± 2.28	32.60 ± 7.09	0.49 ± 0.13
p	< 0.0001	< 0.821	< 0.0001

Figura N°1. Relación lineal de valores de nódulo con parénquima. Grupo compensado.



Análisis mediante la F de Fisher, muestra una relación de regresión lineal directa positiva con las áreas nodulares promedio, que al no superar la actividad del área parenquimal correspondiente, permiten la incorporación de I-131 al parénquima paranodular (NAC).

Figura N°2. Relación lineal de valores de nódulo con parénquima. Grupo descompensado.



la correlación nódulo/cociente; $r = 0.79$ y $p < 0.001$ en la correlación nódulo/parénquima. En el grupo NAD, $r = 0.81$ y $p < 0.001$ en la correlación nódulo/cociente y $r = 0.63$ y $p < 0.001$ en la correlación nódulo/parénquima, con p significativa en todas las correlaciones.

El análisis de regresión múltiple mediante la F de Fischer, con variable dependiente del área nodular en comparación al área parenquimal mostró las siguientes ecuaciones: En el grupo NAC: $(Nod) = -1.75 + 0.19$ (parq) (Figura N°1) y en el grupo NAD: $(Nod) = -2.08 + 0.56$ (parq) (Figura N°2). Los resultados muestran una relación lineal directa significativa (positiva).

DISCUSION.

La literatura señala que el adenoma tóxico se presenta en una edad más tardía que la enfermedad de Basedow, que se presenta a una edad más temprana, con mayor incidencia entre los 18 y 35 años (8,29).

La edad encontrada en el presente estudio coincide con lo descrito, con mayor incidencia entre la tercera y sexta década y predominio en la quinta. Encontramos también un notable predominio del sexo femenino con una relación M/H de 10 a 1 (14,15,21,22,30).

La edad media en NAD fue de 53.5 años, 6.2 años mayor que la de NAC con 47.3 años. La diferencia se explica teniendo en cuenta que la mayor área encontrada en NAD requiere de un mayor número de años de evolución, que las significativamente menores áreas encontradas en NAC (6,13,14,22).

Independientemente de la ausencia de cambios clínicos o bioquímicos, el adenoma tóxico es un

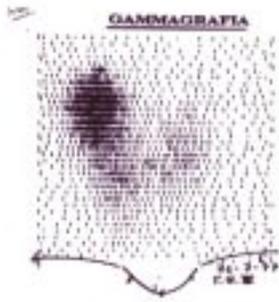
síndrome gammagráfico, cuya existencia debe verificarse mediante las pruebas complementarias de supresión (T3) o de estimulación (TSH), que deben procesarse con yodo radioactivo para que aporten una adecuada información dinámica. (7,8,26,29,31,32,33). Se considera que inicialmente la producción hormonal del nódulo no supera los requerimientos hormonales. En la gammagrafía nódulo y parénquima no se diferencian, por mostrar igual densidad. En el tiempo, las imágenes evolucionan: el nódulo incrementa su volumen, actividad y densidad, mientras la densidad parenquimal disminuye progresivamente hasta dejar de ser visible en la gammagrafía, acorde con el grado de supresión condicionado por la producción hormonal del adenoma tóxico (3,8,23,27,28,29,34).

Queremos destacar que en el análisis individual, donde el nódulo era palpable, y la imagen basal mostró igual densidad a nivel de nódulo y parénquima, la prueba de (T3) fue el único método que permitió identificar la presencia del nódulo autónomo. Del mismo modo, en los casos de ausencia de visualización del parénquima tiroideo, se necesitó la prueba de TSH para confirmar la presencia de parénquima tiroideo.

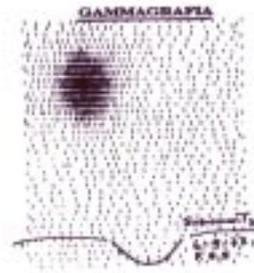
Está descrito que la mayor parte de nódulos tóxicos se asocian a una situación clínica y bioquímica de eutiroidismo; pero también se conoce que aún en estos pacientes hay ausencia de respuesta de la pituitaria a TRH, demostrando que en todos estos sujetos estaba presente la supresión de TSH. Se ha demostrado también que en los nódulos de los sujetos eutiroides hay elevación de T3, suficiente para provocar un frenamiento de la hipófisis, pero no suficientemente elevado para condicionar manifestaciones clínicas; habiéndose encontrado también que las determinaciones de T3 y T4 en muestras de la vena tiroidea son más elevadas que en la sangre periférica, y que la concentración de T3, medida en el tejido nodular autónomo, es significativamente más alta que la medida en el parénquima extranodular (7,13,18,32,35). Sobre la base de estos hallazgos la evolución de NAC a NAD, se ha explicado como consecuencia del frenamiento de TSH por T3, que deja en reposo el parénquima tiroideo, lo que gammagráficamente se traduce en ausencia de visualización del parénquima tiroideo (7,28).

La hipótesis de frenamiento de TSH, deja sin explicación los casos de NAD sin hipertiroidismo y los de hipertiroidismo con NAC (25,30); tampoco explica satisfactoriamente las discordancias encontradas por nosotros, de imágenes de NAD con nódulos pequeños, ni la de NAC con nódulos voluminosos, manteniendo vigentes las objeciones planteadas por Ramdohr y col (34), quienes encontraron un pequeño grupo de NAC

Foto N°1. NAC: El parénquimal paranodular incorpora I-131, debido a que la actividad nodular dentro de la relación “nódulo parénquimal”, tiene un área que no le permite superar la actividad parenquimal.



Basal: No permite determinar el área nodular ni parenquimal (NAC).



Supresión T3: Permite determinar el área nodular (NAC).

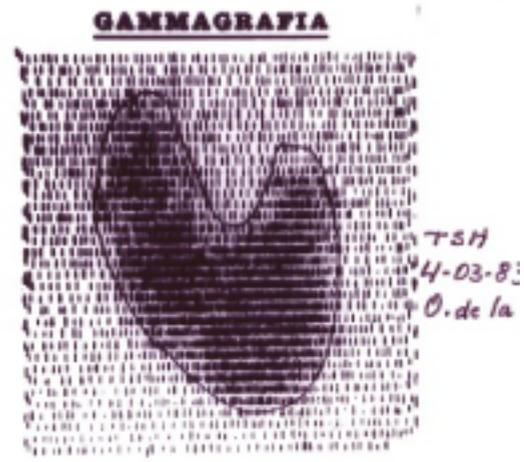


Estimulación TSH: Permite determinar el área parenquimal (NAC).

Foto N°2. NAD: Dentro de la relación “nódulo parénquimal” el área nodular alcanzó una actividad crítica que le permite bloquear la incorporación de I-131 al parénquimal paranodular



Basal NAD: Parénquima no visible, permite determinar el área nodular.



Estimulación TSH : Permite determinar el área parenquimal (NAD).

con moderados signos de hipertiroidismo, hipertiroidismo y aumento de velocidad de síntesis hormonal, en que el frenamiento de TSH no impide el ingreso de yodo al parénquima tiroideo, por lo que discuten la probable participación de la relación peso nodular/peso parenquimal en la acumulación o supresión del yodo en el parénquima.

En el análisis de nuestros resultados encontramos, que los nódulos del grupo NAD tenían un área mayor que la encontrada en NAC pero, sin diferencias entre las áreas parenquimales de ambos grupos, lo que concuerda con el criterio de que independientemente del sexo, en cada área geográfica el peso de la glándula es aproximadamente el mismo (36) y que el peso del adenoma tóxico es mayor en NAD (7,13-17,22,25).

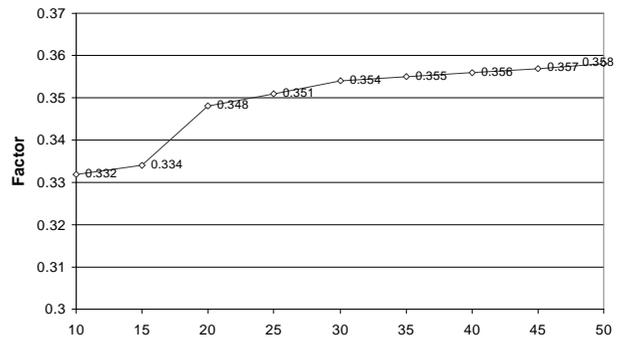
Ramdohr y col encontraron un mayor peso parenquimal en NAC, con pesos nodulares semejantes en NAC y NAD; a pesar de la diferencia mencionada, nuestros hallazgos y los de Ramdohr coinciden en el cociente de la relación nódulo/parénquima. Nosotros encontramos un cociente de 0.49 en NAD en comparación a 0.45 de ellos. En NAC encontramos un cociente de 0.13 en comparación a 0.25 de ellos. La diferencia se explica por el mayor peso parenquimal encontrado por ellos, pero la tendencia del cociente es similar en ambos estudios, con un menor valor en NAC. Nosotros hemos encontrado una diferencia altamente significativa en la comparación del cociente nódulo/parénquima entre NAC y NAD.

Consideramos que la semejanza de los resultados de la relación nódulo/parénquima en ambos estudios, señala la importancia de este factor en la evolución del estadio gammagráfico compensado a descompensado. Quisiéramos señalar que otro curso en la evolución del adenoma tóxico parece ser una pérdida de función como consecuencia de infartos intranodulares y el restablecimiento de la dependencia de TSH en algunos casos (8,13,18,21,23,24,27). En coincidencia con lo descrito, hemos observado pacientes con claros síntomas de hiperfunción tiroidea, con nódulos voluminosos con una o más áreas intranodulares de menor densidad e imágenes de NAC. En algunos de estos casos, estudios previos demostraron imágenes de NAD. De acuerdo a nuestros hallazgos postulamos que las áreas de menor densidad intranodular, corresponden a probables infartos, que han condicionado una reducción del área nodular funcionando, que al alterar la relación nódulo/parénquima, permite la incorporación de yodo al parénquima, sin necesidad de que se restablezca la dependencia de TSH, en tanto el nódulo mantiene una producción hormonal suficientemente elevada,

responsable de la persistencia de los síntomas de hiperfunción tiroidea (8,13,18,21,23,24,27).

La comparación del área nodular de los grupos NAC y NAD mostró una diferencia altamente significativa. Concordante con este hallazgo, es interesante señalar que el análisis de correlación nódulo/cociente y nódulo/parénquima mostró $r = 0.73$ y 0.79 en NAC y $r = 0.81$ y 0.63 en NAD, $p < 0.001$ en todas las correlaciones. Estos resultados muestran que existe una buena correspondencia entre las características de ambos grupos. En este punto queremos destacar que el área nodular de NAD es 11.5 cm^2 mayor que la de NAC, amplia diferencia que merece análisis. La literatura señala que existe estrecha correlación entre el tamaño del nódulo tóxico y el estado funcional; se ha dicho que el tamaño del nódulo es el principal factor de tireotoxicosis, y que ésta se presenta sólo cuando la masa nodular total se incrementa más allá de un valor

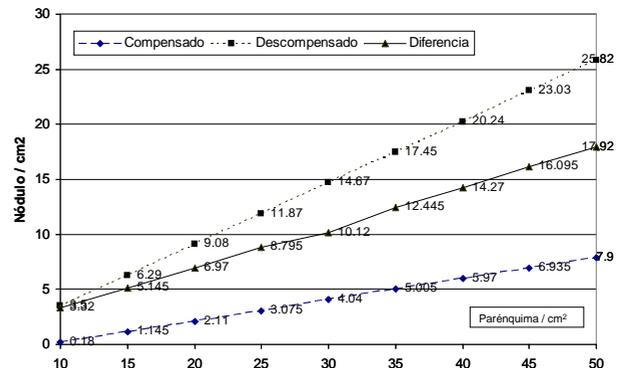
Figura N°3. Relación lineal del factor de incremento en relación al parénquima.



Factor = (NAD - NAC) / (Area Parenquimal)

La figura obtenida en base a los valores de regresión lineal en NAC y NAD, muestra que para cada área parenquimal hay un factor de incremento lineal progresivo del área nodular que permite la evolución del estadio NAC a NAD

Figura N°4. Diferencia de la relación lineal de valores de nódulo con parénquima.



En base a los valores de la relación de regresión lineal (Nódulo / Parénquima) en NAC y NAD, se ha obtenido el valor promedio de crecimiento nodular requerido para evolucionar de NAC a NAD, en función del área parenquimal correspondiente

crítico (7,15,22,25,37). Sin embargo, los volúmenes señalados en esta correlación para eutiroidismo e hipertiroidismo varían según los autores. Se ha señalado que la sintomatología aparece cuando el nódulo alcanza 2.5, 3.0, 4.0, 4.9 cm o un área de 5.1 cm² para estadios eutiroides y una de 13.4 cm² en los hipertiroideos (6,22,23,37,38,39). Sin embargo Silverstein y Kenneth (13), en la reevaluación de estos estudios, no encuentran que exista correlación entre el tamaño del nódulo y el inicio de los síntomas del hipertiroidismo. Estos autores niegan la mencionada relación, pero no señalan la causa de su ausencia. Nosotros pensamos que las discrepancias de estos autores respecto del tamaño del nódulo y el inicio de la sintomatología y la falta de correlación mencionada por Silverstein, se explican por haber estos autores basado su interpretación exclusivamente en el tamaño del nódulo y no, en la relación entre las áreas “nodular y parenquimal”. Al no considerar estos autores la relación “nódulo/parénquima”, es difícil que encuentren correlación entre el tamaño del nódulo y el inicio de la sintomatología, de la misma forma que no es posible explicar la presencia o ausencia de incorporación del yodo al parénquima sólo por el frenamiento de TSH.

Como ya lo mencionamos, la literatura señala una notable diferencia entre las áreas nodulares de eutiroides e hipertiroideos (15,22). Nuestros resultados también muestran una notable mayor área de NAD en comparación a NAC. El análisis de regresión múltiple de la relación lineal en los grupos NAC y NAD, con variable dependiente del área nodular en comparación al área parenquimal, mostró las ecuaciones descritas. Estos resultados al ser analizados mediante la F de Fisher muestran una relación de regresión lineal significativa y directa (positiva) que permite plantear la hipótesis que en la evolución progresiva creciente del nódulo autónomo en relación a áreas parenquimales semejantes, las áreas nodulares son menores en NAC y notablemente mayores en NAD; aunque en ambos, a mayores áreas parenquimales, le corresponden también mayores áreas de nódulo en la correlación lineal. Este análisis indica, que en la situación de NAC, el nódulo debe mantenerse con un área que no supere la actividad del área parenquimal correspondiente, y un cociente de la relación “nódulo/parénquima” dentro del rango que permita la incorporación de yodo al parénquima. El nódulo necesita crecer hasta alcanzar una masa crítica que le permita superar la actividad funcional parenquimal correspondiente, y al cambiar el valor del cociente de la relación “nódulo/parénquima” a un nivel que impide la incorporación de yodo al parénquima, nos permite explicar el paso de NAC a NAD.

Por lo expuesto, creemos que la relación nódulo/parénquima tiene una real participación en la evolución de las imágenes de NAC a NAD, que no podría explicarse satisfactoriamente sólo por el frenamiento de TSH. Debemos remarcar que esta relación permite comprender

la presencia o ausencia de yodo a nivel parenquimal, que no necesariamente deben coincidir con las situaciones de eutiroidismo o hipertiroidismo.

Adicionalmente hemos encontrado por cálculo matemático, que la diferencia entre los valores correspondientes a las áreas nodulares de la relación de regresión lineal de NAC y NAD divididos entre la respectiva área parenquimal, muestra un valor de 0.332 para los 10 cm² de área parenquimal, con progresivo incremento para mayores áreas, hasta alcanzar un valor de 0.358 para los 50 cm² de área parenquimal, que señala la necesidad de un progresivo aumento del área nodular para la evolución del estadio de NAC a NAD, con un factor de incremento creciente diferente para cada área parenquimal (Figura N°3).

Mediante la sustracción de los valores de NAC de los NAD hallados en la relación de regresión lineal correspondiente a cada área parenquimal, encontramos el valor promedio de crecimiento que un nódulo en la etapa de NAC debe alcanzar para pasar al estadio de NAD. Como se puede ver, la media de crecimiento que el nódulo debe alcanzar es menor para áreas parenquimales menores y significativamente mayor para áreas parenquimales mayores (Figura N°4).

Estos resultados también permiten establecer, de acuerdo al área parenquimal, si el nódulo encontrado en NAC está cerca o lejos de la masa crítica necesaria para pasar al estadio NAD, acorde con el criterio que los nódulos pequeños son precursores de los que con mayor masa son causa de hipertiroidismo (14,40).

Los hallazgos mencionados deben ser explicados por fundamentadas causas fisiopatológicas. Postulamos que éstas pueden basarse en las causas que favorecen o impiden la incorporación de yodo al parénquima tiroideo, lo que implica tomar en cuenta la actividad a nivel del nódulo y su influencia sobre la actividad parenquimal. A nivel del nódulo hiperfuncionante se debe apreciar un epitelio hiperplásico con poco o ningún coloide. A nivel del parenquimal pensamos que las células mantienen su capacidad de incorporar y organificar el yodo. Esto se desprende de los estudios comparativos del contenido hormonal encontrado a nivel del nódulo y parénquima, señalando claramente que las células parenquimales están en capacidad de organificar. A medida que el nódulo crece y aumenta su producción a predominio de T3, las células parenquimales organificarán a menor velocidad. Como consecuencia aumenta el tiempo medio de permanencia de yodo en el parénquima. Posteriormente el lento metabolismo intratiroideo conducirá a la saturación parenquimal de yoduro, que impide la incorporación del yodo radioactivo en el parénquima tiroideo. Esto ocurre a partir

del momento en que el nódulo alcanza el área crítica necesaria para superar la actividad parenquimal en la relación “nódulo/parénquima” del estadio NAC, cambio de relación que le permite pasar al estadio NAD. Nuestros hallazgos respaldan este planteamiento y explican por qué las imágenes de NAC y NAD dependen directamente de la capacidad parenquimal tiroidea para incorporar el yodo radioactivo, la que es directamente proporcional al área parenquimal y a su relación nódulo/parénquima en coincidencia con lo postulado por Ramdohr, y no del frenamiento más o menos intenso de TSH por la secreción hormonal del nódulo tóxico, y que los estadios gammagráficos no necesariamente guardan relación con el estado clínico y bioquímico, explicándose de esta forma los casos de NAC con signos de hipertiroidismo y los de NAD sin hipertiroidismo ya mencionados en la literatura (25,30,34). Dentro de este concepto cabe postular que la relación nódulo/parénquima influye sobre la velocidad de organificación hormonal parenquimal, y que ésta se hace cada vez más lenta, en relación directa al volumen, actividad y mayor producción hormonal del nódulo autónomo.

Consideramos que en el fenómeno de saturación parenquimal de yoduro, juega un importante papel el nivel circulante de la hormona tiroidea, acorde con el concepto de la estrecha correlación entre el tamaño del nódulo y el estado funcional (15,22). Los mayores niveles hormonales circulantes se presentarán a partir del momento en que el nódulo alcanza la masa crítica necesaria, compatible con la relación nódulo/parénquima del estadio NAD, elevación que conduce a la prolongación del tiempo medio de yodo en el parénquima por bloqueo de la salida hormonal. El mecanismo de la prolongación del tiempo medio de radioyodo sería similar al descrito por Villanueva-Meyer y Horst (41), con la administración de yoduros. En nuestra experiencia, este mecanismo tiene similitud con la elevación de los valores de captación de I-131, en la prueba de supresión con triyodotironina en comparación a los valores basales de hipertiroides. El fenómeno contrario ocurre con la reducción del área nodular funcionante por infartos intranodulares, que provocan disminución de la producción hormonal, alteran la relación “nódulo/parénquima” a un valor que permite la incorporación de yodo al parénquima (NAC), pero que mantienen los niveles hormonales suficientemente elevados para que persistan los síntomas de hiperfunción y el frenamiento de TSH. Con este planteamiento (hipótesis), la saturación parenquimal de yodo se debe considerar inversamente proporcional al área parenquimal, y directamente proporcional al aumento del área nodular, de suerte que frente a nódulos de tamaño semejante, las áreas parenquimales pequeñas llegarán a la saturación antes que las de mayor tamaño como se demuestra en los resultados de la correlación lineal del

presente estudio.

Podemos concluir señalando, que independientemente del frenamiento de TSH por la producción hormonal del nódulo autónomo, el factor más importante en la presencia o ausencia de incorporación de yodo al parénquima paranodular, depende de la relación “nódulo/parénquima”, que condiciona el lento metabolismo intratiroideo del yodo que finalmente conduce a la saturación de yoduro en el parénquima.

Agradecimientos

A los profesores del Departamento de Estadística de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, MSP. Wilfredo Mormontoy Laurel y MAS Luz Carbajal Arroyo por su colaboración en el diseño del programa de computo.

Correspondencia:

Bisso Zöllner Adolfo
Av. Primavera 1236. Santiago de Surco. Lima, Perú.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hare JW. Endocrinología Clínica. Signos y Sintomas. 1ra. Edición. Nueva Editorial Interamericana SA. de CV. México DF. 1987.
2. Hazard J, Perlemuter L. Manual de Endocrinología. 1ra. Edición. Barcelona. 1985.
3. Jubiz W. Endocrinología Clínica. 2da. Edición. Editorial El Manual Moderno SA. de CV. México DF. 1985.
4. Kaplan MM, Utiger RD. Diagnosis of Hyperthyroidism. Clin Endocrinol Metab 1978; 7:97.
5. Klein W. Biosíntesis y Metabolismo de las Hormonas Tiroideas. Medicina Alemana 1960; 1:695-705.
6. Mazzaferri E. Endocrinology. Second Edición. Medicinal Examination Publishing Co, Inc. USA. 1980.
7. Vignallou J, Bouchon JP. Les Goitres Simples. 1ra. Edición. Librarie Malone SA. Paris. 1968. Traducción: UPRP. 1981.
8. Wilson JD, Foster DW. Williams. Textbook of Endocrinology. Seventh Edition. WB Saunders Company. 1985.
9. Hollander CS, Mitsuma T, Shenkman L, Stevenson C, Pineda A, Silva E. T3 Toxicosis in a Iodine Deficient Area. The Lancet 1972; 2:1276.
10. Larsen PR. Thyroidal Triiodothyronine and thyroxine in Graves Disease: Correlation with Surgical Treatment, Thyroid Status and Iodine Content. J Clin Metab 1975; 41:1098.
11. Shalet SM, Beardwell CG, Lamb AM, Gowland E. Value of Routine serum triiodothyronine estimation in Diagnosis of Thyrotoxicosis. The Lancet 1975; 2:1008.
12. Belfiore A, Sava L, Runello F, Tomaselli L, Vigneri R. Solitary Autonomously Functioning Thyroid Nodules and Iodine Deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1983; 56:283-287.
13. Burman KD, Earll JM, Johnson MC, Wartofsky L. Clinical Observations on the solitary autonomous thyroid nodule. Arch Intern Med 1974; 134:915-919.

14. Hamburger J. Solitary Autonomously Functioning Thyroid Lesions. *Am J Med* 1975; 58:740-748.
15. Orrego A. Fundamentos de Medicina. Endocrinología. 3ra. Edición. Corporación para Investigaciones Biológicas. Medellín, Colombia. 1986.
16. Scazziga BR, Vannotti A. Etiopatogénesis del Hipertiroidismo. *Gaceta Sanitaria* 1969; XXIV:82-86.
17. Sheline GE, Mc Cormack K. Solitary Hyper functioning Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1960; 20:1401-1410.
18. Evered DC, Clark F, Peterson VB. Thyroid Function in Euthyroid Subjects with Autonomous Thyroid Nodules. *Clin Endocrinol* 1974; 3:149-154.
19. Miller JM, Horn RC, Block MA. The Evolution of Toxic Nodular Goiter. *Arch Intern Med* 1964; 113:72-87.
20. Molnar GD, Wilber RD, Lee RE, Woolner LB, Keating FR. On the hiper functioning Solitary Thyroid Nodule. *Mayo Clin Proc* 1965; 40:665-684.
21. Moreno B, Soler M, Belio C. Tratado de Medicina Práctica. Endocrinología II. 3ra edición. Idepsa Internacional de Ediciones y publicaciones. Madrid. 1981.
22. Blum M, Shenkman L, Hollander CS. The Autonomous Nodule of the thyroid: correlation of Patient Age, Nodule Size and Functional Status. *Am J Med Sci* 1975; 269:43-50.
23. Hamburger J. The Autonomously Functioning Thyroid Adenoma. *N Engl J Med* 1983; 309:1512-1513.
24. Shimaoka K. Toxic Adenoma of the Thyroid with Triiodothyronine as the Principal Circulating Thyroid Hormone. *Acta Endocrinológica* 1963; 43:285-293.
25. Silverstein GE, Burke G, Cogan R. The Natural History of the Autonomous Hiper functioning Thyroid Nodule. *Ann Intern Med* 1976; 67:539-548.
26. Burke G. The Triiodothyronine Suppresion Test. *Am J Med* 1967; 42:600-608.
27. Greenspan FS, Forsham PH. Basic and Clinical Endocrinology. Lange Medical Publications. Los Altos, California 94022. 1983.
28. Horst W, Rosler H, Schneider C, Labhart A. 306 Cases of toxic Adenoma: Clinical Aspects, Findings in Radioiodine Diagnostics, Radiochromatography and Histology; Results of 131-I and Surgical Treatment. *J Nucl Med* 1967; 8:515-528.
29. Martin L. *Endocrinología Clínica*. 4ta. Edición. Editorial Interamericana SA. México. 1967.
30. Schaller U, Holzel D, Kirsch C, Engelhrdt D. Spontanverlauf von Kompensierten Autonomen Schilddrüsenadenomen. *Klin-wochenschr* 1991; 69:786-792.
31. Ferraz A, Medeiros-Neto GA, Toledo AC, Kieffer J. Autonomous Thyroid Nodules. I. A Clinical Classification and the use of a Diagnostic Index. *J Nulc Med* 1972; 13:733-737.
32. Hamburger J. Evolution of Toxicity in Solitary Nontoxic Autonomously Functioning Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:1089-1093.
33. Miller JM, Hamburger JI. The Thyroid Scintigram I. The Hot Nodule. *Radiology* 1965; 84:66-74.
34. Ramdohr B, Freyschmidt P, Karguth K. Neue Experimentelle Befunde zur Definition des Toxischen Schilddrüsenadenoms. *Röntgenfortshirte* 1977; 113: 479-85.
35. Gheri RG, Borrelli D, Cicchi P, Legnaioli M, Modigliani U, Gheri G, Serio M. Thyroxine and Triiodothyronine Levels in Thyroid Vein Blood and in Thyroid Tissue of Patients with Autonomous Adenomas. *Clin Endocrinol* 1981; 15:485-490.
36. Casas JA. Estimado de peso tiroideo por método Gammagráfico en mujeres eutiroides. Tesis de Bachiller. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú. 1975.
37. Medeiros-Neto GA, Ferraz A, Nicolau W, Kieffer J. Autonomous Thyroid Nodules II. Double Labeling with Iodide Isotopes and Study of Biochemical Constituents of Nodular and Paranodular Tissues. *J Nucl Med* 1972; 13:738-743.
38. Miller JM, Block MA. The Autonomous Functioning Thyroid Nodule. *Arch Surg* 1968; 96:386-393.
39. Miller JM. Valoración de Nódulos Tiroideos. *Clínicas Médicas de Norteamérica* 1985; 5:113-1127.
40. Mc Kenzie JM, Zakarija M, Sato A. Humoral Immunity in Graves Disease. *Clin Endocrinol Metab* 1978; 7:31.
41. Villanueva-Meyer H, Horst W. Neue Wege Zur Reduktion der Strahlenbelastung bei der Anwendung von Radiojod in der Diagnostik und therapie von Schilddrüsenenerkrankungen. *Strahlentherapie*. Band 102, Helf 3, 1957.