

**Glándulas**  
**TIROIDES**  
**Y PARATIROIDES**  
Órgano de difusión del  
Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli"

Rosario, diciembre 2011

Año X, Número 20

**Editor**

**José Luis Novelli**

Director del Centro de Tiroides, Rosario  
Presidente de la Fundación Dr. José Luis Novelli

**Comité Editorial**

**José Luis Novelli**

**Ariel Sánchez**

Ex Presidente Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología y  
Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

**Comité Científico Nacional**

**Stella M. Batallés**

Departamento imágenes moleculares  
Diagnóstico Médico Oroño, Rosario

**Oscar Brunás**

Laboratorio de Patología, Rosario

**Carmen Cabezón**

Coordinadora Departamento Tiroides,  
SAEM, Buenos Aires

**Mario Echechury**

Servicio de Endocrinología, Sanatorio Británico, Rosario

**Alicia Gauna**

Hospital "Ramos Mejía",  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

**Marcela González García**

Laboratorio de Patología, Rosario

**Guillermo Juvenal**

CONICET. CNEA

**Julio Libman**

Maestro de la Endocrinología Argentina

**Ana María Orlandi**

Jefa del Sector Tiroides Unidad de Endocrinología  
Hospital Dr. Teodoro Álvarez, Buenos Aires

**Héctor A. Perinetti**

Facultad de Ciencias Médicas,  
Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza

**Fabián Pitoia**

Hospital de Clínicas "José de San Martín",  
Ciudad autónoma de Buenos Aires

**Diego Schwarzstein**

Centro de Diagnóstico Médico y Especialidades, Rosario

**Comité Científico Internacional**

**Alfredo Antonaci**

Universidad "La Sapienza". Roma, Italia

**Fernando Arroyo Arellano**

Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador

**Cristina Belzarena**

Facultad de Medicina de la Universidad de la República.  
Montevideo, Uruguay

**John Jairo Duque Ossman**

Presidente del Capítulo Eje Cafetero  
Asociación Colombiana de Endocrinología,  
Armenia, Colombia

**Michele D'Ajello**

Endocrinocirugía de cuello, Azienda Ospedalieri di Terni  
Perugia ed ASL3 dell'Umbria, Italia

**Alberto Ferraz**

Facultad de Medicina de la Universidad de San Pablo, Brasil

**Hans Graf**

Universidad Federal de Paraná (S.E.M.P.R.). Curitiba, Brasil

**Rodrigo Hernández**

Presidente de la Sociedad Chilena de Cirugía de Cabeza y  
Cuello y Plástica Maxilo-Facial. Chile

**Nilton Tabajara Herter**

Fundación Facultad Federal de  
Ciencias Médicas de Porto Alegre, Brasil

**Rinaldo Lampugnani**

División Cirugía General Hospital de Fiorenzuola,  
Piacenza, Italia

**Pedro Sánchez E Ingunza**

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú

**Luis Soto Díaz**

Universidad de Valparaíso, Hospital DIPRECA.  
Santiago, Chile

Esta revista ha sido incorporada a Latindex: directorio y catálogo.

Los conceptos que se expresan en esta publicación son de exclusiva responsabilidad de los autores y no involucran necesariamente el pensamiento del Editor.

La revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides" es el órgano de difusión del Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli".

Es una publicación periódica cuatrimestral. Precio por ejemplar: \$15 en Argentina; u\$s 5 en el exterior.

Redacción y Administración: Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli" - Avda. Pellegrini 1085 (2000) Rosario.

Tel-Fax: (0341) 482 0664 - novelli@novelli.com.ar - www.centrodetiroides.com.ar

Propietario de la publicación: José Luis Novelli

Registro de la propiedad intelectual N° 221781 - ISSN 1666-2121

Edición de 300 ejemplares y on-line en www.revistatiroides.com.ar

# Glándulas TIROIDES Y PARATIROIDES

Órgano de difusión del  
Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli"

Rosario, diciembre 2011

Año X, Número 20

## Sumario

## Contents

### Artículo Histórico

- Semblanza de Joel Hamburger..... 7  
*Sánchez A*

### Artículos originales

- PREMIO FUNDACIÓN DR. JOSÉ LUIS NOVELLI AÑO 2011
- En la búsqueda del "eslabón perdido" en la acción del yodo sobre la célula tiroidea ..... 8  
*Thomasz L, Rossich L, Oglio R, Dagrosa M A, Pisarev M A, Juvenal G J*

- Estudio del desempeño de una técnica de electroquimioluminiscencia para la detección de anticuerpos antitiroglobulina en comparación con una técnica de aglutinación ..... 14  
*Yené C A, Junco S M, Baras J*

- Estudio del desempeño de una técnica de electroquimioluminiscencia para la detección de anticuerpos antitiroperoxidasa en comparación con una técnica de aglutinación para la detección de anticuerpos antimicrosomales..... 17  
*Yené C A, Junco S M, Baras J*

### Presentación de casos

- Inusual carcinoma paratiroideo intratiroideo..... 20  
*Elías N O, Loto M G, Iotti A, Hevia M, Cameron A, Morán M V, Lemma A, Misiunas A L*

- Parálisis periódica hipopotasémica tirotóxica asociada a hipertiroidismo a T3..... 24  
*Orive M, Sicer M, Bértola D, Carlson D, Lagrutta M, Parodi R, Greca A*

### Artículos de Revisión

- Pirámide de Lalouette o tercer lóbulo en patología quirúrgica de la glándula tiroides..... 27  
*Verdún V V*

### Comentario de Libros

- Comentario sobre el libro "Carcinoma Papilar de Tiroides", un texto de referencia ..... 31  
*Brenta G*

- Instrucciones para los autores ..... 37

### Historical note

- Joel Hamburger..... 7  
*Sánchez A*

### Original article

- PREMIO FUNDACIÓN DR JOSÉ LUIS NOVELLI AÑO 2011
- The quest for the lost link in the action of iodine on the thyroid cell ..... 8  
*Thomasz L, Rossich L, Oglio R, Dagrosa M A, Pisarev M A, Juvenal G J*

- Study of the performance of an electrochemiluminescence technique for detection of anti-thyroglobulin antibodies in comparison with an agglutination technique ..... 14  
*Yené C A, Junco S M, Baras J*

- Study of the performance of an electrochemoluminescence technique for the detection of anti-thyroid peroxidase antibodies in comparison with an agglutination technique for the detection of anti-microsomal antibodies ..... 17  
*Yené C A, Junco S M, Baras J*

### Case Reports

- Unusual presentation of an intrathyroidal parathyroid carcinoma..... 20  
*Elías N O, Loto M G, Iotti A, Hevia M, Cameron A, Morán M V, Lemma A, Misiunas A L*

- Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis associated with T3 hyperthyroidism ..... 24  
*Orive M, Sicer M, Bértola D, Carlson D, Lagrutta M, Parodi R, Greca A*

### Reviews

- Lalouette's pyramid or the third lobe in the surgical pathology of the thyroid gland ..... 27  
*Verdún V V*

### Book review

- Comment on "Papillary Thyroid Carcinoma", a reference textbook..... 31  
*Brenta G*

- Instructions for authors ..... 37

## Semblanza de Joel Hamburger\*

Ariel Sánchez  
Centro de Endocrinología, Rosario, Argentina

Glánd Tir Paratir 2011; (20): 7

El Dr. Hamburger nació en Detroit el 22 de mayo de 1929. Hizo sus estudios de medicina en la Universidad de Michigan y luego fue *Fellow* en Endocrinología en el Hospital Henry Ford de su ciudad natal. A ese entrenamiento le siguió un *Fellowship* en Medicina Nuclear en la Universidad Estatal de Ohio; luego prestó servicios en la Fuerza Aérea, estacionado en Europa.

En los inicios de la década del 60 comenzó una práctica privada, viendo pacientes de medicina general, pero rápidamente optó por la tiroideología. Su hermano, el Dr. Stuart Hamburger, era cirujano y, como él, miembro de la Asociación Americana de Tiroides (ATA); por supuesto, operaba los pacientes derivados por Joel. Junto con sus colegas del Hospital Henry Ford fue de los primeros en evaluar y difundir la práctica de la punción aspirativa con aguja en nódulos de tiroides.

Le encantaban los debates clínicos, a los que aportaba su experiencia personal y su conocimiento derivado de extensas lecturas. Justamente, sus publicaciones se basaban en casos clínicos exhaustivamente observados y seguidos, y en revisiones de la literatura, en armoniosa conjunción. Ejemplos de estas publicaciones son su descripción de los nódulos autónomos –a los que aplicó el epónimo de enfermedad de Goetsch– y la que hizo, en conjunto con otros colegas, del linfoma primario de tiroides. Usó los diuréticos de asa como yoduréticos para preparar a pacientes que debían recibir dosis terapéuticas de yodo radiactivo.

Editó y coeditó varios libros; no vacilaba en invitar como autores de capítulos a especialistas que no coincidían con él, y le gustaba escribir en conjunto notas con puntos de vista contrastantes; usaba su prerrogativa de editor para tener la última palabra

Fue autor de más de 100 artículos especializados y de varios capítulos en libros de texto: algo excepcional para alguien que derivaba todos sus conocimientos de observaciones hechas en la práctica privada.

Era un hombre muy respetado por los miembros de la ATA. El Dr. Hamburger murió en 2008, a los 79 años.

\*Fuente:

Kaplan MM. In Memoriam. Dr. Joel I. Hamburger, 1929-2008. *Thyroid* 2008; 18: 1241.

## En la búsqueda del “Eslabón perdido” en la acción del yodo sobre la célula tiroidea\*

\* Primer Premio “Fundación Dr. José Luis Novelli” para profesionales menores de 40 años, 2011.

Jurado: Marcelo Figari (Argentina), Paulo Luis Kowalski (Brasil), Hugo Niepomnische (Argentina), Ariel Sánchez (Argentina)

Lisa Thomasz, Luciano Rossich, Romina Oglio, María Alejandra Dagrosa,  
Mario Alberto Pisarev, Guillermo Juan Juvenal  
Comisión Nacional de Energía Atómica, Unidad Actividad Radiobiología,  
División Bioquímica Nuclear. Buenos Aires, Argentina.

Glánd Tir Paratir 2011; (20): 8-13

### Resumen

*Introducción:* El yodo es utilizado por la glándula tiroidea para sintetizar hormonas tiroideas, pero además cumple un rol regulatorio a través de la síntesis de lípidos yodados. De ellos se han identificado y caracterizado dos: la 6-yodo-11,14-eicosatrienoico- $\delta$ -lactona (IL- $\delta$ ) y el 2-yodo-hexadecanal (IHDA) que inhiben varios parámetros tiroideos. *Objetivo:* investigar el efecto del IHDA sobre el crecimiento y la muerte celular programada, con el fin de determinar una posible aplicación de este compuesto como fármaco para el tratamiento del crecimiento de la glándula tiroidea. *Metodología y Resultados:* las células FRTL-5 fueron tratadas con concentraciones crecientes de IHDA o KI en presencia de TSH. El IHDA inhibió la proliferación celular en forma dosis y tiempo dependiente y el análisis del ciclo celular mostró que el IHDA produjo un aumento del número de células en G1. Al analizar la expresión del complejo AP-1 se observó que la expresión de c-jun cayó a partir de la primera hora de tratamiento. El IHDA produjo un incremento en la actividad de caspasa-3 y en la expresión de Bax luego de 6 h de tratamiento. *Conclusiones:* el IHDA sería un posible candidato como intermediario en la acción del yodo y podría utilizarse como fármaco para el tratamiento del crecimiento de la glándula tiroidea.

**Palabras clave:** iodolípidos, autorregulación, proliferación celular.

### Summary

#### THE QUEST FOR THE LOST LINK IN THE ACTION OF IODINE ON THE THYROID CELL

*Introduction:* Iodine is used by the thyroid gland to synthesize thyroid hormones and also plays a regulatory role through the synthesis of iodinated lipids. Two of them have been identified and characterized: 6-iodo-11,14-eicosatrienoic- $\delta$ -lactone (IL- $\delta$ ) and 2-iodo-hexadecanal (IHDA), which inhibit various thyroid parameters. *Objective:* To investigate the effect of IHDA on thyroid cell growth and apoptosis, in order to determine a possible application of this compound as a drug for the treatment of thyroid gland growth. *Methods and Results:* FRTL-5 cells were treated with increasing concentrations of IHDA or KI in the presence of TSH. The IHDA inhibited cell proliferation and cell cycle analysis showed that IHDA increased cell number in G1 phase. By analyzing the expression of AP-1 complex, it was observed that c-jun expression decreased from the first hour of treatment. IHDA increased also the activity of caspase-3 and Bax expression after 6 h of treatment. **Conclusions:** IHDA is a possible intermediary in the action of iodine in the autoregulatory mechanism and could be used in the treatment of thyroid gland growth.

**Key words:** iodolipids, self regulation, cellular proliferation.

### Introducción

El yodo no sólo es utilizado por la glándula tiroidea para formar hormonas tiroideas,

sino que es un importante modulador de la función y crecimiento glandular. En condiciones de carencia de yodo, la glándula se hace hipersensible a la acción estimuladora de la TSH sobre el crecimiento y funciones diferenciadas. A esta regulación, vinculada a las va-

Recibido para publicación: 30/11/2010

Aceptado: 11/03/2011

Correspondencia: thomasz@cnea.gov.ar

riaciones del contenido intratiroideo de iodo y que es propia de la glándula, se la denomina *autorregulación tiroidea*. La carencia de iodo produce graves trastornos en la población afectada, tales como bocio endémico, hipotiroidismo y trastornos físicos y mentales.

Se ha demostrado que para que el iodo ejerza su acción autorregulatoria debe ser incorporado a moléculas orgánicas. La mayoría de los parámetros tiroideos que son inhibidos por el exceso de iodo, son liberados de esta inhibición si se incuba *in vitro* o administra *in vivo*, simultáneamente con el exceso de iodo, drogas que bloquean la acción de la peroxidasa tiroidea, como el metilmercaptoimidazol (MMI) o el propiltiouracilo (PTU). Los estudios de nuestro y de otros laboratorios permitieron describir una nueva vía metabólica del iodo, que lleva a la biosíntesis de lípidos iodados. De ellos se han identificado y caracterizado dos: la 6-iodo-11,14-eicosatrienoico- $\delta$ -lactona (IL- $\delta$ )<sup>1,2</sup> y el 2-iodo-hexadecanal (IHDA)<sup>3,4</sup>. Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que los iodolípidos reproducen los efectos de exceso de yodo. Específicamente podemos mencionar que la IL- $\delta$  posee efectos inhibitorios sobre el crecimiento. *In vitro* la IL- $\delta$  inhibe la proliferación celular en la línea FRTL-5<sup>5</sup>. En cortes de tiroides bovinas se ha demostrado que reproducen los efectos inhibitorios del iodo tanto en lo que respecta a la captación<sup>6</sup>, organificación<sup>7</sup> y generación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>8</sup>. A nivel de la membrana celular<sup>9</sup>, han demostrado que el I-HO-A y su omega lactona (IL- $\omega$ ) reproducen los efectos inhibitorios del iodo sobre la captación de desoxiglucosa y la actividad de la Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPasa. Se ha demostrado que la IL- $\delta$  no solo previene el desarrollo del bocio cuando se administra simultáneamente con el bociógeno, sino que produce la involución del bocio preformado en ratas<sup>10</sup>. Sin embargo no reproduce la totalidad de los efectos del yodo<sup>11</sup>.

El iodo-hexadecanal reproduce los efectos del exceso de iodo sobre la producción de AMPc y de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>12-15</sup>. *In vivo*, el IHDA inhibe la generación del bocio inducido por MMI<sup>16</sup>.

El IHDA sería el mediador de dos importantes mecanismos regulatorios en la glándula tiroides: el efecto Wolff-Chaikoff y la inhibición de la adenilato ciclasa.

El objetivo de este trabajo es investigar el efecto del IHDA sobre el crecimiento y la muerte celular programada, con el fin de determinar una posible aplicación de este compuesto como fármaco para el tratamiento del hipertiroidismo y/o crecimiento de la glándula tiroides.

## Metodología

**Cultivos celulares.** Las células FRTL-5 fueron crecidas en placas de 96 pocillos (2.000 células por pocillo) en medio 6H (DMEM, antibióticos, somatostatina 10 ng/ml, hidrocortisona 0,4 ng/ml, transferrina 5  $\mu$ g/ml, glycil-L-histidil-L-lisina 10 ng/ml, insulina 10  $\mu$ g/ml y TSH 0,5 mU/ml) con 5% de SFB durante 48 h y mantenidas en estufa de cultivo a 37°C en atmósfera humidificada con 5% de CO<sub>2</sub>. Luego se realizaron los distintos tratamientos.

**Ensayos de proliferación celular.** Las células se sembraron en placas de 96 pocillos (p96) a una densidad de 2.000 células/pocillo en medio DMEM-F12 con SFB 5%. Luego de 48 h se realizaron los tratamientos. Las células se trataron con dosis crecientes de IHDA y KI 0  $\mu$ M, 0,5  $\mu$ M, 5  $\mu$ M, 10  $\mu$ M y 33  $\mu$ M durante 24, 48 y 76 h. Al finalizar los tratamientos las células fueron incubadas con 10  $\mu$ l de una solución de MTT (5 mg/ml) durante 3 h a 37°C. Las placas se leyeron espectrofotométricamente a una longitud de 540 nm.

**Ciclo celular.** Las células fueron tratadas durante 24, 48 y 72 h con 10 y 33  $\mu$ M de IHDA. Finalizados los tratamientos las células fueron tripsinizadas, fijadas en etanol y teñidas con yoduro de propidio para el análisis por citometría de flujo.

**Electroforesis y transferencia de proteínas.** Para la siembra se utilizaron 40  $\mu$ g de muestra en *buffer* de carga 2x (glicerol 1,6 ml,  $\beta$ -mercaptoetanol 0,8 ml, Tris-HCl 0,5 M (pH 6,8) 2 ml, SDS 10% 3,2 ml y azul de bromofenol punta de espátula). Las proteínas fueron separadas por SDS-PAGE 10% (electroforesis en gel de poliacrilamida) en *buffer* de corrida (0,25 M Tris base, 1,92 M glicina, 1% SDS). Las electroforesis se llevaron a cabo durante una hora a un amperaje constante de 15 mA con el sistema *mini-protean* de Biorad. Finalizada la electroforesis los geles se transfirieron a membranas de nitrocelulosa sumer-



gidas en *buffer* de transferencia (0,25 M Tris base, 1,92 M glicina, 20% metanol). La transferencia se llevó a cabo por 90 min a 4°C a voltaje constante de 100 V en *buffer* de transferencia. Finalizada la transferencia las membranas se incubó con el primer anticuerpo durante toda la noche a 4°C. Los anticuerpos utilizados fueron: anti-Bax (*Calbiochem*) en una dilución 1:500, anti-Bcl-2 (*Calbiochem*) en una dilución 1:200, anti c-fos (*Calbiochem*) en una dilución 1:200, anti c-jun (*Calbiochem*) en una dilución 1:200, antiactina (*sigma*) en una dilución 1:1.000. Posteriormente se incubó con el segundo anticuerpo (dilución 1:3.000, *Amersham*) por una hora a temperatura ambiente. Se utilizó el método de quimioluminiscencia (*enhanced chemiluminescence*, *Amersham Biosciences*) para visualizar las proteínas específicas. Los resultados se expresan en unidades arbitrarias de densidad óptica, referidas en unidades porcentuales respecto al control.

**Cuantificación de apoptosis por la actividad de Caspasa-3.** Para cuantificar la actividad de caspasa-3 se utilizó el *Colorimetric Caspase-3 Assay Kit* (*Sigma CASP-3-C*, *Sigma-Aldrich*, St. Louis, Missouri). La reacción se basa en la hidrólisis del sustrato peptídico *Ac-DEVD-pNA* por la caspasa-3 resultando en la liberación de *pNA* que se cuantifica espectrofotométricamente a 405 nm. Las mues-

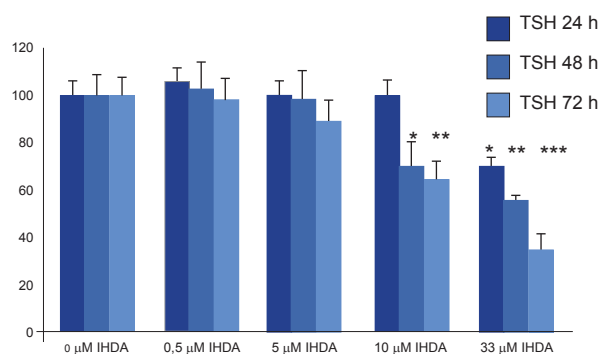
tras se rompieron con 50 µl del *buffer* de lisis adjunto en el kit durante 10 min en hielo. A continuación la actividad de de caspasa-3 fue cuantificada incubando las muestras con 10 µl del sustrato peptídico *Ac-DEVD-pNA* durante 3 h a 37°C.

**Análisis estadístico.** Se realizó el ANOVA haciendo las comparaciones con el test Student-Newman-Keuls (para comparaciones múltiples). Los resultados se expresan como la media ± el desvío estándar.

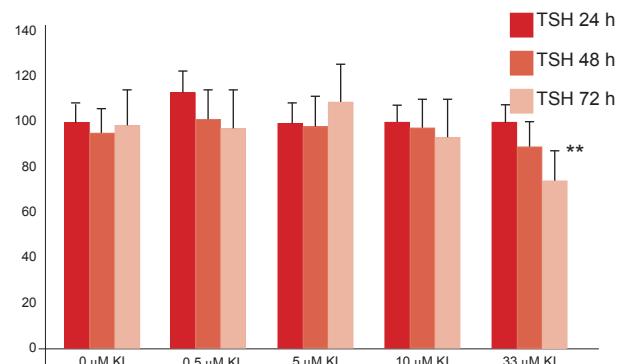
## Resultados

**Análisis de la proliferación celular en la línea FRTL-5.**

Para estudiar el efecto del IHDA sobre la proliferación celular, las células FRTL-5 fueron tratadas con concentraciones crecientes de IHDA o KI (0,5 µM, 5 µM, 10 µM y 33 µM durante 24, 48 y 76 h), en presencia de TSH. Los valores obtenidos muestran que el IHDA inhibió la proliferación celular en forma dosis y tiempo dependiente (Fig. 1). Utilizando una dosis de 33 µM el IHDA produjo una inhibición del 30% (p< 0,05), 45% (p<0,01) y 65% (p< 0,001) luego de 24, 48 y 72 h de tratamiento. A 10 µM la inhibición obtenida fue del 31% (p< 0,05) y 35% (p< 0,01) luego de 48 y 72 h respectivamente. Mientras que el ioduro de potasio inhibió la proliferación celular únicamente a 33 µM luego de 72 h de tratamiento (Fig. 2).

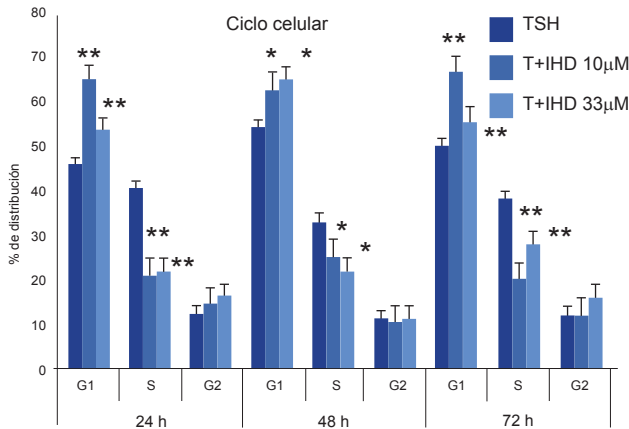


**Figura 1.** Efecto del IHDA sobre la viabilidad celular en la línea FRLT-5. Luego de 24, 48 y 72 hs de tratamiento las células fueron incubadas con 10 µl de una solución de MTT (5 mg/ml) durante 3 h, se disolvió en DMSO y se cuantificó espectrofotométricamente a 540 nm. Los datos se expresan como la media ± DE de cinco experimentos independientes (\*p<0,05 versus 0 µM IHDA, \*\*p<0,01 versus 0 µM IHDA, \*\*\*p<0,001 versus 0 µM IHDA).



**Figura 2.** Efecto del KI sobre la viabilidad celular en la línea FRLT-5. Luego de 24, 48 y 72 h de tratamiento las células fueron incubadas con 10 µl de una solución de MTT (5 mg/ml) durante 3 h, se disolvió en DMSO y se cuantificó espectrofotométricamente a 540 nm. Los datos se expresan como la media ± DE de cinco experimentos independientes (\*p<0,05 versus 0 µM IHDA, \*\*p<0,01 versus 0 µM IHDA, \*\*\*p<0,001 versus 0 µM IHDA).

El análisis del ciclo celular por citometría de flujo mostró que el IHDA produjo un aumento del número de células en la fase G1 (Fig. 3).



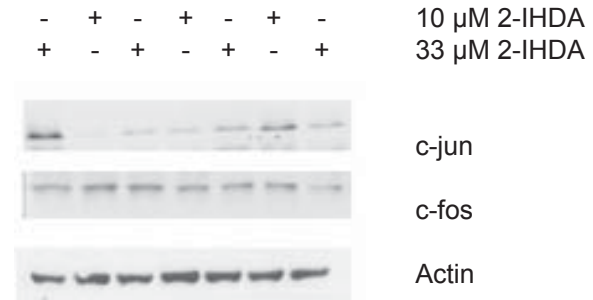
**Figura 3.** Análisis del ciclo celular por citometría de flujo. Las células fueron tratadas durante 24, 48 y 72 h con 10 y 33 µM de IHDA. Finalizados los tratamientos se cuantificó por citometría de flujo la progresión del ciclo celular. Los resultados se expresan como la media ± DE de tres experimentos independientes (\* p< 0,05 versus TSH, \*\*p<0,01 versus TSH)

Se llevó a cabo el análisis de la expresión de c-fos y c-jun, dos componentes del complejo AP-1 por *Western blot* (Fig. 4). Para ello se incubaron las células durante 0, 1, 3 y 6 h con 10 y 33 µM de IHDA [Fig. 4(a)]. En la Figura 4(b) se representa la densitometría de los resultados de la expresión de c-fos y c-jun. La expresión de c-fos se mantuvo en los tiempos ensayados, mientras que la expresión de c-jun cayó a partir de la primera hora de tratamiento a ambas dosis ensayadas.

#### Análisis de la muerte por apoptosis

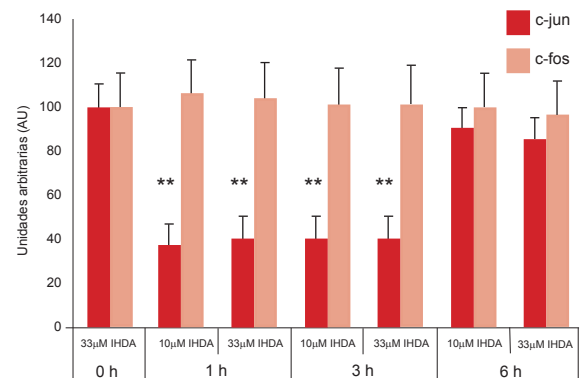
Se analizó la muerte celular programada cuantificando la actividad de caspasa-3 luego de 1, 3 y 6 h de tratamiento a 33 y 10 µM de IHDA. Los resultados se encuentran representados en la Figura 5. Tras el agregado de IHDA encontramos un aumento significativo en la actividad de caspasa-3 a partir de las 6 h de tratamiento a 33 µM (\*\*p<0,01). Luego analizamos la expresión de Bax y Bcl-2 por *Western blot* [Fig. 6 (a)]. No se observaron cambios significativos en la expresión de Bcl-2, mientras que los niveles de Bax (proteína proapoptótica) se vieron aumentados significativamente luego de 6 h de

tratamiento a una dosis de 33 µM. En la figura 6 (b) se muestra la densitometría de los resultados obtenidos como la relación Bax/Bcl-2.

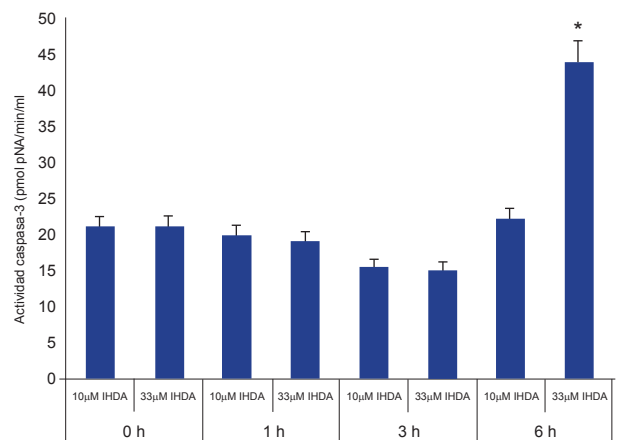


**Figura 4 (a y b).** Análisis por *Western Blot* de c-fos y c-jun. Las células fueron incubadas con 10 µM y 33 µM de IHDA durante 0, 1, 3 y 6 hs.

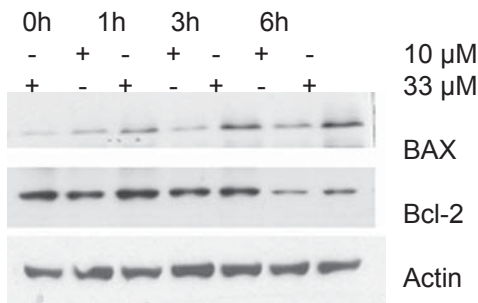
**Fig. 4a.** Autorradiografías de c-fos y c-jun.



**Fig. 4b.** Cuantificación densitométrica de las autorradiografías. Los valores están expresados en unidades densitométricas arbitrarias como media ± SEM de cuatro experimentos independientes.

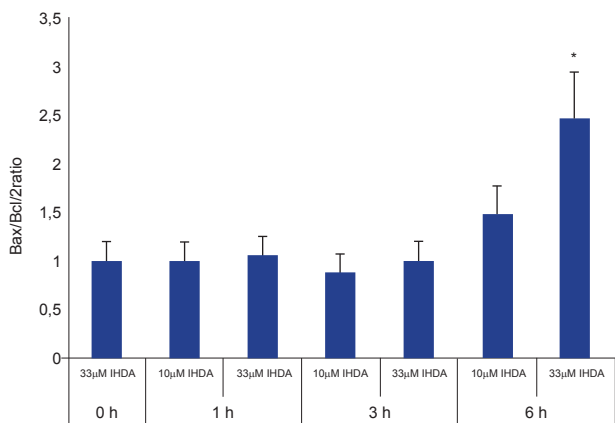


**Figura 5.** Actividad de caspasa-3 luego de 0, 1, 3 y 6 h de tratamiento con IHDA. La actividad de caspasa-3 se midió como pmol de pNA/min.ml. Los datos se expresan como la media ± DE de cuatro experimentos independientes (\*\*p<0,01 versus 0 µM 2-IHDA).



**Figura 6 (a y b).** Análisis por *Western blot* de Bax y Bcl-2. Las células fueron incubadas con 10 μM y 33 μM de IHDA durante 0, 1, 3 y 6 h.

**Fig. 6a.** Autorradiografías de c-fos y c-jun.



**Fig. 6b.** Cuantificación densitométrica de las autorradiografías. Los valores están expresados como la relación Bax/Bcl-2 en unidades densitométricas arbitrarias como media ± EEM de cuatro experimentos independientes.

## Discusión

Como se ha descrito en la introducción, el IHDA reproduce los efectos del exceso de yodo sobre la producción de AMPc y de  $H_2O_2$ <sup>12-15</sup>. Por ese motivo se decidió analizar el efecto del IHDA sobre el crecimiento y la muerte celular programada en la línea celular FRTL-5. Se demostró que el IHDA inhibe la proliferación celular en forma dosis dependiente, mientras que el yoduro de potasio solo tuvo efecto a la dosis más alta. Los resultados de proliferación celular se correlacionan con el aumento del número de células en la fase G1 del ciclo celular y la disminución en la expresión de c-jun. Es conocido que frente a señales mitogénicas el complejo AP-1 (conformado por c-fos y c-jun) se une a secuencias consenso del DNA, regulando la expresión de

los genes adyacentes. Se conocen numerosos genes regulados por AP-1 fundamentales para la proliferación, la diferenciación celular y la apoptosis mediante su capacidad de regular la expresión y función de reguladores del ciclo celular.

Para analizar si el IHDA además de inhibir la proliferación celular, induce la muerte celular por apoptosis se analizó la actividad de la caspasa-3 y la expresión de Bax y Bcl-2 por *Western blot*. En el presente estudio se muestran evidencias del efecto proapoptótico del IHDA. El IHDA provocó un incremento en la actividad de la caspasa-3 y en la expresión de Bax luego de 6 h de tratamiento con la dosis más alta. El proceso de apoptosis es regulado por la familia de proteínas Bcl-2 que son reguladores centrales de las caspasas 3 y 9. En la muerte por apoptosis están involucradas diferentes vías de señalización, y la vía de AP-1 también es un posible candidato<sup>17</sup>. AP-1 es un factor de transcripción sensible a los cambios redox, y se ha descrito un incremento en la expresión de c-jun y c-fos por  $H_2O_2$ . El IHDA inhibe a la NADPH oxidasa<sup>13</sup> y disminuye los niveles de  $H_2O_2$ <sup>14</sup>. En este caso como consecuencia del tratamiento con IHDA observamos que c-jun responde rápidamente y disminuye su expresión. Esta disminución podría estar correlacionada con la inhibición de las DUOX.

Estos estudios mostrando que el IHDA inhibe la proliferación celular, induce la muerte por apoptosis y además *in vivo* inhibe la generación del bocio e induce la involución del bocio previamente generado por MMI<sup>16</sup>, abren nuevos interrogantes y posibles aplicaciones terapéuticas.

## Bibliografía

1. Boeynaems JM, Pelster D, Oates JA, Hubbard WC. Novel transformation of arachidonic acid by the rat thyroid in vitro. *Biochim Biophys Acta* 1981; 665: 623-7.
2. Dugrillon A, Bechtner G, Uedelhoven WM. Evidence that an iodolactone mediates the inhibitory effect of iodine on thyroid cell proliferation but not on adenosine 3',5'-monophosphate formation. *Endocrinology* 1990; 127: 337-43.
4. Panneels V, Macours P, Van der Bengten H. Biosynthesis and metabolism of 2-iodohexadecanal in cultured dog thyroid cells. *JBC* 1996; 271: 23006-14.
5. Pisarev MA, Bocanera LV, Chester HA. Effect of io-



- doarachidonates on thyroid FRTL-5 cells growth. *Horm Metab Res* 1992; 24: 558.
6. Chazenbalk GD, Valsecchi RM, et al. Thyroid autoregulation inhibitory effects of iodinated derivatives of arachidonic acid in iodine metabolism. *Prostaglandins* 1988; 36: 163-72.
  7. Chazenbalk GD, Pisarev MA, Krawiec L, Juvenal GJ, Burton G, Valsecchi RM. In vitro inhibitory effects of an iodinated derivative of arachidonic acid on calf thyroid. *Acta Physiol Pharmacol Latinoam* 1984; 34: 367-73.
  8. Krawiec L, Chazenbalk GD, Puntarulo SA. The inhibition of PB125I formation on calf thyroid caused by 14-iodo-15 hydroxy-eicosatrienoic acid is due to effect to decreased H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> availability. *Horm Metab Res* 1988; 20: 86.
  9. Krawiec L, Chester HA, Bocanera LV, Pregliasco LB, Juvenal GJ, Pisarev MA. Thyroid autoregulation: evidence for an action of iodoarachidonates and iodide at the cell membrane level. *Horm Metab Res* 1991; 23: 321-5.
  10. Pisarev MA, Chazenbalk GD, Valsecchi RM. Thyroid autoregulation. Inhibition of goiter growth and of cAMP formation in rat thyroid by iodinated derivatives of arachidonic acid. *J Endocrinol Invest* 1988; 1: 669-74.
  11. Thomasz L, Oglio R, Rivandeira DT, et al. Inhibition of goiter growth and of cyclic AMP formation in rat thyroid by 2-iodohexadecanal. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 317: 141-7.
  12. Pereira A, Braekman JC, Dumont JE. Identification of a major iodolipid from the horse thyroid gland as 2-iodohexadecanal. *JBC* 1990; 265: 17018-25.
  13. Ohayon R, Boeynaems JM, Braekman JC, Van den Bergen H, Gorin Y, Virion A. Inhibition of thyroid NADPH oxidase by 2-iodohexadecanal in a cell-free system. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 99: 133-41.
  14. Panneels V, Van den Bergen H, Jacoby C, et al. Inhibition of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production by iodoaldehydes in cultured dog thyroid cells. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 102: 167-76.
  15. Panneels V, Van Sande J, Van den Bergen H, et al. Inhibition of human thyroid adenylyl cyclase by 2-iodoaldehydes. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 106: 41-50.
  16. Thomasz L, Oglio R, Dagrosa A, Krawiec L, Pisarev M, Juvenal G. 6-iodo- $\delta$ -lactone reproduces many but not all the effects of iodide. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 323: 161-6.
  17. Hung-Yun L, Heng-Yuan T, Ai S, et al. Thyroid hormone is a MAPK-dependent growth factor for thyroid cancer cells and is anti-apoptotic. *Steroids* 2007; 72: 180-7.

# Estudio del desempeño de una técnica de electroquimioluminiscencia para la detección de anticuerpos anti tiroglobulina en comparación con una técnica de aglutinación

César A Yené<sup>1</sup>, Silvina M Junco<sup>2</sup>, Jaquelina Baras<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bioquímico especialista en Endocrinología. Laboratorio CIBIC,

<sup>2</sup>Técnico Superior en Biotecnología. Laboratorio CIBIC.

<sup>3</sup>Bioquímica. Laboratorio CIBIC.

Glánd Tir Paratir 2011; (20): 14-16

## Resumen

Una de las técnicas más utilizadas para la detección y seguimiento de los anticuerpos antitiroglobulina es la aglutinación. Esta técnica es semicuantitativa y ha entrado en desuso por la aparición de técnicas de mayor sensibilidad y especificidad, tales como los inmunoensayos, y especialmente la electroquimioluminiscencia. El presente trabajo evalúa la utilidad como método de tamizaje de una técnica de electroquimioluminiscencia totalmente automatizada, comparándola con el método de uso habitual. El análisis de las curvas ROC sugirió que un punto de corte de 84.3 UI/ml en la electroquimioluminiscencia permite la mayor sensibilidad contra la aglutinación (100%), con la mayor especificidad posible (66.4%), aceptable para cualquier test de tamizaje.

**Palabras clave:** anticuerpos antimicrosomales; anticuerpos antitiroperoxidasa; aglutinación; electroquimioluminiscencia; valor de corte.

## Summary

STUDY OF THE PERFORMANCE OF AN ELECTROCHEMILUMINESCENT TECHNIQUE FOR DETECTION OF ANTI-THYROGLOBULIN ANTIBODIES IN COMPARISON WITH AN AGGLUTINATION TECHNIQUE.

One of the most used techniques for the detection and tracking of thyroglobulin antibodies is particle agglutination. It is a semiquantitative technique that has fallen in disuse because of the appearance of more sensitive and specific techniques such as immunoassays, especially electrochemiluminescence. This paper evaluates the usefulness of a fully automated electrochemiluminescent technique as a screening test comparing it with agglutination. The ROC curves analysis suggested that a cut-off of 84.3 IU/ml in electrochemiluminescence allows the highest sensitivity (100%), with as much specificity as possible (66.4%), which is acceptable for any screening test.

**Key Words:** antithyroglobulin antibodies; agglutination; screening; cutoff value

## Introducción

La tiroglobulina (Tg) se produce en la glándula tiroides y constituye uno de los componentes principales del lumen del folículo tiroideo. Se encuentra en sinergia con la enzima peroxidasa tiroideoespecífica (TPO) y cumple una función esencial en la yodación de la L-tirosina y la formación de las hormonas tiroi-

deas. La Tg y la TPO son potenciales autoantígenos.

Los anticuerpos a Tg (Ac a-Tg) se encuentran en concentraciones elevadas en tiroiditis de origen autoinmune, y son características de inmunotiroiditis linfocitaria crónica infiltrante (enfermedad de Hashimoto). En personas con autoinmunotiroiditis, incluyendo Hashimoto, los Ac a-Tg aparecen con una frecuencia de aproximadamente 70-80% de todos los casos y están presentes en aproximadamente 30% de los pacientes con enfermedad de Graves Ba-

sedow<sup>1</sup>. La detección de Ac a-Tg es relevante para el control de la evolución de la tiroiditis de Hashimoto<sup>2</sup> y en el diagnóstico diferencial en la enfermedad de Graves-Basedow<sup>3</sup> (en casos de sospecha de autoinmunitiroiditis con Ac a-TPO negativos), así como también para descartar la interferencia de autoanticuerpos a-Tg que pueden interferir en la medición de la concentración de Tg en pacientes tiroidectomizados<sup>2, 4, 5</sup>.

Uno de los métodos más utilizados para el dosaje de Ac a-Tg es la aglutinación. Actualmente se dispone de métodos ultrasensibles y totalmente automatizados, de gran reproducibilidad, tal como la electroquimioluminiscencia (EQL).

### Objetivo

Evaluar el desempeño de la EQL como método primario de tamizaje para la detección de Ac A-Tg en comparación con las técnicas de aglutinación para Ac a-Tg.

### Materiales y métodos

Se analizaron en forma prospectiva, simultánea y por operadores diferentes durante los meses de noviembre de 2010 a febrero de 2011, 300 sueros de pacientes para la determinación de Ac a-Tg por los métodos: Serodia-ATG (aglutinación de partículas HAI) a títulos de 1/100, 1/400, 1/1.600, 1/6.400, 1/25.600, 1/102.400, 1/409.600, 1/1.638.400, utilizando como valor de corte 1/100 según el fabricante

y A-Tg Roche Diagnostics sobre una plataforma Modular E Roche Diagnostics con un valor de corte de 115 UI/ml y un rango dinámico de 10-4.000 UI/ml como indica el fabricante.

### Resultados

Según los criterios de positividad se obtuvieron los datos de la Tabla 1.

Se determinaron la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para EQL respecto al método usado como comparador, obteniéndose los resultados de la Tabla 2.

Los resultados también se representaron gráficamente en curvas ROC obteniéndose los valores de la Figura 1.

De las curvas ROC surgen los puntos de corte expresados en la Tabla 4.

### Conclusión

Los valores sugeridos por el inserto para Ac a-Tg, tienen una sensibilidad del 99% con una especificidad del 73%, con un valor de corte de 162 utilizado como un punto con la mejor combinación sensibilidad especificidad si se lo compara con aglutinación. Como el objetivo de todo test de tamizaje es tener una sensibilidad cercana al 100% a costa de la menor pérdida posible de especificidad, el análisis de curva ROC sugiere que un punto de corte para A-Tg de 84,3 UI/ml permite la mayor sensibilidad posible (100%) con una especificidad de 66,4%.

**Tabla 1.** Distribución de resultados de pacientes para las técnicas de EQL y HAI

	Positivos Ac a-Tg HAI	Negativos Aca-Tg HAI
Positivos Ac a-Tg EQL (> 115)	198	37
Negativos Ac a-Tg EQL (< 115)	1	99

**Tabla 2.** Distribución de resultados de pacientes para las técnicas de EQL y HAI

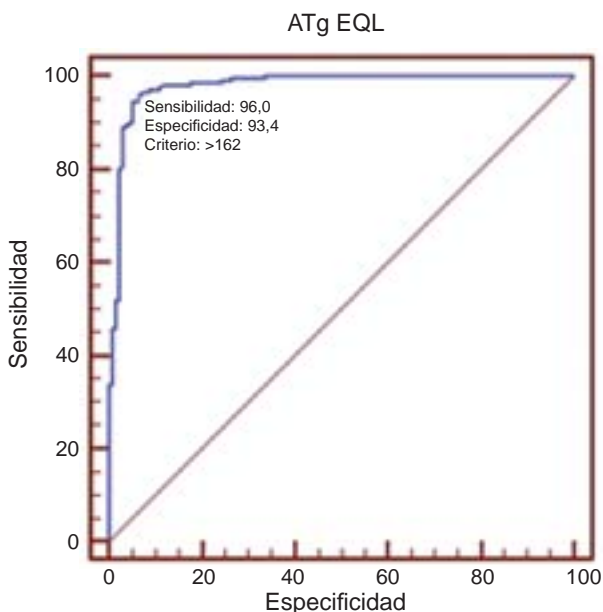
	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Ac a-Tg EQL / Ac a-Tg HAI	99,00%	73,00%	0,96	0,99

**Tabla 4.** Determinación de la mejor combinación sensibilidad / especificidad para EQL versus HAI

	Sensibilidad	Especificidad	Valor de corte
Ac a-Tg EQL / Ac a-Tg HAI	96,00%	93,40%	162

**Tabla 3.** Resultados con las combinaciones sensibilidad/especificidad para Ac a Tg EQL versus HAI

Resultado	Sensibilidad	Intervalo de confianza	Especificidad	Intervalo de confianza
> = 10	100,00	98,2 - 100,0	0,00	0,0 - 2,7
> 84,3	100,00	98,2 - 100,0	66,42	57,9 - 74,3
> 88	99,50	97,2 - 100,0	66,42	57,9 - 74,3
> 116,6	99,50	97,2 - 100,0	73,72	65,5 - 80,9
> 117,9	98,99	96,4 - 99,9	73,72	65,5 - 80,9
> 124,8	98,99	96,4 - 99,9	75,91	67,9 - 82,8
> 125,9	98,49	95,7 - 99,7	75,91	67,9 - 82,8
> 136,9	98,49	95,7 - 99,7	82,48	75,1 - 88,4
> 138,5	97,99	94,9 - 99,4	82,48	75,1 - 88,4
> 148,3	97,99	94,9 - 99,4	88,32	81,7 - 93,2
> 150	97,49	94,2 - 99,2	89,05	82,6 - 93,7
> 150,8	96,98	93,6 - 98,9	89,05	82,6 - 93,7
> 152,6	96,98	93,6 - 98,9	91,24	85,2 - 95,4
> 154,9	96,48	92,9 - 98,6	91,24	85,2 - 95,4
> 159	96,48	92,9 - 98,6	92,70	87,0 - 96,4
> 159,2	95,98	92,2 - 98,2	92,70	87,0 - 96,4
> 162	95,98	92,2 - 98,2	93,43	87,9 - 97,0
> 170,5	94,47	90,3 - 97,2	93,43	87,9 - 97,0
> 178	94,47	90,3 - 97,2	94,89	89,8 - 97,9
> 190,4	89,95	84,9 - 93,8	94,89	89,8 - 97,9
> 190,5	89,95	84,9 - 93,8	95,62	90,7 - 98,4
> 190,9	89,45	84,3 - 93,3	95,62	90,7 - 98,4
> 191,3	89,45	84,3 - 93,3	96,35	91,7 - 98,8
> 193	88,94	83,7 - 92,9	96,35	91,7 - 98,8
> 197,2	88,94	83,7 - 92,9	97,08	92,7 - 99,2
> 234,3	80,40	74,2 - 85,7	97,08	92,7 - 99,2
> 235	79,90	73,7 - 85,2	97,81	93,7 - 99,5
> 382,4	51,76	44,6 - 58,9	97,81	93,7 - 99,5
> 382,9	51,76	44,6 - 58,9	98,54	94,8 - 99,8
> 424,7	45,73	38,7 - 52,9	98,54	94,8 - 99,8



**Figura 1.** Curva ROC de comparación de EQL versus HAI.

**Bibliografía**

1. Hörmann R. Schilddrüsenkrankheiten, Hyperthyreose, Untersuchungsschema/Labormethoden. Berlin/Wien; Blackwell Wissenschafts-Verlag, 1997. P 25.
2. Thomas L. Thyroid function. Thyroid antibodies. En: Thomas L, ed. Deutsch: Labor and Diagnose, 5<sup>th</sup> Edition. Frankfurt; TH-Books, 1998. P 1021.
3. Feldt-Rasmussen U. Analytical and clinical performance goals for testing autoantibodies to thyroperoxidase, thyroglobulin, and thyrotropin receptor. Clin Chem 1996; 42: 160-163.
4. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB. Serum thyroglobulin antibodies: Prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrin Metabol 1998; 83: 1121-1127.
5. Spencer C. International Thyroid testing Guidelines. National Academy of Clinical Biochemistry, August 2001; section 3E, Pp 11-4.

# Estudio del desempeño de una técnica de electroquimioluminiscencia para la detección de anticuerpos anti tiroperoxidasa en comparación con una técnica de aglutinación para la detección de anticuerpos anti microsomales

César A Yené<sup>1</sup>, Silvina M Junco<sup>2</sup>, Jaquelina Baras<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bioquímico especialista en Endocrinología. Laboratorio CIBIC,

<sup>2</sup>Técnico Superior en Biotecnología. Laboratorio CIBIC.

<sup>3</sup>Bioquímica. Laboratorio CIBIC.

Glánd Tir Paratir 2011; (20): 17-19

## Resumen

Una de las técnicas más utilizadas para la detección y seguimiento de los anticuerpos antimicrosomales es la aglutinación. Esta técnica es semicuantitativa y ha entrado en desuso por la aparición de técnicas de mayor sensibilidad y especificidad, tales como los inmunoensayos, que emplean como antígeno preparaciones de tiroperoxidasa humana, nativa o recombinante, eliminando el riesgo de contaminación con otros antígenos. El presente trabajo evalúa la utilidad como método de tamizaje de una técnica de electroquimioluminiscencia totalmente automatizada, comparándola con el método de uso habitual. El análisis de las curvas ROC sugirió que un punto de corte de 27 UI/ml en la electroquimioluminiscencia permite la mayor sensibilidad contra la aglutinación (100%), con la mayor especificidad posible (80%), aceptable para cualquier test de tamizaje.

**Palabras clave:** anticuerpos antimicrosomales; anticuerpos antitiroperoxidasa; aglutinación; electroquimioluminiscencia; valor de corte.

## Summary

STUDY OF THE PERFORMANCE OF AN ELECTROCHEMOLUMINESCENCE TECHNIQUE FOR THE DETECTION OF ANTIBODIES ANTI-THYROID PEROXIDASE IN COMPARISON WITH AN AGGLUTINATION TECHNIQUE FOR THE DETECTION OF ANTI-MICROSOMAL ANTIBODIES

One of the most used techniques for the detection and tracking of microsomal antibodies is agglutination. It is a semiquantitative technique that has fallen in disuse because of the appearance of more sensitive and specific techniques such as immunoassays, that use human, native or recombinant thyroperoxidase preparations as antigen, avoiding contamination with other antigens. This paper evaluates the usefulness of a fully automated technique named electrochemiluminescence as screening test, comparing it with agglutination. The ROC curves analysis suggested that a cut-off of 27 IU/ml in electrochemiluminescence allows the highest sensitivity (100%), with as much specificity as possible (80%), acceptable for any screening test.

**Key words:** Anti-microsomal antibodies; anti-thyroperoxidase antibodies; agglutination; screening; cutoff value.

## Introducción

La peroxidasa específica de tiroides o tiroperoxidasa (TPO) se encuentra en los microsomas de los tirocitos y se segrega en su

superficie celular apical. En sinergia con la tiroglobulina (Tg), esta enzima cumple una función esencial en la yodación de la L-tirosina y en el acoplamiento químico de la mono y di-yodotirosina, resultantes de la yodación de las hormonas tiroideas<sup>1</sup>.

La enfermedad tiroidea autoinmunitaria es común en la población. Puede producir



normalmente anticuerpos contra la Tg, el antígeno microsomal tiroideo y/o la TPO. Estos anticuerpos pueden encontrarse aumentados en patologías como tiroiditis de Hashimoto, hipertiroidismo, bocio, enfermedad de Graves-Basedow, mixedema primario y tumores de tiroides<sup>2-4</sup>.

Una de las técnicas más utilizadas para la detección y seguimiento de los anticuerpos antimicrosomales (AMA) es la aglutinación. Esta técnica es semicuantitativa y ha entrado en desuso por la aparición de técnicas de mayor sensibilidad y especificidad, tales como los inmunoensayos, que emplean como antígeno preparaciones de tiroperoxidasa humana, nativa o recombinante, eliminando el riesgo de contaminación con otros antígenos<sup>2</sup>. Dentro de los inmunoensayos más utilizados, se encuentra la electroquimioluminiscencia, que es un método totalmente automatizado y de gran reproducibilidad<sup>5, 6</sup>.

### Objetivo

Evaluar el desempeño de la EQL como método primario de tamizaje para la detección de anticuerpos anti-tiroperoxidasa (A-TPO) en comparación con la aglutinación para AMA.

### Materiales y métodos

Se analizaron en forma prospectiva, simultánea y por operadores diferentes durante los meses de noviembre de 2010 a febrero de 2011, 230 sueros de pacientes para la determinación de AMA con el reactivo Serodia-AMC a títulos de 1/100, 1/400, 1/1600, 1/6.400, 1/25.600, 1/102.400, 1/409.600, 1/1.638.400, utilizando

como valor de corte 1/100 según el fabricante y ATPO con Anti-TPO de Roche Diagnostics sobre una plataforma *Modular E Roche Diagnostics* con un rango dinámico indicado por el fabricante 5-600 UI/ml y un valor de corte de 34 UI/ml.

### Resultados

Según los criterios de positividad se obtuvieron los datos de Tabla 1.

Se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para TPO respecto al método usado como comparador, obteniéndose los resultados de Tabla 2.

Los resultados también se representaron gráficamente en curvas ROC obteniéndose los valores de la Figura 1.

De las curvas ROC surgen los puntos de corte expresados en la Tabla 4.

### Conclusión

Los valores sugeridos por el inserto para la técnica de ATPO, tienen una sensibilidad del 99%, con una especificidad de 89%. Un valor de 80 UI/ml puede ser utilizado como el punto de corte con la mejor combinación sensibilidad-especificidad si se lo compara con aglutinación. Como el objetivo de todo test de tamizaje es tener una sensibilidad cercana al 100% a costa de la menor pérdida posible de especificidad, el análisis de curva ROC sugiere que un punto de corte para ATPO de 27 UI/ml permite la mayor sensibilidad (100%), con la mayor especificidad posible (80%) aceptable para cualquier test de tamizaje.

**Tabla 1.** Distribución de resultados de pacientes para las técnicas de ATPO y AMA

	Positivos AMA	Negativos AMA
Positivos ATPO (> 34)	132	10
Negativos ATPO (< 34)	1	81

**Tabla 2.** Distribución de resultados de pacientes para las técnicas de ATPO y AMA

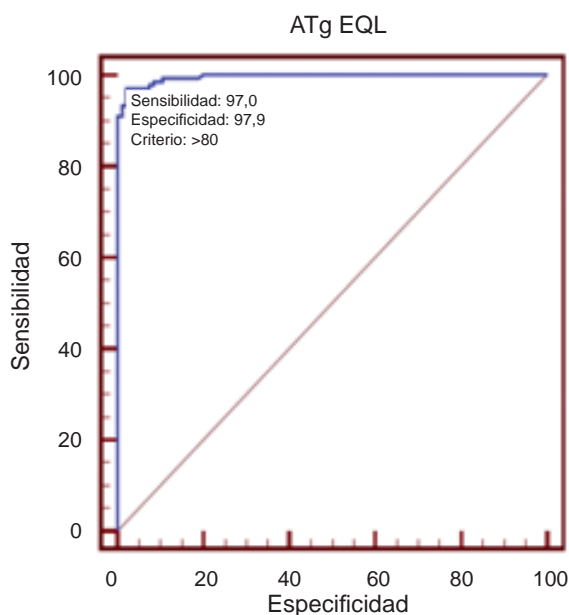
	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
ATPO / AMA	99,00%	89,00%	0,93	0,99

**Tabla 3.** Tabla de resultados con las combinaciones sensibilidad/especificidad para ATPO versus AMA

Resultado	Sensibilidad	Intervalo de confianza	Especificidad	Intervalo de confianza
> = 3	100,00	97,2 - 100,01	0,00	0,0 - 3,8
> 27	100,00	97,2 - 100,00	80,00	70,5 - 87,5
> 28	99,24	95,9 - 100,00	81,05	71,7 - 88,4
> 48	99,24	95,9 - 100,00	89,47	81,5 - 94,8
> 50	98,48	94,6 - 99,8	89,47	81,5 - 94,8
> 60	98,48	94,6 - 99,8	91,58	84,1 - 96,3
> 61	97,73	93,5 - 99,5	91,58	84,1 - 96,3
> 65	97,73	93,5 - 99,5	92,63	85,4 - 97,0
> 66	96,97	92,4 - 99,2	92,63	85,4 - 97,0
> 80*	96,97	92,4 - 99,2	97,89	92,6 - 99,7
> 90	93,18	87,5 - 96,8	97,89	92,6 - 99,7
> 91	93,18	87,5 - 96,8	98,95	94,3 - 100,0
> 111	90,91	84,7 - 95,2	98,95	94,3 - 100,0
> 114	90,91	84,7 - 95,2	100,00	96,2 - 100,0
> 2191	0,00	0,0 - 2,8	100,00	96,2 - 100,0

**Tabla 4.** Determinación de la mejor combinación sensibilidad / especificidad para ATPO versus AMA

	Sensibilidad	Especificidad	Valor de corte
ATPO / AMA	97,00%	97,90%	80



**Figura 1.** Curva ROC de comparación de ATPO versus AMA.

#### Bibliografía

1. Pfannenstiel P, Saller B. Schilddrüsenkrankheiten-Diagnose und Therapie, 2<sup>nd</sup> edition. Berlin; Berliner Medizinische Verlagsanstalt, 1995; Pp 28-30, 141, 169-172, 200-201.
2. McIntosh RS, Asghar MS, Weetman AP. The antibody response in human autoimmune thyroid disease. Clin Sci (Lond) 1997; 92: 529-541.
3. Volpé R. Rational use of thyroid function tests. Crit Rev Clin Lab Sci 1997; 34: 405-438.
4. Feldt-Rasmussen U. Analytical and clinical performance goals for testing autoantibodies to thyroperoxidase, thyroglobulin, and thyrotropin receptor. Clin Chem 1996; 42: 160-163.
5. Hoogendoorn EH, Hermus AR, de Vegt F, et al. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex. Clin Chem 2006; 52: 104-111.
6. Kaczur V, Vereb G, Molnár I, et al. Effect of anti-thyroid peroxidase (TPO) antibodies on TPO activity measured by chemiluminescence assay. Clin Chem 1997; 43: 1392-1396.

## Inusual carcinoma paratiroideo intratiroideo

Natalia O. Elías<sup>(1)</sup>, Mónica G. Loto<sup>(1)</sup>, Alejandro Iotti<sup>(2)</sup>, Marta Hevia<sup>(1)</sup>, Adrián Cameron<sup>(3)</sup>, Marcela V. Morán<sup>(1)</sup>, Andrea Lemma<sup>(1)</sup>, Alejandro L. Misiunas<sup>(1)</sup>

1) Endocrinology Division; 2) Pathology Division; 3) Head&Neck Surgery Division, Hospital Británico de Buenos Aires

Glánd Tir Paratir 2011; (20): 20-23

### Resumen

El carcinoma paratiroideo es una enfermedad rara. Su localización intratiroidea es aún más infrecuente, y ha sido descrita en pocos casos. Se presenta una mujer de 48 años que había sido tratada 15 años antes con hemitiroidectomía izquierda por un nódulo coloide, y consultó por recurrencia de bocio nodular derecho. La paciente estaba asintomática. El examen clínico era normal salvo por la presencia de un nódulo tiroideo no doloroso en el lóbulo tiroideo derecho. Fue evaluada y se encontró todo normal salvo por osteopenia lumbar y femoral, y por niveles levemente elevados de calcio y PTH séricos. El centellograma paratiroideo era consistente con un adenoma paratiroideo en el polo inferior del lóbulo tiroideo derecho. Se realizó la lobectomía derecha y se halló un carcinoma paratiroideo rodeado por tejido tiroideo normal. En el postoperatorio, los niveles séricos de calcio y PTH se normalizaron. Se concluye que el carcinoma paratiroideo es una causa rara de hipercalcemia sintomática. La paciente comentada estaba asintomática y tenía hipercalcemia leve, lo que la hace un raro ejemplo de carcinoma paratiroideo intratiroideo asintomático.

**Palabras clave:** carcinoma paratiroideo intratiroideo, hiperparatiroidismo, hipercalcemia.

### Summary

#### AN UNUSUAL PRESENTATION OF INTRATHYROIDAL PARATHYROID CARCINOMA

**Background:** Parathyroid carcinoma (PC) is a rare disease. Intrathyroidal localization is even more infrequent, as it is described in few cases.

**Methods & Results:** A 48-year-old woman, who had undergone left lobectomy because due to a nodular resection of a colloid nodule performed 15 years ago. She went to the hospital because of a right thyroid nodule. Clinical examination was unremarkable, except for the presence of a right painless thyroid nodule. She was screened for osteopenia and apart from mildly elevated calcium and intact PTH, she was asymptomatic. The Parathyroid scan was consistent with scintigraphic features of a parathyroid adenoma in the right lower thyroid lobe. Total thyroidectomy was completed and a PC inside the benign thyroid tissue was revealed on the pathology analysis. Postoperatively, calcium and PTH levels returned to normal values. **Conclusion:** PC is an infrequent cause of symptomatic hypercalcemia. This patient was asymptomatic and with mild hypercalcemia, leading to the conclusion that this is a rare case of asymptomatic intrathyroidal PC.

**Key words:** Intrathyroidal parathyroid carcinoma, hyperparathyroidism, hypercalcemia.

### Introduction

Parathyroid carcinoma (PC) is a rare disease, accounting for less than 1% of primary hyperparathyroidism among caucasian patients<sup>1</sup>. Intrathyroidal localization is even more infrequent: Only a few cases have been described.

Concurrent elevations in PTH and calcium levels are diagnostic of hyperparathyroidism. These levels are thought to be somewhat higher in patients with parathyroid cancer, although it is also possible to find high levels in benign disease, as well as unremarkable elevated levels in patients with cancer<sup>2</sup>.

Even when some clinical and pathological features are more frequent in malignant neoplasm, the differential diagnosis represents a considerable challenge<sup>3</sup>. Therefore, to make

Recibido para publicación: 02/08/2011

Aceptado: 22/08/2011

Correspondencia: Natalia O. Elías - Perdriel 74 C1280AEB -

Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

nataliaelias24@yahoo.com.ar

the diagnosis of cancer until the time of surgery.

The present case is about a female patient with an intrathyroidal parathyroid carcinoma presenting as an asymptomatic hyperparathyroidism with mild hypercalcemia discovered during a screening evaluation for osteopenia.

### Methods

A 48-year-old caucasian woman, who had undergone a left lobectomy for a colloid nodule 15 years ago, went to the hospital due to a recurrence of thyroid nodule.

There was no history of psychiatric complaints, hypertension, nephrolithiasis, nor recent bone fractures.

She refused having any neck pain or compressive symptoms. Chest and cardiovascular examinations revealed no abnormalities. Neurological examination was normal.

Neck examination revealed a right lower cer-

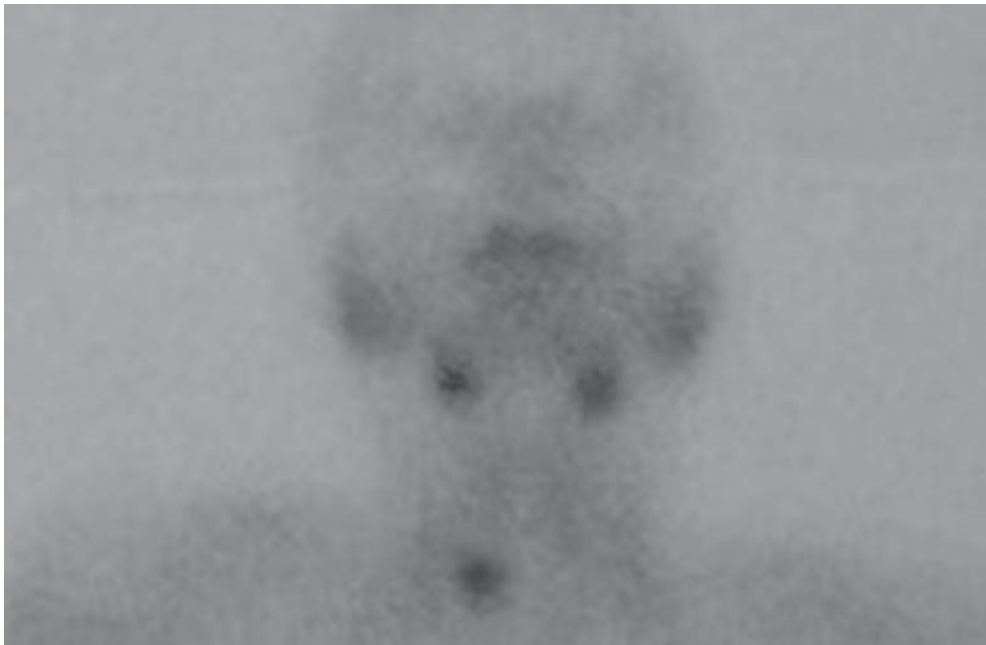
vical mass, consistent with thyroid enlargement. Ultrasonography showed an enlarged right lobe with a nodule of 2.8 cm x 1.8 cm x 1.4 cm in the anterior-inferior area.

Thyroid function tests were normal under 100mcg of thyroxin. Fine needle aspiration of the thyroid nodule was consistent with colloid nodule.

X-ray confirmed diffuse osteopenia and Dual Energy X ray absorptiometry (DXA) showed a T-score of -2.0 and -2.1 at the lumbar spine and the right femoral neck, respectively.

An elevated calcium level of 2.8 mmol/L, (normal 2.1-2.6 mmol/L), confirmed by a second determination, with a concomitant increase in intact PTH level (150.1 ng/L; normal 10-65 ng/L) was detected in the laboratory testing for osteopenia.

Parathyroid scan using  $^{99m}\text{Tc}$ -SestaMIBI-99c-Pertechnetate was consistent with scintigraphic features of a parathyroid adenoma in the right lower thyroid lobe (Figure 1).



**Figure 1.** Parathyroid adenoma in the right lower lobe imaging scan with SestaMIBI- $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetate

### Results

Total thyroidectomy was completed, and a large intrathyroid parathyroid gland was found in the right thyroid lobe with local invasion of surrounding tissues.

Final histopathologic study revealed a 2.2 cm X 2.0 cm, hard nodule within the right thy-

roid lobe. It was surrounded by a dense, fibrous capsule that adhered tenaciously to adjacent tissues. Histology showed that chief cells, the predominant cell type, were arranged in solid sheets and trabecular pattern. There was discrete cellular atypia. Scattered foci of necrosis and hemorrhage occurred at the periphery of the

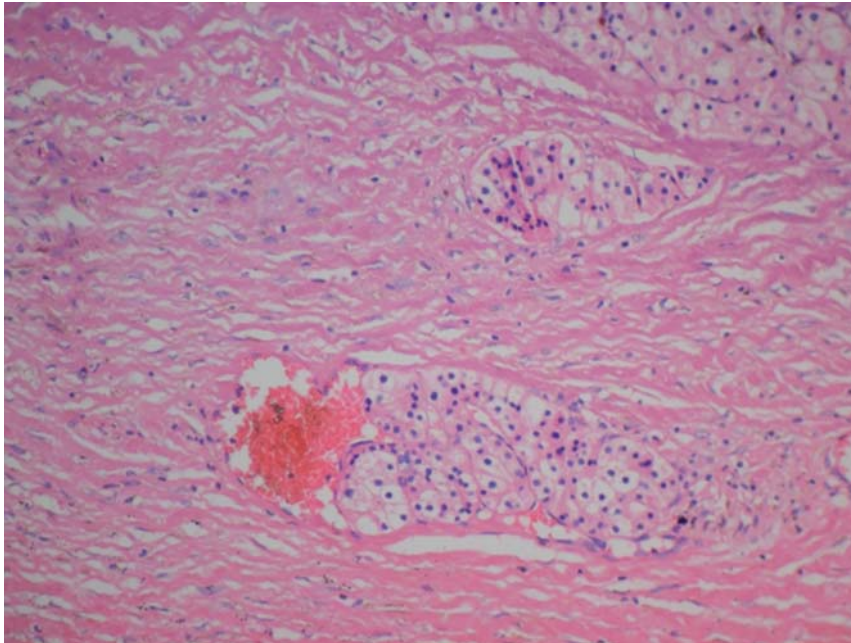


tumor. There was vascular invasion (Figure 2). Immunocytochemical stained positive for the cell cycle-associated antigen Ki-67 (labeling index 7%). The diagnosis was compatible with parathyroid carcinoma.

Postoperatively, calcium level dropped to 2.4 mmol/L, and PTH level returned to normal values (19 nI/L).

The Patient has not shown evidence of recurrence of the carcinoma after four years of follow up tests. Serum calcium levels, as well as PTH levels, persist within normal ranges.

Bone mineral density by DXA improved in both areas, showing a T-score of -1.3 at the lumbar spine, and -1.0 at the right femoral neck.



**Figure 2.** Thick tumor capsule with capsular and vascular invasion. Hematoxylin-Eosin stain, original magnification x400.

## Discussion

Parathyroid carcinoma is a rare disease, accounting for 0.5-5% of all patients with primary hyperparathyroidism. The reported incidence is less than 1% in Europe and the US and 5% in Japan<sup>4, 5</sup>. The chance of an intrathyroidal occurrence of a parathyroid gland is about 1-3%<sup>1</sup>. To the best of our knowledge, intrathyroidal PC has been reported in only seven cases<sup>1, 6, 7</sup>.

Most patients with parathyroid carcinoma present severe hypercalcemia, osteoporosis and nephrolithiasis, but a minority of them are asymptomatic or even normocalcemic<sup>8, 9</sup>.

Clues that the patient may have PC include: Calcium levels above 3.5 mmol/L, PTH above five times upper normal limit, palpable neck mass, or hoarseness (due to involvement of the recurrent laryngeal nerve)<sup>8</sup>. Renal impairment (nephrolithiasis, nephrocalcinosis, or a decrease in glomerular filtrate) and skeletal abnormalities

(osteitis fibrosa cystica, osteoporosis, subperiosteal bone resorption, salt-and-pepper skull) has been reported in 32-84% and 44-91%, respectively, in patients with PC<sup>9,10</sup>. These findings are clearly more frequent than in patients with benign hyperparathyroidism.

The patient presented in this case had a slightly increased calcium level, with a PTH level of only 1.8 times above the upper normal limit. Osteopenia was detected at lumbar spine and femoral neck, with no evidence of kidney impairment. She had a palpable neck mass, but according to the results of ultrasonography, a thyroid nodule was confirmed. Therefore, preoperative diagnosis of parathyroid carcinoma was not suspected because her clinical presentation was not typical at all.

The distinction between benign and malignant parathyroid neoplasm is difficult, just like in many other endocrine tumors<sup>10</sup>. In 1973, Schantz and



Castleman established a subset of criteria for the pathological diagnosis of this malignancy: Presence of fibrous capsule, sheets of chief cells in a lobular pattern separated by dense fibrous trabeculae, capsular or vascular invasion (all of these were evident in this patient), and mitotic figures in parenchymal cells<sup>11</sup>. Unfortunately, none of these features is pathognomonic of malignancy, and some of them have also been described in many adenomas<sup>8,10</sup>. Based on expert opinions, the overall histological pattern with the presence of more than one finding suggestive of malignancy is more useful than any single feature alone for the likelihood of malignancy<sup>12</sup>.

In order to improve the accuracy of the diagnosis of malignancy, many molecular techniques have been developed. High labeling index of Ki-67 may be helpful in the differential diagnosis<sup>2</sup>.

Parathyroid carcinoma is an infrequent cause of symptomatic hypercalcemia, and its intrathyroidal localization is even more infrequent. This patient had a mild and asymptomatic hypercalcemia due to an intrathyroidal malignant parathyroid neoplasm, leading to the conclusion that this is a very rare case of malignancy.

**Acknowledgments:** The authors wish to thank all members of the Endocrinology Division of the Hospital Británico de Buenos Aires for their constructive comments to this manuscript.

#### References

1. Temmim L, Sinowatz F, Hussein WI, Al-Sanea O, El-Khodary H. Intrathyroidal parathyroid carcinoma: a case report with clinical and histological findings. *Diagn Pathol* 2008; 3: 46.
2. Owen RP, Silver CE, Pellitteri PK, Shaha AR, Devaney KO, Werner JA, Rinaldo A. Parathyroid carcinoma: a review. *Head Neck* 2011; 33: 429-36.
3. De Lellis R. Challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors. *Parathyroid Carcinoma. Endocr Pathol* 2008; 19: 221-5.
4. Obara T, Fujimoto Y. Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: an update and review. *World J Surg* 1991; 15: 738-44.
5. Koea JB, Shaw JHF. Parathyroid cancer: biology and management. *Surg Oncol* 1999; 8: 155-65.
6. Schmidt JL, Perry RC, Philippsen LP, Wu HH. Intrathyroidal parathyroid carcinoma presenting with only hypercalcemia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 127: 352-3.
7. Crescenzo DG, Shabahang M, Garvin D, et al. Intrathyroidal parathyroid cancer presenting as a left neck mass. *Thyroid* 1998; 8: 597-9.
8. Wilkins BJ, Lewis JS. Non functional parathyroid carcinoma: a review of the literature and report of a case requiring extensive surgery. *Head Neck Pathol* 2009; 3: 140-9.
9. Messerer CL, Bugis SP, Baliski C, Wiseman SM. Normocalcemic parathyroid carcinoma: an unusual clinical presentation. *World J Surg Oncol* 2006; 4: 10.
10. Shane E. Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 485-93.
11. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer* 1973; 31: 600-5.
12. De Lellis RA. Parathyroid carcinoma. An overview. *Adv Anat Pathol* 2005; 12: 53-1.

# Parálisis periódica hipopotasémica tirotóxica asociada a hipertiroidismo a T3

Mariana Orive, Maximiliano Sicer, Diego Bértola, Damián Carlson,  
Mariana Lagrutta, Roberto Parodi, Alcides Greca

Primera Cátedra de Clínica Médica, Universidad Nacional de Rosario. Carrera de Postgrado de Especialización en Clínica Médica, Universidad Nacional de Rosario. Servicio de Clínica Médica. Hospital Provincial del Centenario, Rosario (SF), Argentina

Glánd Tir Paratir 2011; (20): 24-26

## Resumen

La parálisis periódica hipopotasémica tirotóxica constituye un raro trastorno caracterizado por debilidad muscular severa junto a niveles bajos de potasio séricos en pacientes hipertiroideos. Es un cuadro potencialmente fatal sin el tratamiento adecuado y oportuno. El diagnóstico temprano es importante para poder establecer el tratamiento antitiroideo y evitar nuevos episodios. Presentamos el caso de dos pacientes que consultaron por cuadriparesia con hiporreflexia, constatándose en el laboratorio hipopotasemia severa. Presentaron mejoría clínica con reposición de potasio, constatándose luego hiperkalemia de rebote. El perfil hormonal reveló hipertiroidismo a T3, comenzando tratamiento con metimazol y betabloqueantes. Palabras clave: parálisis periódica hipopotasémica, hipertiroidismo.

## Summary

### THYROTOXIC HYPOKALEMIC PERIODIC PARALYSIS ASSOCIATED WITH T3 HYPERTHYROIDISM

Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis is a rare disease characterized by severe muscle weakness together with low serum potassium levels in hyperthyroid patients. Outcome may be fatal unless adequate treatment is performed immediately. Early diagnosis is essential in order to indicate antithyroid treatment and prevent new episodes. Two clinical cases are presented. Patients developed tetraparesia with diminished tendon reflexes, and severe hypokalemia. Potassium replacement therapy was followed by favorable outcome, and rebound hyperkalemia. Laboratory hormonal tests disclosed T3 hyperthyroidism, which was treated with methimazol and beta blockers.

**Key words:** hypokalemic periodic paralysis, hyperthyroidism.

## Introducción

La parálisis periódica hipopotasémica tirotóxica constituye un raro trastorno caracterizado por debilidad muscular severa junto a nivel de potasio sérico bajo en pacientes hipertiroideos. Es un cuadro potencialmente fatal sin el tratamiento adecuado y oportuno. Se caracteriza por episodios recurrentes, potencialmente mortales, de debilidad o parálisis muscular, asociados a hipopotasemia y tirotoxicosis. Son producidos por el desplazamiento de potasio hacia el interior celular,

lo cual disminuye la concentración de potasio plasmático hasta valores cercanos a 1,5-2,5 mEq/L. Presentamos dos casos de parálisis periódica hipopotasémica tirotóxica asociada a hipertiroidismo a T3.

**Caso clínico 1:** varón de 42 años sin antecedentes de jerarquía que consultó por debilidad generalizada. Refería una ingesta abundante de hidratos de carbono previo al comienzo del cuadro. Al examen físico se constató cuadriparesia e hiporreflexia. El laboratorio informó hipopotasemia severa (1,9 mEq/L). Mejoró rápidamente el cuadro con la reposición de potasio, presentando posteriormente hiperpotasemia de rebote. Se obtuvieron determinaciones

hormonales compatibles con hipertiroidismo a T3 (Tabla 1). Comenzó tratamiento con metimazol y betabloqueantes.

**Tabla 1.** Perfil tiroideo del Caso 1

TSH ( $\mu$ UI/mL)	<b>0,01</b>
T4 ( $\mu$ g/dL)	11,4
T3 ( $\mu$ g/dL)	<b>2,5</b>

**Caso clínico 2:** varón de 29 años sin antecedentes de jerarquía que consultó por calambres y debilidad generalizada que comienzan durante el descanso nocturno. Al examen físico se constató cuadriparesia e hiporreflexia. El laboratorio evidenció un potasio sérico de 2 mEq/L. Comenzó con reposiciones de potasio, con mejoría del cuadro e hiperpotasemia de rebote. Se solicitaron determinaciones hormonales que confirmaron el diagnóstico de hipertiroidismo a T3 (Tabla 2), por lo que comenzó tratamiento con metimazol y propanolol.

**Tabla 2.** Perfil tiroideo del Caso 2

TSH ( $\mu$ UI/mL)	<b>0,01</b>
T4 ( $\mu$ g/dL)	13
T3 ( $\mu$ g/dL)	<b>2,8</b>

## Discusión

La parálisis periódica hipopotasémica tirotóxica es un raro trastorno que se caracteriza por episodios recurrentes, potencialmente mortales, de debilidad o parálisis muscular, asociados a hipopotasemia y tirotoxicosis. Los ataques agudos son producidos por el desplazamiento de potasio hacia el interior celular, pudiendo disminuir la concentración de potasio plasmático hasta valores cercanos a 1,5-2,5 mEq/L. Dichos ataques usualmente son precipitados por el descanso después del ejercicio intenso, estrés, o comidas abundantes en hidratos de carbono, ya que dichos eventos se asocian con una mayor liberación de adrenalina o de insulina. La hipopotasemia suele ir acompañada de hipofosfatemia e hipomagnesemia<sup>1</sup>. El trastorno ocurre en los pacientes con tirotoxicosis. Este evento puede incluso ser el debut de la enfermedad tiroidea en muchos pacientes<sup>2</sup>, por lo cual es de fundamental importancia determinar los niveles de hormo-

na tiroidea en la sangre de todos los pacientes con parálisis periódica hipopotasémica. Se destaca en la raza asiática una mayor incidencia tanto de parálisis periódica hipopotasémica tirotóxica como parálisis periódica hipopotasémica familiar no tirotóxica<sup>3</sup>. Numerosos reportes señalan que la incidencia de esta patología está en aumento en Occidente. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual el hipertiroidismo puede producir este cuadro. La hormona tiroidea aumenta la actividad de la bomba Na-K-ATPasa, lo que genera un desplazamiento del potasio al compartimiento intracelular. Los pacientes con parálisis periódica tirotóxica tendrían una mayor actividad de la bomba Na-K-ATPasa<sup>4</sup>. Por lo tanto, el exceso de hormona tiroidea sería un factor predisponente, aumentando la susceptibilidad a la acción de la epinefrina o insulina. El cuadro clínico se caracteriza por debilidad muscular o parálisis, íleo, afección de la musculatura respiratoria, arritmias cardíacas y alteraciones electrocardiográficas (extrasístoles, bradicardia, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, bloqueo auriculoventricular) y rhabdomiolisis<sup>5</sup>. La mayoría de los pacientes presentan pérdida de peso, taquicardia, bocio, temblor y oftalmopatía. Es frecuente que los ataques se presenten durante la noche. Pueden recuperarse en forma espontánea o bien progresar a la cuadriplejía total con arritmias cardíacas potencialmente mortales. La presencia de hipopotasemia y niveles elevados de triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) representan los elementos diagnósticos durante el episodio agudo. En la mayoría de los pacientes se encuentran títulos positivos de anticuerpos antitiroideos, lo que indica una probable etiología autoinmune<sup>6</sup>. Ambos pacientes presentaron hipertiroidismo a T3. Esto suele observarse en fases tempranas de cuadros de hipertiroidismo generalmente con poca sintomatología. Se produce tanto por una secreción tiroidea desproporcionada de T3, como por un aumento de conversión extratiroidea de T4 a T3. Si bien puede presentarse asociado a cualquier causa de hipertiroidismo, se observa más frecuentemente asociado a enfermedad de Graves y adenoma tiroideo funcionante. El tratamiento en el episodio agudo consiste en la administración oral o endovenosa de clo-

ruo de potasio. La administración de potasio en exceso puede dar lugar a hiperpotasemia de rebote. En un reporte de casos de pacientes con parálisis periódica hipopotasémica tirotóxica, la administración de potasio a una velocidad de 10 mEq/hora dio lugar a hiperpotasemia ( $>5,5\text{mEq/L}$ ) en el 40% de los pacientes, presentando la mitad de ellos cambios electrocardiográficos<sup>7</sup>. Además, cuando existe la sospecha de tirotoxicosis, el potasio no debe administrarse en soluciones que contengan dextrosa, ya que estos pacientes tienen una respuesta exagerada de liberación de insulina ante los carbohidratos. La prevención de los episodios consiste en la restauración del eutiroidismo y la administración de un betabloqueante adrenérgico<sup>8</sup>. Los betabloqueantes pueden reducir al mínimo el número y la severidad de los ataques. Deben utilizarse los no selectivos, ya que los bloqueantes beta 1-selectivos son ineficaces para inhibir completamente los receptores de adrenalina. La parálisis periódica tirotóxica debe considerarse en el diagnóstico diferencial de todos los episodios agudos de parálisis motora en pacientes jóvenes, siendo necesaria la determinación de los niveles plasmáticos de potasio y hormonas tiroideas para arribar al diagnóstico. El diagnóstico temprano es importante para poder establecer el tratamiento anti-tiroideo y evitar nuevos episodios.

**Conclusión:** la parálisis periódica hipopotasémica tirotóxica es un cuadro raro pero de extrema gravedad. El reconocimiento de esta entidad es muy importante ya que la restauración del eutiroidismo previene la recidiva de los episodios.

#### Bibliografía

1. Pompeo A, Nepa A, Maddestra M, et al. Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis: An overlooked pathology in Western countries. *Eur J Intern Med* 2007; 18:380.
2. Ober KP. Thyrotoxic periodic paralysis in the United States. Report of 7 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71:109.
3. Ko GT, Chow CC, Yeung VT, et al. Thyrotoxic periodic paralysis in a Chinese population. *QJM* 1996; 89:463.
4. Chan A, Shinde R, Chow CC, et al. In vivo and in vitro sodium pump activity in subjects with thyrotoxic periodic paralysis. *BMJ* 1991; 303:1096.
5. Hsieh MJ, Lyu RK, Chang WN, et al. Hypokalemic thyrotoxic periodic paralysis: clinical characteristics and predictors of recurrent paralytic attacks. *Eur J Neurol* 2008; 15:559.
6. Pothiwala P, Levine SN. Analytic review: thyrotoxic periodic paralysis: a review. *J Intensive Care Med* 2010; 25:71.
7. Shiang JC, Cheng CJ, Tsai MK, et al. Therapeutic analysis in Chinese patients with thyrotoxic periodic paralysis over 6 years. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:911.
8. Yeung RT, Tse TF. Thyrotoxic periodic paralysis. Effect of propranolol. *Am J Med* 1974; 57:584.

# Pirámide de Lalouette o tercer lóbulo en patología quirúrgica de la glándula tiroides\*

Vanesa V. Verdún  
Residente de Cirugía General. Hospital "Alejandro Gutiérrez".  
Venado Tuerto, Santa Fe

Glánd Tir Paratir 2011; (20): 27-30

## Resumen

La pirámide de Lalouette (PL) representa la porción más distal del conducto tirogloso y puede ser asiento de patología benigna o maligna. El objetivo de este trabajo es describir las características anatómicas de la PL para considerar su presencia durante la cirugía a los fines de evitar el tratamiento incompleto de ciertas patologías tiroideas.

**Palabras claves:** pirámide de Lalouette, patología, tratamiento.

## Summary

LALOUETTE'S PYRAMID OR THE THIRD LOBE IN THE SURGICAL PATHOLOGY OF THE THYROID GLAND

Lalouette's pyramid (LP) represents the most distal portion of thyroglossal duct and may be site of benign or malignant pathology. The aim of this paper was to describe the anatomical features of LP, to take into account its presence during thyroid surgery, to avoid incomplete treatments of pathologies of this gland.

**Key Words:** Lalouette's pyramid, pathology, treatment.

## Embriología

La glándula tiroides es la primera estructura glandular que aparece en el embrión durante la tercera semana de gestación como una saliente en el piso del intestino anterior. El divertículo tiroideo es un saco endodérmico que sobresale entre el primer par de bolsas faríngeas. La tiroides se desarrolla a partir de tres esbozos: el primordio mediano del piso faríngeo y el par de primordios laterales provenientes de las cuartas bolsas faríngeas.

El primordio mediano, que se origina como una evaginación, está unido a la faringe por medio del conducto tirogloso; éste es una conexión hueca entre la tiroides primitiva y el agujero ciego de la lengua. Este conducto se convierte en un tallo sólido y se atrofia entre la sexta y novena semana.

Si persiste, pueden formarse quistes, fístu-

las o tejido tiroideo ectópico. El extremo distal cuando persiste, a nivel del istmo tiroideo, se convierte en lóbulo piramidal. La persistencia del conducto tirogloso distal o "tercer lóbulo" es considerada para algunos autores como una alteración en el desarrollo embriológico<sup>1-3</sup>.

## Anatomía quirúrgica

La glándula tiroidea presenta una disposición semilunar de concavidad dorsal; rodea a la tráquea y en parte al esófago. Se distinguen en ella tres porciones; una medioventral, estrecha, istmo glandular (*isthmus thyroideae*) que a modo de un puente une las dos porciones laterales más voluminosas, lóbulos tiroideos (*lobus thyroideae*) derecho e izquierdo.

Del istmo se desprende en dirección ascendente una prolongación glandular, de altura variable, situada frecuentemente a la



izquierda de la línea media, citada por Eustaquio<sup>4</sup>, Bidloo<sup>5</sup> y Morgagni<sup>6</sup>. Esta prolongación fue minuciosamente descrita en 1743 por Lalouette<sup>7</sup> quien la denominó "pirámide", por lo que se la conoce actualmente como lóbulo piramidal, pirámide de Lalouette (PL) o tercer lóbulo. Representa la porción más inferior del conducto tirogloso, siendo muy variable su for-

ma; triangular, cilíndrica, acintada, ovalada o elíptica (Figuras 1 a 4); de tamaño, corta o larga pudiendo llegar hasta el hioides y a veces hasta el foramen ciego; su situación es habitualmente hacia la izquierda con dirección vertical u oblicua. Generalmente es única, aunque puede faltar o también ser doble, sobre todo cuando hay agenesia del istmo<sup>8</sup>.



Figura 1. Pirámide acintada



Figura 2. Pirámide cilíndrica

### Irrigación

La vascularización de la glándula procede de cuatro arterias principales, dos superiores y dos inferiores. La arteria tiroidea superior es la primera rama de la arteria carótida externa y nace de ella inmediatamente por encima de la bifurcación de la carótida común. La arteria tiroidea superior se dirige medialmente hacia la superficie del músculo constrictor inferior de la faringe

y penetra en el polo superior tiroideo por su vértice. Discurre medialmente con la rama externa del nervio laríngeo superior. En su trayecto emite dos colaterales, la arteria esternocleidomastoidea y la laríngea superior. Se divide en tres ramas, interna, externa y posterior. Sus ramas internas anastomosadas con las contralaterales, irrigan istmo y lóbulo piramidal y dan origen a la arteria laríngea inferior<sup>1,2,9</sup>.



Figura 3. Pirámide triangular



Figura 4. Pirámide elíptica

## Linfáticos

La glándula y las estructuras vecinas presentan una rica vascularización linfática. Esta relación linfática es de suma importancia al plantearse el tratamiento quirúrgico. Dentro de la glándula existen canales linfáticos, inmediatamente por debajo de la cápsula, que comunican ambos lóbulos. Este drenaje conecta las estructuras de la región tiroidea con los ganglios linfáticos regionales. Los ganglios que drenan la PL son los pretraqueales y el délfico<sup>10</sup>.

## Epidemiología

La PL se encuentra en el 40, 60 % de los pacientes según diferentes estudios<sup>1,2</sup>.

Puede ser asiento de diversas patologías: hipertrofias difusas, nodulares, procesos infla-

matorios, anomalías congénitas y tumores benignos y malignos.

La PL es el reparo anatómico más práctico en el caso de existir un conducto o tracto tirogloso de His, en el cual también pueden presentarse lesiones (tejido tiroideo ectópico, quistes).

## Presencia de la PL en diferentes patologías

### 1. Tiroidectomías por cáncer de tiroides

El principio básico para el tratamiento del cáncer de tiroides bien diferenciado es la resección quirúrgica de toda la glándula. Para lograrlo es necesario ser minucioso y tener en cuenta la posibilidad de que esté presente la PL. Si esto sucede, se debe resecar totalmente, sabiendo que puede prolongarse en forma de cordón hasta el hueso hioides (Figura 5).

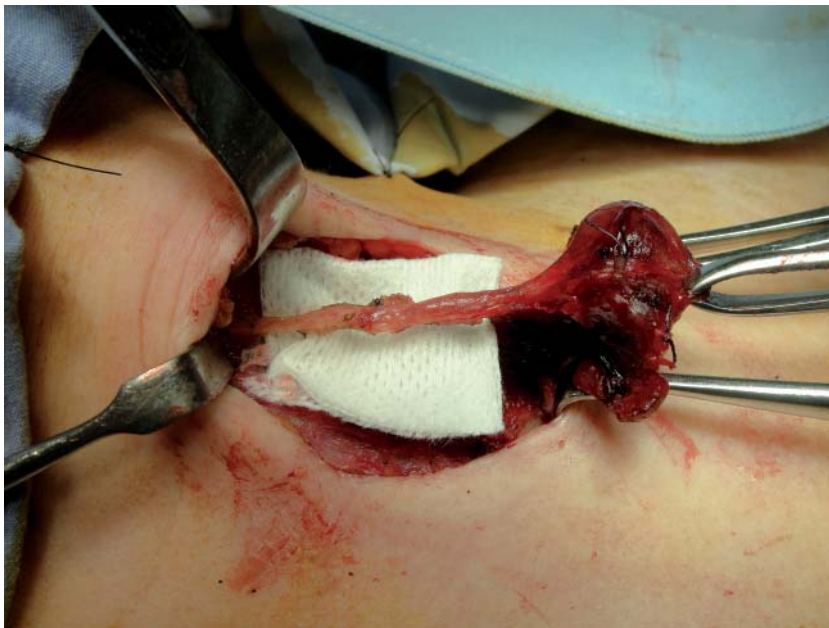


Figura 5. PL con lesión nodular que llega hasta el hioides

Si el lóbulo piramidal no se identifica y no se reseca, en los estudios con I<sup>131</sup> o en los tratamientos con dosis ablativas, puede haber captación.

La exploración centellográfica postdosis de radioyodo frecuentemente muestra la presencia de tejido tiroideo residual cervical y también permite descartar o confirmar compromiso sistémico de un cáncer diferenciado de tiroides. Es frecuente visualizar un remanente del lóbulo piramidal postdosis ablativa. Habitualmente corresponde al extremo craneal o a la totalidad del

lóbulo piramidal, y no debe ser confundido con una permanencia tumoral<sup>11,12</sup>.

### 2. Tiroidectomías por patología benigna

En todas las opciones quirúrgicas (tiroidectomía total, subtotal o lobectomía) siempre se extirpa la PL con el resto de la pieza.

En las tiroiditis y en las hiperplasias de la glándula tiroides es cuando se encuentra más gruesa e irrigada.

En la enfermedad de Graves es muy importante su resección total, ya que un pequeño re-

manente de tejido puede ser causa de fracaso del tratamiento por su potencial hiperplásico<sup>13</sup>.

### 3. Patología propia de la pirámide

En el recorrido embriológico de la glándula (tracto tirogloso) se encuentra el quiste tirogloso. Es una patología congénita benigna, frecuentemente hallada en niños y jóvenes. Tiene baja posibilidad de malignizarse. Generalmente en estos casos es un carcinoma papilar.

### Experiencia durante la rotación en un Centro de Tiroides de febrero a octubre de 2011

Se operaron 32 pacientes en los cuales intervine como ayudante en 26 Tiroidectomías Totales y 6 Hemitiroidectomías. Durante las mismas se encontraron 16 PL (50%), que fueron reseca- das. Estos hallazgos son coincidentes con lo reportado en otros centros<sup>1, 2</sup>.

### Conclusión

La PL representa la porción más distal del conducto tirogloso y puede ser asiento de patología benigna o maligna. En las tiroidectomías por lesiones benignas o por cáncer, el no extirparla hace a este procedimiento incompleto.

En el 50% de los pacientes tiroidectomizados durante mi rotación se observó y reseco la PL.

### Agradecimientos:

Fotos de archivo del Centro Tiroides "Dr. José Luis Novelli". Rosario, Argentina.

### Bibliografía

1. Moore KL. The Developing Human: Clinically Oriented Embriology (2<sup>nd</sup> ed). Philadelphia; Saunders, 1977.
2. Black S. Thyroid Diseases. En: Nyhus, Fischer y Baker (eds) Mastery of Surgery (3<sup>th</sup> ed) Vol I-II. Boston; Little, Brown & Co, 1997. Chapter 23, Pp 210-1.
3. Sadler TW (editor). Langmann's Medical Embriology (11<sup>th</sup> ed) Baltimore; Lippincott Williams & Wilkins, 2010. Chapter 16, Pp 267-82.
4. Eustachi B (1520-1574). Ilustraciones en placas de cobre. Disponible en: <http://www.historiadelamedicina.org/pdfs/eustachio.pdf>
5. Bidloo G (1649-1713). Anatomia humani corpora. Amsterdam, 1685.
6. Morgagni GB (1682-1771). Epistolae anatomicae. Disponible en: <http://www.historiadelamedicina.org/morgagni.html>.
7. Lalouette de Vernicourt P (1711-1792). De la glándula thyroidea. París, 1743.
8. Pombo Arias M, Argemi Renon J, Audí Parera L, Borrajo Guadarrama E. Tratado de endocrinología pediátrica (2<sup>a</sup> ed). Madrid; Díaz de Santo, 1997. P 510.
9. Loré J, Medina JE. Atlas de cirugía de cabeza y cuello (4<sup>a</sup> ed). Buenos Aires; Panamericana, 2007. Cap.18, Pp 897-909, 932-5.
10. Califano L, Adam R. Embriología y anatomía quirúrgica de las glándulas tiroides y paratiroides. En: Novelli, Piazza y Sánchez (eds.) Patología Quirúrgica de la Glándula Tiroides. Rosario; UNR Editora, 1997. Cap. 1, Pp 19-30.
11. Pascual Palmieri N, Novelli JL. Falsos positivos del rastreo corporal total con I<sup>131</sup> en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides. Revista digital FASEN. Año 6(7): 5, 2010. Disponible en: <http://www.fasen.org.ar/revistadigital/a6-n7/RD-7.pdf>
12. Pruzzo R, Amaral H, Morales B, et al. Frecuente visualización de remanente del lóbulo piramidal en rastreo sistémico de cáncer de tiroides. Alasbimn J Year 12(46), 2009. Disponible en: [http://www.alasbimnjournal.cl/alasbimn/index.php?option=com\\_content&task=view&id=764&Itemid=232](http://www.alasbimnjournal.cl/alasbimn/index.php?option=com_content&task=view&id=764&Itemid=232). (Consultado el 8 de diciembre de 2011).
13. Becker DV. Choice of therapy for Graves' hyperthyroidism. N Engl J Med 311: 464-6, 1984.
14. Hanks JB, Salomone LJ. Tiroides. En: Townsend, Beauchamp, Evers and Mattox (eds.) Sabiston. Tratado de cirugía: fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna (18<sup>a</sup> ed.). Barcelona: Elsevier. 2009, Cap. 16, Pp 917-54.
15. Jean ME, Termuhlen PM, Grau AM. Cáncer de tiroides. En: Oncología quirúrgica (3<sup>a</sup> ed.). Madrid; Marbán, 2005. Cap. 16, Pp 370-88.

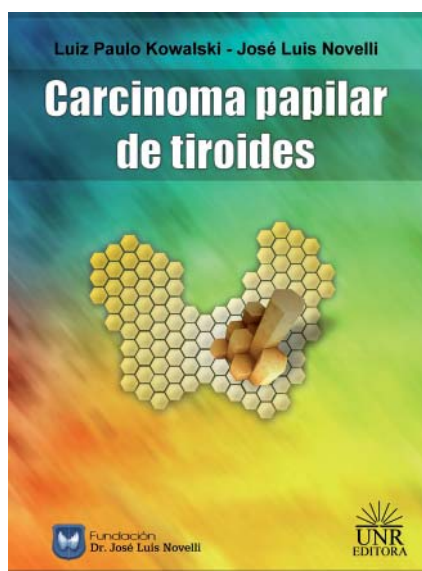


## Comentario sobre el libro “Carcinoma Papilar de Tiroides”, un texto de referencia

Gabriela Brenta

Servicio de Endocrinología y Metabolismo, U. A. Dr. César Milstein  
Miembro del Depto. de Tiroides de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo  
Miembro de Comisión Directiva de SLAT

Glánd Tir Paratir 2011; (20): 31-36



El libro “Carcinoma Papilar de Tiroides” de UNR Editora reúne el esfuerzo de especialistas en el área del cáncer papilar de tiroides (CPT) a lo largo y a lo ancho de todo el mundo. Expertos de Europa, Estados Unidos, Oceanía y Latinoamérica se han congregado para dar su valiosa opinión sobre el tema, abordándolo desde distintos puntos de vista y comentando sus experiencias personales. El texto abarca la mirada del clínico endocrinólogo desde que recibe al paciente con su nódulo tiroideo y descubre que se trata de un CPT hasta que lo vuelve a recibir ya operado para su seguimiento. Sin embargo, todas las áreas que convergen en el tratamiento de este tipo de pacientes, como Diagnóstico por Imágenes, Laboratorio, Gené-

tica, Anatomía Patológica y Medicina Nuclear participan en este libro, junto con Clínica y Cirugía, aportando los adelantos más recientes. Justamente, lo que se destaca de su lectura es que no es posible tratar este tipo de pacientes sin una colaboración mutua entre especialistas. Esta patología requiere un idioma en común que sólo lo pueden hablar los que conocen todas las áreas pertinentes. Es justamente en esto donde la labor de los editores José Luis Novelli (Argentina) y Luis Paulo Kowalski (Brasil) se destaca. Ellos tuvieron presente la famosa frase “la unión hace la fuerza” y supieron a quién convocar para la redacción de cada capítulo de manera tal que este libro se transforme en un texto de cabecera para los que ya están formados y para los que aún se hallan en formación.

Haré a continuación un repaso de los distintos capítulos, respetando su orden de aparición, para que el futuro lector pueda tener una pequeña muestra del contenido, a fin de poder abocarse posteriormente de lleno al área que más le interesa.

En los primeros capítulos se discute la patogénesis molecular del CPT haciendo hincapié en las mutaciones más características, entre ellas, el rearrreglo RET/PTC y las alteraciones del gen BRAF, de gran valor pronóstico. Se introducen conceptos epidemiológicos tales como el aumento en la incidencia de CPT a nivel mundial, barajándose diversas posibles explicaciones para dicho fenómeno. Entre ellas, la exposición a determinados factores alimentarios, el yodo, la obesidad y la radiación, aunque también se contempla el mayor acceso a estudios de diagnóstico por imagen en donde, incidentalmente, se encuentran nódulos tiroi-

deos en sus etapas más tempranas. Esto quizás explicaría por qué a pesar del aumento de frecuencia de CPT, la mortalidad asociada con dicho tumor no ha aumentado. Continuando con la epidemiología del CPT, los Dres. Soto Díaz y Pérez Pacheco de Chile plantean, sin embargo, que el fenómeno del "incidentaloma" *per se* no explicaría el aumento creciente en la incidencia de CPT y comentan sobre un estudio que se ha iniciado en el NIH para intentar responder estos interrogantes.

Posteriormente, un grupo de prestigiosos cirujanos norteamericanos plantean cuáles deberían ser los requisitos en el entrenamiento de un cirujano de tiroides. Realmente es un placer leer este capítulo en donde se va relatando paso a paso cuál es la formación ideal requerida para el cirujano. Queda más que claro que el trabajo debe ser multidisciplinario y que el cirujano en formación debe conocer las otras áreas relacionadas con el CPT. Se recalca la necesidad de conocer a fondo las técnicas quirúrgicas, ya que sólo los cirujanos de "alto volumen" con más de 100 cirugías tiroideas son los que pueden ofrecerle al paciente una oportunidad de erradicar la enfermedad sin complicaciones innecesarias.

En el capítulo sobre presentación clínica del CPT, los Dres. A. Sánchez y D. Bruera recalcan la importancia de la palpación de cuello y el interrogatorio sobre antecedentes personales y familiares, destacando nuevamente la avalancha de incidentalomas detectados en estudios por imágenes por otras patologías.

En esta primera parte del libro se incluye un capítulo en donde el Dr. Niepomnyszczce da la primicia acerca de una asociación que no resulta familiar en un principio, pero que luego de que se reflexiona, resulta totalmente lógica. Me refiero a la relación entre insulino-resistencia y CPT que ha sido ya demostrada por distintos grupos de investigadores a lo ancho del globo terráqueo.

Continúa el libro con la evaluación ecográfica inicial de la tiroides y de la región cervical de pacientes portadores de CPT. Cabe destacar que este capítulo se halla escrito por los que han sido seleccionados para liderar el Simposio "Imágenes tiroideas e intervención" en el marco del XIV Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides a realizarse en Lima

en agosto de este año. Se destaca la utilidad de conocer las características predictoras de malignidad en la ecografía así como la descripción de las imágenes correspondientes a la patología ganglionar. También se menciona que el agregado del dosaje de tiroglobulina en lavado de aguja a la ecografía, como herramienta diagnóstica de adenopatías en el seguimiento de CPT, acrecienta la sensibilidad en el diagnóstico de metástasis.

Los capítulos subsiguientes abordan el estudio citológico y patológico del CPT. Los autores avalan a la citología como el principal elemento diagnóstico en CPT, no siendo superado aún por ningún otro. Comentan además, la alta frecuencia de multifocalidad, presencia de ganglios cervicales homolaterales así como de calcio o cuerpos de psammoma en el tejido analizado del CPT. También, en esta parte del libro se hace un repaso detallado de las distintas variantes anatomopatológicas del CDT, con fotos muy ilustrativas de los distintos tipos. Se hace énfasis en que si bien puede haber cambios en la arquitectura, el citoplasma, el estroma, el tamaño y distribución, lo que todos los CPT tienen en común son "los cambios nucleares". Se plantea la evolución más favorable de ciertos CPT como los de variante folicular *versus* la de células altas y se comenta la asociación de la variante cribiforme-moruliforme a la poliposis familiar de colon así como la afortunadamente escasa presentación de la variante columnar con su pésimo pronóstico.

Un rasgo destacable de este libro es la participación activa de los cirujanos de cabeza y cuello en la redacción del tratamiento quirúrgico inicial. Es el mismo editor, Dr. JL Novelli, quien nos relata las vicisitudes que debe pasar el cirujano en la elección del tratamiento inicial del CPT: ¿"Tiroidectomía total o lobectomía"? El autor comenta su experiencia personal y la de otros con respecto a esta difícil decisión y plantea que si bien la extensión de la tiroidectomía es controversial, la lobectomía quedaría reservada para el CPT menor a 10 mm. En estos casos, la nodulectomía o resección parcial de un lóbulo tiroideo no es lo apropiado. En cambio en casos de pacientes mayores de 40 años, con tumores mayores de 4 cm, con extensión extratiroidea y/o metástasis a distancia, sin lugar a dudas, se opta



por la tiroidectomía total. Por otro lado, se da a conocer la postura de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (SLAT), que aun en los microcarcinomas detectados previo a cirugía tiroidea aconseja la tiroidectomía total. En el capítulo siguiente se comenta que el hallazgo de CPT posterior a la cirugía parcial de tiroides por patología benigna, siempre plantea la duda acerca de una reoperación. Según su autor, se debe clasificar el riesgo del paciente de acuerdo a los resultados de la anatomía patológica, ecografía, edad, sexo, antecedentes personales y familiares del paciente para decidir quién se debe reoperar. También se hace un repaso breve de las recomendaciones de las guías de las distintas sociedades de tiroides, que si bien divergen ligeramente en algunos criterios, coinciden en completar la tiroidectomía en todos los pacientes de alto riesgo. Con respecto al riesgo intraoperatorio y las complicaciones quirúrgicas, se señala que la cirugía de tiroides es un procedimiento que puede complicarse fácilmente de no seguirse los pasos meticulosamente. El posible daño de los nervios laríngeos y el hipoparatiroidismo, así como la obstrucción de la vía aérea superior siempre están latentes. Se aconseja buscar las paratiroides conociendo profundamente sus posibles variantes anatómicas y ante la resección accidental de las mismas, realizar una reimplantación en músculo cervical. En cuanto al polémico tema de la disección central de cuello (DCC), después de leer el capítulo pertinente, aprendemos a distinguir realmente cuáles son las ventajas y desventajas de la DCC profiláctica. Entre las primeras se menciona la posibilidad de estadificar al paciente y disponer de una técnica quirúrgica menos complicada cuando se realiza junto a la tiroidectomía inicial y no *a posteriori*. Entre las desventajas, figura la posible lesión de recurrente, el hipoparatiroidismo o el hecho de sobretratar a pacientes sin adenopatías. Por otro lado, se enfatiza que la DCC estaría justificada, ya sea en forma uni o bilateral, en todos los casos en donde ya se han detectado adenopatías cervicales. También en este capítulo se explica en detalle cuáles son los límites del compartimiento central, que aún hoy es un tema que ofrece muchas dudas entre los mismos cirujanos. Se plantea que si bien el CPT tiene baja mortalidad, tiene

una alta tasa de recurrencia debido a la presencia de metástasis cervicales. Se explica en detalle el drenaje linfático de la tiroides con sus respectivos compartimientos ilustrados en un clásico diagrama. A continuación se describen los distintos tipos de resección de ganglios que incluyen la disección radical de cuello total, modificada, extendida o disección selectiva junto a otras variantes menos populares como el *berry picking*. Se destaca la importancia notable de una ecografía de cuello realizada en el preoperatorio a fin de poder planificar la cirugía y se discute la cirugía en enfermedad ganglionar recurrente alertando sobre el mayor número de complicaciones asociadas y el hecho de que estas disecciones no aseguran curación. Finalmente, la DCC es analizada a la luz de las recomendaciones de las distintas sociedades que se ocupan del CDT, reconociéndose la controversia aún vigente con respecto a su indicación profiláctica.

Todo el tema del tratamiento del CPT con <sup>131</sup>I en dosis ablativas y terapéuticas es analizado en profundidad en los capítulos subsiguientes. Inicialmente, se menciona el valor de la ablación del tejido remanente luego de la tiroidectomía para poder realizar el seguimiento del paciente. La dieta baja en yodo para la preparación a la dosis de <sup>131</sup>I y un nivel de TSH mayor de 30 mU/L son los requisitos fundamentales. En cuanto a la dosis de ablación, se plantea que la dosis ideal está entre 30 y 100 mCi. Para la dosis terapéutica, en cambio, se plantea la posibilidad de darla en forma empírica o mediante un cálculo dosimétrico a fin de evitar excederse de la máxima dosis tolerable de radiación absorbida para la médula ósea (200 rads). En el capítulo de ablación de remanentes tiroideos luego de la administración de TSH recombinante humana (TSH rec), se destacan las tres utilidades de la ablación en cuanto a eliminar tejido tumoral, eliminar tejido normal que facilite el seguimiento y permitir reestadificar, con el barrido corporal post dosis, al paciente. Se recuerda al lector que dicho tratamiento ha sido tradicionalmente realizado con una preparación que incluye la suspensión de la hormona tiroidea hasta lograr hipotiroidismo franco. Sin embargo, dado que la TSH rec también ha sido aceptada para preparar al paciente para la ablación por ser igualmente

efectiva, su uso ha sido propuesto por diversas entidades. En este capítulo también se describe en forma muy clara la literatura que compara la ablación con TSH rec vs la suspensión de hormona tiroidea. Finalmente, se llega a la conclusión que ambos métodos son igualmente efectivos en lograr la ablación, solo que con TSH rec habría menos efectos adversos. Los distintos esquemas con TSH rec son expuestos, incluyendo la administración de 100  $\mu\text{Ci}$  de  $^{131}\text{I}$  posterior a la segunda ampolla de TSH rec, para poder tener una captación en el tercer día y así poder administrar una mayor o menor dosis ablativa de  $^{131}\text{I}$  en función de los restos tiroideos hallados. Nuevamente el tema de la ablación de restos tiroideos es abordado, esta vez por el grupo italiano de la Universidad de Pisa. Los autores dan sus fundamentos para defender la dosis de 30 mCi para la ablación, sobre todo en pacientes de bajo y mediano riesgo. Recalcan que sin embargo, su uso es *off label* en Europa y comentan acerca del estudio "HiLo" que estaría siendo llevado a cabo para evaluar si la dosis de ablación más eficaz es la de 30, 100 o 60 mCi.

A continuación se discuten los factores pronósticos del CPT que son divididos en cuatro tipos, los clínicos en donde se destaca la edad, los anatomopatológicos, los relacionados con el tratamiento (tiroidectomía total vs lobectomía, etc.) y los relacionados con la biología molecular del CPT en donde el gen BRAF tiene un gran peso. Se comenta la gran diversidad de sistemas de estratificación de riesgo existentes, lo cual hace difícil comparar resultados entre los diferentes estudios clínicos. El TNM es el más usado y considera la edad, el tamaño del tumor, las metástasis y la extensión extra-tiroidea. En este capítulo se ofrece una tabla muy completa con los diferentes sistemas de estratificación de riesgo.

Para el seguimiento del CPT, la Dra. A Gagna comienza enfatizando que el seguimiento debe ajustarse a cada paciente en forma individual según sea su riesgo. Da las pautas para definir qué pacientes pertenecen a la categoría de alto y bajo riesgo de acuerdo al estadio en que se encuentran. Pero plantea que esto debe irse reevaluando a lo largo del seguimiento. El mismo se basa en el dosaje de los niveles séricos de tiroglobulina, la ecografía de cuello y

de haber enfermedad persistente, en el rastreo corporal total diagnóstico (RCTDX). Relata cuáles son las limitaciones del dosaje de tiroglobulina y dedica una buena parte del capítulo a explicar cómo resolver la situación de existir interferencia por anticuerpos a tiroglobulina. Los objetivos del seguimiento del CPT son enfocados a obtener la dosis adecuada de levotiroxina y detectar la enfermedad persistente o recurrente. La autora recalca que debido al comportamiento del PTC, el seguimiento debe mantenerse "de por vida". Las tres etapas del seguimiento propuestas por el Dr. E Mazzaferri son aquí explicadas en detalle. En cada una de ellas se plantean interrogantes cuyas posibles soluciones son analizadas a la luz de la literatura actual.

Para el diagnóstico por imágenes en el seguimiento de CPT contamos con la experiencia de calificados especialistas en el tema. Los Dres. N Sánchez y SM Batallés describen cómo la ecografía se ha convertido en el método de primera línea en el seguimiento de estos tumores, incluso antes de que se eleven los niveles de tiroglobulina. Con la ayuda del Doppler se pueden distinguir recidivas tumorales de tejido cicatrizal. Se describen las características sospechosas de metástasis ganglionar que las diferencian de los ganglios linfáticos benignos. Con respecto al uso del PET/TAC se deja en claro que solo está indicado en pacientes con metástasis ocultas a la ecografía, TAC o RNM, con valores elevados de tiroglobulina por encima de 5-10 ng/ml y RCTDX negativo.

Nuevamente, a cargo de los editores del libro, se aborda el tema del tratamiento quirúrgico de las recurrencias locorregionales descubiertas en el seguimiento del CPT, mencionándose los elementos diagnósticos para la recurrencia, tanto en el lecho quirúrgico, como en los ganglios linfáticos del cuello y en los tejidos blandos o del tracto aerodigestivo. Con respecto al tratamiento de las recurrencias se destaca la baja efectividad del  $^{131}\text{I}$  en focos mayores al centímetro vs la cirugía. El vaciamiento cervical modificado lateral, en cuellos no tratados desde el inicio, es el recomendado para erradicar cualquier ganglio palpable o detectado por eco, TAC o RNM. Se comentan, además, otros procedimientos que permiten aumentar la eficacia del tratamiento quirúrgico cuando

la recurrencia capta  $^{131}\text{I}$ , entre ellos, la cirugía radio-guiada con sonda de detección de rayos gamma intraoperatoria. En cambio, para las recurrencias que no captan  $^{131}\text{I}$  el diagnóstico está basado exclusivamente en la ecografía, TAC o RNM. También destacan la eficacia de la ecografía intraoperatoria o del uso de arpón metálico colocado preoperatoriamente con ecografía. Oportunamente pueden ser de utilidad el centellograma con otros radioisótopos como  $^{201}\text{Tl}$  o  $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$  y el PET-TAC con  $^{18}\text{F-DG}$  cuando la tiroglobulina es  $>10$  ng/ml. En estos capítulos se plantean las alternativas de diagnóstico y tratamiento en pacientes con recurrencias locales, destacando el rol de la cirugía y señalándose la difícil decisión que deben encarar los cirujanos en cuanto a la extensión de la resección y la eventual conservación de estructuras. También se brinda un algoritmo de conducta en carcinomas localmente invasivos que es muy claro y sintético.

El uso de la TSH rec en el tratamiento de la enfermedad recurrente o metastásica es discutido *a posteriori* y los Dres. G Paz-Filho y H Graf comentan los casos excepcionales en que, en lugar de la tradicional suspensión de hormona tiroidea, la TSH rec es preferible, aun cuando no haya sido oficialmente aprobado su uso para tal fin.

En cuanto al manejo de los pacientes con tiroglobulina elevada y rastreo corporal total negativo, los Dres. E Faure y D Schwarzstein recuerdan al lector que, para evitar iniciar acciones en vano, siempre se deben tener en cuenta los falsos negativos en RCTDX o los falsos positivos de la tiroglobulina elevada. Los autores sugieren que habiendo descartado macrometástasis pulmonares o metástasis cervicales palpables que no son visualizadas con el RCTDX de baja dosis, una chance con dosis empírica de  $^{131}\text{I}$  es lícita. Un valor de tiroglobulina por encima de 10 ng/ml luego de suspender la levotiroxina y de 5 ng/ml luego de TSH rec, sería el indicado para recurrir a una dosis empírica de  $^{131}\text{I}$ .

Los capítulos finales del libro se abocan a temas específicos, como el crecimiento tumoral en la mujer embarazada. Se recalca que todos los métodos diagnósticos que incluyan radiaciones no pueden ser utilizados para el diagnóstico o tratamiento. Se discute cuál es

el momento ideal para realizar la punción biopsia en nódulos detectados intraembarazo. La indicación de cirugía se reserva únicamente para el segundo trimestre quedando postergada para después del parto en tumores descubiertos posteriormente. También, los autores se refieren a cuánto tiempo debe esperar una mujer que recibió una dosis de  $^{131}\text{I}$  para quedar embarazada, así como cuánto tiempo antes de la dosis debe suspender la lactancia.

En cuanto a niños y adolescentes, contrario a todo lo que se piensa, la Dra. Sonia Iorcansky aclara que el pronóstico no es tan benévolo en la edad temprana, sobre todo en niños menores a 6 años. Con respecto al tratamiento quirúrgico, se sugiere la tiroidectomía total por la tendencia del CPT en la infancia a la rápida diseminación.

En el capítulo sobre controversias en incidentalomas y microcarcinomas el Dr. Álvaro Sanabria de Colombia ofrece una revisión extensa de la literatura referente al tema. El autor plantea el frecuente dilema del hallazgo de tumores tiroideos pequeños en estudios de imágenes realizados para investigar otras patologías. Recalca que los tumores tiroideos hallados por PET-TAC deberían ser siempre biopsiados y propone un novedoso algoritmo. Con respecto a los microcarcinomas se discute su forma de detección, ya sea previa, durante o posterior a la cirugía. También, en coincidencia con los primeros capítulos del libro, aconseja tiroidectomía total en microcarcinomas multicéntricos o con presencia de ganglios cervicales.

En el capítulo sobre terapia génica farmacológica reservada para CPT refractario a otros tratamientos habituales, el Dr. Fabián Pitoia divide dos grandes grupos: los fármacos que actúan sobre rediferenciación celular y los que inhiben la cascada de proliferación intracitoplasmática y la angiogénesis. El éxito con los primeros, entre los cuales se encuentran los retinoides, agonistas PPAR $\gamma$ , inhibidores de la desacetilasa de histonas y de la transcriptasa reversa, aunque parcial, permite vislumbrar la constante búsqueda de nuevas terapéuticas en este campo. Con respecto a los inhibidores de la cascada de proliferación celular, se aclara que su desarrollo se ha basado en el profundo conocimiento de las vías que se hallan activadas en el CPT: B-RAF,

RET y RET/PTC. Algunos de estos fármacos también han sido denominados inhibidores de multikinastas ya que simultáneamente inhiben a los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Las nuevas terapias en CPT refractario también son discutidas por los Dres. Váisman, Mendes Coelho y Pires de Carvalho de Brasil, recordando al lector que aún falta demostrar el verdadero impacto clínico de estos fármacos en la sobrevida de los pacientes.

El impacto de nuevas técnicas como la tiroidectomía mini-invasiva video-asistida, destinada a pacientes cuidadosamente seleccionados, es presentado por el Dr. Novelli. Tiene como principales objetivos minimizar la cicatriz en cuello, visualizar mejor las estructuras anatómicas y a la vez disminuir el dolor postoperatorio. Otros avances científicos que incluyen el análisis de genes mutados a partir del material obtenido en la punción biopsia tiroidea, la espectroscopía y diversas técnicas quirúrgicas como el bisturí armónico, el monitoreo de los nervios laríngeos y la cirugía robótica son discutidos.

El CPT en quiste tirogloso es presentado como una patología sumamente infrecuente que puede pasar desapercibida. La cirugía de Sistrunk es la recomendada en estos tumores. La inclusión o no de la tiroidectomía de rutina dependerá de la preferencia del grupo tratante, ya que no hay un consenso al respecto debido al bajo número de casos.

El Dr. Postigo Díaz relata a continuación su interesante experiencia con la "Clínica de Día" en Perú. La Clínica de Día reúne el concepto de un tratamiento quirúrgico sin necesidad de internación. Las ventajas y desventajas con este método son discutidas. Otro capítulo que

roza la ciencia ficción, es el de cirugía robótica. La experiencia inicial en CPT con el sistema Da Vinci ofrece algunas ventajas pero no tantas como para reemplazar hoy por hoy al cirujano de carne y hueso.

Los dos últimos capítulos se dedican a analizar la frecuente asociación de CPT con otras patologías y los infrecuentes casos de CPT en donde, a pesar de la diseminación linfática de este tumor, se detectan metástasis cerebrales. Se plantea que la tiroiditis linfocitaria no guarda un mejor pronóstico como habría sido propuesto y que por otro lado, la presencia de autoanticuerpos tiroideos puede ser un elemento diagnóstico útil en el seguimiento de los pacientes con CPT. La controversia acerca del comportamiento más agresivo del CPT en la enfermedad de Graves-Basedow es aquí discutida y se describe el inusual caso de una paciente con metástasis cerebrales por un tumor con mutaciones activantes del receptor de TSH más una enfermedad de Graves-Basedow concomitante.

Este libro es la obra de distintos especialistas que convergen en un tema: el CPT. Cada capítulo está relacionado con el que le sigue, tal como una pieza de rompecabezas que, cuidadosamente ensamblada, nos permite ver el cuadro final. De la misma forma, luego de la lectura de todo el texto, nos queda un panorama completo y la tranquilidad de saber a dónde recurrir cuando nuestro paciente con CPT ofrece dudas.

Después de leer este libro nos queda una mirada amplia del CPT que va más allá de la Endocrinología. Aquel que lo lea, se va a encontrar con un arsenal bien provisto al cual recurrir cada vez que se encuentre frente a un paciente con CPT.



## Instrucciones para autores

La revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides" publica (en español, portugués o inglés) trabajos originales, artículos de revisión, reportes de casos clínicos y cartas al editor, relacionados con los aspectos clínicos, epidemiológicos y básicos afín con las glándulas tiroides y paratiroides y patologías asociadas.

Los manuscritos deben prepararse de acuerdo a los Requerimientos Uniformes para el Envío de Manuscritos a Revistas Biomédicas desarrollados por el Comité Internacional de Editores de Revista Médicas (N Engl J Med 1997; 336:309-315).

El envío del manuscrito implica que éste es un trabajo que no ha sido publicado (excepto en forma de resumen) y que no será enviado a ninguna otra revista. Los manuscritos aceptados serán propiedad de la revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides" y no podrán ser publicados (ni completos, ni parcialmente) en ninguna otra parte sin consentimiento escrito del editor.

Los artículos son sometidos a revisión de árbitros experimentados anónimos. Los manuscritos originales recibidos no serán devueltos. El autor principal debe guardar una copia completa.

Los manuscritos inadecuadamente preparados serán regresados al autor sin revisión.

### Preparación de manuscritos

- Envíe dos copias completas escritas a doble espacio con márgenes de 2.5 cm en papel tamaño carta (21.5 x 28 cm). El texto también deberá ser enviado en formato electrónico a:

novelli@novelli.com.ar.

- Presente el manuscrito iniciando cada componente en una página separada:

(1) Página del título,

(2) Resúmenes,

(3) Texto del artículo (Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones),

(4) Referencias,

(5) Cuadros,

(6) Leyenda de las figuras.

- Anexe fotocopia a página completa de cada una de las figuras al final de cada manuscrito.

- Ponga el número de página en la esquina superior derecha de cada página.

- Cite referencias, cuadros y figuras consecutivamente y conforme aparezcan en el texto.

- Carta del Primer autor de transferencia de derechos a la Revista. También deberá confirmar que tienen el permiso escrito de todas las personas a las que se ofrezca reconocimiento y sean mencionadas en el artículo.

#### 1) Página de Título

- Título. Límite: 120 caracteres. No utilizar abreviaturas.

- Título corto (para cornisa). Límite: 45 caracteres.

- Autores. Incluya los primeros nombres de todos los autores, así como el nombre y la localización

del departamento o institución donde se efectuó el trabajo.

- Abreviaturas. Ponga en orden alfabético las abreviaturas no convencionales utilizadas en el manuscrito.

- Correspondencia. Incluya dirección, teléfono, número de fax y correo electrónico del autor responsable.

#### 2) Resúmenes

- Límite: 200 palabras. Organícelo de acuerdo a: antecedentes, métodos, resultados y conclusiones. Al elaborar el resumen, no utilice abreviaturas ni cite referencias.

- En español e inglés (Incluir título del artículo en inglés).

- Palabras clave: en español e inglés.

#### 3) Texto

- Describa las guías éticas seguidas para los estudios realizados en humanos o animales. Cite la aprobación de los comités institucionales de investigación y ética.

- Describa los métodos estadísticos utilizados.

- Identifique drogas y químicos utilizados por su nombre genérico.

#### 4) Referencias

- Cite las referencias de acuerdo al orden de aparición en el texto, utilizando números arábigos entre paréntesis.

- Las comunicaciones personales y datos aún no publicados, cítelos directamente en el texto. No los numere ni los incluya en la lista de referencias.

- Las abreviaturas de las publicaciones deben ser las oficiales y estar de acuerdo a las utilizadas en el Index Medicus.

- Artículo (ponga todos los autores), ejemplo:

Gramática L, Martinessi M, Verasay G, Bono D, Mercado Luna A.: "Tratamiento quirúrgico del Hipertiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica" Rev Argent Cirug, 2002; 82(5-6): 241-247.

- Libro, ejemplo:

Novelli JL, Piazza MV, Sánchez A: "Patología Quirúrgica de la Glándula Tiroides". Rosario, UNR Editora, 1997.

- Artículo en libro, ejemplo:

Tavares M: "Carcinoma paratiroideo". En: Novelli JL, Sánchez A eds. Paratiroides. Rosario; UNR Editora, 2000:147-150.

#### 5) Cuadros

- A doble espacio, cada uno en hoja separada.

- Numerarlos de acuerdo a su orden de aparición en el texto.

- El número y título del cuadro aparecen arriba del mismo y las notas explicatorias abajo de éste.

#### 6) Leyendas de las figuras

- A doble espacio y numeradas de acuerdo a su orden de aparición.



- Provea suficiente información para permitir la interpretación de la figura sin necesidad de referirse al texto.

**7) Figuras**

- Envíe tres juegos de fotografías de alta calidad o generadas en impresora láser, cada juego en sobre separado. Deben tener dimensiones adecuadas para su publicación (tamaño postal). Idealmente, las fotografías deberán ser enviadas en impresión en color.

- Anexe un juego de fotocopias de las figuras con cada copia del manuscrito.

- Identifique cada figura en el apellido del primer autor, número de la figura y flecha indicando la par-

te superior. Escriba estos datos sobre etiquetas autoadhesivas y péguelas después en la parte posterior de cada figura.

- Las fotografías en las que aparecen pacientes identificables deberán acompañarse de permiso escrito para publicación otorgado por el paciente. De no ser posible contar con este permiso, una parte del rostro de los pacientes deberá ser tapada sobre la fotografía.

- En el caso de que las figuras estén procesadas en archivo electrónico deberán incluirse en un disco distinto al que incluye el texto. Las imágenes deberán estar digitalizadas en formato JPG (JPEG), sin compresión y en resolución mayor o igual a 150 ppp.

- Dirija los manuscritos a:

Dr. José Luis Novelli  
Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli"  
Av. Pellegrini 1085  
2000 Rosario - Argentina

- Transferencia de Derechos de Autor

Título del artículo: . . . . .

Autor(es): . . . . .  
. . . . .  
. . . . .

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado es trabajo original y que no ha sido previamente publicado. También manifiestan que, en caso de ser aceptado para publicación en la revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides", los derechos de autor serán transferidos al editor de la misma.

. . . . .  
. . . . .  
. . . . .

Nombre y firma de todos los autores



GLÁNDULAS TIROIDES Y PARATIROIDES  
Órgano de Difusión del Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli"

---

Procesado gráfico integral

**UNR EDITORA**

EDITORIAL DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

SECRETARÍA DE EXTENSIÓN UNIVERSITARIA

Urquiza 2050 - (S2000 AOB) Rosario - República Argentina

[www.unreditora.unr.edu.ar](http://www.unreditora.unr.edu.ar) - [editora@sede.unr.edu.ar](mailto:editora@sede.unr.edu.ar)

Edición de 300 ejemplares

Diciembre 2011

*Ficha de suscripción a la revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides"*

---

Apellido y Nombres:

---

Especialidad:

---

Título académico o cargo:

---

Dirección:

---

Teléfono:

---

e-mail:

---

Enviar datos al Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli" - Avda. Pellegrini 1085 - (2000) Rosario - Argentina,  
website: [www.novelli.com.ar](http://www.novelli.com.ar) / e-mail: [novelli@novelli.com.ar](mailto:novelli@novelli.com.ar)

---

*Ficha de suscripción a la revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides"*

---

Apellido y Nombres:

---

Especialidad:

---

Título académico o cargo:

---

Dirección:

---

Teléfono:

---

e-mail:

---

Enviar datos al Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli" - Avda. Pellegrini 1085 - (2000) Rosario - Argentina,  
website: [www.novelli.com.ar](http://www.novelli.com.ar) / e-mail: [novelli@novelli.com.ar](mailto:novelli@novelli.com.ar)

---

*Ficha de suscripción a la revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides"*

---

Apellido y Nombres:

---

Especialidad:

---

Título académico o cargo:

---

Dirección:

---

Teléfono:

---

e-mail:

---

Enviar datos al Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli" - Avda. Pellegrini 1085 - (2000) Rosario - Argentina,  
website: [www.novelli.com.ar](http://www.novelli.com.ar) / e-mail: [novelli@novelli.com.ar](mailto:novelli@novelli.com.ar)

---

