

DIAGNOSTICO CITOLOGICO E INMUNOLOGICO

Dr. PEDRO PASEYRO *

El diagnóstico citológico e inmunológico del carcinoma tiroideo se realiza por el estudio del material obtenido directamente del propio tumor o de sus metástasis, utilizando la técnica de la *punción citológica* (25). Esta debe ser claramente diferenciada de la *punción biópsica*, que tiene por objeto obtener material histológico destinado al estudio por medio de la técnica clásica de la inclusión y los cortes (2, 39). Para realizar la punción citológica se utiliza una aguja intramuscular de fino calibre (es aconsejable la B. D. 22) con el objeto de obtener una gota de material. Este se examina primero macroscópicamente y después al microscopio en fresco, entre cubre y porta y luego en frotis coloreados por las técnicas hematológicas, especialmente con el May Grünwald-Giemsa. Este mismo material se utiliza para el examen inmunológico, que en el caso del carcinoma tiroideo se concreta en la investigación del antígeno tiroglobulínico contenido en la sustancia coloide folicular. No se necesita preparación previa del paciente ni anestesia y la maniobra en sí misma es de una extrema sencillez. Hemos realizado más de 6.000 exploraciones citológicas en el curso de veintidós años, de las cuales 4.000 corresponden al Instituto de Endocrinología.

Debemos recordar que cuando se hace la punción citológica el proceso está aún "in situ", recubierto por los correspondientes planos anatómicos superficiales, en tanto que el patólogo examina la pieza operatoria y dispone, además, de los datos recogidos por el cirujano durante la intervención quirúrgica. Es por tanto que, para el citólogo, es fundamental el examen clínico semiológico porque de él dependerá la elección de la zona a explorar y la interpretación lesional del material obtenido.

* Citólogo del Instituto de Endocrinología "Prof. Dr. Juan C. Mussio Fournier". Montevideo, Uruguay.

Jefe de Sección Hematología y Citología del Laboratorio Central del Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Montevideo, Uruguay.

Baste recordar que un nódulo carotídeo puede corresponder a un proceso de la glándula tiroides o simular una adenopatía de la región y que no siempre es fácil hacer un diagnóstico diferencial de certeza.

El examen citológico de la glándula tiroides sigue, en general, al examen clínico y radioisotópico y es luego completado, si el paciente se opera, con el examen histopatológico. En esta forma el citograma queda intercalado entre la clínica y la anatomía patológica y sus datos servirán de complemento al examen clínico y en muchas oportunidades permitirá hacer un diagnóstico positivo. Examen clínico, estudio con radioisótopos, citología, inmunología y examen histopatológicos, nos indican con toda claridad que en la mayoría de los casos el estudio se hace por un equipo integrado por el endocrinólogo, el médico nuclear, el citólogo, el patólogo y el cirujano.

En nuestro medio el estudio citológico de las afecciones de la glándula tiroides ha recorrido varias etapas. En 1948, Piaggio Blanco y col. (29) publican el primer trabajo en el que se describen y catalogan los elementos celulares de las principales lesiones de la glándula; en 1957-60, Morató Manaro y col. (18, 19) agregan el estudio radiocromatográfico, radioelectroforético y gammagráfico; en 1959-62, Cerviño y col. (3, 4) incorporan el estudio inmunológico y clínico; en 1961, Paseyro y col. (28) estudian simultáneamente la citología y la presencia de antígenos tiroideos específicos en las lesiones glandulares y en las metástasis del carcinoma diferenciado; y en 1964, Grosso y col. (14) hacen una síntesis de la patología de la glándula tiroides y sus relaciones con la fisiopatología, la citología y la inmunología. En el extranjero, André y Dreyfus (1), Skrabale y col. (33), Söderström (34, 35, 36), y Tempka y col. (38) han utilizado la técnica de la punción citológica tiroidea en importantes trabajos.

Para interpretar un citograma es necesario tener en cuenta algunos conceptos generales que dan singularidad a los procesos de la glándula tiroides (14). La glándula tiroides es de origen embriológico faríngeo y mediano, y no se ha demostrado la existencia de tiroides aberrantes en posición lateral. La unidad anatomofuncional de la glándula tiroides está formada por un tejido específico, el folículo tiroideo, con la sustancia coloide en su interior y funciona en interrelación con la hipófisis y el sistema nervioso. El intersticio en que se aloja el folículo contiene elementos del sistema linforreticular. Los mecanismos fisiopatológicos principales son tres: la hiperplasia parenquimatosa, la involución coloide y la proliferación linfoide, reticular y plasmocitaria del intersticio. Por su distribución en la glándula las lesiones pueden ser nodulares o difusas. La glándula tiroides posee antígenos con especificidad de órgano (9, 40, 41). Dichos antígenos se encuentran solamente en el tejido tiroideo normal

y en el de los procesos patológicos que no han alterado la esencia íntima de la célula tiroidea, como acontece en los bocios, adenomas y carcinomas diferenciados. En cambio esos antígenos no se encuentran en aquellos casos en que el proceso patológico ha modificado profundamente la estructura celular, como sucede en el carcinoma indiferenciado. De los diversos antígenos que se han descrito en la tiroides, los que más nos interesan son los correspondientes a la tiroglobulina de la sustancia coloide. Esta es la base inmunológica que utilizamos para distinguir el carcinoma diferenciado (que forma tiroglobulina) del indiferenciado (que no forma tiroglobulina).

Para descubrir en un citograma la presencia de un carcinoma tiroideo diferenciado, es necesario tener una idea general, previa, de cuales son los elementos celulares que podemos encontrar en el material obtenido por punción de la glándula, en procesos distintos del carcinoma, pero que pueden simularlo. El problema se plantea en la glándula solamente con el carcinoma diferenciado, ya que el indiferenciado tiene tal grado de atipia y malignidad celulares que no hay posibilidad de confusión con un proceso tiroideo benigno.

Los elementos morfológicos identificables en un citograma se detallan a continuación.

La *sustancia coloide* se aprecia en fresco como un material billante, hialino, cuya apetencia tintorial y su grado de fluidez dependen del estado funcional de la glándula (14). En los preparados en fresco, entre cubre y porta, muestra una especial refringencia e influye sobre el aspecto de los glóbulos rojos presentes en los preparados a los que aglutina y deforma. Luego de teñido se muestra como una sustancia anhistá, sin formaciones granulares ni filamentosas. El coloide, que es tan pobre en caracteres morfológicos microscópicos es, por el contrario, rico en propiedades inmunológicas, puesto que posee dos antígenos tiroglobulínicos identificables por las reacciones de precipitinas, con las técnicas de difusión en agar, frente a un suero antitiroglobulínico (20, 21). Allí donde existan formaciones foliculares o quisticopapilares se encuentra sustancia coloide y, por tanto, tiroglobulina. En consecuencia, se puede demostrar la presencia de tiroglobulina en el carcinoma diferenciado y no en el indiferenciado. La presencia de tiroglobulina es un índice cierto de función celular tiroidea y por tanto de diferenciación celular (31).

La *célula tiroidea no tumoral* se muestra con dos aspectos morfológicos. La *pequeña célula tiroidea* cuyo diámetro nuclear es menor de 9 micras, caracteriza al estado de involución coloide del folículo. La *célula tiroidea mediana* tiene un diámetro nuclear más frecuente, igual o superior a las 9 micras, y es la expresión de la hiperplasia parenquimatosa (26). En ciertos

casos puede haber anisocariosis, es decir, presencia de núcleos de diverso tamaño, lo que puede inducir a un error de diagnóstico al hacer pensar en un carcinoma diferenciado.

La *célula de Hürthle* es una célula tiroidea que se observa en diversas situaciones patológicas. Puede ser un elemento simplemente agregado a diferentes tipos de bocio (14) y ser muy abundante en algunos casos de enfermedad de Hashimoto. Puede formar tumores benignos (adenomas) y malignos (carcinomas). Es una célula de estirpe tiroidea por sus funciones y su composición antigénica, por lo que sus tumores malignos se relacionan con el grupo del carcinoma diferenciado (5, 10).

Los *linfocitos*, *las células reticulares* y *los plasmocitos* son células del intersticio tiroideo, inespecíficas en cuanto a órgano, similares morfológicamente a las que se encuentran en los ganglios linfáticos y otros sectores del sistema linforreticuloplasmocitario. Proliferan en forma inespecífica en diversas lesiones de la glándula, pero adquieren una importancia especial en ciertas formas de bocio difuso parenquimatoso hiperplásico y muy especialmente en la enfermedad de Hashimoto. También pueden acompañar a un carcinoma diferenciado. Por tanto, una intensa linfocitosis no debe descartar la posibilidad de un carcinoma diferenciado, debiendo recordarse que en la enfermedad de Hashimoto se encuentra una coexistencia significativa con el carcinoma diferenciado (6, 8). Sin embargo, no deben confundirse con un carcinoma ciertos casos de enfermedad de Hashimoto acompañados de una intensa proliferación de células de Hürthle. La proliferación reticular, linfoide y plasmocitaria se observa también en la tiroiditis subaguda de De Quervain. El sector intersticial puede dar origen a tumores malignos, tales como el linfoma maligno, el reticulosarcoma y la enfermedad de Hodgkin, que deben distinguirse del carcinoma indiferenciado y en ciertos casos, cuando hay una marcada linfocitosis, de la enfermedad de Hashimoto. Las células reticulares en función macrofágica, se encuentra en el interior de las cavidades quísticas y quisticopapilares, con o sin hemorragia agregada. Son difícilmente diferenciables morfológicamente de las células tiroideas que, en estas circunstancias, descaman hacia la cavidad y toman el aspecto de células espumosas y macrofágicas. Su presencia es un índice muy fidedigno de que *existe un nódulo* quístico simpleo hemorrágico y se observa en los nódulos quísticos del bocio multinodular, en el adenoma coloide quístico y en las formas quisticopapilares del carcinoma diferenciado. Son un índice de quistificación sin especificidad y no se observan en los bocios difusos. Es frecuente que las lesiones de quistificación se acompañen de la presencia de cristales de colesterol. Las células reticulares gigantes multinucleadas se observan en los granulo-

mas de cuerpo extraño y en la tiroiditis subaguda granulomatosa. No deben confundirse con células tumorales malignas.

Los *glóbulos rojos* integran todos los citogramas tiroideos, pero hay que diferenciar los glóbulos rojos obtenidos por punción de los vasos propios de la glándula, de los correspondientes a un proceso hemorrágico de la misma. Los primeros no tienen significación diagnóstica. Los segundos son un índice de quistificación complicada con hemorragia o de hemorragia por necrosis tisular. Se encuentran en la mayoría de los nódulos quísticos del bocio multinodular, en adenomas quísticos y también en el carcinoma diferenciado quisticopapilar. Se presentan alterados en su morfología con los caracteres macroscópicos de sangre semidigerida que, mezclada a la sustancia coloide, forma un líquido de color variable según la proporción en que se mezclen la sangre y la sustancia coloide, así como también en razón del tiempo de evolución de la hemorragia.

CONSIDERACIONES GENERALES DE ORDEN INMUNOLOGICO

Así como hemos hecho consideraciones generales de orden citológico, haremos consideraciones generales de orden inmunológico para luego aplicar ambos al diagnóstico del carcinoma tiroideo en la glándula y muy especialmente en las metástasis.

En 1923, Hektoen y Shulhof (15) demostraron que la inyección de tiroglobulina en el animal de experimentación provoca la formación de anticuerpos con especificidad de órgano. Este hecho está vinculado a la presencia de antígenos específicos en la tiroglobulina de la sustancia coloide. Hay además otros antígenos tiroideos, de modo que se puede clasificar el conjunto en dos grandes grupos: los contenidos en la sustancia coloide y los situados en el interior de la célula tiroidea. En la sustancia coloide se han descrito tres antígenos, dos de ellos tiroglobulínicos y un tercero no tiroglobulínico. Los antígenos tiroglobulínicos se detectan fácilmente porque dan una reacción de precipitinas positivas con el antisero correspondiente en las técnicas de difusión en agar. Son éstas solamente las que utilizamos en el diagnóstico del carcinoma tiroideo en virtud de su extremada sencillez. Existe otro antígeno en la sustancia coloide, no tiroglobulínico, que se descubre por las técnicas de inmunofluorescencia. En la célula tiroidea se han estudiado dos antígenos, uno en el núcleo y otro en la fracción microsómica del citoplasma celular.

El suero antitiroglobulina que utilizamos como reactivo para la reacción de precipitinas puede obtenerse de dos fuentes principales, a saber, de un suero de enfermedad de Hashimoto

con anticuerpos precipitantes positivos o por medio de la técnica experimental del granuloma inmunitario de Garra y Baygorria (11, 27).

El material tiroideo o de las metástasis (óseas o ganglionares) lo obtenemos por medio de la punción citológica. Este material antigénico puede utilizarse de inmediato o en forma diferida, conservándolo para ello en la heladera o, lo que es más simple, desecado en una lámina portaobjeto. En este último caso, en el momento de ser utilizado se retoma con unas gotas de suero fisiológico. En esta forma se puede conservar activo el antígeno sin necesidad de refrigeración y ser utilizado días o semanas después de su obtención (28).

Si el material investigado da una reacción de precipitinas positiva, significa que contiene tiroglobulina y como ésta solamente puede formarse en cantidades detectables por esta técnica, en la célula tiroidea diferenciada, funcionante, este resultado positivo nos indica en forma específica que el material que hemos obtenido por punción citológica está íntimamente vinculado con la presencia de células tiroideas que conservan sus funciones normales de síntesis de tiroglobulina. Este *hecho es de fundamental importancia*, puesto que su hallazgo fuera de la glándula, en una adenopatía o en una lesión ósea, nos indica, sin lugar a dudas, que en los lugares explorados existe una proliferación de células tiroideas funcionantes o, dicho en otros términos, que existe una metástasis carcinomatosa funcionante diferenciada.

Hechas estas consideraciones previas, estamos en condiciones de abordar el estudio citológico e inmunológico del carcinoma tiroideo, tanto en la glándula como en las metástasis.

El citograma y la composición antigénica del carcinoma tiroideo diferenciado

Las células del carcinoma tiroideo diferenciado presentan caracteres morfológicos que permiten determinar su filiación tiroidea (diferenciada) y conservan, entre otras funciones, la de formar sustancia coloide en la cual se encuentra la tiroglobulina con sus antígenos tiroglobulínicos específicos. Esta sustancia coloide con tiroglobulina, se encuentra en el interior de los folículos del carcinoma folicular y en las cavidades del carcinoma papilar. La reacción de precipitinas es positiva, salvo en aquellos casos de carcinoma papilar sólido, con cavidades prácticamente inexistentes o virtuales y, por tanto, con cantidades muy pequeñas de antígeno, no detectables por las técnicas utilizadas.

Las células del carcinoma tiroideo diferenciado pueden mostrar diversos signos morfológicos de atipia, consistentes en aumento de tamaño de sus núcleos, con anisocariosis y presencia de nucléolos; pueden dar origen a formaciones quísticohemorrágicas y papilares. En ciertos casos es posible la visualización de las papilas en el material obtenido por punción citológica, sobre todo cuando se le observa en fresco, entre cubre y porta. En estos casos el diagnóstico presuntivo de carcinoma papilar es muy firme, pero no definitivo ni libre de errores. En otros casos la célula tiroidea es tan similar a la de un adenoma o de un nódulo hiperplásico de un bocio multinodular, que ni siquiera es posible un diagnóstico presuntivo.

Según nuestra experiencia, no es aconsejable hacer en todos los casos un diagnóstico positivo de carcinoma tiroideo diferenciado por el examen citológico del nódulo tiroideo. En la mayoría de los casos se hará un diagnóstico presuntivo que deberá completarse con el examen macro y/o microscópico de la lesión de la glándula durante el acto quirúrgico. Como contrapartida, debemos decir que por el examen citológico no es posible descartar la posibilidad de existencia de un carcinoma diferenciado, ya que éste puede adoptar la máscara citológica de un nódulo hiperplásico o quísticohemorrágico simple.

Estas consideraciones nos muestran las dificultades que presenta el diagnóstico positivo de certeza del carcinoma tiroideo diferenciado por el examen citológico del tumor primitivo. En cambio, como veremos más adelante, es muy fácil y seguro por el examen de sus metástasis.

En síntesis: en el carcinoma tiroideo diferenciado, en cualquiera de sus formas (folicular, papilar o mixta), se encuentran células con los caracteres morfológicos que demuestran su filiación tiroidea; se encuentran positivas las reacciones inmunológicas que determinan la actividad funcional en virtud de la cual se forma tiroglobulina, pero puede ser problemático y sujeto a errores el diagnóstico positivo de carcinoma. Podemos, sin embargo, asegurar que la tumoración explorada es tiroidea y no de otra naturaleza y en ese sentido debemos recordar la posibilidad de la presencia de un quiste paratiroideo (37) o de un tumor de origen nervioso, capaces de simular clínicamente la existencia de una lesión de la glándula tiroides.

El citograma y la composición antigénica del carcinoma tiroideo indiferenciado

Las células del carcinoma tiroideo indiferenciado, en oposición a lo que sucede con el diferenciado, no poseen caracteres morfológicos que permitan determinar su filiación tiroidea

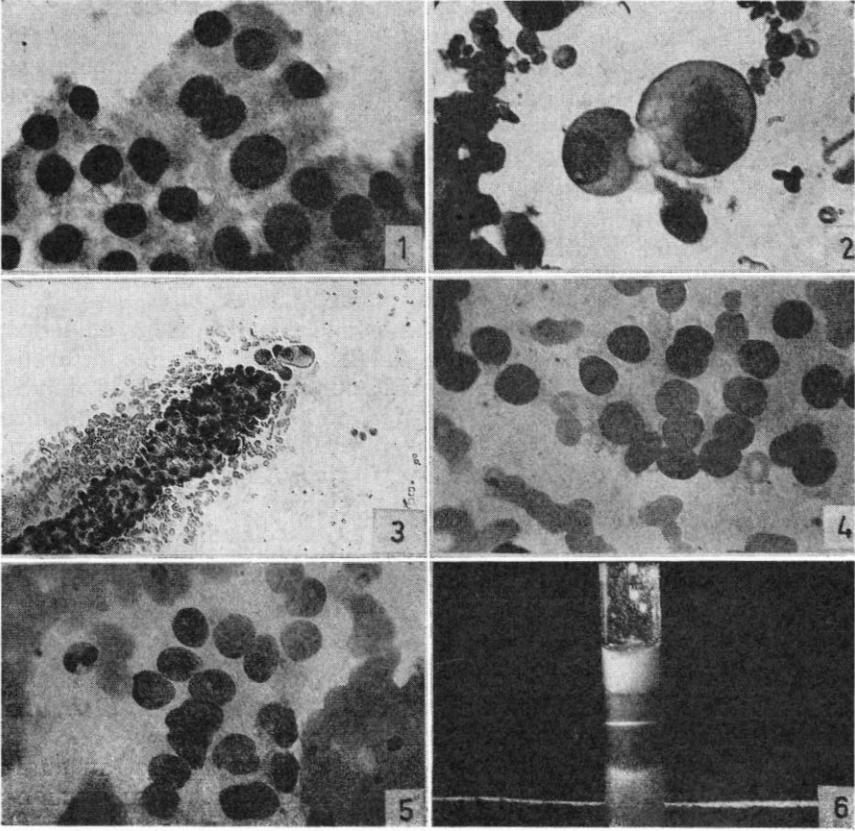


Fig. 1: Citograma de hiperplasia parenquimatosa (enfermedad de Basedow). Células tiroideas "medianas" en cuanto al tamaño del núcleo, muy similares entre sí. Discreto grado de anisocariosis. No debe confundirse con las células del carcinoma diferenciado. **Fig. 2:** Citograma del carcinoma diferenciado. Células de filiación tiroidea con anomalías morfológicas (mayor anisocariosis, nucléolos) que permiten hacer el diagnóstico presuntivo de carcinoma diferenciado. **Fig. 3:** Citograma del carcinoma diferenciado papilar. En ciertos casos se pueden obtener por punción citológica papilas como la presente, lo que permite hacer el diagnóstico presuntivo, prácticamente de certidumbre, de carcinoma diferenciado papilar. **Fig. 4:** Citograma de una metástasis ganglionar de carcinoma diferenciado. Las células no presentan morfología atípica, pero el hecho de estar colonizando un ganglio les asigna el carácter de metastásicas. **Fig. 5:** Citograma de una metástasis ósea (erancana) de un carcinoma diferenciado. Células de filiación tiroidea, sin mayores signos morfológicos de atipia. Su ubicación en una tumoración ósea les confiere el carácter de metástasis. **Fig. 6:** Investigación inmunológica de tiroglobulina positiva. Este resultado se evidencia por una fina banda de precipitación en la zona intermedia del tubo de reacción, entre el antígeno que está en la parte inferior (material de punción) y la superior (suero antitiroglobulina).

y no conservan capacidades funcionantes tiroglobulinoformadoras, por lo que la investigación de tiroglobulina es negativa. Se trata de células con todos los caracteres morfológicos clásicos de la malignidad celular cancerosa. Pueden ser células pequeñas y redondas, polimorfas, fusiformes o gigantes. En el carcinoma indiferenciado no hay dudas en cuanto al diagnóstico de malignidad celular de alto grado. Lo que puede discutirse en ciertos casos es si se trata de un linfoma maligno (formas de células pequeñas y redondas) o de un sarcoma (formas de células fusiformes).

En síntesis: el carcinoma tiroideo indiferenciado, cualquiera sea su forma celular, se diagnostica fácilmente por el examen citológico del tumor primitivo como un blastoma de alto grado de malignidad y la investigación de tiroglobulina es constantemente negativa.

*El diagnóstico citológico e inmunológico
de las metástasis óseas y ganglionares
del carcinoma tiroideo*

Aquí también encontramos importantes diferencias morfológicas y biológicas, según se trate de la metástasis de un carcinoma tiroideo diferenciado o indiferenciado.

La *metástasis ósea o ganglionar del carcinoma tiroideo diferenciado* repite fuera de la glándula (metástasis) los caracteres del tumor primitivo, a veces mejorándolos. En el citograma se identifican fácilmente células epiteliales de filiación tiroidea y la investigación de tiroglobulina es positiva. Las dificultades de diagnóstico que encontramos cuando estudiamos el material obtenido de la lesión tiroidea primitiva no existen aquí. Por el contrario, cuanto más conserve la célula epitelial su morfología tiroidea, tanto más fácil será relacionar la metástasis con la existencia de un carcinoma tiroideo diferenciado. La investigación de tiroglobulina en el material obtenido por punción de la metástasis es una prueba de diagnóstico aún más fidedigna, puesto que un hallazgo positivo nos indica que en ese lugar extratiroideo hay células tiroideas funcionantes (metástasis diferenciada). En esta forma y sin necesidad de recurrir al microscopio, utilizando simplemente una técnica inmunológica, pudimos demostrar en 1963 (28) la existencia de la metástasis epitelial, determinar su origen tiroideo y su capacidad biológica tiroglobulinoformadora, es decir, hacer el diagnóstico de la metástasis del carcinoma tiroideo diferenciado. Esta técnica tiene la ventaja de su especificidad y de eliminar los factores de in-

terpretación personal, uno de los puntos débiles del examen microscópico. Estos hallazgos han sido confirmados por Latourette y col. (17).

Las metástasis ganglionares del carcinoma indiferenciado no presentan caracteres celulares morfológicos específicos sino que, al igual que en el tumor primitivo, muestran los signos de una manifiesta malignidad celular y la ausencia de capacidad formadora de tiroglobulina. No hay nada en ella que permita determinar su filiación tiroidea y las células se presentan simplemente como blastomatosas de alta malignidad.

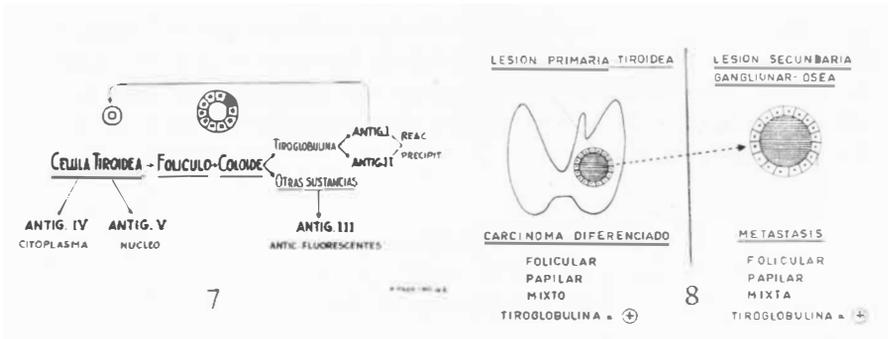


Fig. 7: Esquema general que muestra la ubicación de los antígenos tiroideos. Dos están en la tiroglobulina de la sustancia coloide (I y II) y son los que se detectan por la reacción de precipitinas. Fig. 8: Esquema general que muestra que las le ions tiroideas que forman sustancia coloide (con tiroglobulina) al dar una metástasis reproducen en ésta su actividad funcional. En ambas lesiones, la primaria y la metastásica secundaria, la investigación de tiroglobulina es positiva.

Las metástasis laterocervicales ganglionares del carcinoma tiroideo clínicamente inaparente

Es éste un aspecto particular dentro del capítulo del carcinoma tiroideo diferenciado.

Durante mucho tiempo se consideró que, como consecuencia de un trastorno embrionario, se podría encontrar tejido tiroideo aberrante en las regiones laterales del cuello. En ciertas circunstancias clínicas se encuentran tumores malignos de estirpe tiroidea, en general carcinomas papilares en esas mismas localizaciones, lo que llevó a pensar que se trataba de carcinomas desarrollados en tejido tiroideo aberrante, de ubicación laterocervical. Esta suposición se veía reforzada por la ausencia, en muchos casos, de tumor tiroideo palpable. Sin embargo, actualmente está firmemente establecido que estos procesos son, en realidad, metástasis ganglionares de un carcinoma tiroideo clínicamente inaparente (7, 12, 13, 16, 23, 32).

Este importante capítulo de la patología tiroidea ha recorrido, en lo referente a su interpretación y concepto, cuatro etapas principales. En la primera se planteó la hipótesis de la existencia de formaciones tiroideas laterales aberrantes, capaces de cancerizarse. En la segunda se demostró que los pretendidos tiroides laterales aberrantes eran metástasis ganglionares de un carcinoma de la propia glándula tiroides. Hasta aquí los estudios fueron de orden clínico y anatomopatológico. En una tercera etapa pudimos hacer el diagnóstico de la metástasis ganglionar por punción citológica y en una última etapa hemos llegado a hacer el diagnóstico por métodos inmunológicos. Como se trata habitualmente de carcinomas diferenciados, con frecuencia quisticopapilares, capaces de formar sustancia coloide (tiroglobulina formadores), es posible investigar la presencia de tiroglobulina por medio de un suero antitiroglobulina y las técnicas de difusión en agar (28).

*Circunstancias clínicas en las que se realiza
la punción citológica de la glándula tiroides
y de las adenopatías y/o lesiones óseas*

Punción citológica de la glándula tiroides.— Se plantea con mayor frecuencia frente a un nódulo único sospechoso de carcinoma. En segundo término en pacientes operados de carcinoma tiroideo, en los cuales en el postoperatorio, en general de meses, aparece una tumoración en la zona operatoria. En estos casos puede tratarse de una recidiva o lo que es más frecuente, de un granuloma de cuerpo extraño o de un proceso inflamatorio con tendencia a la cronicidad. En ciertos casos la tumoración aparece después de años de realizada la intervención y puede tratarse de un nódulo benigno desarrollado en el resto de glándula tiroides normal que dejó la tiroidectomía.

Punción citológica de la adenopatía cervical.— Su exploración citológica se plantea también en diversas situaciones clínicas (22, 24, 30). El caso más simple es aquel en que hay un nódulo carcinomatoso palpable en la glándula y una adenopatía metastásica cervical. Más interesante es la circunstancia clínica en la que hay una adenopatía laterocervical, de naturaleza metastásica tiroidea, en ausencia de tumor tiroideo palpable. En estos casos es la adenopatía la única fuente de material disponible para un diagnóstico citológico e inmunológico. Puede haber un carcinoma palpable de la glándula y una adenopatía cervical cuyo estudio muestre una lesión no carcinomatosa, en general tuberculosa, sarcoidósica o inflamatoria inespecífica. Cuando haya más de una adenopatía regional es conveniente explorar varios ganglios, puesto que puede existir la concomi-

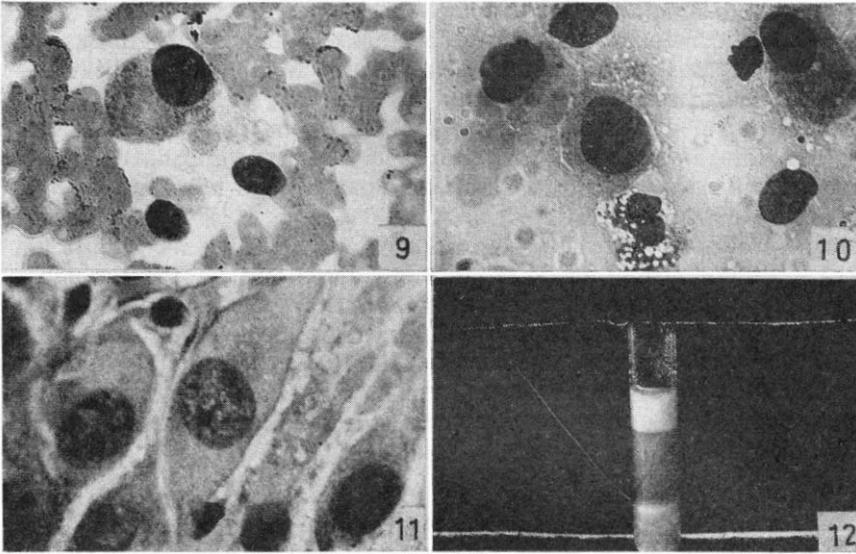


Fig. 9: Citograma del carcinoma sólido alveolar. Se observan células atípicas, pero que por su morfología presentan problemas para relacionarlas con la línea tiroidea. El diagnóstico de variedad de carcinoma lo hace el examen anatomopatológico. Fig. 10: Citograma de la metástasis del carcinoma sólido alveolar. Se observan células atípicas, de carácter metastásico, similares a las del tumor primitivo. Fig. 11: Citograma del carcinoma indiferenciado. Células fusiformes, de alto grado de malignidad, que en nada recuerdan la morfología de la célula tiroidea. Fig. 12: Investigación inmunológica de tiroglobulina negativa. En la banda intermedia (más oscura) no se observa ninguna línea de precipitación. Este resultado francamente negativo se observa en los procesos que no forman tiroglobulina.

tancia de ganglios inflamatorios inespecíficos con ganglios colonizados por la metástasis. También puede plantearse la adenopatía de una adenopatía cervical en un paciente operado años atrás de un nódulo tiroideo de cuyo examen no se tiene el estudio anatomopatológico; el citograma ganglionar puede mostrar que la lesión primaria era un carcinoma diferenciado de lenta evolución.

Punción citológica de la lesión ósea.— Puede plantearse en un paciente con un nódulo tiroideo actual o en el postoperatorio más o menos alejado de un paciente operado de un nódulo tiroideo no diagnosticado histológicamente. La metástasis ósea puede presentarse como una tumoración pulsátil capaz de orientar en un primer momento hacia un tumor primitivo del hueso. El examen citológico y la investigación de tiroglobulina pueden aclarar el diagnóstico.

CONCLUSIONES

Desde los puntos de vista citológico y antigénico, el carcinoma tiroideo se puede clasificar en dos grandes grupos: el diferenciado y el indiferenciado. El carcinoma diferenciado se caracteriza por estar constituido por células de evidente filiación tiroidea, capaces de formar tiroglobulina. El carcinoma indiferenciado, por el contrario, está formado por células tan anaplásicas que es imposible demostrar, morfológicamente, su origen tiroideo o inmunológicamente la formación de tiroglobulina. Las técnicas morfológicas están limitadas por la experiencia del observador; las técnicas inmunológicas lo están por la propia sensibilidad de la reacción de precipitinas. Es posible, por tanto, que haya casos de difícil clasificación cuando se utilizan solamente estos procedimientos de laboratorio. De todas maneras, la citología y la inmunología, integradas al equipo que estudia al portador de una lesión tiroidea, contribuyen, dentro de sus limitaciones, al diagnóstico o por lo menos a un mejor conocimiento del paciente previamente al acto quirúrgico.

BIBLIOGRAFIA

1. ANDRE, R. et DREYFUS, B.— Sur les tumeurs thyroïdiennes latéro-cervicales dites aberrantes. L'aide apportée au diagnostic par la ponction. "Presse Méd.", 64: 330; 1956.
2. BEAHR, O. H.; WOOLNER, L. B.; ENGEL, S. and Mc CONAHEY, W. M.— Needle biopsy of the thyroid gland and management of lymphocytic thyroiditis. "Surg. Gynec. and Obst.", 114: 636; 1962.
3. CERVINO, J. M.; PASEYRO, P.; GROSSO, O. F. y ESTABLE, M. E.— El citograma tiroideo linfoide con presencia de anticuerpos antitiroideos en el suero sanguíneo. "An. Fac. Med. Montevideo", 44: 230; 1959.
4. CERVINO, J. M.; PASEYRO, P.; GROSSO, O. F. y MAGGIOLIO, J.— La exploración citológica de la glándula tiroides y sus correlaciones anatomoclínicas. "An. Fac. Med. Montevideo", 47: 128; 1962.
5. CHESKY, V. E.; DREESE, W. C. and HELLOWIG, C. A.— Hürthle cell tumors of the thyroid gland: a report on 25 cases. "J. Clin. Endocrinol.", 11: 1535; 1951.
6. CHESKY, V. E.; HELLOWIG, C. A. and WELCH, J. W.— Cancer of the thyroid associated with Hashimoto's disease: an analysis of forty eighth cases. "Am. Surgeon", 28: 678; 1962.
7. DALGAARD, J. W. and WETTELAND, P.— Lateral cervical thyroid metastasis. "Acta Chirurg. Scand.", 111: 431; 1956.
8. DAYLEY, M. E.; LINDSAY, S. and SKAHEN, R.— Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto's disease of thyroid gland. "Arch. Surg.", 70: 291; 1955.

9. DONIACH, D. and ROITT, I. M.— Auto-immunity in Hashimoto's disease and its implications. "J. Clin. Endocrinol. Met.", 17: 1293; 1957.
10. DONIACH, D. and ROITT, I. M.— "Modern Trends in Endocrinology". Gardiner Hill Ed. Butterworths, London, 1961, pp. 278.
11. GARRA, A. y BAYGERRIA, G. C. de.— Producción local de anticuerpos. "An. Fac. Med. Montevideo", 44: 544; 1959.
12. GROSSO, O. F.; PASEYRO, P. et CASSINELLI, J. F.— Les métastasis ganglionnaires, cervicolatérales dans les carcinomes thyroïdiens cliniquement inaparents. "Ann. d'Endocrinologie", 18: 34; 1957.
13. GROSSO, O. F.; PASEYRO, P. y MAGGIOLLO, J.— Contribución al diagnóstico del cáncer de tiroides. "An. Fac. Med. Montevideo", 44: 53; 1959.
14. GROSSO, O. F.; PASEYRO, P. y MAGGIOLLO, J.— "Elementos de patología tiroidea". 1 vol. Ed. Científica Fac. Med. Montevideo, 1964.
15. HEKTOEN, L. and SCHULHOF, K.— The precipitins reactions of thyroglobulin. "J. A. M. A.", 80: 386; 1923.
16. KARLEN, M.; MATTEO, A. L. y PASEYRO, P.— Los llamados tumores tiroideos laterales aberrantes. "Arch. Urug. Med. Cir. Esp.", 40: 57; 1952.
17. LATOURRETTE, F.; PASEYRO, P. y CASSINELLI, J. F.— Diagnóstico de carcinoma tiroideo clínicamente inaparente por el examen inmunológico de su metástasis cervicolateral. "Rev. Cir. Uruguay", 36: 233; 1966.
18. MORATO MANARO, J.; PASEYRO, P.; CERVIÑO, J. M.; SPREMOLLA, F.; NAVARRO, A. y NOVARO, R.— La presencia de sustancias yodadas radiactivas en la sangre después de la administración de yodo 131, revelada por radiocromatografía y radioelectroforograma. "Rev. Argentina Endocrinol. Metabolismo", 3: 279; 1957.
19. MORATO MANARO, J.; PASEYRO, P. y GROSSO, O. F.— El gammagrama y el citograma en el estudio del cáncer de la glándula tiroides. "An. Fac. Med. Montevideo", 45: 215; 1960.
20. OUCHTERLONY, O.— Antigen antibody reactions in gels. "Acta Path. Microbiol. Scand.", 32: 231; 1953.
21. OUDUN, J.— L'analyse immunochimique qualitative; méthode par diffusion des antigènes au sein de l'immunsérum précipitant gélosé. "Ann. Inst. Pasteur", 75: 30; 1948.
22. PASEYRO, P.; MICHETTI, C. A. y PEREZ ACHARD, L.— Importancia del estudio citológico en el diagnóstico de las tumoraciones cervicales de contenido líquido y evolución crónica. "Clínica", 2: 33; 1953.
23. PASEYRO, P. y GROSSO, O. F.— El problema de los llamados tumores tiroideos laterales aberrantes. "An. Fac. Med. Montevideo", 39: 267; 1954.
24. PASEYRO, P.; GROSSO, O. F.; VARELA LOPEZ, M.; GHIGGINO, C. W. y VILLAR, H.— El diagnóstico citológico de los tumores de cuello por punción citológica. "An. Fac. Med. Montevideo", 41: 293; 1956.

25. PASEYRO, P. y GROSSO, O. F.— El citograma tiroideo. Sus aplicaciones clínicas. "Med. Panamericana", 6: 13; 1956.
26. PASEYRO, P. y GROSSO, O. F.— El citograma tiroideo. Valor diagnóstico de la medida de los diámetros nucleares. "An. Fac. Med. Montevideo", 43: 191; 1958.
27. PASEYRO, P.; NEGRIN, E.; MORATO MANARO, J. y GROSSO, O. F.— El granuloma inmunitario de Garra y Baygorria como método para obtener antienerpos antitiroideos en el conejo. "An. Fac. Med. Montevideo", 46: 297; 1961.
28. PASEYRO, P.; NEGRIN, E.; MORATO MANARO, J. and GROSSO, O. F.— Antithyroid antibodies: their utilization in the investigation of antigenic thyroid substances in material obtained by cytologic aspiration. "J. Clin. Endocrinol. Metab.", 23: 387; 1963.
29. PIAGGIO BLANCO, R. A.; PASEYRO, P. y GROSSO, O. F.— El citograma tiroideo. Su interés clínico. "Arch. Urug. Med. Cir. Esp.", 32: 81; 1948.
30. PIAGGIO BLANCO, R. A. y PASEYRO, P.— Diagnóstico diferencial de las adenopatías crónicas del cuello con los nódulos cervicales de origen tiroideo, utilizando la técnica del citograma obtenido por punción. "Rev. Tubere. Uruguay", 17: 61; 1949.
31. RAWSON, R. W. and BENUA, R. S.— Modern physiologic concepts of thyroid cancer. "Cancer", 10: 819; 1957.
- ROBBINS, S. I.— Some new pathological concepts. "New England J. Med.", 242: 618; 1950.
- SKRABALO, Z.; CREPINKO, I.; GRGIC, Z. e HAUPTMANN, E.— Primjena aspiracione citodijagnostike kod bolesti stitujace. "Lij. vjes.", 83: 1035; 1961.
- SÖDERSTRÖM, N.— Puncture of goiters for aspiration biopsy. "Acta Medica Scandinavica", 144: 237; 1952.
35. SÖDERSTRÖM, N.— Identification of normal tissues and tumors by cytologic aspiration biopsy. "Acta Societatis Medicorum Upsaliensis", 63: 53; 1958.
36. SÖDERSTRÖM, N.— "Fine-Needle Aspiration Biopsy". Almqvist and Wiksell. Stockholm, 1966.
37. SUIFFET, W.; PASEYRO, P. y SCANDROGLIO, J. J.— Quistes paratiroideos. "Bol. Soc. Ch. Urug.", 34: 96; 1963.
38. TEMPKA, T.; ALEKSANDROWICZ, J. et TILL, M.— Le thyroïdogramme. "Saug.", 19: 336; 1948.
39. WELCH, J. W. and HELLWIG, C. A.— Needle biopsy of the thyroid gland: an evaluation. "J. International College Surgeons", 40: 483; 1963.
40. WITEBSKY, E.; ROSE, N. R. and SHULMAN, S.— Studies on organ specificity. The serological specificity of thyroid extracts. "J. Immunol.", 75: 269; 1955.
41. WITEBSKY, E.; ROSE, N. R. and SHULMAN, S.— Studies of normal and malignant tissue antigens. "Cancer Research", 16: 831; 1956.