Documento descargado de http://www.elsevier.es:443 el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tiroides

31. ESTUDIO PATOLÓGICO Y MOLECULAR DE UNA SERIE DE PACIENTES CON CARCINOMAS TIROIDEOS MEDULAR Y PAPILAR SINCRÓNICOS. ¿ASOCIACIÓN CASUAL O EVENTOS RELACIONADOS?

D. Peteiro-González, J.M. Cabezas-Agrícola, C. Ruíz-Ponte, L. Loidi, F.F. Casanueva y J. Cameselle-Teijeiro

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Departamento de Anatomía Patológica. Universidad de Santiago de Compostela. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña. España. Fundación Pública de Medicina Genómica. Unidad de Medicina Molecular. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

Introducción: El diagnóstico de carcinoma papilar (CP) en pacientes operados de carcinoma medular (CM) suele considerarse un hallazgo incidental a causa de la alta prevalencia de CP en estudios de autopsia. Algunos trabajos apuntan sin embargo a una mayor prevalencia de CP en sujetos con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM2). Este trabajo describe los datos patológicos y moleculares de una serie de pacientes con CP y CM sincrónicos.

Material y métodos: 6 sujetos (4 mujeres, 2 varones) con CM/hiperplasia atípica de células C (HACC) y CP coexistente. Estudio histológico en secciones de parafina teñidas con hematoxilina-eosina. Inmunohistoquímica con sistema EnVision Peroxidase/DAB y anticuerpos para TTF-1, tiroglobulina, calcitonina y p63. Amplificación y secuenciación de los genes RET (exones 8,10, 11 y 13 a 16) y BRAF (exones 11 y 15).

Resultados: En los 6 casos se evidenció CP y CM. Salvo un caso sin mutación germinal de RET (MGRET), ambos tumores compartían el mismo lóbulo tiroideo. Los CM fueron < 13 mm y asociados a HACC en los casos con MGRET. Los CP eran < 2 cm y multifocales en 2 casos con MGRET. En 2 casos, uno con MGRET, se encontraron nidos celulares sólidos (NCS) en continuidad con el CM. 3 CM fueron esporádicos (MGRET negativa) con mutación somática M918T en uno. Los otros 3 casos presentaron MGRET (2 V804M y 1 C609Y), ninguno presentó mutaciones de novo para RET en el CM. La mutación BRAF V600E fue positiva en los CP.

Discusión y conclusiones: En nuestra serie, los datos moleculares no apoyan una relación histogenética: En casos esporádicos la mutación de RET se limitó a células de CM y la mutación BRAF fue exclusiva de CP, pero los NCS próximos a áreas neoplásicas son considerados posibles adult stem cells cuya presencia contigua al CM sugiere la posibilidad de mutación de una célula precursora capaz de diferenciarse a CM y CP. Tampoco es posible excluir que la MGRET origine un background de inestabilidad del lecho tiroideo que favorezca la mutagénesis posterior en BRAF y el desarrollo de CP.

32. MARCADORES PRONÓSTICOS EN EL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES MEDIANTE INMUNOHISTOQUÍMICA

E. Castelblanco-Echavarría, P. Gallel-Vicente, M. Martínez-Alonso, L. Barrera-Arqué, I. Capell-Flores, P. Moreno-Llorente, G. Giménez, M. Puig Domingo, R. Bella, M. Porta, I. Halperín, S. López, R. Orellana, X. Matías Guiu, D. Mauricio Puente, M. Robledo y F.J. Maravall Royo

Universidad de Lleida. IRB Lleida. España. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. IRB Lleida. España. Instituto de Investigación Biomédica de Lleida. España. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida. España. Hospital Parc Taulí. Sabadell. Barcelona. España. Hospital Universitario de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España. Hospital de Granollers. Barcelona. España. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

Introducción: El carcinoma papilar de tiroides (CPT) es el cáncer endocrino más frecuente. Su tratamiento no ha variado significativamente en las últimas décadas, de manera que la mayoría de pacientes reciben el mismo tratamiento y además no existen tratamientos alternativos en casos de baja respuesta o neoplasias agresivas. Disponer de marcadores pronósticos fiables que permitieran identificar los CPT en función de su agresividad en el momento del diagnóstico, permitiría aplicar tratamientos individualizados. En un estudio previo, nuestro grupo identificó mediante DNA microarrays un perfil del transcritos que permite realizar una clasificación pronóstica con un nivel de precisión del 95% respecto a su evolución. Nuestro objetivo es establecer un perfil inmunohistoquímico que contribuya a determinar el pronóstico evolutivo de los CPT.

Material y métodos: De una serie extensa se ha realizado inmunohistoquímica sobre Tissue Micro Arrays de 69 casos de CPT, con 10 de 22 anticuerpos (AC) contra las proteínas codificadas por algunos de los genes identificados en nuestro estudio previo. Para el análisis estadístico se ha utilizado la U de Mann-Whitney para comparar los valores de histoscore según el grupo definido por el pronóstico evolutivo, y se ha ajustado un modelo de regresión logística para identificar los que contribuyen significativamente a explicar el mal pronóstico.

Resultados: El análisis preliminar de las muestras presenta diferencias entre grupos definidos según pronóstico para 7 AC. El modelo de regresión logística para explicar y diferenciar buen de mal pronóstico muestra que los AC consiguen un área bajo la curva de 0,964, y un punto de corte óptimo con una sensibilidad del 91,7% IC95% [73%, 99%] y una especificidad del 88,4% IC95% [74,9%, 96,1%].

Discusión y conclusiones: Los resultados preliminares obtenidos proporcionan resultados prometedores para diferenciar los CPT de buen y mal pronóstico. Es necesario completar el análisis de todas las muestras, y con el resto de AC.

Beca Agaur 2010FI_B_01057. Trabajo financiado con una beca FIS (PI08/1022).

33. LOS EFECTOS DE LAS ALTAS CONCENTRACIONES DE YODO EN LA CÉLULA FOLICULAR TIROIDEA ESTÁN ASOCIADOS A SU ESTADO OXIDATIVO

S. García-Leoni, A. de la Vieja y P. Santisteban

Instituto de Investigaciones Biomédicas. Madrid. España. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

Introducción: El mecanismo por el que concentraciones suprafisiológicas de yodo (I-) inhiben temporalmente la síntesis de las hormonas tiroideas es conocido como efecto autorregulador del yodo. La posterior recuperación de la función tiroidea se ha atribuido a la inhibición de NIS (Na+/I- Symporter); sin embargo, la variabilidad

Documento descargado de http://www.elsevier.es:443 el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

de datos disponibles en la literatura hace difícil alcanzar conclusiones definitivas. También se ha visto que altas dosis de I- inducen la producción de ROS (Reactive Oxygen Species) lo que resulta en un aumento de la toxicidad celular.

Material y métodos: Dado que el papel del estado de oxidación y de las selenoproteínas antioxidantes en la autorregulación de la función tiroidea por el I- no ha sido investigado, el objetivo de este trabajo ha sido analizar los efectos de altas dosis de I- en el tiroides de ratas y en células PCCl3 durante el período relacionado con la autorregulación (de 0 a 72 horas). Hemos estudiado la expresión de NIS, el estado oxidativo, y la expresión y actividad de selenoproteínas.

Resultados: Nuestros resultados muestran que dosis altas de I- inhiben NIS a nivel postranscripcional. Hemos observamos que la inhibición de la captación de I- tiene lugar antes que la inhibición de la expresión de la proteína NIS, no existiendo ningún efecto en su localización subcelular, como se había sugerido previamente. Estos datos indican que existe una rápida inactivación de la proteína NIS presente en la membrana plasmática. El aumento en ROS es responsable de un incremento en la expresión y la actividad de la selenoproteína TXNRD (thioredoxin reductase), lo cual reduce el estrés oxidativo.

Discusión y conclusiones: La actividad de TXNRD es crucial para el restablecimiento de los niveles de ROS, que es esencial en la recuperación de las funciones celulares normales. El tratamiento con un inhibidor de TXNRD no permite la recuperación de NIS, sugiriendo un nuevo papel para las selenoproteínas en la autorregulación de la función tiroidea por el yodo.

Financiación: PS09-1387, RD06/0020/0060 y BFU2010-16025.

34. RESPUESTA A SORAFENIB EN PACIENTES CON CARCINOMA DE TIROIDES AVANZADO

V. Perea-Castilla, G.B. Aranda-Velázquez, M. Mora-Porta, J.J. Grau e I. Halperin-Rabinovich

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Servicio de Oncología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Introducción: Los resultados iniciales con sorafenib en el carcinoma medular de tiroides (CMT) y el carcinoma papilar de tiroides (CPT) avanzados son favorables con aumento del tiempo libre de progresión.

Material y métodos: Estudio observacional con 12 pacientes con carcinoma de tiroides avanzado (2 CMT, 10 CPT) con seguimiento de 14,9 ± 7,2 meses y tratados con sorafenib 800 mg/día. Se valoró la progresión de la enfermedad según los criterios de respuesta en tumores sólidos (RECIST 1.1) cuando se disponía de TC de alta resolución y mediante la aparición de nuevas lesiones cuando solo disponían PET-TC, así como efectos adversos.

Resultados: La edad al diagnóstico de carcinoma fue de 48,4 ± 12,8 años; el tratamiento con sorafenib se inició a los 9,2 ± 5,8 años posteriores. Previamente todos los pacientes habían sido intervenidos (tiroidectomía total ± vaciamiento ganglionar), con una dosis acumulada de I131 de 460 ± 185 mCi (excepto los 2 con CMT), quimioterapia (QT) en 9/12 y radioterapia local en 3/12. Conjuntamente con el sorafenib, 10/12 realizaron QT ev con vinorelbina. Los marcadores tumorales previos al tratamiento eran: para CPT tiroglobulina (TG) 3.226 ± 9.274 ng/ml, y para CMT CEA 310 ± 296 ng/ml y calcitonina (CT) 23.343 ± 31.616 pg/ml con descenso progresivo hasta las 12 semanas del tratamiento de TG 522 ± 1.138 ng/dl y CEA 147 ± 83 ng/ml, no siendo así para CT. Los efectos indeseados más frecuentes fueron eritema palmo-plantar (8/12), diarreas (7/12) y artralgias (5/12); en 4 pacientes fue necesario reducir dosis y en 1 caso se suspendió por hepatotoxicidad grave. Presentaron progresión de la enfermedad 8/12 pacientes a las 38,4 ± 17,2 semanas del tratamiento. Hubo un fallecimiento a los 25,1 meses de seguimiento por progresión de su enfermedad de base.

Discusión y conclusiones: La supervivencia libre de progresión en nuestro estudio es similar a la observada en los ensayos ya publicados anteriormente. El sorafenib puede ser una buena alternativa en los pacientes con carcinoma de tiroides avanzado refractario al tratamiento habitual.

35. EMPLEO DE LA DETERMINACIÓN CONJUNTA DE PTH INTACTA Y CALCIO IÓNICO COMO PARÁMETROS DE SEGURIDAD PARA PRACTICAR TIROIDECTOMÍA TOTAL EN RÉGIMEN DE CIRUGÍA MAYOR AMBULATORIA

C. Nieto Moral, M.A. Morlán López, D. Martínez Cecilia, A. Mira Vázquez, M.J. Cuesta Rodríguez, J. Sastre Marcos, A. Vicente Delgado, O. Llamazares Iglesias, J. López López, M. García Ávila, C. López González, G. Krasniqi, Z. de Julián Cabrera, J.R. Gutiérrez Romero y S. Abad de Castro

Complejo Hospitalario de Toledo. España.

Introducción: La hipocalcemia es la complicación más frecuente tras tiroidectomía total. La clínica suele aparecer en las primeras 24/48 horas tras la cirugía. El objetivo del estudio que se presenta es validar la determinación conjunta de hormona paratiroidea intacta (PTHi) y calcio iónico (Ca2+) como método predictivo de riesgo de hipocalcemia tras tiroidectomía total (TT).

Material y métodos: Estudio prospectivo con 179 pacientes sometidos a tiroidectomía total: BMN (79,4%), enf. Graves (8,9%), ca. papilar (11,7%). Criterios exclusión: enfermedad renal, tratamiento con calcio y/o vit. D. Se valoraron PTHi y Ca2+ 15,7 ± 3,7 horas tras la cirugía. Se determinó PTHi con inmunoensayo de electroluminiscencia (Modular analytics E170, Roche Diagnostics) y Ca2+ por conductancia eléctrica (GEM Premier3000, Instrumention Laboratory). Se consideró hipocalcemia analítica Ca2+ < 4 g/l. Se desarrolló un análisis de la curva ROC para determinar valores de corte que descarten hipocalcemia (MedCalc.v9.2.0.1 Demo).

Resultados: PTHi > 14,9 g/l: 133 normocalcémicos, 2 hipocalcémicos; PTHi < 10 g/l: 29 hipocalcémicos, 1 normocalcémico; PTHi 10-14,9 g/l: 12 hipocalcémicos, 2 normocalcémicos. El análisis de la curva ROC generó los siguientes resultados: AUC-PTH: 0,990 (IC95% 0,962-0,999); cut-offPTH: 14,9 pg/ml; S: 95,35% (IC95% 84,2-99,3); E: 97,79% (IC95% 93,7-99,5); VPP: 93,2%; VPN: 98,5%. AUC-Ca2+: 0,910 (IC95% 0,858-0,947); cut-offCa2+: 4,0 g/L; S: 79,07% (IC95% 64,0-89,0); E: 94,85% (IC95% 89,7-97,9); VPP: 82,9%; VPN: 93,5%. AUC-PTH+Ca2+: 0,967 (IC95% 0,929-0,988); cut-offPTH+Ca2+: Ca2+ > 4,0 g/L y PTH > 14,9; S: 100% (IC95% 91,7-100); E: 93,83% (IC95% 87,8-96,9); VPP: 82,7%; VPN: 100%.

Discusión y conclusiones: La evaluación conjunta de PTHi y Ca2+ supera a ambas determinaciones por separado para descartar el riesgo de hipocalcemia. Valores de PTHi > 14,9 g/l y Ca2+ > 4 g/l en el primer día postoperatorio descartó síntomas. Este protocolo tras su validación va a ser incorporado en el tratamiento de los pacientes sometidos a TT en una unidad de cirugía mayor ambulatoria.

36. AUMENTO DE LAS CÉLULAS T REGULADORAS EN PACIENTES CON MELANOMA MALIGNO QUE DESARROLLAN TIROIDITIS INDUCIDA POR INTERFERÓN-ALFA2B

B. Soldevila-Madorell, N. Alonso-Pedrol, M.J. Martínez-Arconada, M.T. Julián-Alagarda, I. Olaizola-Iregui, E. Serra-Planas, M.L. Granada, E.M. Martínez-Cáceres, M. Puig-Domingo y A. Sanmartí

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Servicio de Inmunología. LIRAD-BST Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

Introducción: La tiroiditis es un efecto secundario del tratamiento (tto) con interferón-alfa2b (IFN-alfa2b) en pacientes con

Documento descargado de http://www.elsevier.es:443 el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

melanoma maligno (MM). Las células T reguladoras (Tregs) tienen un papel importante en el control de las enfermedades autoinmunes. Sin embargo, su rol en la tiroiditis inducida por interferón (TII) está aún por determinar. El objetivo de este estudio es valorar el porcentaje (%) de Tregs en pacientes con MM que desarrollan TII durante el tratamiento con IFN-alfa2b.

Material y métodos: Se estudian 30 pacientes con MM tratados con IFN-alfa2b. Cada 6 semanas se determina la función y la autoinmunidad tiroidea para la detección precoz de TII. Antes de iniciar el tratamiento (TB), a la mitad (MT), al finalizarlo (FT), a las 24 semanas post-tratamiento (PT) y en el momento de detección de TII (TIIT), se criopreservan células mononucleares en sangre periférica. Las Tregs se definen como CD4+CD25+CD127low/-FoxP3+. Los pacientes que desarrollan TII (grupo 1) se comparan con un grupo control de pacientes con MM que no la desarrollan (grupo 2) y con un grupo control sano (grupo 3).

Resultados: 9/30 pacientes con MM desarrollan TII (30%). Tanto el grupo 1 como el 2 presentan un incremento de las Tregs durante el tratamiento (TB vs TF) con disminuye en el postratamiento (ET vs PT). Basalmente no se observan diferencias en las Tregs entre los 3 grupos estudiados. El % de Tregs del grupo 1 es superior al del grupo 2 en todos los tiempos estudiados, siendo solo significativo en TIIT.

Discusión y conclusiones: El tratamiento con IFN-alfa2b incrementa el % Tregs en pacientes con MM, probablemente debido a su efecto inmunomodulador. Así mismo, los pacientes que desarrollan TII presentan un mayor % de Tregs respecto a los que no, en todos los puntos estudiados.