

Artículo original

Enfermedad nodular tiroidea en personas con diagnóstico de acromegalia

Nodular thyroid disease in people diagnosed with acromegaly

Erick Robles Torres^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0379-4021>

Iván Andrés Carrasco Palomeque¹ <https://orcid.org/0000-0001-7541-7597>

Emma Dominguez Alonso¹ <https://orcid.org/0000-0002-2289-0345>

Lisette Leal Curi¹ <https://orcid.org/0000-0003-0170-4256>

Omaida F. Torres Herrera² <https://orcid.org/0000-0003-1438-8715>

Silvia Elena Turcios Tristá¹ <https://orcid.org/0000-0002-4900-4542>

¹Instituto de Endocrinología (INEN). La Habana, Cuba

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital General Docente “Julio Trigo López”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: erickrt@infomed.sld.cu

RESUMEN

La aparición de nódulos tiroideos en las personas con acromegalia es una consecuencia de la elevación crónica de la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1. Su naturaleza varía según la zona geográfica, suficiencia de yodo y antecedentes patológicos familiares, entre otros factores. No se han publicado estudios cubanos sobre la enfermedad nodular tiroidea en estas personas.

Objetivos: Describir las características clínicas, bioquímicas y ultrasonográficas de la glándula tiroidea, según la presencia o no de la enfermedad nodular tiroidea.

Métodos: Estudio observacional descriptivo, transversal, que incluyó 73 pacientes con acromegalia entre enero de 2003 y diciembre de 2017. Se estudiaron las variables: edad, sexo, color de la piel, antecedentes familiares de la enfermedad nodular tiroidea, niveles de la hormona de crecimiento, hormona estimulante del

tiroides, T₄ libre, anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea y contra la tiroglobulina, volumen tiroideo, patrón ecográfico nodular y estudio citológico.

Resultados: La enfermedad nodular tiroidea se presentó en el 75,3 % de los casos, con predominio del bocio multinodular. La edad al diagnóstico fue menor en los pacientes con la enfermedad ($43,53 \pm 9,67$), que en los que no la tenían ($49,33 \pm 6,96$ años) ($p = 0,02$). La hormona de crecimiento al diagnóstico de acromegalia, resultó menor en los pacientes con este padecimiento ($18,73 \pm 11,33 \mu\text{g/L}$ vs. $35,91 \pm 21,68 \mu\text{g/L}$; ($p = 0,00$). El volumen tiroideo mostró diferencias significativas entre ambos grupos ($14,2 \pm 4,5$ mL en los casos positivos de la enfermedad nodular tiroidea y $10,5 \pm 2,8$ mL en los casos negativos; $p = 0,002$), siendo el nódulo de baja sospecha de malignidad el más frecuente. El resto de las variables resultaron similares entre los pacientes con y sin la enfermedad. La citología se informó como benigna en el 75 % en los nódulos únicos, el 80 % de los bocios nodulares y el 90 % de los bocios multinodulares ($p = 0,51$).

Conclusiones: La enfermedad nodular tiroidea fue frecuente en los casos de acromegalia, y se asoció a la menor edad y los niveles inferiores de la hormona de crecimiento al diagnóstico. El bocio multinodular constituyó la forma clínica más frecuente y los parámetros hormonales y de autoinmunidad no se asociaron al tipo de la enfermedad nodular tiroidea.

Palabras clave: acromegalia; enfermedad nodular tiroidea; hormona de crecimiento; factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1.

ABSTRACT

The appearance of thyroid nodules in people with acromegaly is a consequence of chronic elevation of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor type 1 (IGF-1). Its nature varies according to the geographical area, the iodine sufficiency and family pathological history, among other factors. No Cuban studies on thyroid nodular disease (TND) in these people have been published.

Objectives: Describe some clinical characteristics, as well as biochemical and ultrasonographic ones related to the thyroid gland, according to the presence or not of TND, and to identify the possible association of clinical, biochemical, ultrasonographic and cytological factors with the different types of TND in patients with acromegaly.

Methods: A descriptive, cross-sectional observational study that included 73 patients with acromegaly between January 2003 and December 2017. The following variables were studied: age, sex, skin color, family history of TND, GH levels, thyroid stimulating hormone, free T₄, antibodies against thyroid peroxidase and thyroglobulin, thyroid volume, nodular ultrasound pattern and cytological study.

Results: TND occurred in 75.3 % of cases, with a predominance of multinodular goiter. The age at diagnosis time was lower in patients with TND (43.53 ± 9.67) than in those who did not have it (49.33 ± 6.96 years) ($p=0.02$). GH at diagnosis time of acromegaly was lower in patients with TND ($18.73 \pm 11.33 \mu\text{g/L}$ vs $35.91 \pm 21.68 \mu\text{g/L}$; ($p=0.00$). The thyroid volume showed significant differences between both groups ($14.2 \pm 4.5 \text{ mL}$ in positive cases of TND and $10.5 \pm 2.8 \text{ mL}$ in negative cases; $p=0.002$), being the most frequent the nodule with low suspicion of malignancy. The rest of the variables were similar between patients with and without TNDs. Cytology was reported as benign in 75% in single nodules, 80% of nodular goiters and 90% of multinodular goiters ($p=0.51$).

Conclusions: TND was frequent in cases of acromegaly, and was associated with lower age and lower GH levels at diagnosis time. Multinodular goiter was the most frequent clinical form and hormonal and autoimmunity parameters were not associated with the type of TND.

Keywords: acromegaly; nodular thyroid disease; growth hormone; insulin-like growth factor type 1.

Recibido: 28/09/2020

Aprobado: 04/04/2021

Introducción

La acromegalia es una enfermedad multisistémica cuya prevalencia se estima entre 2,8 y 13,7 por cada 100 000 habitantes.⁽¹⁾ Es un trastorno en el que existe una hipersecreción crónica de hormona de crecimiento (por sus siglas en inglés: GH), causada por un adenoma hipofisario, en la mayoría de los casos.⁽²⁾ El exceso de GH y por consiguiente del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (por sus siglas en inglés, IGF-1), producen organomegalia, alteraciones metabólicas, cardiovasculares y respiratorias, entre otras.⁽³⁾

Algunos estudios han demostrado un aumento de la mortalidad, dos a tres veces mayor en las personas con acromegalia. Se ha descrito una asociación entre esta enfermedad y la aparición de tumores benignos y malignos, siendo el carcinoma en general, la tercera causa de muerte en estos pacientes.^(4,5)

En el caso de la glándula tiroides, algunos autores plantean que las lesiones benignas como el bocio difuso y especialmente el multinodular, se presentan con frecuencia en esta enfermedad.⁽⁶⁾ La evaluación de los trastornos tiroideos en

personas con hipersecreción de GH, ha generado resultados diferentes, con prevalencias que oscilan entre el 25 y el 92 %.^(6,7,8) Este rango tan amplio parece estar relacionado con las distintas modalidades diagnósticas (palpación o ultrasonido), con diferencias étnicas o con la ingesta de yodo en el área que se estudia.⁽⁹⁾

La aparición de nódulos tiroideos en las personas con acromegalia podría ser consecuencia de la elevación crónica de los niveles de GH e IGF-1. En el caso del IGF-1, se sugiere que actúa mediante distintos mecanismos, tales como: el incremento en la proliferación celular, la angiogénesis, la linfangiogénesis, la movilidad celular y la disminución en la apoptosis.⁽¹⁰⁾ Los resultados de las investigaciones sobre la presencia de enfermedad tiroidea en las personas con acromegalia, muestran la influencia de diversos factores.^(11,12,13,14) Ejemplo de lo mencionado, es la asociación de los niveles de GH e IGF-1 al diagnóstico o durante el seguimiento de la acromegalia, con el aumento de tamaño del tiroides.⁽¹⁵⁾

Por otro lado, existen estudios que muestran una asociación entre la aparición de nódulos tiroideos y la duración de la acromegalia.^(3,8,16) Sin embargo, en ocasiones es muy difícil determinar el tiempo de exposición al exceso de GH, pues los síntomas suelen ser insidiosos, y el diagnóstico se realiza en muchos casos cuando han pasado varios años después del inicio de la enfermedad. Además, luego de la conducta terapéutica, no siempre se produce la remisión definitiva.⁽¹⁷⁾

De manera similar a la aparición del nódulo de tiroides, algunos autores plantean que el cáncer de esta glándula se presenta con mayor frecuencia en las personas con acromegalia que en el resto de la población. En algunas investigaciones epidemiológicas, el carcinoma tiroideo es una de las neoplasias que más se asocia a esta enfermedad.^(18,19) Previamente se pensaba que su prevalencia era baja, pero estudios más recientes han informado que ésta puede ser mayor.^(9,11,20,21,22,23,24) Un trabajo realizado en España, mostró una tasa de malignidad de 2,4 %, superior a la de la población general.⁽³⁾ Resultados similares describieron *Kurimoto* y otros,⁽²⁵⁾ quienes encontraron una prevalencia de carcinoma tiroideo en el 4,8 % de los pacientes estudiados, y *Rogozinsky* y otros,⁽⁹⁾ lo reportaron en el 11 %.

La incidencia de cáncer de tiroides se ha relacionado con la deficiencia de yodo, por lo que muchos autores recomiendan una evaluación más profunda y estudios en diferentes áreas geográficas.⁽²⁶⁾ En el caso específico de Cuba, se considera que es una nación con suficiencia de este nutriente.⁽²⁷⁾

Actualmente, con los avances en el tratamiento médico y el desarrollo de los procedimientos quirúrgicos y radioterapéuticos, la supervivencia de los pacientes con acromegalia evidencian una gran mejoría.⁽²⁸⁾ Por lo tanto, es posible que la aparición de tumores de lento crecimiento, en su evolución, pueda comprometer la calidad de vida de estos pacientes. El riesgo de cáncer, asociado a acromegalia, es un evento epidemiológico que se ha demostrado en los estudios antes mencionados, y aunque el cáncer de tiroides generalmente es poco agresivo, entre el 15 y el 25 % de los casos pueden sufrir una indiferenciación, con un empeoramiento del pronóstico.^(3,29)

El Instituto de Endocrinología (INEN), es el centro de referencia nacional para la atención de las enfermedades endocrinas, y en él se atiende un importante número de pacientes con diagnóstico confirmado de acromegalia. Las frecuencias de citologías tiroideas benignas y malignas son diversas en los estudios revisados^(16,24) con un amplio margen, debido a que pueden ser dependientes de la zona geográfica, la suficiencia de yodo y los antecedentes patológicos familiares. No se tiene conocimiento de estudios cubanos sobre la frecuencia y características de la ENT en estas personas. En el protocolo diagnóstico actual no está incluida la pesquisa ENT por ultrasonido; su indicación puede favorecer la atención integral de estos pacientes desde el punto de vista preventivo, diagnóstico y terapéutico.

La presente investigación pretende describir algunas características clínicas, así como bioquímicas y ultrasonográficas de la glándula tiroidea, según la presencia o no de ENT e identificar la posible asociación de los factores clínicos, bioquímicos, ultrasonográficos y citológicos, con los diferentes tipos de ENT en los pacientes con acromegalia.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal. Se estudiaron 73 pacientes con diagnóstico de acromegalia, atendidos en la consulta de Neuroendocrinología del INEN, en el período comprendido entre enero de 2003 y diciembre de 2017.

Criterios de inclusión:

-Pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico (según valores de prueba de tolerancia oral a la glucosa midiendo GH) de acromegalia, en el período antes mencionado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con antecedentes personales de enfermedad tiroidea, previa al diagnóstico de acromegalia.
- Pacientes cuyas historias clínicas no presenten todos los datos (clínicos, bioquímicos y/o ultrasonográficos) necesarios para la investigación.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de acromegalia, curados, sin datos ultrasonográficos del cuello, previos a la curación.

Procedimiento general

Se revisaron las historias clínicas archivadas en el departamento de Registros Médicos del INEN con el código 22.0, que corresponde al diagnóstico de acromegalia. De los expedientes de estas personas, se seleccionaron los que cumplían los criterios establecidos. A estos sujetos, en su seguimiento en consulta externa, se les explicaron los objetivos de la investigación y se les pidió su consentimiento informado por escrito; de la historia clínica de aquellos que aceptaron participar, se extrajeron los siguientes datos para una planilla confeccionada a propósito de esta investigación: sexo, color de la piel, edad al diagnóstico de la acromegalia, edad al diagnóstico y tipo de ENT (si la presentaba), antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, GH al diagnóstico de la acromegalia, TSH y T₄ libres al diagnóstico de la ENT (si la presentaba), autoanticuerpos contra la peroxidasa tiroidea y la tiroglobulina.

A los pacientes que en su historia clínica no constaba la realización de anticuerpos, se les indicó y se realizó en el laboratorio del INEN. Para definir el volumen tiroideo, así como, el número, tamaño y el patrón ultrasonográfico del nódulo o los nódulos (si presentaban), se le indicó ultrasonido de tiroides a los pacientes que no lo tenían realizado, en el Departamento de Imagenología del Hospital Clínico-Quirúrgico “Comandante Manuel Fajardo.” En los casos que tenían varios ultrasonidos de tiroides previos, se tomaron los datos de aquél que permitió la realización del diagnóstico de ENT.

A los pacientes con acromegalia, curados, se les tomaron los datos de la historia clínica, en la fase de la enfermedad activa. Se indicó además, una citología por aguja fina para estudio del nódulo tiroideo según el sistema de Bethesda,⁽³⁰⁾ a todos los sujetos que tenían nódulos con patrón ultrasonográfico de sospecha de malignidad [alta o intermedia (≥ 1 cm), con patrón de baja sospecha ($\geq 1,5$ cm), o muy baja sospecha (≥ 2 cm)], si no la tenían realizada, según recomendaciones de la Asociación Americana del Tiroides (ATA, por sus siglas en inglés).⁽³¹⁾

Los datos se registraron en una planilla elaborada por los investigadores para la recolección de los mismos. Las variables clínicas analizadas fueron: edad al diagnóstico de la ENT, edad al diagnóstico de la acromegalia, sexo, color de la piel, antecedentes familiares de enfermedad tiroidea; las variables bioquímicas: GH al diagnóstico de la acromegalia, TSH y T₄ libres al diagnóstico de la ENT, autoanticuerpos contra la peroxidasa tiroidea y la tiroglobulina; las variables ultrasonográficas: volumen tiroideo, tipo de ENT (según la cantidad de nódulos detectados por el ultrasonido de tiroides) y patrón ultrasonográfico del nódulo tiroideo, categorías de sospecha; y el estudio citológico del nódulo tiroideo según el sistema de Bethesda.⁽³⁰⁾

Análisis estadístico

Se determinaron distribuciones de frecuencia (números y porcentajes) de las variables cualitativas, y media y desviación estándar de las cuantitativas. Se llevaron a cabo tabulaciones cruzadas de la presencia (o no) de ENT con las variables: sexo, color de la piel, antecedentes familiares de ENT, autoanticuerpos contra la peroxidasa tiroidea humana, autoanticuerpos contra la tiroglobulina; utilizando la prueba Chi cuadrado para evaluar la significación estadística de la posible asociación. Se compararon los valores promedio de la edad y la GH al diagnóstico de la acromegalia, TSH y T₄ libre al diagnóstico de la ENT, y volumen tiroideo entre pacientes con y sin ENT; utilizando la prueba T de Student para muestras independientes.

En los pacientes con ENT, se llevaron a cabo tabulaciones cruzadas del tipo de ENT con las variables: sexo, color de la piel, antecedentes familiares de ENT, autoanticuerpos contra la peroxidasa tiroidea humana, autoanticuerpos contra la tiroglobulina, patrón ecográfico del nódulo y citología; utilizando la prueba Chi cuadrado para evaluar la significación estadística de la posible asociación.

Se compararon los valores promedio de la edad y la GH al diagnóstico de la acromegalia, edad, TSH y T₄ libre al diagnóstico de la ENT y volumen tiroideo entre tipos de ENT; utilizando la prueba de Análisis de Varianza de una vía (ANOVA). En todos los casos se consideró un nivel de significación estadística de 0,05.

Aspectos éticos

La investigación no puso en riesgo la vida de los pacientes. Se garantizó la confidencialidad y discreción de los datos obtenidos. Los resultados solo se emplearon con fines investigativos y científicos, previa autorización del comité de ética de la investigación. Los casos que resultaron positivos de ENT, llevaron y

mantienen seguimiento de este problema de salud en la consulta de Endocrinología.

Resultados

La frecuencia de enfermedad nodular tiroidea en los pacientes con diagnóstico de acromegalia se muestra en la figura. Del total de 73 pacientes incluidos en el estudio, 55 presentaron enfermedad nodular tiroidea, lo que representa el 75,3 % de los casos.

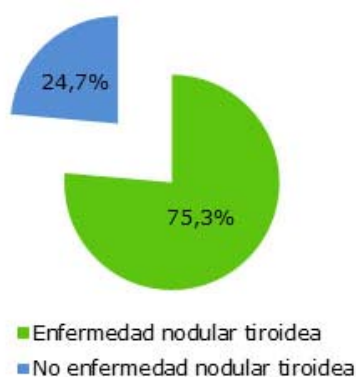


Fig. Frecuencia de enfermedad nodular tiroidea en pacientes con acromegalia.

En la tabla 1, se resumen las características generales de los pacientes estudiados, según la presencia de enfermedad nodular tiroidea. Puede apreciarse que la media de la edad al diagnóstico de acromegalia fue menor en los pacientes que presentaron esta enfermedad, que en los que no la tuvieron ($43,53 \pm 9,67$ vs. $49,33 \pm 6,96$ años), lo cual resultó estadísticamente significativo ($p = 0,02$). El sexo femenino fue el más frecuente en los dos grupos, con un 53,2 % en el primero y el 55,6 % en el segundo ($p = 0,84$). El color de la piel negro fue el más frecuente en los casos con enfermedad nodular tiroidea, representando el 43,6 %.

En el diagnóstico de la acromegalia, la GH presentó una media de $18,73 \pm 11,33$ $\mu\text{g/L}$ en el primer grupo y de $35,91 \pm 21,68$ $\mu\text{g/L}$ en el segundo. La ($p = 0,00$); la TSH ($p = 0,86$) y la T_4 libre ($p = 0,82$), resultaron similares para ambos grupos. El volumen tiroideo fue de $14,2 \pm 4,5$ mL en los casos con enfermedad nodular tiroidea y de $10,5 \pm 2,8$ mL en los que no la tenían; $p = 0,002$. Al analizar los anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea y contra la tiroglobulina, se encontró una mayor frecuencia de anticuerpos negativos en los dos grupos y para ambos tipos

de anticuerpos, sin que la diferencia en ambos casos resultara estadísticamente significativa.

Tabla 1. Características generales de los pacientes con acromegalia según la presencia de enfermedad nodular tiroidea

Variables	Con ENT (n=55)	Sin ENT (n=18)	Valor p
Edad al diagnóstico de acromegalia (años)	43,53±9,67	49,33±6,96	0,02
Sexo			0,84
Femenino	32 (53,2)	10 (55,6)	
Masculino	23 (41,8)	8 (44,4)	
Color de la piel			0,08
Blanco	16 (29,1)	4 (22,2)	
Negro	24 (43,6)	4 (22,2)	
Mestizo	15 (27,3)	10 (55,6)	
GH al diagnóstico (µg/L) *	18,73±11,33	35,91±21,68	< 0,0001
TSH al diagnóstico (mUI/L)	1,64±1,28	1,58±1,20	0,86
T ₄ libre al diagnóstico (pmol/L)	11,34±2,26	11,48±2,53	0,82
Volumen tiroideo (mL)	14,2±14,5	10,5,±2,8	< 0,0001
Anticuerpos anti-TPO			0,09
Positivos	13 (23,6)	1 (5,6)	
Negativos	42 (76,4)	17 (94,4)	
Anticuerpos anti-Tg			0,48
Positivos	10 (18,2)	2 (11,1)	
Negativos	45 (81,8)	16 (88,9)	

Prueba Chi cuadrado en las variables cualitativas.

Prueba T de Student para muestras independientes en las variables cuantitativas.

*Nadir de GH en la prueba de tolerancia a la glucosa para el diagnóstico de acromegalia.

Las características clínicas de los pacientes estudiados según el tipo de enfermedad nodular tiroidea se presentan en la tabla 2. Puede observarse que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la edad al diagnóstico de la acromegalia y los distintos tipos de ENT (nódulo único, bocio nodular o multinodular), con medias de $42,85 \pm 7,99$, $42,43 \pm 12,30$ y $44,39 \pm 9,18$ años, respectivamente ($p = 0,79$). El nódulo único y el bocio nodular resultaron más frecuentes en el sexo masculino, con 61,5 y 57,1 %, respectivamente, mientras que el 75 % de los casos con bocio multinodular fueron mujeres ($p=0,03$). La mayor parte de los pacientes con nódulo único y bocio multinodular, presentaron antecedentes patológicos familiares negativos de enfermedad tiroidea (76,9 % en el primero y 78,6 % en el segundo). Lo contrario ocurrió en aquellos con bocio nodular. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas ($p=0,04$).

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con acromegalia según el tipo de enfermedad nodular tiroidea

VARIABLES	Nódulo único (n=13)	Bocio nodular (n=14)	Bocio multinodular (n=28)	Valor p
Edad al diagnóstico de acromegalia (años)	42,85±7,99	42,43±12,30	44,39±9,18	0,79
Edad al diagnóstico de ENT (años)	46,15±7,70	42,93±11,89	46,25±8,80	0,54
Sexo				0,03
Femenino	5 (38,5)	6 (42,9)	21 (75,0)	
Masculino	8 (61,5)	8 (57,1)	7 (25,0)	
Color de la piel				0,77
Blanco	4 (30,8)	5 (35,7)	7 (25,0)	
Negro	5 (38,5)	7 (50,0)	12 (42,9)	
Mestizo	4 (30,8)	2 (14,3)	9 (32,1)	
APF de enfermedad tiroidea				0,04
Positivos	3 (23,1)	8 (57,1)	6 (24,1)	
Negativos	10 (76,9)	6 (42,9)	22 (78,6)	

Las variables cuantitativas se muestran en media ± DE y las cualitativas en n (%) APF: antecedentes patológicos familiares.

Prueba Chi cuadrado en las variables cualitativas.

Análisis de varianza de una vía en las variables cuantitativas.

Las características bioquímicas de estos pacientes, según el tipo de enfermedad nodular tiroidea, se observan en la tabla 3. La media de la GH al diagnóstico de acromegalia fue mayor en los casos con bocio nodular ($22,32 \pm 12,50 \mu\text{g/L}$), seguido por el nódulo único ($20,79 \pm 11,10 \mu\text{g/L}$), y el bocio multinodular ($15,98 \pm 10,49 \mu\text{g/L}$) $p=0,17$. La TSH y la T_4 libre al diagnóstico de acromegalia no mostraron diferencias entre los tres tipos de enfermedad nodular tiroidea. La mayoría de los pacientes de los tres grupos presentaron anticuerpos negativos, tanto los anti-TPO ($p=0,63$) como los anti-Tg ($p=0,37$). En el bocio multinodular (25 %). La presencia de anticuerpos positivos fue más frecuente que en el nódulo único (7,7) y en bocio nodular (14,3).

Tabla 3. Características bioquímicas de los pacientes con acromegalia según el tipo de enfermedad nodular tiroidea

VARIABLES	Nódulo único (n=13)	Bocio nodular (n=14)	Bocio multinodular (n=28)	Valor p
GH al diagnóstico ($\mu\text{g/L}$)*	20,79±11,10	22,32±12,50	15,98±10,49	0,17
TSH al diagnóstico (mUI/L)	1,71±1,04	1,39±0,73	1,73±1,59	0,70
T_4 libre al diagnóstico (pmol/L)	11,72±2,49	11,84±2,15	10,90±2,21	0,36

Anticuerpos anti-TPO (UI/L)				0,63
Positivos	2 (15,4)	3 (21,4)	8 (28,6)	
Negativos	11 (84,6)	11 (78,6)	20 (71,4)	
Anticuerpos anti-Tg (UI/L)				0,37
Positivos	1 (7,7)	2 (14,3)	7 (25,0)	
Negativos	12 (92,3)	12 (85,7)	21 (75,0)	

Las variables cualitativas se muestran en n (%) y las cuantitativas en media \pm DE.

*Nadir de GH en la prueba de tolerancia a la glucosa para el diagnóstico de acromegalia.

Prueba Chi cuadrado en las variables cualitativas.

Análisis de varianza de una vía en las variables cuantitativas.

La tabla 4, presenta las características ecográficas de la enfermedad tiroidea en la serie estudiada, y en ella se aprecia que la media del volumen tiroideo fue mayor en el bocio multinodular ($14,8 \pm 4,11$ mL) en comparación al nódulo único y bocio nodular, sin que resultase con significación estadística ($p = 0,5$). En cuanto al patrón ecográfico ninguno de los nódulos evaluados se informó con características para considerarlo de alta sospecha. En el nódulo único predominaron los benignos y de baja sospecha con un 38,5 % cada uno. Este último patrón se presentó con mayor frecuencia en el bocio nodular y multinodular (50 % y 64,2 %, respectivamente).

Tabla 4. Características ecográficas de la enfermedad nodular tiroidea en los pacientes con acromegalia

Variables	Nódulo único (n=13)	Bocio nodular (n=14)	Bocio multinodular (n=28)	Valor p
Volumen tiroideo (mL)	14,4 \pm 5,08	13,05 \pm 3,65	14,8 \pm 4,11	0,5
Patrón ecográfico del nódulo				0,53
Sospecha intermedia	1 (7,6)	2 (14,3)	1 (3,6)	
Baja sospecha	5 (38,5)	7 (50,0)	18 (64,2)	
Muy baja sospecha	2 (15,4)	2 (14,3)	5 (17,9)	
Benigno	5 (38,5)	3 (21,4)	4 (14,3)	

Análisis de varianza de una vía para el volumen tiroideo, que se muestra en media \pm DE

Prueba Chi cuadrado para el patrón ecográfico, que se muestra en n (%)

En cuanto a los resultados de la citología por aguja fina realizados en los nódulos que tenían esta indicación, predominó en todos los grupos la categoría II del sistema de Bethesda (Benigna), con el 75 % en los nódulos únicos, el 80 % en el bocio nodular y el 90 % en el bocio multinodular ($p = 0,51$).

Discusión

En el presente trabajo, la enfermedad nodular tiroidea fue un hallazgo muy común, conforme lo descrito en otras investigaciones, con reportes de frecuencias entre el 54 % y el 77,6 % de los casos.^(3,9,20,32,33)

Los pacientes con enfermedad nodular tiroidea en esta serie mostraron una media de edad al diagnóstico de la acromegalia significativamente menor que los que no presentaban nódulos. Esto contrasta con lo publicado en un trabajo realizado en Turquía, donde se reporta una edad al diagnóstico mayor en el grupo con enfermedad nodular, pero esta diferencia no mostró significación estadística.⁽¹⁵⁾ La explicación a este hallazgo podría estar relacionada con un mayor tiempo de evolución del tumor hipofisario en los pacientes que comienzan su enfermedad a menor edad, aunque en este trabajo no se analizó esa variable, por lo imprecisa que podría ser, teniendo en cuenta que se trata de un padecimiento de lenta progresión, en el que usualmente se hace el diagnóstico varios años después del inicio de la enfermedad.

El sexo femenino fue el que se presentó con mayor frecuencia en los pacientes con y sin nódulos del tiroides, lo que concuerda con lo descrito por *Wolinski* y otros,⁽³²⁾ que demostró un predominio de las mujeres con lesiones tiroideas (84,6 %), frente a los hombres (67,9 %). Sin embargo, hay otros que no coinciden en este tema, y plantean que la enfermedad nodular tiroidea en la acromegalia tiene una prevalencia similar en mujeres y en hombres, en contraste con la alta prevalencia del sexo femenino en la población general.^(6,30) En cuanto al color de la piel, el que predominó en el grupo de enfermedad nodular fue el negro. En la literatura revisada no se encontraron referencias relacionadas con la etnia o el color de la piel.

La evidencia que existe sobre la asociación entre los niveles de GH y la presencia de nódulos tiroideos es contradictoria. Mientras algunos autores muestran esta relación con la enfermedad nodular,⁽⁸⁾ otros no lo hacen.⁽³⁴⁾ *Reverter* y otros,⁽³⁾ no encontraron diferencias de las concentraciones de GH al diagnóstico entre los pacientes con un ultrasonido normal y los que presentaban nódulos del tiroides. En el estudio de *Dogan* y otros,⁽¹⁵⁾ no hubo diferencias entre el tamaño del tiroides de los sujetos controlados de la acromegalia y no controlados. Sin embargo, se observó una disminución del volumen al descender la GH y el IGF-1 después del tratamiento. Por lo tanto, se asume, que el volumen depende de los niveles de GH e IGF-1, pero la formación de nódulos obedece más a la duración de la enfermedad.

Los pacientes con acromegalia activa presentan niveles bajos de TSH plasmática y una disminución en su variación diurna. Aunque los niveles de tiroxina usualmente se mantienen dentro de los valores de referencia, se describe un aumento en la conversión de T₄ en T₃ a nivel hipofisario, que probablemente induce la supresión central de la TSH. También se invocan otros mecanismos como la disminución en la secreción de leptina y/o un aumento en la producción de la somatostatina como una respuesta normal al exceso de GH.⁽³⁵⁾ En los casos de esta serie, la media de TSH al diagnóstico se encontraba en el rango de la normalidad, al igual que la T₄, aunque esta última estaba más cercana al límite inferior.

El volumen tiroideo en los pacientes de esta investigación mostró diferencias significativas entre los casos con y sin enfermedad nodular. De hecho, la media del volumen para ambos grupos es muy superior a la reportada por *Turcios* y otros,⁽³⁶⁾ cuya media fue de $6,6 \pm 0,26$ mL, en el único estudio sobre volumen tiroideo en la población general cubana que hemos encontrado, realizado en la misma área geográfica, con personas que tienen una ingesta de yodo similar a los casos de esta investigación. Dicho resultado coincide con lo hallado por otros autores, que informan una media del volumen en los casos con acromegalia superior a la de los grupos control.^(19,32)

La autoinmunidad no parece tener un papel importante para la aparición de nódulos en estos pacientes, pues aunque los que tenían enfermedad nodular tuvieron mayor porcentaje de positividad, los anticuerpos negativos contra la peroxidasa tiroidea y contra la tiroglobulina predominaron en ambos grupos, lo que concuerda con otros estudios.^(6,15) Algunas publicaciones, como la de *Manavela* y otros,⁽³⁷⁾ obtuvieron una positividad del 25 % en los anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea, que plantean es superior a la prevalencia en la población general. En nuestro caso, no se encontraron publicaciones cubanas sobre la frecuencia de anticuerpos a nivel poblacional que permitiera compararla con estos resultados.

La enfermedad nodular tiroidea más frecuente en el presente trabajo fue el bocio multinodular, seguido del bocio nodular y el nódulo único, lo que concuerda con lo publicado por de *Melo* y otros,⁽³³⁾ que observaron la presencia de bocio multinodular en el 32,5 % de sus casos.

Lo más llamativo de las características clínicas, según el tipo de enfermedad nodular, es que las mujeres representaron el mayor por ciento de los casos con bocio multinodular, mientras que los hombres predominaron en los grupos de los

nódulos únicos y el bocio nodular. Es posible que el sexo femenino predisponga a la aparición de un mayor número de nódulos. Tanto en los casos con nódulo único como con bocio multinodular prevalecieron los que no tenían antecedentes patológicos familiares de enfermedad tiroidea, por lo cual parece que el factor genético tampoco tiene mucho peso en el desarrollo de estas alteraciones estructurales de la glándula.

Dentro de las características bioquímicas de los pacientes no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros para cada tipo de enfermedad nodular, similar a lo reportado por otros autores.^(3,16)

El estudio ultrasonográfico de los pacientes mostró un volumen tiroideo discretamente mayor en pacientes con bocio multinodular, sin significación estadística, y el predominio del patrón ecográfico de baja sospecha en todos los tipos de enfermedad nodular. No hubo ningún caso con patrón de alta sospecha, lo que contrasta con lo descrito por *Reverter* y otros,⁽³⁾ que informaron un patrón sospechoso de malignidad en el 5 % de sus casos.

La exposición durante largo tiempo a niveles elevados de GH e IFG1 puede contribuir a la aparición de complicaciones en diferentes órganos, en particular la glándula tiroidea y el colon. Estas hormonas se relacionan con la regulación de la proliferación celular y crecimiento anormal, apoptosis y angiogénesis que puede contribuir a la aparición de nuevos tumores y a la progresión del cáncer.⁽¹⁴⁾

Los reportes de cáncer de tiroides en personas con acromegalia varían según las diferentes series realizadas. *Gasper* y otros,⁽⁶⁾ señalan la presencia de malignidad tiroidea en 1,2 % de los casos, mientras que *Dadgelen* y otros,⁽²⁰⁾ describieron en su estudio hasta un 10,6 % de enfermedad tiroidea maligna. Aunque algunos estudios,^(18,32,38,39) reportan mayores tasas de cáncer de tiroides en comparación con los reportes descritos anteriormente,^(6,20,21,33) existen investigaciones que sugieren que el riesgo de cáncer de tiroides en estos pacientes podría no ser clínicamente significativo.^(16,40) En la actualidad, se señala que la tasa de enfermedad maligna del tiroides no es superior entre personas con diagnóstico de acromegalia en comparación con la población general.⁽⁴¹⁾

En nuestra serie, a pesar que 55 casos tenían enfermedad nodular tiroidea, no todos cumplían con los requisitos para realizar la CAF de tiroides, por lo que se realizó a un total de 19 pacientes según criterios de la ATA, no encontrándose la presencia de malignidad. Sin embargo, llama la atención la presencia de categoría

III de Bethesda en 2 pacientes con nódulo único y bocio nodular respectivamente que recibirán el seguimiento correspondiente según protocolos de la institución.

El cáncer de tiroides se reporta como el tipo de cáncer más frecuente en acromegálicos según diferentes estudios,^(42,43) por lo que su búsqueda activa debe constituir una herramienta de protocolización en los servicios que atienden a estos pacientes. Por tanto, anualmente y en el diagnóstico, debe realizarse palpación tiroidea y ecografía si se detectan alteraciones o existen factores de riesgo para cáncer de tiroides, tal como recomiendan las guías internacionales para la población general.^(39,44,45)

Este es un estudio transversal en el que se tomaron los datos de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de acromegalia, por lo que se desconocen los cambios evolutivos de la enfermedad nodular tiroidea en cada paciente. En otro sentido, como el US de tiroides no constituye un examen de rutina para los pacientes con acromegalia, si no existe lesión palpable. Ello puede constituir una limitación en la determinación de la frecuencia, por el subregistro de casos al momento del diagnóstico o en aquellos casos curados de la enfermedad. Asimismo, el grupo de comparación en nuestro estudio fue menor que aquel con enfermedad nodular tiroidea, aunque ello se tuvo en cuenta en el momento de interpretación de los resultados. No existió disponibilidad de medición de IGF-1 en nuestro medio.

Se concluye que la enfermedad nodular tiroidea es frecuente en pacientes con acromegalia y en particular se asocia a casos con menor edad y los menores niveles de GH al diagnóstico. El bocio multinodular es la ENT más frecuente en éstos pacientes, sobre todo en el sexo femenino y en los casos sin antecedentes patológicos familiares de esta afección. En nuestro estudio, los parámetros hormonales y de autoinmunidad tiroidea no se asocian al tipo de enfermedad nodular, mientras que la mayoría de las citologías resultan benignas en los diferentes tipos de enfermedad nodular tiroidea.

Referencias bibliográficas

1. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass J, Karavitaki N: Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary* 2017;20:4-9.

2. Vilar L, Vilar C, Lyra R, Naves L: Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary* 2017;20:22-32.
3. Reverter J, Fajardo C, Resmini E, Salinas I, Mora M, Llatjós M, *et al.* Benign and Malignant Thyroid Disease in Acromegaly. *Plos One*. 2014;9(8):1-6.
4. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, *et al.* Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1509-17.
5. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004;25:102-52.
6. Gasperi M, Martino E, Manetti L, Arosio M, Porretti S, Faglia G, *et al.* Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(3):240-5.
7. Kasagi K, Shimatsu A, Miyamoto S, Misaki T, Sakahara H, Konishi J. Goiter associated with acromegaly: sonographic and scintigraphic findings of the thyroid gland. *Thyroid*. 1999;9(8):791-6.
8. Cheung N, Boyages S. The thyroid gland in acromegaly: an ultrasonographic study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46(5):545-9.
9. Rogozinsky A, Furioso A, Glikman P, Junco M, Laudi R, Reyes A. Thyroid nodules in acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2012;56(5):300-4.
10. Tramontano D, Cushing G, Moses A, Ingbar S. Insulin-like growth factor-I stimulates the growth of rat thyroid cells in culture and synergizes the stimulation of DNA synthesis induced by TSH and Graves' IgG. *Endocrinology*. 1986;119:940-2.
11. Aydin K, Aydin C, Dagdelen S, Tezel G, Erbas T. Genetic Alterations in Differentiated Thyroid Cancer Patients with Acromegaly. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124:198-202.
12. Kim H, Lee J, Park M, Cho J, Yoon J, Kim S, *et al.* Tumorigenesis of papillary thyroid cancer is not BRAF-dependent in patients with acromegaly. *PLoS One*. 2014;9:e110241. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110241>

13. Mian C, Ceccato F, Barollo S, Watutantrige-Fernando S, Albiger N, Regazzo D, *et al.* AHR over-expression in papillary thyroid carcinoma: clinical and molecular assessments in a series of Italian acromegalic patients with a long-term follow-up. PLoS One. 2014;9:e101560. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101560>
14. Tirosh A, Shimon I. Complications of acromegaly: thyroid and colon. Pituitary 2017;20(1):70-75.
15. Dogan S, Atmaca A, Dagdelen S, Erbas B, Erbas T. Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients. Endocrine. 2014;45:114-21.
16. Gadelha M, Kasuki L, Lim D, Fleseriu M. Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update Endocrine Reviews. 2019;40(1):268-332.
17. Wolinsky K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Nodular Goiter and Thyroid Cancer in Acromegaly. Plos One. 2014;9(2):1-7.
18. Dal J, Leisner M, Hermansen K, Farkas D, Bengtsen M, Kistorp C, *et al.* Cancer incidence in patients with acromegaly: a cohort study and meta-analysis of the literature. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(6):2182-8.
19. Orme S, McNally R, Cartwright R, Belchetz P. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(8):2730-4.
20. Dos Santos M, Nascimento G, Nascimento A, Carvalho V, Lopes M, Montenegro R, *et al.* Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case-control study. Pituitary. 2013;16:109-14.
21. Dagdelen S, Cinar N, Erbas T. Increased thyroid cancer risk in acromegaly. Pituitary. 2014;17(4):299-306.
22. Jung CK, Little MP, Lubin JH: The increase in thyroid cancer incidence during the last 4 decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99: 276-85.

23. Katznelson L, Laws E, Melmed S, Molitch M, Murad M, Utz A, Wass J. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM*. 2014;99(11):3933-51.
24. Boguszewski C, Ayuk J. Management of endocrine disease: acromegaly and cancer: an old debate revisited. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(4):147-56.
25. Kurimoto M, Fukuda I, Hizuka N, Takano K. The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly at a single institute. *Endocr J*. 2008;55(1):67-71.
26. Leenhardt L, Grosclaude P, Chérié-Challine L. Increased incidence of thyroid carcinoma in France: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid* 2004;14(12):1056-60.
27. Terry B. Consideraciones epidemiológicas de los desórdenes por deficiencia de yodo, criterios de evaluación y control. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 2008[acceso:19/01/2018];46(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156130032008000300010&lng=es&nrm=iso&tlng=es
28. Jallad R, Bronstein M. The place of medical treatment of acromegaly: current status and perspectives. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:1001-15.
29. Shaha A. Recurrent differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2012;18:600-3.
30. Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty G, Mandel S, Nikiforov Y, *et al*. American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
31. Cibas E, Ali S. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2009;9(11):1159-65.
32. Wolinski K, Stangierski A, Gurgul E, Bromińska B, Czarnywojtek A, Lodyga M, *et al*. Thyroid lesions in patients with acromegaly – case-control study and update to the meta-analysis. *Endokrynol Pol*. 2017;68(1):2-6.

33. de Melo H, Balarini G, Lugarinho L, Sieiro P, Aquino S, Vaisman M, *et al.* Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly-Experience of a Brazilian center. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(9):685-90.
34. Herrmann B, Baumann H, Janssen O, Gorges R, Schmid K, Mann K. Impact of disease activity on thyroid diseases in patients with acromegaly: basal evaluation and follow-up. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004;112(5):225-30.
35. Roelfsema F, Biermasz N, Frolich M, Veldhuis J, Romijn J. Diminished and irregular thyrotropin secretion with preserved diurnal rhythm in patients with active acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):1945-50.
36. Turcios S, Lence-Anta J, Santana J, Pereda C, Velasco M, Chappe M. Thyroid Volume and Its Relation to Anthropometric Measures in a Healthy Cuban Population. *Eur Thyroid J.* 2015;4(1):55-61.
37. Manavela M, Vigovich C, Dilewicz K, Juri A, Miechi L, Fernandez V, *et al.* Thyroid autoimmune disorders in patients with acromegaly. *Pituitary* 2015;18(6):912-5.
38. Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CM, Pinedo AC, *et al.* Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary.* 2016;19(4):448-57.
39. Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller B, Boguszewski C, *et al.* A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(4). DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz096>
40. Lai N, Garg D, Heaney A, Bergsneider M, Leung A. No benefit of dedicated thyroid nodule screening in patients with acromegaly. *Endocr Pract.* 2020;26(1):16-21.
41. Fleseriu M, Biller B, Freda P, Gadelha M, Giustina A, Katznelson L, *et al.* A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary.* 2021;24(1):1-13
42. Ruchala M, Wolinski K. Health-Related Complications of acromegaly—risk of malignant neoplasms. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:268. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00268>

43. Gullu B, Celik O, Gazioglu N, Kadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary*. 2010;13(3):242-8.
44. Bernabeu I, Aller J, Álvarez C, Fajardo C, Gálvez A, Guillín C, *et al*. Criterios para el diagnóstico y el control postcirugía de la acromegalia, y el cribado y el manejo de sus comorbilidades: recomendaciones de expertos. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(5):297-305.
45. de Pablos P, Venegas E, Álvarez C, Fajardo C, de Miguel P, González N. Diagnosis, treatment and follow-up of patients with acromegaly in a clinical practice setting in Spain: the ACROPRACTIS program Delphi survey. *Pituitary*. 2020;23(2):129-39.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses que impidan la publicación del presente artículo.

Contribución de los autores

Erick Robles Torres: Investigador principal. Concepción, diseño del estudio, búsqueda bibliográfica, revisión de la literatura y redacción del manuscrito.

Iván Andrés Carrasco Palomeque: Recolección de los datos, búsqueda bibliográfica y revisión de la literatura.

Lisette Leal Curí: Revisión de la literatura y revisión crítica del manuscrito.

Emma Domínguez Alonso: Análisis de los datos y diseño del estudio.

Omaida F. Torres Herrera: Revisión de la literatura y revisión crítica del manuscrito.

Silvia E. Turcios Tristá: Revisión de la literatura y revisión crítica del manuscrito.