

## Tiroides

255

### ALTERACIONES ENDOCRINOMETABÓLICAS INDUCIDAS POR BEXAROTENO EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T

C. Familiar Casado, A. Marco Martínez, J. Sastre Marcos, A. Vicente Delgado, B. Cánovas Guillemín y J. López López  
*Endocrinología Hospital Virgen de la Salud. Toledo.*

**Introducción:** El bexaroteno es una agonista selectivo del receptor de retinoide X (RXR) utilizado para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T (CTLC) que induce dos alteraciones endocrino-metabólicas: un hipotiroidismo central y una hipertrigliceridemia reversibles tras la retirada del fármaco. Se ha evaluado también su uso en tumores sólidos (c. de mama y c. pulmonar no microcítico).

**Pacientes y métodos:** Presentamos 6 pacientes diagnosticados de CTLC en distintos estadios de la enfermedad que habían recibido diferentes tratamientos y ante la ausencia de respuesta terapéutica se decidió iniciar tratamiento con bexaroteno (300 mg/m<sup>2</sup>/día). Se evaluó la función tiroidea, bioquímica hepática y lípidos basales y a las 4 semanas de iniciado el tratamiento.

**Resultados:** Todos los pacientes mostraron una disminución de los niveles de TSH, 5 en rango de hipotiroidismo central. En 4 casos se decidió iniciar tratamiento con LT4 a dosis sustitutivas basándose en la presencia de síntomas de hipotiroidismo y en los niveles de T4 libre. En todos se observó una elevación de los lípidos plasmáticos (triglicéridos), que requirieron tratamiento farmacológico. 2 de los pacientes suspendieron el tratamiento por falta de respuesta y otro por hipertriglicéidemia severa; en estos, los niveles de hormonas tiroideas se normalizaron a las cuatro semanas y los triglicéridos retornaron a niveles similares a los basales. Ningún paciente sufrió una elevación patológica de las transaminasas. En la actualidad tres pacientes mantienen el tratamiento con bexaroteno.

| Pac | HT pre<br>TSH<br>T4L | HT 4s<br>TSH<br>T4L | HT post<br>TSH<br>T4L | Lip pre<br>Col<br>Tg | Lip 4 s<br>Col<br>Tg | Lip post<br>Col<br>Tg |
|-----|----------------------|---------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| 1º  | 1,45<br>1,3          | 0,05<br>0,4         | 0,85<br>1,2           | 200<br>215           | 460<br>967           | 208<br>84             |
| 2º  | 1,84<br>1,1          | 0,02<br>1           | 1,93<br>0,9           | 206<br>177           | 267<br>721           | 145<br>198            |
| 3º  | 0,73<br>1            | 0,01<br>0,8         | sigue<br>trat         | 193<br>88            | 188<br>286           | sigue<br>trat         |
| 4º  | -<br>-               | 0,08<br>0,7         | 1,88<br>0,8           | -<br>-               | -<br>312             | -<br>145              |
| 5º  | 6,46<br>0,9          | 2,47<br>0,3         | sigue<br>trat         | 180<br>81            | 336<br>220           | sigue<br>trat         |
| 6º  | 0,68<br>1            | 0,01<br>0,6         | sigue<br>trat         | 145<br>125           | 174<br>344           | sigue<br>trat         |

**Conclusiones:** El bexaroteno puede suprimir la secreción de TSH produciendo un hipotiroidismo central reversible. Además induce alteración del metabolismo lipídico, también reversible, que obliga a utilizar fármacos hipolipemiantes. Se necesitan otros trabajos que confirmen estas alteraciones endocrino-metabólicas en el tratamiento con bexaroteno de otros tumores sólidos.

256

### ANÁLISIS DE LA NORMALIZACIÓN ESPONTÁNEA DE LAS CONCENTRACIONES DE TIROTROPINA EN PACIENTES MAYORES DE 55 AÑOS CON HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

J.J. Díez\*, P. Iglesias\*\* y K.D. Burman\*\*\*

\*Servicio de Endocrinología Hospital Ramón y Cajal. Madrid, \*\*Endocrinología Hospital de Segovia. Segovia, \*\*\*Endocrine Section Washington Hospital Center. Washington Dc, Usa.

**Antecedentes:** Los pacientes con hipotiroidismo subclínico pueden experimentar una normalización espontánea de sus concentraciones de tirotropina (TSH). Este fenómeno es más frecuente en pacientes sin historia de enfermedad tiroidea y con elevación moderada de TSH. En un estudio previo hemos objetivado que esta normalización se presentó en 40 de 107 pacientes con hipotiroidismo subclínico.

**Objetivos:** Los objetivos del presente estudio han sido examinar el curso temporal de la normalización tirotropínica y evaluar las relaciones entre los valores de TSH alcanzados y las características tanto clínicas como bioquímicas de estos pacientes.

**Pacientes y métodos:** Hemos estudiado 40 pacientes (32 mujeres, 8 hombres), con una edad media ( $\pm$  DS) de  $62,8 \pm 8,2$  años, que presentaron una normalización de sus valores de TSH sin intervención terapéutica. Todos ellos fueron diagnosticados previamente de hipotiroidismo subclínico espontáneo definido por niveles de TSH superiores a 5 mU/l con concentraciones normales de tiroxina libre y ausencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Los pacientes fueron estudiados de forma prospectiva con visitas semestrales. Se analizó el momento de la normalización de TSH, la concentración final de TSH alcanzada, así como variables clínicas y bioquímicas.

**Resultados:** La normalización de la concentración de TSH tuvo lugar entre los 6 y 60 meses tras el diagnóstico, con una mediana de 18 meses. Durante el primer año de seguimiento se comprobó la normalización de TSH en 15 de los 40 pacientes estudiados (37,5%), mientras que durante los dos primeros años la normalización se alcanzó en 27 casos (67,5%). Diez pacientes (25%) normalizaron sus valores de TSH entre el cuarto y quinto años de seguimiento. Sólo el 10% de los pacientes alcanzó un valor de TSH inferior a 2 mU/l, mientras que la mayoría (65%) mantuvo concentraciones de TSH superiores a 3 mU/l. No pudimos encontrar relaciones significativas entre la concentración final de TSH alcanzada y la edad, el sexo o la presencia de anticuerpos anti-tiroideos. Por el contrario, los niveles finales de TSH se correlacionaron de forma significativa con el tiempo transcurrido hasta la normalización ( $r = 0,367$ ;  $P = 0,020$ ), de manera que los pacientes con normalización temprana alcanzaron valores más bajos de TSH que los logrados por los pacientes con normalización tardía.

**Conclusiones:** En este grupo de pacientes con normalización tirotropínica espontánea tras el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico no existe un patrón definido en lo que se refiere al curso temporal del proceso de normalización de TSH, aunque los datos sugieren que la mayoría de los pacientes experimentan una normalización temprana. El nivel final de TSH alcanzado tiende a encontrarse en el intervalo 3-5 mU/l y parece relacionado con el tiempo preciso para la normalización, pero no con la autoinmunidad tiroidea ni con otras características clínicas.

## 257

**ANÁLISIS INMUNOHISTOQUÍMICO DEL RECEPTOR DEL EPIDERMAL GROWTH FACTOR (EGFR) EN EL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES Y SU RELACIÓN CON RET/PTC**

C. Zafon Llopis\*, G. Obiols Alfonso\*, J. Castellví Vives\*\*, S. Ramón Y Cajal\*\* y J. Mesa Manteca\*

\*Endocrinología y Nutrición, \*\*Anatomía Patológica, Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

**Introducción:** Las anomalías que afectan moléculas con actividad tirosinquinasa (TK) han sido ampliamente involucradas en el carcinoma papilar de tiroides (CPT). En algunos casos se trata de activaciones ectópicas debidas a reordenaciones genéticas como RET/PTC, mientras que en otros se aprecia la hiperexpresión anómala de moléculas normalmente presentes en las células no tumorales como sucede con el EGFR. En un trabajo previo pudimos confirmar la relación entre la presencia RET/PTC y un mayor riesgo de extensión inicial extratiroidea del tumor.

**Objetivo:** Estudio de la expresión de EGFR en el CPT, su asociación a la expresión de RET/PTC y su relación con los factores pronósticos clínicos clásicos.

**Material y métodos:** Se estudian 47 casos de CPT (33 mujeres (70%) y 14 varones (30%)), con una edad al diagnóstico de  $36 \pm 16$  años y con un período de seguimiento medio de  $14,5 \pm 5,5$  años. Según el estadio inicial (Clasificación de deGroot) 20 casos (42%) en estadio (E) 1, 16 casos (34%) en E2, 8 casos (17%) en E3 y 3 casos (7%) en E4. Las variables clínicas analizadas son la edad al diagnóstico, la extensión inicial de la enfermedad, la aparición de recidivas locales o metástasis y la mortalidad. La expresión del EGFR y RET/PTC se ha estudiado mediante inmunohistoquímica de muestras fijadas en parafina. *Método estadístico:* prueba exacta de Fisher y t de Student.

**Resultados:** Se han registrado 10 recurrencias de la enfermedad (21%). 4 a nivel cervical, 3 metástasis a distancia y 3 con recidiva local y metástasis. Han fallecido 6 pacientes (4 por el CPT). El 64% de las muestras han resultado positivas para EGFR. No hemos observado relación con la edad, el sexo ni la aparición de recidivas posteriores o la mortalidad. En cambio, la positividad se relaciona significativamente con un mayor riesgo de extensión inicial extratiroidea: sólo el 35% de los casos con afectación exclusivamente intratiroidea en el momento del diagnóstico han sido positivos, mientras que en los pacientes con extensión inicial extratiroidea el porcentaje de positividad llega al 85% ( $p < 0,001$ ). Por otro lado, la doble expresión de EGFR y RET/PTC presenta una relación aún mayor con el grado de diseminación inicial del CPT, ya que el 36% de los intratiroides muestran doble positividad mientras que el 95% de los extratiroides resultan doblemente positivos ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** La hiperexpresión de EGFR se asocia a un mayor riesgo de extensión extratiroidea del CPT en el momento del diagnóstico. Esta predisposición se ve acentuada con la positividad asociada de RET/PTC.

## 258

**APLICACIÓN DE LA TSH HUMANA RECOMBINANTE EN EL PROTOCOLO DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES**

I. Aguilar Fernández\*, J.M. García Almeida\*\*, D. Zamorano Vázquez\*\*, J.M. Jiménez Hoyuela\*\*\*, R. Ivannova\*, A. Hidalgo Conde\*, I. Mancha Doblas\*\*, M.J. Picón Cesar\*\* y D. Peña Jiménez\*

\*Medicina Interna, \*\*Endocrinología y Nutrición,

\*\*\*Medicina Nuclear H. Virgen de la Victoria. Málaga.

**Introducción:** En el conjunto de las neoplasias tiroideas primarias, el carcinoma diferenciado, que incluye al papilar y foli-

cular, supone el 80% de los mismos. Los datos de supervivencia del carcinoma diferenciado de tiroides demuestran su relativo buen pronóstico. Tras la tiroidectomía, el seguimiento del carcinoma diferenciado tiroideo incluye el examen clínico, la medición de los niveles de tiroglobulina sérica, y el RCT con  $^{131}\text{I}$ , con objeto de detectar la presencia de tumor residual o la recidiva del mismo.

**Objetivos:** Describir los resultados preliminares de la aplicación de esta nueva técnica en la práctica diagnóstica habitual en el manejo del cáncer diferenciado de tiroides (CDT).

**Material y métodos:** Se realizó rastreo corporal total (RCT) con  $^{131}\text{I}$  tras estimulación con TSH recombinante humana (rhTSH) en un grupo de 102 pacientes con CDT en seguimiento, todos tratados mediante tiroidectomía total. La pauta de administración fue de 0,9 mg rhTSH los días primeros y segundo del procedimiento, seguidos de 185 MBq de  $^{131}\text{I}$  administrados vía oral el día siguiente y posterior rastreo gammagráfico a las 48 horas. Se determinaron TSH, tiroglobulina (Tg) y anticuerpos antitiroglobulina en suero, mediante técnicas inmunométricas, a las 24 y 72 horas de la última administración de la rhTSH.

**Resultados:** Los valores de TSH a las 24 horas tras estimulación con rhTSH fueron de  $147,54 \pm 46,46$  mUI/l. En 62 pacientes se obtuvieron valores de Tg negativa ( $< 1$  ng/ml), de los que 50 presentaron rastreo negativo y doce positivo. Entre los que tuvieron Tg positiva (37), 17 presentaron rastreo negativo (confirmándose presencia de enfermedad en 7 pacientes mediante otras técnicas de imagen) y 20 positivo.

**Conclusiones:** La administración de rhTSH produjo en todos los casos un significativo aumento de la TSH, permitiendo la realización de los controles habituales de seguimiento de los pacientes de forma similar a la supresión hormonal. No han existido evidencias de efectos secundarios significativos, y su utilización permite obviar los inconvenientes derivados de la supresión, manteniendo una buena calidad de vida en los pacientes.

## 259

**ASOCIACIÓN DE CARCINOMA PAPILAR Y LINFOMAS**

A. Villarroel Bajo, C. Álvarez Escolá, P. Martín Vaquero, A. Fernández Martínez, C. Dassen y L.F. Pallardo Sánchez  
Endocrinología y Nutrición Hospital Universitario La Paz. Madrid.

El tiroides es una glándula sumamente sensible a la radiación externa. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los efectos carcinogénicos de la radiación sobre el tiroides son máximos durante la infancia y luego decrecen, de tal forma que después de 30 años de la exposición declinan aunque no desaparezcan. El efecto es también dosis dependiente, aunque pueda producirse a dosis muy bajas. Con dosis superiores a 2000 rads el riesgo disminuye, quizá porque la glándula se destruye en gran parte por estas dosis. Los carcinomas que aparecen son generalmente papilares con un comportamiento similar a los no radioinducidos, aunque en su mayoría son multifocales. En la Enfermedad de Hodgkin, con cierta frecuencia aparece un segundo tumor (mama, tiroideo, intestinal...), bien como efecto secundario del tratamiento o bien en el contexto de un síndrome genético (Li Fraumeni, Duncan...). Presentamos tres casos de carcinoma papilar tiroideo asociados a linfoma. En el primero, el linfoma aparece 18 años antes del cáncer tiroideo y fue tratado con radioterapia, pero no durante la infancia. En los otros dos, el carcinoma papilar tiroideo aparece previamente al linfoma y no existen antecedentes de radiación.

**Consideraciones:** No hemos encontrado en la literatura asociación de carcinoma papilar tiroideo con linfoma sin antecedentes de radiación. Tampoco se ha descrito la aparición de linfo-

mas en pacientes tratados con radioyodo a las dosis administradas en estos tres casos. La búsqueda sistemática de adenopatías cervicales, tanto en el seguimiento del carcinoma papilar como de los linfomas, debe ir seguida de PAAF y en ocasiones de biopsia para confirmar o descartar no sólo la posibilidad de recidiva, sino también de otras etiologías.

## 260

### ASOCIACIÓN ENTRE TUMORES TIROIDEOS Y ENFERMEDAD DE HASHIMOTO

P. Bacarizo\*, A. Segura\*\* y J. Salmeron de Diego\*

\*Endocrinología HGU Gregorio Marañón. Madrid,

\*\*Endocrinología Área 1 adscrita la HGU Gregorio Marañón. Madrid.

**Introducción:** La presencia de infiltración linfocitaria en neoplasias tiroideas ha sido relacionada con una menor tasa de recurrencia tumoral y metástasis a distancia. Se ha descrito asociación de hasta un 23,9% entre tiroiditis crónica autoinmune (TCA) y carcinoma tiroideo diferenciado (CT), propuesta como un factor predisponente sin haberse llegado a establecer la relación entre autoinmunidad y neoplasia. El objetivo de nuestro trabajo es analizar la existencia de TCA (autoinmunidad con o sin disfunción hormonal) en CT con infiltración linfocitaria anatomopatológica y su distribución entre los diversos tipos.

**Material y métodos:** De 349 muestras anatomopatológicas de CT se seleccionaron 36 que presentaban infiltración linfoide asociada, registrándose datos de filiación, función tiroidea (T4 libre, TSH), anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales, tipo de CT y diagnóstico inicial previo. Estudio estadístico con SPSS 12.0 para Windows.

**Resultados:** De los 36 casos, 32 fueron mujeres y 4 hombres (proporción de 9:1). La edad media de diagnóstico de CT fue de  $46 \pm 2,45$  años (DS). Distribución por tipos de CT: papilar (CP) 66,7%, folicular (CF) 8,3%, Hürthle 16,7%, linfoma 8,3% (2,8% otros). Del total de casos, existía estudio previo de autoinmunidad en el 80,6% (no realizado en 19,4%) con una positividad del 69,4% (58,6% para antitiroglobulina, y 68,95% antimicrosomales); se había establecido diagnóstico previo de TCA en tan solo un 33,3%, existiendo hipofunción tiroidea en un 31,4% (68,6% restante eutiroidismo). Entre los casos de autoinmunidad positiva la distribución por tipo fue: CP 60%, CF 8%, Hürthle 20%, linfoma 8%. La presencia de autoinmunidad previa al diagnóstico en los casos de CP fue del 78,9%, mientras que en un 21,1% de los mismos existía proliferación linfocitaria no asociada a autoinmunidad.

**Conclusiones:** Predominancia en el sexo femenino. Se confirma la existencia de una asociación entre TCA y CT con una prevalencia más elevada en el caso del CP, así como que la infiltración linfocitaria característica de la TCA puede coincidir en ambos procesos.

## 261

### AUTOINMUNIDAD EN EL DIAGNÓSTICO DE HIPERTIROIDISMO

E. Álvarez García\*, E. Hervás Abad\*\*, D. Rodríguez Pérez\*, A. Repáraz Andrade\*, G. Mariño Valiño\*, P. Casado Rey\*, P. Álvarez Vázquez\*\* y M.A. Andrade Olivie\*

\*Análisis Clínicos, \*\*Endocrinología, C H Universitario Xeral-Cies. Vigo.

**Introducción:** El hipertiroidismo autoinmune está causado por la formación de anticuerpos frente al receptor de la TSH (TSHR) que se comportan como anticuerpos estimulantes

(TSI). Es la etiología más frecuente de hiperfunción tiroidea en menores de 40 años. Su prevalencia es incierta pero se estima que es 10 veces superior en mujeres y aumenta después de la pubertad.

**Objetivo:** El objetivo del estudio fue determinar la frecuencia de hipertiroidismo autoinmune en nuestro ámbito así como comparar las características del grupo con autoinmunidad positiva frente al resto de hipertiroidesos.

**Material y métodos:** La población que abarca el laboratorio de nuestro hospital (Complejo Hospitalario Universitario de Vigo) es de 249.474 habitantes. Del total de muestras de pacientes remitidos al laboratorio para estudio de función tiroidea durante el año 2004 se diagnosticaron 300 casos de hipertiroidismo primario, todos ellos sin antecedentes de disfunción tiroidea. TSH, T4 libre y T3 libre se determinaron por inmunoquimioluminiscencia (IMMULITE 2000 DPC. L.A. USA). En las mismas muestras se cuantificaron los niveles de anti-TSHR mediante un Radio Receptor Análisis comercial (TRAK-assay. BRAHMS.Germany) considerando como positivas aquellas con un valor superior a 10 UI/L. Para el tratamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS 9.0.

**Resultados:** Se establecen dos grupos en función de la positividad para anti-TSHR cuyas características más importantes se definen en la tabla:

|          | N (%)    | Edad mujer | Edad varón | Sexo (m/v)    | T4 libre (ng/dL) | T3 libre (pg/mL) | TSH (μUI/mL) |
|----------|----------|------------|------------|---------------|------------------|------------------|--------------|
| TSI > 10 | 119      | x = 42,1   | x = 53,3   | 104/15        | x = 3,26         | x = 8,41         | x = 0,018    |
|          | -36,60%  | 13-91      | 25-90      | (87,4%/12,6%) | 0,91- >6         | 1,33-35,2        | <0,004-0,311 |
| TSI ≤ 10 | 181      | x = 49,3   | x = 53,6   | 152/29        | x = 1,95         | x = 4,34         | x = 0,047    |
|          | -60,40%  | ene-91     | 25-81      | (84,0%/16,0%) | 0,93- >6         | 1,01-14,3        | <0,004-0,371 |
|          | p < 0,05 | p = 0,559  | p = 0,505  | p < 0,05      | p < 0,05         | p < 0,05         | p < 0,05     |

**Conclusiones:** 1) El 39,6% de los hipertiroidismos diagnosticados en el 2004 fueron de origen autoinmune. 2) Se observó un marcado dimorfismo sexual siendo mujeres el 85,3% del total de hipertiroidesos, sin diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de sexos entre el grupo con autoinmunidad positiva y el negativo. 3) Las mujeres con hipertiroidismo autoinmune resultaron ser significativamente más jóvenes que el resto de hipertiroidesos. Esta diferencia no fue observada en el grupo de los hombres. 4) El perfil bioquímico obtenido es más marcado (TSH más baja y hormonas libres más elevadas) en el grupo con autoinmunidad positiva.

## 262

### CÁNCER DE TIROIDES: SIGNIFICADO DEL DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO PREVIO DE PROLIFERACIÓN FOLICULAR

A. Fernández-Argüelles García, C. Campos Martín, C. Morales Portillo, S. Maraver Selfa, I. Serrano Olmedo, T. Martín Hernández, A. Torres Cuadro, C. de La Cuesta Mayor, M. Díaz Galvez y E. Herrera Justiniano

Endocrinología y Nutrición, HUV Macarena. Sevilla.

**Introducción:** El diagnóstico por punción aspiración biopsia con aguja fina de proliferación folicular se asocia tanto a patología benigna (tiroiditis linfocitaria, hiperplasia difusa, hiperplasia nodular) como a carcinoma tiroideo.

**Objetivos:** Se estudia si existe alguna característica diferencial de aquellos tumores tiroideos cuya PAAF previa fue de PF que los distingan del resto.

**Material y método:** Para ello hemos analizado la estirpe histológica y otras características clínicas de los cánceres de tiroides intervenidos en nuestro Servicio durante los años 1990-2000 (n = 304) y hemos comparado aquellos que tenían citología previa de PF con el resto de tumores

**Resultados:** De los 53 pacientes 47 eran mujeres (88,7% vs 88%) y 6 eran hombres (11,3% vs 12%). Su edad media fue de  $45,31 \pm 14$  años vs  $45,5 \pm 15$ . La presentación clínica fue de bocio nodular en 35 casos (66% vs 50,8%), bocio multinodular 16 (30,2% vs 38,6%), bocio difuso 1 caso (1,9%), adenopatía 1 caso (1,9% vs 8%  $p < 0,05$ ). La función tiroidea fue normal en 43 pacientes (81,1% vs 86,4), hipertiroidismo en 7 pacientes (13,2% vs 10,8%) e hipotiroidismo en 3 pacientes (5,7% vs 2,8%). El diámetro medio del nódulo canceroso fue de  $22 \text{ mm} \pm 16,4$  vs  $21,3 \pm 17$ . Los resultados anatomopatológicos fueron CT papilar 71,8% vs 77,3% (papilar puro 33% vs 35,51%, papilar con patrón folicular 15,1% vs 11,8%, "tall cell" 1,9% vs 1,5%, microcarcinoma papilar 20,8% vs 20,3%, multicéntrico 1,9% vs 6,2%, esclerosante difuso 0% vs 2%), CT folicular 24,5% vs 15,8% (ns  $p < 0,06$ ) (17% vs 6,9% folicular puro ( $p < 0,05$ ), 7,5% vs 5,4% Hürthle, CT medular 1,9% vs 4,9%). Tampoco encontramos una mayor frecuencia de tiroiditis linfocitaria en el grupo de proliferación folicular. Sí encontramos una mayor frecuencia de adenopatías en el momento del diagnóstico en el grupo de proliferación folicular ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** En nuestra serie de casos, los tumores con PAAF previa de PF no tuvieron características clínicas ni histológicas distintas al resto de cánceres de tiroides, salvo la mayor presencia de adenopatías en el momento del diagnóstico.

## 263

### CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES: MANIFESTACIONES CLÍNICAS INFRECIENTES

V. Puigdevall Gallego\*, L. San Martín Barrio\*, C. Laudo Pardos\*, D. Abos Olivares\*\* y F.J. Rodríguez Recio\*\*\*

\*Endocrinología Hospital Santa Barbara. Soria, \*\*Medicina Nuclear Hospital Clínico. Zaragoza, \*\*\*Radiodiagnóstico Hospital Santa Bárbara. Soria.

Se presenta un caso de metástasis óseas múltiples, en cráneo, de un carcinoma folicular de tiroides previamente intervenido. Las manifestaciones clínicas infrecuentes han sido la presencia de metástasis en partes blandas adyacentes con exoftalmos unilateral e invasión meníngea. Se trata de una mujer de 69 años de edad portadora de un bocio multinodular normofuncionante de larga evolución (PAAF tiroidea negativa para malignidad) que se remite a cirugía por aumento del tamaño del nódulo. A finales de 1999 se realiza tiroidectomía total en dos tiempos ante el diagnóstico patológico de carcinoma papilar de tiroides con patrón folicular de 5,3 cm, no encapsulado y con márgenes libres de lesión. A los 15 días de la segunda intervención se observa la presencia de metástasis ósea en calota que requirió tratamiento con I-131 (hasta 500 mCi, de modo progresivo), con normalización de los niveles de tiroglobulina. En febrero de 2004 nota nuevo crecimiento indoloro de un bultoma en cráneo, presentando elevación de los niveles de tiroglobulina (191 ng/ml) y existencia de lesión lítica en cráneo. Se realiza RCT con TSH recombinante y PET no apreciándose captación extracranial. Dada la mala respuesta al I-131 se decide la resección de la metástasis con la calota subyacente y duramadre e implantación de craneoplastia con material plástico (Medpore), los niveles de tiroglobulina pre y 2 meses postintervención fueron de 767 y  $< 0,1$  ng/ml respectivamente. En Enero 2005 acude la paciente por nuevo bultoma en la región intervenida, junto con exoftalmos izquierdo y diplopia. Se determinan los niveles de tiroglobulina con tratamiento supresor que son mayores de 1000 ng/ml, se realiza Rx cráneo y TAC craneal apreciándose: Encima de la plastia parietal izquierda una lesión lítica expansiva en calota de dos centímetros y otra en borde parietal de la plastia. Además se observa extensa lesión lítica destructiva con expansión a partes

blandas adyacentes, que se sitúa en la pared lateral de órbita izquierda, destruyendo estructuras óseas de malar, esfenoides, e infiltra la musculatura orbitaria y plano meníngeo, desplazando el nervio óptico. Dada la mala respuesta a los tratamientos previos se decide iniciar quimioterapia.

## 264

### CARCINOMA MUCOEPIDERMÓIDE ESCLEROSANTE DE TIROIDES

M. Saavedra Blanco, M. García Salvador y A. Segura Galindo  
Endocrinología Hospital Virgen de la Torre. Madrid.

**Introducción:** El carcinoma mucoepidermoide es un tumor que aparece con frecuencia en glándulas salivares, pero puede aparecer en otras localizaciones como tráquea, bronquios, páncreas y tiroides. Es un tumor poco frecuente del que sólo existen descritos 42 casos en la literatura. Se distinguen dos tipos histológicos bien diferenciados: 1) Carcinoma mucoepidermoide que asienta sobre un tiroides normal y que se ha descrito asociado a carcinoma papilar y anaplásico de tiroides. 2) Carcinoma mucoepidermoide esclerosante de tiroides caracterizado por asentar sobre el contexto de tiroiditis linfocitaria.

**Caso clínico:** Mujer de 41 años que acude a consulta para descartar la existencia de patología tiroidea, asintomática desde el punto de vista tiroideo. A la exploración se aprecia la existencia de un nódulo en polo superior del lóbulo derecho tiroideo, de 1,5 cm de diámetro, siendo el resto de la exploración normal. Es fumadora de 20 cigarrillos diarios y no existiendo otros antecedentes personales de interés. Dentro de los antecedentes familiares su madre está intervenida de un nódulo tiroideo benigno.

**PAAF:** Proliferación foliculo papilar.

**Ecografía Tiroidea:** Nódulo sobre lóbulo derecho de  $1,8 \times 1,1 \times 1,3$  cm de diámetro.

T4L 1,1 ng/dl, TSH 1,24 mU/ml, Anticuerpos antitiroglobulina y anticuerpos anti-peroxidasa positivos a títulos respectivos de 201 y 131 U/ml

Se remite a cirugía donde se realiza hemitiroidectomía derecha.

**Anatomía patológica:**

Formación nodular bien delimitada no encapsulada de aspecto blanquecino granular y que histológicamente está constituido por una neoplasia que crece formando nidos celulares sólidos con diferenciación escamosa, estructuras glandulares y papilas dispuestas en el seno de un estroma fibroso con un marcado infiltrado inflamatorio crónico linfoplasmocitario y algunos eosinófilos. Dichas células muestran un citoplasma amplio ligeramente eosinófilo con bordes bien delimitados, núcleos irregulares con cromatina fina y nucleolo poco evidente, además se observan cuerpos de psamoma. La tumoración contacta con la cápsula de la glándula e infiltra en puntos en el parénquima adyacente: Carcinoma mucoepidermoide esclerosante.

**Perfil inmunohistoquímico:** TTF (+), CEA (+), CK7 (+), Tiroglobulina (-), CK20 (-), cromogranina (-), Calcitonina (-), Azul Alcian (-).

**ECO de cuello:** no evidencia enfermedad metastásica.

**TAC cuello y tórax normal.**

**Comentario:** Los carcinomas mucoepidermoides de tiroides son extremadamente raros no existiendo ningún caso descrito en la literatura Española. Clínicamente suele cursar como un nódulo tiroideo indoloro. Su crecimiento suele ser generalmente lento y la supervivencia elevada, aunque existen casos descritos con un comportamiento más agresivo, con metástasis a distancia (pulmón, hígado y hueso). Inmunohistoquímicamente son positivos para CEA y citoqueratinas, generalmente son negativos para tiroglobulina y siempre negativos para calcitonina. El caso descrito, se presentó como un nódulo tiroideo con PAAF sospechosa de malignidad por lo que se remitió a cirugía

con la sospecha de carcinoma diferenciado de tiroides, no existían metástasis en el momento de la cirugía y ni tampoco en la revisión postquirúrgica las ha puesto de manifiesto, pero la existencia de casos descritos de aparición de metástasis en el seguimiento nos obliga a ser reservados en cuanto al pronóstico. En la paciente descrita, se realizó una hemitiroidectomía derecha, por ser sugestivo de benignidad la anatomía patológica intraoperatoria. La extensión de la cirugía en los casos descritos en la literatura es muy variable, no existiendo relación entre la amplitud de la misma y el pronóstico, por lo que no estimamos, que el completar la cirugía, fuese a mejorar el pronóstico o facilitar el seguimiento.

## 265

### CONCORDANCIA ANALÍTICA DE TIROGLOBULINA ESTIMULADA CON RHTSH Y TRAS DEPRIVACIÓN HORMONAL PREVIA A TRATAMIENTO-ABLACIÓN CON I131

I. Aguilar Fernández<sup>1</sup>, D. Zamorano Vázquez<sup>2</sup>, J.M. García Almeida<sup>2</sup>, J.M. Jiménez Hoyuela<sup>3</sup>, R. Ivannova<sup>1</sup>, A. Hidalgo Conde<sup>1</sup>, D. Peña Jiménez<sup>1</sup>, M.J. Garriga<sup>4</sup> y M. López Sánchez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medicina Interna H. Virgen de la Victoria. Málaga,

<sup>2</sup>Endocrinología y Nutrición H. Virgen de la Victoria. Málaga,

<sup>3</sup>Medicina Nuclear H. Virgen de la Victoria. Málaga,

<sup>4</sup>laboratorio hormonal h. Civil. C.H. Carlos Haya. Málaga.

**Introducción:** La estimulación con rhTSH se esta incorporando progresivamente a los protocolos diagnósticos del CDT (cáncer diferenciado de tiroides). En nuestro medio, el protocolo de tratamiento, que se realiza en otro centro, exige realizar un rastreo corporal total (RCT) previo a aplicar tratamiento para ablación de restos o por persistencia de enfermedad.

**Objetivos:** Comparar los resultados de tiroglobulina obtenidos ante estimulación con rhTSH con fines diagnósticos comparada con los resultados obtenidos antes de recibir la dosis ablativo de I131 tras privación hormonal.

**Material y métodos:** Se evalúan 31 pacientes en seguimiento por CDT en nuestra consultas en los cuales se indicó dosis terapéutica de I131 durante 2004. Se realizan determinaciones analíticas de TSH y tiroglobulina (Métodos inmunométricos). Todos los pacientes presentaron determinaciones de anticuerpos anti-TG (ELISA) negativos de forma repetida. Se realiza RCT en gammacámara equipada con dos detectores con colimadores para altas energías, a una velocidad de 12 cm/min. El tratamiento ablativo distó 1-2 meses del procedimiento diagnóstico con rhTSH. No se obtuvieron imágenes gammagráficas post-dosis I131.

**Resultados:** Muestra (N: 31) de edad (46,5 ± 11,4), 84% mujeres y 16% varones. Respecto a la anatomía patológica del tumor: 84% papilar (26), 3% folicular (1), 3% t. Hurthle (1), 10% micro-papilar (3). El estadio clínico: 68% intratiroideo (21), 19% ganglionar (6) y 13% peritiroideo (4). La situación previa al RCT es en un 87% de primer rastreo (27), 10% rastreo previo positivo en lecho (3) y un 3% con rastreo negativo previo (1). Los resultados de TSH con rhTSH (147,7 ± 40 (43-208) y con privación 106,3 ± 52(32-260). Los valores de TG con rhTSH son 2,17 ± 6,9 (0,0-37,0) y en privación 4,41 ± 15 (0,0-84,4). Tomando como punto de corte de significación clínica valores de TG > 2 ng/dl ante estimulación, se observa un grado de acuerdo aceptable entre las determinaciones (tabla 2) Kappa 0,63, p < 0,001, (Chi-cuadrado: 12,86). Los 4 casos discordantes en resultados de TG son pacientes en primer RCT para ablación de restos post-cirugía.

**Conclusiones:** El estímulo con rhTSH consigue elevaciones diagnósticas de TSH en todos los casos aplicados. Los niveles de TG obtenidos en ambos estímulos muestran un grado de concordancia adecuado. En un 71% se demuestran valores coincidentes

de TG < 2 ng/dl en ambas determinaciones, correspondiendo en su mayoría a ablación de restos post-cirugía, en los que probablemente no existe masa tiroidea suficiente de para elevar TG.

## 266

### CORRESPONDENCIA HISTOLÓGICA EN EL ESTUDIO DE LA CITOLOGÍA TIROIDEA DE PROLIFERACIÓN FOLICULAR

A. Fernández-Arguelles García, C. Morales Portillo, C. Campos Martín, S. Maraver Selfa, T. Martín Hernández, I. Serrano Olmedo, A. Torres Cuadro y E. Herrera Justiniano

*Endocrinología y Nutrición HUV Macarena. Sevilla.*

**Introducción:** Se estima que la proporción de nódulos con Proliferación Folicular (PF) que histológicamente son cáncer de tiroides, se sitúa entre el 15 y 31%.

**Objetivos:** La estirpe histológica asociada a PF es habitualmente la de adenoma/carcinoma folicular y sus variantes. Quisimos valorar si existían diferencias en los sujetos con distinto diagnóstico histológico para este resultado citológico.

**Material y método:** De un total de 304 casos de cáncer de tiroides intervenidos en nuestro Servicio entre 1990-2000, 53 presentaron una PF (17,43%). En estos 53 casos, la media de edad fue de 45,31 ± 14,10 años, y existía un 88,7% de mujeres frente a un 11,3% de hombres. Se dividieron los casos en 2 grupos, según su histología posterior: -grupo 1: adenoma/ca. folicular, papilar con patrón folicular, Hürthle, ca. insular. -grupo 2: ca. papilar, tall-cell, medular, microcarcinoma papilar, multicéntrico papilar.

**Resultados:** El grupo 1 agrupaba al 52,83% de los casos y el grupo 2 al 43,39%. El tamaño nodular entre el grupo 1 y 2 (24,0 vs 19,8 mm), no fue estadísticamente diferente, ni tampoco la presencia de tiroiditis linfocitaria como patología asociada, ni distinto estado funcional previo. Sí encontramos diferencias en cuanto a la presencia de adenopatías (grupo 1 7,14% vs grupo 2 0%); y con respecto a su presentación clínica, así, en el grupo de las variantes foliculares, el tumor asienta con mayor proporción sobre un bocio nodular que en el grupo no folicular (52,83% vs 22,64%; p < 0,01). En el grupo 2 se encontró un diagnóstico asociado de microcarcinoma papilar (39,13% vs 10,71%) significativamente mayor (p < 0,05).

**Conclusiones:** Aunque se describe que la citología de PF se asocia al cáncer folicular y sus variantes, se encuentra un alto porcentaje de otros tipos histológicos de neoplasia, fundamentalmente de microcarcinoma papilar, (probablemente como hallazgo incidental). Tan sólo la presencia de adenopatías al diagnóstico y su presentación en un bocio nodular único, son orientativos sobre el carácter folicular de la neoplasia histológica.

## 267

### DETECCIÓN DE CÁNCER DE TIROIDES POR PET: REVISIÓN DE DOS CASOS CLÍNICOS

C. Joaquín, B. Soldevila, L. Flores, N. Alonso y S. Pellitero

*Endocrinología y Nutrición H. Germans Trias i Pujol. Badalona.*

**Introducción:** La tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-fluorodeoxiglucosa (FDG) es cada vez más utilizada en oncología para el diagnóstico y seguimiento de neoplasias. En el cáncer de tiroides es una técnica aceptada para la localización de recurrencias cuando las pruebas de imagen habituales son negativas. Se ha descrito que el porcentaje de incidentalomas tiroideos detectados por PET es de un 2,2%, con una tasa de malignidad de 26-47%. Presentamos dos casos clínicos en los que la PET fue determinante para la detección de cáncer de tiroides.

**Caso clínico 1:** Mujer de 67 años, con antecedentes de hemicolectomía y quimioterapia por adenocarcinoma (ADK) de colon, actualmente libre de enfermedad, y de nódulo pulmonar solitario (NPS) en seguimiento radiológico. Ante la detección de crecimiento del NPS, se realiza PET para descartar metástasis. Por PET se objetivan dos focos hipermetabólicos, uno a nivel pulmonar y otro en área tiroidea derecha. El perfil tiroideo, el antígeno carcinoembrionario (CEA) y la calcitonina son normales. La ecografía tiroidea muestra nódulo hiperecicoico con microcalcificaciones de 1,5 cm, hipocaptante por gammagrafía. La PAAF es compatible con carcinoma papilar de tiroides, que se confirma en el estudio histológico de la pieza quirúrgica. El estudio histológico del NPS resultó compatible con metástasis de ADK de colon.

**Caso clínico 2:** Mujer de 54 años con historia reciente de estreñimiento pertinaz, con estudio digestivo negativo en la que se detecta un CEA elevado. Se realiza PET para completar estudio, objetivándose un foco hipercaptante en área tiroidea derecha que por ecografía se corresponde con un nódulo hiperecicoico de límites imprecisos de 3,3 cm. El estudio hormonal objetiva una calcitonina elevada y un perfil tiroideo normal. La PAAF es sugestiva de carcinoma insular de tiroides aunque el diagnóstico histológico confirma un carcinoma medular tiroideo.

**Conclusión:** Estos casos clínicos ponen de manifiesto que la detección por PET de una imagen focal hipercaptante en área tiroidea puede asociarse a neoplasia maligna y siempre debe ser evaluada con ecografía y PAAF.

## 268

### EFFECTOS CITOSTÁTICOS DE PLITIDEPSIN EN CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES

M.E. Rodríguez García-Rendueles<sup>1</sup>, V. Dosil Lago<sup>1</sup>, S. Bravo López<sup>1</sup>, R. Seoane<sup>2</sup>, J. Cameselle<sup>3</sup>, L. López<sup>4</sup>, J. Zalvide<sup>1</sup>, F. Barreiro<sup>5</sup>, C. Pombo<sup>1</sup> y C. Álvarez Villamarín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Fisiología Facultad de Medicina. USC.

<sup>2</sup>Departamento de Microbiología Facultad de Medicina. USC. Santiago de Compostela,

<sup>3</sup>Departamento de Patología Hospital Clínico Universitario.

<sup>4</sup>Santiago de Compostela, <sup>5</sup>Pharma Mar Pharma Mar. Madrid,

<sup>5</sup>Departamento de Cirugía Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela.

El carcinoma anaplásico tiroideo es un cáncer humano altamente agresivo, representa menos del 2% de los cánceres tiroideos pero sin embargo, es probablemente el cáncer más destructivo de los encontrados en humanos. Es muy frecuente encontrar mutaciones en p53 en carcinomas anaplásicos pero no en carcinomas diferenciados, lo que sugiere que p53 juega un papel fundamental en la progresión de carcinoma diferenciado a no diferenciado. Plitidepsina (Aplidin) es un nuevo compuesto anticancerígeno proveniente de un tunicado marino del Mediterráneo *Aplidium albicans*. Se encuentra en fase II de estudios clínicos. Nuestro interés en Plitidepsin como posible tratamiento en carcinomas indiferenciados está en que este compuesto induce apoptosis independientemente del estado de p53.

En nuestro laboratorio, hemos estudiado la acción de Plitidepsina en distintos tipos de células cancerosas tiroideas humanas (carcinoma papilar y carcinoma anaplásico). En un principio utilizamos células de cultivo primario de carcinoma papilar, y observamos que con una concentración de 100nM de Aplidin se inducía apoptosis, mientras que a menores concentraciones había un efecto citostático. Luego quisimos que las concentraciones de aplidin in vitro fueran las más fisiológicas posibles, con lo que reajustamos las dosis a las concentraciones halladas en suero en estudios clínicos previos: 100nM durante las primeras 4h y luego 10nM durante las siguientes 20h. En estos experimentos además del carcinoma papilar, utilizamos dos tipos de

carcinomas anaplásicos, uno obtenido de cultivo primario en nuestro laboratorio y otro una línea comercial (8305C) obtenida de un carcinoma indiferenciado de tiroides. Aquí observamos un bloqueo en la proliferación, pero no una inducción de apoptosis. Además encontramos que Plitidepsin bloquea la transición entre la fase G1-S del ciclo celular. Los complejos proteicos ciclina D1/cdk4/p21 están disminuidos y en consecuencia los niveles de Rb no-fosforilado aumentan. Por último, quisimos saber cuánto tiempo tardaban las células tumorales en volver a su comportamiento normal tras un tratamiento con Plitidepsina (100nM 4h y 10nM 20h). Las células provenientes de tumores indiferenciados necesitaban más de 3 días para recuperar su crecimiento logarítmico, y después de 7 días el número de células era aún significativamente menor que el de los controles. En conclusión, nuestros resultados muestran que Plitidepsin es capaz de bloquear la progresión del ciclo celular a concentraciones similares a las concentraciones en suero observadas in vivo, y que esos efectos son persistentes varios días tras retirar el tratamiento. En resumen Plitidepsin podría ser clínicamente útil en el tratamiento de carcinomas indiferenciados, ya sea sólo o en combinación con radioterapia u otros medicamentos.

## 269

### EFFECTOS DE LAS HORMONAS TIROIDICAS EN LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE ADIPOCITOQUINAS Y OTRAS CITOQUINAS INMUNOMODULADORAS

J.I. Botella Carretero, F. Álvarez Blasco, M. Luque Ramírez, G. García Romero de Tejada, J. Sancho y H.F. Escobar Morreale  
*Endocrinología Hospital Ramón y Cajal. Madrid.*

Los efectos de las hormonas tiroideas se ejercen en múltiples tejidos del organismo. El tejido adiposo es un sistema hormonal activo que produce adipocitoquinas, implicadas en la regulación de funciones metabólicas tales como la sensibilidad insulínica, y también en la respuesta inmune.

**Objetivo:** Estudiar los efectos de las hormonas tiroideas in vivo sobre las concentraciones séricas de adipocitoquinas y otras citoquinas inmunomoduladoras.

**Material y métodos:** 22 mujeres con cáncer diferenciado de tiroides en estadio I, fueron evaluadas durante la suspensión del tratamiento supresor con tiroxina: 1) el último día del tratamiento, 2) a los 4-7 días de suspenderlo, 3) a las 4 semanas, en situación de hipotiroidismo profundo. 20 mujeres sanas pareadas por edad e IMC constituyeron el grupo control. Se determinaron TSH, hormonas tiroideas, insulina y glucosa en ayunas en suero, y se calculó la sensibilidad insulínica por el método HOMA. Se midieron la grasa corporal mediante impedanciometría. Se midieron las concentraciones séricas de leptina y adiponectina mediante RIA y de resistina, IL-6 e IL-18 mediante ELISA.

**Resultados:** Ver tabla (los datos se expresan como media  $\pm$  DE).

|                          | Mujeres con cáncer de tiroides  |                           |                            | Controles      |
|--------------------------|---------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------|
|                          | Hipertiroidismo leve/subclínico | T4L y T3L normales        | Hipotiroidismo             |                |
| TSH (mU/L)               | 0,02 $\pm$ 0,0* $\ddagger$      | 0,11 $\pm$ 0,2*           | 70,8 $\pm$ 51* $\ddagger$  | 1,89 $\pm$ 0,9 |
| T4L (ng/dL)              | 2,23 $\pm$ 0,5* $\ddagger$      | 1,35 $\pm$ 0,3            | 0,31 $\pm$ 0,1* $\ddagger$ | 1,29 $\pm$ 0,1 |
| T3L (pg/mL)              | 3,24 $\pm$ 0,7                  | 2,4 $\pm$ 0,6* $\ddagger$ | 1,17 $\pm$ 0,4* $\ddagger$ | 3,39 $\pm$ 0,8 |
| IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) | 26,8 $\pm$ 5,2                  | 26,8 $\pm$ 5,4            | 27,3 $\pm$ 5,3* $\ddagger$ | 25,8 $\pm$ 6,2 |
| Masa grasa (Kg)          | 23,9 $\pm$ 8,9                  | 24,4 $\pm$ 9,1 $\ddagger$ | 24,7 $\pm$ 9,2 $\ddagger$  | 21,6 $\pm$ 11  |
| HOMA-IR                  | 2,4 $\pm$ 1,3                   | 2,1 $\pm$ 1,7             | 1,8 $\pm$ 1,1 $\ddagger$   | 2,1 $\pm$ 1,3  |
| IL-18 (pg/mL)            | 269 $\pm$ 127* $\ddagger$       | 238 $\pm$ 89              | 208 $\pm$ 93* $\ddagger$   | 183 $\pm$ 106  |
| IL-6 (pg/mL)             | 2,7 $\pm$ 3,8                   | 2,3 $\pm$ 3,1             | 2,1 $\pm$ 2,7              | 1,2 $\pm$ 1,0  |
| Leptina (ng/mL)          | 28,6 $\pm$ 19,9                 | 28,3 $\pm$ 17,9           | 52,3 $\pm$ 25* $\ddagger$  | 39,1 $\pm$ 18  |
| Resistina (ng/mL)        | 12,3 $\pm$ 4,6                  | 13,9 $\pm$ 3,8            | 16,0 $\pm$ 4,1* $\ddagger$ | 12,4 $\pm$ 7,3 |
| Adiponectina (mg/mL)     | 30,8 $\pm$ 9,5                  | 32,7 $\pm$ 10,3           | 33,9 $\pm$ 10,7            | 27,5 $\pm$ 8,9 |

\* P < 0,05 comparado con controles.  $\ddagger$  P < 0,05 comparado con la situación de hipertiroidismo.  $\ddagger$  P < 0,05 comparado con la situación en que T4L y T3L eran normales.

**Conclusión:** Las hormonas tiroideas regulan el metabolismo del tejido adiposo y las concentraciones séricas de adipocitoquinas, así como otras citoquinas inmunomoduladoras.

## 270

### EFICACIA DE LA CIRUGÍA PRECOZ DEL CMT TRAS EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE MEN 2A

I.M. Burgasé Estalló\*, M. Balsalobre Salmerón\*\*, J.M. Rodríguez González\*\*, M.J. Bernabé Espinosa\*\*\*, M. Arraez Monllor\*, A.B. Hernández Cascales\*, M.T. Gallego García\*, A. Ríos Zambudio\*\* y F.J. Tébar Massó\*

\*Endocrinología y Nutrición, \*\*Cirugía General y Aparato Digestivo I, \*\*\*Genética Molecular Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

**Introducción:** Las técnicas genéticas aplicadas al estudio del protooncogén RET permiten el diagnóstico precoz del síndrome MEN 2A así como el tratamiento del CMT en estadios incluso precancerosos. Dado que la evolución y pronóstico del CMT depende en gran parte del momento de su abordaje quirúrgico, el diagnóstico genético precoz de MEN 2A ha hecho posible un cambio importante en la historia natural del CMT en el MEN 2A.

**Objetivos del estudio:** Valorar los resultados obtenidos tras la realización de tiroidectomías profilácticas en pacientes asintomáticos portadores de la mutación de RET.

**Material y método:** 33 pacientes asintomáticos de 94 pacientes diagnosticados de MEN 2A han sido tiroidectomizados como tratamiento profiláctico de CMT. La consideración de asintomáticos se ha hecho en base a la falta de datos clínicos y al hallazgo de calcitoninas basales y post estímulo normales (< 100 y 250 pg/ml respectivamente). Como variables del estudio se han valorado la edad, concentración plasmática de calcitonina basal y post-estímulo prequirúrgica y post-quirúrgica a 6 meses y un año, clasificación TNM, tasas de curación y recidiva.

**Resultados:** El seguimiento medio de los pacientes ha sido de 3,5 años (1-6). La edad media es de 12,3 años (4-36). Preoperatoriamente la concentración plasmática de calcitonina basal fue de 35,5 pg/ml (15-75) y post-estímulo de 130,2 (10-250). Se realizó tiroidectomía total en 12 pacientes con edad inferior a 10 años. En 21 pacientes con edad superior a 10 años y calcitonina post-estímulo entre 100 y 250 pg/ml se realizó, además, vaciamiento central. El estadiaje TNM fue de grado I en 32 pacientes y de grado III en uno que presentó metástasis ganglionar. 14 pacientes se encontraban en fase de hiperplasia de células C. En la evolución, el análisis de calcitonina basal y post-estímulo fue normal en el 100% de los pacientes y por tanto también fue de 100 el porcentaje de curaciones y 0% la tasa de recidiva. Como complicaciones de la cirugía 3 hipoparatiroidismos transitorios.

**Conclusiones:** La genética del protooncogén RET ha permitido, además del diagnóstico precoz de MEN 2A, el tratamiento precoz del CMT con tasas de curación de hasta el 100%, con mínimas tasas de complicaciones definitivas tras la cirugía.

## 271

### EL ONCOGEN V599E BRAF EN LA CARCINOGENESIS TIROIDEA

G. Riesco Eizaguirre\*, M. Nistal\*\* y P. Santisteban\*\*\*

\*Endocrinología y Nutrición Hospital Universitario La Paz. Madrid, \*\*Anatomía Patológica Hospital Universitario La Paz. Madrid, \*\*\*Endocrinología Molecular Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols". Madrid.

Recientemente se ha descubierto que la mutación <sup>V599E</sup>BRAF está presente en el 40% de los carcinomas papilares de tiroi-

des (CPT), siendo el oncogen más frecuente asociado a este tumor, por encima del RET, RAS y TRK. El papel que juega este oncogen en la transformación y desdiferenciación tumoral del CPT está aún poco clara, así como su relevancia en la práctica clínica. En este estudio preliminar, analizamos 23 casos de cáncer diferenciado de tiroides (20 CPT y 3 CFT) en los que encontramos la mutación <sup>V599E</sup>BRAF en 10 CPT (50%) y en ningún CFT. Dicha mutación está presente en tumores con un estadiaje tumoral más elevado (III y IV) y en metástasis (2/3 metástasis ganglionares), lo cual parece indicar que <sup>V599E</sup>BRAF confiere mayor agresividad a estos tumores. En un intento de estudiar los parámetros de diferenciación tiroidea afectados por dicha mutación, hemos usado la línea diferenciada de tiroides PCCL-3. Estas células expresan los genes específicos de tiroides TG (Tiroglobulina), TPO (Tiroperoxidasa), NIS (Transportador de yodo) y RTSH (receptor de TSH), así como los factores de transcripción que determinan su expresión (TTF-1, FoxE1 y Pax8). Los primeros resultados que hemos obtenido tras las transfecciones transitorias de las formas silvestre y mutada de B-RAF en dichas células, indican una disminución intensa de la expresión de NIS y TPO, así como una disminución leve y poco significativa de RTSH y TG. Por último, en las células NPA, derivadas de un carcinoma papilar pobremente diferenciado humano, hemos demostrado que presentan homocigosis para la mutación <sup>V599E</sup>BRAF y que la expresión de NIS está prácticamente ausente. En cambio, estas células expresan RTSH, aunque a niveles más bajos. Estos hallazgos sugieren que <sup>V599E</sup>BRAF es un potente oncogen en el CPT.

Financiado con proyectos FIS, Instituto de Salud Carlos III. RCGC (C03/10 y PI 041216) y CAM (GR/SAL 0773).

## 272

### ENFERMEDAD CELÍCA SILENTE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE

J.M. Cabezas Agrícola, M. Rivero, J. Lado, I. Pinal, E. Fernandez, I. Bernabeu, J.M. García y J. Cabezas Cerrato

Endocrinología y Nutrición Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Santiago de Compostela.

**Introducción-Objetivo:** La Enfermedad Celíaca (EC) clásica ocurre habitualmente en niños, mientras que las formas oligosintomáticas o silentes son más frecuentes en adultos. Su prevalencia en la población general es de 0,5-1%, pero en ciertos grupos de riesgo (enfermedades autoinmunes) la prevalencia es mayor (3-8%). En la Enfermedad de Graves (EG) y la Tiroiditis Crónica Autoinmune (TCA) la EC comprobada por biopsia ocurre entre 3,2-4,8% (mayor si se emplea marcadores serológicos). El objetivo del presente trabajo ha sido evaluar la prevalencia de EC en pacientes con EG y TCA en nuestro medio.

**Material y métodos:** Desde febrero 2003 hasta Diciembre 2004 se estudiaron 141 EG (125 mujeres), media de edad de 43,8 ± 14,8 años (rango 16 a 78), media años evolución 4,8 ± 5,1 (rango 1 a 23 años, por cuartiles el 75% tenían < 7 años evolución), 1 de los cuales tenía asociada una diabetes tipo LADA, y 139 TCA (119 mujeres), media de edad 45,5 ± 15,5 años (rango 14 a 86), media años evolución 2,5 ± 2,6 (rango 1 a 14, por cuartiles el 75% tenía < 3 años evolución), 14 de los cuales tenían asociada una DM-1 (10%) y 3 un tipo LADA. La forma de presentación inicial de los casos de TCA fue hipotiroidismo subclínico: 65 (46,7%), hipotiroidismo: 67 (48,2%), eutiroidismo: 7 (5%). Los AtTG-IgA e IgG se cuantificaron mediante enzimoimmunoanálisis (Generic Assays, Alemania) con analizador Alisei (Seac) siendo positivos si son > 20 U/ml (especificidad 99%, sensibilidad 92%).

Aquellos pacientes con resultados positivos se les sometió a endoscopia con toma de biopsias más allá de la 3ª porción duodenal.

**Resultados:** Nueve (6,4%) con EG (6 mujeres) tuvieron AtTG positivos (7 solo IgA, 2 IgG). Dos pacientes rechazaron endoscopia. De los restantes 7 casos (5 mujeres) solo hubo confirmación histológica de atrofia vellositaria subtotal o total en 3 (2,1%), de los cuales uno se asociaba a una diabetes tipo LADA. En los pacientes con TCA, 2 (1,4%) fueron AtTG-IgA positivos (una asociada a DM tipo 1) confirmándose en la biopsia en un solo caso (0,7%). Todos los casos estaban asintomáticos.

**Conclusiones:** En nuestra serie, encontramos una prevalencia de EC silente en EG y TCA mediante serología del 6,4% y 1,4%, respectivamente (2,1% y 0,7%, si solo contamos aquellos con confirmación histológica). La suma de EG y TCA daría una prevalencia final en la ETAI por serología del 3,9% (1,4% por biopsia). Estas cifras pueden ser falsamente bajas debido a baja sensibilidad de la técnica de laboratorio, y a que no todos los casos de EC cursan con AtTG elevados. Aunque el efecto de la EC silente en el pronóstico y evolución es desconocido, creemos importante realizar cribado sistemático en la ETAI, sobre todo en la EG.

## 273

### EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE TIROIDES EN NUESTRO MEDIO; 1995-2004

M. Paja Fano\*, A. Cadenas González\*, C. Moreno Rengel\*, A. Ruiz Molina\*, I. López Fernández de Villaverde\*\*, A. Gómez Palacios\*\*\* y A. Oleaga Alday\*

\*Endocrinología H. de Basurto. Bilbao, \*\*Anatomía Patológica H. de Basurto. Bilbao, \*\*\*Cirugía Endocrina Hospital de Basurto. Bilbao.

**Introducción:** La incidencia del cáncer de tiroides se cifra en torno a los 5-6 casos por 10<sup>5</sup> habitantes, y hasta el 37% en series necrópsicas (habitualmente microcarcinoma papilar). En U.S.A. se ha descrito una incidencia creciente entre 1996 y 2002, fundamentalmente a expensas de la variante papilar, sin poder definir la causa, atribuyéndose a la mayor búsqueda y detección. Nos proponemos analizar si este fenómeno también se ha producido en nuestro medio.

**Pacientes y métodos:** Revisamos todas las intervenciones sobre tiroides en el período 1995-2004, junto con los archivos del Servicio de Anatomía Patológica. En todos analizamos la edad al diagnóstico, sexo, tamaño tumoral (del nódulo mayor en el caso de tumor multicéntrico), estudio histológico, clasificación TNM (criterio OMS-1988), estadiaje (I a IV) y tiroglobulina (Tg) con TSH elevada en la última revisión disponible para identificar a los pacientes libres de enfermedad.

**Resultados:** En total incluimos 129 pacientes agrupados en 114 cánceres diferenciados (CDT), 7 medulares (CMT), 5 anaplásicos y 3 de otra estirpe (1 epidermoide, 1 linfoma y 1 tumor de células fusiformes). La incidencia de CDT en el lustro 2000-2004 casi triplica la de 1995-1999 (86 vs 28 casos), a expensas de un notable incremento en el diagnóstico de carcinoma papilar (CPT) en el segundo quinquenio, especialmente los menores de 1 cm (25 vs 2). La frecuencia de carcinoma folicular se mantuvo constante, con 9 casos en cada período, de los 18 dos fueron carcinomas insulares y 6 variantes oncocíticas. Se operaron 6 CMT en el primer período y sólo 1 en el segundo, ninguno familiar o MEN 2. La edad en los CPT no varió significativamente entre los dos períodos (43,7 años en 1995-1999 y 46,9 en 2000-2004), así como tampoco el porcentaje de mayores de 50 años (36,8 vs

42,8%). La incidencia de CPT por sexos fue 6:1 (mujer: hombre) en el segundo período y 2,8:1 en el primero. El estadio I fue más frecuente en el segundo período (58,2 vs 42,8%), con mayor frecuencia de estadios avanzados en el primer lustro. Se detectaron metástasis al diagnóstico en el 18% del primer período (5 de 18 con el dato reflejado) y el 8,7% del período 2000-2004 (8 de 80). La afectación ganglionar también fue mayor en el primer período (36 vs 22,7%). Mostramos la incidencia anual y el estadiaje de los diez años evaluados. Al final del seguimiento tenían Tg < 0,5 ng/ml con TSH elevada 76 de los 95 casos evaluables, y 2 de los 19 no libres de enfermedad tenían tumores de menos de 1 cm.

**Conclusiones:** Nuestra revisión confirma la incidencia creciente de CDT a expensas de más diagnósticos de CPT, especialmente el denominado microcarcinoma. Proponemos la conjunción de 3 factores en la explicación de este fenómeno: la especialización del patólogo de nuestro hospital a partir del 2001; la mayor tasa de tiroidectomías totales en el bocio multinodular y la aplicación creciente y el refinamiento de la punción guiada por ecografía en los últimos 5 años.

## 274

### ¿ES SUFICIENTE LA DETERMINACIÓN DE TIROGLOBULINA-72 HORAS POSTTSH-RH COMO ÚNICA PRUEBA DIAGNÓSTICA DE SEGUIMIENTO SIN RATREO ISOTÓPICO EN EL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES?

M. Vicente Vicente\*, J. Cortés Hernández\*\*, J. Escalada San Martín\*, L. Irigoyen Cucalón\*, R. Ezquerria Larreina\*, P. Alcorta Armentia\*\* y M. Antón Miguel\*\*\*

\*Endocrinología y Nutrición Hospital Santiago Apóstol. Vitoria, \*\*Medicina Nuclear Hospital Santiago Apóstol. Vitoria, \*\*\*Endocrinología y Nutrición Hospital Txagorritxu. Vitoria.

**Objetivo:** Evaluar la Sensibilidad (S) diagnóstica de la TG-72 horas postadministración de TSH-rh (TG\*\*) en pacientes con Carcinoma diferenciado de tiroides (CDT).

**Material y métodos:** Estudio longitudinal retrospectivo: 44 pacientes consecutivos (edad media 43 ± 13 años; 7 varones y 37 mujeres) diagnosticados y tratados de CDT (30 papilares y 14 foliculares; 24/44 de alto riesgo al diagnóstico) con rastreo isotópico previo tras retirar tiroxina normal y sin sospecha clínica, ni por otras técnicas de imagen de recidiva local o a distancia. El período de seguimiento fue de 5 años de media. Se excluyeron los que tenían Ac. antiTG positivos. Se determinaron TG basal con tratamiento supresivo (TG\*) y TG\*\* y se realizó rastreo isotópico (7 con I<sup>123</sup> y el resto con I<sup>131</sup>) post administración de TSH-rh.

#### Resultados:

TG\* < 1 ng/ml 40/44  
> 1 ng/ml 4/44

|      |                    | Rastreo isotópico |          |
|------|--------------------|-------------------|----------|
|      |                    | Negativo          | Positivo |
| TG** | < 2 ng/ml (38/44)  | 38/38             | 0/38     |
|      | > 2 ng/ml (6/44)   | 3/3 †             | 0/3      |
|      | 2-10 ng/ml (3/6) § | 3/3 &             | 0/3      |
|      | > 10 ng/ml (3/6)   | 3/3 &             | 0/3      |

§ 2/3 con TG\* < 1 ng/ml.

† También ECO, RMN y PET negativos.

& Un paciente presentó una adenopatía cervical por ECO con PAAF positiva; otro metástasis en una vértebra lumbar por PET; mientras que el tercero tenía todas las pruebas de imagen negativas.

Efectos secundarios tras utilizar TSH-RH: ninguno.



**Conclusiones:** 1. En nuestro estudio TG\* tiene una S diagnóstica de un 95% para el diagnóstico de recidiva. La utilidad de la TG\*\* fue detectar el 5% restante. 2. En esta serie el rastreo isotópico postTSH-rh no añade más información que la TG\*\*, apoyando el planteamiento de obviar dicho rastreo en el seguimiento de pacientes de bajo riesgo ( $TG^* < 1 \text{ g/ml}$ , Ac antiTG negativos y rastreo previo tras retirada de tiroxina negativo), consiguiendo mayor seguridad (disminuyendo la exposición a radiación) y simplicidad en el seguimiento. 3. El estímulo con TSH-rh no produjo ningún efecto adverso en nuestra serie, suponiendo una mejora en la calidad de vida de nuestros pacientes respecto al estímulo por retirada de tiroxina.

## 275

### ESTADO DE YODACIÓN DE LA POBLACIÓN GESTANTE DE L'HOSPITALET DE LLOBREGAT (BARCELONA)

C. Asensio<sup>1</sup>, J. Flores<sup>2</sup>, H. Mohamed<sup>2</sup>, J. Domenech<sup>2</sup>, R. Casamitjana<sup>3</sup>, J. Ruigomez<sup>4</sup>, A. Famades<sup>1</sup> y L. Vila<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología y Nutrición Hospital General d'Hospitalet. Hospitalet, <sup>2</sup>Ginecología y Obstetricia Hospital General d'Hospitalet. Hospitalet, <sup>3</sup>Lab. Hormonas Hosp. Clínic. Barcelona, <sup>4</sup>Laboratori de Bioquímica Hospital General d'Hospitalet. Hospitalet, <sup>5</sup>Endocrinología y Nutrición Hospital Dos de Maig. Barcelona.

**Introducción:** El único estudio realizado en población general de Hospitalet sobre la deficiencia de yodo (año 2000), mostraba una media urinaria de yodo de 154 mcg/L. No existe información sobre el grado de yodación de la población gestante (PG).

**Objetivos:** Estimar: 1) El grado de yodación de esta población. 2) El consumo de sal yodada y de otros alimentos ricos en yodo (pescado y lácteos). 3) La suplementación con yodo. 4) La prevalencia de bocio, disfunciones tiroideas y autoinmunidad.

**Material y métodos:** La población objeto de estudio es la PG atendida en el Hospital General de l'Hospitalet en el tercer trimestre de la gestación. El cálculo de muestra se ha realizado aceptando una  $p = 0,4$ ,  $\alpha 0,05$  y una precisión de 0,05. Se ha realizado una encuesta sobre el consumo de alimentos que aportan yodo y polivitamínicos con yodo. Se ha analizado la yoduria (método de Benotti), la TSH (0,25-5 mUI/L), FT4 (10-26 pmol/L) y T3 (0,95-2,5 nmol/L (quimioluminiscencia) y los ac. Antimicrosomales (ELISA). Se ha realizado una exploración manual de la glándula tiroidea (OMS).

**Resultados (preliminares):** Se disponen de resultados de 120 mujeres. Edad media de 25 años. Inmigrantes 51%. El 36% consumen sal yodada de forma consciente. Ninguna gestante ha recibido suplementos vitamínicos con yodo durante la gestación. El 9% presentaban bocio grado 1. La prevalencia de autoinmunidad es de 9,8%. El 3,3% tiene la FT4 por debajo del rango de normalidad y ninguna por encima. LA T3 total elevada en el 75%. Pendiente resultados de yodurias.

**Conclusiones:** 1) Los datos referentes al consumo de yodo (sal yodada) y la falta de suplementación con preparados yodados, sugieren que esta PG se hallaría en una situación de riesgo de deficiencia de yodo. 2) La existencia de mujeres en hipotiroidismo refuerza la idea de que se realice una detección sistemática de FT4 durante el primer trimestre de la gestación. 3) La nula suplementación en esta PG pone de manifiesto la necesidad de realizar campañas de sensibilización entre los profesionales implicados. 4) Es preciso proseguir con campañas para incentivar el consumo de sal yodada entre la población general, considerando la elevada afluencia de población inmigrante.

## 276

### ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE MUTACIONES ACTIVADORAS EN EL RECEPTOR DE LA TSH Y SUBUNIDAD ALFA DE LA PROTEÍNA GS, EN ADENOMAS TÓXICOS Y BOCIOS MULTINODULARES TÓXICOS EN GALICIA

F. Palos Paz<sup>1</sup>, J. Cameselle<sup>2</sup>, V. Alvarez<sup>3</sup>, D. Araújo Vilar<sup>1</sup>, R. Argüeso<sup>4</sup>, F. Barreiro<sup>5</sup>, I. Bernabeu<sup>6</sup>, M. Botana<sup>4</sup>, J.M. Cabezas<sup>6</sup>, C. Calvo<sup>7</sup>, P. Catalina<sup>8</sup>, L. Dominguez<sup>1</sup>, M. Lorenzo<sup>6</sup>, T. Martinez<sup>9</sup>, A. Mato<sup>10</sup>, M. Penin<sup>11</sup>, O. Perez<sup>1</sup>, A. Rego<sup>12</sup>, J.C. Rueda<sup>13</sup>, J. Cabezas Cerrato<sup>6</sup> y J. Lado Abeal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medicina Unidade de Enfermedades Tiroides e Metabólicas (UETeM). Facultad de Medicina. Santiago de Compostela, <sup>2</sup>Anatomía Patológica Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, <sup>3</sup>Medicina Legal. Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela, <sup>4</sup>Endocrinología Hospital Xeral Calde. Lugo, <sup>5</sup>Cirugía General Facultad de Medicina. Santiago de Compostela, <sup>6</sup>Endocrinología Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, <sup>7</sup>Medicina Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, <sup>8</sup>Endocrinología Complejo Hospitalario de Pontevedra, <sup>9</sup>Endocrinología Complejo Hospitalario Juan Canalejo. La Coruña, <sup>10</sup>Endocrinología Complejo Hospitalario de Orense, <sup>11</sup>Endocrinología Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide-Novoa Santos. Ferrol, <sup>12</sup>Endocrinología POVISA. Vigo, <sup>13</sup>Cirugía General Complejo Hospitalario de Pontevedra. Dr. Joaquín Lado Abeal en representación de Grupo de Estudio del Adenoma y Bocio Multinodular Tóxicos en Galicia.

Los adenomas tóxicos (ADT) y bocios multinodulares tóxicos (BMNT) son causa frecuente de hipertiroidismo. En países próximos, estos tumores presentan mutaciones en el receptor de TSH (TSHr) y en la subunidad alfa de la proteína Gs ( $G_{\alpha}$ ), aumentando el AMP cíclico sin necesidad de TSH y, estimulando la proliferación y función tiroidea.

**Objetivo:** 1) estudiar la prevalencia de mutaciones en el gen del TSHr y  $G_{\alpha}$  en ADT y BMNT en Galicia, 2) clonar las mutaciones no descritas para realizar estudios funcionales, 3) investigar la clonalidad de las muestras.

**Material y métodos:** Se analizaron 30 tumores: 13 ADT, 10 ADT sobre BMN (BMN-ADT) y 7 BMNT. Detección de mutaciones: se realizó por secuenciación de los exones 9 y 10 del gen TSHr y exones 8 y 9 de  $G_{\alpha}$ . Tras extracción de ADN, se amplificaron por PCR los exones 10 (1489 pares de bases [bp]) y 9 (189 bp) del TSHr, y un fragmento de 432 bp que incluye los exones 8 y 9  $G_{\alpha}$ ; la reacción de secuenciación se realizó con dRhodamina y analizó en un ABI PRISM 3100. Las mutaciones identificadas se confirmaron por repetición de la secuenciación o restricción enzimática. Clonaje de mutaciones: la mutación  $\Delta 619$  (pérdida del aa 619 GAT[Asp]), no identificada previamente, se clonó en un vector de expresión pSVL-TSHrWT. Tras amplificar un fragmento del exón 10 de 999 bp, que incluye la mutación, se procedió a clonarlo en pGEM-T Easy y, tras amplificación y extracción por restricción con Bsu36 I y BstE II, a subclonar un fragmento de 566 bp que contiene la mutación, generando un pSVL-TSHr  $\Delta 619$ , comprobando por secuenciación la inserción de la mutación. Estudios de clonalidad: se realizaron por análisis de inactivación del cromosoma X del gen del receptor de andrógenos (ensayo HUMARA).

**Resultados:** Se identificaron 13 mutaciones: 11 en el exón 10 (6 ADT, 5 BMN-ADT) y 1 en el exón 9 (BMN-ADT) del TSHr y 1 en  $G_{\alpha}$  (1 BMN-ADT). 12 mutaciones han sido descritas previamente: S281T, L512E, L512Q, I568T, D619G, L629F, I630F, F631L, T632I, D633E, V656F en TSHr y R201H en  $G_{\alpha}$ , activando todas la vía del AMPc.  $\Delta 619$ , origina un TSHr con 1 aa menos, que hemos logrado clonar. Un ADT y un BMNT presen-

taron el polimorfismo D727E, que algunos autores consideran aumenta la sensibilidad de TSHr a TSH. El análisis de clonalidad se realizó en 22 muestras, siendo 10 informativas (45%): 3 (30%) monoclonales, 5 policlonales (50%) y 2 indeterminadas.

**Conclusiones:** 1) Al menos el 43% los bocios "tóxicos" de la Comunidad Autónoma de Galicia son portadores de mutaciones activadoras en el receptor de TSH y subunidad alfa de la proteína Gs, y probablemente son la causa del hipertiroidismo, 2) La prevalencia del polimorfismo D727E es del 7%, las más baja de las comunicadas hasta la fecha, 3) La no monoclonalidad en el 50% de las muestras informativas sugiere que la aplicación de técnicas de detección de mutaciones mas sensibles podría aumentar el número de mutaciones.

*Estudio financiado por el FIS PI030401 y XUNTA de GALICIA PGDIT04PXIC20801PN*

## 277

### EVALUACIÓN DE LA DISFUNCIÓN TIRODEA INDUCIDA POR INTERFERÓN EN EL ÁREA DE MENORCA

I. Argüelles Jimenez<sup>1</sup>, J. Pineda Arribas<sup>2</sup>, C. Oliver Terrasa<sup>3</sup>, J. Gelabert Zornoza<sup>4</sup> y L.M. Benito de Benito<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología y Nutrición Hospital Verge del Toro. Mahon,

<sup>2</sup>Endocrinología y Nutrición Hospital Txagorritxu. Gasteiz,

<sup>3</sup>MFYC C.S Es Banyer. Alaior, <sup>4</sup>Digestivo Hospital Verge del Toro. Mahon.

Uno de los principales efectos adversos del tratamiento con interferón es la disfunción tiroidea. En su aparición pueden influir factores víricos, del tipo de tratamiento así como la susceptibilidad individual. El animo de nuestro estudio es evaluar la incidencia de disfunción tiroidea en nuestro medio en pacientes con Hepatitis C tratados con interferón y ribavirina, además de evaluar la posible relación con el genotipo viral, duración del tratamiento y tipo de interferón utilizado.

**Material y métodos:** Se evalúan retrospectivamente 52 pacientes 27 hombres y 25 mujeres con VHC tratados con interferón y ribavirina. Los genotipos víricos fueron 1: 59,6%; 3: (32,7%) 4: (7,7%). El (64,5%) recibieron tratamiento con peginterferon a 2a y el 32,7% 2b.

**Resultados:** Desarrollaron disfunción tiroidea el 13,5%, todos ellos hipotiroidismo, 4 subclínico y 3 clínico. Siendo la proporción hombre/mujer 1/6. No hubo diferencias significativas según el tipo de interferón. 6/7 pacientes que presentaban disfunción tiroidea presentaban el genotipo vírico 1 y 1 el 3. La TSH inicial de los que desarrollaron hipotiroidismo fue superior a la de los que no lo desarrollaron. ( $p < 0,0001$ )

**Conclusiones:** 1) En nuestra muestra desarrollaron disfunción tiroidea el 13,5% de los enfermos siendo en todos los casos hipotiroidismo 57,2% subclínico y el 42,8% clínico. 2) Fue mas frecuente en las mujeres en una proporción de 6 a 1. 3) Los pacientes que desarrollan hipotiroidismo tienen TSH inicial significativamente más alta, siendo el genotipo 1 el más frecuente 6/7

## 278

### EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS CLÍNICOS DE LA NEOPLASIA DIFERENCIADA DE TIROIDES EN LOS ÚLTIMOS 15 AÑOS

E. Junca Creus\*, J. Biarnés Costa\*, M. García\*\*, S. Mauri Roca\*, M. Ferrnand Balsells\*, M. Recasens Sala\*, I. Recas Planella\*, E. Esteve Lafuente\*, J. Fernández-Real Lemos\* y W. Ricart Engel\*

\*Endocrinología, \*\*Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Hospital Josep Trueta. Girona.

**Introducción:** El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrílogica más frecuente. Se ha descrito un aumento del número de

casos en Europa en los últimos 15 años. La incidencia oscila entre 0,5-10 casos/habitante/año. La edad media del diagnóstico es de 45-50 años, siendo clásicamente mayor en el carcinoma folicular respecto al papilar. La incidencia en las mujeres es 4 veces superior a los hombres.

**Objetivo:** Evaluar los parámetros clínicos del carcinoma diferenciado de tiroides en una muestra de 274 pacientes durante los últimos 15 años (1990-2004).

**Pacientes y métodos:** Se estudiaron 274 pacientes procedentes de la consulta externa de endocrinología. Se registró: edad y fecha de diagnóstico, sexo, estadio clínico (TNM 2002) y tipo histológico. Se practicó análisis descriptivo general y posteriormente agrupamos la muestra en función del año diagnóstico en quinquenios (grupo A: 1990-1994, grupo B: 1995-1999, grupo C 2000-2004). En el análisis estadístico se realizó el test de la t-student en las variables continuas y el test de la chi cuadrado para las categóricas. Para analizar la distribución del número de casos diagnosticados por año empleamos el modelo de regresión de Poisson. El programa estadístico utilizado fue el SPSS 10,0.

**Resultado:** Se diagnosticaron 51 hombres (21,9%) y 180 mujeres (77,3%), relación mujer/hombre: 3,5, una edad media al diagnóstico de  $44,64 \pm 14,53$  años, IC 95% (42,71-46,56). 184 pacientes (79%) correspondían a carcinoma papilar y 30 (12,9%) a carcinoma folicular. No hubo diferencias en la edad media del diagnóstico entre ambos tipos histológicos (carcinoma papilar:  $44,23 \pm 14,5$  años vs carcinoma folicular  $45,80 \pm 12,3$  años,  $p = 0,5$ ). El número de casos/año en el periodo estudiado muestra un incremento lineal significativo (coeficiente de regresión de Poisson de 0,0589,  $p = 0,001$ ). En la distribución por quinquenios, se objetivó un aumento de diagnóstico en estadio inicial, en los últimos años (grupo A estadio (E)I: 58,7%, EII: 8,7%, EIII: 23,9%, EIV: 8,7%; grupo B: EI: 64,4%, EII: 10,2%, EIII: 18,6%, EIV: 6,8%; grupo C: EI: 77,9%, EII: 7,7%, EIII: 6,7%, EIV: 7,7%;  $p = 0,021$ ). No existen diferencias estadísticamente significativas respecto a la distribución por género, edad de diagnóstico y tipo histológico.

**Conclusiones:** Existe un aumento significativo del número de casos por año en los últimos 15 años y también un mayor porcentaje de diagnósticos en estadios iniciales. La distribución por géneros se mantiene estable asimismo como el tipo histológico. La edad media del diagnóstico no ha variado, sin encontrar diferencias en función del tipo histológico.

## 279

### EXPERIENCIA CON ÁCIDO CIS-RETINOICO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE TIROIDES: A PROPÓSITO DE 5 CASOS

I. Moraga Guerrero\*, M.A. Tapia Herrero\*, M. Villa Bautista\*, F. Martín Castillo\*, A. Ramos Carrasco\*, P. Borrell Merlín\*\*, V. Millán Urra\*\* y A.L. Marco Mur\*

\*Endocrinología y Nutrición Hospital de Móstoles. Móstoles (Madrid), \*\*Medicina Nuclear Hospital Cruz Roja. Madrid.

Hasta en un 30% de los casos de carcinoma diferenciado de tiroides, se observa una desdiferenciación tumoral que le hace refractario al tratamiento convencional. En diferentes estudios in vitro e in vivo se ha observado la capacidad del ácido cis-retinoico en inducir la rediferenciación en este tipo de tumores, así como un posible efecto antiproliferativo. El efecto antiproliferativo, podría inducir la regresión tumoral o al menos evitar la progresión de la enfermedad. La rediferenciación tumoral haría posible de nuevo el tratamiento con I-131.

**Material y métodos:** Se administra Roacután a dosis de 1,5 mg/kg de peso durante 6 semanas a 5 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con cifras elevadas de tiroglobulina y

rastreos corporales negativos, y otras pruebas de imagen negativas o no concluyentes. Se realiza posteriormente rastreo corporal total tras dosis de 150-200 mCi de I-131.

**Resultados:** N°1: Mujer, carcinoma de células de Hürthle, cifras de Tg en Off 93 ng/ml, rastreo tras dosis de 130 mCi I-131 negativo y MIBI, CT toracocervicoabdominopélvico y PET negativos. Tras Roacután y dosis de 150 mCi de I-131: captación a nivel teórico de tiroides sublingual. N°2: Mujer, carcinoma papilar, Tg en Off de 36,9 ng/ml, con rastreo, MIBI y CT negativos, PET con posible adenopatía occipital derecha (no en CT). Tras Roacután y 175 mCi de I-131: micrometástasis pulmonares bilaterales. N°3: Mujer, carcinoma mixto foliculo-papilar, con metástasis en ala sacra izquierda irresecable tratada con RT, con rastreo positivo débil, Tg en Off de 300 ng/ml. Tras Roacután y 200 mCi de I-131: depósito grande y de gran intensidad en articulación sacroiliaca izquierda. N°4: Mujer, carcinoma papilar, TG en Off de 7,1 ng/ml, rastreo negativo. Tras Roacután y 150 mCi de I-131: positivo para captación a nivel de mediastino. N°5: Mujer, carcinoma papilar, Tg en Off 6 ng/ml. Rastreo negativo, PET y ecografía cervical positivos para adenopatía submandibular derecha. La paciente rechaza cirugía. Tras Roacután y 150 mCi de I-131: captación a nivel de lecho tiroideo derecho.

**Conclusión:** La terapia con ácido cis-retinoico podría inducir la rediferenciación tumoral y conseguir de nuevo la captación de I-131. Hacen falta más estudios para saber si el tratamiento con ácido cis-retinoico en estos pacientes puede tener efecto sobre la morbi-mortalidad a largo plazo; si se afecta la progresión tumoral, y cuál es el mecanismo (efecto antiproliferativo del retinoico vs acción del I-131); cuándo, cuánto y a quién administrarlo; cómo evaluar la respuesta; y el significado de la evolución de los niveles de Tg tras retinoico más I-131.

## 280

### GHRELIN Y ENFERMEDAD DE GRAVES

P. Fernández Catalina<sup>1</sup>, J.C. Rodríguez García<sup>2</sup>, A. Martís Sueiro<sup>1</sup>, I. Alonso Troncoso<sup>1</sup>, J.R. Villar García<sup>1</sup>, V. Muñoz Leira<sup>1</sup>, M. Lage<sup>3</sup>, F. Casanueva<sup>3</sup> y F. Mallo Ferrer<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología Complejo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra, <sup>2</sup>Medicina Interna Complejo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra, <sup>3</sup>Laboratorio de Biología Molecular Universidad de Santiago. Santiago de Compostela, <sup>4</sup>Laboratorio de Fisiología Endocrina Universidad de Vigo. Vigo.

Ghrelin es un péptido que participa en la regulación del balance energético. La enfermedad de Graves (EG) ocasiona un balance energético negativo, por lo que cabe esperar una alteración de las concentraciones plasmáticas de ghrelin.

**Objetivo:** Estudiar las concentraciones plasmáticas de ghrelin en el momento del diagnóstico de la EG.

**Pacientes y métodos:** Estudiamos 46 mujeres (42,7 ± 2,1 años; IMC: 23,9 ± 0,5 kg/m<sup>2</sup>) y 11 varones (42,8 ± 5,2 años; IMC: 25,5 ± 2,8 kg/m<sup>2</sup>) con EG antes de la instauración del tratamiento con tionamidas. Como grupo control se incluyeron 42 mujeres (39,7 ± 1,4 años; IMC: 24,4 ± 0,6 kg/m<sup>2</sup>) y 18 varones (43,5 ± 2,1 años; IMC: 26,3 ± 0,9 kg/m<sup>2</sup>) sanos eutiroideos, apareados por edad e IMC. A todos ellos se les midieron por RIA las concentraciones plasmáticas de ghrelin en condiciones basales.

**Resultados:** Las mujeres con EG presentaron unas concentraciones plasmáticas de ghrelin inferiores a las de su grupo control (294 ± 21 vs 389,8 ± 29 pg/ml; p = 0,005). En controles las concentraciones plasmáticas de ghrelin fueron mayores en mujeres que en varones (389,8 ± 29 vs 300,6 ± 33,1 pg/ml; p = 0,048), mientras que en pacientes hipertiroides no se detectaron diferencias entre ambos sexos.

**Conclusiones:** En mujeres con EG existe una disminución de las concentraciones plasmáticas de ghrelin en el momento del diagnóstico. Es probable que las hormonas tiroideas participen, al menos en mujeres, en la regulación de los niveles circulantes de ghrelin.

Financiado por PGIDIT03SAN91401PR

## 281

### INCIDENCIA DE CÁNCER DE TIROIDES EN LA ISLA DE LA PALMA (1976-2004)

M. Delgado del Rey<sup>1</sup>, M. Belinchón Sz.-Somoza<sup>2</sup>, P. Monsalve Díaz<sup>3</sup>, L.A. Mate Valdezate<sup>4</sup>, M. García Viera<sup>4</sup>, I. Llorente Gómez de Segura<sup>5</sup> y J.Á. Hernández Bayo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología Hospital General de la Palma. Breña Alta, La Palma, <sup>2</sup>Centro de Salud de Mazo Área de Salud de La Palma. Villa de Mazo, <sup>3</sup>Servicio de Otorrinolaringología Hospital General de la Palma. Breña Alta, La Palma, <sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica Hospital General de la Palma. Breña Alta, La Palma, <sup>5</sup>Servicio de Endocrinología Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

**Objetivo:** Conocer la incidencia de cáncer tiroideo es importante para la planificación de los recursos asistenciales requeridos por estos pacientes. Pretendemos determinar la incidencia de esta entidad clínica en la Isla de La Palma, Canarias (706 Km<sup>2</sup>, 81000 hab).

**Materiales y métodos:** Se recogieron todos los casos de carcinoma tiroideo registrados en los archivos del Hospital General de La Palma entre los años 1976 a 2004 (de manera retrospectiva de 1976 a 1994 y prospectivamente desde 1995). Se excluyeron aquellos pacientes no residentes en la Isla de La Palma. Los datos poblacionales se extrajeron de los Censos Generales de población (Instituto Canario de Estadística) de los períodos correspondientes.

**Resultados:** Entre los años 1976 y 2004 se diagnosticaron 53 casos de carcinoma de tiroides: 43 en mujeres (81,1%) y 10 en varones (18,9%). El tumor más frecuente fue el carcinoma papilar (n = 39; 73,6%) seguido del folicular (n = 9; 17%), con otros dos casos adicionales de la variante de células de Hürthle (3,8%). Hallamos un caso de carcinoma medular de tiroides (1,9%) y dos casos de carcinoma anaplásico (3,8%). No se encontraron casos de linfoma tiroideo en el período estudiado. La incidencia media entre los años 1976 y 2004 fue de 2,32 casos por 100.000 habitantes/año (3,71 por 100.000 hab/año en mujeres y 0,89 por 100.000 hab/año en varones). Las incidencias medias en subperíodos oscilaron entre 0,72 y 6,16 casos por 100.000 hab/año (1976-1983: 1,15; 1984-1990: 0,72; 1991-1997: 1,4 y 1998-2004: 6,16).

**Conclusiones:** La distribución de los diferentes tipos histológicos fue similar a la recogida en la literatura, así como la incidencia media. Se observó un notable incremento de la incidencia en el final del período estudiado.

## 282

### INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE LA HIPOCALCEMIA POSTIROIDEOTOMÍA

M. Pérez Pelayo\*, L. Del Olmo García\*, V. Alcázar Lázaro\*, N. Herrera Merino\*\*, P. Martínez de Icaya Ortiz de Urbina\* y T. López del Val\*

\*Endocrinología y Nutrición, \*\*Cirugía General y Digestivo Hospital Severo Ochoa. Leganés.

**Introducción:** La incidencia de hipocalcemia tras tiroidectomía es muy variable (entre 1,6 y 50%). Su aparición se ha relacionado con: motivo y extensión de la cirugía; número de glán-

dulas paratiroides localizadas y preservadas; existencia de hipertiroidismo; reintervención y exploración cervical.

**Objetivo:** Determinar la incidencia de hipocalcemia posttiroidectomía y analizar su asociación con los factores de riesgo descritos en la literatura.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo mediante revisión de historias clínicas, partes quirúrgicos y base de datos del laboratorio de Bioquímica. Período de estudio: del 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2002. Se definió: 1) hipocalcemia severa: primera calcemia total < 7,9 mg/dl o iónica < 1 mmol/l; 2) hipocalcemia leve- moderada: dos o más calcemias totales entre 7,9 y 8,1 mg/dl y/o iónicas entre 1 y 1,15 mmol/l. Estadística: descriptiva, T de Student y regresión logística (SPSS 10.0).

**Resultados:** 193 intervenciones (172 pacientes: 29 varones). Extensión de la cirugía: 128 (66%) hemitiroidectomías (HT), 34 (18%) tiroidectomías subtotales (TST) y 31 (16%) tiroidectomías totales (TT). Motivo: 19 (10%) Graves-Basedow (GB), 38 (20%) bocio multinodular (BMN), 83 (43%) nódulo tiroideo (NT), 28 (14%) sospecha de cáncer y 25 (13%) cáncer diferenciado de tiroides (CDT). Incidencia total de hipocalcemia en nuestra serie: 21%. La regresión logística demostró que, de forma estadísticamente significativa se asocian a hipocalcemia: 1. Extensión de la cirugía (riesgo referido a HT): TT RR = 18 (6-52,  $p < 0,00$ ); TST RR = 17 (6-48,  $p < 0,00$ ). 2. Motivo de la cirugía: GB y CDT. 3. Reintervención y/o exploración cervical. No se encontró relación estadísticamente significativa con el hipertiroidismo previo ni con el número de glándulas localizadas ( $p = 0,1$ ), preservadas ( $p = 0,4$ ) ni transplantadas ( $p = 0,1$ ). Mediante regresión logística multivariante, el riesgo de hipocalcemia se asocia significativamente con la extensión de la cirugía y no con el resto de factores.

**Conclusiones:** En nuestra serie, la incidencia de hipocalcemia está dentro de la descrita por otros autores. La extensión de la cirugía es el único factor de riesgo independiente para la aparición de hipocalcemia. El motivo, la función tiroidea previa, las reintervenciones y la exploración cervical están relacionadas con la extensión de la cirugía. La falta de asociación entre hipocalcemia y glándulas paratiroides localizadas o preservadas puede deberse a la escasez de registro de las mismas en los partes de quirófano de la serie.

## 283

### LAS CONCENTRACIONES DE ADIPONECTINA NO SE RELACIONAN CON LA INSULINO RESISTENCIA EN LA DISFUNCIÓN TIROIDEA

A. Caixàs\*, O. Giménez Palop\*, D. Mauricio\*, J. Arroyo\*, E. Berlanga\*\*, N. Potau\*\*\*, J. González Clemente\*, A. Méndez\* y G. Giménez Pérez\*

\*Unidad de Diabetes, Endocrinología y Nutrición Hospital de Sabadell. Sabadell, \*\*UDIAT Corporació Parc Taulí. Sabadell, \*\*\*Servicio Bioquímica Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

**Introducción:** El hipertiroidismo se asocia a insulino resistencia mientras que en el hipotiroidismo la sensibilidad a la insulina es normal. La adiponectina es una adipocitokina relacionada con el desarrollo de insulino resistencia.

**Objetivo:** Evaluar la concentración plasmática de adiponectina y su relación con la insulino resistencia en pacientes con hipertiroidismo e hipotiroidismo antes y después del tratamiento adecuado. **MÉTODOS:** Se estudian 24 pacientes con hipertiroidismo (edad  $42,7 \pm 13,2$  años) y 17 con hipotiroidismo (edad  $43,7 \pm 14,5$  años). Cuarenta y cinco individuos sanos de edad e IMC comparables sirvieron de grupo control. Los pacientes fueron estudiados en el momento del diagnóstico y después de la normalización de la función tiroidea. Tras ayuno de 12 horas, se determinaron TSH, T4 libre, insulina, glucosa y adiponectina.

**Resultados:** Los pacientes con hipertiroidismo mostraron una mayor resistencia a la insulina que los controles (HOMA:  $3,21 \pm 3,0$  vs  $1,67 \pm 0,75$ ;  $P = 0,016$ ) pero no mostraron diferencias en los niveles de adiponectina ( $10,5 \pm 5,8$  vs  $10,5 \pm 5,07$   $\mu\text{g/mL}$ ; NS). La normalización de las hormonas tiroideas se asoció con una mejora del HOMA ( $2,28 \pm 1,93$ ; NS vs controles) sin cambios en la adiponectina ( $10,7 \pm 5,8$   $\mu\text{g/mL}$ ; NS) o insulina ( $12,8 \pm 10,0$  vs  $12,1 \pm 7,3$  mU/L; NS). Por el contrario, en los pacientes con hipotiroidismo, el HOMA ( $2,46 \pm 1,29$  vs  $2,15 \pm 1,29$ ; NS) y la adiponectina ( $13,5 \pm 6$  vs  $12,7 \pm 3,1$   $\mu\text{g/mL}$ ; NS) fueron similares a los controles. Sin embargo, después del tratamiento, la concentración de adiponectina disminuyó ( $10,9 \pm 5,1$ ;  $P = 0,001$ ) y la de insulina aumentó ( $11,3 \pm 5,6$  vs  $13,4 \pm 4,7$  mU/L;  $P = 0,02$ ) mientras que el HOMA no se modificó ( $2,70 \pm 1,30$ ; NS). No observamos correlación entre adiponectina e insulina o HOMA en ambos estados de disfunción tiroidea.

**Conclusión:** Los cambios en la insulino resistencia asociados a la disfunción tiroidea no parecen modulados por cambios en la concentración de adiponectina.

## 284

### MANTENIMIENTO A LARGO PLAZO CON DOSIS BAJAS DE ANTITIROIDES VERSUS RETIRADA EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GRAVES

F. Morales García\*, B. Ballell Candela\*, N. García Hernández\*, F. Losada Viñau\*, M.A. Mangas Cruz\*, A. Pumar López\*, F. Relimpio Astolfi\*, A. Soto Moreno\* y A. Cayuela\*\*

\*Endocrinología y Nutrición, \*\*Unidad de apoyo a la investigación Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

En la enfermedad de Graves (EG) la remisión prolongada tras suprimir los antitiroideos después de 1-2 años de tratamiento, está alrededor del 20-30%; en el resto, 70-80%, la recurrencia del hipertiroidismo (HI) obliga a reanudarlos o a inducir una ablación definitiva de la glándula con I131 o Cirugía. El objetivo principal del estudio fue conocer de forma prospectiva la tasa de recurrencia del HI en una cohorte de pacientes con EG manteniendo a largo plazo (5 años), en lugar de suspender, un tratamiento con dosis bajas de antitiroideos.

**Pacientes y diseño:** Desde 3/97 hasta 2/05 (8 años), todos los pacientes con EG, sin antecedentes de toma de compuestos yodados, o de radioterapia, I131 o cirugía sobre el tiroides, que acudieran sucesivamente, y pudieran permanecer sin HI (TSH no suprimida) con dosis bajas (1/2-1 comp/día) de un antitiroideo en dos revisiones sucesivas, tras un período variable de tratamiento con dosis progresivamente decrecientes del mismo, serían mantenidos con las citadas bajas dosis durante 5 años (grupo M) en lugar de proceder, como se hacía, a su suspensión. Hasta nov/04, el grupo M lo forman, 45 pacientes, 5 hombres y 40 mujeres, con edades entre 22-75 años. Con el mismo objetivo, y a partir, igualmente, de 3/97, y durante los 8 años siguientes, se recogerían retrospectivamente, datos de las historias de los pacientes con EG que sucesivamente consultaran, y a los que, en idénticas condiciones previas que para el grupo M, se les hubiera retirado con anterioridad a esta fecha la medicación antitiroidea: grupo R, formado, también hasta nov/04, por 27 pacientes, 2 hombres y 25 mujeres, con edades entre 18-66 años. Para ambos grupos el estudio finalizaría, prematuramente, con la aparición, dentro de los 5 años, de un HI subclínico persistente, hallado en 2 revisiones sucesivas; o de un HI abierto, en una única revisión. Es un estudio de intervención no aleatorizado con 2 grupos comparativos M y R, en los que valoramos, de forma principal, en los 5 años que siguen a la decisión de intervención, las tasas respectivas de recurrencia del HI.

**Resultados:** En el tiempo de estudio, hasta nov/04, el HI recurre en 11/45 (24,4%) pacientes del grupo M, y en 21/27

(77,8%) pacientes del grupo R. La edad, expresada como Md[Q1-Q3], de los pacientes cuyo HI recurre es de 34[28,25-40] años; por 44[33-52,75] años, en los que han mantenido el eutiroidismo.

**Conclusiones:** El mantenimiento a largo plazo con dosis bajas de antitiroideos de síntesis en esta cohorte de pacientes con EG, contrariamente a su suspensión, se ha seguido, de una sensible menor recaída del HI. Para ambos grupos, en general, es menor la edad de los pacientes que recurren.

## 285

### METÁSTASIS HIPOFISARIAS

C. Páramo Fernandez\*, E. Hervás Abad\*, P. Álvarez-Vázquez\*, A. Casteràs Román\*, B. Gimena\*\*, R. Luna Cano\* y R.V. García-Mayor\*

\*Endocrinología, \*\*Medicina Interna C H Universitario Xeral-Cies. Vigo.

**Introducción:** Las metástasis hipofisarias son una causa infrecuente de masa hipofisaria (1%), aunque la enfermedad metastásica a esta glándula afecta al 3-5% de los pacientes con neoplasias diseminadas y es un hallazgo relativamente común en necropsias de pacientes con cáncer (1-26%). Los tumores primarios más frecuentemente encontrados son pulmón (36%) y mama (33%), aunque los que más metastatizan son mama (9-29%) y neoplasias hematológicas (2-46%). Aparecen con alta probabilidad cuando existen metástasis en más de 5 lugares o uno de ellos es el hueso. Suelen ser oligosintomáticas y su clínica se solapa con el síndrome constitucional por lo que el diagnóstico suele ser a posteriori tras autopsia o hipofisectomía. La clínica más frecuente es diabetes insípida (DI) seguida de panhipopituitarismo. El alargamiento o realce del tallo hipofisario con una masa en TAC o RMN es muy característico y el grado de destrucción de estructuras vecinas y la rápida progresión pueden ser la clave diagnóstica.

Se estudiaron 9 pacientes con metástasis hipofisarias, 5 hombres y 4 mujeres con edad media 60 años (14 y 88 años).

**Conclusiones:** 1. En el momento del diagnóstico el 55,5% de los pacientes no tenían tumor primario conocido. 2. Se presentaron en una amplia variedad de tumores primitivos siendo significativo el porcentaje de tumores de localización maxilofacial. 3. El 55,5% presentaban otras metástasis, siendo la localización ósea la más frecuente (80% de estos). 4. Sólo un paciente fue diagnosticado incidentalmente. Más del 90% presentaban clínica hipofisaria en el momento del diagnóstico, en forma de clínica compresiva (77,7%), panhipopituitarismo (11%) y DI (11%). 5. La prueba de imagen mostró la destrucción de estructuras vecinas en el 66,6% y en un 22,2% realce del tallo hipofisario.

## 286

### NUTRICIÓN DE YODO EN LOS LACTANTES Y NIÑOS HASTA 6 AÑOS EN ASTURIAS

E. Delgado Álvarez\*, F.J. Díaz-Cadorniga\*, M.M. Valdés Cañedo\*\*, C. García Delgado\* y B. Domínguez\*\*\*

\*Endocrinología y Nutrición Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, Asturias, \*\*Bioquímica Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, Asturias, \*\*\*Sociedad Asturiana de Pediatría de Atención Primaria Centro de Salud de Otero. Oviedo, Asturias.

**Introducción:** En 1982-83 realizamos el 1º estudio sobre nutrición de yodo en población escolar en toda Asturias, encontramos el 21% de bocio y una yoduria media de 63,5 mcg/l, por lo que pusimos en marcha una campaña de salud pública para consumir sal yodada. En 1986-87; en 1992-93 y en el 2000 rea-

lizamos el 2º, 3º y 4º estudio para evaluar y reforzar dicha campaña. En el año 2000 se objetivó una prevalencia de bocio del 8,2% y una yoduria de  $147 \pm 95$  [n = 1125] con una mediana = 130 mcg/l, demostrando la eficacia de la campaña en este grupo de edad. Desde 1998 estudiamos la población de mujeres gestantes objetivando que están en franca deficiencia de yodo y hemos reforzado la campaña recomendando a las embarazadas y mujeres en período de lactancia el consumo de complejos vitamínicos ricos en yodo. A partir del año 2003 decidimos realizar el estudio sobre un grupo de población muy vulnerable del que no existen datos en nuestro país, como son los lactantes y niños de hasta 6 años.

**Objetivo:** Conocer el grado de nutrición de yodo de los lactantes y niños hasta 6 años en Asturias, para evaluar la eficacia de la campaña de yodoprofilaxis con sal iniciada en 1982.

**Material y métodos:** En colaboración con la Sociedad Asturiana de Pediatría de Atención Primaria se seleccionaron al azar 17 centros de Salud de toda la Comunidad Autónoma, eligiendo 30 niños de cada centro (5 de cada año). A sus padres se les realizó una breve encuesta en la que se evaluaba si consumían sal yodada. A los niños se les recogía una muestra de orina para la realización de yoduria (Benotti Benotti).

**Resultados:** La yoduria en mcg/l de las 166 primeras muestras es  $185 \pm 114$  [145] media  $\pm$  desviación Standard [mediana]. Hay 16% de yodurias < 100 mcg/l y un 5,8% < 50 mcg/l. El 58% de las familias consumen sal yodada.

**Conclusiones:** En estos datos preliminares se objetiva una nutrición de yodo satisfactoria en este grupo de edad a pesar de un bajo consumo de sal yodada, lo cual nos obliga a reforzar e intensificar la campaña de yodoprofilaxis con sal en nuestra Comunidad Autónoma.

## 287

### PAPEL DEL ÁCIDO RETINOICO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES AVANZADO. EXPERIENCIA EN UNA SERIE DE CINCO CASOS

M. Giménez Álvarez\*, R. Hernández Rodríguez\*, L. Choque Uño\*, M. Puig Domingo\*, F. Lomeña Caballero\*\*, G. Sesmiño León\* y I. Halperin Rabinovich\*

\*Endocrinología y Nutrición H. Clínic, Universitat de Barcelona. Barcelona, \*\*Medicina Nuclear, CDI H. Clínic. Barcelona.

**Objetivos:** Algunos carcinomas diferenciados de tiroides pierden durante su evolución la capacidad para captar yodo. Este fenómeno se relaciona con un peor pronóstico y peores alternativas terapéuticas. El objetivo de este trabajo fue evaluar la eficacia del ácido cis-retinoico, inductor de rediferenciación de otros tipos tumorales, en la rediferenciación del cáncer diferenciado de tiroides para recuperar la captación de radioyodo.

**Material y métodos:** Se trataron cinco pacientes, cuatro mujeres y un varón de 29-71 años con carcinoma papilar de tiroides de 4-9 años de evolución con metástasis ganglionares (4) y pulmonares (5). Habían recibido previamente 100-300 mCi de I131. Recibieron tratamiento con ácido cis-retinoico 1 mg/Kg/día (primer mes 0,5 mg/Kg/día) durante 6 meses, valorándose la continuación del tratamiento posteriormente según la evolución. Tras consentimiento informado de los pacientes, se administró el tratamiento como uso compasivo.

#### Resultados:

| Pacientes | Tg*<br>basal | Tg*<br>post-tratamiento | Tiempo<br>tratamiento | Recupera<br>captación | Reducción<br>lesiones |
|-----------|--------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1         | 244          | 178                     | 6 meses               | No                    | No                    |
| 2         | 84,20        | -                       | Intolera              | -                     | -                     |
| 3         | 675          | 1237                    | 6+3+3 meses           | Sí                    | No-No-?               |
| 4         | 24           | 215                     | 6 meses               | No                    | No                    |
| 5         | 2,50         | 4,10                    | 3 meses               | No                    | ?                     |

Uno de los casos (nº 2) abandonó el tratamiento por intolerancia digestiva. Un paciente (nº 3) con recuperación de la captación ha realizado 3 ciclos de tratamiento, sin reducción de lesiones tras los dos primeros, y pendiente de evaluación tras el tercero. Una paciente (nº 4) mostró ausencia de captación y rápida progresión de las lesiones, que en la exploración por fibrobroncoscopia resultaron corresponder a un carcinoma escamoso de pulmón.

**Conclusiones:** La captación de radioyodo después del tratamiento se recuperó en 3 de 6 ciclos completados (los 3 en el mismo paciente). El porcentaje de respuesta en cuanto a reducción del tamaño de las lesiones fue del 0%, si bien hay 2 casos pendientes de evolución. El tratamiento con ácido cis-retinoico puede ser una alternativa a intentar en pacientes con carcinomas diferenciados de tiroides avanzados que pierden la capacidad de captar yodo, aunque los resultados son muy limitados hasta el momento actual

## 288

### PREVALENCIA DE OFTALMOPATÍA ASINTOMÁTICA U OLIGOSINTOMÁTICA EN PACIENTES CON HIPERTIROIDISMO AUTOINMUNE. DATOS PRELIMINARES

P. Revert\*, S. Aznar\*, M. Calatayud\*\*, R. Ortega\*\*, O. Moreno\*, S. Martínez\*, J. Vila\*\*, J. Belmonte\*\* y A. Picó\*

\*Endocrinología y Nutrición, \*\*Oftalmología Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.

**Objetivo:** Describir las alteraciones oculares observadas en pacientes con patología tiroidea autoinmune sin síntomas o con mínimos síntomas oculares con el fin de identificar oftalmopatía potencialmente tratable en dichos pacientes.

**Material y métodos:** Entre la población de pacientes del HGU de Alicante diagnosticados de Enfermedad de Graves con base en la alteración de la función tiroidea junto con anticuerpos anti-receptor de TSH positivos o gammagrafía tiroidea compatible, se seleccionan aquéllos con función tiroidea normal en la actualidad, que sólo han recibido tratamiento médico para su enfermedad y en cuya historia clínica no se refleja la existencia de oftalmopatía o ésta es paucisintomática. Se realiza un estudio descriptivo en los pacientes seleccionados: son sometidos a una evaluación oftalmológica para detectar oftalmopatía activa mediante la medición de: CAS modificado (puntuación de actividad clínica, obtenida mediante anamnesis e inspección ocular), apertura palpebral (patológica si limbo esclerocorneal visible), exoftalmos ( $> 20$  mm, con exoftalmómetro de Hertel), diplopia (vidrio rojo y cruz de Maddox), agudeza visual ( $< 1$ ), presión intraocular (tonómetro de aplación de Perkins).

**Resultados:** Se han analizado hasta el momento un total de 72 pacientes. De ellos se han estudiado 13 que cumplen los criterios antes mencionados. Presentan una edad mediana de 51 años (p25 41, p75 64) y un tiempo de evolución mediano de la enfermedad de 4,5 años (p25 2, p75 11,7). Respecto a la patología tiroidea, el 84,6% presentan anticuerpos anti-receptor de TSH positivos al diagnóstico o en algún momento de la evolución y el 15,4% han precisado la realización de gammagrafía para establecer el diagnóstico. En la actualidad todos los pacientes están eutiroides, el 53,9% sin tratamiento, 23,1% reciben anti-tiroideos junto con levotiroxina, 15,4% anti-tiroideos, 7,6% levotiroxina. Desde el punto de vista oftalmológico, aunque todos están asintomáticos, 3 de los pacientes presentan oftalmopatía grave diagnosticada por la existencia de exoftalmos severo ( $> 23$  mm) y diplopia permanente. Entre los restantes la alteración más frecuente observa-

da es la disminución de la agudeza visual (15,4% AV  $< 1$ ) y una puntuación de 1 en la determinación de actividad clínica. No existe exoftalmos ni diplopia en ninguno de estos pacientes, así como alteración en la apertura palpebral y la presión intraocular.

**Conclusiones:** La prevalencia de oftalmopatía asintomática y potencialmente tratable en pacientes con Enfermedad de Graves, es del 38,5%, determinada con base en la disminución de la agudeza visual. Es necesaria una evaluación oftalmológica periódica en los pacientes con hipertiroidismo autoinmune ya que puede poner de manifiesto alteraciones o datos de oftalmopatía activa que indicarían la necesidad de instaurar un tratamiento específico.

## 289

### PREVALENCIA DEL DÉFICIT DE YODO DE LA POBLACIÓN GESTANTE DE LOS PIRINEOS CATALANES Y DEL MARESME (COSTA)

L. Vila<sup>1</sup>, M. Serra<sup>2</sup>, A. de Castro<sup>3</sup>, E. Palomera<sup>2</sup>, R. Casamitjana<sup>4</sup>, J. Muñoz<sup>5</sup>, A. García<sup>6</sup>, G. Legaz<sup>7</sup>, C. Barrionuevo<sup>7</sup>, A.J. García<sup>8</sup>, J. Duran<sup>9</sup>, S. Lal<sup>8</sup> y M. Puig<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología y Nutrición Hospital Dos de Maig. Barcelona, <sup>2</sup>Unidad de Investigación Hospital de Mataró. Mataró, <sup>3</sup>Obstetricia Centre d'Atenció a la Dona. Mataró, <sup>4</sup>Lab. Hormonas Hosp. Clínic. Barcelona, <sup>5</sup>Area Básica de Salud ABS. Seu D'Urgell, <sup>6</sup>Ginecología Hosp. de la Cerdanya. Puigcerdà, <sup>7</sup>Ginecología Hosp. Vielha. Vielha, <sup>8</sup>Ginecología Hosp. Tremp, <sup>9</sup>Ginecología Hosp. de la Seu. Seu D'Urgell, <sup>10</sup>Endocrinología y Nutrición Hosp. Clínic. Barcelona.

**Introducción:** En 1983, en Cataluña se detectó una prevalencia de bocio del 21% y una media de yoduria (YU) de 88,5 mcg/L (DS47,5). Después de la campaña para promover el consumo de sal yodada (SY), los estudios hechos entre la población general en los años 90, mostraron una mejoría en la YU, pero con resultados heterogéneos. Hasta la actualidad no se disponía de información sobre el grado de yodación de la población gestante (PG) de Cataluña.

**Objetivos:** 1) Conocer la prevalencia de DY (yoduria  $< 150$  mcg/L) entre la PG de los Pirineos y compararla con la PG del Maresme. 2) Conocer el consumo SY y de pescado. 3) Conocer la distribución de FT4 de esta PG.

**Material y métodos:** Estudio de tipo observacional y transversal. La muestra se obtuvo de entre todas las mujeres embarazadas en el primer trimestre de la gestación controladas en los 4 hospitales de los Pirineos y del Programa de Atención a la Mujer-ABS de Mataró. La muestra fue calculada en base a la comparación de dos prevalencias teóricas ( $p_1 = 0,1$  y  $p_2 = 0,2$ ), alfa 0,05 y 1-beta 0,8. Se realizó un cuestionario para conocer el consumo de SY y de pescado. Se realizaron análisis de FT4 (Inmunoensayo-1-Bayer, rango 0,8-2,00 ng/dL) y de YU (Benotti).

**Resultados:** Se registraron 276 mujeres (139 en Pirineos y 137 en Costa). Edad media de 29,2 a. La media de gestación era de 8,52 semanas entre la PG de los Pirineos, y de 10,81 en el de la Costa ( $p < 0,0001$ ). La media de YU fue de 222,5 mcg/L en Pirineos y de 169,4 mcg/L en la Costa ( $p = 0,007$ ). Globalmente la prevalencia de DY (yoduria  $< 150$  mcg/L) fue de 43,8% (IC 95%: 39-51%). En Pirineos la DY fue de 37,4% (IC 95%: 29-45%) y en la Costa 53,5% (IC 95%: 45-62%). El consumo de SY era del 58% en Pirineos y del 36,4% en la Costa ( $p = 0,001$ ). El consumo de SY implicó una YU significativamente más elevada. La YU no se relacionó con el consumo de pescado. Globalmente, el 1,9% tenían la FT4  $< 0,8$  ng/dL (1,4% en

Pirineos y 2,3% en la Costa -NS-). La prevalencia de PG con hipertiroidismo ( $FT4 > 2 \text{ ng/dL}$ ) fue del 2,9% en los Pirineos y ninguna en la Costa. No se encontró correlación entre la concentración de  $FT4$  y la de  $YU$ . El percentil 10 de  $FT4$  entre la PG con una Yodación adecuada ( $YU$  entre 150-400  $\text{mcg/L}$ ) fue de 0,88  $\text{ng/dL}$ .

**Conclusiones:** 1) La DY global entre las dos poblaciones es elevada (43,8%) siendo más evidente en la PG del Maresme que en la de los Pirineos, probablemente relacionado con las campañas para promover el consumo de SY realizadas en las zonas de montaña. 2) El consumo de SY sigue siendo bajo (43,1%). 3) Es muy probable que existan otras fuentes de yodo no detectadas. 4) Es preciso suplementar con yodo a las mujeres embarazadas y plantearse la conveniencia de pedir la determinación de  $FT4$  al inicio de la gestación. 5) Es probable que la falta de correlación entre la  $FT4$  y la  $YU$  se explique por una posible variabilidad intraindividual en el consumo de yodo. Con el soporte de la Fundación Sal y Salud.

## 290

### PROTOCOLO DE MANEJO DE LA HIPOCALCEMIA POSTIROIDEOTOMÍA: ¿AYUDA A REDUCIR LA ESTANCIA HOSPITALARIA?

M. Pérez Pelayo\*, V. Alcázar Lázaro\*, L. Del Olmo García\*, N. Herrera Merino\*\*, T. López Del Val\* y P. Martínez de Icaya Ortiz de Urbina\*

\*Endocrinología y Nutrición, \*\*Cirugía General y Digestivo Hospital Severo Ochoa. Leganés.

**Introducción:** La aparición de hipocalcemia postiroideotomía aumenta la estancia media y el gasto sanitario. Se ha relacionado con la extensión de la cirugía (Tiroidectomía Total -TT- y Subtotal -TST-). Aunque no existe consenso en la forma de actuación, la tendencia actual de disminuir la estancia media obliga a la instauración de protocolos para su prevención y tratamiento.

**Objetivo:** Analizar la incidencia de hipocalcemia tras TT y TST. Elaborar un protocolo para el manejo de la hipocalcemia postiroideotomía, con el fin de adelantar el alta de forma segura.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo mediante revisión de historias clínicas, partes quirúrgicos y base de datos del laboratorio de bioquímica. Período de estudio: del 01/01/2000 al 31/12/2002. Se definió: 1) hipocalcemia severa: primera calcemia total  $< 7,9 \text{ mg/dl}$  o iónica  $< 1 \text{ mmol/l}$ ; 2) hipocalcemia leve-moderada: dos o más calcemias totales entre 7,9 y 8,1  $\text{mg/dl}$  y/o iónicas entre 1 y 1,15  $\text{mmol/l}$ . Estadística descriptiva (SPSS 10,0). Elaboración del protocolo: revisión de la literatura existente. Aplicación retrospectiva a los pacientes analizados.

**Resultados:** 65 pacientes (11 hombres). Incidencia de hipocalcemia: 52%, sin diferencias significativas entre TST y TT. Estancia media: 4,7 días (2-15). Aplicación retrospectiva del protocolo: adecuación 21 (34%), infradiagnosticados (no se había extraído segunda y/o tercera calcemia) 17 (27%), sobretratados (recibieron tratamiento sin hipocalcemia verdadera) 9 (14%) e infratratados (no recibieron tratamiento cuando lo requerían) 16 (25%). Se excluyen dos pacientes por tratamiento previo con calcio.

**Conclusiones:** La incidencia de hipocalcemia en nuestra serie de TST y TT es muy elevada, aunque puede estar en relación con la definición utilizada. La aplicación de nuestro protocolo permitiría reducir la estancia media a 48-72 horas frente a las 114 actuales; ningún paciente se iría infratratado y el porcentaje de casos que recibirían tratamiento sin necesitarlo es asumible (11%).

## 291

### PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA EN EL DIAGNÓSTICO DEL NÓDULO TIROIDEO

M. García Salvador, A. Segura Galindo y M. Saavedra Blanco  
*Endocrinología Hospital Virgen de la Torre. Madrid.*

**Introducción:** Se considera la punción aspiración con aguja fina (PAAF) tiroidea como el método de diagnóstico ideal para diferenciar entre el nódulo tiroideo benigno y maligno y establecer su indicación quirúrgica.

**Objetivo:** Analizar la correlación entre la PAAF tiroidea y el resultado anatomopatológico definitivo en pacientes remitidos a cirugía por presentar un nódulo tiroideo sospechoso de malignidad.

**Material y método:** Se analizaron 43 pacientes, 34 mujeres y 9 varones estudiados por patología nodular tiroidea en los que la PAAF fue sospechosa de malignidad motivo por el cual fueron derivados a cirugía. La edad media de los pacientes fue de 50 años; 23 presentaban nódulos tiroideos solitarios y 20 se encontraban en el contexto de un bocio multinodular. La cirugía confirma malignidad en 36 pacientes (83,7%), de ellos 20 eran carcinomas papilares (46,5%), 5 carcinomas foliculares (11,6%), 1 carcinoma medular (2,3%), 9 tumores de células de Hürthle (29,3%) y la presencia de un carcinoma mucopidermoide que en la PAAF fue sospechoso de carcinoma papilar. Todas las PAAF sospechosas de carcinoma papilar (14) confirmaron la malignidad (carcinoma papilar 12, carcinoma folicular 1, tumor de Hürthle 1) así como las sospechosas de tumor de Hürthle (3) siendo todos los falsos positivos en el diagnóstico de proliferación folicular.

**Conclusiones:** 1) La PAAF tiroidea constituye un medio diagnóstico seguro, con un 16,3% de falsos positivos. 2) Los falsos positivos se establecen en el diagnóstico de proliferación folicular no existiendo falsos positivos cuando el diagnóstico citológico es sospechoso de papilar o tumor de células de Hürthle. 3) Sería interesante ampliar el estudio para analizar los posibles falsos negativos de aquellos carcinomas diagnosticados durante la cirugía y en los que la PAAF hubiera sido negativa para malignidad. 4) Se confirma la PAAF tiroidea como un buen método diagnóstico para establecer la indicación quirúrgica de los nódulos tiroideos.

## 292

### RECUPERACIÓN DE PESO EN PACIENTES TRATADOS POR ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW

T. Martín Folgueras\*, J.I. Márquez de La Rosa\*, A.J. López Alba\*\*, J.M. Pérez Luis\*, R. Alonso Pescoso\* y L. Morcillo Herrera\*\*

\*Endocrinología y Nutrición, \*\*Endocrinología y Nutrición Hospital Universitario de Canarias. La Laguna.

**Objetivo:** Evaluar la recuperación de peso experimentada por los pacientes en tratamiento por enfermedad de Graves - Basedow (EGB) en una consulta periférica de nuestro centro (Centro de Especialidades del Puerto de la Cruz, norte de Tenerife).

**Material y métodos:** Revisión de los historiales clínicos de 69 pacientes con EGB en tratamiento mediante ciclo de antitiroideos de síntesis. Edad media 41,2 años (rango 13-70), 83% mujeres, diagnóstico en base a la gammagrafía tiroidea y/o anticuerpos estimuladores del tiroides en el 45% de los casos y mediante el examen clínico y perfil tiroideo básico en el resto.

**Resultados:** Peso medio (desviación estándar) en el momento del diagnóstico, a los 6 y 12 meses de tratamiento: 61,9 Kg (10,3), 67,3 Kg (10,9), 70,7 Kg (10,9). Incremento ponderal me-

dio a 6 y 12 meses según niveles de tiroxina libre (FT4) al diagnóstico: cuartil 1° (FT4 < 2,44 ng/dl): 2,4 y 3,4 Kg; cuartil 2° (FT4 2,44-3,46 ng/dl): 7,3 y 9,5 Kg; cuartil 3° (FT4 3,46-4,33 ng/dl): 4,4 y 6,5 Kg; cuartil 4° (FT4 > 4,33 ng/dl): 4,4 y 6,5 Kg.  
**Conclusión:** En nuestra muestra se observa una recuperación ponderal media de 6,4 y 8,8 Kg a los 6 y 12 meses de tratamiento, respectivamente. El incremento de peso es mayor en el subgrupo de pacientes con elevación moderada de los niveles de tiroxina.

## 293

### REGULACIÓN DE LAS DESIODASAS EN TIROIDES Y TEJIDOS DE RATAS DEFICIENTES EN IODO

R. Lavado-Autric, R.M. Calvo Vargas, R. Martínez de Mena, G. Morreale de Escobar y M.J. Obregon Perea

*Endocrinología Molecular Instituto de Investigaciones Biomedicas. Madrid.*

La deficiencia de iodo produce una progresiva adaptación tiroidea produciendo bocio, aumento de la síntesis y secreción tiroidea de T3, T4 baja en tiroides, plasma y tejidos, TSH ligeramente aumentada y T3 normal en plasma y en algunos tejidos. A pesar de la hipotiroidemia, las concentraciones plasmáticas de T3 son normales, ya que aumenta tanto la secreción tiroidea de T3 como su producción extratiroidea por las 5' Desiodasas (D1 y D2). Objetivo: Estudiamos las actividades 5' Desiodasas en tejidos de ratas mantenidas por 2-3 meses a dieta pobre en iodo (LID) o suplementada con yoduro (LID+I). Métodos: Hemos determinado las actividades 5' Desiodasas D1 y D2 y las concentraciones de T3 y T4 en varios tejidos de ratas a LID y LID+I. También se analiza la expresión del mRNA de D1 y D2 en varios tejidos por RT-PCR.

**Resultados:** Las ratas a LID tienen bocio y el contenido de T4 y T3 disminuye en tiroides a un 0,5 y 5%, respectivamente, de las ratas LID+I. La T4 disminuye mucho en plasma y tejidos (< 10%). La T3 es normal en plasma y músculo y disminuye en los demás tejidos, aunque mucho menos que la T4 (~50%), sugiriendo un papel muy activo de las desiodasas en la producción de T3. La actividad D1 es máxima en tiroides, riñón y hígado (10-50 pmols/min/mg proteína). También está presente en adenohipófisis, pulmón y ovario con actividades menores (100-2000 fmols/h/mg proteína) y es muy baja en corazón y músculo. En los tejidos de las ratas a LID la D1 disminuye a un 10-40% de las LID+I, excepto en ovario (70%) y en tiroides. En tiroides la actividad D1 aumentó 2,5 veces en las ratas LID, siendo el aumento total de D1 en tiroides de 7 veces, considerando el aumento del peso del tiroides. Además encontramos actividad D2 (no descrita) en los tiroides de rata, con actividades altas semejantes a las encontradas en hipófisis o tejido adiposo marrón (BAT) (50-100 fmols/h/mg proteína). La D2 aumentó 6,5 veces en tiroides de ratas a LID, siendo el aumento total de D2 en tiroides de 20 veces. Hemos analizado las características cinéticas de la D2 tiroidea. Las actividades máximas de D2 están en BAT, hipófisis y tiroides y aumentan siempre en respuesta a LID, con aumentos de 19 veces para corteza cerebral y de 6 veces en tiroides, BAT y adenohipófisis. Se encuentra baja actividad D2 en ovario, corazón y adrenales, que responden a LID. Estamos estudiando el mRNA de D1 y D2 en varios tejidos. Resumen: Encontramos actividades D1 y D2 en tiroides de rata, que al aumentar con la deficiencia de iodo podrían mantener las concentraciones séricas de T3, mientras que se descarta que el hígado contribuya a la T3 sérica. Los datos nos indican que la deficiencia de iodo induce profundos cambios en las actividades desiodasas para compensar la disminución en la síntesis y secreción tiroidea de T4 y mantener las concentraciones de T3 en plasma y tejidos.

*Financiación:* SAF2001-2243, FIS RCMN 03/08 y FIS PI-03/1417.

## 294

### RESPUESTAS A I131 EN BOCIO MULTINODULAR TÓXICO Y ADENOMA TÓXICO

J. Moreno Fernández\*, C. Gutierrez\*, L. Louhibi\*, J.C. Padillo\*, G. Manzano\*, M.A. Gálvez\*, J.A. Vallejo\*\*, R. Palomares\* y P. Benito\*

*\*Endocrinología y Nutrición, \*\*Medicina Nuclear, Hospital Reina Sofía. Córdoba.*

**Introducción:** La administración de I<sup>131</sup> es una opción eficaz para el tratamiento del bocio multinodular tóxico (BMNT) y adenoma tóxico (ATX). El objetivo fue valorar las respuestas a I<sup>131</sup> en BMNT y ATX en nuestro centro.

**Métodos:** Estudio retrospectivo descriptivo de los tratamientos con I<sup>131</sup> indicados por BMNT y ATX en nuestro Servicio de 1999 a 2002. Los pacientes se remitieron eutiroides (T4L en rango) al Servicio de Medicina Nuclear para recibir 15 mCi de I<sup>131</sup>, debían interrumpir el tratamiento 7 días antes y reiniciarlo a la semana del radioyodo, reduciendo o no la dosis previa de anti-tiroides (ANT). Se realizó base de datos con las variables: edad al diagnóstico, sexo, dosis de ANT preradioyodo, número de dosis de I<sup>131</sup>, reducción dosis ANT postradiación, tiempo en conseguir el hipotiroidismo y eutiroidismo, función tiroidea al alta. La comparación estadística se calculó con  $\chi^2$  para las variables cualitativas y "t de Student" en las cuantitativas.

**Resultados:** 62 pacientes tratados con I<sup>131</sup> (57 mujeres). BMNT 43 casos, ATX 19 casos. Edad media al diagnóstico 64  $\pm$  13,3 años (BMNT 66,8  $\pm$  11,4 vs ATX 57,8  $\pm$  15,4, p < 0,05). Los pacientes con ATX a los que se indicó reducir los ANT > 50% respecto a la dosis inicial alcanzaron el hipotiroidismo y eutiroidismo antes que los que no los disminuyeron (4,4  $\pm$  0,6 y 2,6  $\pm$  0,5 vs. 6,5  $\pm$  1,7 y 4,5  $\pm$  1,4 meses).

|      | Dosis ANT<br>pre I <sup>131</sup> | > 1dosis<br>I <sup>131</sup> | Reducción dosis<br>ANT > 50% | T hipoT        | T euT          | hipoT |
|------|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------|----------------|-------|
| BMNT | 10,8 $\pm$ 5,3                    | 23,3%                        | 30,2%                        | 6,8 $\pm$ 4,2  | 8,5 $\pm$ 4,8  | 46,5% |
| ATX  | 8,7 $\pm$ 2,8                     | 0%†                          | 26,3%                        | 3,9 $\pm$ 1,5† | 5,9 $\pm$ 1,8† | 79%†  |

†, p < 0,05.

No detectamos relación entre la dosis pretratamiento de ANT y el número de hipotiroidismos conseguidos ni con la necesidad de recibir más de una dosis de radioyodo. Los pacientes a los que se les recomendaba reducir la dosis de ANT > 50% tras recibir I<sup>131</sup> no tenían más incidencia de hipotiroidismo.

**Conclusiones:** Los pacientes con ATX tratados con radioyodo se controlan antes que los BMNT, esto ocurre antes en ATX si se les indica reducir la dosis de ANT tras recibir el I<sup>131</sup>. Es esencial realizar un estricto control en los 6 primeros meses tras I<sup>131</sup>, sobretodo en enfermos con AT, y hasta los 12 meses en el BMNT.

## 295

### RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE TIROGLOBULINA TRAS ESTIMULO CON TSH RECOMBINANTE HUMANA EN PACIENTES CON CARCINOMAS DIFERENCIADOS DE TIROIDES DE BAJO RIESGO

E. Menéndez Torre\*, C. Fuentes Gómez\*, R.M. Rodríguez Erdozain\*, J.P. Martínez de Esteban\*, L. Forga Llenas\*, M.J. Goñi Iriarte\*, M. García Mouriz\*, A. Iriarte Beroiz\*\* y J.J. Barbería Layana\*

*\*Endocrinología Hospital de Navarra. Pamplona, \*\*Endocrinología García Orcoyen. Estella.*

**Objetivo:** Valorar la determinación de la tiroglobulina plasmática post TSH recombinante humana como prueba de segui-



miento en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) de bajo riesgo considerados libres de enfermedad.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo de todos los pacientes diagnosticados en nuestro hospital de CDT sin metástasis fuera del cuello, con niveles indetectables de tiroglobulina plasmática bajo tratamiento con levotiroxina, ausencia de Ac antitiroglobulina y exploración negativa evaluados entre Julio-2002 y Enero-2005. Son 105 pacientes a los que se le administraron dos dosis i.m. de 0,9 mg de rhTSH separadas por 24 horas, determinándose en plasma Tg, TSH y Ac antiTg 24 y 72 horas después de la segunda dosis. Se realizó rastreo de cuerpo completo con  $^{131}\text{I}$ odo simultáneamente en 49 pacientes. A aquellos con Tg detectable tras el estímulo se les practicó ecografía de cuello y en los que presentaban Tg  $\geq 2$  ng/ml, rastreo con dosis alta de  $^{131}\text{I}$ odo y PET con 18-FDG.

**Resultados:** En 92 pacientes (87,6%) la Tg permaneció indetectable tras el estímulo con TSHrh (Grupo 1), en 13 pacientes (12,4%) se hizo detectable (Grupo 2) aunque sólo en 1 paciente de este grupo se elevó por encima de 10 ng/ml, mientras que en 4 pacientes se encontraba entre 2 y 10 ng/ml y en 8 (61%) era inferior a 2 ng/ml. La Tg se hizo detectable en menos del 6% de los pacientes sin afectación ganglionar previa, pero en el 38% de aquellos con adenopatías previas ( $p < 0,01$ ). Tras  $14 \pm 8$  meses de seguimiento en ninguno de los pacientes del Grupo 1 se ha detectado recidiva de su enfermedad ni aparición de metástasis. De los 13 pacientes del Grupo 2, en 2 (15%) se detectaron adenopatías metastáticas (mediante eco y PET) confirmadas tras cirugía y en ambos la Tg era  $\geq 2$  ng/ml tras estímulo. En otro caso se observó captación en cuello tras dosis alta de radioyodo. El rastreo de cuerpo completo tras radioyodo se realizó en 49 pacientes siendo negativo en 47 y observándose captación débil en el cuello en 2 pacientes (4%), ambos con niveles indetectables de Tg tras estímulo y pruebas de imagen negativas.

**Conclusiones:** 1) La determinación de Tg tras estímulo con rhTSH en pacientes con CDT de bajo riesgo considerados libres de enfermedad es una prueba muy sensible, pero tras 14 meses de seguimiento, en la mayoría de los casos positivos no se pudo localizar la enfermedad, y en ningún caso con Tg  $\leq 2$  ng/ml. 2) El rastreo corporal total tras estímulo con rhTSH no aporta ninguna información en estos pacientes y se requieren otras pruebas de localización.

## 296

### SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON HIPERTIROIDISMO AUTOINMUNE TRATADOS CON ANTITIROIDEOS VERSUS ANTITIROIDEOS + TIROXINA

V. Peña, J.A. Rubio, E. Maqueda, N. Peláez, A. García-Manzanares, M. Botella, C. Blanco, P. Saavedra, E. Caviola, A. Muñoz y J. Álvarez

*Endocrinología y Nutrición Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares.*

**Introducción:** El tratamiento de los pacientes con hipertiroidismo autoinmune (HA) con antitiroideos como pauta única (A) versus antitiroideos mas Tiroxina (A+T) es bien conocida, sin embargo es aún tema de discusión cual de las dos es la más idónea.

**Objetivos:** Analizar aspectos evolutivos de pacientes con HA tratados con pauta de A versus A+T: riesgo de recidiva, necesidad de tratamiento radical, dificultad en el control de la función tiroidea durante el tratamiento y frecuencia de revisiones.

**Material y métodos:** Revisamos las historias de 116 pacientes con HA (94 mujeres y 22 varones), elegidas al azar y que son seguidos ( $53 \pm 30$  meses) de forma habitual en consultas externas y en los cuales se optó por un ciclo de tratamiento con antitiroideos al diagnóstico. Se analizaron por separado los pacientes con

pauta de A (n = 54) y A+T (n = 62) haciendo especial hincapié a las variables evolutivas. **Análisis estadístico:** t-Student y la  $\chi^2$ .

#### Resultados:

|                                      | Grupo A<br>n = 54 | Grupo A+T<br>n = 62 | p       | RR A/C |
|--------------------------------------|-------------------|---------------------|---------|--------|
| Nº ciclos                            | 1,18 $\pm$ 0,43   | 1,2 $\pm$ 0,48      | 0,776   |        |
| Duración ciclos (meses)              | 16,8 $\pm$ 8,8    | 18,2 $\pm$ 3,2      | 0,253   |        |
| Nº revisiones/año                    | 4,4 $\pm$ 2,5     | 3,3 $\pm$ 0,73      | < 0,001 |        |
| Recidiva                             | 26(48%)           | 19(30%)             | < 0,005 | 1,6    |
| Tiempo en remisión (meses)           | 24,6 $\pm$ 22,5   | 17,2 $\pm$ 12,3     | 0,029   |        |
| Nº de pacientes con T4libre > 1,8    | 21(40%)           | 9(14,5%)            | < 0,001 | 2,75   |
| Nº de pacientes con T4libre < 0,7    | 25(48%)           | 25(40%)             | 0,07    | 1,2    |
| Tratamiento con I $^{131}$ o cirugía | 23(43%)           | 12(20%)             | < 0,001 | 2,1    |
| Situación funcional final:           |                   |                     |         |        |
| Normofunción                         | 35(64%)           | 47(76%)             | < 0,001 | 1,9    |
| Hipotiroidismo tras tto radical      | 18(35%)           | 11(18%)             |         |        |
| Hipotiroidismo espontáneo            | 1(2%)             | 4(6%)               |         |        |

**Conclusiones:** 1) Los pacientes con HA con pauta A tienen mayor riesgo de recidiva, precisan con mas frecuencia tratamiento radical, requieren mayor número de revisiones y presentan un control más irregular durante el seguimiento que los pacientes con pauta A+T. 2) En nuestra experiencia el tratamiento combinado de antitiroideos y tiroxina ofrece mejores resultados que el tratamiento con antitiroideos como pauta única en pacientes con hipertiroidismo autoinmune.

## 297

### SEGUIMIENTO DEL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES (CDT) CON TSH RECOMBINANTE HUMANA (TSHRH). ESTUDIO DESCRIPTIVO

P.J. Pinés\*, M. Luque\*\*, C. Caballero\*\*\*, C. Aragón\*, R. Sanchón\*, T. Antón\* y H.F. Escobar\*

\*Endocrinología y Nutrición Hospital Ramón y Cajal. Madrid,

\*\*Endocrinología y Nutrición Hospital La Princesa. Madrid,

\*\*\*Medicina Nuclear Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

**Introducción:** El CDT es la principal neoplasia del sistema endocrino, precisando seguimiento a largo plazo por la posibilidad de recidivas. El uso de TSHrh permite la realización del rastreo corporal total (RCT) y la determinación de Tiroglobulina (Tg) estimulada. Presentamos los resultados obtenidos durante el seguimiento de una cohorte de pacientes con antecedentes de CDT mediante protocolo de RCT + Tg tras TSHrh y pruebas morfológicas (ECO, TC, PET) en los casos oportunos.

**Pacientes y métodos:** 37 evaluaciones según protocolo (excluidas 8 por repetición o falta de datos). Se clasifican 29 pacientes siguiendo las directrices de CDT de la SEEN, en alto o bajo riesgo al diagnóstico y en libres o no de enfermedad en el momento de la valoración. Se realizan pruebas morfológicas en caso de Tg > 0,5 ng/mL con RCT negativo. Datos como media  $\pm$  DS y porcentaje.

#### Resultados:

|                                | Tg inicial                                       | Tg 5º día tras TSHrh                                            |
|--------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Bajo riesgo n = 10             |                                                  |                                                                 |
| Libres de enfermedad n = 8     | Tg < 0,5: 8 p.                                   | Tg < 0,5: 7 p.<br>Tg 0,5-2: 1 p(1)                              |
| No libres de enfermedad n = 2  | Tg < 0,5: 1 p.<br>Tg > 2: 1 p.                   | Tg > 2: 2 p. (2 y 3)                                            |
| Alto riesgo n = 19             |                                                  |                                                                 |
| Libres de enfermedad n = 9     | Tg < 0,5: 9 p.                                   | Tg < 0,5: 8 p.<br>Tg > 2: 1 p. (4)                              |
| No libres de enfermedad n = 10 | Tg < 0,5: 3 p.<br>Tg 0,5-2: 2 p.<br>Tg > 2: 5 p. | Tg < 0,5: 2 p.<br>Tg 0,5-2: 2 p. (5 y 6)<br>Tg > 2: 6 p. (7-12) |

(1): Tg 1,3; RCT -; ECO y TC -. (2): Tg 980; RCT +. (3): Tg 2,3; RCT - (pendiente estudio). (4): Tg 3,6; RCT -; ECO +. (5): Tg 0,68; RCT -; ECO y TC -. (6): Tg 1,6; RCT -; ECO y TC -. (7): Tg 936; RCT -; TC +. (8): Tg 14; RCT -; ECO, TC y PET -. (9): Tg 35; RCT -; TC y ECO +. (10): Tg 12; RCT -; ECO +. (11): Tg 2,5; RCT -; ECO +. (12): Tg 45; RCT -; TC y ECO+.

**Conclusiones:** 1) El estímulo con TSHrh aumenta la sensibilidad de la determinación de Tg en supresión (3 pacientes con Tg > 2 tras TSHrh presentaban Tg < 0,5 en tratamiento supresor). 2) El RCT no aumenta la sensibilidad pero permite la localización de enfermedad residual en uno de nuestros pacientes. 3) La ECO cervical y el TC cervico-torácico permiten detectar enfermedad residual en todos los pacientes con Tg > 2, excepto la paciente (8). En este caso PET también negativo.

## 298

### TIROGLOBULINA POSITIVA CON BTC NEGATIVO EN EL SEGUIMIENTO DEL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES. ¿CUAL ES SU SIGNIFICADO PRONÓSTICO?

N. González Cabrera\*, J. Santamaria Sandi\*, J. Hernandez Hernández\*, F. Vázquez San Miguel\*, S. Gaztambide Saenz\* y I. Fernandez Tercero\*\*

\*Endocrinología, \*\*Medicina Nuclear Hospital de Cruces. Baracaldo.

Los principales métodos de seguimiento en el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) son la determinación de Tiroglobulina (Tg) y los Barridos con I-131 (BTC). En ocasiones sus resultados son discrepantes, situación que se está haciendo más frecuente desde la disponibilidad de la TSH recombinante (TSHr) ya que se detectan pacientes sin datos clínicos o de imagen de resto tumoral pero con Tg elevada después del estímulo con TSHr. Para valorar su significado pronóstico hemos revisado nuestra experiencia en esta situación.

**Pacientes y métodos:** Seleccionamos de nuestra base de datos de CDT aquellos pacientes a quienes se hubiera realizado tiroidectomía total y ablación con I-131, con BTC posterior negativo. Recogimos 91 pacientes, 25 hombres y 66 mujeres de edades comprendidas entre 15 y 76 años (Media: 44,8 ± 15,1 años) con Ca. papilar en 72 casos y Ca. folicular en 19. Revisamos si en su evolución posterior los BTC continuaron negativos pero presentaron Tg simultáneas mayores de 2 ng/ml. y en este caso cual fue su evolución a largo plazo.

**Resultados:** En 31/91 casos se detectaron Tg > 2 ng/ml con BTC simultáneos negativos. El tiempo en que se positivizó la Tg fue entre 12 y 144 meses después de la ablación, con media de 43 meses. Los valores de Tg oscilaron entre 2,1 y 95 ng/ml. con media de 19,8 ± 25,9 y mediana de 9,9. A pesar de la negatividad del BTC, 7 casos fueron tratados con una dosis de 120-150 milicurios de I-131, mientras que en los restantes 24 casos no se adoptó ninguna medida terapéutica. Entre estos 31 pacientes se ha demostrado anatomopatológicamente recidiva tumoral en 4 casos a los 6, 12, 24 y 36 meses, falleciendo uno de ellos. En los restantes 27 casos no se ha objetivado recidiva tumoral, con un tiempo medio de seguimiento de 128 meses. Los valores de Tg disminuyeron o se mantuvieron estables a lo largo del seguimiento en 25 casos, progresando en 4 casos, 2 de los cuales se demostró recidiva tumoral. En los otros 2 pacientes no se ha objetivado recidiva con un período de seguimiento de 18 y 204 meses. Ninguno de los 4 casos en que se demostró recidiva tumoral había recibido dosis terapéutica de I-131. Igualmente en 2 casos se había observado progresión de la Tg, mientras que en los otros 2 casos la recidiva tumoral se comprobó por ecografía y TAC, antes de nuevas evaluaciones de Tg.

**Conclusiones:** 1) La presencia de Tg detectables con BTC negativos es frecuente en el seguimiento de los CDT, alcanzando en nuestra serie el 34%. 2) En la mayoría de los casos

la Tg no aumenta y no se objetiva recidiva tumoral clínica. 3) El aumento de la Tg es el mejor predictor de recidiva clínica.

## 299

### TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES EN LA EDAD PEDIÁTRICA CON ANTITIROIDES, I<sup>131</sup> O CIRUGÍA

M.D. Ollero, C. Gutiérrez, M. López-Capapé, Y. Alins, I. Martínez-Badás, M. Alonso y R. Barrio

Unidad de Endocrinología y Diabetes Pediátrica Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

**Introducción:** La enfermedad de Graves Basedow (EG), a pesar de ser una entidad poco frecuente en la edad pediátrica, constituye la primera causa de hipertiroidismo en la infancia. El tratamiento óptimo en estos pacientes es motivo de controversia. La terapia con antitiroideos de síntesis (ATS) es la primera opción terapéutica en muchos países. Las tasas de remisión y curación obtenidas con ATS en el niño y adolescente son menores que las logradas en la edad adulta y se precisa su administración prolongada. Los efectos secundarios del tratamiento con I<sup>131</sup>, empleado también como primera opción terapéutica por algunos grupos en la edad pediátrica, resultan inciertos en los primeros años de la vida.

**Pacientes y métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo de 20 niños y adolescentes con hipertiroidismo por EG. Fueron tratados inicialmente con ATS [metimazol, 1 mg/kg/día en el niño menor de 7 años y 30 mg/día en los mayores] durante una media de 5 años. Se definió como remisión el mantenimiento del eutiroidismo clínico y bioquímico más de un año tras la retirada de ATS, y curación cuando dicha situación se mantuvo más de dos años. Aquellos pacientes que no alcanzaron remisión o presentaron recaída del hipertiroidismo recibieron tratamiento definitivo con I<sup>131</sup> o cirugía. Esta se realizó en los pacientes con bocio de gran tamaño.

**Resultados:** Sólo 2 pacientes fueron varones, los únicos con DM1. La edad media al diagnóstico fue de 12,1 ± 3,9 años. El tiempo medio de seguimiento de 13,8 ± 5,5 años. La duración media del tratamiento con ATS fue de 5,8 ± 2,6 años. En 14 de los 20 pacientes (70%) se alcanzó remisión tras la retirada de los ATS y 8 de ellos (57%) cumplieron criterios de curación tras una media de tratamiento de 5,4 ± 1,4 años. Los 6 pacientes restantes (43%) sufrieron recaída en un tiempo medio de 1,1 ± 0,7 años tras la retirada de los ATS. De los que recayeron, 5 recibieron I<sup>131</sup> (tasa de hipotiroidismo definitivo 60%) y 1 fue tratado con cirugía. En un paciente tratado con radioyodo fue necesaria cirugía posterior por persistencia de la hiperfunción tiroidea. Seis pacientes (30%) no cumplieron criterios de remisión, optándose por tratamiento quirúrgico en 4 de ellos y por I<sup>131</sup> en los 2 restantes, tras una media de 4,5 ± 2,4 años de ATS. Con ambos tipos de tratamiento se consiguió curación en todos los pacientes con una tasa de hipotiroidismo definitivo del 50%. Durante el tratamiento con ATS, la frecuencia de efectos adversos fue baja, siendo estos de carácter leve y en ningún caso fue necesario el cambio o suspensión del fármaco.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, el tratamiento prolongado con ATS permite conseguir una tasa de curación significativa (40%). El perfil de seguridad de estos fármacos posibilita su mantenimiento durante períodos largos. El I<sup>131</sup> y la cirugía son, asimismo, buenas opciones terapéuticas, pero en nuestra opinión, sobre todo en los niños impúberes, deben reservarse para los casos en los que fracasa el tratamiento médico.

## 300

**TSH RECOMBINANTE HUMANA EN EL SEGUIMIENTO DEL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES**

D. Rigopoulou\*, G. Godoy\*, M. Neira León\*\*, I. Gómez\*, H. Requejo\*, E. García\* y M.J. Fernández de Miguel\*\*\*

\*Endocrinología, \*\*Medicina Preventiva y SP, H. 12 de Octubre. Madrid, \*\*\*Endocrinología H. Central de la Defensa. Madrid.

**Introducción:** La estimulación de la tiroglobulina (TG) mediante TSH recombinante humana (rhTSH), ha sido introducida en la práctica clínica para el seguimiento diagnóstico y/o terapéutico (niveles de TG y Rastreo Corporal Total con <sup>131</sup>I (RCT)) como alternativa a la suspensión de la L-T4.

**Objetivos:** Identificar la respuesta máxima de TG y niveles de TSH tras estimulación con rhTSH en pacientes clínicamente libres de enfermedad con niveles de TG no detectables o aproximadamente 1-1,3 ng/ml y/o ecografía cervical "sospechosa" con nódulos no accesibles a PAAF.

**Material y métodos:** Se estudiaron 102 pacientes cuya edad media al diagnóstico fue 44,9 (rango 13,3-78,9), de un total de 750 con Carcinoma Diferenciado de Tiroides (CDT) seguidos en la Unidad de Cáncer de Tiroides desde 1974. Se determinaron hormonas tiroideas, TSH, TG, AC-TG, AC-TPO y parámetros bioquímicos habituales durante el tratamiento con T4 y los días 3º y 5º tras la inyección de rhTSH (Thyrogen) según protocolo habitual. Las diferencias entre grupos se calcularon mediante el test T de Student.

**Resultados:** I) Con L-T4: un 12,1% mostraron valores de TG > 1 ng/ml, un 5,1% TG > 1,3, un 5,1% TG > 2 y 3% TG > 5 ng/ml, con TSH entre < 0,03 y 0,1 microU/ml. II) Día 3º: un 23,8% TG > 1 ng/ml, un 18,8% TG > 1,3, un 12,9% TG > 2 y 4% TG > 5 ng/ml, con TSH entre 50,2 y 907,2 microU/ml. III) Día 5º: un 36,6% TG > 1 ng/ml, un 24,5% TG > 1,3, un 17,6% TG > 2 y 11,8% TG > 5 ng/ml, con TSH entre 4,5 y 419 microU/ml. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de TG entre estar con tratamiento y tras inyección de rhTSH (p = 0,008), pero también entre los días 3 y 5 (p = 0,015). El RCT fue similar al realizado tras retirada de L-T4 y no aportó datos adicionales. AC-TG fueron inicialmente positivos en un 17,9% y en el momento del estudio en un 2%; AC-TPO positivos en un 26,6% y 5,9% respectivamente.

**Conclusiones:** Los valores máximos de TG se obtuvieron en el 5º día, mientras que los valores máximos de TSH en el 3º, siendo extremadamente elevados en pacientes en diálisis. El RCT no ofreció información adicional sobre el "status" de la enfermedad, y sólo debería utilizarse con fines terapéuticos. TG con tratamiento, TG tras inyección de rhTSH (5º día) y Ecografía cervical son pruebas complementarias y las mejores herramientas para el seguimiento del CDT, universalmente aceptadas por los pacientes por su mínima interferencia en su calidad de vida.

## 301

**UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE GALECTINA-P3, CITOKERATINA 34β KI-67 EN EL COMPORTAMIENTO DEL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES**

P. López Mondejar\*, A. López Macía\*\*, J. Seguí\*\*\*, O. Moreno\*, S. Aznar\*\* y A. Pico\*\*

\*Endocrinología Hospital General Universitario Elche. Elche, \*\*Endocrinología HGU Alicante. Alicante, \*\*\*Anatomía Patológica HGU Alicante. Alicante.

**Objetivos:** 1) Cuantificar la expresión de galectina-p3, citokeratina 34 β y Ki-67 en piezas quirúrgicas diagnósticas de carci-

noma diferenciado de tiroides: papilar, folicular. 2) Correlacionar ésta con el comportamiento clínico en el tiempo de estos tumores.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de ámbito hospitalario incluyendo 57 piezas quirúrgicas procedentes de 57 pacientes intervenidos por nódulo tiroideo durante los últimos 15 años con diagnóstico final de carcinoma diferenciado de tiroides.

**Resultados:** De las 57 piezas quirúrgicas, 12 correspondía a varones y 41 correspondía a mujeres, con edad media al diagnóstico de 49. 2 años (desviación estándar 17,1 años). 48 piezas fueron diagnosticadas de carcinoma papilar de tiroides (2 subtipo células altas) y 9 de folicular. El % de expresión de galectina en el carcinoma papilar de tiroides fue del 55,93% (mediana 60% p25 17,5 p 75 100) y en el carcinoma folicular de 5,18% (mediana 0%, p25 0 p75 15). El % de expresión de citokeratina 34 β en el carcinoma papilar de tiroides fue del 9,38% (mediana 0% p25 0 p 75 5) y en el carcinoma folicular de 5,55% (mediana 0%, p25 0 p75 0). El % de expresión de Ki-67 en el carcinoma papilar de tiroides fue del 1,64% (mediana 1% p25 1 p 75 2) y en el carcinoma folicular de 1,18% (mediana 1%, p25 0 p75 1). Durante el seguimiento se observa una correlación positiva entre la expresión de galectina y presencia de recidiva de la enfermedad y negativa con ausencia de enfermedad en carcinoma papilar pero no en folicular.

**Conclusiones:** La galectina se muestra como un marcador de carcinoma papilar al diagnóstico a la vez que actúa como marcador pronóstico de la enfermedad. Por el contrario la tinción inmunohistoquímica con otros marcadores como la citokeratina 34β y Ki-67 no aporta datos de utilidad en la práctica clínica.

## 302

**UTILIDAD DEL TRATAMIENTO CON ÁCIDO RETINOICO EN CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES RECIDIVANTE CON RASTREO NEGATIVO**

C. Campos Martín\*, C. Morales Portillo\*, I. Serrano Olmedo\*, A. Fernández-Argüelles García\*, S. Maraver Selfa\*, A. Gentil Baldrich\*, T. Martín Hernández\*, C. de La Cuesta Mayor\*, T. Cambil\*\*, J. Castro\*\* y E. Herrera Justiniano\*

\*Endocrinología y Nutrición, \*\*Medicina Nuclear, H. U. Virgen de la Macarena. Sevilla.

**Introducción:** En el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides, la evidencia de recidiva por valores elevados de tiroglobulina en presencia de rastreos negativos con I 131 nos plantea un dilema terapéutico. El ácido retinoico ha sido descrito como inductor de la rediferenciación de las células tiroideas.

**Objetivo:** Demostrar la posible utilidad del tratamiento con ácido retinoico en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides con tiroidectomía total y dosis ablativa de I131 tras la cirugía, con rastreos posteriores negativos y cifras patológicas de tiroglobulina.

**Material y métodos:** Estudiamos a 10 pacientes afectos de cáncer diferenciado de tiroides con rastreo isotópico negativo y tiroglobulina elevada. Tras tratamiento con altas dosis y rastreo posterior negativo, se comienza tratamiento con ácido retinoico (Roacután®) 1,5 mg/kg/día durante 5-6 semanas, con controles bioquímicos y funcionales; posteriormente se dan 100 mci de I131. Al año se realiza rastreo, tiroglobulina y PET.

**Resultados:** Completados los 3 primeros casos: varón de 47 años con c. papilar de 10 años de evolución, con recidiva ganglionar intervenida en tres ocasiones; tratamiento con I131 tres veces, se plantea el protocolo tras comprobar elevación de la tiroglobulina (91 ng/ml) y rastreo negativo. Al año del tratamiento combinado se encuentra normalización de la tiroglobulina (0,99 ng/ml) en tratamiento sustitutivo, valores inferiores

a los previos (9,3 ng/ml) tras TSH recombinante, y dudosa mínima captación con el PET. Mujer, 52 años, carcinoma papilar intervenido con vaciamiento ganglionar. Dos tratamientos con I131 y rastreos posteriores negativos con tiroglobulina elevada. Afectación paratraqueal y mediastínica no accesible a cirugía. Tras aplicar protocolo, la tiroglobulina posterior: 0,4 ng/ml. Varón de 43 años, ca. papilar de 19 años de evolución, repetidos rastreos negativos, pre y post-tratamiento con radioyodo. En TAC de cuello se observan adenopatías en cadena ganglionar latero-cervical. Tiroglobulina 50,74 ng/ml. Se realiza protocolo, reevaluándose valores de Tg basal y tras Thyrogen.

**Conclusiones:** Aplicando el protocolo de tratamiento con ácido retinoico en la recidiva del carcinoma diferenciado de tiroides, previo al tratamiento con I131, hemos observado remisión bioquímica de la enfermedad en los resultados preliminares.

### 303

#### VALOR DIAGNÓSTICO DEL PET EN LOS CARCINOMAS DIFERENCIADOS DE TIROIDES

C. Fuentes Gómez, E. Menéndez Torre, E. Anda Apiñániz, P. Gracia Jimeno, J.P. Martínez de Esteban, L. Forga Llenas, R.M. Rodríguez Erdozain y M.J. Goñi Iriarte

*Endocrinología Hospital de Navarra. Pamplona.*

**Objetivo:** Evaluar el valor de la tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa como prueba diagnóstica final de localización en nuestra serie de carcinomas diferenciados no medulares de tiroides.

**Material y métodos:** Se realizó PET de cuerpo completo con 18-FDG a todos los pacientes diagnosticados de carcinoma de tiroides papilar, folicular o Hürthle controlados en nuestro Servicio, que presentaban rastreo de cuerpo completo con Yodo radiactivo negativo, niveles de Tg estimulados > 2 ng/ml y ausencia de localización de metástasis tras ecografía de cuello y TAC cervicotorácico.

**Resultados:** EL PET se realizó en 14 pacientes, 13 de ellos con carcinomas papilares y 1 con carcinoma mixto papilar y folicular de células de Hürthle. Fue positivo en 7 (50%) detectándose en 6 casos captación en cuello, sugestivo de adenopatías en 4 de ellos, y en otro caso captación en mediastino. Tres pacientes fueron reintervenidos confirmándose las adenopatías metastáticas y otro paciente fue tratado con radioterapia tras delimitarse el tejido tumoral con RMN. Un paciente está pendiente de cirugía y los otros dos siguen en observación. En 7 casos el PET fue negativo. El resultado negativo se produjo en los pacientes de más edad (55 vs 37 años) con estadio TNM más avanzado y con menores niveles de Tg estimulada (33 vs 93 ng/ml).

**Conclusiones:** 1) El PET con 18-FDG detecta en nuestra serie el tejido tumoral en la mitad de los pacientes con CDT, RCT con I131 negativo y Tg estimulada > 2 ng/ml.

2) La probabilidad de que esta prueba diagnóstica sea de utilidad en estos casos es mayor en aquellos pacientes más jóvenes y con mayores niveles de tiroglobulina.

### 304

#### VALORACIÓN DE ACTIVIDAD EN LA OFTALMOPATÍA TIROIDEA. RESPUESTA A CORTICOIDES INTRAVENOSOS

D. Peñalver\*, M. Durán\*, L. Jordano\*\*, L. García Espiña\*\*, J. Araiz\*\*, M. González\*\* y M. Balsa\*\*\*

*\*Endocrinología y Nutrición, \*\*Oftalmología, \*\*\*Medicina Nuclear Hospital Universitario de Getafe. Getafe.*

**Introducción:** La oftalmopatía de Graves (OG) activa presenta dificultad tanto en su valoración como en su tratamiento. Se utilizan escalas de actividad clínica (EAC), determinación de glucosaminoglicanos séricos y urinarios, reflexión de la musculatura ocular mediante ecografía y tiempo de relajación T2 en resonancia magnética. El uso de corticoides es el tratamiento más estandarizado.

**Objetivo:** Valorar si la realización de ocreoscan orbitario (OO) se relaciona con la EAC en la OG. Determinar si existe respuesta al tratamiento con corticoides intravenosos (IV).

**Material y métodos:** Se estudiaron pacientes con OG tratados previamente con corticoides orales a dosis variables del Hospital Universitario de Getafe. Se administraron 5 ciclos semanales de 1 g de metilprednisolona IV durante 2 días consecutivos. Se valoró la EAC (de 0 a 10) pre y post-tratamiento con corticoides IV con los siguientes parámetros: dolor retroocular, dolor con los movimientos extremos de la mirada, enrojecimiento parpebral, enrojecimiento conjuntival, quemosis, edema de cárcula, edema parpebral, aumento de proptosis > 2 mm en últimos 1-3 meses, disminución de agudeza visual en últimos 1-3 meses, disminución de movimientos oculares > 5° en últimos 1-3 meses. Se realizó OO asignando valores 0, 1 y 2 para la no captación, la captación leve y la captación importante. Se acabó preguntando a los pacientes por la mejoría subjetiva tras el tratamiento corticoideo. Se aplicó  $\chi^2$  de Pearson para relacionar variables cualitativas.

**Resultados:** Reclutados 11 pacientes (3 hombres y 8 mujeres) con edades comprendidas entre 28 y 60 años (46,2 + 10,7). Tres pacientes no tuvieron captación en OO, en 4 fue leve y en 4 fue una captación importante. No se obtuvo relación significativa entre la EAC y la captación en el OO. Al estudiar los parámetros aisladamente que conforman la EAC respecto a la captación del OO no hubo significación estadística. Tampoco hubo mejoría objetiva estadísticamente significativa en la EAC post-tratamiento respecto a pretratamiento con el tratamiento con corticoides IV a pesar de que todos los pacientes excepto uno mejoraron tanto objetivamente como subjetivamente en la EAC.

**Conclusiones:** La captación en el OO no se relaciona con la EAC. Los pacientes presentan una mejoría subjetiva tras el tratamiento corticoideo IV. También mejoraron objetivamente en la EAC aunque sin presentar relación estadísticamente significativa. Son necesarios más estudios con series más amplias de pacientes para poder encontrar aplicación clínica al OO en este tipo de pacientes.