



**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA**

**CARCINOMA TIROIDEO EN CANINOS: CASUÍSTICA EN EL HOSPITAL DE
PEQUEÑOS ANIMALES DE FACULTAD DE VETERINARIA (2005-2014)**

Por

Daniela RODRÍGUEZ VÍCTORA

TESIS DE GRADO presentada como uno de
los requisitos para obtener el título de Doctor
en Ciencias Veterinarias
Orientación: Medicina Veterinaria

MODALIDAD: Estudio de caso clínico

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2015**

PÁGINA DE APROBACIÓN

TESIS DE GRADO aprobada por:

Presidente de mesa:

Dr. Gabriel Semiglia

Segundo miembro (Tutor):

Dra. Paula Pessina

Tercer miembro:

Dr. Pedro Martino

Cuarto miembro (co-Tutor):

Dr. Enrique Cueto

Fecha:

Autor:

Daniela Rodríguez

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco en primer lugar a mi familia, sobre todo a mi madre por el apoyo durante toda mi vida. A mis amigos por estar siempre, en particular a mis amigas-colegas.

A mi tutora Dra. Paula Pessina por la paciencia y la ayuda en la realización de esta tesis y a mi co-tutor Dr. Enrique Cueto por el apoyo en la tesis y en mi formación como profesional.

A la Dra. Cecilia Amaral por su colaboración.

Al personal de biblioteca por la buena disposición de siempre.

Esta tesis está dedicada a mi padre.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
PAGINA DE APROBACIÓN.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
LISTA DE TALBAS Y FIGURAS.....	6
ABREVIATURAS.....	7
1. RESUMEN.....	8
2. SUMMARY.....	9
3. INTRODUCCIÓN.....	10
4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	12
4.1. RECORDATORIO ANATOMO- FISIOLÓGICO DE LA TIROIDES.	12
4.2. CARCINOMA DE TIROIDES.....	14
4.2.1. Epidemiología.....	14
4.2.2. Clasificación tumoral.....	15
4.2.3. Etiología.....	17
4.2.4. Diagnóstico.....	19
4.2.5. Tratamiento.....	22
4.2.5.1. Tratamiento quirúrgico.....	22
4.2.5.2. Tratamiento médico.....	24
4.2.6. Pronóstico.....	26
5. OBJETIVOS.....	27
6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	28
7. RESULTADOS.....	30
7.1. Estudio de casos clínicos.....	30
7.1.1. Tratamiento.....	32
7.1.2. Evolución y sobrevida.....	33
8. DISCUSIÓN.....	37

8.1. Protocolo para el diagnóstico y tratamiento del carcinoma tiroideo...	37
9. CONCLUSIÓN.....	41
10. BIBLIOGRAFÍA.....	42
11. ANEXO.....	46

LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Clasificación clínica de los tumores tiroideos caninos.....	21
Tabla 2. Estadificación clínica de tumores tiroideos caninos.....	21
Tabla 3. Número de caninos con tumor tiroideo diagnosticados en el Hospital de Facultad de Veterinaria por año (2005-2014).....	30
Tabla 4. Presentación de signos clínicos.....	31
Tabla 5. Valores séricos de T4 y TSH.....	31
Tabla 6. Clasificación tumoral y número de pacientes afectados.....	32
Tabla 7. Casos de carcinoma tiroideo (2005-2014).....	36

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Ubicación anatómica de la tiroides.....	12
Figura 2. Sección histopatológica de una glándula tiroides canina sana....	13
Figura 3 Aspecto microscópico del carcinoma folicular(a) y papilar (b).....	16
Figura 4. Carcinoma folicular (a), sólido-folicular (b), anaplásico (c) y de células C (d) en el canino.....	17
Figura 5. Tiroidectomía intracapsular.....	23
Figura 6. Distribución del tumor tiroideo por edad.....	30
Figura 7. Clasificación tumoral y distribución de los tumores tiroideos.....	32
Figura 8. Clasificación y distribución de los carcinomas tiroideos.....	32
Figura 9. Hemitiroidectomía canina.....	34

ABREVIATURAS

AKT1: proteinkinasa

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

COX: Ciclooxygenasa

DIT: Diyodotirosina

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico

H-ras: Harvey rat sarcoma oncogen

IHC: inmunohistoquímica

K-ras: Kirsten rat sarcoma oncogen

MIT: Monoyodotirosina

NEM: Neoplasia endócrina múltiple

NIS: Simportador o transportador de yodo

n-ras: neuroblastoma ras

PAAF: Punción, aspiración por aguja fina

PAX-8: "Paired box 8"

PDPK-1: fosfatidilinositol dependiente proteinkinasa-1

PI3K/Akt: fosfatidilinositol 3 kinasa activation

PI3KCA: fosfatidilinositol 3 kinasa, catalytic alpha

p53: gen supresor tumoral

ret: receptor tirosinkinasa oncogen

rT3: triyodotirosina reversa

TPO: Tiroperoxidasa

TRH: Hormona liberadora de tirotrópina

trk: receptor tropomyosinkinasa

TSH: Hormona estimulante de la tiroides

TSH-R: receptor de la TSH

TTF1: Factor de transcripción tiroideo-1

T3: Triyodotironina

T4: Tiroxina

VEGFR: Receptor de factor de crecimiento del endotelio vascular

1. RESUMEN

Los tumores tiroideos tienen una baja incidencia en caninos en relación con otras neoplasias, pero son la neoplasia endocrina más común en ellos. Más del 90% de los tumores tiroideos son carcinomas. Debido a su crecimiento rápido son fácilmente detectados en la región ventral del cuello y los pacientes pueden presentar signos relacionados a la compresión de la masa sobre estructuras anatómicas adyacentes. La presencia de tejido tiroideo ectópico puede desarrollar neoplasias alejadas de la glándula tiroidea propiamente dicha. Dependiendo de las características macro y microscópicas del tumor, el tratamiento de elección es la resección quirúrgica que puede ser asociado a otras terapias como la quimioterapia. Estudios recientes sobre marcadores genéticos y blancos terapéuticos nos presentan nuevas alternativas para tratamiento del cáncer tiroideo.

En este estudio se presentan 11 pacientes diagnosticados con cáncer de tiroides en el Hospital de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria en el periodo de 2005-2014. Con el objetivo de unificar criterios en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma tiroideo, se compara la presentación de cada caso en la primera consulta y su abordaje posterior a través de exámenes colaterales y el tratamiento instaurado en cada uno de ellos. A su vez se presentan con detalle 2 casos por su inusual evolución. Ambos con una sobrevida mayor a la descrita en la bibliografía luego de la cirugía, uno de ellos continúa su tratamiento con quimioterapia y bloqueadores genéticos y el otro continúa con vida sin tratamiento alguno.

2. SUMMARY

Thyroid tumors have a low incidence in dogs compared to other tumors, but they are the most common endocrine neoplasms. Over 90% of thyroid tumors are carcinomas. Due to its rapid growth, they are easily detected in the ventral neck region and patients may have clinical signs related to compression of adjacent anatomical structures. The presence of ectopic thyroid tissue may develop thyroid neoplasms away the gland itself. Depending on the macro and microscopic features of the tumor, treatment of choice is surgical resection that could be associated with other therapies such as chemotherapy. Recent studies on genetic markers and therapeutic targets give us new alternatives for thyroid cancer treatment.

We present in this study 11 patients diagnosed with thyroid cancer at the Small Animal Hospital, Faculty of Veterinary Medicine in the period 2005-2014. With the aim of unifying criteria in the diagnosis and treatment of thyroid carcinoma, we compared the presentation of each case in the first consultation and subsequent approach throughout collateral studies and treatment established in each of them. In turn, two cases are presented in detail for its unusual evolution. Both with higher survival after surgery to that described in the literature, one of them continues to chemotherapy and genetic blockers and the other one continues alive without any treatment at all.

3. INTRODUCCIÓN

Los tumores de tiroides en caninos son poco frecuentes, con una incidencia entre 1,1% y 3,4% de todas las neoplasias (Bichar, 1981; Harari y col., 1986). Sin embargo, tienen una gran implicancia en endocrinología ya que es la neoplasia maligna más común del sistema endócrino (Barber, 2007). Más del 90% de los tumores tiroideos detectados en la clínica son carcinomas (Feldman y Nelson, 2007). Estos son fácilmente detectados por los propietarios y/o el veterinario actuante, suelen ser invasivos, de gran tamaño y de crecimiento rápido (Mooney, 1998; Withrow y MacEwen, 2001). En caninos, los carcinomas tiroideos suelen ser unilaterales y la mayoría de los pacientes se presentan clínicamente como eutiroideos (Liptak, 2007).

La edad media de presentación de los tumores es de 9 años con un rango entre 5 y 18 años. Las razas predispuestas son los Bóxer, Beagle y Golden retriever, y a diferencia de los humanos, no hay predisposición de sexo (Brodey, 1968; Leav, 1976; Birchard, 1981; Carver, 1995). Los signos clínicos están asociados con el espacio que ocupa la masa en ventral del cuello y la compresión de otras estructuras de la región como tráquea y esófago, provocando tos, disnea, disfagia y/o disfonía.

La aparición de metástasis se detecta en el 40%-60% de los casos en la primera consulta y está altamente relacionada con el tamaño de la neoplasia (Leav y col., 1976, Tuohy y col., 2012). El tratamiento del carcinoma tiroideo canino dependerá del tamaño, de la movilidad y del grado de invasión tumoral, así como también de la presencia o ausencia de metástasis (Tuohy y col., 2012). El tratamiento quirúrgico es el procedimiento de elección en el caso de carcinomas móviles, sin la presencia de metástasis. Frente a un tumor fijo e invasivo, la resección completa es más difícil y puede incluir la extracción parcial de otros órganos vitales de la región, como laringe, tráquea, etc. (Feldman y Nelson, 2007). Se debe tener en cuenta que durante la tiroidectomía bilateral, también se extraen las glándulas paratiroides, por lo que algunos autores sugieren preservar el tejido paratiroideo o reimplantarlo buscando mantener la homeostasis del calcio (Tuohy y col., 2012). En otros casos se asocia la cirugía con radioterapia o quimioterapia, ya sea antes y/o después de la misma (Liptak, 2007). Este tratamiento no aumentaría la sobrevida de los pacientes pero de todas maneras, se recomienda para disminuir la probabilidad de recidivas (Tuohy y col., 2012). La respuesta a la quimioterapia como tratamiento único es muy pobre, pero su uso como adyuvante luego de la tiroidectomía sí parece aumentar la sobrevida (Campos, 2014). Debido a los pocos estudios y a los resultados tan ambiguos en el uso de la quimioterapia, es necesaria la investigación de otras terapias como blancos genéticos y terapias dirigidas. La búsqueda de marcadores genéticos, objetivos terapéuticos y la optimización del tratamiento del carcinoma tiroideo en caninos, aún es escasa en medicina veterinaria.

El propósito de esta tesis es contribuir al conocimiento del carcinoma tiroideo en caninos, estudiar su presentación clínica, herramientas diagnósticas y posibles tratamientos. Se realizará un estudio comparativo de los casos clínicos atendidos en facultad de veterinaria y se evaluará la sobrevida de estos pacientes.

4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

El término tiroides proviene del griego “thyreos” que significa escudo, debido a que en el hombre y el cerdo la glándula presenta un lóbulo mediano, relativamente grande con forma piramidal, que cubre a la tráquea hasta la entrada del tórax (Dyce y col., 1991).

4.1. RECORDATORIO ANATOMO-FISIOLÓGICO DE LA TROIDES

La glándula tiroides está ubicada en la región ventral del cuello, dorsolateral a la tráquea y caudal a la laringe. En el perro está compuesta por dos lóbulos separados, no conectados por un istmo como sucede en otras especies (Dyce, 1991; Barber, 2007).

La glándula se encuentra recubierta de tejido conectivo que se inserta en los tejidos vecinos. Es de color rojo ladrillo y en el perro es de textura lisa. El tamaño de la glándula tiroides es variable, en perros adultos el tamaño promedio es de 6 cm x 1.5 cm x 0,5 cm. Es difícil de palpar en caninos sanos (Dyce y col., 1991). Cada lóbulo se asocia con 2 lóbulos de la glándula paratiroides, uno interno y otro externo a la capsula tiroidea (Slatter, 2006). Es posible la existencia de tejido tiroideo accesorio a lo largo de la tráquea cervical y en ocasiones es arrastrado hacia el tórax con el descenso del corazón durante el desarrollo embrionario (Dyce y col., 1991). La glándula tiroides es una glándula de secreción interna muy vascularizada. La vascularización se realiza a través de la arteria tiroidea craneal que nace en la carótida común y por la arteria tiroidea caudal que proviene de la arteria subclavia (García Sacristán, 1995). En el perro estos dos vasos están conectados por una anastomosis sustancial a lo largo del margen dorsal. El drenaje venoso se cumple hacia la vena yugular interna. La inervación está dada por fibras simpáticas a través de los ganglios cervicales y fibras parasimpáticas por las ramas laríngeas del nervio vago. La denervación influye muy poco en la función secretora.

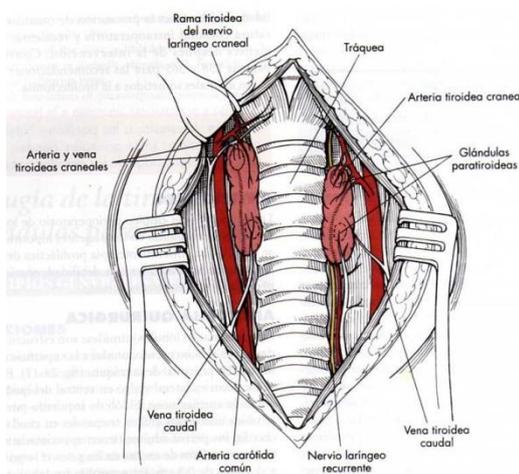


Figura 1. Ubicación anatómica de la tiroides (Fossum, 2004)

La unidad funcional de la glándula tiroides es el folículo, formado por las células foliculares que componen la mayor parte del parénquima y la cavidad folicular que está llena de líquido folicular denominado coloide (García Sacristán, 1995). Las hormonas tiroideas que intervienen en el metabolismo y crecimiento son producidas por las células foliculares, se almacenan en el coloide y luego se desdoblán para formar los productos finales que se liberan al torrente

sanguíneo. Una pequeña porción del parénquima está ocupada por las células parafoliculares o células C, que secretan calcitonina, la que participa en el metabolismo del calcio y fósforo (García Sacristán, 1995).

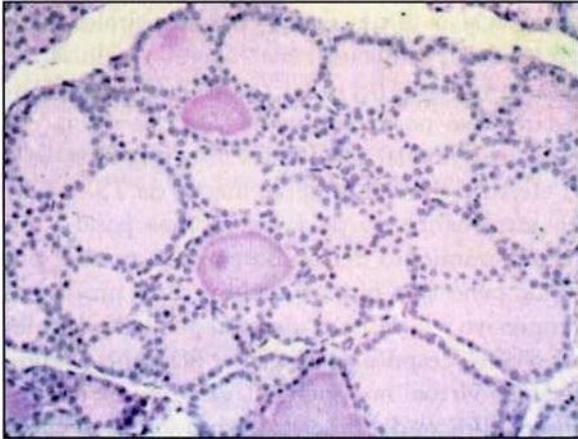


Figura 2. Sección histopatológica de una glándula tiroidea canina sana (Mooney, 2012).

4.1.1. METABOLISMO HORMONAL

La síntesis hormonal depende de la disponibilidad de yodo en la dieta. Este ingresa a la célula folicular en forma de yoduro y es oxidado por la enzima tiroperoxidasa (TPO) para poder unirse a la tiroglobulina. El transporte de yodo está regulado por la propia glándula y la TSH es determinante en su ingreso a la célula (García Sacristán, 1995). La tiroglobulina es sintetizada específicamente por las células foliculares, transportada y almacenada en la cavidad folicular donde por medio de la peroxidasa tiroidea, se va a unir con el yodo formando de esta manera la monoyodotirosina (MIT) y la diyodotirosina (DIT). La tiroperoxidasa también participa en la fase de acoplamiento de las moléculas MIT y DIT para la producción de las hormonas tiroideas. La unión de dos moléculas de DIT da como resultado la formación de tiroxina o T4 y una molécula de MIT unida a una molécula de DIT forman la triyodotironina o T3 (García Sacristán, 1995). El principal producto de la tiroides es la T4. La T3, hormona con mayor actividad a nivel de las células blanco, se produce mayormente a nivel periférico a partir de la desyodación del anillo externo de la T4, que actúa como prohormona. Las hormonas liberadas al torrente sanguíneo viajan en un gran porcentaje ligadas a proteínas, principalmente globulinas (Ettinger, 2007). Esta unión actúa como amortiguador frente a cambios bruscos en la función de la glándula y evita la filtración glomerular y la posterior excreción urinaria. La T4 tiene mayor afinidad por las proteínas transportadoras que la T3. El pequeño porcentaje de hormona libre es la que actúa sobre los tejidos y ejerce el feedback sobre la hipófisis, por lo tanto la hormona libre es la que cumple la función tiroidea. Las hormonas tiroideas son metabolizadas en el riñón, el hígado y músculo esquelético, por lo que la

excreción en orina y heces es muy pequeña. Luego de la metabolización el yodo es reutilizado. Cuando es necesario disminuir la actividad hormonal, la T4 se desyoda en su anillo interno formando la T3 reversa (rT3), que es un metabolito inactivo (García Sacristán, 1995).

4.1.2. REGULACIÓN

La regulación principal se cumple a través del eje hipotálamo- hipófisis- tiroides. El hipotálamo libera la TRH (hormona liberadora de tirotropina) que estimula en la hipófisis la secreción de la TSH (hormona estimuladora de la tiroides o tirotropina) que es la principal reguladora de la función tiroidea. La síntesis de T3 y T4 en la tiroides producen un feedback negativo sobre la hipófisis. Otros factores inhibitorios a nivel del hipotálamo son la dopamina y la somatostatina así como también el cortisol y la hormona de crecimiento que disminuyen la secreción de TSH. La TSH tiene efecto estimulante sobre la síntesis de hormonas tiroideas, ya que participa en todos los pasos biosintéticos (captación de yodo, síntesis de tiroglobulina, yodación y acoplamiento) además de estimular la liberación de T3 y T4 hacia la circulación sistémica (García Sacristán, 1995).

La principal acción de las hormonas tiroideas es aumentar el consumo de oxígeno por parte los tejidos y así aumentar el metabolismo basal. Tienen un efecto anabólico sobre el metabolismo proteico, afectan el metabolismo lipídico (efecto lipolítico, estimulan la β -oxidación de los ácidos grasos lo que contribuye a su efecto termogénico) y el de los hidratos de carbono (estimulan la absorción intestinal de glucosa, estimulan la glucogenolisis y la gluconeogénesis hepática) (Slatter, 2006). Otro efecto importante es sobre el crecimiento y desarrollo corporal a partir de la acción directa de la T3 sobre los condrocitos epifisarios de los huesos y también sobre el músculo esquelético. Además tienen una importante influencia en el desarrollo del sistema nervioso y en la capacidad de respuesta a los estímulos (García Sacristán, 1995).

4.2. CARCINOMA TIROIDEO EN CANINOS

Las patologías de la glándula tiroides son variadas, tanto en su etiopatogenia, como en su severidad, pronóstico y tratamientos. La endocrinopatía tiroidea diagnosticada con mayor frecuencia en el perro, es el hipotiroidismo y en segundo lugar el carcinoma tiroideo (Slatter, 2006).

4.2.1. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia y la importancia clínica de los tumores tiroideos varía ampliamente según la especie (Barber, 2007).

En caninos los tumores tiroideos son los tumores endócrinos más comunes, sin embargo su presentación es rara, con una incidencia entre 1,1% y 3,4% de todas las neoplasias (Bichar, 1981; Harari y col., 1986). A pesar de su baja

incidencia, tienen gran trascendencia ya que más del 90% de las neoplasias tiroideas detectadas clínicamente en caninos son malignas (Feldman y Nelson, 2007). En los animales domésticos, a diferencia de lo que ocurre en el humano, no se evidencia predisposición de sexo (Brodey, 1968; Leav, 1976; Birchard, 1981; Carver, 1995). El riesgo de presentar un carcinoma tiroideo aumenta con la edad, siendo la media de 9 años con un rango de 5 a 18 años. Las razas predispuesta al carcinoma son los Bóxer, Beagles y Golden retriever (Brodey, 1968; Leav, 1976; Birchard, 1981; Carver, 1995). Recientemente un estudio realizado por Wucherer y Wilke (2010) determinó que los Siberian Huskies también tienen un alto riesgo de desarrollar carcinoma tiroideo.

4.2.2. CLASIFICACIÓN TUMORAL

Se han reportado casos tanto de tumores benignos (adenomas) como malignos (carcinomas). Con el uso de la ultrasonografía se han podido detectar un mayor número de tumores de forma incidental, incapaces de ser palpados. A la histopatología un 40% de estos tumores son adenomas y un 60% carcinomas (Feldman y Nelson, 2007).

La mayoría de los adenomas son el resultado de hallazgos incidentales de la necropsia. Estos no producen signos clínicos ya que suelen ser móviles, no invasivos y de pequeño tamaño, aunque se han observado adenomas de más de 6 cm de diámetro (Brodey y Kelly, 1968; Leav y col., 1976). Tienen forma ovoide y generalmente involucran solo un lóbulo tiroideo.

Por otra parte, más del 90% de los tumores tiroideos hallados en la clínica son carcinomas (Birchard, 1981; Feldman y Nelson, 2007) y se caracterizan por ser de gran tamaño, multinodulares, fijos, invasivos, de crecimiento rápido y están muy vascularizados. Invaden estructuras adyacentes como esófago, tráquea, laringe, músculos cervicales y grandes vasos. Por estas características los carcinomas pueden producir manifestaciones clínicas y son fácilmente detectados por los propietarios y el veterinario actuante (Mooney, 1998; Withrow y MacEwen, 2001).

Los carcinomas suelen ser unilaterales, afectando en igual proporción el lóbulo izquierdo como el derecho, y aproximadamente el 40% son bilaterales (Brodey y Kelly, 1968; Von Sandersleben, 1974; Leav y col., 1976; Tuohy y col., 2012). En caninos 2/3 de los tumores tiroideos se originan del epitelio folicular y se clasifican en diferenciados e indiferenciados o anaplásicos (Brodey y Kelly, 1968; Leav y col., 1976; Harari y col., 1986; Klein y col., 1995; Campos, 2014).

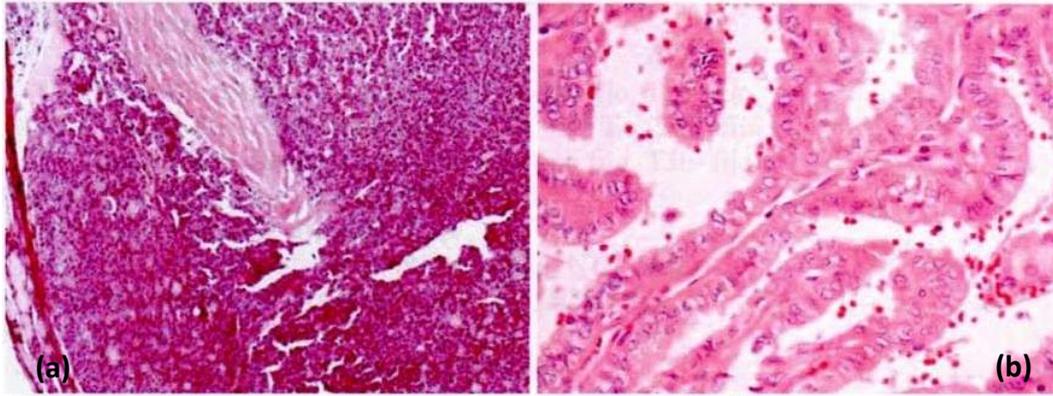


Figura 3. Aspecto microscópico del carcinoma folicular(a) y papilar (b). Tomado de Aspectos Histopatológicos de cáncer diferenciado de tiroides (Cano Valdez, 2009)

Los diferenciados son sub-clasificados como foliculares, compactos-foliculares, compactos (sólidos) y papilares (Barber, 2007; Feldman y Nelson, 2007). En su mayoría los carcinomas tiroideos en caninos son bien o moderadamente diferenciados compactos-foliculares (Feldman y Nelson, 2007). Los tumores diferenciados se caracterizan por conservar las funciones propias de la glándula, como la captación de yodo, y su pronóstico no es tan grave como en los tumores indiferenciados que son muy agresivos, no concentran el yodo y producen metástasis temprana (Pisarev y Juvenal, 2010). No obstante, 1/3 de los tumores tiroideos pueden desarrollarse a partir de las células parafoliculares, dando lugar a los carcinomas medulares (Campos, 2014). Estos podrían estar sub-diagnosticados ya que a la histopatología son similares a los carcinomas foliculares compactos. Los carcinomas medulares están bien encapsulados y producen menos metástasis a distancia, y se diferencian de los carcinomas foliculares por inmunohistoquímica, utilizando como marcador la calcitonina, específica de los de origen medular (Carver y col., 1995; Campos, 2014).

Pueden presentarse también tumores tiroideos de origen mesenquimal, que se clasifican en benignos y malignos. Dentro de los malignos se presentan los fibrosarcomas, osteosarcomas y condrosarcomas (Von Sandersleben, 1974). Los sarcomas son raros en el perro, los que aparecen en el cuello se cree que provienen de otras estructuras y no de la glándula tiroidea (Barber, 2007).

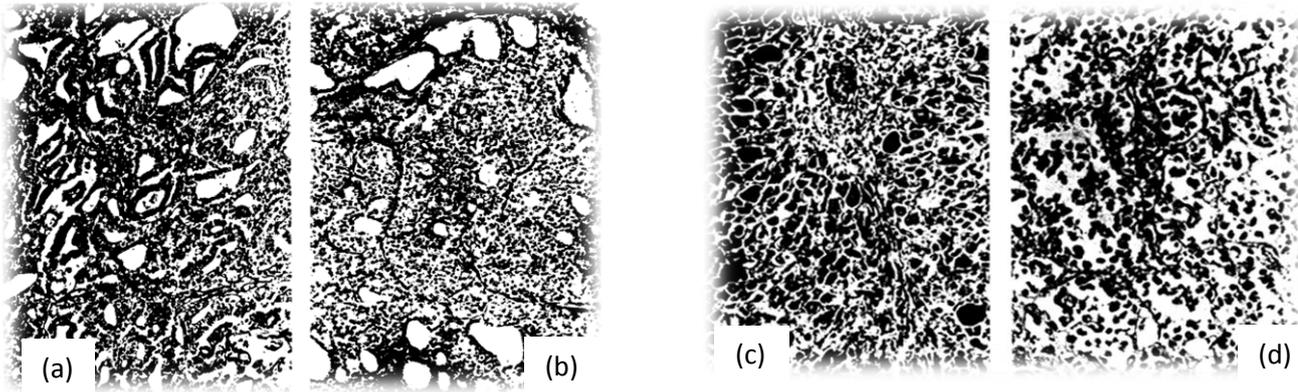


Figura 4. Carcinoma folicular (a), sólido-folicular (b), anaplásico (c) y de células C (d) en el canino (Von Sandersleben, 1974)

Los carcinomas tiroideos se pueden presentar como una masa única o pueden formar parte del síndrome de neoplasia endócrina múltiple (NEM), principalmente los carcinomas medulares (Barber, 2007). Este síndrome está bien definido en humanos, donde se clasifican cuatro patrones familiares (Mooney y Peterson, 2012);

- 1) NEM1 Carcinoma medular, paratiroides, páncreas, hiperplasia o neoplasia de pituitaria.
- 2) NEM2a Carcinoma medular, feocromocitoma e hiperparatiroidismo.
- 3) NEM2b Carcinoma medular, feocromocitoma y neuroma de mucosa múltiple.
- 4) NEM2 junto a amiloidosis liquenoide cutánea.

En el genoma humano, el cromosoma 10 es el responsable de este síndrome, donde se ubica el protooncogen *ret*. En los perros, aunque todavía está en estudio, se manifiestan tumores en diferentes órganos endócrinos simultáneos, pero se habla de problemas múltiples coincidentes (Feldman y Nelson, 2007).

4.2.3. ETIOLOGÍA

La mayoría de los autores concuerdan que la etiología exacta de los tumores tiroideos en caninos es desconocida (Barber, 2007; Feldman y Nelson, 2007). Existen varias teorías sobre la misma pero no han sido estudiadas en profundidad:

- a) *Deficiencia o exceso de yodo*; los niveles de yodo en la dieta varían según la región geográfica. En zonas con elevados niveles de yodo se ha demostrado una mayor incidencia de cáncer tiroideo en humanos, particularmente carcinoma papilar (Verschueren y Goslings, 1992). Por otra parte, la deficiencia de yodo en la dieta o el exceso de plantas crucíferas, que bloquean la absorción del yodo, pueden aumentar los niveles de la TSH

estimulando el desarrollo de neoplasias tiroideas, sobretodo tumores foliculares. En caninos no se ha podido aceptar ni descartar esta tendencia (Barber, 2007; Feldman y Nelson, 2007).

- b) *Hipersecreción crónica de TSH*; en los perros, la afinidad y la concentración de receptores a la TSH, así como la respuesta a la misma son similares tanto en el tejido normal como en el tejido tumoral. En este mismo sentido Pessina y col., (2011) demostraron que la expresión del ARNm del receptor de TSH (TSH-R) es similar en tejido tiroideo sano y carcinomatoso. Esto sugiere que la TSH puede actuar como factor estimulante de crecimiento del tumor tiroideo (Verschueren y col., 1992).
- c) *Radiación ionizante*; se ha demostrado que la exposición del cuello a radiación está asociado con el desarrollo de carcinoma tiroideo. Las perdidas nucleares de radioisótopos de yodo en el ambiente son causa de neoplasia tiroidea en humanos a largo plazo (Robbins y Schneider, 2000). En caninos también se ha demostrado la irradiación como causa de cáncer tiroideo (Verschueren, 1992).
- d) *Hipotiroidismo*; en un estudio realizado en un grupo de perros de raza Beagle, el 50% de los animales hipotiroideos presentaban tumores, sobretodo carcinoma, mientras que en los animales clínicamente eutiroideos se desarrollaron principalmente adenomas (Barber, 2007).
- e) *Anormalidades génicas y expresión de oncogenes*; como en la mayoría de las neoplasias, las mutaciones génicas llevan a la transformación en nuestro caso de los tirocitos en adenomas y carcinomas. La activación del oncogen *gsp* o TSH-R en la célula folicular tiroidea se asocia a un aumento en el crecimiento y la función. Las mutaciones de los oncogenes de la familia *ras* (*k-ras*, *n-ras* y *h-ras*), se han observado en los tumores tiroideos humanos con baja prevalencia en carcinomas, reportándose en la mayoría de los casos (60%) el *k-ras* asociado al desarrollo de adenomas foliculares (Suarez y col., 1990; Campos, 2014). En caninos, estos marcadores también de baja prevalencia en carcinomas, podrían tener un rol importante en la tumorigénesis de la tiroides. Sin embargo, la ausencia de mutación en los aminoácidos de estos marcadores, demuestra que las mutaciones más comunes encontradas en el cáncer tiroideo en humanos, son raras en caninos y no son tan importantes en la patogénesis del carcinoma tiroideo (Campos, 2014). Los carcinomas foliculares se relacionan con la inhibición del oncogen supresor *p53* y los carcinomas papilares surgen de las mutaciones en los oncogenes *ret* y *trk*. La inhibición del gen supresor tumoral *p53* no es común en los tumores tiroideos diferenciados (adenomas o carcinomas foliculares o papilares), pero se ha detectado en los carcinomas anaplásicos o indiferenciados (Ito y col., 1992). Por lo tanto, la ausencia del oncogen *p53* facilitaría la progresión de un tumor benigno a uno maligno o de un carcinoma diferenciado a un carcinoma anaplásico. Esto se conoce como “desvío anaplásico tardío” en el cual un carcinoma papilar crónico, de crecimiento lento comienza a crecer de forma súbita

transformándose en un carcinoma anaplásico. Este “desvío anaplásico tardío” no ha sido bien estudiado en perros pero se tiene en cuenta en los casos que presentan una masa tiroidea pequeña que luego comienza a expandirse de forma rápida (Feldman y Nelson, 2007). Según Campos (2014), el gen supresor p53 no juega un rol importante en la tumorigénesis de la glándula tiroidea canina. Una alternativa para la elección de marcadores genéticos se basa en la señalización de pasajes que se activan en el carcinoma tiroideo canino. Se ha demostrado un incremento en la expresión de ARNm de VEGFR-1, VEGFR-2, PDPK-1, AKT1 Y AKT2 en carcinomas foliculares y de VEGFR-1, EGFR y PIK3CA en carcinomas medulares, lo que demuestra que estos tumores provienen de mecanismos moleculares diferentes (Campos, 2014). Además, este aumento del ARNm de estos marcadores involucra al pasaje PI3K/Akt en la patogénesis del carcinoma y sugiere que este pasaje es activado. Se ha demostrado la activación del PI3K/Akt en otras líneas celulares como linfoma, hemangiosarcoma, carcinoma mamario, mastocitoma y glioma (Campos, 2014).

4.2.4. DIAGNÓSTICO

El *motivo de consulta* generalmente es la presencia de una masa en ventral de cuello, con un tiempo de evolución de entre 1 y 2 meses, aunque algunos estudios mencionan procesos de 1 y 2 años (Carver, 1995; Barber, 2007; Feldman y Nelson, 2007; Wucherer, 2010).

Generalmente los *signos clínicos* se asocian con el espacio que ocupa la masa y la compresión de otras estructuras de la región como tráquea y esófago. Los pacientes se presentan con tos, disnea, disfagia y/o disfonía (Barber, 2007). Pueden presentar signos inespecíficos como anorexia, vómitos, pérdida de peso, letargia, etc. (Feldman y Nelson, 2007).

En condiciones normales es difícil la palpación de la tiroides y debería formar parte de la evaluación clínica de rutina. Ante la presencia de los signos antes mencionados es importante realizar una completa semiología de la región cervical (Barber, 2007).

Desde el punto de vista hormonal, la mayoría de los animales con carcinoma de tiroides son eutiroides ya que los tumores en caninos suelen ser afuncionales (Liptak, 2007). En un estudio realizado por Harari (1986) el 29% de los casos presentaron bajos niveles hormonales pero solo uno de ellos presentó signos clínicos de hipotiroidismo. En este mismo estudio ningún caso presentó niveles hormonales altos. En otro estudio 40% de los casos resultaron eutiroides, otro 40% hipotiroides y el 20% hipertiroideos. Ninguno de estos animales presentó signos clínicos asociados a la alteración hormonal (Tuohy y col., 2012).

Imagenología en el diagnóstico del carcinoma de tiroides

La ultrasonografía generalmente nos permite diferenciar los tumores tiroideos de otras masas. La apariencia de los carcinomas es variable. Pueden tener límites bien definidos y estar encapsulados, o tener escasa marginación e invadir estructuras cercanas. El parénquima tiroideo se muestra hipoecoico y heterogéneo comparado con el tejido tiroideo normal (Feldman y Nelson, 2007). Además de realizar ecografía y radiografía de la región cervical, es importante evaluar el abdomen y tórax para determinar la presencia de metástasis.

En el caso de ser posible, la *gammagrafía* con yodo (I^{131} y I^{123}) o Tecnecio Tc99m pertecnato ($Tc^{99m}O_4^-$) es muy útil para localizar tejido tiroideo normal o tumoral y facilita la determinación del grado de invasión y metástasis. El yodo radioactivo es concentrado por la tiroides y se une a los residuos de tirosina de la tiroglobulina. El pertecnato se concentra en la tiroides pero no se une a la tiroglobulina ni es almacenado por la glándula, por lo que su vida media es más corta. Es de menor costo y la calidad de imagen es igual o superior a la obtenida con yodo radiactivo (Slatter, 2006). Se utiliza cuando no es posible realizar una punción o biopsia. Hay que tener en cuenta que se realiza bajo anestesia general. Si bien la absorción del radioisótopo no se correlaciona con la histopatología del tumor, sí predice el grado de invasión capsular. Una imagen poco circunscripta y heterogénea indica una importante invasión capsular (Barber, 2007).

La *Punción por aguja fina* y la biopsia son claves en el diagnóstico. Debido a que los carcinomas están muy vascularizados, el uso de la aspiración con aguja fina para citología, puede producir una escasa exfoliación de células tumorales y hemodilución (Barber, 2007). Por esta razón algunos autores sugieren la aspiración guiada por ultrasonografía para reducir el riesgo de hemorragias y obtener una muestra de mejor calidad (Feldman y Nelson, 2007). Cuando la biopsia es posible, la IHC es una técnica sencilla para confirmar el tipo celular del carcinoma tiroideo (Campos, 2014).

Presencia de metástasis y diagnóstico diferencial

La aparición de metástasis se detecta en el 40%-60% de los casos en la primera consulta (Harari y col., 1986; Withrow y MacEwen, 2001). En el momento de la necropsia más del 80% de los animales con carcinoma presentan metástasis (Bordey y Kelly, 1968). Principalmente se manifiesta en pulmones, en segundo lugar en ganglios linfáticos regionales (retrofaríngeos y cervicales) y en el hígado. También pueden verse afectados la yugular, corazón, riñón, glándula adrenal, cerebro entre otros (Barber, 2007).

El tamaño del tumor estaría altamente relacionado con la presencia de metástasis. Los perros con tumores de volumen por debajo de 21 cm^3 tienen

un riesgo significativamente menor de presentar metástasis (Leav y col., 1976; Tuohy y col., 2012).

Los tumores tiroideos se deben diferenciar de otras masas en la región del cuello como abscesos, granulomas, mucocele salival y otros tumores (Ettinger y Feldman, 2007). Los carcinomas de células escamosas de tonsilas también producen metástasis en linfonódulos cervicales (Barber, 2007).

En el diagnóstico del carcinoma tiroideo además del patrón celular, es importante determinar la invasión capsular y su vascularidad para determinar su grado de malignidad.

Clasificación clínica de los tumores tiroideos caninos:

T: tumor primario	
To: Sin evidencia de tumor (enfermedad residual microscópica)	
T1: Tumor <2 cm de diámetro máximo	-T1a: no fijo -T1b: fijo
T2: Tumor 2-5 cm diámetro máximo	-T2a: no fijo -T2b: fijo
T3: Tumor >5 cm de diámetro máximo	-T3a: no fijo -T3b: fijo
N: Ganglios linfático regionales (RLN)*	
N0: sin evidencia de afección RLN	
N1: RLN ipsilateral afectado	-N1a no fijo -N1b: fijo
N2: RLN bilateral afectado	-N2a: no fijo -N2b: fijo
M: Metástasis a distancia	
M0: Sin evidencia de metástasis a distancia	
M1: Metastasis a distancia	

Tabla 1 (Extraído de Barber 2007) Owen LN (ed): TNM Classification of tumors in domestic's animals. Geneva, Switzerland, World Health Organization; 1980.

*RLN: Ganglios linfáticos regionales

Estadificación clínica de tumores tiroideos caninos:

Grupo de estadio	T	N	M
I	T1a,b	N0	M0
II	T0 T1a,b T2a,b	N1	M0
III	T3	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N1b o N2b	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 2 (Extraído de Barber 2007) Owen LN (ed): TNM Classification of tumors in domestics animals. Geneva, Switzerland, World Health Organization; 1980.

4.2.5. TRATAMIENTO

Como en casi todos los tumores sólidos, el tratamiento de elección es la resección quirúrgica. Para los adenomas la cirugía puede ser curativa si se logra la resección completa (Barber, 2007).

El tratamiento del carcinoma tiroideo canino incluye cirugía, radioterapia, terapia nuclear y quimioterapia. La elección del mismo dependerá del tamaño, de la movilidad, de la irrigación y del grado de invasión tumoral, así como también de la presencia o no de metástasis (Tuohy y col., 2012).

4.2.5.1. Tratamiento Quirúrgico

4.2.5.1.1. Consideraciones prequirúrgicas

Como se mencionó anteriormente, en los animales hipotiroideos el metabolismo se ve reducido, por lo tanto tendremos que considerar el uso de dosis anestésicas menores, una mayor probabilidad de hemorragia intraoperatoria (disminución de la actividad del factor VIII de la coagulación) y un retardo en la cicatrización. Por lo tanto, es importante estabilizar la función tiroidea previamente a la cirugía. Está indicado el uso de levotiroxina cada 12 horas durante un mínimo de 2 semanas (Fossum, 2004). Por otra parte, en los animales hipertiroideos el metabolismo está aumentado por lo que pueden presentar taquicardia, arritmia y aumento de la funcionalidad renal (Slatter, 2006). En estos casos se administra metimazol 2 a 3 semanas antes. Si no se tolera el metimazol, se puede administrar propanolol para reducir la frecuencia cardíaca y se suspende 24 a 48 horas antes de la intervención (Fossum, 2004).

La cirugía está contraindicada si el paciente presenta metástasis, la masa es muy grande, está adherida invadiendo estructuras adyacentes y si está muy vascularizada. En tumores operables y sin metástasis, la tiroidectomía logra un control local a largo plazo y reduce la incidencia de metástasis (Klein y col., 1995; Feldman y Nelson, 2007).

4.2.5.1.2 Técnica quirúrgica

La *tiroidectomía* puede ser realizada mediante un abordaje intracapsular o extracapsular. El acceso extracapsular se utiliza en los perros con tumores tiroideos malignos. Los accesos intracapsular y extracapsular modificado se describieron para la tiroidectomía en felinos y permiten conservar las glándulas paratiroides externas (Fossum, 2004; Slatter, 2006). Con el paciente en decúbito dorsal se realiza una incisión en la zona cervical medio-ventral, desde la laringe hasta la entrada de tórax. Es importante identificar el nervio laríngeo recurrente, la vena yugular y la carótida (Slatter, 2006; Barber, 2007). Si es necesario se divulsionan y separan los músculos esternohioideo y esternotiroideo y se exponen los lóbulos glandulares identificando la arteria tiroidea anterior que se debe ligar. También se recomienda ligar los vasos

tiroideos caudales. Se extrae la masa (tiroides y paratiroides), y se identifican y remueven los ganglios linfáticos cervicales anormales. Se sutura el tejido subcutáneo y piel. Se recomienda realizar un vendaje ligero alrededor del cuello para reducir el sangrado y la inflamación (Fossum, 2004).

Cuando se presentan masas tiroideas bilaterales, se recomienda conservar al menos una de las glándulas paratiroides para mantener la homeostasis del calcio (Barber, 2007). Esto no siempre es posible ya que la glándula puede estar incorporada al tumor. En algunos casos se intenta reimplantar la paratiroides en el músculo esternohioideo o esternotiroideo (Tuohy y col., 2012). El tejido paratiroideo puede ser capaz de revascularizarse y volver a su funcionamiento normal (Fossum, 2004). De esta manera evitamos las complicaciones relacionadas con el hipoparatiroidismo como la hipocalcemia, principal complicación de la tiroidectomía bilateral (Fossum, 2004).

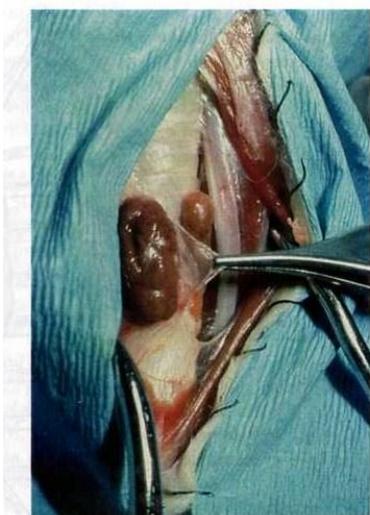


Figura 5. Tiroidectomía intracapsular: incisión caudoventral de la cápsula tiroidea que se extiende hacia craneal en una región avascular (Fossum, 2004)

En la tiroidectomía intracapsular se incide la cápsula y se extrae el lóbulo tiroideo, manteniendo la irrigación a la paratiroides. Esto tiene como complicación un alto índice de recidiva debido al crecimiento de tejido adherido a la cápsula (Mooney y Peterson, 2012).

Otras complicaciones posoperatorias incluyen, hemorragia, parálisis laríngea, megaesófago, afecciones de las vías aéreas altas y complicaciones de una posible traqueotomía (Mitchell y col., 1979).

4.2.5.1.3. Control postoperatorio

El control pre y postoperatorio de la concentración sérica del calcio es decisiva, sobre todo si se trata de masas bilaterales en las que es posible extraer o dañar las glándulas paratiroides. Se recomienda determinar la calcemia al menos una vez al día por 5 a 7 días, período en que se puede manifestar la hipocalcemia. Según la bibliografía, la bioquímica sola no es suficiente para instaurar un tratamiento en caso de hipocalcemia, siendo necesaria la

presencia de signos clínicos como anorexia, vocalización, irritabilidad, temblores musculares, tetania y convulsiones (Mooney y Peterson, 2012). Si hay algún indicio de hipoparatiroidismo e hipocalcemia se debe administrar vitamina D y calcio (Feldman y Nelson, 2007). Se utiliza gluconato de calcio al 10% intravenoso lento y luego subcutáneo cada 6 u 8 horas dosis endovenosa diluida en suero fisiológico al mismo volumen. Se suspende cuando se alcanza una calcemia mayor a 8 mg/dL. Luego se pasa a tratamiento oral. Se hacen controles una vez por semana y se regula la dosis de calcio. A veces el tratamiento con vitamina D₃ puede ser de por vida (Fossum, 2004).

El hipotiroidismo es poco común luego de la tiroidectomía pero puede ocurrir en menos del 10% de casos. La concentración sérica de T4 debe valorarse inicialmente por 1 a 3 semanas luego de la cirugía y dependiendo de la sintomatología se realiza la suplementación hormonal adecuada.

La evaluación histopatológica es de importancia para establecer el plan terapéutico de seguimiento. Como se mencionó anteriormente en el caso de un adenoma, la cirugía puede ser curativa y se recomiendan realizar perfil tiroideo y ecografía cervical a los 6 y 12 meses. En el caso de un carcinoma con bordes libres de células tumorales, se realizan examen físico completo, radiografía de tórax, ecografía cervical y abdominal y perfil tiroideo cada 3 o 6 meses. Si el diagnóstico patológico es de carcinoma con bordes “sucios” (células neoplásicas en el borde del campo quirúrgico) se recomienda el tratamiento con radio y/o quimioterapia (Feldman y Nelson, 2007).

4.2.5.2. Tratamiento médico

La utilización de *radioterapia o quimioterapia* luego de un adecuado control local de la masa, se recomienda cuando los tumores son mayores de 5 cm de diámetro, están muy vascularizados, son muy invasivos, son bilaterales o no se logra la escisión completa (Liptak, 2007). Este tratamiento no aumentaría la sobrevivencia de los pacientes pero de todas maneras, se recomienda para disminuir la probabilidad de recidivas (Tuohy u col., 2012).

Algunos estudios marcan que los tumores tiroideos son relativamente resistentes a la radiación, pero se ha demostrado que es de ayuda en el control local de aquellas masas que no se logra su extirpación completa (Brearley y col., 1999; Theon y col., 2000; Pack y col., 2001). Este concepto puede deberse a que la respuesta máxima se logra entre 8 y 22 meses después de terminado el tratamiento (Theon y col., 2000).

El rol de la quimioterapia utilizada contra los tumores tiroideos ha sido poco estudiada (Barber, 2007). Esta debe considerarse para todos los carcinomas de tiroides, independientemente del éxito quirúrgico, para prevenir la recidiva y

fomentar la destrucción de micrometástasis (De Nardi y col., 2009). Tanto la doxorubicina como el cisplatino presentan buena actividad contra los tumores, pero la misma solo dura unos meses. En algunos casos se ha logrado la remisión total o mayor al 50% (Jeglum y col., 1983; Ogilvie y col., 1989). La doxorubicina se utiliza sola o combinada con ciclofosfamida o vincristina. La metástasis pulmonar resultó más refractaria a la doxorubicina, pero puede mejorar los síntomas respiratorios. El cisplatino también ha mostrado buenos resultados, con respuesta sobre el tumor en el 50% de los casos (Fineman y col. 1998).

La respuesta a la quimioterapia como tratamiento único es muy pobre, pero su uso como adyuvante luego de la tiroidectomía sí parece aumentar la sobrevida (Campos, 2014).

El uso de yodo radiactivo I¹³¹ es controversial. En algunos casos se ha logrado una sobrevida de 30 meses solo con este tratamiento. Se utiliza en dosis única o en varias dosis con intervalos muy variados. Las desventajas que presenta es la necesidad de hospitalización y aislamiento por 1 o 2 semanas y puede provocar hipotiroidismo e inmunosupresión (Adams y col., 1995; Turrel y col., 2006).

Otros tratamientos incluyen el uso de antiinflamatorios no-esteroides (AINES). Estos actúan bloqueando la enzima ciclooxigenasa (COX) que se ha visto implicada en la progresión tumoral. Se ha detectado la enzima COX-2 sobre expresada en varios tejidos neoplásicos humanos, incluyendo tumores tiroideos (Ito y col., 2003; Casey y col., 2004; García-González, 2005). Esta enzima estaría muy relacionada en la progresión de un tumor tiroideo benigno a maligno y el aumento en la expresión de la misma aumentaría la probabilidad de recidiva y muerte (Casey y col., 2004; Haynik y col., 2005). En caninos la expresión de la COX-2 se presenta en mayor porcentaje en carcinomas medulares (50%) que en foliculares (13%) (Campos, 2014). Su uso en caninos no ha sido estudiado en profundidad (Barber, 2007).

El uso de hormona tiroidea en el tratamiento de tumores se ha sugerido por lo expuesto anteriormente sobre la TSH como factor estimulante de crecimiento tumoral. La T4 produce un feedback negativo inhibiendo la liberación de la TSH. Si bien su eficacia no ha sido estudiada en profundidad, se ha visto un aumento en la sobrevida de los pacientes sometidos a una tiroidectomía a los que se les administra levotiroxina (Barber, 2007). En un estudio reciente no se pudo demostrar esta hipótesis (Campos, 2014).

Otra alternativa terapéutica recientemente estudiada es el uso de la terapia génica. Determinados ácidos nucleicos (genes TTF-1, PAX8, NIS y p53) se transfieren a la célula tumoral para reemplazar genes defectuosos o introducir genes suicidas o inmunomoduladores. También se utilizan agentes de rediferenciación como el ácido retinoico, que han demostrado ser efectivos

sobre las células tiroideas. El ácido retinoico es un derivado de la vitamina A que tiene efecto modulador sobre la expresión génica. Este provocaría cambios en la célula tumoral y en la expresión de genes involucrados en el crecimiento, diferenciación y función tiroidea (Pessina y col., 2011).

4.2.6. PRONÓSTICO

El pronóstico para los carcinomas tiroideos es reservado y depende del tamaño tumoral, de la posibilidad de resección y de la presencia de metástasis. En un grupo de 20 caninos a los que se les realizó solamente la escisión quirúrgica, el tiempo medio de supervivencia fue de 20,5 meses (Klein y col., 1995). En animales con tumores inoperables tratados con radioterapia, la supervivencia fue de 1 año en el 80% de los casos y de 3 años en el 72%, y en otros tratados con quimioterapia el promedio fue de 200 días (Fineman y col., 1998). En aquellos animales con metástasis, el tiempo medio de supervivencia fue de 16 semanas (Jeglum y col., 1983). En un estudio retrospectivo de 15 casos en los que se realizó la tiroidectomía bilateral, el tiempo medio de supervivencia fue de 38,3 meses (Tuohy y col. 2012). En este estudio se vio una diferencia significativa de la supervivencia entre los animales que eran suplementados con levotiroxina (38,3 meses) y aquellos que no (17,5 meses). Por otro lado, en estos animales no se vieron diferencias significativas en la expectativa de vida entre los que recibieron tratamiento adyuvante con quimioterapia o suplementación con calcitriol o calcio (Tuohy y col. 2012). En otro estudio donde también se utilizó la levotiroxina para suprimir la TSH en tumores bilaterales sometidos a tiroidectomía, no hubo un aumento de la supervivencia (Campos, 2014). Datos no publicados de Pessina y col., sugieren una mayor supervivencia y tiempo libre de enfermedad en pacientes con carcinomas tiroideos compactos y foliculares-compactos tratados con cirugía y ácido retinoico en relación a los pacientes sometidos a cirugía solamente y cirugía más doxorubicina.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Contribuir al conocimiento del carcinoma tiroideo en caninos desde el punto de vista clínico.

5.2. Objetivos particulares

Estudiar los signos clínicos presentes en los pacientes con carcinoma de tiroides atendidos en el Hospital de la Facultad de Veterinaria en el período 2005-2014 y comparar las diferentes presentaciones clínicas al momento de la primera consulta.

Comparar el abordaje de dichos pacientes poniendo énfasis en los exámenes colaterales solicitados y los diferentes tratamientos instaurados en cada uno de los casos de carcinoma tiroideo canino.

Unificar criterios en el tratamiento pre y postoperatorio del carcinoma tiroideo canino.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

Se continúa con el estudio descriptivo retrospectivo (2005-2010) de todos los casos atendidos en el Hospital de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria a los que se les diagnosticó carcinoma de tiroides, adjuntando los datos desde el 2011 al 2014.

De los datos recabados se evaluaron y compararon la raza, el sexo y la edad, los síntomas al momento de la primera consulta y los exámenes colaterales realizados para arribar al diagnóstico definitivo. Se evaluó también el tratamiento, la evolución y la sobrevida de estos pacientes, analizando las fichas clínicas y localizando a los pacientes por vía telefónica. Los exámenes colaterales utilizados fueron ecografías, radiografías torácicas, punción y aspiración por aguja fina (PAAF), histopatología y determinación serológica de T4 y TSH.

Se realizó un seguimiento más exhaustivo de dos casos aún con vida, uno diagnosticado en el 2010 y otro en el 2012. A estos pacientes se les realizó cirugía y tratamiento médico con controles clínicos y de laboratorio pre y postquirúrgicos, seguidos de controles periódicos y comunicaciones telefónicas hasta la finalización del estudio. Estos 2 casos fueron seleccionados por su inusual presentación y evolución.

Descripción de caso clínico

Caso 1:

En febrero de 2010 llega a consulta un canino hembra de 6 años, de raza pitbull llamada Susy, por una deformación en más en ventral de cuello del lado derecho, de aproximadamente 5 cm de diámetro, adherido a planos profundos, con un tiempo de evolución de 2 meses. No presentaba disorexia ni tos, y sus parámetros al examen objetivo general era normales. Se realiza una ecografía en la que se observa una masa de 4 x 2,27 cm de diámetro, de bordes lisos, de ecoestructura heterogénea a la derecha de la tráquea y por debajo de la laringe, compatible con proceso expansivo de tiroides o paratiroides. Por otra parte se evidencian quistes ováricos y una masa de 3 cm a nivel del bazo. Se realiza una PAAF donde se confirma el tumor tiroideo, sin clasificar. Con este resultado, en marzo se realiza pase a cirugía y se comienza tratamiento médico con 25 µg/día de levotiroxina hasta el día de la intervención. Asimismo, se descarta la presencia de metástasis pulmonar por radiografía y se realizan análisis de sangre presentando valores de T4 total de 1,71 µg/dL y TSH de 0,26 ng/mL.

Caso 2:

El siguiente paciente es un canino macho de 4 años, de raza Golden Retriever de nombre Domingo. Llega a consulta en enero de 2012 por una tumoración en ventral de cuello. Se realiza una punción de la masa para su estudio citológico que da como resultado un carcinoma papilar bien diferenciado de probable localización en tejido tiroideo ectópico. Los niveles de T4 y TSH fueron de 1,59 µg/dL y 0,075 ng/mL respectivamente. Se comienza tratamiento con 25 µg/día levotiroxina.

7. RESULTADOS

7.1. Estudio de casos clínicos

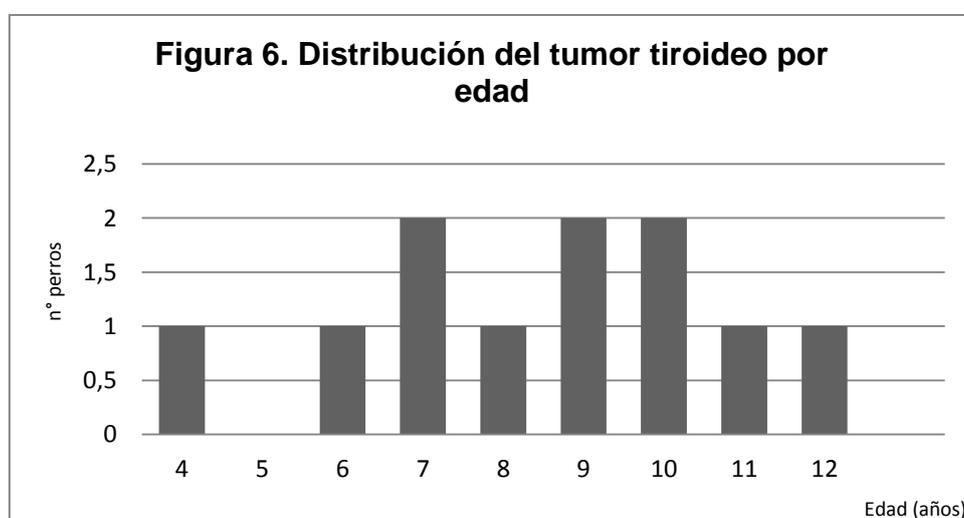
En el período de tiempo entre el 2005 y 2014 se atendieron en la consulta del Hospital de Pequeños Animales de Facultad de Veterinaria 15396 caninos. De estos pacientes, 11 (0,07%) fueron diagnosticados con cáncer de tiroides.

En el año 2005 no se diagnosticó ningún caso de tumor tiroideo, mientras que durante el período 2006 al 2009 se diagnosticó un caso por año. En el 2010 se diagnosticaron 3 casos, luego 2 casos en 2012 y 2 en 2014. En los años 2011 y 2013 no se diagnosticó ningún caso con tumor tiroideo.

Tabla 3. Número de caninos con tumor tiroideo diagnosticados en el Hospital de Facultad de Veterinaria por año (2005-2014)

Año	Nº de caninos con tumor tiroideo	Total de caninos atendidos
2005	0	2056
2006	1	1853
2007	1	1613
2008	1	1517
2009	1	1675
2010	3	1392
2011	0	1423
2012	2	1596
2013	0	711
2014	2	1560
Total	11	15396

Entre las razas que presentaron tumor de tiroides se destaca el Golden Retriever con 4 casos, le siguen las cruza con 2 casos y Doberman, Cimarrón, Pastor Alemán, Pitbull y Shit-sú con un caso de cada raza. En relación al sexo y la edad, 6 (54,54%) pacientes fueron machos y 5 (45,45%) hembras con un rango etario de 4 a 12 años y un promedio de 9 años.



Al momento de la primera consulta el signo clínico presente en todos los pacientes fue una deformación en más en la región ventral del cuello. La mitad de los animales presentaron disfagia y tres tuvieron episodios de disnea principalmente al ejercicio. En menor frecuencia los pacientes presentaron vómitos, tos y pérdida ponderal y en uno solo se observó edema en la zona del cuello.

Tabla 4. Presentación de signos clínicos

Signos clínicos	n° de perros
Deformación en cuello	11
Disfagia	5
Disnea	3
Perdida ponderal	2
Disfonía	2
Vómitos	2
Tos	2
Edema	1

Con respecto a los exámenes colaterales, a 6 pacientes se les realizó ecografía de cuello y abdomen. En 5 de ellos se observaron lóbulos tiroideos heterogéneos compatible con proceso infiltrativo. En el sexto caso no se evidenciaron alteraciones francas a nivel de tiroides pero en abdomen se observaron quistes ováricos y una neoformación a nivel de bazo. Uno de los pacientes también presentó un tumor testicular. En 9 de los 11 pacientes se realizaron radiografías de tórax, de los cuales sólo uno presentó metástasis y a su vez se observó que la masa que presentaba en el cuello involucraba mediastino craneal.

Los valores séricos de T4 y TSH fueron determinados en 8 pacientes. De estos, 5 resultaron eutiroideos, 1 hipertiroideo y 2 hipotiroideo en relación a la T4 total, y 5 presentaron valores bajos de TSH. Ninguno de los pacientes con niveles hormonales fuera de los valores de referencia presentó signos clínicos asociados a los mismos.

Tabla 5. Valores séricos de T4 y TSH

	Valores de referencia	Valores de los pacientes							
T4total (µg/dL)	1,5- 3,5	1,4	1,8	1,71	1,57	6,93	1,59	2,5	1,23
TSH (ng/mL)	0,1-0,43	0,23	0,09	0,26	0,09	0,07	0,075	0,41	0,07

A través de la citología y la histopatología se logró clasificar el tumor de cada paciente que se presenta en la siguiente tabla.

Tabla 6. Clasificación tumoral y número de pacientes afectados

Clasificación tumoral	N° de pacientes
Tumor tiroideo sin clasificar	2
Carcinoma tiroideo	9
Sólido-folicular	5
Papilar	1
Medianamente diferenciado	1
Bien diferenciado	1
Indiferenciado	3

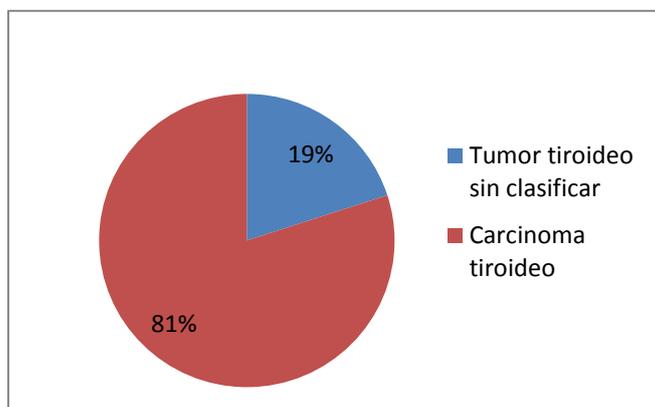


Figura 7. Clasificación tumoral y distribución de los tumores tiroideos

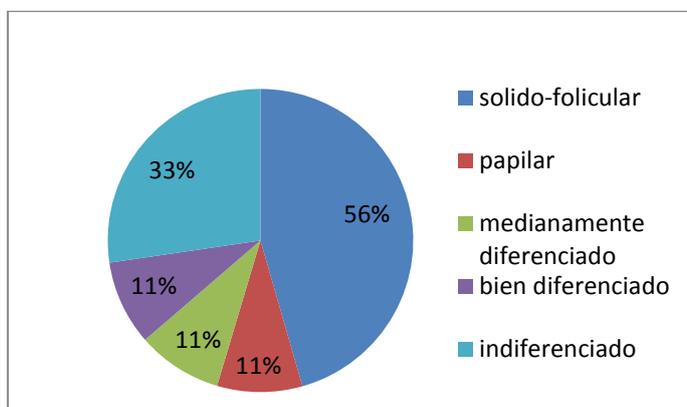


Figura 8. Clasificación y distribución de los carcinomas tiroideos

7.1.1. Tratamiento

De los 11 pacientes diagnosticados con carcinoma de tiroides, a 3 se le realizó eutanasia pocos meses después. A uno de ellos se le indicó quimioterapia por presentar metástasis pulmonar y a los otros 2 se les administró corticoides a dosis antiinflamatorias con poca respuesta sobre la tumoración. En un solo caso, por la edad del paciente y el tamaño de la tumoración se realizaron 4 dosis de Doxorubicina con intervalos mensuales. A los 7 pacientes restantes se les realizó tratamiento quirúrgico. A la mayoría de los pacientes se les administró levotiroxina a una dosis de 25 µg/día, para suprimir la acción de la TSH, previo a la cirugía. El tratamiento quirúrgico de elección fue la tiroidectomía unilateral, con excepción de un caso que se le realizó tiroidectomía bilateral.

Como tratamiento postquirúrgico se administró antibiótico y analgésico, levotiroxina (25 µg/día), citrato de calcio (50-150 mg/kg/día), ácido retinoico (2 mg/kg/día) y firocoxib (5 mg/kg/día).

7.1.2. Evolución y sobrevida:

Como se mencionó anteriormente, 3 pacientes fueron sometidos a eutanasia pocos meses después del diagnóstico. De los pacientes sometidos a tiroidectomía unilateral 2 recidivaron y también se realizó eutanasia, con una sobrevida de 24 y 12 meses respectivamente. Otro paciente murió luego de 12 meses por paro cardio-respiratorio y 3 continúan con vida luego de la cirugía. En el caso que se realizó tiroidectomía bilateral, el paciente murió a las 72 horas de la cirugía por hipocalcemia e hipertermia. El paciente sometido a quimioterapia lleva una sobrevida de 9 meses, con una masa de 7 cm, estable y con una metástasis pulmonar insipiente. Su tratamiento actual es con ácido retinoico. De los 3 pacientes con tiroidectomía que aún siguen con vida a junio de 2015, 2 llevan una sobrevida de más de 3 años. El paciente operado en 2014 recibió ácido retinoico por 6 meses y actualmente continúa su tratamiento con T4. Los otros 2 casos son particulares y requieren un análisis más detallado. En el caso del paciente operado en 2010 solo recibió tratamiento postquirúrgico por 7 días sin presentar complicaciones, y el paciente operado en el 2012, es un animal joven que presentó varias recidivas y al día de hoy recibe Palladia.

Caso 1:

En el mes de abril Susy es citada para la cirugía en la que se realiza la tiroidectomía derecha. Se indica tratamiento con amoxicilina con ácido clavulánico 20 mg/kg c/12 horas, prednisolona 10 mg/día y citrato de calcio 500 mg/día durante 7 días. Se envía muestra para su estudio histopatológico el que da como resultado un carcinoma folicular. Los niveles de T4 a los 7 y 15 días siguientes la intervención se mantuvieron normales, con valores de T4 de 2,94 µg/dL y 2,5 µg/dL respectivamente y una calcemia de 6,15 mg/dL. Luego del alta quirúrgica se realiza hemograma, uremia, creatininemia, y enzimas hepáticas para comenzar con tratamiento oncológico con doxorubicina y/o carboplatino. Los resultados fueron dentro de los rangos normales pero los propietarios desistieron de la quimioterapia. En diciembre de 2012 se realiza un nuevo control de la paciente, quien no presenta ninguna alteración al examen clínico. Se realiza una ecografía, radiografía y determinación de parámetros tiroideos. Los niveles de T4 y TSH fueron normales y a nivel pulmonar no hubo evidencia de metástasis pero en la ecografía abdominal, se observó una masa de 15 cm a nivel de bazo por lo que en enero de 2013 se realiza la esplenectomía. La histopatología de la tumoración dio como resultado un hemangioma. Los meses siguientes por medio de comunicación telefónica con la propietaria, la paciente no presentó ninguna alteración ni evidencias de

recidivas. Hasta junio de 2015 Susy se encontraba en buen estado de salud sin tratamiento alguno.

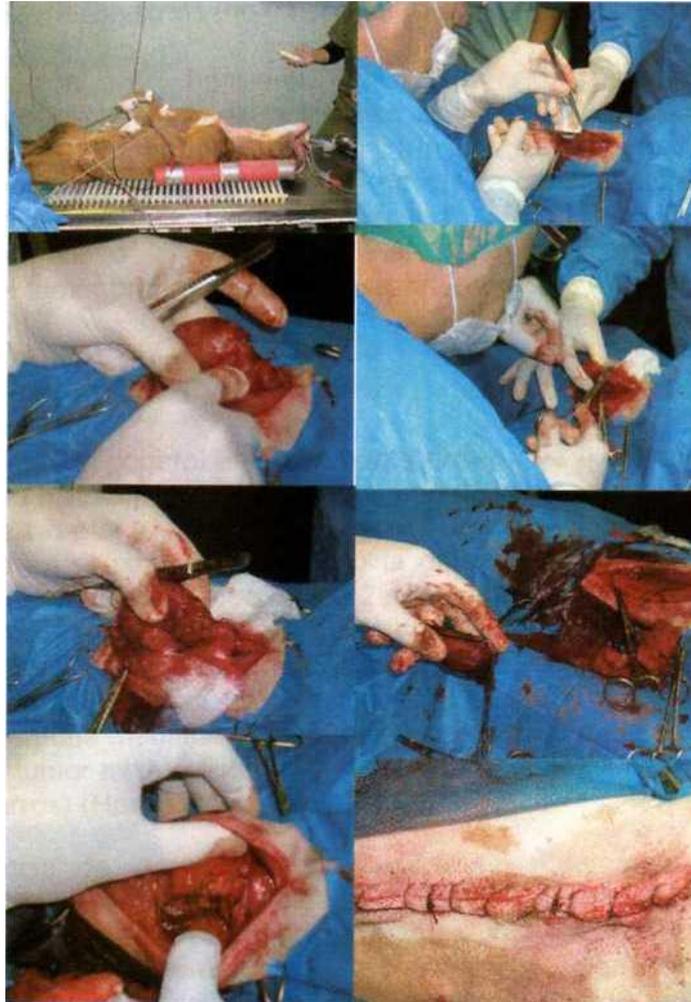


Figura 9. Hemitiroidectomía canina realizada en el 2010 en el Hospital de Facultad de Veterinaria. (Pessina, 2011)

Caso 2:

Domingo comienza su tratamiento en febrero de 2012 donde se le extirpa una tumoración grande, infiltrativa, por lo que fue necesario realizar el legrado de la tráquea. Esta masa a la histopatología resultó un carcinoma papilar de tiroides, variante sólido. En marzo comienza con tratamiento oncológico en el que recibió 2 dosis de doxorubicina 30 mg/m^2 cada tres semanas y artemisina 200 mg/día por 2 meses. Se realizaron análisis hematológicos, serológicos y ecografías cada tres meses, así como también radiografías torácicas cada 6 meses, sin alteraciones evidentes. En noviembre de 2012 se palpa una masa no adherida de $0,5 \text{ cm}$ de diámetro en la región ventral de cuello. Se realiza una nueva punción y obtenemos como resultado carcinoma tiroideo. Se decide intervenir por segunda vez y se envía una muestra para anatomía patológica

donde obtenemos nuevamente un carcinoma tiroideo sin clasificar pero histológicamente muy similar al anterior. Se le suma al tratamiento con T4, 2 mg/kg/día de ácido retinoico por 6 meses y firocoxib 5 mg/kg/día. Se realiza control clínico y de sangre sin alteraciones. En Febrero de 2013 presenta una nueva masa que se extirpa y resulta a la histopatología un fibroma. En mayo de 2013 se palpa otra masa que resulta en un carcinoma tiroideo. Continúa con ácido retinoico todos los días y artemisina de lunes a viernes. Se realizan chequeos completos en julio y en septiembre con resultados normales. En abril de 2014 recidiva nuevamente. Al examen clínico presenta una masa de 1,5 cm de diámetro. Se recomienda ecografía de control donde se evidencia un nódulo de 1,7 x 1 cm craneal a la laringe y continúa su tratamiento con firocoxib a dosis de 5 mg/kg hasta la nueva intervención. Luego de la misma, se envían cuatro muestras a anatomía patológica, incluyendo ganglio linfático regional. El tejido linfático no presentó células tumorales mientras que el diagnóstico histopatológico de la masa fue de un carcinoma tiroideo sólido-folicular. En julio se realiza un nuevo control pero en este caso, la radiografía de tórax muestra metástasis pulmonar por lo que se continúa con tratamiento médico a base de Palladia. En diciembre de 2014 presenta una deformación en más a nivel del tarso del miembro posterior izquierdo, alopecica y ulcerada, de aproximadamente 2 cm de diámetro compatible con un mastocitoma. Se le agrega a su tratamiento prednisolona. En enero de 2015 su tratamiento se basa en prednisolona cada 48 horas, clorambucil (leukeran) lunes, miércoles y viernes y palladia 80 mg martes, jueves y sábados. En mayo de 2015 se repiten análisis serológicos presentando un leve aumento de las enzimas hepáticas, valores normales de T4 y TSH y una leve leucopenia. Por ecografía se evidencia una masa de 3 cm de diámetro en ventral de cuello y un aumento en el tamaño de la glándula tiroides derecha (volumen de 2,6 cc) pero debido a la metástasis y a la cantidad de cirugías que se realizaron anteriormente, se continúa con el tratamiento médico. Domingo continúa con vida en junio de 2015.

Tabla 7. Casos de carcinoma tiroideo (2005-2014) (Modificado de Pessina, 2011)

Año	Raza	Sexo	Edad (años)	Signos Clínicos	Metástasis	Biopsia	Histopatología	Observaciones
2006	Doberman	M	7	Deformación en más de 5cm de diámetro en zona de cuello inferior izquierda. Disfonía, disfagia	No	Carcinoma bien diferenciado	No	2006 cirugía 2008 recidiva re-intervención eutanasia
2007	Cruza	H	10	Deformación en más en ventral de cuello, firme, sin dolor. Disfagia y vómitos. Reflejo tusígeno +	No	Carcinoma probablemente de tiroides	No	2007 Eutanasia
2008	Ovejero Alemán	M	11	Tumoración a nivel de cuello. Vómitos, disfagia, disnea, disfonía. Edema cervical ventral	No	Compatible con carcinoma tiroideo	No	Eutanasia
2009	Cruza	M	7	Tumoración a nivel de cuello. Disfagia, Disnea al ejercicio, pérdida ponderal rápida	No	Compatible con tumor tiroideo	Carcinoma tiroideo compacto	2009 cirugía 2010 eutanasia
2010	Shitzu	M	12	Pérdida de peso, disfagia, tos. Deformación en más a la entrada de pecho	si	Carcinoma tiroideo	No	Masa mediastínica craneal. Tratamiento quirúrgico inviable
2010	Pitbull	H	6	Deformación en más en ventral de cuello de 5cm de diámetro Fluctuante y adherida	No	No	Carcinoma folicular	Masa de 4x3 cm heterogénea compatible con proceso expansivo de tiroides. Tumor de bazo de 3cm. Abril/2010 tiroidectomía derecha Dic/2012 esplenectomía Jun/2015 con vida
2010	Golden retriever	M	9	Deformación en más a nivel de cuello	No	compatible con carcinoma tiroideo	Carcinoma compacto folicular	Tumor tiroideo en lóbulo derecho heterogéneo bordes bien definidos. Nov/2010 tiroidectomía derecha. Tumor de células de Leydig Mayo/2011 muere
2012	Golden retriever	M	8	Deformación en más a nivel de cuello, 4x5 del lado izquierdo y de 8x10 del lado derecho	No	Carcinoma tiroideo medianamente diferenciado	No	2012 tiroidectomía bilateral, hipocalcemia e hipertermia muere a las 72 horas
2012	Golden retriever	M	4	Tumoración en zona ventral de cuello	No	Carcinoma papilar bien diferenciado de probable localización en tejido tiroideo ectópico	Carcinoma epitelial de tiroides-sólido	Feb/2012 extracción de tumor infiltrado, con legrado de tráquea 1° recidiva: carcinoma tiroideo, 2° fibroma Feb/2013 3° recidiva
2014	Cimarrón	H	10	Tumoración en zona ventral de cuello	No	Carcinoma tiroideo	Carcinoma tiroideo folicular	set/2014 Quimioterapia jun/2015 con vida
2014	Golden retriever	H	9	Tumoración en zona ventral de cuello	No	Carcinoma tiroideo	Carcinoma tiroideo folicular	oct/2014 tiroidectomía unilateral jun/2015 con vida

8. DISCUSIÓN

En el estudio realizado en el Hospital de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria en el período 2005-2014, los tumores tiroideos caninos fueron en su gran mayoría carcinomas, lo que coincide con la bibliografía internacional (Birchard, 1981; Feldman y Nelson, 2007). No se encontró predisposición de sexo y una de las razas más afectadas fue el Golden Retriever con una edad promedio de 9 años, datos que concuerdan con lo reportado previamente (Brodey, 1968; Leav, 1976; Birchard, 1981; Carver, 1995). Si bien en nuestro estudio la raza Golden Retriever estuvo más representada, hay que considerar la distribución poblacional de las diferentes razas. Teniendo en consideración que la raza Golden estuvo de moda al inicio del siglo XXI, esto podría explicar una mayor presentación en esta raza, así como en otros estudios de otros países fueron los Beagles (Barber, 2007). El signo clínico predominante en los pacientes que formaron parte de este estudio fue una tumoración única en ventral de cuello que de forma secundaria provocó signos por compresión de estructuras adyacentes, lo que coincide con lo reportado por otros autores (Barber, 2007). A la histopatología los carcinomas que se presentaron fueron en mayor proporción de tipo folicular, coincidiendo con la bibliografía (Brodey y Kelly, 1968; Leav y col., 1976; Harari y col., 1986; Klein y col., 1995; Campos, 2014). Los niveles plasmáticos de T4 total y TSH estuvieron dentro del rango de referencia en el 70% de los pacientes. Dos de los pacientes presentaron una disminución de la T4 total pero sin signos clínicos asociados, esto coincide con lo reportado por Tuohy y col. (2012). Solo uno de nuestros pacientes presentó metástasis en la primera consulta, lo que difiere con estudios realizados por otros autores (Harari y col., 1986; Withrow y MacEwen, 2001). Esta diferencia puede en parte deberse a que no en todos los casos que forman parte de nuestro estudio, se pudo realizar radiografía de tórax y ecografía.

Para el diagnóstico, como en todo caso clínico, nos basamos en la anamnesis, en los signos clínicos y lo complementamos con estudios paraclínicos. Por lo tanto, en todos los casos donde se sospecha un tumor de tiroides se debe realizar ecografía de cuello y abdomen, radiografía de tórax, PAAF de la masa y bioquímica sanguínea incluyendo T4 (total o libre) y TSH. En base a estos resultados elegiremos el tratamiento más adecuado para cada paciente.

El tratamiento de elección para aquellos animales que no presentan metástasis es la resección quirúrgica (Feldman y Nelson, 2007). En la mayoría de nuestros pacientes se realizó tiroidectomía unilateral. Particularmente, en el caso número 1 la cirugía fue curativa sin ningún tipo de tratamiento médico a largo plazo. En el caso número 2 el carcinoma se presentó en un paciente joven y recidivó en varias oportunidades por lo que fue necesario complementar con tratamiento médico.

La quimioterapia asociada a la cirugía se recomienda cuando la masa es mayor a 5 cm, muy vascularizada y muy invasiva y si son masas bilaterales o no se logra la escisión completa (Liptak, 2007). Se debe considerar más allá del éxito quirúrgico, ya que si bien no aumentaría la sobrevida, disminuye la probabilidad de recidiva y destruye las micro metástasis (De Nardi y col., 2009; Tuohy u col., 2012). Según Campos (2014) el uso coadyuvante de la quimioterapia, si aumenta la sobrevida de los pacientes. En nuestro estudio se utilizaron como quimioterápicos la doxorubicina y recientemente el Palladia. Si bien no se puede demostrar con certeza que aumente la sobrevida de los pacientes, sí mejora la calidad de vida de los mismos y en concordancia con la bibliografía, controla el crecimiento tumoral y disminuye la probabilidad de recidiva.

Si bien no se ha podido demostrar completamente la eficacia de la levotiroxina utilizada luego de la tiroidectomía, colabora y aumenta la sobrevida de los pacientes como asevera Barber (2007).

En pacientes con carcinomas compactos y foliculares-compactos tratados con cirugía y ácido retinoico se observó un aumento en la sobrevida y el tiempo sin enfermedad comparado con los pacientes tratados solo con cirugía o cirugía y doxorubicina (Pessina y col. 2015). En nuestro estudio, solo se administró ácido retinoico a 3 pacientes observándose una buena respuesta al tratamiento.

8.1. PROTOCOLO PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CARCINOMA TIROIDEO

Si bien se ha avanzado de forma exponencial en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma tiroideo en el Hospital de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria, nos planteamos la necesidad de unificar criterios para mejorar la atención de nuestros pacientes.

8.1.1. Protocolo Diagnóstico

1. Anamnesis completa
2. Palpación región ventral de cuello (evaluar y registrar tamaño, movilidad, consistencia)
3. Ecografía y/o eco-Doppler (evaluar tiroides: ecogenicidad, tamaño, uni o bilateral, irrigación), y PAAF guiada por ecografía.
4. Perfil tiroideo (determinación de T4 total o libre y TSH, para definir el estatus hormonal)
5. Bioquímica sanguínea completa (hemograma, crisis sanguínea, enzimograma hepático, perfil lipídico)
6. Radiografía de tórax (descartar metástasis)

8.1.2. Protocolo prequirúrgico

A todo paciente que se someta a cirugía debe realizarse los siguientes exámenes colaterales:

1. Hemograma completa y crisis sanguínea
2. Funcional renal
3. Electrocardiograma (puede presentar alteraciones si el paciente es hipo o hipertiroideo, estos son datos a considerar por el veterinario anestesista)
4. Determinar si se realizará una hemitiroidectomía o una tiroidectomía completa
5. Tratamiento médico pre quirúrgico: el paciente recibirá a partir del diagnóstico 25 µg/día de Levotiroxina independientemente de su estatus hormonal (excepto los pacientes que presentan hipertiroidismo). Esta dosis se ajustará en caso que el paciente sea hipotiroideo.
6. Una semana antes de la fecha prevista de cirugía el paciente recibirá 500 mg de citrato de calcio/día a modo de prevenir posibles hipocalcemias si las glándulas paratiroides son extirpadas junto a la masa tumoral.

8.1.3. Protocolo postquirúrgico

1. Se administrará e indicará al paciente la medicación necesaria acorde a la cirugía realizada: antibióticos, analgésicos, etc.
2. Continuará recibiendo citrato de calcio (500 mg/día), la duración de este tratamiento dependerá del tipo de cirugía realizada: se continúa así por 7 días post cirugía en caso de una hemitiroidectomía o de por vida si el carcinoma tiroideo es bilateral y se extirparon las paratiroides.
3. Levotiroxina (25 µg/día) se continúa la administración, controlando cada 2 meses los valores plasmáticos de T4 y TSH (excepto los pacientes hipertiroideos)
4. Ácido retinoico 2 mg/kg/día durante 6 meses. Se administrará en la tarde o noche evitando que el paciente este en contacto con los rayos ultravioletas, ya que esta droga es un derivado de la vitamina A y puede ocasionalmente provocar hipersensibilidad. Los efectos colaterales de del ácido retinoico son escasos, a pesar de esto se recomienda realizar un funcional hepático cada 2 meses.
5. Control ecográfico cada 2 meses.
6. Radiografía de tórax cada 2 meses.

8.1.4. Protocolo quimioterápico

En caso que el paciente al momento del diagnóstico presente metástasis o el tamaño y/o localización del tumor no permitan la extirpación quirúrgica se recomienda la quimioterapia.

El protocolo quimioterápico se ajustará a las necesidades de cada paciente y a las posibilidades de su propietario.

Ejemplo de protocolos quimioterápicos empleados en pacientes con carcinoma de tiroides:

Protocolo I

Doxorubicina IV 30 mg/m² cada 3 semanas 5 ciclos.

Control ecocardiográfico previo por cardiotoxicidad de la droga.

Controles hematológicos previos: hemograma, bioquímica sérica renal y hepática.

Protocolo II

Terapia Metronómica Oral

Lunes, Miércoles y Viernes: Palladia 2.5-2.75 mg/kg

Martes, Jueves y Sábado: Firocoxib 5 mg/kg

Todos los días ranitidina u otro protector gástrico.

9. CONCLUSIÓN

Esta tesis permitió confirmar que el carcinoma tiroideo en caninos es una patología poco frecuente pero cuando se presenta es de alta mortalidad. A pesar de ello, con el avance de la medicina a lo largo de los años, observamos un mayor tiempo de sobrevivencia en nuestros pacientes. A partir de los dos casos presentados en detalle podemos concluir que cada paciente y cada tumor son únicos y por lo tanto, el tratamiento va a depender de cada uno de ellos, teniendo en cuenta los deseos y las posibilidades de los propietarios.

Todos los carcinomas diagnosticados en este período fueron de origen folicular y los signos clínicos predominantes fueron deformación en zona ventral de cuello, seguido de disfagia. Se presentó en animales de más de 5 años, exceptuando un solo caso y ninguno presentó signos de hipertiroidismo o hipotiroidismo.

Los casos de cáncer de tiroides atendidos en el período 2005-2014 en el Hospital de la Facultad de Veterinaria fueron abordados de manera diferente según el profesional actuante. Los exámenes colaterales realizados o solicitados ya sea para el diagnóstico, control pre quirúrgico y/o seguimiento de tratamientos difirieron entre pacientes. Debido a esto, surge la necesidad de crear un protocolo (diagnóstico, pre y posquirúrgico) que permita optimizar las herramientas diagnósticas y terapéuticas disponibles con la finalidad de brindar un mejor servicio a nuestros pacientes y mejorar su calidad de vida.

Aún queda mucho por investigar sobre marcadores genéticos, el uso de la quimioterapia y radioterapia, y nuevas técnicas quirúrgicas.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Adams, W. H., Walker, M. A., Daniel, G. B., Petersen M. G., Legendre, A. M. (1995). Treatment of differentiated thyroid carcinoma in 7 dogs utilizing ¹³¹I. *Vet Rad Ults*; 36(5):417-424.
2. Barber, L. G., (2007). Thyroid tumors in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 37(4):755-773.
3. Birchard, S.J., Roesel, O.F. (1981). Neoplasia of the thyroid gland in the dogs. A retrospective study of 16 cases. *J Am Anim Hosp Assoc*; 17:369-372.
4. Brodey, R.S., Kelly D.F. (1968). Thyroid neoplasms in the dog. A clinicopathologic study of fifty-seven cases. *Cancer* 22:406-416.
5. Campos, M. (2014). Pathogenesis and Treatment of Canine Thyroid Tumors. Thesis, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, 248p.
6. Cano Valdez A. (2009). Aspectos Histológicos del Cáncer Diferenciado de Tiroides 4:73-83.
7. Carver, J.R, Kapatkin A., Pataik A.K. (1995). A comparison of medullary thyroid carcinoma and thyroid adenocarcinoma in Dogs. A retrospective study of 38 cases. *Vet Surg*; 24:315-319.
8. Chemocare. 13-cis-retinoic acid. Disponible en: <http://www.chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/13-cis-retinoicacid.aspx>. Fecha de consulta: 25 de Noviembre de 2015.
9. Dixon, R.M. (1999). Hipotiroidismo En: Mooney C.T., Peterson M.E. Manual de endocrinología en pequeños animales, 3a ed. Barcelona, BSAVA, pp. 111-136.
10. De la Cruz Palomino, L.F., (1995). Tiroides. En: García Sacristán, A., et al. Fisiología veterinaria. Madrid, Interamericana, pp. 707-718.
11. Dyce, K.M., Sack, O.W., Wensing, C.J.G. (1991). Glándulas endócrinas. En: Dyce, K.M., Sack, O.W., Wensing, C.J.G. Anatomía veterinaria. 2a.ed. Buenos Aires, Ed. Panamericana, pp 226-228.
12. Ehrhart, N. (2006). Tiroides. En: Slatter, D. Tratado de cirugía en pequeños animales 3a ed. Bs As. Intermédica, pp 1955-1960.
13. Ettinger, S.J, Feldman, E.C. (2007). Tratado de medicina interna veterinaria: Enfermedades del perro y del gato. 6a. ed. Madrid, Ed. Elsevier, pp1559-1560.
14. European Medicines Agency (2013). Palladia. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/docs> . Fecha de consulta: 25 de Noviembre de 2015.
15. Feldman, E.C., Nelson, R.W. (2007). Neoplasias tiroideas e hipertiroidismo en caninos En: Feldman, E.C., Nelson, R.W. Endocrinología y reproducción canina y felina. 3a. ed. Buenos Aires, Ed. Intermédica, pp 245-376.

16. Fineman, L.S., Hamilton T.A., de Gortari A., Bonney P., (1998). Cisplatin chemotherapy for treatment of thyroid carcinoma in 13 cases. *J Am Anim Hosp Assoc*; 34: 109-112.
17. Fossum, T.W., Hedlund, C.H., Hulsen, D.A., et al. (2004). Cirugía de la tiroides y glándulas paratiroides. En: Fossum, T.W., Hedlund, C.H., Hulsen, D.A., et al. *Cirugía en pequeños animales*. 2da.ed. Buenos Aires, Ed. Intermédica, pp552-567.
18. Harari, J., Patterson, J.S., Rosenthal, R.C. (1986). Clinical and pathologic features thyroid tumors in 26 dogs. *J Am Vet Med Assoc*; 188:1160-1164.
19. Jeglum, K.A., Wreat A. (1983). Chemotherapy of canine thyroid carcinoma. *Comp Cont Educ Pract Vet* 5:96-98.
20. Klein, M.K., Powers B.S., Withrow, S.J., Curtis, C.R., Straw, R.C., Ogilvie, G.K., Dickinson, K.L., Cooper, M.F., Baier, M. (1995). Treatment of thyroid carcinoma in dogs by surgical resection alone: 20 cases (1981-1989). *J Am Vet Med Assoc*; 206: 1007-1009.
21. Leav, I., Schiller, A.I., Rijnberk, A., Legg, M.A., der Kinderen, P.J. (1976). Adenomas and carcinomas of the canine and feline thyroid. *Am J Pathol*; 83:61-122.
22. Liptak, J.M. (2007). Canine thyroid carcinoma. *Clin Tech Small Anim Pract*; 22(2):75-81.
23. Mayr, B., Kofler, H., Schleger, W., Loupal, G., Burtscher, H. (1991). Characterization of complex karyotype changes in a canine thyroid adenoma. *Res Vet Sc*; 50(3):298-300.
24. Mitchell, M., Hurov, L.I., Troy, G.C., (1979) Canine thyroid carcinomas: clinical occurrence, staging by means of scintiscans, and therapy in 15 cases. *Vet Surg*; 8:112-118.
25. Mooney, C.T. (1998). Canine thyroid tumors and hyperthyroidism. En: Torrence, A.G., Mooney, C.T. (eds.): *BSAVA Manual of small animal endocrinology*, 2a ed. Gloucester, British small animal veterinary association.
26. Mooney, C.T., Jones B.R. (2012). Trastornos tiroideos poco frecuentes En: Mooney C.T., Peterson, M.E.: *Manual de endocrinología en pequeños animales*, 3a ed. Barcelona. BSAVA, pp 279-288.
27. Ogilvie, G.K., Reynolds, H.A., Richardson, R.C., Withrow, S.J., Norris, A.M., Henderson, R.A., Klausner, J.S., Fowler, J.D., McCaw, D., (1989). Phase II evaluation of doxorubicin for treatment of various canine neoplasms. *J Am Vet Med Assoc*; 195: 1580-3.
28. Pessina Serdio, A.P. (2011). Carcinoma tiroideo en perros: aspectos moleculares. Tesis de maestría en salud animal. Facultad de Veterinaria, UDeLaR, Uruguay, 76p.
29. Pisarev M.A., Juvenal G. (2010). Cáncer de Tiroides: Aspectos moleculares y nuevas terapias. En *Separata Montpellier 2010*. Vol. 18 N°3.

30. Pfizer. (2010). Palladia^R. Disponible en: <http://www.noticiasaxoncomunicacion.net/2010/12/pfizer-presenta-palladia>^R Fecha de consulta: 20 de Noviembre de 2015.
31. Ramos-Vara, J. A., Miller, M. A., Johnson, G. C., Pace, L.W. (2002). Immunohistochemical detection of thyroid transcription factor-1, thyroglobulin, and calcitonin in canine normal, hyperplastic, and neoplastic thyroid gland. *Vet Pathol*; 39:480-487.
32. Suarez, H.G., du Villar, J.A., Severino M., Caillou, B., Schlumberger, M., Tubiana, M., Parmentier, C., Monier, R. (1990). Presence of mutations in all three ras genes in human thyroid tumors. *Oncogene*. 5(4):567-570.
33. Taeymans, O., Dennis, R., Saunders, J. H. (2008). Magnetic resonance imaging of the normal canine thyroid gland. *Vet Rad Ults*; 49(3):238-242.
34. Taeymans, O., Peremans, K., Saunders, J. H. (2007). Thyroid imaging in the dog: current status and future directions. *J Vet Intern Med*; 21(4):673-684.
35. Tuohy, J. L., Worley D. R., Withrow, S. J. (2012). Outcome following simultaneous bilateral thyroid lobectomy for treatment of thyroid gland carcinoma in dogs: 15 cases (1994-2010). *J Am Vet Med Assoc*; 241:95-103.
36. Turrel, J.M., McEntee, M.C., Burke, B.P., Page, R.L. (2006) Sodium iodide I¹³¹ treatment of dogs with nonresectable thyroid tumors: 39 cases (1990-2003). *J Am Vet Med Assoc*; 229: 542-548.
37. Verschueren, C. (1992). Thyroid cancer research in dog. (1992). *Tijdschr Diergeneeskd* 117 (Suppl 1), 26S-27S.
38. Verschueren, C.P., Rutteman, G.R., Vos, J.H., Van Dijk, J.E., de Bruin, T.W. (1992). Thyrotropin receptors in normal and neoplastic (primary and metastatic) canine thyroid tissue. *J Endocrinol*; 132:461-468.
39. Von Sandersleben, J., Hanichen, T. (1974) Tumors of the thyroid gland. *Wld Hlth Org*; 50:35-42.
40. Withrow, S.J., MacEwen, E.G. (2009). Tumores del sistema endócrino. En Withrow, S.J., MacEwen, E.G: *Oncología clínica de pequeños animales*, 4a ed. Barcelona, Multiméfica, pp 569-594.
41. Wucherer, K.L., Wilke V. (2010). Thyroid cancer in dogs: an update based on 638 cases (1995-2005). *J Am Anim Hosp Assoc* 46(4):249-254.
42. Zoetis. (2013-2015). Palladia^R. Disponible en: <http://www.zoteisus.com/products/dogs/palladia.aspx> Fecha de consulta: 25 de Noviembre de 2015.

11. ANEXO

Características del Palladia

El Palladia es un quimioterápico con efecto antiangiogénico y antiproliferativo desarrollado específicamente para los mastocitomas con o sin alteración de linfonódulos regionales. Se utiliza en el tratamiento de tumores grave (grado 2 y 3), que han recidivado y no pueden extirparse mediante cirugía. Su principio activo es el toceranib fosfato que actúa como inhibidor de los receptores de la tirosin-quinasa (RTKs) y bloquea la actividad de múltiples receptores de las células cancerosas y endoteliales (VEGF-2, PDGFR y el c-Kit) siendo entonces un inhibidor multikinasa. La tirosinkinasa actúa en el crecimiento y la difusión de las células cancerosas y en el crecimiento de los vasos sanguíneos. De esta manera el toceranib actúa deteniendo el crecimiento tumoral e induciendo su regresión. Las proteinkinasa actúan como puente conduciendo la señal generada por el receptor como por ejemplo los receptores RAS y PI3K/Akt.

Los efectos secundarios más comunes con el Palladia son diarrea y vómitos, hemorragia gastrointestinal, pérdida de apetito, letargia, neutropenia y pérdida ponderal. Puede provocar alteraciones vasculares que pueden conducir a edema y tromboembolismo. Palladia no debe administrarse en perros menores de 2 años o de menos de 3 kg de peso, ni en perras gestantes o lactantes, ni en aquellos animales con diarreas hemorrágicas. Se metaboliza a través del hígado por lo que no se recomienda en animales con alteraciones hepáticas y se deben realizar análisis serológicos periódicos.

La dosis inicial es de 3,25mg/kg cada 2 días vía oral. Si presenta efectos secundarios la dosis se puede reducir de a 0,5mg/kg hasta un mínimo de 2,2 mg/kg. Palladia se presenta en comprimidos recubiertos de 10, 15 y 50 mg.

(Pfizer, 2010; ema, 2013; Zoetis, 2013-2015)

Características del ácido retinoico

El ácido retinoico es un metabolito de la vitamina A necesarias para el crecimiento y el desarrollo. Se sintetiza en los animales pero se origina de los vegetales ya que proviene del β -caroteno. Actúa como una molécula de señalización intercelular combinándose con receptores nucleares y modificando la expresión de genes. Se ha demostrado que los animales con deficiencia de vitamina A son más susceptibles a padecer cáncer debido a los efectos antioxidantes y sobre la regulación celular.

El receptor de ácido retinoico tiene una afinidad concreta con el sitio de unión de la T3. El funcionamiento de ambos depende de las concentraciones relativas de ácido retinoico y T3 con sus respectivos receptores.

Se ha descubierto que el ácido retinoico produce un bloqueo de la proliferación celular en la fase G1 del ciclo celular. Este bloqueo está relacionado que el incremento de una proteína llamada p27, la inhibición de las proteinkinasa y las ciclinas.

El uso prolongado del ácido retinoico puede provocar pérdida de peso y apetito, irritabilidad, disfunciones renales, artromiagias y osteomiasias, y por su actividad en el desarrollo es teratogénico.

Su presentación comercial es en cápsulas de gelatina de 10 mg, 20 mg y 40 mg de un isómero de retinol llamado isotretinoína.

<http://www.Chemocare.com>