



UNIVERSIDAD DEL AZUAY

INSTITUTO DEL CANCER SOLCA - CUENCA

FACULTAD DE MEDICINA

POSTGRADO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

**GALECTINA-3 MEDIANTE TÉCNICA
CITOLÓGICA DE BASE LÍQUIDA EN EL ESTUDIO
DEL NÓDULO TIROIDEO COMPARADA CON
HISTOPATOLOGÍA POSTQUIRÚRGICA. SOLCA-
CUENCA. AÑO 2012.**

AUTOR: DRA. MARIA FERNANDA ASTUDILLO BRAVO

TUTORES: DR. JORGE UGALDE

DR. JUAN CAÑIZARES

ASESOR: DR. FRAY MARTINEZ

CUENCA ECUADOR

2013

A mi amada familia

Esta tesis ha sido realizada gracias a la concesión y al apoyo del Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca

Deseo expresar mi **AGRADECIMIENTO** a las siguientes personas, puesto que sin su colaboración no hubiera sido posible realizar la misma:

Dr Jorge Ugalde Puyol, por ser el promotor de este trabajo investigativo, por sus enseñanzas y su continuo apoyo.

Dr Juan Cañizares, porque más que un maestro ha sido un gran amigo que ha sabido mediante su experta dirección guiarme en la realización de este trabajo.

A todo el departamento de Anatomía Patológica, por la gran calidad humana, los valores y los principios que he encontrado en cada una de las personas que trabajan en el mismo.

INDICE DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
RESUMEN	v
ABSTRACT	vi
I.INTRODUCCION	2
II. JUSTIFICACION.....	5
III. MARCO TEORICO.....	7
IV. HIPOTESIS.....	16
V. OBJETIVOS.....	18
VI. DISEÑO METODOLOGICO.....	20
VII. METODOS, TECNICAS E INSTRUMENTOS.....	23
VIII. RESULTADOS	29
IX. DISCUSION.....	33
X. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	36
XI. ANEXOS	38
XII. BIBLIOGRAFIA.....	41

RESUMEN

La patología tiroidea es frecuente principalmente en mujeres, la incidencia de cáncer de la glándula es mayor en hombres. El diagnóstico de malignidad mediante citología tiene una sensibilidad y especificidad limitada; con PAAF e inmunohistoquímica (Galectina-3) se ha reportado incremento de las mismas.

Se estudió 82 muestras con Galectina-3 en citologías de base líquida obtenidas por PAAF de pacientes diagnosticados clínicamente de nódulos tiroideos posteriormente tiroidectomizados. Las piezas extraídas fueron sometidas a histopatología postquirúrgica. Los resultados obtenidos de ambas pruebas fueron contrastados.

La sensibilidad obtenida fue 91.11%, especificidad 67,57%, VPP 77.36%, VPN 86.21%, exactitud diagnóstica de 80,49%.

Se concluyó que la Galectina-3 aumenta la sensibilidad en el diagnóstico de malignidad en el nódulo tiroideo en base a la detección de daño molecular.

PALABRAS CLAVES: tiroides, citología base líquida, Galectina-3

ABSTRACT

Thyroid pathology is mainly frequent in women. The incidence of cancer in this gland is higher in men. The identification of malignancy through cytological diagnosis has limited sensibility and specificity. Increase in the diagnosis has been reported through FNAC and immuno-histochemical analysis (Galectin-3).

Eighty two (82) samples were studied with Galectin-3 in liquid based cytology obtained through FNAC from patients who were clinically diagnosed with thyroid nodules and later had their thyroid gland removed. The excised tissue was submitted to post-surgical histopathology tests. The results obtained in both tests were contrasted.

We were able to obtain 91.11% sensibility, 67.57 % specificity, 77.36% PPV, 86.21% NPV, 80.49% exactness in diagnosis.

We concluded that Galectin-3 increases the sensitivity during the diagnosis of malignancy in the thyroid nodule based on the detection of molecular damage.

KEY WORDS: thyroid, liquid based cytology, Galectin-3.




Translated by,
Diana Lee Rodas

ABSTRACT

I.INTRODUCCION

La patología de la glándula tiroides es un problema de salud muy frecuente; aproximadamente el 11% de la población general presenta algún tipo de alteración, ya sea neoplásica, inflamatoria, o relacionada con su función endocrina⁷. Más del 90% de los nódulos tiroideos son benignos. La prevalencia de cáncer en nódulos tiroideos varía según las series y criterios empleados para la indicación quirúrgica, y oscila entre 5 y 15%, con promedio del 10%.¹ El carcinoma de tiroides representa el 1.3% y 2.4 % de la totalidad de las neoplasias malignas entre hombres y mujeres, respectivamente (relación mujer/ hombre de 3.5:1).¹

Se ha observado un aumento de incidencia de estas neoplasias en la mayor parte del mundo. En el Ecuador, según el Registro Nacional de Tumores², en el periodo 2000-2002, el cáncer de glándula tiroides se ubica en los varones en el puesto decimo noveno mientras que en las mujeres ocupa el quinto. En el cantón Cuenca para el periodo 1996-2004, en los varones ocupa el décimo quinto lugar y en las mujeres el quinto lugar, con una tasa cruda de incidencia por 100000 habitantes para el periodo 2001-2004 de 1,7 en los hombres y de 8.5 en las mujeres. Representa el 1.5% de todos los tumores malignos en el hombre y 5.8% en mujeres.² Con mayor frecuencia ocurre desde el segundo o tercer decenio de vida.

Según el tipo histológico, el carcinoma papilar representa el 85%, el folicular 5-15%, el anaplásico el 5%, y el carcinoma medular el 5%.

Clínicamente, el cáncer de tiroides suele presentarse como un nódulo o tumor asintomático, ocasionalmente con adenopatías metastásicas cervicales.

En la actualidad, la citología tiroidea por punción con aspiración con aguja fina (PAAF), se considera el mejor método costo efectivo para distinguir entre nódulo tiroideo maligno y benigno. En centros con experiencia, se han alcanzado cifras de sensibilidad de 65 a 100%, con una especificidad de 70 a 100% para el diagnóstico de malignidad, permitiendo disminuir el número de intervenciones quirúrgicas innecesarias en nódulo tiroideo⁹

Mediante PAAF, las lesiones malignas foliculares bien diferenciadas son difíciles de distinguir de los adenomas, de allí la necesidad de disponer de marcadores adicionales al estudio morfológico para el diagnóstico de las lesiones tiroideas.

Actualmente se ha intentado incrementar el rendimiento de PAAF mediante la aplicación de nuevas técnicas como el uso de citología de base líquida así como el uso de inmunohistoquímica, utilizando marcadores de daño molecular que sugiere un probable potencial maligno, como lo es la Galectina-3, Ck19, HMB1.

La citología de base líquida ha mostrado una significativa mejora de la calidad de las muestras y un aumento de la sensibilidad.¹⁸ Puede ser aplicada a la citología aspirativa con aguja fina, especialmente en aquellos casos en los cuales se requieren de técnicas complementarias de inmunohistoquímica, PCR, citometría de flujo, hibridación in situ, citogenética o genética molecular.¹⁸

Bartolazzi⁴, valoró la expresión de Galectina-3 y CD44 en 1009 lesiones tiroideas (muestras de tejido y bloques celulares) y 226 muestras de PAAF preoperatorias obtenidas por ecografía. Encontró una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y exactitud diagnóstica de este método por coexpresión de los dos marcadores de 88%, 98%, 91% y 97%, respectivamente. La sensibilidad y especificidad de la galectina-3 sola para discriminar lesiones benignas de las malignas fue de 99% y 98% respectivamente, y el valor predictivo positivo y exactitud diagnóstica fueron 92% y 99%.⁴

Por ello nos planteamos la necesidad de realizar un estudio prospectivo a nivel local utilizando Galectina-3 en citologías de base líquida en muestras de patología tiroidea para luego compararla con la histopatología en los casos respectivos.

II. JUSTIFICACION

La PAAF de tiroides ha mejorado el manejo clínico del nódulo tiroideo aunque presenta limitaciones. En el instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca se ha observado que la misma es altamente específica pero poco sensible¹⁴, por lo que se ha intentado incrementar su sensibilidad y especificidad mediante la aplicación de marcadores de daño molecular como la Galectina-3.

El rendimiento de este anticuerpo aún se encuentra en estudio existiendo discrepancias en los resultados obtenidos y aún no se ha probado en el medio local. Debido a que los nódulos tiroideos constituyen un problema de salud importante en la población por su alta incidencia y las posibilidades de malignidad, es necesario discernir con seguridad si es de manejo quirúrgico o requiere control clínico correspondiente.

Por ello, son necesarias nuevas investigaciones para clarificar la utilidad de la Galectina-3 como un marcador fiable de daño molecular, precursora de un futuro comportamiento maligno.

III. MARCO TEORICO

La tiroides comienza a desarrollarse entre la segunda y tercera semanas de la gestación, y completa el desarrollo a la semana once.⁶

Se origina de las células epiteliales en la línea media del piso de la futura faringe. Cuando éste se engrosa, se produce un proceso de evaginación dando lugar a la futura glándula tiroides. Sigue el camino de los grandes vasos y del corazón, y desciende a lo largo del conducto tirogloso.¹

La tiroides primitiva se divide en dos lóbulos antes de situarse delante de la tráquea,¹ descendiendo luego por delante del cartílago tiroides, ubicándose en la parte inferior del mismo.

La glándula está situada en la región anterior del cuello por delante del cartílago cricoides y de la parte superior de la tráquea.⁶

Se compone de dos lóbulos unidos por un istmo. Su peso es de 14 a 18 gramos, dependiendo de factores como sexo, estatura, estado nutricional, y de la ingesta de yodo.⁶

Se encuentra irrigada por las arterias tiroideas superiores e inferiores. Los linfáticos intraglandulares y subcapsulares drenan en los ganglios linfáticos yugulares.⁶

La glándula tiroides está cubierta por una cápsula de tejido conjuntivo fibroso que rodea también a la tráquea y al esófago. Por delante del tiroides se encuentran los músculos infrahioideos los cuales cubren la glándula por completo.

Histológicamente, se compone de folículos llenos de coloide revestidos por células epiteliales cúbicas.⁶ Entre la membrana basal y el epitelio folicular se encuentran las células "C" parafooliculares que producen calcitonina.

Presenta varias patologías que se manifiestan con morfologías variadas. A pesar de la gran cantidad de lesiones, es conveniente considerar dos tipos principales: aquellos que muestran un patrón difuso y las que forman nódulos.

Las lesiones difusas como hiperplasias y tiroiditis comprometen a toda la glándula. Las lesiones nodulares comprenden aquellos trastornos que producen un nódulo clínico, que puede ser benigno y maligno.

El nódulo tiroideo constituye un trastorno muy frecuente en la población general, es una neoformación con diámetro suficiente para ser palpable; puede ser la expresión de patologías que deben ser investigadas.⁷ Aproximadamente la mitad de los nódulos tiroideos son únicos y la otra mitad múltiples.¹

Tomando en cuenta que del 5 al 15% de los nódulos tiroideos, únicos o múltiples, son malignos, la detección de un nódulo tiroideo crea incertidumbre; se debe adoptar una estrategia diagnóstica encaminada a evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias.¹

El nódulo tiroideo presenta una prevalencia muy variable en función del método usado para el diagnóstico; su prevalencia clínica en la población adulta es del 4%, con una incidencia de 100 casos/100.000 habitantes/año. En estudios ecográficos se detecta en el 17% al 25% en varones, y del 20% al 45% en mujeres. En autopsias realizadas se encuentran hasta en un 40%.⁸

La edad promedio de aparición se sitúa entre los 30 y los 50 años con una media de edad de 46,8 años; la prevalencia aumenta con la edad.¹

Los nódulos tiroideos se observan más frecuentemente en personas que viven en áreas geográficas deficientes de yodo, en ellas son más frecuente los carcinomas foliculares.²²

Alrededor del 60% de nódulos tiroideos son de causa no neoplásica. Los más frecuentes son quísticos y nódulos coloides.¹

Existen factores que incrementan el riesgo de que un nódulo sea maligno, estos son: irradiación previa de la cabeza y cuello; un rápido crecimiento; síntomas compresivos o invasivos como disfagia, disfonía, y hemoptisis; sexo masculino; dolor; edad menor de 20 años o mayor de 60 años; historia familiar de cáncer tiroideo o de neoplasia endocrina múltiple.⁹

Los mecanismos para el desarrollo de carcinoma papilar de la tiroides aún no se conocen, pero con frecuencia se relacionan con traslocaciones cromosómicas del protooncogen RET, y por multiplicación celular anormal estimulada por mutaciones en genes tales como K-ras o Braf.¹⁰

El hallazgo de familiares de primer grado con cáncer de tiroides, poliposis familiar (síndrome de Gardner) o neoplasias endocrinas múltiples (MEN 2a y 2b), orientan hacia carcinoma medular y más raramente al papilar. Una historia familiar de bocio o procedencia de una zona endémica es un factor a favor de la benignidad del nódulo.¹ pero en ocasiones se ha observado en bocio, carcinoma incidental.

Se debe tener en cuenta en el examen físico los nódulos mayores de 4 cm; si son fijos a la piel adyacente y al tejido subcutáneo puede indicar invasión al tejido extraglandular, la palpación de ganglios linfáticos aumenta la posibilidad de metástasis concomitantes.

Los nódulos detectados en forma difusa, irregular, y firme, pueden sugerir una tiroiditis crónica, aunque la posibilidad de neoplasia maligna no se puede excluir porque del 14% al 20% presentan una tiroiditis focal o difusa.³ El crecimiento progresivo en semanas o meses es sugestivo de malignidad.¹

Los nódulos tiroideos son más frecuentes en mujeres, pero la probabilidad de malignidad es mayor en varones.¹¹

En el hombre, la probabilidad de que un nódulo tiroideo solitario sea maligno se triplica.¹¹ En edades extremas aumentan las posibilidades de que éste sea un cáncer.¹

La clasificación histológica de los tumores tiroideos según la Organización Mundial para la Salud (OMS) se expone en la tabla 1.

Los tumores epiteliales de la glándula tiroides representan más del 95% de las neoplasias malignas; el más frecuente es el carcinoma papilar (70 - 80%).

Los carcinomas foliculares suponen el 10 al 20%, y los medulares, menos del 10 %.

Tabla No.1 Clasificación Histológica de los tumores tiroideos

Tumores Epiteliales	
Benignos	Adenoma folicular otras Variantes de Adenoma: tóxico, atípico, de células de Hurtle, trabecular, hialinizante
Malignos	Carcinoma folicular Carcinoma Papilar: Variante folicular, células altas, esclerosante difusa, y Carcinoma pobremente diferenciado Carcinoma Medular Carcinoma indiferenciado (anaplásico) Otros
Tumores no Epiteliales	
Linfomas	
Sarcomas	
Hemangiopericitoma	

Fuente: OMS

Para diferenciar un nódulo tiroideo benigno de un maligno, es importante tener en cuenta factores clínico-epidemiológicos así como estudios ecográficos y citopatológicos¹¹.

Los exámenes de laboratorio son esenciales en la evaluación de los pacientes con nódulo tiroideo. Los estudios más comúnmente utilizados incluyen medición de tirotropina (TSH), T4, T3, tiroglobulina, anticuerpos antitiroglobulina, velocidad de eritrosedimentación y calcitonina.⁹

La determinación plasmática de TSH es la prueba bioquímica indicada de forma rutinaria en el estudio del nódulo tiroideo.⁴

Un estudio de cohorte realizado en Estados Unidos con una población de 1500 pacientes sin disfunción tiroidea manifiesta y que fueron evaluados por PAAF y dosificación de niveles séricos de TSH, concluyó que el riesgo de malignidad del nódulo tiroideo se incrementa con niveles de TSH por encima del rango normal; se considera un predictor independiente de malignidad.⁸

Se debe considerar la determinación de calcitonina en los pacientes con alto riesgo de carcinoma medular o neoplasia endocrina múltiple.⁹

Los estudios de medicina nuclear se han convertido en parte importante de la evaluación de los pacientes con nódulo tiroideo.³ Los radioisótopos utilizados con mayor frecuencia son el tecnecio 99 (99mTc) y el yodo 123 (123I).⁹

Aproximadamente, 80% a 85% de los nódulos son 'fríos' en la gammagrafía y 14% a 22% de éstos pueden ser malignos; 5% de los nódulos son 'calientes' y el restante 10% a 15% son indeterminados en la gammagrafía. Se ha sugerido que estos nódulos indeterminados tienen un riesgo mayor de malignidad que aquéllos que son catalogados como 'calientes' los cuales pueden llegar a ser malignos entre el 10% y el 36%.⁹

La tomografía computadorizada (TC) es un examen con alta sensibilidad para detectar nódulos tiroideos, pero tiene un papel muy limitado en su manejo inicial. La TC es útil si el nódulo está presente en los pacientes con tiroides grandes que hacen difícil la palpación, es útil para detectar tejido tiroideo en zonas retrotraqueales y retroclaviculares; ayuda a evaluar la zona mediastinal y las adenopatías cervicales.⁹

La ultrasonografía es el método más útil para la evaluación de los pacientes con nódulo tiroideo; puede detectar nódulos sólidos de 3 a 4 mm y nódulos quísticos de 2 mm de diámetro.⁹

Marquese y colaboradores, investigaron el uso rutinario de la ultrasonografía en el centro de estudios del nódulo tiroideo en Brigham and Women's Hospital, observaron que cambió el manejo clínico en 44% de los pacientes con nódulo tiroideo que fueron remitidos para su estudio.⁹

En las últimas dos décadas, la aspiración con aguja fina (PAAF) se ha convertido en un paso esencial en la evaluación de un nódulo tiroideo.¹⁰ La combinación diagnóstica de PAAF y ecografía tiroidea da una mayor eficacia y sensibilidad¹¹.

Martin en 1930 utilizó la aspiración con aguja de la tiroides por primera vez; y en 1980 ganó aceptación en los Estados Unidos, apoyada por la American Thyroid Association, hasta convertirse en el método de referencia para la evaluación de los pacientes con nódulo tiroideo. Con el mayor uso de la aspiración con aguja fina ha disminuido el número de tiroidectomías, de 89,9% en 1980 a 46,6% en 1993, aumentando el número de patologías malignas en las tiroides extirpadas del 14,7% a 32,9%.⁸

La PAAF disminuye los costos hospitalarios en un 25%, principalmente, por eliminar cirugías innecesarias, limitando el uso de gastos adicionales como los cortes intraoperatorios.

Se necesita estandarizar los reportes citológicos, actualmente se utiliza el Sistema Bethesda para informar los resultados citopatológicos de la glándula tiroides, el mismo recomienda que cada informe de PAAF comience con una categoría diagnóstica general entre ellas están:

1. Muestra no diagnóstica o insatisfactoria
2. Resultado benigno
3. Atipia de significado incierto o lesión folicular de significado incierto
4. Neoplasia folicular o presunta neoplasia folicular
5. Diagnóstico presuntivo de cáncer
6. Resultado maligno .¹⁶

La categoría de maligno (3,4% a 5%) incluye signos inequívocos de un proceso maligno de tipo papilar, medular, pobremente diferenciado, indiferenciado, linfoma o metástasis. La categoría de benigno (60 a 75%) incluye el nódulo hiperplásico coloide y las lesiones inflamatorias como tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis linfocítica subaguda o tiroiditis de De Quervain.¹⁷

Una de las causas más comunes de la lectura de un falso negativo son los nódulos quísticos, especialmente cuando son mayores de 3 cm, porque conllevan a una toma inadecuada de la muestra en el 20% y una lectura falsa negativa de 30%.

Se creía anteriormente que los nódulos quísticos eran benignos, pero se considera que se pueden encontrar lesiones cancerosas con una tasa de 23% a 33%; por lo tanto deben, ser considerados con el mismo potencial de desarrollar cáncer que una lesión sólida.⁹

La citología sospechosa se caracteriza por gran celularidad, no permitiendo distinguir entre adenoma y un carcinoma folicular bien diferenciado.³

La PAAF presenta limitaciones sobre todo en relación a nódulos tiroideos de estirpe folicular, además, se ha descrito que hasta un 25 % de casos con reporte citológico de Hiperplasia multinodular coloidea, enfermedad de Graves o tiroiditis, resultaron por histopatología como carcinomas papilares.¹¹

Los tumores foliculares son diagnosticados en distintos centros por PAAF como indeterminados, no concluyentes, proliferaciones foliculares, estirpe folicular o neoplasia folicular, constituyendo un dilema en el diagnóstico citológico al no poder diferenciar lesiones foliculares neoplásicas de las no neoplásicas.¹⁵

La PAAF según varios autores presenta una sensibilidad que varía de 65% a 100% y una especificidad 70% a 100%⁹. González¹³ en el 2005, estudió 899 pacientes que tenían PAAF y resultado histopatológico diferido, la S fue 58,7%, E de 83,7%, VPP de 56,38 y un VPN de 84,9.¹³

Según Cevallos³, en su trabajo realizado en Quito en el año 2006, la sensibilidad de la PAAF fue del 83% y una especificidad que varía del 72 al 100%.

Gallegos¹⁴ en el 2011, en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca, realizó un estudio en 246 pacientes con citología e histología, la sensibilidad de la prueba de PAAF del 62.1%, una especificidad del 83.9%, el VPP: 73.5 % y el VPN: 75.4.

Actualmente se ha intentado incrementar la sensibilidad de la PAAF mediante la aplicación de nuevas técnicas, destacando entre ellas el estudio de marcadores de daño molecular y el uso de citología de base líquida.⁹

Los especímenes de PAAF para el análisis de marcadores de inmunohistoquímica pueden ser utilizados como frotis directos o como bloques celulares.²⁷

Las preparaciones citológicas convencionales son fijadas con diferentes agentes que pueden afectar a la tinción inmunohistoquímica, y por lo tanto la metodología utilizada debe ser cuidadosamente considerada y validada.²⁷

La aplicación de la citología de base líquida a la citología exfoliativa no ginecológica ha sido ampliamente documentada en la bibliografía, se ha demostrado mejor calidad de las muestras y un aumento de la sensibilidad.¹⁸

La PAAF utilizando citología de base líquida al compararla con la citología convencional presenta aumento de la celularidad, mejor calidad de la muestra, mayor calidad y mejor interpretación cuando se aplica inmunohistoquímica, disminuye el número de muestras insatisfactorias y el tiempo de lectura, aunque una sensibilidad y especificidad ligeramente superior está en controversia¹⁸. Puede ser aplicada a la PAAF especialmente en aquellos casos donde se requieren técnicas complementarias

de inmunohistoquímica, PCR, citometría de flujo, hibridación in situ, citogenética o genética molecular.¹⁸

Curiel Valdés y Merchán Escalane¹⁹, señalan que con la citología de base líquida fue posible dar diagnóstico a un 27 % de casos que de haberse realizado únicamente frotis convencional no hubieran sido diagnosticados.

La inmunohistoquímica es una técnica capaz de reconocer proteínas específicas en muestras citológicas o histológicas. Los marcadores inmunológicos tienen la capacidad potencial de expresarse en lesiones neoplásicas, sin embargo los mismos presentan diferentes grados de sensibilidad y especificidad.²⁵

Existen diversos marcadores de inmunohistoquímica que pueden incrementar la sensibilidad en el diagnóstico de malignidad a nivel de la glándula tiroides. Presentan un grado de sensibilidad y especificidad aceptables el anticuerpo Hector Battifora de células mesoteliales 1 (HBME-1), la citoqueratina 19 de alto peso molecular (CK19), la Galectina-3 y el c-met.²⁵

Han sido utilizadas numerosas metodologías para el estudio de la expresión inmunohistoquímica de Galectina-3 en muestras tiroideas. Se debe tener en cuenta que los resultados de la expresión van a variar según el manejo de biotina, protocolos de recuperación de antígenos, dilución de anticuerpos, localización de la expresión, y los criterios para la evaluación.²⁷

Galectina-3, un miembro de los beta-galactósidos con capacidad de unirse a lecitinas, Ha sido involucrada en varios aspectos fisiológicos y patológicos tales como el crecimiento celular, adhesión celular, inflamación, apoptosis y transformación neoplásica.⁵

La literatura sugiere que esta proteína podría estar relacionada con la activación de oncogenes implicados en la tumorigénesis tiroidea contribuyendo a la adquisición y mantenimiento de un fenotipo maligno. Esto se apoya por la inmunolocalización de la Galectina-3 a nivel perinuclear encontrada tanto en las neoplasias diferenciadas como en adenomas con atipias.²²

Xu et²⁰ demostró que la Galectina-3 está sobreexpresada en carcinoma de tiroides folicular y papilar, no se expresa en lesiones benignas. Todas las muestras de tumores malignos de origen epitelial presentaron tinciones inmunohistoquímicas positivas para la Galectina-3, mientras que no se detectó en neoplasias benignas ni en tejido tiroideo normal, presentando expresión en casi el 100 % de los carcinomas no medulares.⁵ Otros autores refieren expresión de Galectina-3 en un pequeño número de casos de tumores benignos de tiroides y bocio, no se ha observado en las muestras de tejido normal.²⁷

Existen discrepancias sobre la expresión de la Galectina-3 en adenomas foliculares, algunos autores¹¹ encontraron negatividad para este marcador. En contraste Mehrotra²⁴, considera que la Galectina-3 se sobreexpresa en la mayoría de carcinomas foliculares pero también encontró expresión en el 72 % de adenomas, por ello considera que no distingue de forma fiable los adenomas de los carcinomas.²⁴

Esta expresión en adenomas ha sugerido que la Galectina-3 debería ser considerado como un marcador de daño molecular implicado en la progresión tumoral de una neoplasia maligna. Bartolazzi considera que los adenomas que presentan expresión para este marcador podrían presentar un comportamiento maligno debiendo ser considerados como potenciales cánceres tempranos en los cuales no se encontró invasión capsular ni vascular, por lo que deberían ser susceptibles de un seguimiento clínico más estricto y/o tratamiento quirúrgico.⁴

En los carcinomas papilares se ha reportado expresión de Galectina-3 en el 58% a 100%. Sin embargo, la mayoría de los estudios informaron expresión en el 90% a 100% en lesiones similares; estas variaciones parecen estar relacionadas con las variantes histológicas; la variante clásica presentó una expresión de Galectina-3 entre 82% y 100%. En la variante folicular del carcinoma papilar se observó expresión en el 33% al 100%.²⁷

Este marcador ha permitido identificar con más precisión aquellos nódulos tiroideos, con patrón citológico de tumor folicular que corresponden a un carcinoma folicular.²⁰ La expresión ha oscilado entre un 20% y el 100% en casos de carcinoma folicular de tiroides.²⁷

La sensibilidad para la Galectina-3 en las muestras tomadas por PAAF para el diagnóstico de neoplasia maligna de tiroides, difieren entre los diferentes autores^{4,22,28}, y varían desde el 86%²⁴ hasta el 98%⁴.

La especificidad encontrada en la literatura varía desde 36%²⁴ al 98%⁴. Bartolazzi⁴, Álvarez²², Mehrotra²⁴, encontraron una especificidad de 98%, 91.7%, y 36%, respectivamente.

Bartolazzi⁴, valoró la expresión de Galectina-3 y CD44 en 1009 lesiones tiroideas (muestras de tejido y bloques celulares) y 226 muestras de PAAF preoperatorias obtenidas por ecografía. Encontró una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y exactitud diagnóstica de este método por coexpresión de los dos marcadores de 88%, 98%, 91% y 97%, respectivamente. La sensibilidad y especificidad de la galectina-3 sola para discriminar lesiones benignas de las malignas fue de 99% y 98% respectivamente, y el valor predictivo positivo y exactitud diagnóstica fueron 92% y 99%.

Álvarez²² en el 2006, realizó un estudio para la valoración de la expresión de Galectina-3, el mismo se llevó a cabo en dos fases, en la primera se llevó a cabo un estudio retrospectivo con 239 muestras tisulares procedente de intervenciones quirúrgicas. En la segunda fase se realizó un estudio prospectivo en 92 muestras citológicas de PAAF sobre bloques citológicos y sobre extensiones citológicas, así mismo, se comparó el diagnóstico realizado por punción aspiración con el diagnóstico histológico final en los casos en los que realizó intervenciones quirúrgicas, encontró una sensibilidad en el diagnóstico citológico preoperatorio de lesiones tiroideas malignas de 96.8% y una especificidad del 91.7%.²²

Alcântara Segura y Verçosa de Magalhães²³ investigaron 57 casos, entre ellos 14 carcinomas papilares, 22 carcinomas foliculares y 21 adenomas foliculares,

encontraron una sensibilidad de 88%, una especificidad de 98%, un valor predictivo positivo de 96 %, y un valor predictivo negativo de 94 %.²³

Según Kunz²¹, la Galectina-3 se encontró entre los marcadores que presentaron los más altos valores predictivos positivos (VPP) en el diagnóstico del carcinoma diferenciado de tiroides (VPP 98% / VPN 88.5%).²¹

Hayam A Aiad ²⁸ en el 2008, estudió 79 muestras histológicas retrospectivamente y 28 muestras citológicas prospectivamente, encontró una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de 93%, 89,5%, 90,5% y 92 % respectivamente. Según este autor la combinación de evaluación citológica estándar con Galectina-3 incrementa la sensibilidad de 71% versus 85%, la especificidad de 75% versus 94%, valor predictivo positivo de 83% versus 92 %, valor predictivo negativo de 60% versus 87,5% y la seguridad diagnóstica de 72 % versus 90 %.

Mehrotra²⁴ en el 2004, estudio la expresión de la Galectina-3 en 124 muestras y evaluó 24 muestras mediante western Blot., encontró una sensibilidad del 86 %, una especificidad del 36 %, un valor predictivo positivo del 53%, un valor predictivo negativo del 75% y la precisión diagnóstica del 59 %. Por lo tanto, según este autor se puede utilizar como un marcador complementario pero no absoluto

IV. HIPOTESIS

El estudio citológico del nódulo tiroideo mediante la técnica de base líquida y la determinación de Galectina-3 mediante inmunohistoquímica tiene una sensibilidad y una especificidad sobre el 90% cuando se compara con histopatología como prueba de oro en pacientes con diagnóstico clínico de nódulo tiroideo.

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y negativo de la Galectina-3 en citología de base líquida comparada con la histopatología post quirúrgica en pacientes diagnosticados de nódulos tiroideos en el Instituto del Cáncer SOLCA – Cuenca.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Establecer la expresión de la galectina-3 en citologías de base líquida en muestras obtenidas mediante PAAF de nódulos tiroideos
2. Determinar los tipos histológicos de patología de la tiroides intervenidos y con investigación de Galectina-3.
3. Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, eficacia total del prueba según la expresión de la Galectina-3 como marcador de daño molecular de nódulos tiroideos en muestras citológicas en comparación con la histopatología.

VI. DISEÑO METODOLOGICO

TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio es una evaluación de pruebas diagnósticas. Se estudiaron con Galectina-3 en citologías de base líquida a las muestras obtenidas por PAAF de pacientes diagnosticados clínicamente de nódulos tiroideos y posteriormente tiroidectomizados. Las piezas extraídas fueron sometidas a histopatología postquirúrgica. Los resultados obtenidos de ambas pruebas fueron contrastados para evaluar la sensibilidad, la especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, y la exactitud diagnóstica de la prueba.

UNIVERSO

Estuvo conformado por los pacientes diagnosticados clínicamente de nódulo tiroideo tiroidectomizados

MUESTRA

Para la obtención de la muestra se utilizó un diseño de tipo trasversal aplicando la siguiente fórmula:

$$N = \frac{\left\{ Z_{1-\alpha/2} \sqrt{\pi_1(1-\pi_1)} + Z_{1-\beta} \sqrt{\pi_2(1-\pi_2)} \right\}^2}{\delta^2}$$

Donde:

$$Z_{1-\alpha/2} = 1.6449$$

$$\pi_1 = 0.95$$

$$Z_{1-\beta} = 0.84162$$

$$\pi_1 = 0.95$$

$$\pi_2 = 0.99$$

$$\delta^2 = 0.07$$

Para el cálculo se utilizó una π_1 de 0.95 considerando la sensibilidad de la histopatología (referencia de experto), y una π_2 de 0.99, sensibilidad tomada del estudio de Bartolazzi²¹, en un trabajo realizado en 1.009 casos. Se obtuvo un total de 81.5 pacientes.

La muestra fue recolectada desde enero del 2011 a septiembre del 2012.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con diagnóstico clínico de nódulo tiroideo sometidos a PAAF con citología de base líquida para estudio inmunohistoquímico con Galectina-3 que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico y posterior estudio histopatológico.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Muestras inadecuadas o insuficientes.

VII. METODOS, TECNICAS E INSTRUMENTOS

PUNCION GUIADA CON AGUJA FINA

En la consulta externa se obtuvo las muestras por punción de un nódulo mediante aguja fina, calibre 24, adaptada a un aspirador de una jeringa descartable de 10 ml., sin anestesia. No se realizó preparación previa. La muestra obtenida fue procesada por técnica citológica de base líquida que se detalla a continuación:

CITOLOGICA DE BASE LIQUIDA

❖ CONTITUYENTES DEL KIT

- 2 botellones de Cytorich Red de 3600 ml c/u
- 1 frasco de hematoxilina (0.5
- 1 frasco de Ea/ Orange G Combo
- 480 tubos de centrifugación
- 480 puntas de transferencia
- 480 láminas precubiertas
- 480 cámaras de sedimentación

❖ PROCEDIMIENTO:

- Añadir CytoRicho Red a un tubo cónico de 15 ml, dependiendo del volumen de la muestra y hasta 5 ml de preservante
- Verter directamente el contenido de la aguja o jeringa en el CytoRich Red, puede lavar la aguja aspirando y liberando el preservante
- Homogenice con ayuda del vortex y deje reposar por 30 minutos
- Centrifugar y decante el sobrenadante
- Añadir 10 ml de agua desionizada y suspenda el botón con el vortex
- Centrifugar y decantar el sobrenadante
- Añadir 500 ul de agua desionizada al botón
- Homogenizar con el vortex por 30 segundos
- Agitar nuevamente con el vortex y transferir 200 ul de muestra a la cámara de sedimentación y dejar sedimentar durante 6 minutos
- Eliminar el líquido exedente de la cámara de sedimentación volteando la bandeja con un movimiento rápido sobre la piletta
- Añadir 300 ul de etanol al 95 %
- Dejar reposar por 1 a 2 minutos
- Mover en forma circular la bandeja, y eliminar el alcohol
- Repetir los 3 últimos pasos
- Dejar secar las preparaciones
- Retirar las cámaras de sedimentación y proceder a la tinción

VALORACION CITOLOGICA DE BAAF DE TIROIDES

- ❖ LESIONES FOLICULARES BENIGNAS (bocio, nodulos tiroideos unicos o múltiples.). Celularidad : disminuida a moderada. Fondo: coloide acuoso, escasos grupos macrofoliculares. Células foliculares: núcleo de tamaño uniforme, macrófagos, células de Hurthle.
- ❖ LESIONES FOLICULARES SOSPECHOSAS: Celularidad: aumentada, coloide escaso, células con núcleos aumentados de tamaño, cromatina en grumos,

nucléolo prominente y hendiduras. Presencia de microfolículos, (6 a 12 células alrededor de coloide central), trabéculas o acúmulos densos de células foliculares.

TECNICA INMUNOHISTOQUIMICA CON GALECTINA-3

❖ INSUMOS

- Anticuerpo Galectina 1ml.
- Kit Universal Inmunodetector Streptoavidina-Biotina

❖ PROCEDIMIENTO

Las placas a ser utilizadas deben contener una solución de poly-L-lysina que permite que las células se adhieran bien a la placa o pueden utilizarse placas cargadas eléctricamente.

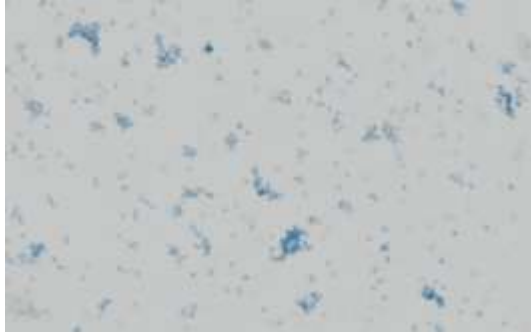
- Las placas serán colocadas en una solución de PBS (solución de buffer fosfatada) para ser lavadas.
- Para la recuperación antigénica se cubren las muestras completamente con buffer edta ph-8-9 , preparado según la casa comercial y se colocan en la olla de presión durante 15 minutos a temperatura media. Transcurrido este tiempo se saca las placas y se dejan a temperatura ambiental por 15 minutos.
- Para la inmunotinción, cubrimos la muestra con unas gotas de solución bloqueante a temperatura ambiente durante 5 min. Realizamos un lavado con PBS
- Colocamos sobre la placa el Ac.primario Gal3 (clona y Casa comercial) e incubamos a temperatura ambiente por 30 minutos, lavamos con PBS
- Colocamos el Ac. Secundario (biotina) por 10 minutos a temperatura ambiente. Lavamos con PBS.
- Colocamos el complejo streptoavidina-peroxidasa por 10 minutos a temperatura ambiente, lavamos con PBS
- Colocamos el visualizador o cromógeno durante 5 minutos.
- Realizamos un lavado con PBS
- Y realizamos la contratinción con Hematoxilina.
- Montar las placas en medio acuosa como glicergel (DAKO) , gelatina glicerizada (MERCK)
- Examinamos las placas en microscopia de luz

VALORACION DE GALECTINA-3

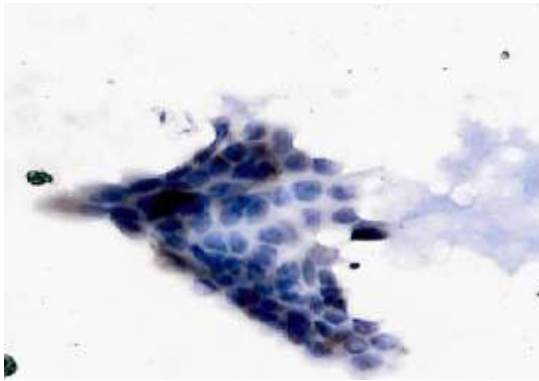
La tinción es finamente granular-difusa, de coloración marrón presente en el citoplasma y nucléolos celulares de células epiteliales en los casos positivos. La valoración de positivo o negativo está en función de la presencia de tinción, independientemente del porcentaje de células teñidas.

Se utiliza un método semicuantitativo de valoración de la tinción, de la siguiente manera:

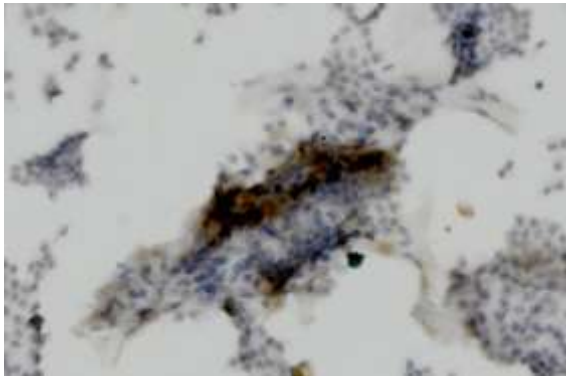
- Tinción negativa (0): ausencia de tinción en las células epiteliales problema



- Tinción débil (1): tinción en 10% de las células problema



- Tinción moderada (2): tinción en las células problema entre el 11-49%



- Tinción intensa (3): tinción en las células problema 50%.



Luego las muestras fueron evaluadas por un grupo de patólogos.

Los datos fueron recolectados en formularios con las siguientes variables:

Edad, sexo, diagnóstico histopatológico, diagnóstico citológico, Expresión de la GAL3 en citología de base líquida.(anexo # 1).

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DIMENSIONES	INDICADORES	ESCALA
Edad del paciente	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo	Temporal	Número de años cumplidos	20-29 años 30-39 años 40-49 años 50-59 años 60-69 años 70-79 años
Sexo del paciente	Características físicas externas que permiten identificar a las personas como hombre y mujer	Fenotipo	Historia clínica	Hombre Mujer
Diagnóstico citológico	Conclusión a la que llega el patólogo luego de realizar el estudio microscopico de la muestra citológica	Microscopica	Informe citológico	Benigna (Adenoma, Bocio, Tiroiditis negativo) Tumor Folicular Maligna (Atípica, Sospechosas, Carcinoma papilar, positivo para carcinoma)
Expresión de GAL3 en citologías de base líquida	Manifestación de la reacción antígeno anticuerpo verificable en células tumorales de tiroides mediante observación con microscopio óptico.	Microscopica	Informe de inmunohistoquímica	Negativo Positivo
Diagnóstico histopatológico de la biopsia de tiroides	Conclusión a la que llega el patólogo luego de realizar el estudio microscópico del tejido	Microscópica	Informe histopatológico	Benigna: Adenoma Bocio Tiroiditis Maligno: Folicular Papilar Hurthle Anaplásico Medular

VIII. RESULTADOS

La serie correspondió a 82 pacientes con patología tiroidea estudiados durante el periodo enero del 2011 a septiembre de 2012, de los cuales, 76 (92.6%) corresponden al sexo femenino y 6 (7.3%) al sexo masculino. Con una relación mujer/hombre de 12.1/1. El análisis de la edad se muestra en la siguiente tabla.

Tabla No. 1. Edad de 82 pacientes con patología tiroidea evaluados a través de citología con Galectina-3 e Histopatología. Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca, 2012.

Variables	Media	DS	IC (95%)		Mediana
			Inferior	Superior	
Edad general	50.13	14.646	49.62	53.35	51
Edad mujeres	50.13	14.820	46.75	53.72	50
Edad hombres	50.17	13.438	56.06	64.27	53.50

Fuente: historias clínica

Elaborado por: los autores

El número de hombres en la muestra estudiada fue 6; en este grupo es donde se encuentra una mayor diferencia entre media y mediana.

Tabla No. 2. Resultados de citología, histopatología y distribución por sexo en 82 pacientes con patología tiroidea. Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca, 2012.

Resultado de Citología	Sexo del Paciente				Total	
	Femenino		Masculino			
	No.	%	No.	%	No.	%
Carcinoma	26	31,7	4	4,9	30	36,6
Bocio	20	24,4	0	0	20	24,4
Tumor folicular	25	30,5	2	2,4	27	32,9
Adenoma	3	3,7	0	0	3	3,7
Tiroiditis	1	1,2	0	0	1	1,2
Negativo	1	1,2	0	0	1	1,2
Total	76	92,7	6	7,3	82	100

Resultado Histopatológico

Carcinoma Papilar	38	46,3	4	4,9	42	51,2
Bocio	14	17,1	0	0	14	17,1
Adenoma	21	25,6	2	2,4	23	28,0
Microcarcinoma Papilar	1	1,2	0	0	1	1,2
Carcinoma Folicular	2	2,4	0	0	2	2,4
Total	76	92,7	6	7,3	82	100,0

Fuente: historias clínicas

Elaborado por: los autores

La patología maligna, de acuerdo a estos resultados, es mayor en los hombres, a pesar de que la población femenina es en la que más frecuentemente se encuentra patología tiroidea, esto puede ser observado en los resultados de citología e histopatología.

Los resultados cuando se confrontó citología con Galectina-3 son los siguientes:

Tabla No. 3. Resultados de citología y expresión de Galectina-3 en 82 pacientes con patología tiroidea. Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca, 2012.

Resultado de Citología	Galectina-3					
	Positivo		Negativo		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
Benigno	4	16	21	84	25	100
Maligno	30	100	0	0	30	100
Tumor folicular	19	70,37	8	29,62	27	100

Fuente: historias clínicas

Elaborado por: los autores

Cabe señalar que la Galectina-3 positiva implica daño molecular y no necesariamente malignidad, aunque la positividad fue total en todos los casos malignos. Los tumores foliculares se consideran en zona gris creando dificultad diagnóstica, los resultados Galectina-3 positivos en este grupo deben ser observados con mayor atención. Los 4 casos de lesiones benignas que fueron Galectina-3 positiva, correspondieron a 1 caso de tiroiditis y 3 casos de bocio.

Tabla No.4 Distribución de 82 pacientes con patología tiroidea, según el resultado de Histopatología y Galectina-3, Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca 2012

Resultado Histopatológico	Resultado de Galectina-3					
	Positivo		Negativo		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Carcinoma Papilar	39	92,85	3	7,14	42	100
Bocio	3	21,42	11	78,57	14	100
Adenoma	9	39,13	14	60,86	23	100
Microcarcinoma Papilar	1	100	0	0	1	100
Carcinoma Folicular	1	50	1	50	2	100
Total	53	64,6	29	35,4	82	100

Fuente: historias clínicas

Elaborado por: los autores

En las lesiones benignas (bocios y adenomas), 37 en total, se encontró expresión para Galectina-3 en 12 casos (32.43 %), 25 fueron Galectina-3 negativas (67.56%).

De las 45 lesiones malignas estudiadas se encontró expresión para Galectina-3 en 41 (91.11%), y 4 (8.88%) fueron Galectina-3 negativa.

Tabla No.5 Cuantificación de Galectina-3 según el resultado histopatológico. Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca 2012.

Resultado Histopatológico	Resultado de Galectina-3									
	Negativo		Galectina-3 + < 10%		Galectina-3 + 11-49 %		Galectina-3 + >50%		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Carcinoma Papilar	3	7,14	2	4,76	7	16,66	30	71,42	42	100
Bocio	11	78,57	2	14,28	0	0	1	7,14	14	100
Adenoma	14	60,86	2	8,69	3	13,04	4	17,39	23	100
Microcarcinoma Papilar	0	0	0	0	1	100	0	0	1	100
Carcinoma Folicular	1	50	0	0	1	50	0	0	2	100
Total	29	35,36	6	7,31	12	14,63	35	46,68	82	100%

Fuente: historias clínicas

Elaborado por: los autores

En las 37 lesiones benignas analizadas, 12 presentaron expresión a Galectina-3 de las cuales, 7 (58,33%) fueron menores al 50%, 41,66% (5 casos) fueron mayores al 50%. De las 45 lesiones malignas, 41 presentaron expresión para Galectina-3; 30 (66,66%) tuvieron una expresión sobre el 50%, 20% (9 casos) estuvieron entre 11 y el 49%.

Así como puede darse expresión positiva de Galectina-3 en lesiones benignas, puede suceder lo contrario aunque en menor frecuencia, 1 carcinoma folicular dio expresión negativa.

Tabla No. 6. Tabla de contingencia entre resultado histopatológico y Galectina-3, Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca 2012

Resultado de Galectina-3	Resultado Histopatológico		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	41	12	53
Negativo	4	25	29
Total	45	37	82

Fuente: historias clínicas

Elaborado por: los autores

En base a los resultados observados se encontró una sensibilidad de 91,11%; especificidad de 67,57%; valor predictivo positivo de 77,36%; valor predictivo negativo de 86.21%; exactitud diagnóstica de 80,49%.

IX. DISCUSSION

El diagnóstico de malignidad en el nódulo tiroideo continua siendo un reto a pesar de los avances logrados. Hasta la actualidad no existe un método totalmente efectivo para distinguir lesiones tiroideas benignas de malignas en fase prequirúrgica. El uso de inmunohistoquímica con Galectina-3 en muestras obtenidas por PAAF combina la evaluación morfológica e inmunofenotípica de la célula tiroidea.

En esta investigación se estudiaron 82 casos, en los cuales se evaluaron las siguientes variables: edad, sexo, resultado citológico, expresión de Galectina-3 y resultado histopatológico.

Hidalgo¹ en el estudio de nódulo tiroideo, en su grupo encontró un rango de edad entre los 19 a 78 años; un 88,08% (96 pacientes) correspondieron al sexo femenino; los de sexo masculino alcanzaron una porcentaje del 11,93% (13 pacientes). Los resultados hallados en el Instituto del Cáncer SOLCA – Cuenca tuvieron un rango entre los 14 y 80 años, y una media de 50,13 (media 46,8 años; DS 14,646); de los 82 casos, 76 (92.6%) correspondieron a mujeres, y al sexo masculino 6 casos (7.3%). Los resultados de los estudios muestran una tendencia similar, aunque no igual.

Varios autores^{1,8,11} señalan que los nódulos tiroideos son más frecuentes en mujeres, pero, la probabilidad de malignidad puede triplicarse en hombres¹¹. El cáncer de tiroides se puede diagnosticar a cualquier edad, es más frecuente a partir de los 30 años con una media de 47 años¹; en edades extremas aumentan las posibilidades de que un nódulo tiroideo sea maligno¹. Nuestro estudio dio una media de edad para pacientes con carcinoma de 48.9 años; el 53.94% (41 casos) de este diagnóstico correspondió a mujeres, y el 66.66% (4 casos) a hombres. La diferencia en las medias de la edad no es mayor; la malignidad en los hombres duplicó a los casos no malignos; esto quizá se deba a los pocos casos de sexo masculino investigados.

Alvárez²², en España, observó un 54,34% de nódulos tiroideos benignos a la histopatología; en nuestra serie, el 45.12% tuvieron este diagnóstico. Es posible que la prevalencia sea diferente en las poblaciones estudiadas.

En relación a la utilidad de la Galectina-3 en lesiones tiroideas benignas existen discrepancias en la literatura publicada. Los resultados en los casos de Bocio de Bartolazzi⁴ y Álvarez²², presentan datos parecidos: ningún caso positivo con el primer autor, y 1 de 21 casos (4%) con el segundo, con menos del 10% de células con expresión. Beesely, Prasad²⁸ y Mehrotra et. al.²⁰ en contraste, encontraron expresión para la Galectina-3 en el 38%, 55% y 57% respectivamente. En el presente estudio, de los 14 casos de Bocio, 3 (21.42%) fueron Galectina-3 positivo, de éstos únicamente 1 (7,14%) presentó un porcentaje de tinción mayor al 50%. La diferencia podría estar en relación con los procedimientos técnicos de obtención, el procesamiento, y el tipo de muestras; Bartolazzi trabajó con muestras guiadas por ecografía en los casos de citología, también lo hizo con biopsias. En nuestra serie se utilizaron muestras guiadas por ecografía y punción directa de nódulos palpables.

En el caso de adenomas foliculares, Alvarez²² en España encontró expresión de Galectina-3 en el 15% (3/20 casos), en contraste, Mehrotra²⁴ en Inglaterra describió un 72% (23/32 casos). En nuestros hallazgos, de los 23 casos reportados como adenoma

por histopatología, 9 (39.13%) fueron Galectina-3 positivos, 4 de los cuales (17,39%) presentaron tinciones superiores al 50%. La diferencia posiblemente se deba a lo ya señalado, los procedimientos técnicos de obtención, el procesamiento, y el tipo de muestras, a lo que se sumaría la diversidad geográfica donde se realizaron los estudios mencionados.

En lo referente a los carcinomas foliculares, Bartolazzi⁴ identificó expresión de Galectina-3 en 100% casos (11/11), en el presente trabajo se diagnosticaron 2 casos de carcinoma folicular, con inmunoreactividad para Galectina-3 en 1 caso y un porcentaje de tinción entre el 11-49 %. El tamaño de la muestra puede haber influido en estos resultados.

En relación a carcinoma papilar, la mayoría de los estudios concuerdan en que se expresa en un 90 a 100%^{4,22,28}. Álvarez²², en el 100% de estos casos, 17 en total, observó expresión de Galectina-3. Nuestros resultados mostraron este resultado en el 92.85% (39/42 casos), con una porcentaje de tinción sobre el 50% de células en el 71,42 % de los casos, resultados parecidos a los referidos.

Las sensibilidad para la Galectina-3 en las muestras tomadas por PAAF para el diagnóstico de neoplasia maligna de tiroides difieren entre los diferentes autores^{4,22,28}, y varían desde el 86%²⁴ hasta el 98%⁴.

Bartolazzi⁴, con 226 muestras citológicas, al distinguir lesiones tiroideas benignas de malignas, encontró una sensibilidad para la Galectina-3 de 99%. Un resultado cercano (96,8%) fue referido por Álvarez con 92 casos. Mehrotra²⁴ estudió 124 casos, encontrando una sensibilidad del 86%. En nuestro estudio la sensibilidad encontrada fue de 91%, el valor es cercano y la diferencia puede estar en relación con lo ya anotado.

La especificidad encontrada en la literatura varía desde 36%²⁴ al 98%⁴. Bartolazzi⁴, Álvarez²², Mehrotra²⁴, encontraron una especificidad de 98%, 91.7%, y 36%, respectivamente; la especificidad encontrada en nuestro estudio fue de 67,57%. Las razones que explicarían las diferencias tendrían que ver con lo mencionado anteriormente, y la diversidad de lesiones con las que se trabajó.

Bartolazzi mostró un VPP de 92%, Mehrotra²⁴ de 53%, Alcântara, Segura y Verçosa de Magalhães²³ del 96%. En nuestra investigación se encontró un VPP de 77.36%. La Galectina-3 resulta útil, según la mayoría de trabajos, para confirmar daño molecular precursor de malignidad y apoyar la decisión quirúrgica.

En lo que respecta a los valores predictivos negativos, Mehrotra²⁴ encontró un 75%, Alcântara Segura y Verçosa de Magalhães²³ el 94%. En nuestro estudio se encontró un VPN de 86,21%, lo que permite apreciar que la prueba es confiable para considerar que las personas sanas a la prueba tienen una alta probabilidad de no hacer daño molecular en las células tiroideas.

La exactitud diagnóstica de la prueba varía desde el 59%²⁴ al 97%⁴. Nuestro estudio dio un 80,49%, lo que hace de la Galectina-3 una prueba útil para el diagnóstico de malignidad en patología tiroidea en base a la detección de daño molecular.

X. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La detección de la expresión de la Galectina-3 en lesiones tiroideas es una prueba sencilla, fiable y aplicable en muestras citológicas de base líquida para la detección de malignidad en base al daño molecular.

En el Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca, la sensibilidad de la citología convencional en la distinción preoperatoria entre lesiones benignas y malignas según un estudio previo fue del 62,1%, la especificidad fue del 83,9%, el VPP fue del 73.5 % y el VPN de 75.4. La Sensibilidad con Galectina-3 según este estudio fue de 91,11%, la especificidad fue del 67,57%, el VPP de 77,36% y el VPN de 86.21%, por lo que el análisis de la expresión de Galectina-3 en muestras citológicas de lesiones tiroideas obtenidas mediante PAAF es útil para realizar screening preoperatorio de los nódulos tiroideos.

La especificidad encontrada indica que en casos en los que haya necesidad de confirmar el diagnóstico, es necesario el uso de marcadores adicionales que incrementen la sensibilidad diagnóstica.

La aplicación de Galectina-3 como un marcador de daño molecular de lesiones tiroideas, reduce el número de cirugías de tiroides en los casos de PAAF con reporte indeterminado, y mejora el manejo del nódulo tiroideo.

Se debe unificar los procedimientos técnicos de obtención, procesamiento, y el tipo de muestras para nuevos estudios.

Es necesario realizar evaluación de pruebas diagnósticas en cada grupo de lesiones encontradas en los nódulos tiroideos.

XI. ANEXOS

ANEXO No.1

FORMULARIO No _____

UNIVERSIDAD DEL AZUAY

INSTITUTO DEL CANCER. SOLCA-CUENCA. 2012.

GALECTINA-3 MEDIANTE TÉCNICA CITOLÓGICA DE BASE LÍQUIDA EN EL ESTUDIO DEL NÓDULO TIROIDEO COMPARADA CON HISTOPATOLOGÍA POSTQUIRÚRGICA.

Nombre del técnico que levanta la información:

Información general:

No H.C: _____

EDAD DEL PACIENTE: _____ (escriba el número de años cumplidos a la fecha del examen)

SEXO: HOMBRE ____ MUJER ____ (señale con una X el sexo del paciente)

Diagnóstico cito-histológico

DIAGNOSTICO DE LA CITOLOGIA (señale con una X el diagnóstico correspondiente)

- Benigna:

Adenoma ____ Bocio ____ Tiroiditis ____ Negativo ____

- Tumor Folicular: ____

- Maligna:

citología atípica ____ sospechosas ____

Carcinoma papilar ____ Positivo para carcinoma ____

LA HISTOPATOLOGÍA FUE? (señale con una X el diagnóstico correspondiente)

- Benigna: Adenoma ____ Bocio ____ Tiroiditis ____

- Maligno: C. Folicular ____ C. Papilar ____ T. Hurthle ____

Anaplásico ____ Medular ____

Diagnóstico de Inmunohistoquímica:

EL DIAGNOSTICO DE LA GALECTINA FUE: (señale con una X el diagnóstico correspondiente)

Positivo ____

Negativo ____

PORCENTAJE DE TINCION DE LA GALECTINA-3:

NEGATIVO _____

POSITIVO CON < 10 % _____

POSITIVO 11-49% _____

POSITIVO > DEL 50% _____

XII. BIBLIOGRAFIA

1. HIDALGO GARCIA, Ana. "Identificación de los factores epigenéticos en el cáncer papilar de tiroides y su correlación clínica". Madrid. 2010. 218 p. ISBN: 978-84-693-8256-1.
2. CAMPOVERDE, Nicolás, "Registro Nacional de Tumores, Quinto Informe, Incidencia del cáncer en el cantón Cuenca 1996-2004", Cuenca- Ecuador, 2007. p.149-157.
3. CEVALLOS, Edwin. "Fundamentos de Oncología". Primera edición. Ecuador: Imprenta M&J Freddy Mena D. 2006. p.127-139.
4. BARTOLAZZI, A; GASBARRI, A; PAPOTTI, M; BUSSOLATI ,G; LUCANTE,T; KHAN, A; INOHARA ,H; MARANDINO, F; ORLANDI F, NARDI, F; VECCHIONE, A; TECCE, R; LARSSON, O. "Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions". The Lancet. 2001, vol. 357, núm. 9269, p.1644-1650.
5. MILLS, L.J; POLLER, D N; YIANGOU C. "Galectin-3 is not useful in thyroid FNA". Cytopathology. 2005, vol.16, núm 3, p.132-138.
6. STERNBERG. "Diagnostic Surgical Pathology". 5ta. Edición. Stacey E. Mills. Pág.13, p.
7. CANARIS, GJ; MANOWITZ, NR; MAYOR, G; RIDGWAY, EC. "The Colorado Thyroid disease prevalence study". ArchIntern Med. 2000, vol.160, núm.4 p.526-534.
8. MÉNDEZ, I; SÁNCHEZ, M; MARTINS SCHMITZ V. "Patología nodular tiroidea: Utilidad de sus métodos diagnósticos". Rev. de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. 2009, núm.193, p.12-15.
9. PEDROZA BALLESTEROS, A. "Manejo del nódulo tiroideo: Revisión de la literatura". Rev. Colomb Cir . 2008; vol. 23, núm. 2, p.100-111.
10. DOROTHY L, Rosenthal. Thyroid cytopathology. Springer. 2005, Pág. 9, p.120.
11. SEVERINO REY, N. "Cáncer of Thyroid: Emphasis on the histogenesis and anatomopathological aspects". Atlantic International University. Honolulu-Hawaii. Usa. Winter. 2007, p. 28-68
12. RIVERA MOSCOSO, R; HERNÁNDEZ JIMÉNEZ, S.; RODRÍGUEZ. "Diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, A.C". Rev. de Endocrinología y Nutrición. 2010, Vol. 18, Núm.1, p.34-50.

13. GONZÁLEZ, P; ASTROZA, E; GASTÓN, Román; ERAZO, Cristián. "Punción aspirativa con aguja fina de tiroides. Valor diagnóstico. Revisión de 28 años en el Hospital Ramón Barros Luco-Trudeau, Fine needle aspiration cytology in thyroid disease". Rev. Chilena de Cirugía. 2005, vol. 57, núm. 3, p. 192-194.
14. GALLEGOS C., Correlación de la Baaf y el Histopatológico de nódulos palpables en cáncer de tiroides, Solca Cuenca de enero de 2005 a enero de 2010, Cuenca, 2011.
15. MONTEROS, M; ROMERO, M.; GONORAZKY, S; GALVEZ, M; VIRGILI, E. "Marcadores de riesgo de neoplasia folicular en nódulos tiroideos". Buenos Aires. Medicina. 2009, vol. 69, núm. 5, p. 497-500. ISSN 0025-7469870.
16. SYEL Z, Ali; EDMUND Cibas. "El Sistema Bethesda para informar la citopatología de tiroides". Argentina, Buenos Aires: Jornul. 2011, p. 178
17. BELTIORE, A; LA ROSA, GL. "Fine needle aspiration biopsy of the thyroid". Endocrinol Metab Clin. North Am. 2001, vol. 30, p. 361-400.
18. RODRIGUEZ, J. "Cuaderno de citología". Ediciones Díaz de Santos. 2006, p.72.
19. CURIEL VALDÉS, J. Merchán Escalante, G. Citología en base líquida en biopsia por aspiración: complemento al método tradicional. 2010.
20. VITALY, Balan; PRATIMA, Nangia; AVRAHAM, Raz. "Galectins as Cancer Biomarkers". Cancers. 2010, vol 2, p. 592-610.
21. MARTÍNEZ, Walter Kunz; MIZMAR, Ayman. "Manejo actualizado del nódulo tiroideo". 2010, Vól. 55, Núm. 4, p.195 – 206.
22. ALVÁREZ, M. "Galectina 3 como marcador en los nódulos tiroideos". Universidad de Oviedo, Departamento de Cirugía y especialidades Médico Quirúrgicas. España. 2009, p.124. ISBN 978-84-692-1366-7.
23. ALCÂNTARA, Marcos Emanuel; VERÇOSA DE MAGALHÃES, Albino. "Galectin-3 Immunostaining in thyroid neoplasms", J Bras Patol Med Lab. 2005, vol.41, núm. 5, p. 341-46.
24. GÓMEZ, J. "Utilidad diagnóstica de los marcadores tumorales en la citología del tiroides extraída por punción-aspiración con aguja fina". Rev. de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. 2007, vol. 54, núm.9, p.485-90.

25. CHIGANER, Gaston; GHERSEVICH ,Sergio. "Biología Molecular en el Cáncer de Tiroides". Rev Méd. Rosario. 2011, vol. 77, p. 147-156.
26. GONZALEZ , C; MATO, E; LEYVA, A. "Biomarcadores moleculares implicados en el proceso de dediferenciación tumoral del carcinoma de tiroides de origen epitelial: perspectivas". Rév. Endocrinología y Nutrición. 2012. Doi:10.1016/j.endonu.2011.12.006.
27. CONNIEL, Chiu. "Diagnostic Utility of Galectin-3 in Thyroid Cancer". Am J Pathol. 2010, vol. 176. núm.5, pp. 2067–2081.
28. HAYAM, A; MONA, A; KANDIL, M.D; NANCY,Y; ASAAD, M.D.; AHMA, M; EL-KASED, M.D. Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst. 2008, vol. 20, núm. 1,pp. 36-46.

