



11213
14

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"**

**ANÁLISIS DE LOS TUMORES FOLICULARES TIROIDEOS
MEDIANTE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA GALECTINA-3**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN:
ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO**

**PRESENTA:
DR. RÓMULO ROLANDO DE LEÓN MAZARIEGOS**

**ASESORES DE TESIS:
DR. BERNARDO PÉREZ ENRIQUEZ
DR. ARMANDO GAMBOA DOMÍNGUEZ**

**PROFESOR DEL CURSO:
DR. FRANCISCO JAVIER GÓMEZ PÉREZ**



MÉXICO, D.F.

2003

1



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**



INCMNSZ

INSTITUTO NACIONAL

DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION

Salvador Zubirán

DIRECCION DE ENSEÑANZA

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez
Jefe de Enseñanza e Investigación

Instituto Nacional de Ciencia Medicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Francisco Javier Gómez Pérez

Jefe del Departamento de Endocrinología y Metabolismo

Instituto Nacional de Ciencia Medicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Bernardo Pérez Enriquez
Adscrito de Clínica de Tiroides

Instituto Nacional de Ciencia Medicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Armando Gamboa Domínguez

Adscrito del Departamento de Anatomía Patológica

Instituto Nacional de Ciencia Medicas y Nutrición Salvador Zubirán

DEDICATORIA

A DIOS por en encima de todo.

A mis padres Rómulo de León y Guillermina Mazariegos por su cariño y arduo esfuerzo para mi formación

A mi esposa Zaida del Rosario por su amor y apoyo incondicional

A mi hija Andrea del Rosario, mi mayor motivación

A mis hermanos Ervin, Henry y Adolfo

A mi tío Héctor de León

Quiero dejar plasmado mi agradecimiento a mis asesores

Dr. Bernardo Pérez Enríquez

Dr. Armando Gamboa Domínguez
para la realización de este trabajo.

INDICE

Introducción	1
Justificación	6
Hipótesis	6
Objetivo	6
Materiales y métodos	7
Resultados	10
Análisis de resultados	13
Conclusiones	16
Bibliografía	17
Anexos	19
Tablas	20
Gráficas	23
Figuras	25

INTRODUCCION

Antecedentes

El cáncer de tiroides tiene una frecuencia de 1,5% entre todos los cánceres en E.U. Es la neoplasia maligna endocrina más frecuente, con una prevalencia de 25 casos por millón (1). Se clasifica histológicamente en cuatro tipos principales: papilar, folicular, medular y anaplásico o indiferenciado. La incidencia de cada uno es de 70 - 80%, 5-10%, < 10% y < 10% respectivamente(2).

La decisión de operar a un paciente con un nódulo tiroideo se basa generalmente en información clínica, ultrasonográfica, gammagráfica y en el estudio citológico de la lesión(1). Para el diagnóstico clínico de los nódulos tiroideos, la biopsia de aspiración con aguja delgada (BAAD) se ha convertido en el procedimiento más utilizado, ya que tiene una excelente precisión diagnóstica, es fácil de realizarse, de bajo costo y con un mínimo riesgo de complicaciones. Varios estudios han reportado una sensibilidad y especificidad mayor de 90% permitiendo considerarla por algunos investigadores como el estudio inicial para la evaluación de cualquier nódulo tiroideo(3). Sin embargo, la biopsia por aspiración tiene algunas limitaciones, relacionadas con el muestreo y la imposibilidad de distinguir lesiones foliculares malignas de benignas. La diferenciación morfológica entre nódulo hiperplásico de bocio, adenoma folicular, carcinoma folicular bien diferenciado y de la variante folicular de carcinoma papilar es difícil, aún para citopatólogos experimentados.

Para el diagnóstico de un carcinoma folicular, se requiere la demostración inequívoca de invasión capsular, linfática o vascular. En este contexto existen tumores foliculares malignos bien diferenciados que pueden ser difíciles de distinguir de adenomas foliculares en el estudio histopatológico, en especial si el muestreo de la lesión es insuficiente(4).

Aproximadamente 85% de estos tumores foliculares que son denominados como indeterminados por citología, corresponden a adenomas foliculares en el estudio histopatológico cuando son extirpados quirúrgicamente. Por consiguiente, la decisión clínica para resear un tumor folicular de tiroides, podría orientarse en forma más precisa si se contara, desde la evaluación preoperatoria, con un marcador biológico que permitiera establecer la presencia de cáncer tiroideo diferenciado(5).

Se han identificado diversas moléculas que mediante inmunohistoquímica y RT-PCR podrían ser útiles para el diagnóstico preoperatorio de los tumores malignos tiroideos entre ellas galectina-3 (4).

La galectina-3 pertenece a la familia de las lectinas, que son moléculas de adhesión. Su estructura consiste en dos dominios: el dominio amino terminal rico en prolina y glicina y el dominio carboxilo terminal que es el sitio de unión a carbohidratos(6,7). Tiene dos características básicas: la secuencia consecutiva de aminoácidos en el sitio de unión a carbohidratos y la afinidad por los β galactosidos. (2) La galectina-3 (también conocida como Mac-2, CBP-35, CBP-30, IgEbp, R1-29, L-29, L-31, L-34, L31) es una proteína de 30 kDa(2) que se codifica por un solo gen, localizado en el cromosoma 14q21-22. El gen está constituido por 6 exones y 5 intrones y abarca aproximadamente 17 kb (7). La galectina-3 se expresa predominantemente en el citoplasma, pero también se encuentra en el núcleo, la membrana celular o en el ambiente extracelular, debido a las diversas funciones de la molécula (7,8). Se expresa en diferentes tejidos así como en macrófagos, neutrófilos, mastocitos, células de Langerhans, células dendríticas y células de Kupffer(6,11).

Se ha sugerido que la galectina-3 tiene un papel importante en diferentes procesos fisiológicos y patológicos incluyendo: la regulación de crecimiento celular, la adhesión celular, la inflamación, la inhibición de apoptosis, la transformación maligna, el desarrollo de metástasis, la regulación de ciclo celular y la reparación de daño celular en diferentes tipos de tejidos(6-8).

Debido al beneficio limitado que tiene el empleo de elementos clínicos en la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con tumores foliculares, en los últimos años se han buscado nuevas alternativas diagnósticas. Entre estas opciones se encuentra la galectina-3, detectada mediante inmunohistoquímica, y cuya presencia en el tejido ha permitido identificar con más precisión aquellos nódulos tiroideos con patrón citológico de tumor folicular que corresponden a un carcinoma folicular(8).

En una serie de estudios recientes sobre el análisis inmunohistoquímico de la expresión de galectina-3 en neoplasias tiroideas primarias malignas y en tejido tiroideo no neoplásico, ha demostrado que galectina-3 sólo se expresa en neoplasias tiroideas malignas(1-4, 6, 9, 12, 13, 16-19), en carcinoma papilar (2, 12, 13, 17, 19) así como en carcinoma folicular (2,3,6,10,12,13) utilizando anticuerpos monoclonales antigalectina-3 en su mayoría y solamente un estudio con anticuerpos policlonales (17).

El cuadro 1 muestra los estudios realizados por diversos grupos en los que se ha evaluado la utilidad de la inmunotinción de la galectina-3, tanto en tejido obtenido mediante cirugía como en BAAD con carcinoma folicular y carcinoma de células de Hürthle (2,3,6,10,13,17,20). En los 7 estudios, en ninguna de las 71 lesiones benignas (bocio, nódulos hiperplásicos o tiroiditis de Hashimoto) se detectó galectina-3, al igual que en el tejido

tiroideo normal. Por otra parte, si tomamos al total de carcinomas foliculares (n=98) y el total de adenomas foliculares (n=93) que se evaluaron en los mismos estudios, se puede establecer, manteniendo en mente las limitaciones del análisis, que la identificación de galectina-3 en el tejido tiene una sensibilidad del 90%, una especificidad de 87%, un valor predictivo positivo del 88% y valor predictivo negativo del 91% para el diagnóstico de carcinoma folicular(8).

Cuadro No. 1 Frecuencia con la que se identifica galectina-3 en carcinomas foliculares y de células de Hürthle, adenomas, nódulos hiperplásicos, bocios, tiroiditis y tejido tiroideo normal mediante inmunohistoquímica.

Investigador	Variedad histológica del tejido folicular tiroideo	Expresión de galectina-3 Histopatología	BAAF
Xe Xu (1995)	7	Carcinomas foliculares	100%
	10	Adenomas foliculares	0%
	1	Bocio nodular	0%
		Tejido tiroideo normal	0%
Pl. Fernández (1997)	8	Carcinomas foliculares	50%
	1	Carcinoma de células de Hürthle	100%
	8	Adenomas foliculares	0%
	3	Nódulos hiperplásicos	0%
	5	Bocios nodulares	0%
	Tejido tiroideo normal	0%	
E. Orlandi (1998)	17	Carcinoma folicular	100%
	29	Adenomas foliculares	10%
D Cvejic (1998)	15	Carcinomas foliculares	73%
	2	Carcinoma de células de Hürthle	100%
	14	Adenomas foliculares	36%
		Tejido tiroideo normal	0%
H Inohara (1999)	10	Carcinomas foliculares	100%
	25	Adenomas foliculares	0%
	3	Bocios	0%
		Tejido tiroideo normal	0%
MC Nascimento (2000)	14	Carcinomas foliculares	79%
	9	Adenomas foliculares	11%
	17	Carcinoma de células de Hürthle	59%
	14	Adenomas de células de Hürthle	7%
	11	Tiroiditis de Hashimoto	0%
	30	Bocios coloides	0%
	Tejido tiroideo normal	0%	
E. Saggiorato (2001)	17	Carcinomas foliculares mínimamente invasivos	100%
	52	Adenomas foliculares	8%
			8%

Modificado de Pérez B, Rivera R. Galectina-3 en el diagnóstico de cáncer folicular de tiroides. Revista de Endocrinología y Nutrición. 2002; 10(2):89-93.

Algunas de las interrogantes que surgen al analizar estas 7 series son:

- ¿Por qué en 10 de los carcinomas foliculares no se detectó galectina-3?

La expresión de galectina-3 en los carcinomas foliculares es predominantemente difusa pero ocasionalmente es focal. En este contexto, pudiese haber existido un muestreo insuficiente de la pieza quirúrgica o bien que el observador no haya considerado como significativa una tinción focalizada o una tinción difusa pero de poca intensidad.

- ¿Por qué en 12 adenomas foliculares existió inmunotinción para la galectina-3?

Los adenomas considerados como tales por la ausencia de invasión capsular y vascular, podrían ser en realidad carcinomas foliculares detectados en una fase incipiente de su evolución. De hecho existen diversos casos reportados de "adenomas foliculares", que posteriormente se consideraron carcinomas debido a la presencia de metástasis durante el seguimiento de los pacientes(8). De igual forma el estudio de Bartolazzi (4) identificó a un grupo de 13 lesiones foliculares que se denominaron "neoplasias foliculares de comportamiento maligno indeterminado", sin hallazgos morfológicos de malignidad (invasión capsular completa o invasión vascular) de los cuales en 11 se observaba invasión capsular de células que contenían galectina-3. Posiblemente estas neoplasias foliculares representan carcinomas foliculares detectados en una fase inicial.

En el estudio de Bartolazzi se evaluaron 1009 lesiones tiroideas que correspondieron a 618 muestras de tejido y 165 bloques celulares (análisis retrospectivo) y 226 biopsias por aspiración "frescas" (análisis prospectivo). El total de las muestras estaba constituido por tejido tiroideo normal o proveniente de pacientes con enfermedad de Graves, tiroiditis, hiperplasia nodular, adenomas foliculares y oncocíticos o de células de Hürthle, así como carcinomas papilares, foliculares, de células de Hürthle, medulares, insulares y anaplásicos; y lesiones foliculares de comportamiento maligno indeterminado descritas anteriormente.

Como se puede observar en el cuadro II, la galectina-3 tiene utilidad significativa en discriminar lesiones malignas y benignas tiroideas, especialmente en BAAD.

Cuadro No. 2 Utilidad de la galectina-3 para la discriminación entre lesiones malignas y benignas en diferentes tipos de patologías tiroideas

Variable	Expresión de galectina-3		
	Tejidos	Bloques celulares	BAAF
Sensibilidad (%)	94	90	100
Especificidad (%)	98	94	98
Valor predictivo positivo (%)	98	94	92
Valor predictivo negativo (%)	94	91	100
Precisión diagnóstica	96	92	99

No se incluyeron carcinomas medulares y lesiones foliculares de comportamiento maligno indeterminado (modificado de A. Bartolazzi 4)

En el estudio de Coli A. (9) donde se informa el porcentaje más alto de tinción positiva para galectina-3 en adenoma folicular, la inmunotinción se observó en tumores foliculares con atipia celular, lo cual puede ser un indicador incipiente de una neoplasia maligna. Se ha relacionado la presencia de galectina-3 con el potencial metastásico del carcinoma diferenciado de tiroides. En las metástasis ganglionares la tinción es menos intensa (14,15). En el bocio y el tejido tiroideo normal la expresión de galectina 3 ha sido negativa (2,10,13,17,20).

Los estudios previos permiten concluir que la inmunotinción con galectina-3 tiene una alta sensibilidad y especificidad para distinguir tumores foliculares que corresponden a un carcinoma folicular de tiroides.

Así, estos hallazgos sugieren que el análisis inmunohistoquímico de galectina-3 representa una herramienta útil en el diagnóstico preoperatorio de nódulos tiroideos con patrón citológico de tumor folicular. Sin embargo, hay que subrayar que el análisis de galectina-3 no puede ser considerado como un sustituto de la evaluación morfológica convencional de cada lesión en específico. En consecuencia, la evaluación inmunohistoquímica para la caracterización preoperatoria de nódulos tiroideos resultaría de utilidad significativa, ya que es sencilla y económica y combina una evaluación morfológica e inmunofenotípica de células de la tiroides lo que permite distinguir las lesiones malignas de las benignas con excelente precisión(11).

JUSTIFICACIÓN

A pesar de lo ampliamente descrito en los antecedentes, de la utilidad de la expresión de galectina-3 en los carcinomas foliculares, existen varios casos publicados de falsos positivos y falsos negativos, por lo que se desea realizar este estudio aquí para encontrar la sensibilidad y especificidad de la tinción con galectina-3. Además de evaluar la utilidad de este análisis inmunohistoquímico aquí en el Instituto, se comparará con los estudios publicados y se espera tener la propia experiencia con esta prueba en la evaluación preoperatorio de pacientes con nódulo tiroideo.

HIPÓTESIS

La reactividad de galectina-3 será mayor en neoplasias malignas de tiroides que en condiciones inflamatorias, hiperplásicas o en tejido residual normal.

OBJETIVO

Evaluar la utilidad de la detección de galectina-3 mediante inmunohistoquímica para distinguir entre tumores foliculares benignos y tumores malignos de la tiroides.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Retrospectivo, retrolectivo de casos y controles.

Grupo de estudio:

26 Casos de cáncer folicular de tiroides.

Los casos corresponden a el número de pacientes a quienes le fue diagnosticado carcinoma folicular de tiroides de enero de 1991 a agosto del 2003 y de quienes se cuenta con los bloques de la pieza quirúrgica en los archivos de Anatomía Patológica.

Grupo control:

El grupo control corresponde a 44 casos a quienes les fue diagnosticado adenoma folicular, 27 casos a quienes le fue diagnosticado cáncer papilar y un grupo más de 34 casos, entre los que se incluyen 18 casos con bocio, 9 casos con tiroiditis de Hashimoto y 7 casos tejido residual normal (obtenido de los casos operados por neoplasias benignas o malignas de tiroides) elegidos aleatoriamente de enero de 1991 a agosto del 2003 y de quienes se cuenta con los bloques de la pieza quirúrgica en los archivos de Anatomía Patológica.

De ambos grupos se recolectaron los datos incluidos en el anexo 1.

Cálculo del tamaño de la muestra

Por tener incidencia muy baja de cáncer folicular de tiroides se tomarán todos los casos diagnosticados de enero 1991 a agosto del 2003.

Criterios de inclusión

Casos: pacientes a quienes se les haya realizado el diagnóstico histopatológico de carcinoma folicular de tiroides en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de enero de 1991 a agosto del 2003.

Controles: pacientes a quienes se le haya realizado el diagnóstico de adenoma folicular de tiroides, cáncer papilar de tiroides, bocio, tiroiditis de Hashimoto y con tejido residual tiroideo normal obtenido de los casos operados por neoplasias benignas o malignas de tiroides en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, elegidos aleatoriamente de enero de 1991 a agosto del 2003.

Criterios de exclusión: casos que no hayan aceptado que su tejido sea utilizado para análisis posteriores.

Metodología

Después de haber obtenido el número total de pacientes con diagnóstico de cáncer folicular de tiroides y haber elegido los controles se obtuvo la información del expediente clínico de cada caso.

Se obtuvieron los bloques en parafina del archivo de Anatomía Patológica y se procesó de la siguiente manera:

Se realizaron cortes de 4 μ m en laminillas silanizadas.

Se desparafino en baños sucesivos de xilol y alcohol.

Se hidrataron con buffer tris.

Se realizó recuperación antigénica en buffer de EDTA 10mM (ph 8,0) en olla de presión en horno de microondas por 12 minutos

La inmunotinción para galectina-3 se llevo a cabo en equipo automatizado Ventana Automated Staining System NexES-IHC, sistema de detección ventana; VIEW-DAB contraste con hematoxilina.

El anticuerpo empleado es NCL-GAL3 (anticuerpo monoclonal de ratón de laboratorios NOVO – CASTRA) con una dilución 1:100.

Una vez realizada la inmunotinción para galectina-3 en todas las lesiones tiroideas referidas, el patólogo que evaluó las laminillas desconocía el diagnóstico histopatológico inicialmente realizado en cada caso.

Definiciones

La tinción con galectina-3 fue clasificada como positiva cuando existía marca en citoplasma y/o el núcleo, con distribución focal, difusa o multifocal.

Análisis estadístico

La validez de galectina-3 por medio de inmunohistoquímica para el diagnóstico de carcinomas foliculares fue estudiada determinando sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. Se consideró a la sensibilidad como los casos de carcinoma folicular positivos a galectina-3 por inmunohistoquímica entre los verdaderos positivos más los falsos negativos, y la especificidad como los verdaderos negativos (lesión confirmada como adenoma folicular) entre verdaderos negativos más falsos positivos. La probabilidad de que el tumor fuera carcinoma folicular cuando los resultados de galectina-3 fueron positivos o de no carcinoma folicular cuando los resultados fueron negativos reflejan el valor predictivo positivo y negativo, respectivamente.

RESULTADOS

Hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos

En la tabla 2 y en la gráfica 1 se resumen los resultados obtenidos de la inmunotinción para galectina-3 de los casos analizados.

Cáncer folicular

De los 26 cánceres foliculares analizados, 9 (34.62%) no mostraron inmunotinción para galectina-3, en 11(42.30%) se detectó reactividad entre 1 a 5 %, en 2 (7.70%) fue entre 6 a 30%, en 2 más (7.70%) fue entre 31 y 60% y mayor de 60% en otros 2 (7.70%). En 9 tejidos (52.94%) con tinción positiva la localización fue citoplasmática y los restantes 7 tejidos (47.06%) la tinción fue citoplasmática y nuclear. En 12 tejidos (70.59%) de los 17 que fueron positivos la distribución de la tinción fue focal y el resto (29.41%) fue difusa (ver tabla 3 y 4).

En la tabla No.5 se muestra, considerando la expresión de carcinoma folicular versus adenoma folicular, que la inmunotinción para galectina-3 tiene una sensibilidad de 65.4%, especificidad de 59.1%, valor predictivo positivo de 48.6% y valor predictivo negativo de 74.3%.

En la figura 3 B se muestra un caso de carcinoma folicular.

Cáncer papilar

De los carcinomas papilares analizados, 6 (22.22%) no mostraron inmunotinción para galectina-3. En 2 (7.41%) se detectó reactividad entre 1 y 5%, en 4 (14.82%) entre 6 y 30%, en 5 (18.52%) entre 31 y 60% y 10 (37.04%) mostraron reactividad mayor de 60%. En 17 casos (81%) la localización de la tinción fue tanto citoplasmática como nuclear. La distribución de la tinción en 14 casos (66.66%) fue difusa.

En la tabla No. 5 se muestra, que cuando se compara la expresión de galectina-3 en cáncer papilar versus tumores benignos, tiene una sensibilidad de 77.8%, especificidad de 52.1%, valor predictivo positivo de 38.2%, valor predictivo negativo de 86%.

En la figura 4 se muestra un caso de carcinoma papilar con expresión intensa y difusa para galectina-3.

Adenomas foliculares

De los 44 adenomas foliculares analizados, 26 (59.10%) mostraron ausencia de inmunotinción para la galectina-3, en 9 (20.45%) se detectó reactividad entre 1 y 5%.

en 7 (15.90%) se detectó reactividad entre 6 a 30%, en 2 (4.54%) de los tejidos se detectó reactividad entre 31 a 60% y en ninguno se encontró reactividad mayor del 60%.

En 11 tejidos (61%) la tinción fue positiva en el citoplasma. En 6 tejidos (33.3%) la tinción fue citoplasmática y nuclear y solamente en 1 caso (5.55%) la tinción fue nuclear. En 17 tejidos (94.44%) de los 18 que fueron positivos la distribución de la tinción fue focal (ver tabla No.3 y No.4).

En la figura 3 A se muestra la expresión citoplasmática y nuclear, difusa e intensa de adenoma.

Bocio

En 8 de los bocios analizados (44.44%) la tinción para galectina-3 fue positiva. Todos mostraron reactividad menor al 30% y todos una localización citoplasmática y una distribución focal.

La figura 2 B muestra algunos folículos pequeños y células foliculares aisladas en los folículos dilatados de bocio.

Tiroiditis de Hashimoto

En 8 de 9 (88.88%) casos con tiroiditis de Hashimoto la inmunotinción para galectina-3 fue positiva. En 7 casos se observó reactividad menor de 5% con localización citoplasmática y distribución focal y solamente un caso se evidenció reactividad en 90% con localización tanto citoplasmática como nuclear y distribución multifocal.

La figura 2 A se muestran escasas células foliculares vecinas a centro germinal con reactividad citoplasmática de un caso de tiroiditis de Hashimoto.

Tejido tiroideo normal

El análisis inmunohistoquímico de los 7 casos de tejido residual normal no mostró reactividad tanto citoplasmática como nuclear para la galectina-3.

La figura 1, muestra tejido residual normal, donde no se identifica expresión de galectina-3.

En la gráfica 2 se resumen los porcentajes de expresión de galectina-3 de acuerdo con cada tipo de patología tiroidea evaluada.

La tabla 1 resume los datos clínicos y paraclínicos más importantes de los casos evaluados.

De los casos evaluados 112 corresponden al sexo femenino (90,3%) y los restantes 12 al sexo masculino (9,7%). La edad de presentación de la lesión tiroidea fue la quinta década de la vida, siendo para cáncer folicular ligeramente mayor que para el resto de patologías (48 versus 40-43 años).

El lóbulo tiroideo más frecuentemente afectado fue el derecho (80/124), que corresponde al 64,52%, con distribución similar en los 5 grupos.

El tiempo de evolución fue mucho mayor en cáncer folicular (74,5 meses) comparado con los otros grupos (27-36 meses). El 79,8% de los pacientes en el momento de consultar por la lesión tiroidea estaban eutiroides.

En el abordaje diagnóstico se le realizó gammagrama tiroideo con 131 a 89 pacientes (71,8%), de los cuales en los 5 grupos presentaron captación entre 16% y 25% sin mayor diferencia entre los grupos. En los pacientes con cáncer folicular se le realizó gammagrama tiroideo a 17 pacientes, de los cuales 12 (70,6%) mostraron un área hipocaptante, 4 (23,5%) un área hipercaptante y 1 (5,9%) un área isocaptante. En los pacientes con adenoma folicular, 28 de 36 (77,8%) presentaron un área hipocaptante, porcentaje similar a el de los pacientes con cáncer papilar 15 de 20 (75%).

El eje mayor del nódulo tiroideo evaluado por ultrasonido tendió a ser mayor en los pacientes con cáncer folicular 4,61 cms, comparado con 3,76 cms, de los pacientes con adenoma folicular y 3,96 cms, de los pacientes con cáncer papilar. De 59 pacientes en que se les realizó ultrasonido, 32 (54,2%) presentaron una lesión hipoecoica, 16 (27,1%) lesiones heterogéneas, 6 (10,2%) lesiones isoecoicas y 5 (8,5%) lesiones hiperecoicas.

El procedimiento quirúrgico más frecuentemente realizado en los cánceres foliculares y papilares fue tiroidectomía casi total 69,23% y 74,1% respectivamente, mientras que en adenoma folicular y bocio nodular fue hemitiroidectomía o hemitiroidectomía más istmusectomía en un 65,9 % y 55,6% respectivamente.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Encontramos que una gran parte de los casos de cáncer diferenciado de tiroides ya sea papilar o folicular, expresaron galectina-3. Sin embargo, lesiones benignas tales como adenoma folicular, bocio y tiroiditis de Hashimoto también expresaron esta lectina. Al comparar la expresión en carcinoma folicular versus adenoma folicular se observó, una sensibilidad de 65.4%, especificidad de 59.1%, valor predictivo positivo de 48.6% y valor predictivo negativo de 74.3%. Bartolazzi A, et al. y Orlandi F, et al. reportaron que la inmunotinción para galectina-3 es altamente sensible y específica para identificar cáncer diferenciado de tiroides. Por otra parte Luciane Martins et al. (22) encontró una sensibilidad de 90%, especificidad de 54.8%, valor predictivo positivo de 56.3%, valor predictivo negativo de 89.5%, precisión diagnóstica de 68.6%, considerando la expresión en carcinoma folicular versus adenoma folicular.

En el actual estudio se observó, una sensibilidad de 71.7%, una especificidad de 52.1%, un valor predictivo positivo de 52.8% y un valor predictivo negativo de 71.1% al comparar tumores malignos con benignos.

Se encontró que 9 de los 26 casos (34.6%) de cáncer folicular no expresaron galectina-3. De los 17 (65.4%) cánceres foliculares que fueron positivos para la inmunotinción, 11 (64.7%) fue menor de 5%. Este hecho es similar al reportado en otros estudios donde se ha encontrado que la expresión de galectina-3, fue baja y de intensidad débil. (9, 17,23,24)

Cuando se comparó la expresión para galectina-3 en el cáncer papilar versus tumores benignos, se encontró una sensibilidad de 77.8%, una especificidad de 52.1%, un valor predictivo positivo de 38.2% y un valor predictivo negativo de 86%.

De los 27 cánceres papilares analizados 21 (77.8%) expresaron galectina-3, de los cuales 15 (71.4%) expresaron más de 30%. A pesar de que este tipo de cáncer fue el que más expreso galectina-3, esta frecuencia está aún por debajo de lo reportado en la literatura (1-4, 6,9,12-15-17-20,24)

Con respecto a los adenomas foliculares, previamente se había reportado una baja frecuencia de expresión de galectina-3 (6 de 14 por Cvejic (20), 3 de 29 por Orlandi (12), 1 de 37 por Gasbarri (3), 17 de 27 por Coli (9)). En este estudio se encontró también la expresión de galectina-3 en 18 de 44 (41%). Este porcentaje es similar al reportado por Cvejic (43%) e inferior al reportado por Coli (63%).

Por otra parte Beesley (1) reportó la expresión de galectina-3 en 3 de 8 muestras de bocio y Coli (9) en 17 de 27 hiperplasias nodulares. En este estudio se encontró la expresión de galectina-3 en 8 de 18 muestras de bocio.

Finalmente Gasbarri (3) no encontró expresión de galectina-3 en sus casos de tiroiditis de Hashimoto y Bartolazzi (4) en 2 de 4 casos evaluados en su análisis retrospectivo. En este estudio se encontró que 8 de 9 de los casos con tiroiditis de Hashimoto expresaban galectina-3. Es importante precisar que en 7 de estos 8 casos la inmunotinción ocurrió entre 1 a 5% y con localización citoplasmática y distribución focal. Ya Niedziela (25), había demostrado la limitación de galectina-3 como marcador de malignidad en enfermedad tiroidea nodular en niños y adolescentes cuando coexistía tiroiditis de Hashimoto, aunque el método utilizado en este estudio fue RT-PCR. A este respecto, algunos han observado un patrón similar de tinción de las células foliculares en áreas de inflamación crónica densa y se ha sugerido que la galectina-3 es suprarregulada por la producción de citocinas por los linfocitos.(20)

En los estudios donde han utilizado el anticuerpo NCL-GAL3 (anticuerpo monoclonal de ratón de laboratorios NOVO - CASTRA), que fue el que nosotros utilizamos, Saggiato (6) reportó que 16 de 17 cánceres foliculares expresaron galectina-3 utilizando una dilución de 1:100 a 1:500; Coli (9) reportó que 12 de 12 cánceres foliculares expresaron utilizando una dilución de 1:100 y Bartolazzi (9) reportó que 17 de 17 cánceres foliculares expresaron utilizando una dilución de 1:200 a 1:500. Resultados menos consistentes han sido reportados por Gaffney (21) quien reportó que de los 21 cánceres foliculares analizados 14 expresaron galectina-3 utilizando una dilución de 1:1000 y finalmente Davies Bsc (23) reportó que de 6 lesiones malignas analizadas 3 expresaron la tinción utilizando una dilución de 1:400.

Al encontrar este patrón variable de expresión de galectina-3 en las lesiones tiroideas, en los estudios publicados y el actual existen probables explicaciones; primero, que los anticuerpos utilizados puedan corresponder a una clona diferente; segundo, que el sistema de detección sea diferente en las diferentes instituciones donde se han realizado los estudios; tercero, que este patrón variable de expresión refleje un espectro en la conducta biológica de estos tumores y cuarto, que el estado funcional de las células foliculares sea diferente en las distintas regiones del mundo.

La mayor parte de pacientes evaluados corresponden al sexo femenino, la edad de presentación de el carcinoma folicular fue mayor, comparado con los otros grupos, como ya ha sido reportado anteriormente (21).

El lóbulo derecho de la glándula tiroides fue el sitio más frecuente de localización de el nódulo tiroideo por el cual los pacientes consultaron inicialmente. El tiempo de evolución de tener un nódulo tiroideo hasta la fecha de la cirugía de tiroides fue mayor para los pacientes con cáncer folicular comparado con las otras patologías tiroideas.

El 80% de los pacientes al momento de consultar estaban clínicamente eutiroides. El porcentaje de captación en el gammagrama tiroideo fue también similar entre los grupos, se observaron áreas hipocaptantes en 68 de 89 (76.40%) pacientes y 4 de 17 (23.5%) de los pacientes con cáncer folicular a quienes se les realizó gammagrama mostraron áreas de hipercaptación.

Las pruebas de función tiroidea estuvieron entre el rango normal en todos los grupos estudiados, a excepción de el grupo de tiroiditis de Hashimoto en quienes el valor promedio de TSH es de 11.22 mIU/ml.

El eje mayor del nódulo tiroideo en la evaluación inicial, medido por medio de ultrasonido, fue mayor en los pacientes con cáncer folicular. La ecogenicidad de las lesiones fue hipocóica en 32 de 59 (54.23%) de los pacientes, seguido por lesiones heterogéneas en 16 de 59 (27.12%) de los pacientes.

CONCLUSIONES

El análisis inmunohistoquímico para galectina-3 como prueba diagnóstica para diferenciar lesiones tiroideas benignas de malignas tiene baja sensibilidad y especificidad, ya que la expresión de galectina-3 se presenta tanto en lesiones tiroideas benignas como malignas. Su utilidad como método diagnóstico es limitada para diferenciar un adenoma folicular de un carcinoma folicular y debe tenerse precaución al usarla como marcador de malignidad en la evaluación preoperatoria de un nódulo tiroideo en BAAD.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Beesley, M F and McLaren, K M. Cytokeratin 19 and galectin-3 immunohistochemistry in the differential diagnosis of solitary thyroid nodules. *Histopathology*. 2002; 41: 236-243.
2. Inohara H, Yuichiro Honjo, Tadashi Yoshi et al. expresión of galectin-3 in fine-needle aspirates as a diagnostic marker differentiating benign from malignant thyroid neoplasms. *Cancer* 1999;85:2475-2484.
3. Gasbarri A, Martegani MP, Del Prete F et al. Galectin-3 and CD44v6 isoforms in the preoperative evaluation of thyroid nodules. *Journal of Clinical Oncology*. 1999; 17:3494-3502.
4. Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M et al. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet* 2001; 357: 1644-1650.
5. Bernet V, Anderson J, Vaishnav Y et al. Determination of galectin-3 messenger ribonucleic acid overexpression in papillary thyroid cancer by quantitative reverse transcription polymerase chain reaction. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002 ; 87:4792-4797.
6. Saggiorato E, Cappia S, De Giuli P et al. Galectin-3 as a presurgical immunocyto-diagnostic marker of minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001; 86:5152-5158.
7. Pricci F, Gaetano L, Amadio L et al. Role of galectin-3 as a receptor for advanced glycosylation end products. *Kidney International*. 2000; 58: S31-S39.
8. Pérez B, Rivera R. Galectina-3 en el diagnóstico del cáncer foliular de tiroides. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2002; 10:89-93.
9. Coli A, Bigotti G, Zucchetti F et al. Galectin-3, a marker of well differentiated carcinoma, is expressed in thyroid nodules with cytological atypia. *Histopathology*. 2002; 40(1): 80-87.
10. Nascimento MC, Bisi H, Alves VA et al. Differential reactivity for galectin-3 in Hürthle cell adenoma and carcinomas. *Endocrinol Pathology* 2001; 12: 275-9.
11. Bartolazzi A, Papotti M and Orlandi F. Methodological considerations regarding the use of galectin-3 expression analysis in preoperative evaluation of thyroid nodules. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003; 88:950-951.
12. Orlandi F, Saggiorato E, Pivano G et al. Galectin 3 is a presurgical marker of human thyroid carcinoma. *Cancer Research*. 1998;58:3015-3020.
13. Xu XC, AK el-Naggar and R Lotan. Differential expresión of galectin-1 and galectin-3 in thyroid tumors. Potential diagnostic implications. *American Journal of Pathology*. 1995;147: 815-821.
14. Kawachi K, Matsushita Y, Yonezama S et al. Galectin-3 expression in various thyroid neoplasms and its possible role in metastasis formation. *Human Pathology*. 2000;31: 428-433.

15. Matsushita Y, Kawachi K, Sueyoshi K et al. Galectin-3 in thyroid tumors and its role in metastasis. *Pathology International*. 2000; 50: A134.
16. Faggiano A, Talbot M, Lacroix L et al. Differential expression of galectin-3 in medullary thyroid carcinoma and C-cell hyperplasia. *Clinical Endocrinology*. 2002; 57: 813 – 819.
17. Fernández P, Merino M, Gómez M et al. Galectin-3 and laminin expresión in neoplastic and non neoplastic thyroid tissue. *Journal of Pathology*. 1997; 181:80-86.
18. Herrmann M, LiVolsi V, Phasa T et al. Immunohistochemical expression of galectin-3 in benign and malignant thyroid lesions. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2003; 126: 710-713.
19. Aratake Y, Umeki K, Kiyoyama K et al. Diagnostic utility of galectin-3 and CD26/DPPIV as preoperative diagnostic markers for thyroid nodules. *Diagnostic Cytopathology*. 2002; 26:366-372.
20. Cvejevic D, Savin S, Paunovic I et al. Immunohistochemical localization of galectin-3 in malignant and benign human thyroid tissue. *Anticancer Research*. 1998; 18: 2637-2641.
21. Robyn L, Gaffney, J, Aidan Carney, Thomas J, Sebo et al. Galectin-3 expression in hyalinizing trabecular tumors of the thyroid gland. *American Journal of Surgical Pathology*. 2003; 27: 494-498.
22. Luciane Martins, Silva E, Matsuo, Katia N, Ebina et al. Galectin-3 messenger ribonucleic acid and protein are expressed in benign thyroid tumors. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002; 87: 4806-4810.
23. Davies, R, Dina, R. Galectin-3 in thyroid nodules: a cytohistological correlation. *Cytopathology*. 2003; 14 suplemento 1:9.
24. Dubravka Cvejevic, Svetlana Savin, Ivan Paunovic. Galectin-3 expression as a possible adjunct in thyroid papillar carcinoma diagnostics. *Archive of Oncology*. 1998;6: 89,91.
25. Marek Niedziela, Jaroslaw Macelueh, Eugeniusz Korman. Galectin-3 is not an universal marker of malignancy in thyroid nodular disease in children and adolescents. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002; 87: 4411-4415.

ANEXO I
ANÁLISIS DE LOS TUMORES FOLICULARES TIROIDEOS MEDIANTE INMUNOTINCIÓN
CON GALECTINA-3
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____ Registro: _____
 Sexo: M F Edad: _____ años Fecha de ingreso: ____/____/____

Diagnóstico de ingreso: _____ Historia clínica _____

Nódulo en cuello _____ Tiempo de evolución: _____

Características de nódulos al examen físico: _____

Tamaño del nódulo: _____ cms. Adenomegalias: _____

Hallazgos de hipotiroidismo _____ Hallazgos de hipertiroidismo _____

Eutiroidismo _____

Ayudas diagnósticas _____ Número de BAAF realizadas: _____

BAAF No. 1 _____

BAAF No. 2 _____

Gammaograma: captación: _____ %

Nódulo hipercaptante _____ Nódulo isocaptante _____ Nódulo hipocaptante _____

BMN _____ Otro _____

Ultrasonido de tiroides _____

Características de tiroides _____

Ecogenicidad del nódulo _____

Halo del nódulo _____ Calcificaciones del nódulo _____

Flujo por Doppler _____

Otros: _____

Pruebas de función tiroides: _____

cT3: _____ T3: _____ T4: _____ TSH: _____ TG: _____

Diagnóstico preoperatorio: _____

Procedimiento quirúrgico realizado: _____

Hemitiroidectomía _____ Hemitiroidectomía más istmosectomía _____

Tiroidectomía subtotal _____ Tiroidectomía casi total _____

Disecación ganglionar _____ Otros _____

Diagnóstico histopatológico de la pieza quirúrgica. _____ No. De patología: _____

Lóbulo derecho _____

Lóbulo izquierdo _____

Ganglios linfáticos _____

Tinción con galectina-3 de pieza quirúrgica

Negativa: _____

Localización: Citoplasmática _____ Nuclear _____ otra _____

Distribución: Difusa _____ Focal _____ Ambas _____

En células que invaden la cápsula _____

En células que invaden vasos sanguíneos _____

En ambas _____

Intensidad: Débil _____ Moderada _____ Intensa _____

Tabla No. 1 Hallazgos clinicopatológicos de los pacientes incluidos en el estudio.

	Adenoma folicular	Cáncer folicular	Cáncer papilar	Bocio	Tiroiditis Hashimoto
Sexo					
F	40	21	24	18	9
M	4	5	3	0	0
Edad (años)	41.02	48	40.5	43	43
Lado afectado					
D	28	18	14	13	7
I	13	5	12	4	0
Istmo	0	0	0	0	1
Multinodular	3	3	1	1	1
Tiempo de evolución (meses)	28.6	74.5	32.3	27.5	36.3
Estado clínico					
Eutiroidismo	34	21	23	16	5
Hipotiroidismo	5	2	4	1	4
Hipertiroidismo	5	3	0	1	0
% captación en gammagrama	19	25	16	25	18
Área					
hipocaptante	28	12	15	12	1
Isocaptante	2	1	0	0	0
Hiperceptante	2	4	1	0	0
Irregular	4	0	4	1	2
CT3 (0.75-1.25%)	0.98	0.98	0.96	0.97	0.96
T3 (1.18-3.8 nmol/L)	2.50	2.33	2.11	2.40	1.99
T4 (77.22-154.44 nmol/L)	112.13	107.87	109.8	109.67	102.6
TSH (0.3-3.5 mU/L)	1.15	1.03	1.25	1.30	11.22 ***
Tg (0-30 ng/ml)	90	147	44	25	8
Eje mayor por USG (cms)	3.76	4.61	3.96	3.94	3.0
Isoemieria					
Hipoemieria	13	7	8	4	0
Isoemieria	2	0	1	3	0
hiperemieria	2	2	1	0	0
Heterogenea	4	3	4	4	1
Cirugía:					
Hemitiroidectomía	16	2	3	5	3
Hemitiroid + istmusectomía	13	2	4	5	0
Tiroidectomía subtotal	10	4	0	6	1
Tiroidectomía casitotal	5	18	20	2	5

Tabla No. 2 Expresión de la proteína glectina-3 en las células foliculares de tiroides.

	Tinción positiva	Tinción negativa	Total
Adenoma folicular	18	26	44
Cáncer folicular	17	9	26
Cáncer papilar	21	6	27
Bocio	8	10	18
Tiroiditis de Hashimoto	8	1	9
Tejido residual normal	0	7	7
Total	72	59	131

Tabla No. 3 Resumen de los hallazgos inmunohistoquímicos para la expresión de glectina-3 en células foliculares de tiroides.

	AF	CF	CP	Bocio	TH	TRN
Tinción negativa	26	9	6	10	1	7
% de tinción						
1-5%	9	11	2	5	7	0
6-30%	7	2	4	3	0	0
31-60%	2	2	5	0	0	0
> 61%	0	2	10	0	1	0
Total	44	26	27	18	9	7

AF: adenoma folicular, CF carcinoma folicular, CP carcinoma papilar, TH tiroiditis de Hashimoto, TRN tejido residual normal.

Tabla No. 4 Localización y distribución de la expresión de glectina-3 en células foliculares de tiroides.

	AF	CF	CP	Bocio	TH
Localización					
citoplasma	11	9	4	7	7
núcleo	1	0	0	0	0
citoplasma y núcleo	6	8	17	1	1
Distribución					
focal	17	12	5	7	7
difusa	1	5	14	0	0
multifocal	0	0	2	1	1

AF: adenoma folicular, CF carcinoma folicular, CP carcinoma papilar, TH tiroiditis de Hashimoto

Tabla No. 5 Utilidad de la galectina-3 para la discriminación entre cáncer folicular, cáncer papilar y lesiones benignas en diferentes tipos de patologías tiroideas

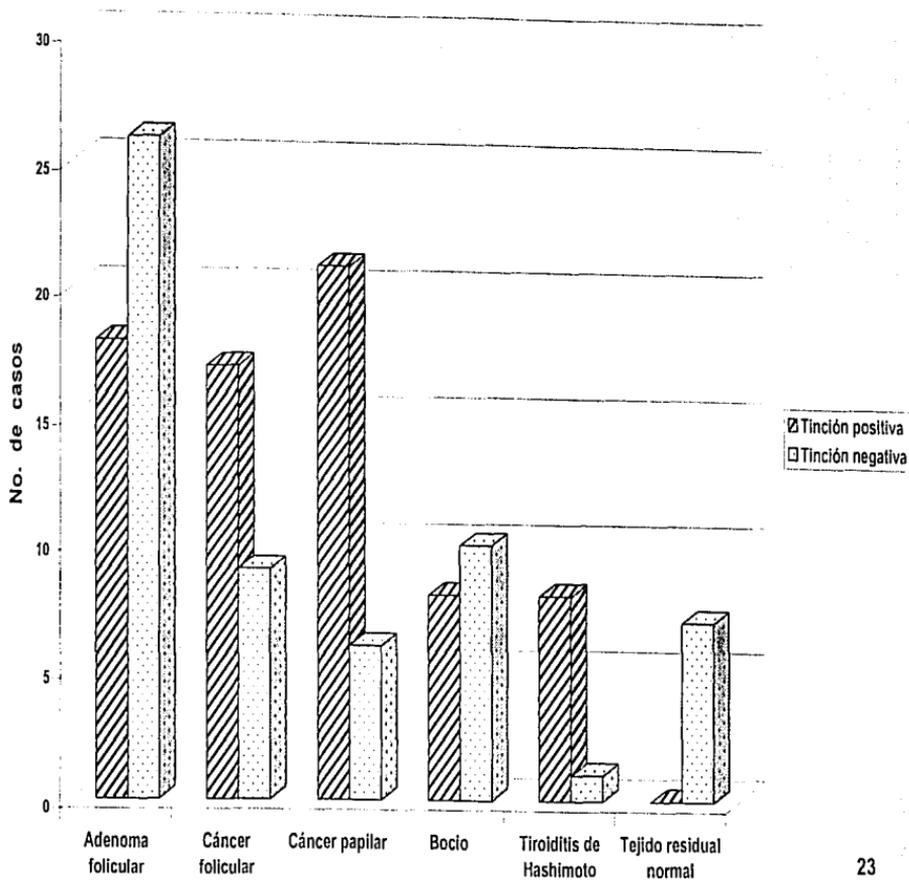
Variable	cáncer folicular *	Cáncer papilar +	Cáncer diferenciado &
Sensibilidad (%)	65.4	77.8	71.7
Especificidad (%)	59.1	52.1	52.1
Valor predictivo positivo (%)	48.6	38.2	52.8
Valor predictivo negativo (%)	74.3	86	71.1

*Cáncer folicular comparado con adenoma folicular

+ Cáncer papilar comparado con lesiones benignas de tiroides

& Cáncer diferenciado de tiroides comparado con tumores benignos de tiroides

GRAFICA No. 1
Expresión de galectina -3 en células foliculares tiroideas



GRAFICA No. 2

Hallazgos inmunohistoquímicos para la expresión de galectina-3 en células foliculares tiroideas

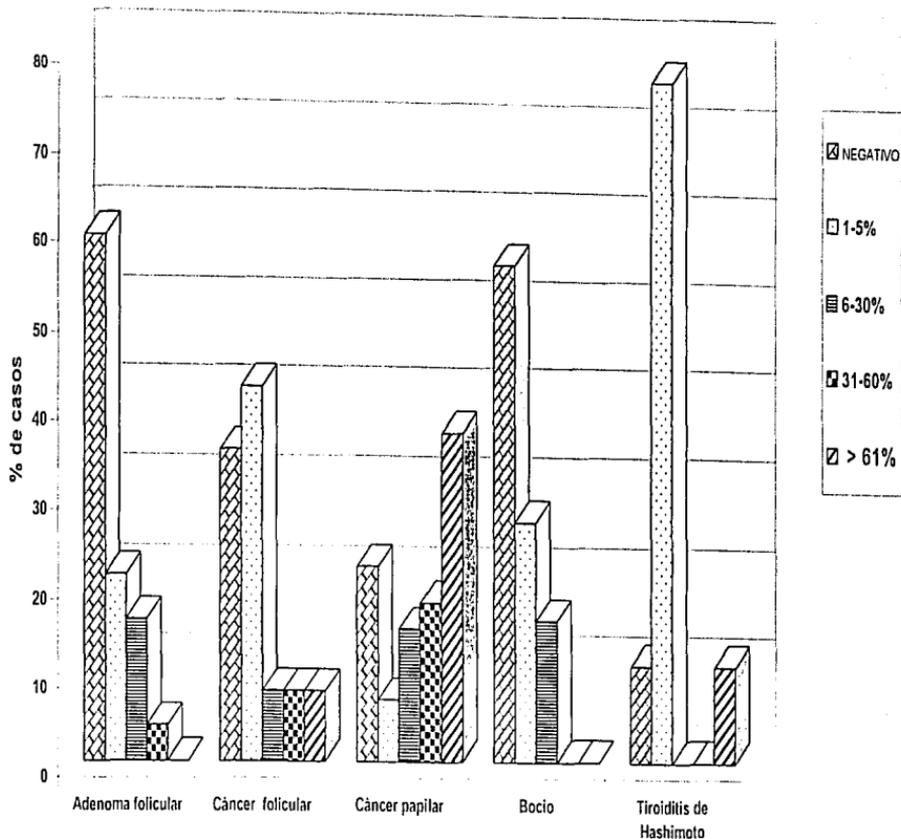




Figura 1. Tejido tiroideo residual (Q-92-3851). No se identifica expresión de galectina 3

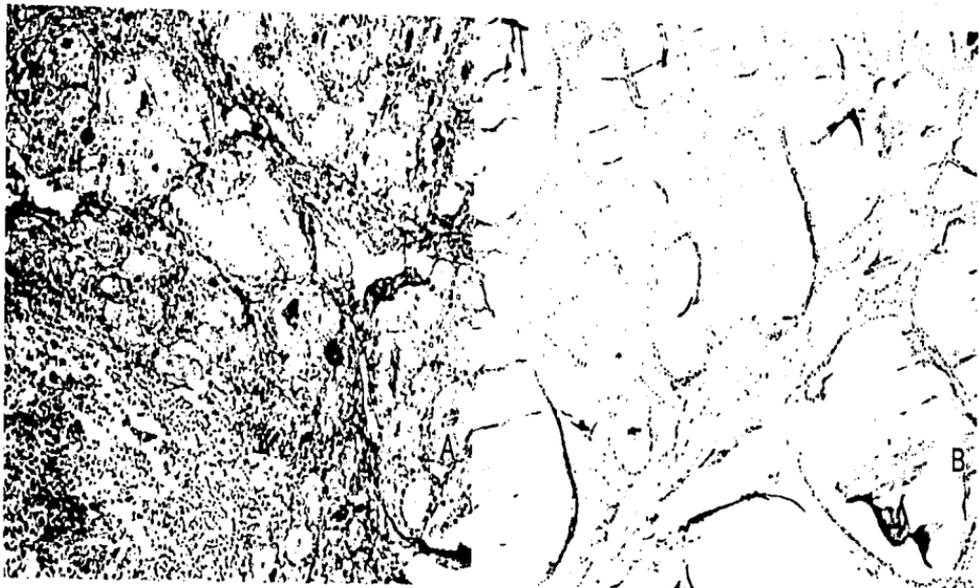
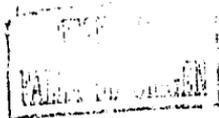


Figura 2. Tiroiditis de Hashimoto. Escasas células foliculares vecinas a centro germinal muestran reactividad citoplasmática (A) (Q-96-4851). Algunos folículos pequeños y aisladas células foliculares en los folículos dilatados del bocio muestran expresión de galectina-3 (B) (Q-00-2813).



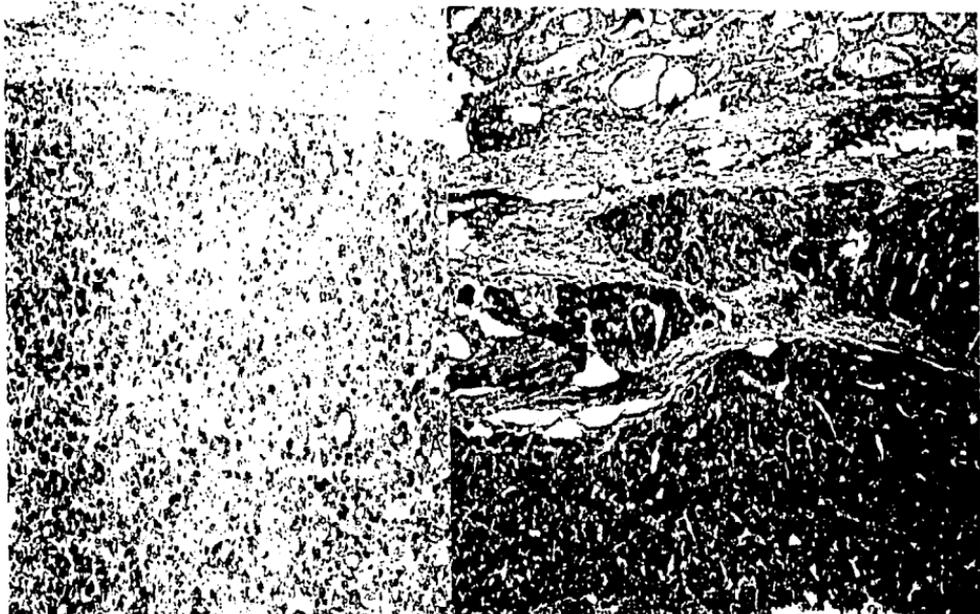


Figura 3. Expresión citoplasmática y nuclear difusa e intensa en adenoma (A, Q-01-2032) y en carcinoma folicular de tiroides (B, Q-92-385).

TESIS CON
FALLAS DE CALIFICACION



Figura 4. Papilas cubiertas por células neoplásicas con expresión intensa y difusa para galectina 3 (Q-99-648)

