

<sup>1</sup>Departamento de Endocrinología, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Princesa, Universidad Autónoma de Madrid. <sup>2</sup>Departamento de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERONC, Madrid.

**Introducción:** La acromegalia es una enfermedad rara causada generalmente por un tumor neuroendocrino hipofisario (PitNET) productor de hormona del crecimiento (GH- PitNET, somatotropo). Los tumores mixtos o mamosomatotropos, secretores de GH y prolactina (GH&PRL-PitNETs) contribuyen hasta en un 30% al espectro de la acromegalia. No existen estudios exhaustivos que comparen los datos patológicos con los marcadores de inmunohistoquímica (IHQ) CAM 5,2, SSTR2, SSTR3 y E-cadherina, entre GH&PRL-PitNETs y GH-PitNETs.

**Métodos:** Para evaluar las diferencias entre ambos grupos, se cuantificó la expresión de CAM 5,2, SSTR2, SSTR3 y E-cadherina en 44 tumores hipofisarios de pacientes con acromegalia mediante IHQ, junto con la expresión GH y PRL a nivel de inmunofluorescencia. Se correlacionaron estas cuantificaciones con los datos clínicos de los pacientes.

**Resultados:** No hubo diferencias entre los pacientes que presentaban PRL prequirúrgica por encima del límite superior de normalidad entre los GH-PitNETs [5/16 (31,25%)] y los GH&PRL-PitNETs [9/28 (32,14%)]. Aunque los niveles séricos de GH e IGF1 no variaban entre grupos, en los GH-PITNETs hubo una correlación positiva significativa entre GH e IGF1 prequirúrgica. A nivel histopatológico, el porcentaje de expresión de células GH+ fue significativamente mayor en los GH-PitNETs. Los GH-PitNETs exhibieron un aumento significativo de la expresión de SSTR2 y SSTR3, tanto en intensidad como en porcentaje de células positivas, en comparación con los GH&PRL-PitNETs. No se observaron diferencias significativas en la expresión de E-cadherina ni en el patrón de granulación entre ambos grupos.

**Conclusiones:** Los GH-PitNETs presentan una correlación positiva entre los valores de GH-IGF1 prequirúrgicos y una mayor expresión de SSTR2 y SSTR3 a nivel histopatológico, en comparación con los GH&PRL-PitNETs.

Financiación: PI22/01404, PMP22/00021, FI20/00035 and FI23/00052 (ISCIII). iTIRONET-P2022/BMD7379 (Comunidad de Madrid). Fondos FEDER.

## SUPRARRENALES

### 8. IMPACTO DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y EL RIESGO DE FRACTURA. RESULTADOS DEL ESTUDIO SPAIN-PAI

M. Calatayud Gutiérrez<sup>1</sup>, R. García Centeno<sup>2</sup>, T. Michalopoulou Alevras<sup>3</sup>, M.P. de Miguel Novoa<sup>4</sup>, A. Sirvent Segovia<sup>5</sup>, P. Parra Ramírez<sup>6</sup>, P. Gracia Gimeno<sup>7</sup>, E. Pascual-Corrales<sup>8</sup>, M. González Boillos<sup>9</sup> y M. Araujo-Castro<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Joan XXIII, Tarragona. <sup>4</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. <sup>5</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. <sup>6</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>7</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Royo Villanova, Zaragoza. <sup>8</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. <sup>9</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Castellón. <sup>10</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

**Objetivos:** Evaluar la prevalencia de osteoporosis (OP), osteopenia (OPE) y fracturas (Fx) al diagnóstico y tras seguimiento en los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria (ISP).

**Métodos:** Estudio retrospectivo de 219 pacientes con ISP de 9 hospitales (Registro Spain-PAI). Se evaluó la densidad mineral ósea (DMO) al diagnóstico y seguimiento mediante *Dual-Energy X-Ray Absorptiometry* (DXA). Se excluyeron 21 pacientes por información incompleta. Se consideró OP: T-score  $\leq -2,5$  DE en cuello femoral (CF)/columna lumbar (CL) o presencia Fx y OPE: T-score  $> -2,5$  y  $< -1,0$  DE en CF/CL.

**Resultados:** Incluimos 198 pacientes con ISP, 64,1% (n = 127) mujeres, con una mediana de edad de 40 [1-80] años. La mayoría fue de etiología autoinmune (51,5%, n = 102). El tratamiento con hidrocortisona (HC) fue de elección (75,3%, n = 140). Al diagnóstico el 3,6% (n = 7) presentaba OP y el 24,0% (n = 46) tras una mediana de seguimiento de 17,4 años (rango intercuartílico 5,8-25,2), de ellos, 10 pacientes desarrollaron Fx. En total, 20,4% (n = 39) desarrollaron OP de nueva aparición durante el seguimiento. La T-score media en CL fue  $-2,34 \pm 1,06$  vs.  $-0,78 \pm 1,19$  en pacientes con y sin OP (p < 0,001) y en CF  $-1,61 \pm 1,04$  vs.  $-0,71 \pm 1,15$  (p = 0,001). Hubo 22 pacientes con OPE. Los factores de riesgo para desarrollar OP fueron: mayor edad al diagnóstico de la ISP (OR 1,04, IC95% 1,02-1,06), el sexo femenino (HR 2,62, IC95% 1,08-6,36), la etiología autoinmune (HR 2,19, IC95% 1,06-4,50), la glucemia plasmática en ayunas (HR 1,02, IC95% 1,00-1,03), niveles HbA1c (HR 1,64, IC95% 1,13-2,38) y la ACTH (HR 1,03 por cada aumento de 100 ng/dl, IC95% 1,01-1,05). No se encontró asociación con la dosis de gluco/mineral-corticoide.

**Conclusiones:** La OP es una comorbilidad frecuente en pacientes con ISP. Presentan mayor riesgo los pacientes de mayor edad al diagnóstico, las mujeres, con ISP autoinmune y con niveles más elevados de glucosa en ayunas, HbA1c y ACTH.

### 9. LA HIPERMETILACIÓN DEL GEN DE LA PROTOCADHERINA GC3 POTENCIAL BIOMARCADOR DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE CARCINOMAS ADRENOCORTICALES

N. Valdés Gallego<sup>1</sup>, T. Cubiella Victorero<sup>2</sup>, D. Rodríguez Villar<sup>3</sup>, R. Rodríguez Aguilar<sup>3</sup>, J. Hernando Cubero<sup>4</sup>, M. Araujo Castro<sup>5</sup>, F. Hanzu<sup>6</sup>, G. Iglesias Álvarez<sup>7</sup>, P. Jiménez Fonseca<sup>7</sup> y M.D. Chiara Romero<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Cruces, Bizkaia, CIBERDEM, CIBERER, Endo-ERN, UPV/EHU, Barakaldo. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo. <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón. <sup>4</sup>Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>5</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. <sup>6</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Clínic, Barcelona. <sup>7</sup>Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

**Introducción:** Los carcinomas adrenocorticales (ACC) son tumores raros y generalmente agresivos, y su diagnóstico diferencial con los adenomas adrenocorticales (AD) en ocasiones puede ser difícil. La metilación de novo del clúster de genes de las protocadherinas (PCDH) está implicado en el desarrollo de metástasis de feocromocitomas/paragangliomas. El objetivo del estudio es evaluar si estas alteraciones epigenéticas pueden tener relevancia clínica como biomarcadores de malignidad en los tumores adrenocorticales.

**Métodos:** Se analizaron los niveles de metilación del promotor del gen *PCDHGC3* en 50 ACC y 12 AD. Se utilizó la curva ROC para determinar el valor predictivo en el diagnóstico de ACC, las curvas de

Kaplan-Meier y la prueba de *log-rank* para evaluar diferencias en el tiempo de desarrollo de metástasis.

**Resultados:** El porcentaje de metilación de *PCDHGC3* en los 50 ACC fue estadísticamente más alto que en los 12 AD:  $2,7 \pm 2,5$  vs.  $0,92 \pm 0,13\%$ ,  $p = 0,014$ , área bajo la curva (AUC):  $0,912$  (IC95%  $0,837-0,986$ ,  $p < 0,001$ ). Para un índice de Youden de  $0,88$  el porcentaje de metilación  $> 1,10\%$  mostró un AUC:  $0,94$  (IC95%  $0,883-0,997$ ,  $p < 0,001$ ), con una sensibilidad:  $88\%$ , especificidad:  $100\%$ , valor predictivo positivo:  $100\%$  y valor predictivo negativo:  $66,7\%$  para diferenciar ACC de AD, además mostró correlación positiva con el tamaño de ACC ( $r: 0,40$ ,  $p = 0,005$ ), pero no con el índice de Weiss, Ki-67 ni la edad. El porcentaje de metilación de los ACC con estadio ENSAT IV fue mayor comparado con los estadios ENSAT I-III:  $4,1 \pm 4,1$  vs.  $2,1 \pm 1,3\%$ ,  $p = 0,021$ . El tiempo hasta el desarrollo de metástasis en los estadios ENSAT I-III fue menor en los pacientes con metilación  $> 1,10\%$ :  $13 \pm 2,2$  vs.  $31 \pm 10,4$  meses,  $p = 0,034$ .

**Conclusiones:** Nuestro estudio sugiere que la hipermetilación de *PCDHGC3* podría ser un biomarcador diagnóstico útil para diferenciar ACC de AD, y también un biomarcador pronóstico al identificar pacientes con mayor agresividad de la enfermedad.

Financiación: beca FSEEN-HRA 2021.

## TIROIDES

### 10. ALTERACIÓN EN LOS COMPONENTES DE MAQUINARIAS DE REGULACIÓN DEL METABOLISMO DEL ARN EN CÁNCER DE TIROIDES Y SU ASOCIACIÓN CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL TUMOR

A. Martínez Vara<sup>1</sup>, I. di Caro<sup>2</sup>, F. Porcel-Pastrana<sup>3</sup>, A. Sarmento-Cabral<sup>3</sup>, R. Sánchez-Sánchez<sup>4</sup>, A. Romero-Lluch<sup>5</sup>, P. Santisteban<sup>6</sup>, M.A. Gálvez-Moreno<sup>7</sup>, R.M. Luque<sup>3</sup> y A.J. Martínez-Fuentes<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba.

<sup>2</sup>Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba. <sup>3</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, Hospital Reina Sofía de Córdoba. <sup>4</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, Hospital Reina Sofía, Córdoba. <sup>5</sup>CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Madrid, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, Hospital Reina Sofía, Córdoba. <sup>6</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>7</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Universidad Autónoma de Madrid (CSIC-UAM), y Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. <sup>8</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Reina Sofía, Córdoba.

Las maquinarias celulares que regulan el metabolismo del ARN están alteradas en diferentes cánceres endocrinos, originando eventos oncogénicos asociados con la progresión tumoral y/o la agresividad. En el cáncer de tiroides (CaT) se desconoce si este fenómeno también ocurre y por ello, hemos investigado: 1) La posible alteración en la expresión de los componentes de las maquinarias que controlan el metabolismo del ARN [*splicing*, complejo ARN exosoma, Non-sense Mediated Decay (NMD)] en muestras de cáncer papilar (CPT)

y medular (CMT) de tiroides; y 2) La relación de su desregulación con parámetros clínicos relevantes. Nuestros resultados muestran una clara desregulación de diferentes componentes de estas maquinarias en muestras CPT y CMT, lo que se correlacionó con parámetros clínicos relevantes. Por ello, realizamos ensayos *in vitro* funcionales (proliferación, migración, número de tumorosferas y colonias) así como mecanísticos sobre líneas celulares de CaT (TPC1 y CAL62) y pudimos comprobar que la modulación de la expresión y/o actividad de algunos componentes del *splicing*, ARN exosoma y NMD disminuyeron significativamente las características de agresividad celular. Como ejemplo, el bloqueo farmacológico del factor de *splicing* SF3B1 con pladienolide B, así como a su silenciamiento génico mediante un siRNA específico, disminuyeron significativamente los parámetros de agresividad tumoral en las líneas celulares. En conjunto, estos datos evidencian una drástica desregulación de los componentes de las maquinarias que regulan la expresión génica y metabolismo de ARN en CPT y CMT. Además, demuestran el papel crítico de SF3B1 y consecuentemente de la maquinaria de *splicing* en el CT. Más aún, la inhibición farmacológica y/o genética del factor SF3B1 podría representar una novedosa estrategia terapéutica de interés para explorar en ensayos controlados y aleatorizados que mejorarían la progresión clínica de los pacientes con CT más agresivos.

Financiación: GETNE G211.

### 11. EMBOLIZACIÓN SELECTIVA DE ARTERIAS TIROIDEAS, INTRODUCCIÓN COMO NUEVO TRATAMIENTO DEL BOCIO COMPRESIVO EN PACIENTES DE ALTO RIESGO QUIRÚRGICO

K.M. Mariaca Riveros<sup>1</sup>, F. Vázquez San Miguel<sup>1</sup>, J. Sampere Moragues<sup>2</sup>, D.I. Tovar Felice<sup>2</sup>, A. Oliva Ortiz<sup>2</sup> y J.L. Reverter Calatayud<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital e Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona. <sup>2</sup>Servicio de Radiodiagnóstico, Área de Radiología Vascular e Intervencionista y Neurorradiología Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.

**Introducción:** El bocio endotorácico (BET) presenta riesgo de compresión de la tráquea, esófago y grandes vasos. El tratamiento de primera línea es quirúrgico y en función del tamaño y la afectación de estructuras mediastínicas puede requerir la realización de esternotomía, lo que aumenta significativamente la morbilidad. En pacientes de edad avanzada o comorbilidades graves asociadas, la cirugía puede estar contraindicada por el elevado riesgo quirúrgico. Por este motivo la embolización selectiva de arterias tiroideas (ESAT) se presenta como una alternativa segura y eficaz.

**Métodos:** Desde 2022, 11 pacientes (81% mujeres),  $80 \pm 7$  años con BET sintomáticos no candidatos a cirugía por alto riesgo quirúrgico se sometieron a ESAT. El 54,5% presentaba disfagia, el 27,3% disnea y el 18,2% ambas. Un 36,4% presentaba hipertiroidismo. Un 36,4% presentaba desviación del paquete vascular, esófago y tráquea; y un 63,6% estenosis traqueal.

**Resultados:** Se embolizaron las arterias del tiroides que vascularizaban la parte intratorácica que comprimía las estructuras mediastínicas, seleccionadas en función de los hallazgos en el angioTC durante la arteriografía. Tras un seguimiento de  $5,6 \pm 4,4$  meses se evidenció una disminución del volumen del lóbulo derecho ( $77,2 \pm 52$  ml a  $26 \pm 22$  ml) y del lóbulo izquierdo ( $111,5 \pm 134$  ml a  $92,3 \pm 130$  ml). Todos los pacientes refirieron mejoría clínica, presentando incremento ponderal de  $2,4 \pm 3,5$  kg. La complicación más frecuente fue el hipertiroidismo transitorio (81%) con concentraciones de T4L de  $2,7 \pm 1,2$  ug/dl y una duración de  $52 \pm 38$  días. De los pacientes con hipertiroidismo previo, solo uno se mantuvo en tirotoxicosis y ninguno desarrolló hipotiroidismo. Se registró una complicación