

REVISTA DIGITAL FASEN
Federación Argentina de
Sociedades de
Endocrinología

Año II - Número III

DIRECTOR
Dr. Marcelo Vitale

COMISIÓN DIRECTIVA
Año 2007

PRESIDENTE
Eduardo Pusiol

VICEPRESIDENTE
Alicia Gauna

SECRETARIO
Lía G. de Colombi

TESORERO
Mónica Namur

**MIEMBROS TITULARES
DE LA JUNTA**
Alberto Fares Taie
Carolina Robin

VOCALES TITULARES
Raquel Dobry
Darío Bruera

VOCALES SUPLENTE
Bernardo Villegas
Claudia Flores

**MIEMBROS SUPLENTE
DE LA JUNTA**
Graciela Sokol
Virginia S. de Buttazzoni

COMISIÓN CIENTÍFICA
Año 2007

Julio Libman
Ariel Sanchez
Hugo Scaglia
Marcelo Vitale
Ester Pardes
Hugo Oscar
Levalle Boquete
Paula Mereshian
Claudia Flores
Mariela Luna

FASEN **REVISTA DIGITAL**
Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología
<http://www.fasen.org.ar> - editorial@fasen.org.ar



Foto: Cataratas del Iguazú

INDICE

1	NOTA EDITORIAL	2
2	HISTORIA DE LA ENDOCRINOLOGIA MUNDIAL Y ARGENTINA : Biografía: Dr. Juan Reforzo Membrives	3
3	TRABAJOS CIENTIFICOS	
3.1	Autoinmunidad y patología tiroidea en pacientes Reumatológicos	4
3.2	Metástasis ósea de origen inicialmente desconocido como presentación inusual de cáncer de tiroides. (CDT)	11
3.3	Abordaje diagnóstico del cáncer diferenciado de tiroides.	19
3.4	Determinación de sensibilidad funcional de IGF-1 por ensayo inmunométrico automatizado.	22
4	AUTOEVALUACIÓN	25
5	PROGRAMA DE PASANTÍAS	26
6	RESPUESTAS DE LA AUTOEVALUACIÓN	26



NOTA EDITORIAL

En este tercer número les damos la bienvenida a los nuevos suscriptores de la Revista, lo que nos satisface ya que va demostrando mayor interés en ella. Por otra parte deseo felicitar a los jóvenes autores de los trabajos publicados en este número, provenientes de distintas partes del país, lo que afirma el derrotero que nos habíamos trazado originalmente, que la revista se vaya convirtiendo en un medio de publicaciones con un amplio sentido federal. No quiero de dejar de mencionar a los auspiciantes que lentamente pero sin pausa, están colaborando con sus apoyos, haciendo que nuestra Revista tenga un sustento imprescindible para los objetivos propuestos.

A partir del próximo número de la Revista Digital estaremos publicando notas referentes a la opinión de colegas en relación a la Endocrinología en nuestro medio, desde los aspectos formativos, hasta los asistenciales; las dificultades por la que todos atravesamos y posibles soluciones a estas situaciones. Desde ya mi agradecimiento a los colegas que colaboran con su opinión desinteresadamente. Hago participe a todos aquellos, que deseen aportar sus comentarios, que deben escribir a la dirección de la revista.

Y como siempre mi reconocimiento a todos los que de una forma u otra ayudan para que esta publicación vaya creciendo.

Dr. Nicolás Marcelo Vitale
Director Editorial

HISTORIA DE LA ENDOCRINOLOGIA MUNDIAL Y ARGENTINA

Biografía: Dr. JUAN REFORZO MEMBRIVES

Este destacado endocrinólogo argentino, maestro de maestros, un iniciador de la Endocrinología en nuestro país, junto con otros, es un ejemplo de vida por su vasta labor no tan solo como médico, docente, investigador clínico, sino además, como un conspicuo hombre de la cultura argentina, por las obras teatrales que escribió, entre otras.

Nacido en Buenos Aires en 1908, su infancia transcurrió entre esta ciudad, Madrid y Valencia. Era hijo de la gran actriz española Lola Membrives y del empresario artístico Juan Reforzo. En su casa conoció, siendo joven, a escritores de la talla de Miguel de Unamuno, Azorín, Enrique Larreta y Federico García Lorca.

Desde niño fue un interesado por las artes, incursionando en la pintura, la música y fundamentalmente las letras, en donde se destacó como un prolífico autor de teatro.

Su madre estrenó en 1946 "Victoria", comedia escrita por él con el seudónimo Juan Alborno. Reforzo Membrives escribió otras piezas con María Luz Regás, como "Tú el ángel y yo el diablo" y "Vacaciones", por la que recibieron en 1944 el premio estímulo municipal a la producción teatral; formaban el jurado Carlos Obligado, Ignacio Anzoátegui, Edmundo Guibourg, Alvaro Melián Lafinur y Manuel Mujica Lainez.

Graduado de médico en la Universidad de Buenos Aires (UBA) en 1932, Reforzo Membrives se formó con el premio Nóbel Bernardo Houssay en la cátedra de Fisiología, entre 1933 y 1938., trabajando como investigador.

Su reconocimiento a nivel internacional lo relacionó en Madrid, con el Prof. Dr. Gregorio Marañón aprendiendo en el instituto que este maestro dirigía, de sus conocimientos sobre la endocrinología clínica. Ya en el año 1943 el Dr. Bernado Housay consigue una beca por 2 años para perfeccionarse en la Clínica Mayo, de Rochester, y en la Universidad de Harvard. Adquiriendo una importante experiencia clínica y básica.

A su regreso a Buenos Aires el Dr. Housay lo contacta

con el grupo del Dr. Del Castillo, dedicándose de lleno a la práctica de la endocrinología clínica, compartiendo con notables de la especialidad de ese momento como los Dres. De La Balze y Galli Mainini

Fue nombrado por concurso Profesor Adjunto de Semiología y luego de Medicina de la Facultad de Medicina de Buenos Aires en 1953.

En 1958 obtuvo el premio Gregorio Marañón en España por su tesis "El síndrome de Turner". Junto con un grupo de colegas del Instituto Nacional de Endocrinología, funda en 1958 una Clínica Privada de Endocrinología y Metabolismo, que dirigió durante 40 años, continuando con su actividad asistencial, docente y de investigación.

Durante el período 1954 a 1956 ocupó el cargo de Presidente de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo creándose en ese período la Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo (RAEM).

Entre 1974 y 1980 se desempeñó como Presidente de la Asociación Argentino Hispánica de Medicina y Ciencias afines.

En 1989 recibió el Premio de Maestro de la Medicina de la Academia Nacional de Medicina, merecido reconocimiento a su trayectoria, ya que supo ganarse la admiración de sus discípulos y colegas.

Llevó una larga vida dedicada a la medicina y a las letras, que fueron su pasión, falleció en Buenos Aires en mayo de 2002 a los 94 años de edad. Con su desaparición la endocrinología argentina perdió uno de sus maestros fundadores y pilar indiscutible del la Endocrinología Clínica.

FUENTES:

1. Homenaje a los Grandes Maestros de la Endocrinología Argentina. R.Lufti y col .2001
2. Archivos del Diario La Nación. Buenos Aires. Argentina

TRABAJOS CIENTÍFICOS

1- Autoinmunidad y patología tiroidea en pacientes Reumatológicos

AUTORES:

Fazio Liliana*, Carrizo Natalia**, Balzarini Maria Angélica**, Orellana Barrera Sergio***, Toloza Sergio***

- *Jefa de Servicio de Endocrinología Hospital Escuela San Juan Bautista de Catamarca
- ** Médicas de Planta del Servicio de Endocrinología Hospital Escuela San Juan Bautista de Catamarca
- *** Médicos de Planta del Servicio de Reumatología del Hospital Escuela San Juan Bautista de Catamarca

LUGAR DE TRABAJO:

Servicios de Endocrinología y Reumatología del Hospital Escuela San Juan Bautista de Catamarca

DIRECCION POSTAL

Dra. Liliana Fazio
Barrio Crisólogo Larralde Casa 25 B
San Fernando del Valle de Catamarca (C.P. 4700)
Provincia de Catamarca- Argentina
E-mail: lilief2000@arnet.com.ar

RESUMEN

La relación entre enfermedades reumatológicas autoinmunes y tiroidopatías es bien conocida pero su prevalencia es variable (25-93%)

OBJETIVOS: 1) Determinar la prevalencia de autoinmunidad tiroidea en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes en Catamarca-capital; 2) Señalar la prevalencia de tiroidopatías en dicha población.

MATERIAL Y MÉTODO: investigación de tipo descriptiva, corte transversal. Fueron estudiados 54 pacientes del Servicio de Reumatología.

Datos: edad, sexo, diagnóstico de enfermedad reumatológica, antecedentes de enfermedad tiroidea, palpación y ecografía de tiroides, PAAF nodular, TSH, T4 libre y anticuerpos anti-TPO.

RESULTADOS: De los 54 pacientes estudiados, 51 mujeres y sólo 3 varones. La edad media : 45,3 años +- 10,5 y 43,3 años +-6,3, respectivamente. Patologías reumatológicas: a) artritis reumatoidea: 46 (85,2%); b) LES : 4 (7,4%); c) esclerodermia: 2 (3,7%) y d) síndromes superposición: 2 (3,7%)

La prevalencia de autoinmunidad tiroidea aislada (16,7%) y de enfermedad tiroidea (53,7%) en los pacientes reumatológicos fue del 70,4%, ($p < 0,002$)

Se hallaron: 1) 5 casos de autoinmunidad aislada (9,4%) todos en artritis reumatoidea; 2) 3 casos de enfermedad de Graves Basedow, (5,5%); 3) 22 casos de hipotiroidismo por tiroiditis autoinmune (40,7%); 4) 5 casos de bocio difuso eutiroideo (9,2%) y 5) 3 casos de bocio nodular con PAAF negativas para células neoplásicas, 2 de ellos multinodulares e hipotiroideos y el restante, uninodular y eutiroideo (5,5%). No se detectó cáncer tiroideo.

El hipotiroidismo por tiroiditis autoinmune tuvo significación estadística ($p < 0,01$)

CONCLUSIONES. La presencia de tiroidopatías, especialmente hipotiroidismo por tiroiditis autoinmune, en pacientes con patología reumatológica autoinmune adquiere relevancia clínica. Se infiere que debe incluirse obligatoriamente su estudio en el control y seguimiento de estos pacientes.

SUMARY

The relationship between illnesses rheumatologic autoimmune and thyroid disease is very well-known but its prevalence is variable (25-93%)

OBJECTIVES: 1) to determine the prevalence of thyroid autoimmunity in patient with illnesses rheumatologic autoimmune in Catamarca city; 2) to point out the thyroid disease prevalence in this population.

MATERIAL AND METHOD: descriptive type investigation, cut traverse. 54 patients of the Service of Rheumatology were studied.

Data: age, sex, diagnostic of illness rheumatologic, antecedents of thyroid disease, palpation and thyroid ecografía, nodular PAAF, TSH, free T4 and antibodies anti-TPO.

RESULTS: Of the 54 studied patients, 51 women and only 3 males. The half age: 45, 3 years +- 10, 5 and 43, 3 years +-6, 3, respectively. Pathologies rheumatologic: a) arthritis rheumatoid: 46 (85, 2%); b) LES: 4 (7, 4%); c) esclerodermia: 2 (3, 7%) and d) syndromes overlapping: 2 (3, 7%)

The prevalence of isolated thyroid autoimmunity (16, 7%) and of thyroid disease (53, 7%) in the patient rheumatologists it was of 70, 4%, ($p < 0,002$)

They were: 1) 5 cases of isolated autoimmunity (9,4%) all in arthritis rheumatoid; 2) 3 cases of illness of Graves-Basedow, (5,5%); 3) 22 cases of hypothyroidism for thyroiditis autoimmune (40,7%); 4) 5 cases of goiter diffuse normal function (9,2%) and, 5) 3 cases of nodular goiter with PAAF negatives for cells neoplásicas, 2 of them multinodulares and hypothyroid and the remaining one, uninodular and normal function (5,5%). Thyroid cancer was not detected.

The hypothyroidism for thyroiditis autoimmune had statistical significance ($p < 0, 01$)

CONCLUSIONS. The thyroid disease presence, especially hypothyroidism for thyroiditis autoimmune, in patient with pathology rheumatologic autoimmune acquires clinical relevance. It is inferred that it should be included their study obligatorily in the control and follow up of these patients.

INTRODUCCION

El estudio clínico de un paciente reumatológico aconseja el chequeo del examen físico y la función tiroidea como relevamiento de condiciones co-mórbidas para su adecuado diagnóstico y tratamiento.

La relación entre enfermedades reumatológicas autoinmunes y tiropatías es conocida pero su prevalencia es variable (25% -93%)

Los objetivos del presente trabajo fueron: 1) Determinar la prevalencia de autoinmunidad tiroidea en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes en la ciudad de Catamarca y, 2) Señalar la prevalencia de tiropatías en esa misma población estudiada.

MATERIAL Y MÉTODO

Se efectuó un esquema de investigación de tipo descriptivo de corte transversal. Fueron estudiados 54 pacientes que concurren al consultorio de Reumatología desde junio a diciembre de 2005.

El análisis estadístico se efectuó con el programa EPIINFO2002.

Se estudiaron 54 pacientes con diagnóstico comprobado de enfermedad reumatológica (51 mujeres y sólo 3 varones).

La edad media femenina fue de 45,3 años \pm 10,5; la edad media masculina fue de 43,3 años \pm 6,3.

Se tomaron los siguientes datos: edad, sexo, diagnóstico reumatológico, antecedentes previos de enfermedad tiroidea, palpación y ecografía tiroideas, PAAF con nódulo \geq 1,5cm, TSH basal, T4L, T3 (en casos de hipertiroidismo), Ac. Anti-TPO.

RESULTADOS

De los 54 pacientes estudiados, 51 eran de sexo femenino y sólo 3 de sexo masculino. La edad media para las primeras fue de 45,3 años \pm 10,5 (rango 21 a 62); la edad media para los varones fue de 43,3 años \pm 6,3 (rango 38 a 50). Las patologías reumatológicas fueron las siguientes: a) artritis reumatoidea: 46 casos (85,2%); b) lupus eritematoso sistémico: 4 casos (7,4%); c) esclerodermia: 2 casos (3,7%) y d) síndromes de superposición: 2 casos (3,7%) (Fig. 1)

De los 46 casos con AR, el 50 % presentó síndrome de Sjögren y todos ellos presentaron autoinmunidad tiroidea. La prevalencia de autoinmunidad tiroidea aislada (16,7%) y de enfermedad tiroidea (53,7%) en los pacientes reumatológicos fue del 70,4%, ($p < 0,002$) (Fig. 2)

Se hallaron: 1) 5 casos de autoinmunidad tiroidea aislada (9,4%), todos descriptos en pacientes con artritis reumatoidea; 2) 3 casos de enfermedad de Graves Basedow diagnosticados previamente, uno de ellos intervenido quirúrgicamente y en terapéutica de reemplazo hormonal (5,5%); 3) 22 casos de hipotiroidismo primario por tiroiditis autoinmune, 12 de ellos diagnosticados previamente (40,7%); 4) 5 casos de bocio difuso eutiroideo (9,2%) y, 5) 3 casos de bocio nodular con PAAF negativas para células neoplásicas, 2 de ellos multinodulares e hipotiroideos y el restante, uninodular y eutiroideo (5,5%). En la serie estudiada no se detectaron casos de cáncer tiroideo. (Fig.3)

La presencia de hipotiroidismo por tiroiditis autoinmune tuvo significación estadística ($p < 0,01$)

En los casos estudiados de Artritis reumatoidea se observó que el 60,8% presentaba autoinmunidad positiva y de ellos, el 39,1% correspondía a hipotiroidismo primario por tiroiditis autoinmune. Sólo el 28,3% de los casos eran negativos para autoinmunidad y/o patología tiroidea. (Tabla I)

En los pacientes con Lupus eritematoso sistémico (4), el 50% era negativo para autoinmunidad y/o patología tiroidea. El resto correspondió a un caso de enfermedad de Graves-Basedow y un caso de bocio multinodular benigno ac. Anti-TPO +, hipotiroideo. (Tabla II)

Los 2 casos de Síndrome de Superposición presentaban hipotiroidismo primario ac. Anti-TPO negativo y bocio multinodular benigno ac anti-TPO +, hipotiroideo, respectivamente. (Tabla III)

En los 2 casos de Esclerodermia se observó ac. Anti-TPO negativos, uno sin patología tiroidea y el otro con bocio difuso eutiroideo. (Tabla IV)

Los casos de Artritis reumatoidea tuvieron la más alta prevalencia de Autoinmunidad tiroidea (100%), enfermedad de Graves-Basedow (66,6%), Hipotiroidismo primario por tiroiditis autoinmune (95,5%) y bocio difuso eutiroideo (80%).

DISCUSION

Se discute el rol patogénico de los anticuerpos antitiroideos en la enfermedad tiroidea autoinmune (ETA). En este proceso autoinmune la destrucción celular tendría como mediadores otros mecanismos, como, linfocitos T auto-reactivos, células asesinas naturales o citoquinas. Las citoquinas juegan un rol esencial como mediadores de la función inmune y en los mecanismos de autoinmunidad. Las potentes citoquinas proinflamatorias IL-1, TNF alfa, IL-8 e IFN alfa, gamma estimulan la producción de proteinasas y oxígeno reactivo que contribuyen al daño tisular. (1,2)

Según Matei-Matei, en la glándula tiroides de pacientes con ETA prevalecen las citoquinas proinflamatorias tipo Th1.(3)

Es importante destacar el rol de las quimoquinas y su relación con los autanticuerpos tiroideos (4)

La alta frecuencia de positividad de los anticuerpos antitiroideos en otros desórdenes autoinmunes, nos permite pensar en una asociación entre ellos y la enfermedad tiroidea autoinmune (tiroiditis crónica autoinmune, tiroiditis silente y enfermedad de Graves-Basedow). En efecto, las enfermedades autoinmunes órgano-específicas (vitíligo, miastenia gravis, púrpura trombocitopénica, alopecia, síndrome de Sjögren) y las enfermedades autoinmunes sistémicas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica progresiva) se asocian con la ETA.

También se asocian con la ETA otras enfermedades endocrinas autoinmunes, como, diabetes mellitus insulino dependiente, adrenaritis autoinmune, hipoparatiroidismo autoinmune, hipofisitis autoinmune y el denominado síndrome poliglandular autoinmune, que afecta simultáneamente a varios órganos endocrinos. (4)

Criswel estudió 265 familias con enfermedad autoinmune múltiple en las que al menos, 2 de 9 enfermedades autoinmunes, fueron encontradas en cada familia (artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, LES, síndrome de Sjögren primario, psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria crónica del intestino —enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa—, diabetes tipo I o enfermedad tiroidea autoinmune —tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves—. Informó que el polimorfismo funcional del nucleótido en la tirosina fosfatasa intracelular, Alelo PTPN22 620W, confiere el riesgo para cuatro fenotipos autoinmunes diferentes: diabetes tipo 1, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y tiroiditis de Hashimoto, hallazgos que sugieren la existencia de una vía etiológica común en estos procesos. (5)

Diversos estudios hallaron una fuerte asociación entre Tiroiditis crónica autoinmune y Síndrome de Sjögren. (6,7).

Alpigiani estudió 66 casos de artritis reumatoide juvenil y encontró anticuerpos antitiroideos positivos en el 14 %, de ellos, un 33% presentó hallazgos ecográficos compatibles con tiroiditis crónica. (8)

Stagi halló un 11,9% de tiroiditis autoinmune en 151 casos de artritis idiopática juvenil. (9)

En la investigación sobre la frecuencia familiar de autoanticuerpos y enfermedades autoinmunes en una población caucásica de pacientes con LES, se encontró agregación familiar de LES, artritis reumatoide y esclerosis múltiple. En las familias con agregación de LES la prevalencia de anticuerpos antinucleares (ANA) fue 24 % y la de autoanticuerpos tiroideos 44 %, lo que sugiere la influencia de factores genéticos en la patogenia de la enfermedad. (10)

En un estudio sobre 36 casos de esclerodermia encontraron 7 casos con enfermedad tiroidea, 6 con hipotiroidismo por TCA y 1 con hipertiroidismo por enfermedad de Graves. (11)

En un informe sobre 218 casos de enfermedad tiroidea autoinmune (12), la frecuencia de otras enfermedades autoinmunes fue 13,7 %, especialmente lupus eritematoso y síndrome de Sjögren. Otra investigación (13) sobre 168 casos de enfermedad tiroidea autoinmune, 1/3 de los casos presentó ANA +, presentando 9 % de los casos síndrome de Sjögren. Inocencio RM y col. (14), en 2004, encontraron alta prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune silente en asociación con esclerosis sistémica progresiva y artritis reumatoide, anticuerpos anti-Tg o anti-TPO 33 %, hipotiroidismo subclínico 8 % e hipertiroidismo subclínico 6 %.

Los hallazgos del presente trabajo coinciden con los precedentes de la bibliografía consultada en cuanto a la asociación patológica pero es notable la mayor prevalencia de autoinmunidad y patología tiroidea, especialmente en los casos de artritis reumatoide.

CONCLUSIONES

- 1- La prevalencia de autoinmunidad y patología tiroidea en los pacientes reumatológicos, especialmente artritis reumatoide, fue del 70,4% .(p<0,002)
- 2- La presencia de tiroidopatías, especialmente hipotiroidismo por tiroiditis crónica autoinmune, en pacientes con patología reumatológica sistémica autoinmune adquiere relevancia clínica y significación estadística.(p<0,01)
- 3- Se infiere que debe incluirse obligatoriamente la búsqueda activa en el control y seguimiento de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- Marsiglia I. Enfermedad tiroidea asociada a otras enfermedades sistémicas. Gac.Med.Caracas Dic.2005; 13(4): 453-455
2. Marsiglia I. Etiopatogenia de la tiroiditis subaguda. En: Tiroiditis subaguda (Tiroiditis granulomatosa de de Quervain). Marsiglia I. editor. Caracas: Gráficas La Bodoniana C.A.; 2004.p.16-18.
3. Matei I, Matei L. Cytokine patterns and pathogenicity in autoimmune diseases. Rom J Intern Med. 2002;40:27-41.
4. Marsiglia I. Tiroiditis autoinmune. En: Marsiglia I, editor. Envejecimiento y enfermedad tiroidea. Caracas: Gráficas La Bodoniana C.A.; 2003.p.56-64.
5. Criswell LA, Pfeiffer KA, Lum RF, Gonzáles B, Novitzke J, Kera M, et al. Analysis of families in the Multiple Autoimmune Disease Genetics Consortium (MADGC) Collection: the PTPN22 620W allele associates with multiple

autoimmune phenotypes. Am J Hum Genet 2005; 76(4):561-571.

6. Ichikawa Y, Fukuda R. Clinical and pathological features of Sjögren's syndrome associated with autoimmune thyroid diseases. Nippon Rinsho 1995; 53: 2545-2550.

7. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Gaya J, Halperin I, Ubieta I, et al. Thyroid disease in primary Sjögren syndrome. Study in a series of 160 patients. Medicine (Baltimore). 2000;79:103-108.

8. Alpigiani MG, Cerboni M, Bertini I, d'Annunzio G, Haupt R, Iester A, Lorini R. Endocrine autoimmunity in young patients with juvenile chronic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2002;20:565-568.

9. Stagi S, Giani T, Simonini G, Falcini F. Thyroid function, autoimmune thyroiditis and celiac disease in juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2005;44:517-520.

10. Corporal S, Bijl M, Kallenberg CG. Familial occurrence of autoimmune diseases and autoantibodies in a Caucasian population of patients with systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol 2002;21:108-113.

11. Ghayad E, Tohme A, Haddad F, Choueiry R. Scleroderma with anomalies of the thyroid function. 7 cases. Ann Med Interne (Paris). 1997;148:307-310.

12. Gaches F, Delaire L, Nadalon S, Loustaud-Ratti V, Vidal E. Frequency of autoimmune diseases in 218 patients with autoimmune thyroid pathologies. Rev Med Interne. 1998;19:173-179.

13. Tektonidou MG, Anapliotou M, Vlachoyiannopoulos P, Moutsopoulos HM. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. Ann Rheum Dis. 2004;63:1159-1161.

14. Innocencio RM, Romaldini JH, Ward LS. Thyroid autoantibodies in autoimmune diseases. Medicina (B Aires). 2004;64: 227-230

FIGURA 1: Distribución de las patologías reumatológicas estudiadas

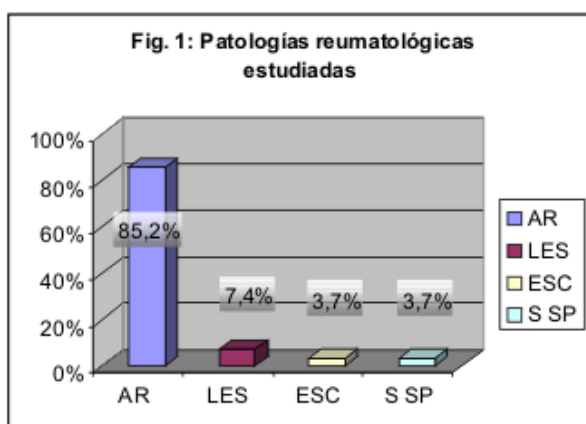


FIGURA 2: Prevalencia de autoinmunidad y patología tiroidea en pacientes reumatológicos

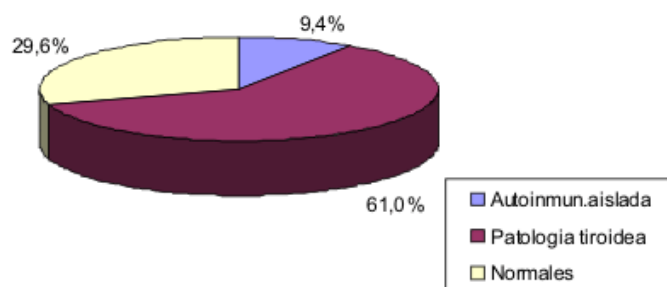


FIGURA 3: Asociaciones de enfermedades reumatológicas y autoinmunidad y patología tiroidea

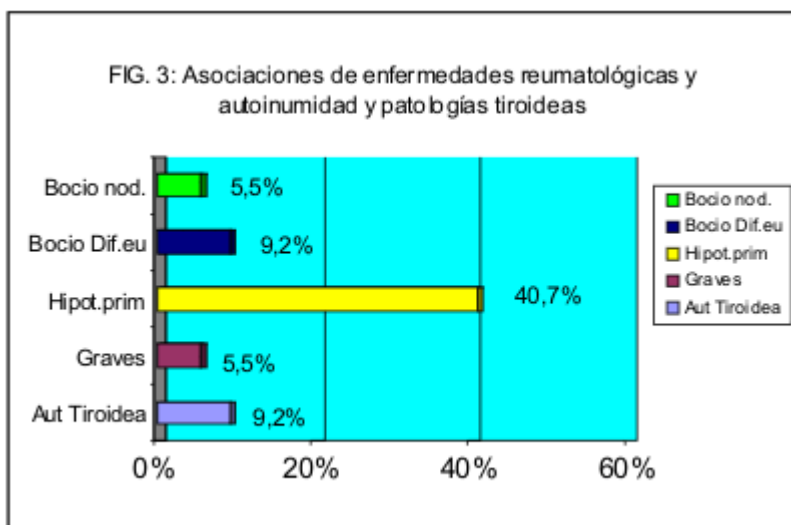
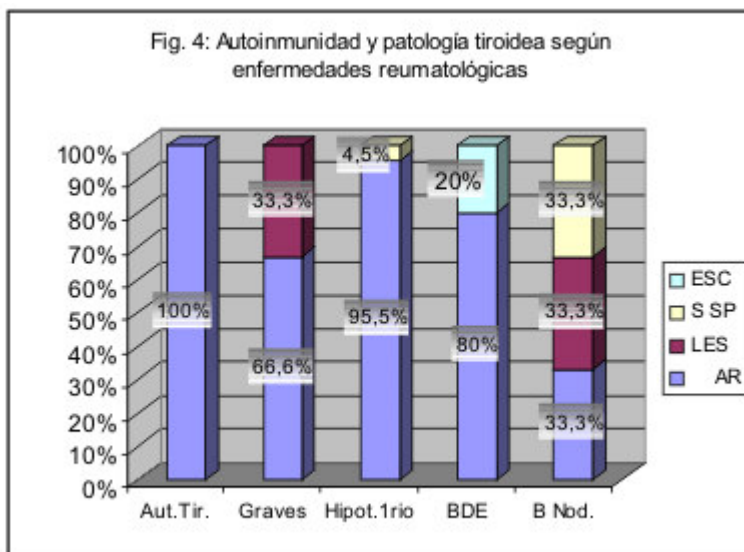


FIGURA 4: Autoinmunidad y patología tiroidea según Enfermedad Reumatológica



Referencias: ESC- esclerodermia; S SP- Síndromes de Superposición; LES- Lupus eritematoso sistémico; AR- Artritis reumatoidea; Aut. Tir- Autoinmunidad tiroidea; Graves- Enfermedad de Graves-Basedow; Hipot.1rio- Hipotiroidismo primario; BDE- Bocio difuso eutiroideo; B Nod- Bocio nodular

TABLA I: Prevalencia de Autoinmunidad y patología tiroidea en Artritis Reumatoidea

TABLA I: PREVALENCIA DE AUTOINMUNIDAD Y PATOLOGIA TIROIDEA SEGÚN ENFERMEDAD REUMATOLOGICA : AR

	Ac anti-TPO +	Ac. Anti-TPO -
Casos (-)		13 (28,3%)
Autoin. aislada	5 (10,9%)	
Graves Basedow	2 (4,3%)	
Hipot. Irio	18* (39,1%)	3 (6,5%)
Bocio dif. Eu.	3 (6,5%)	1 (2,2%)
Bocio unid. Eu.		1 (2,2%)

TABLA II: Prevalencia de Autoinmunidad y patología tiroidea en LES

TABLA II: PREVALENCIA DE AUTOINMUNIDAD Y PATOLOGIA TIROIDEA SEGÚN ENFERMEDAD REUMATOLOGICA: LES

	Ac anti-TPO +	Ac. Anti-TPO -
Casos (-)		2 (50%)
Autoin. aislada		
Graves	1 (25%)	
Hipot. Irio		
Bocio dif. Eu.		
Bocio mul.hipot.	1 (25%)	

TABLA III: Prevalencia de Autoinmunidad y patología tiroidea en Síndromes de Superposición

TABLA III: PREVALENCIA DE AUTOINMUNIDAD Y PATOLOGIA TIROIDEA SEGÚN ENFERMEDAD REUMATOLOGICA: S SP

	Ac anti-TPO +	Ac. Anti-TPO -
Casos (-)		
Autoin. aislada		
Graves		
Hipot. Irio		1 (50%)
Bocio dif. Eu.		
Bocio mul.hipot.	1 (50%)	

TABLA IV: Prevalencia de Autoinmunidad y patología tiroidea en Esclerodermia

TABLA IV: PREVALENCIA DE AUTOINMUNIDAD Y PATOLOGIA TIROIDEA SEGÚN ENFERMEDAD REUMATOLOGICA: ESC

	Ac anti-TPO +	Ac. Anti-TPO -
Casos (-)		1 (50%)
Autoin. aislada		
Graves		
Hipot. Irio		
Bocio dif. Eu.		1 (50%)
Bocio mul.hipot.		

2 - Metástasis ósea de origen inicialmente desconocido como presentación inusual de cáncer de tiroides.

Sabaté, M.I.¹; Guerra, J.¹; Parizzia, W.²; Venditti, J.³; Negueruela, M.C.¹; Etchegoyen, F.¹; Quirós, M.C.⁴; Zarlenga, C.⁵ y Martínez, J.⁶
Servicios de Endocrinología¹, Traumatología², Anatomía Patológica³, Bioquímica⁴, Medicina Nuclear⁵ y Oncología⁶ del Hospital Universitario Austral. Pte. Perón 1500. Derqui (1635). Pcia. de Buenos Aires.
e-mail: MSABATE@cas.austral.edu.ar

RESUMEN

El carcinoma insular de tiroides es una neoplasia poco frecuente, pobremente diferenciada. Presentamos una paciente de 73 años de edad que consulta por dolor en cadera derecha de ocho meses de evolución. Los estudios realizados muestran una tumoración compatible con metástasis única en hueso ilíaco derecho. La biopsia ósea informa adenocarcinoma bien diferenciado de origen desconocido, posible origen ginecológico o pulmonar. Los exámenes no revelan el origen tumoral. Una segunda inmunomarcación de la biopsia resulta positiva para tiroglobulina y TTF-1 (anti-factor de transcripción tiroideo). Se palpa nódulo tiroideo en lóbulo derecho (LD) de 0.5cm y otro en lóbulo izquierdo (LI) de 1cm, sin adenomegalias cervicales. La ecografía tiroidea muestra imágenes nodulares en LD de 0.9, 0.3 y 0.4cm y en LI de 1.2cm. La punción aspiración con aguja fina informa lesión folicular en ambos lóbulos tiroideos. Se realiza tiroidectomía total con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de tiroides pobremente diferenciado de tipo insular en lóbulo izquierdo sin invasión local ni compromiso ganglionar. La metástasis ósea única como forma de presentación del carcinoma insular en ausencia de compromiso local invasivo, ganglios regionales u otra localización metastásica es poco habitual. La inmunoreactividad para tiroglobulina en el tejido metastático fue clave para el diagnóstico.

ABSTRACT

Thyroid insular carcinoma is an uncommon tumor moderately differentiated. A 73-year-old woman presented with right thigh pain over a period of 8 months. Studies revealed a tumor mass compatible with bone metastasis in the right iliac bone. The biopsy suggested a well differentiated adenocarcinoma of unknown origin, possibly gynecologic or pulmonary. Further clinical examination, image and laboratory studies showed no evidence of tumoral origin nor evidence of other metastatic lesions. A second bone biopsy immunomarcation resulted positive for thyroglobulin and TTF-1 (thyroid transcription anti-factor). Thyroid gland examination revealed a 0.5cm nodule in the right lobe and a 1cm nodule in the left lobe without enlargement of regional lymph nodes. Thyroid ultrasound revealed nodular images in the right lobe of 0.9, 0.3 and 0.4cm and one in the left lobe of 1.2cm. Thyroid fine needle aspiration revealed follicular lesions in both lobes. Total thyroidectomy was done. Histopathologic analysis revealed an insular thyroid carcinoma of the left lobe without local invasion nor regional lymph node involvement. Insular carcinoma presenting as bone metastasis with no evidence of thyroid invasion, regional involvement or other metastasis is rare. Immunoreactivity for tissue thyroglobulin in the metastatic tissue was key to the diagnosis.

INTRODUCCIÓN

El CI de tiroides es una neoplasia poco frecuente que representa entre un 4 a 6% de todas las neoplasias primarias tiroideas (1,2,3). Es más común en Europa y América del Sur, siendo más frecuente en mujeres mayores de 50 años con una relación mujer:hombre 2:1 (4,5,6,7).

Fue originalmente descrito por Langhans en 1907 quien lo denominó "wuchernde struma" (estruma proliferante) y redefinido en 1984 por Carcangiu como un grupo separado de tumores pobremente diferenciados. Se lo considera en una posición intermedia entre el carcinoma bien diferenciado de tiroides (papilar o folicular) y el indiferenciado o anaplásico (8,9,10).

Su curso clínico es agresivo, suelen ser masas tumorales locales de gran tamaño con compromiso ganglionar cervical y mediastinal, con frecuencia existen metástasis a distancia, más comunmente a pulmón y hueso, y a sitios inusuales como hígado, riñón, ovario, piel y retroperitoneo (9,11,12).

En la bibliografía revisada la metástasis ósea única como forma de presentación en ausencia de invasión local y compromiso de ganglios regionales u otra localización metastásica es poco habitual.

Presentamos el caso de una forma inusual de presentación del CI de tiroides.

PACIENTE Y MÉTODOS

Paciente de 73 años de edad de sexo femenino que consulta por dolor en cadera derecha de intensidad progresiva de ocho meses de evolución. Presenta aumento de tensión en fosa ilíaca derecha e hipogastrio y dolor a la descompresión en región lumbar derecha. Los estudios mostraron: Radiografía de pelvis: lesión compatible con metástasis ósea de 8.5 x 7 x 6 cm (Figura 1), Centellograma Óseo Corporal Total con Tc^{99m}-MDP: asimetría en pelvis por hipercaptación en hueso ilíaco derecho (cresta ilíaca, articulación sacroilíaca) (Figura 2), Resonancia Magnética Nuclear (RMN): lesión expansiva localizada en cresta ilíaca derecha de 7 x 6 cm hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 (Figuras 3 y 4). Biopsia de la lesión ósea: adenocarcinoma bien diferenciado de origen desconocido, posible origen ginecológico o pulmonar. Inmunohistoquímica: positivo para Keratina 7 y Vimentina, aisladas células positivas para Antígeno Carcinoembrionario, negativo para Keratina 20, BCA 225 (específico de carcinoma de mama) y TTF-1. La evaluación clínica, ginecológica, mamografía, tomografía axial computada (TAC) abdominopelviana, ecografía

abdominopelvíana y transvaginal, no revelan el origen tumoral. En la TAC de tórax se visualiza una imagen nodular basal izquierda de 4 mm de diámetro, de aspecto cicatrizal.

Se solicita nueva RMN y angioresonancia que muestran la formación descrita con un tamaño de 15 cm de diámetro cefalocaudal, vascularizada con probables cambios quísticos ó necróticos.

Ante la ausencia de datos positivos para la localización del tumor primario, se realiza nueva inmunomarcación de la biopsia ósea que informa: CK 7, tiroglobulina y TTF-1 positivos, CK 20 negativo (Figuras 5 y 6).

La glándula tiroidea se describe a la palpación como irregular con nódulo en polo superior de LD de 0.5 x 0.5 cm y otro nódulo en polo superior de LI de 1 cm, sin adenomegalias cervicales. Laboratorio: TSH: 2.57 μ IU/mL (VR: 0.27-4.20) T4L: 0.61 ng/dL (VR: 0.93-1.7) ATG: 11.23 UI/mL (VR:<115) ATPO: 6.79 UI/mL (VR:<34). La ecografía de tiroides informa glándula de tamaño normal con ecoestructura heterogénea a expensas de imágenes nodulares hipoeoicas. LD: en polo superior se observa un nódulo de 0.9cm con macrocalcificación interna, adyacente se ve otra imagen nodular hipoeoica de 0.3 cm y otra en unión con el istmo de 0.4 cm. LI: se observa un nódulo de 1.2 x 0.9 cm con calcificación periférica. La PAAF de tiroides informa lesión folicular en LI y LD. Se indica tiroidectomía total cuyo diagnóstico anatomopatológico fue carcinoma de tiroides pobremente diferenciado de tipo insular de 1 x 0.8 cm localizado en LI, de baja actividad mitótica, encapsulado totalmente con focos de compromiso capsular, sin invasión vascular ni extensión extratiroidea. Ganglio linfático pretraqueal sin alteraciones significativas. Inmunomarcación: Tiroglobulina y TTF-1 positivos, Calcitonina negativo, CD34 y Factor VIII positivos en endotelios vasculares (Figuras 7 y 8).

Al mes de la cirugía se recibe laboratorio: TSH: 53.57 μ UI/mL T4L: 0.13 ng/dL Tg: 13.49 ng/mL ATPO: 15.69 UI/mL ATG: 15.76 UI/mL. Se realiza Rastreo Corporal Total (RCT) con I^{131} 4 mCi y con Tc^{99m}-MIBI (Figuras 9 y 10). Ambos muestran captación en hemipelvis derecha y cuello. Se indica dosis ablativa de 200 mCi I^{131} . El RCT post-dosis revela intensa captación en hueso ilíaco derecho y resto captante en lecho tiroideo (similar al rastreo pre-dosis). Se inicia tratamiento sustitutivo con levotiroxina sódica.

La paciente evoluciona con aumento de dolor en cadera derecha que responde parcialmente a los antiinflamatorios no esteroides. Se indica pamidronato 90 mg intravenoso cada 4 semanas. RMN: imagen lítica expansiva en hueso ilíaco derecho de 10 x 7 cm hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 con refuerzo periférico post contraste y sin refuerzo central, que se extiende hacia el interior de la pelvis desplazando al músculo psoas-ilíaco y hacia la región glútea.

DISCUSIÓN

El carcinoma insular (CI) de tiroides es una neoplasia poco frecuente, pobremente diferenciada y de curso clínico agresivo. Se lo sitúa en una posición intermedia entre los tumores tiroideos bien diferenciados (papilar y folicular) y los indiferenciados o anaplásicos (13,14). Según algunos autores comparte características de comportamiento biológico con los carcinomas papilares (tendencia a la diseminación linfática, diseminación directa extratiroidea y compromiso pulmonar por vía hemática) y con los foliculares (metástasis óseas y sitios inusuales como hígado, riñón, ovario, piel y retroperitoneo) (1).

Desde 1984, cuando Caucangiu redefinió el CI de tiroides, surgió alguna controversia con respecto a la existencia de éste tipo histológico. En la actualidad el CI ya ha sido bien categorizado por su propia apariencia histológica y por su comportamiento biológico agresivo (3,6).

Se trata de un tumor probablemente derivado de las células foliculares y podría compartir características del carcinoma folicular y del papilar (4).

La forma de presentación habitual es la presencia de una masa tumoral cervical, generalmente de gran tamaño, e invasión ganglionar locoregional (3). Es frecuente el compromiso metastásico a distancia (15).

El caso aquí expuesto se presentó con una única lesión metastásica ósea, sin evidencia de otra lesión en los estudios exhaustivos al momento del diagnóstico y a un año más tarde, en el contexto de un bocio nodular de pequeño tamaño.

Coinciden las características epidemiológicas descritas en la literatura acerca del CI tales como: el predominio en el sexo femenino, la presentación en la sexta década de la vida, y la evidencia de metástasis a distancia, aunque no se evidenció una gran masa tumoral cervical con invasión locoregional, habitual como forma de presentación (3).

Caucangiu *et al.* describieron las características microscópicas: formación de islotes de células tumorales, que contienen un número variable de pequeños folículos positivos para tiroglobulina, células pequeñas y homogéneas en cuanto a su tamaño, actividad mitótica variable pero siempre presente, la invasión vascular y focos de necrosis (1). Se puede presentar la neoplasia insular pura o asociada con el carcinoma bien diferenciado, folicular ó papilar (1).

El diagnóstico por PAAF puede ser dificultoso (3,6,7). En los seis casos descritos por Guiter *et al.*, tres fueron inicialmente diagnosticados como carcinomas foliculares y tres como pobremente diferenciados. En otros casos la presencia de estructuras papilares, indentaciones nucleares ó inclusiones citoplasmáticas llevan al diagnóstico de carcinoma papilar (3). La alta celularidad del CI también es característica del carcinoma medular, generalmente, éste está asociado a una historia familiar de carcinoma tiroideo, con expresión de calcitonina y ausencia de tinción para tiroglobulina (3,6,7). Cuando el patrón de crecimiento es sólido, puede ser considerado el carcinoma anaplásico como otro posible diagnóstico diferencial (7). Más aún, el componente insular del tumor puede estar limitado a pequeños focos, confundiendo la interpretación de la PAAF. El diagnóstico definitivo del CI depende del examen histopatológico (3,7). En el caso aquí presentado la PAAF informó lesión folicular. El diagnóstico histopatológico confirmó la presencia de un carcinoma insular de tiroides.

Aún no está claro si el comportamiento del CI depende más del patrón histológico que de sus características clínicas, como se ve en los carcinomas bien diferenciados (7). La invasión vascular temprana podría sugerir que éste subtipo de tumores expresa potentes factores de angiogénesis como el factor básico de crecimiento fibroblástico (bFGF) que estimula la formación de nuevos vasos sanguíneos y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) que incrementa la permeabilidad vascular (16).

En relación a los estudios con radioisótopos utilizados para el seguimiento de esta neoplasia, además del RCT con I^{131} , está descrita la positividad con Tc^{99m} -MIBI en CI metastático (12,17). En nuestra paciente, utilizamos ambos con el fin de aumentar la sensibilidad, los cuales resultaron positivos en la captación por la lesión ósea metastásica. (Figuras.9 y 10). El centellograma corporal total con Tc^{99m} -MIBI además de ser útil en el diagnóstico y seguimiento del CI, tiene la ventaja de no interrumpir el tratamiento con hormona tiroidea (16,18).

Algunos autores no encontraron evidencia de peor pronóstico en los pacientes con CI. Ashfaq *et al.* afirman que el componente insular en tumores papilares o foliculares no afecta el pronóstico y discuten el término carcinoma pobremente diferenciado (insular) de estos tumores ya que son capaces de sintetizar tiroglobulina y captar yodo en el tejido residual y metastásico (5).

En un estudio, Pilotti *et al.* no observaron diferencias significativas entre el pronóstico de los pacientes con CI y en aquellos con un carcinoma folicular invasivo (10). Otros, sin embargo, afirman que el pronóstico es peor cuando el componente insular es dominante que cuando no está presente ó es mínimo (1,20) teniendo peor pronóstico que el cáncer diferenciado en relación a recurrencias y mortalidad, presentando una supervivencia a cinco años de un 20 % en estadios avanzados (3,17).

La predisposición a la recurrencia local y metástasis requiere de un tratamiento agresivo al momento del diagnóstico. Este tratamiento debe incluir tiroidectomía total y disección ganglionar (de haber compromiso) seguido de la ablación con radioyodo, y resección quirúrgica de las metástasis si fuera posible. Eventual radiación externa y quimioterapia sistémica dependiendo de cada caso clínico en particular (2,20,21) con resultados variables.

La capacidad de este tumor poco diferenciado de producir tiroglobulina fue de gran importancia para realizar el diagnóstico definitivo de la enfermedad. La inmunomarcación positiva para tiroglobulina en la segunda revisión de la biopsia ósea fue fundamental para abordar el origen primario de este tumor confirmado por el estudio histopatológico.

CONCLUSIONES

1) Presentamos el caso de un carcinoma tiroideo poco frecuente, pobremente diferenciado y de curso clínico agresivo. La invasión local, ganglios regionales y metástasis a distancia (pulmón y hueso) son el comportamiento habitual. 2) La metástasis ósea única como forma de presentación en el contexto de un bocio nodular de pequeño tamaño es excepcional. 3) Es de interés resaltar la importancia de la inmunoreactividad para Tg en la biopsia ósea para abordar al diagnóstico.

REFERENCIAS

- 1) Naranjo Gómez JM, Folqué Gómez E, Moreno Mata Nicolás, Moldes Rodríguez M, Martínez Martínez P, et al. Carcinoma insular de tiroides. Una neoplasia poco frecuente pero agresiva. *Cirugía Española* 77 (4): 236-237, 2005.
- 2) Machens A, Hinze R, Lütenschlager C et al. Multivariate Analysis of Clinicopathologic Parameters for the Insular Subtype of Differentiated Thyroid Carcinoma. *Arch Surg*.136 (8): 941-944, 2001.
- 3) Kamran Y, Reyes Mugica M, Carpenter TO. Insular carcinoma of the thyroid in a adolescent: a case report and review of the literature. *Curr Opin Pediatr* 15: 512-515,2003.
- 4) Hassoun AAK, Hay ID, Goellner JR, Zimmerman D. Insular thyroid carcinoma in adolescents. A potentially lethal endocrine malignancy. *Cancer* 79 (5): 1044-1048, 2000.
- 5) Ashfaq R, Vuitch F, Delgado R, Albores Saavedra J. Papillary and Follicular Thyroid Carcinomas with an Insular Component. *Cancer* 73: 416-423, 1994.
- 6) Guiter GE, Manon A, Syed ZA, Allen EA, Maureen F. Cytopathology of carcinoma of the thyroid. *Cancer Cytopathology* 87 (4):196-202, 2000.
- 7) Rodríguez JM, Parrilla P, Moreno A, Sola J et al. Insular Carcinoma: An Infrequent Subtype of Thyroid Cancer. *J Am Coll Surg* 187: 503-508, 1998.
- 8) Fadare O, Sinard JH. Glandular Patterns in a Thyroid Carcinoma With Insular and Anaplastic Features: A Case With Possible Implications for the Classification of Thyroid Carcinomas. *Ann Diagn Pathol* 6: 389-398, 2002.
- 9) Falvo L, Catania A, D'Andrea V, Grilli P et al. Prognostic Factors of Insular versus Papillary/Follicular Thyroid Carcinoma. *The American Surgeon* 70 (5): 461-466, 2004.
- 10) Pilotti S, Collini P, Mariani L, Placucci M et al. Insular Carcinoma: A Distinct De Novo Entity Among Follicular Carcinomas of the Thyroid Gland. *Am J Surg Pathol* 21 (12):1466-1473, 1997.
- 11) Van den Brekel MWM, Hekkenberg RJ, Asa SL, Tomlinson G et al. Prognostic Features in Tall Cell Papillary Carcinoma and Insular Thyroid Carcinoma. *Laryngoscope* 107 (2): 254-259, 1997.
- 12) Tickoo SK, Pittas AG, Adler M, Fazzari M et al. Bone Metastases from Thyroid Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 124: 1440-1447, 2000.
- 13) Decaussin M, Bernard MH, Adeleine P, Treilleux I et al. *Am J Surg Pathol* 26 (8): 1007-1015, 2002.
- 14) Lorenzo Solar M, Lado Abeal J, Cameselle Tejeiro J, García Vázquez M, Cabezas Cerrato J. Síndrome de vena cava superior y carcinoma insular de tiroides: el *stent* como alternativa terapéutica paliativa. *An Med Interna* 20: 301-303, 2003.
- 15) Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Poorly differentiated (insular) carcinoma: a reinterpretation of Langhans' "wuchernde struma". *Am J Surg Pathol* 8:655-668, 1984.
- 16) Ganly I, Crowther J. Insular carcinoma of thyroid presenting as cervical cord compression. *The Journal of Laryngology & Oncology* 114: 808-810, 2000.
- 17) Díaz Tie M, Sanchez Ganfornina F. Carcinoma Insular de tiroides. *Arch Cir Gen Dig*,2002 Sep 2.Disponible en: <http://www.cirugest.com/revista/2002-09-02/2002-09-02.htm>
- 18) Degirmenci B, Aydin A, Comlekci A, Ozdogan O, Bekis R. Technetium-99m Tetrofosmin Uptake in Insular Thyroid Carcinoma. A comparison with Iodine-131. *Clinical Nuclear Medicine* 28 (5): 385-388, 2003.
- 19) Tzu Chieh C, Jen Der L, Miin Fu C. Insular Carcinoma: Infrequent Subtype of Thyroid Cancer with Aggressive Clinical Course. *World J Surg* 28: 393-396, 2004.

- 20) Cometta AJ, Burchard AE, Pribitkin EA, O'Reilly RC et al. Ear, Nose and Throat Journal 82 (5): 384-391, 2003.
21) Flynn SD, Forman BH, Stewart AF, Kinder BK. Poorly differentiated ("insular") carcinoma of the thyroid gland: An aggressive subset of differentiated thyroid neoplasms. Surgery 104 (6):963-970, 1988.

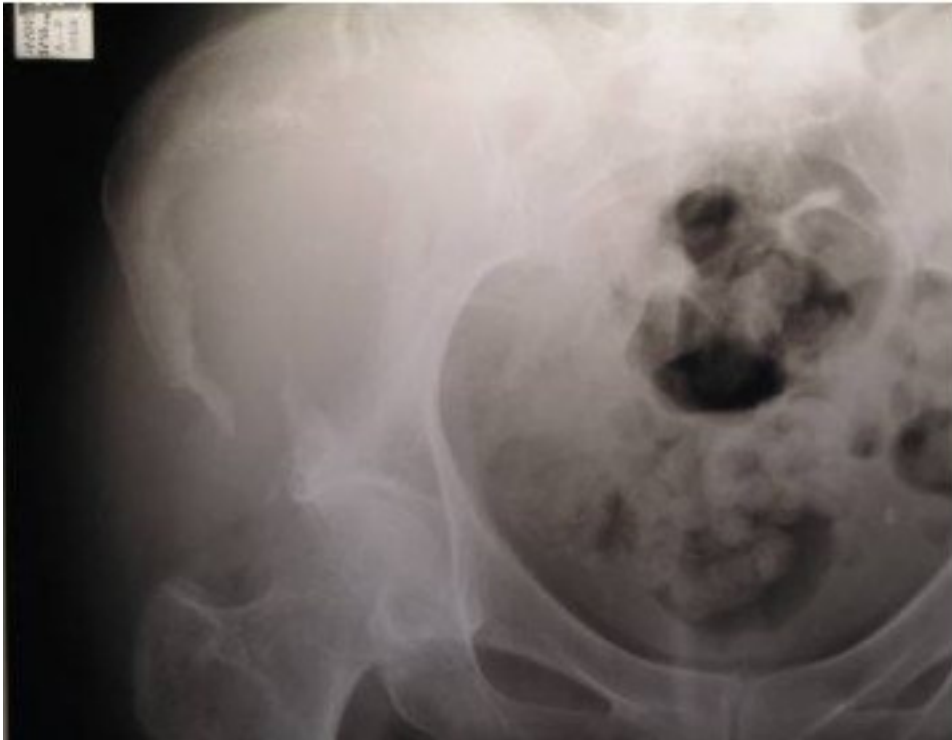


Figura 1: Radiografía de pelvis. Se observa la lesión osteolítica con destrucción ósea.



Figura 2: Gentellograma Óseo Corporal Total con Tc^{99m}-MDP (Metilen difosfonato). Se observa el proceso hipocaptante que se relaciona probablemente a lesión osteolítica ó necrosis, con halo periférico hipercaptante en relación probable a proceso osteoblástico reparador.



Figura 3.



Figura 4.

Figuras 3 y 4: Resonancia Magnética Nuclear. Se puede apreciar la lesión expansiva en el hueso ilíaco derecho, desplazando al músculo psoas y glúteo medio.

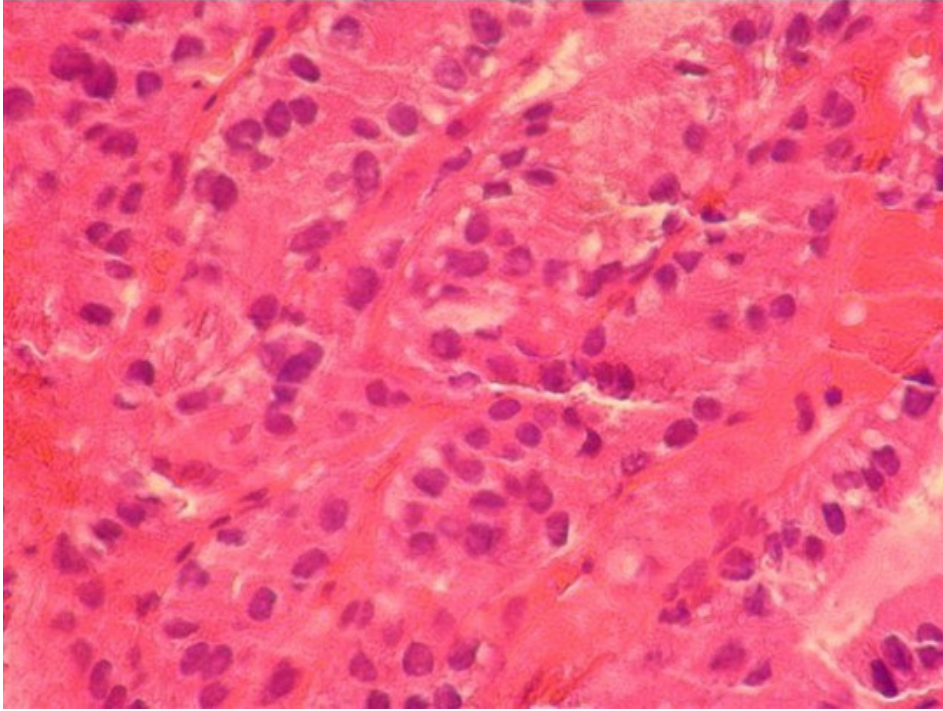


Figura 5: Biopsia ósea. Tinción con H&E. Proliferación epitelial sólida en sestos o nidos y con sectores de esbozo

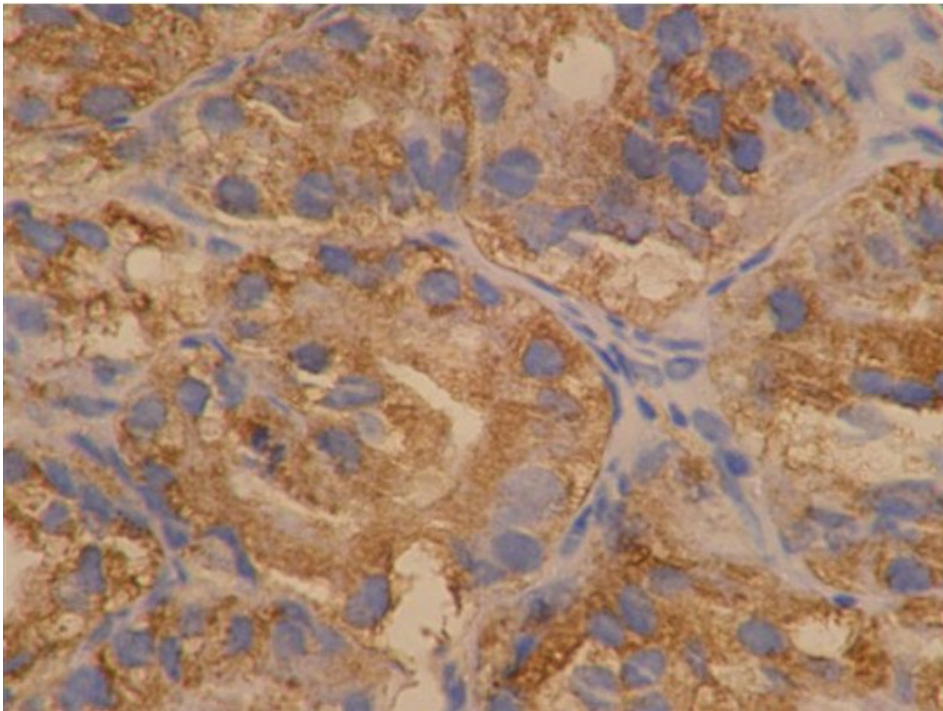


Figura 6: Biopsia ósea. Tinción para tiroglobulina. Se aprecia la misma estructura que Figura 5, donde se observa la tiroglobulina citoplasmática en tono ocre.

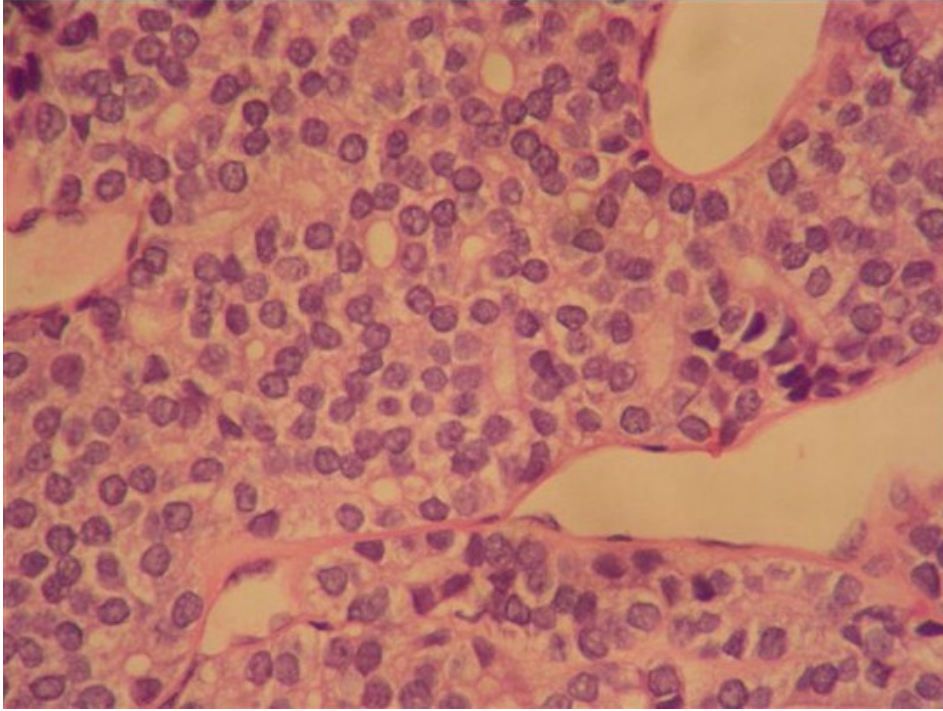


Figura 7: Tiroidectomía: carcinoma insular. Tinción con H&E. Se observa la proliferación celular compacta con núcleos redondos u ovoides hiper cromáticos en forma de nidos ó cestos que rodean a estructuras vasculares endoteliales; vascularización de tipo neuroendócrina.

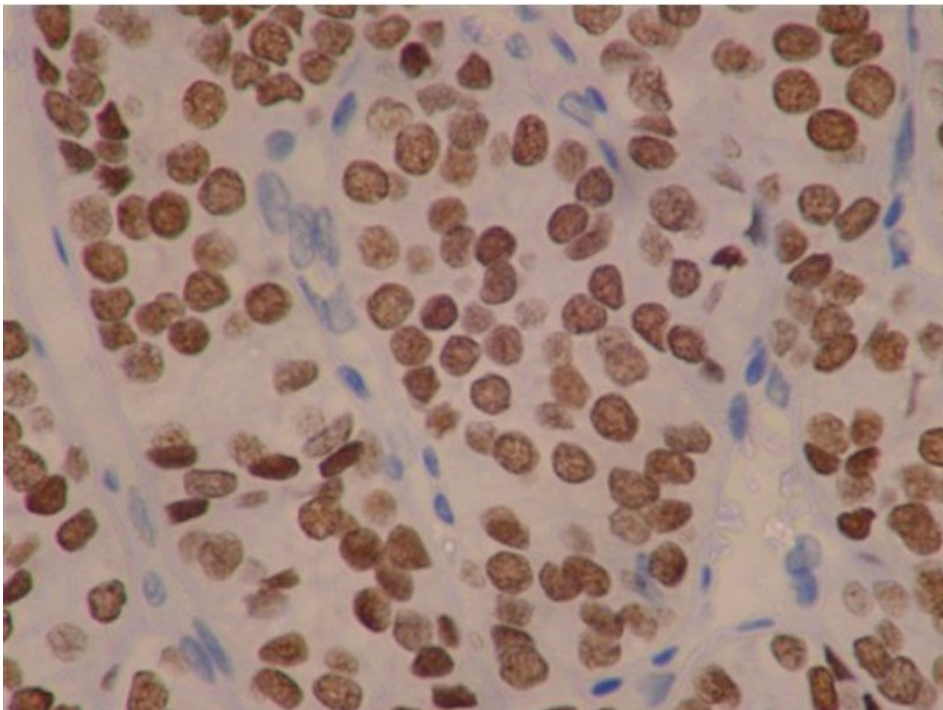


Figura 8: Tiroidectomía: carcinoma insular. Inmunomarcación. Se observa la tunicidad ocre en los núcleos celulares que corresponde a TTF-1 positivo.

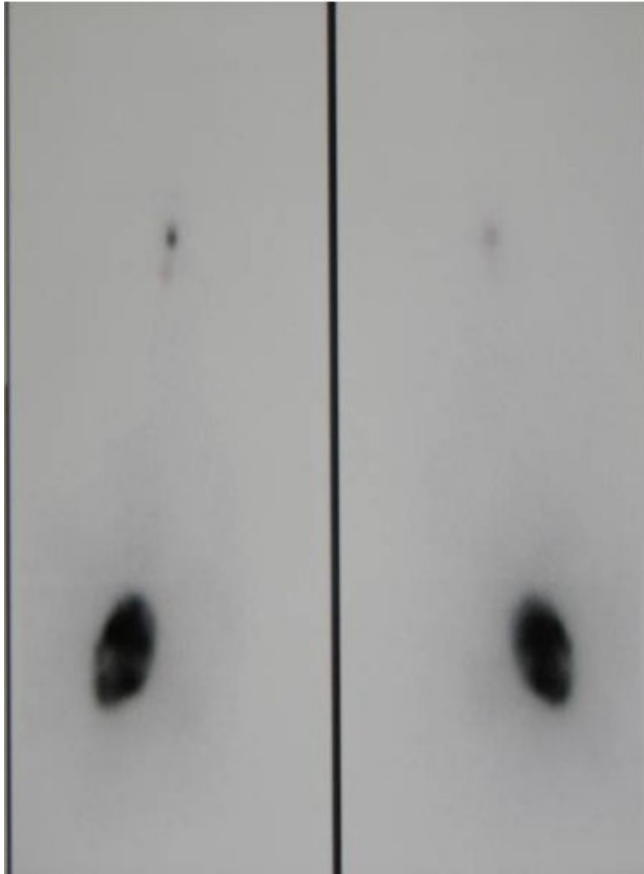


Figura 9

Figura 9: Rastreo corporal total con I^{131} 4 mCi. Se observan dos restos captantes en cuello, y un gran foco hipercaptante irregular con centro hipocaptante heterotópico en proyección del coxal derecho (imagen izquierda: anterior, imagen derecha: posterior).



Figura 10

Figura 10: Rastreo Corporal Total con Tc^{99m} -MIBI. Coincide la captación con el RCT I^{131} en hemipelvis derecha y cuello.

3- Abordaje diagnóstico del cáncer diferenciado de tiroides.

Autores: Geres A.; Musri Y.; Meneguzzi A.; Alvarez G.; Griguol S.; Mereshian P.; Zamudio J.
Posgrado de Endocrinología. Hospital Nacional de Clínicas. Córdoba

Como consecuencia de la difusión y utilidad en la práctica clínica de los métodos ecográficos y su aplicación en el estudio de la región del cuello, se observa un incremento en la detección de nódulos tiroideos no palpables.

Esto provoca la controversia de si estos nódulos (lesiones tiroideas clínicamente inaparentes) deberían ser evaluados con punción aspirativa (PAAF), para llegar a descartar carcinomas tiroideos microscópicos (microcarcinomas).

Hay pocos estudios que evalúan de manera prospectiva si los nódulos tiroideos incidentalmente descubiertos por ecografía o muy pequeños, deberían ser estudiados de manera sistemática y tampoco existen estudios que correlacionen la prevalencia de cáncer y su estadio patológico.

Debido a esta falta de datos en la literatura y de consensos en nuestro medio, realizamos el presente estudio para determinar el abordaje diagnóstico de los CDT y correlacionar el tamaño nodular con la agresividad de estos tumores.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes: fueron evaluados 96 pacientes entre 18 y 89 años, 6 hombres y 90 mujeres (entre enero de 1997 y enero de 2005).

Criterios de inclusión: diagnóstico de CDT, con ecografías previas a la cirugía realizadas en un mismo centro y con PAAF previas. Todos procedentes de la provincia de Córdoba.

Métodos: las ecografías fueron realizadas de acuerdo a los procedimientos estándar. Se definió criterios ecográficos: homogéneo – heterogéneo, sólido – quístico – mixto, microcalcificaciones – macrocalcificaciones, hipo – hiper – iso ecogénicos, único o múltiple, margen o bordes regular – irregular – mal definido y el volumen de cada nódulo. Se reunieron en 2 grupos de acuerdo al tamaño nodular: en Grupo 1: ≤ 8 mm y Grupo 2: > 8 mm. La PAAF fue procesada y evaluada por citopatólogos experimentados y clasificadas como: Lesión folicular benigna (LF I y LF II), Sospechosa (LF III) y Maligno (LF IV).

En caso de citología benigna se realizó tratamiento con hormona tiroidea a dosis supresivas y control a los 6 meses mediante examen clínico y ecográfico para valorar comportamiento nodular y realizar una segunda PAAF para descartar malignidad (analizando cada caso en particular).

Se realizó biopsia por congelación intraquirúrgica para definir el tipo de cirugía realizándose tiroidectomía total con exploración ganglionar en todos los pacientes con diagnóstico intraoperatorio de Cáncer.

Se asignaron 4 categorías según histotipo: Carcinoma Papilar, Medular, Folicular, otros (Hurtle).

Niveles de TSH, T4L, ATPO fueron medidos.

La indicación quirúrgica fue realizada por: PAAF (III y IV), por clínica: molestias locales, ronquera, tamaño nodular, antecedentes familiares de Cáncer de tiroides, falta de respuesta al tratamiento con hormona tiroidea y por características ecográficas de sospecha de malignidad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se registraron para su análisis los hallazgos clínicos, ecográficos, citológicos. En las variables analizadas se aplicó el test T de Student, chi cuadrado y se trabajó con un nivel de significación del 5%.

RESULTADOS

Diseño: estudio observacional.

De los 96 pacientes estudiados el 70% tenían nódulos palpables al momento de la consulta (n=67) y no palpables 30% (n=29). 94% eran mujeres (n=90) 6% hombres (n=6). Los nódulos se encontraban localizados en lóbulo derecho (LD) 43%, lóbulo izquierdo (LI) 29% y el resto en ambos. Se encontró en el grupo 1 ≤ 8 mm 12,5% (n=12) y grupo 2 >8 mm 87,5% (n=84).

Grupo 1: 67% PAAF IV, 25% PAAF III, 8% PAAF II.

Grupo 2: 37% PAAF IV, 37% PAAF III, 27% PAAF II, 4% PAAF I.

Del total, 94% fueron carcinomas Papilar, 2% Medular, 1% Folicular, 3% Hurtle. El diseño fue: Carcinoma Papilar clásico 42%, Folicular 48%, células altas 1%.

Grupo 1: 100% Carcinoma Papilar, 50% diseño Folicular y 50% diseño Clásico.

Grupo 2: 93% Carcinoma Papilar, Clásico 40,5% y Folicular 47,6%. Hurtle 3%, Medular 2%, Folicular 1%.

15% tenían adenopatías positivas. Grupo 1: 1 caso, que correspondió a un Carcinoma Papilar de diseño folicular y grupo 2: 13 casos, 10 eran Carcinomas Papilares (7 Clásicos y 3 Foliculares) sin diferencias significativas en ambos grupos.

Hubo 1 caso de metástasis a distancia (Pulmón) del grupo 1 que correspondió a Carcinoma Papilar de diseño Folicular, en una mujer de 69 años.

En el grupo 1 42% estaban en el lóbulo izquierdo y sólo el 27% del grupo 2 en dicha localización con una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 1).

Las características ecográficas de malignidad fueron: Hipoecogenicidad 42% vs. 29%, microcalcificaciones 25% vs. 29%, bordes irregulares 0% vs. 12%, estructura sólida 83% vs. 79% entre grupo 1 y 2 respectivamente sin diferencia significativa en ninguna de las variables (Tabla 2).

Tabla 1

	LTI	LTD	LTD- I	otras
Grupo 1	42%	25%	17%	16%
Grupo 2	27%	45%	23%	5%

Tabla 2

	Hipogenicidad	Microcalcific.	Bordes irreg.	Estr. Sólida	MTS-ganglios
Grupo 1: ≤ 8mm n=12	42%	25%	0%	83%	8%
Grupo 2: > 8mm n=84	29%	29%	12%	79%	15%
p valor	> 0.05	> 0.05		> 0.05	> 0.05

DISCUSIÓN

El uso del ultrasonido ha incrementado el diagnóstico de nódulos tiroideos muy pequeños que no se reconocían con el examen clínico (1,2). Solo un pequeño porcentaje de estos son malignos (3), con lo que nace la controversia sobre si todos los nódulos deberían ser punzados (PAAF) para su diagnóstico. Se considera el costo/beneficio y el significado clínico que tendrían los microcarcinomas diagnosticados de esta manera. Estudios muestran un número importante de microcarcinomas con extensión nodular o MTS a distancia (4,5). Otros señalan el curso indolente en el seguimiento de estos microcarcinomas descubiertos de manera incidental (6). Debido a las distintas opiniones expresadas en la literatura, se decidió realizar el presente estudio para observar el comportamiento de estos tumores al momento del diagnóstico y la utilidad de la ecografía y de la PAAF en estos nódulos, comparando los pequeños vs. más grandes, tomando como nivel de corte 8mm. Nuestro trabajo coincide con algunas publicaciones en cuanto a que la prevalencia de cánceres fue similar en ambos grupos (7), aunque si está demostrado que el tamaño del tumor es un poderoso predictor de malignidad y que hay una relación lineal entre tamaño tumoral y recurrencia y mortalidad de cáncer (8).

La AACE (11) sugiere que si el nódulo tiene por lo menos dos criterios ecográficos de sospecha de malignidad (hipoecogenicidad, bordes irregulares, microcalcificaciones, estructura sólida) la sensibilidad aumenta entre 87 y 93%, por eso nuestra recomendación de punzar de acuerdo a características de sospecha más que de tamaño nodular.

La Sociedad de Radiólogos en ultrasonidos en un consenso sobre manejo de nódulos tiroideos detectados por ecografía (2006) sugieren punzar aquellos nódulos sólidos >1cm con microcalcificaciones o nódulos sólidos >1,5cm. Siguiendo solo este criterio es posible que los microcarcinomas <1 cm, de 191 pacientes descubiertos no incidentalmente y publicados por Roti *et al* (12) no hubieran sido descubiertos inicialmente, de los mismos 18% tenían extensión extratiroidea, 16% adenopatías positivas, y 2% MTS a distancia.

También encontramos que aquellos nódulos que no eran palpables 30% se identificaron como cáncer debido a hallazgos ecográficos y citológicos coincidiendo con algunas publicaciones en que aquellos con sospecha clínica, como molestias locales, antecedentes familiares de cáncer de tiroides, falla a tratamiento con hormona tiroidea por lo menos por un año, o crecimiento nodular deberían ser punzados para su diagnóstico (7).

No encontramos diferencia significativa en cuanto a MTS ganglionar entre nódulos > ó < 8mm hecho también señalado en otros trabajos publicados, en cuanto a adenopatías positivas o extensión extracapsular inclusive en nódulos >0<5mm (9,10). Esto tendría relevancia clínica debido a que se piensa en Gral. que tener MTS ganglionares aumentaría el riesgo de recurrencia y de morbilidad con mayor número de intervenciones, aun sin aumentar la mortalidad.

Nosotros punzamos todo nódulo con criterios ecográficos de sospecha independientemente del tamaño, teniendo en cuenta a aquellos nódulos quísticos según las guías y de gran importancia los criterios clínicos de sospecha.

Como observación encontramos una relativa frecuencia de cánceres en el LTI en nódulos menores a 8mm con respecto a las demás localizaciones, con diferencia estadística significativa. De persistir dicha observación en muestras más grandes podríamos considerar a esta ubicación topográfica como un nuevo factor de riesgo, hasta el presente no publicado.

CONCLUSIÓN

Recomendamos ecografías en nódulos palpables y en todo paciente con criterios clínicos de sospecha de cáncer tiroideo aún sin nódulos palpables. Punzamos aquellos con características ecográficas de sospecha de malignidad. Creemos que se necesitan otros estudios para determinar costo/efectividad de dichos procedimientos pero pensamos que se disminuirían el número de recurrencia de enfermedad y sobre todo de morbilidad con la consiguiente mejoría en la calidad de vida del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- (1). Ezzat S, Sarti DA, Cain DR., Braunstein GD. 1994. Thyroid incidentalomas: prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch. Intern. Med.* 154:1338 – 1340.
- (2). Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L 1991. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 181: 683 – 687.
- (3). Ross DS 2001. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. 2001 up to date clinical reference library 9:3 – www.uptodate.com.
- (4). Baudin E, Travagli JP, Roper J, Mancusi F, Bruno – Bossio G, Caillou B, Cailleux AF, Lombroso JD, Parmentier C, Schlumberger M 1998. Microcarcinoma of the thyroid gland. The Gustave – Roussy Institute experience. *Cancer* 85: 553 – 559.
- (5). Sugino K, Ito JRK, Osaki O, Mimura T, Iwasaki H and Ito K 1998. Papillary microcarcinoma of the thyroid. *J. Endocrinol. Invest.* 21: 445 – 448.
- (6). Hay ID, Grant CS, Van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ 1992. Papillary thyroid microcarcinoma: A study of 531 cases observed in a 50 – year period. *Surgery* 112: 1139 – 1147.
- (7). Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Toccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella C 2002. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color – doppler features. *J. Clinical endocrinol. And metabol.* 87: 1941 – 1946.
- (8). Mazzaferri EL, Jhiang SN 1994. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *AM J Med.* 97: 418 – 428.
- (9). Chow SM, 2003. Changes in clinical presentation, management and outcome in 1348 patient with differentiate thyroid carcinoma: experience in a single institute in Hong Kong, 1960 – 2000. *Clin. Oncol.* 15: 329 – 336.
- (10). Pelizzo MR 1990. High prevalence of occult papillary thyroid carcinoma in a surgical series for benign thyroid disease. *Tumori* 76: 255 – 257.
- (11). Gharib H, 2006. American association of clinical endocrinologist and associazione medici endocrinologi. Medical guidelines for medical practise for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endoc. Prac.* 12: 63 – 102.
- (12). Rotti E 2006. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: Results of a retrospective study in 243 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91: 2171 – 2178.

4- Determinación de sensibilidad funcional de IGF-1 por ensayo inmunométrico automatizado.

Viale María Lorena, Corradini Conrado, Stedile Graciela, Boero Laura, Brunetto Oscar, Insúa Claudia.

Laboratorio de Determinaciones Hormonales, División Endocrinología,
Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.
Montes de Oca 40, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, CP1240, Argentina.

marialorenavialeQhotmail.com
15-64585462//4871-0267
Del Alamo 11, B° La Alameda , Nordelta , Tigre , Buenos Aires.

INTRODUCCIÓN

El factor de crecimiento insulinoide (IGF) o somatomedina, constituye una familia de péptidos con actividades independientes en varios tejidos y tipos celulares. Existen dos isoformas distintas de IGF(1-2), las cuales circulan en plasma unidos a proteínas específicas IGFBPs (1-6), gracias a las cuales ejercen su efecto endocrino además de los efectos parácrino y autócrino propios de los factores de crecimiento. Se ha confirmado la existencia de dos tipos diferentes de receptores a IGF-1, designados Tipo 1 y 2, uno de ellos con alta afinidad por la insulina.

IGF-BP3 es la principal proteína transportadora de IGF-1 en suero, los IGFs remanentes son transportados por otras IGFBPs y menos del 1% del total de IGFs circulan en forma libre, se considera que las IGFBPs actúan como un reservorio sérico de IGFs, prolongando así su vida media. Para estabilizar éste complejo se une a él la subunidad ácido lábil (SAL), formándose finalmente un complejo ternario. Los niveles séricos de IGF-1 reflejan la secreción endógena de GH de manera constante las 24 hs del día en condiciones adecuadas de nutrición.

OBJETIVOS:

Determinar la sensibilidad funcional para la determinación de IGF-1 en el autoanalizador IMMULITE 2000 (DPC, ensayo inmunométrico quimioluminiscente marcado enzimáticamente, de fase sólida), y compararla con la obtenida para el autoanalizador IMMULITE-1, que utiliza la misma metodología.
Verificar para ambos autoanalizadores la correlación, linealidad y recuperación para la determinación de IGF-1.
Evaluar la sensibilidad analítica para IMMULITE-2000.

MATERIALES Y METODOS:

Para determinar la sensibilidad funcional se utilizaron diluciones progresivas de un pool sérico, utilizando un diluyente provisto por el fabricante con el fin de abarcar un rango importante y representativo de los sueros de nuestro servicio que fue totalmente alicuotado y congelado a -70°C y durante los noventa días del experimento se fue descongelando. Para evaluar la correlación entre ambos analizadores se estudiaron 55 muestras pediátricas de nuestro servicio procesadas en idénticas condiciones preanalíticas. La sensibilidad analítica fue calculada replicando 20 muestras de diluyente de IGF-1. A lo largo de todo el experimento se utilizaron dos lotes de kits comerciales diferentes ya sea de reactivo como de ajustador (DPC's IMMULITE IGF-1 Los Angeles, USA) para el IMM2000 y IMM1.

RESULTADOS:

La sensibilidad funcional para IMMULITE-1 y 2000 fue de 20ng/mL con un CV de 18.1% y 22ng/mL con un CV de 12% respectivamente. El CV interensayo fue de 4.9% para una concentración de 200ng/mL y 11.9% para una concentración de 22ng/ml. El CV intraensayo fue de 5.1% para una concentración de 195.3 ng/mL y de 5.4% para una concentración de 26.7 ng/mL

El R^2 obtenido de la correlación entre los pacientes procesados por ambos analizadores fue de 0.937. Se obtuvo un porcentaje de recuperación para IMMULITE-2000 entre 85.5 y 103.7 % a concentraciones mínimas y máximas respectivamente.

La sensibilidad analítica obtenida para IMMULITE-2000 fue de 21.7 ng/mL

CONCLUSIONES:

La sensibilidad funcional calculada en nuestro laboratorio concuerda con la sensibilidad analítica informada por el fabricante y permite determinar IGF-1 sérica a partir de una concentración de 20ng/mL con un CV menor del 20%. La linealidad se mantuvo entre 20 ng/ml y 1500ng/ml. Nuestros resultados avalan la utilidad de la determinación de IGF-1 en un rango de concentración entre 20- 1500 ng/ml con un CV menor al 20%.

BIBLIOGRAFIA:

Carole A. Spencer, Michel Takenchi. Interlaboratory/Intermethod Differences in Functional Sensitivity of Immunometric Assays of Thyrotropin (TSH) and Impact on Reliability of Measurement of Subnormal Concentrations of TSH.
Tiffany Harris, Howard Strickler. Specimen processing time and measurement of total insulin-like growth factor-I (IGF-1), free IGF-1 and IGF-1 binding protein-3 (IGFBP-3)

AGRADECIMIENTOS:

Mónica Alvarado
Leticia Angeli

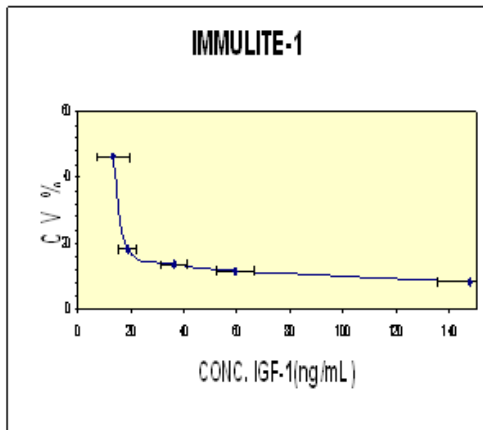


Fig.1: sensibilidad funcional de IGF-1 en Immulite -1 El valor obtenido coincide con el informado por el fabricante

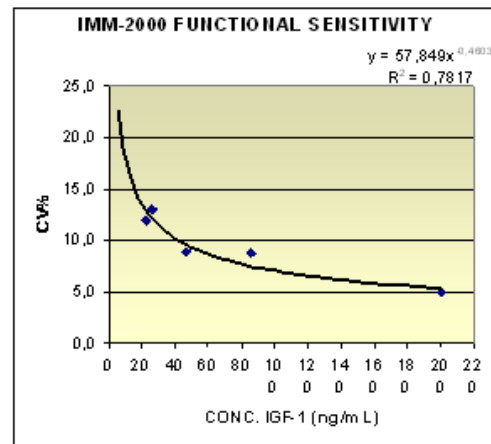


Fig.2: sensibilidad funcional en Immulite 2000, los valores para sensibilidad funcional obtenidos fueron inferiores a los de la sensibilidad analítica calculados , por lo tanto el menor valor que se informa por este método son los que corresponden para la sensibilidad analítica.

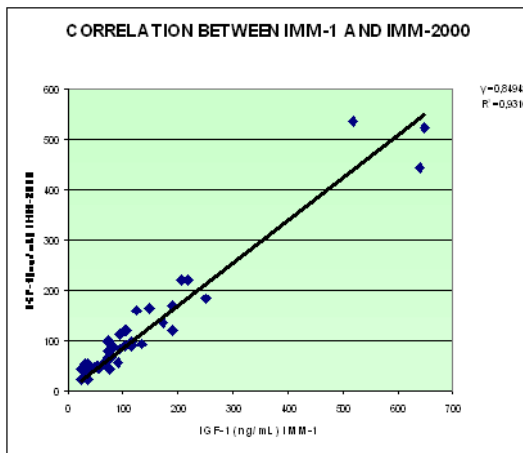


Fig. 3: correlación entre los autoanalizadores Immulite-1 (dilución manual) e Immulite-2000 (dilución automatizada).

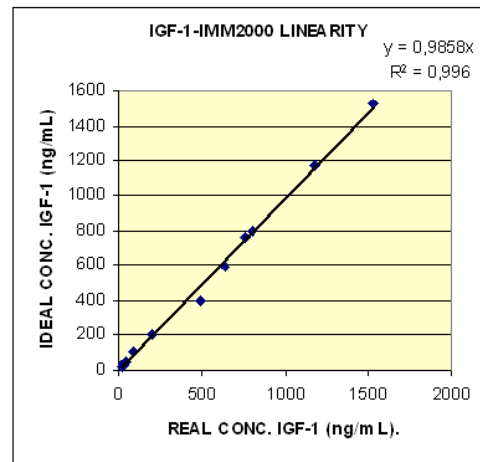


Fig.4: evaluación de la linealidad en Immulite-2000.

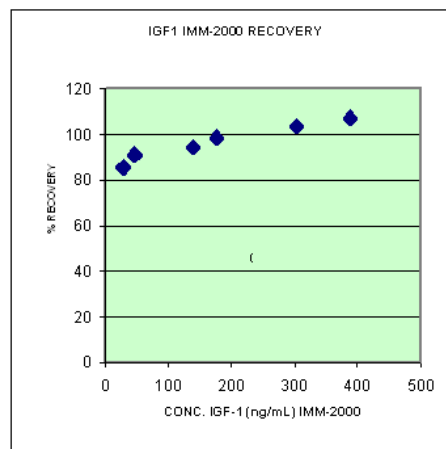


Fig.5: recuperación en Immulite-2000.

INTRODUCTION

The Insulin-Like-Growth-Factors (IGFs), constitute a family of peptides with independent activities in many tissues and cell types, which circulate in plasma bound to specific IGF binding proteins (IGFBPs (1-6)). IGF-BP3 is the main carrier of IGF-1 in serum, and less than 1% of the total IGFs circulates in free form. IGFBPs has been considered to act as a circulatory store for the IGFs.

Aim : evaluate the performance of an IMMULITE 2000 Analyzer, (DPC.solid-phase, enzyme labelled immunometric assay) and compare it with the IMMULITE 1, by assessing the reproducibility of the measurements of plasma hormones levels in both analyzers, and determine the functional sensitivity of the assay.

Methodology: We studied the samples of 55 pediatric patients of our service measured with identically preanalytical treatment to evaluate the correlations between both analyzers. The recovery of the assay was determined and its functional sensitivity was evaluated by checking a progressive dilution of a serum sample pool (with IGF1 sample diluent). Finally the analytical sensitivity was computed in 20 replicates of the IGF-1 samples diluent.

Results: Positive correlation was found between IMM1 and IMM 2000 in all patients (R^2 : 0,937), with percentage of recovery from 85,5 to 103,7 at minimum and maximum concentrations, functional sensitivity of 20 ng/ml (CV 18,1 %) and 22 ng/ml (CV 12 %) for IMM1 and IMM 2000 respectively. Interassay CV was 4,9 % (200 ng/ml concentration) and 11,9 (22 ng/ml concentration), Intraassay CV was 5,07 % (195.25 ng/ml concentration) and 5.4% (26.7 ng/ml concentration), coincident with the concentration rank of our patients.

Conclusions: the functional sensitivity calculated in our laboratory is coincident with the analytical one stated by the manufacturer. It allows us to determine the serum IGF1 from 20 ng/ml with CV below 20 %. Based on our data we can confirm the utility of the IGF1 determination in a range of concentration between 20 and 1500 ng/ml with a CV below 20 %.

AUTOEVALUACIÓN

1. En una embarazada hipotiroidea en tratamiento con que determinaciones hormonales se realiza el control de dosis óptima.

- a) con TSH
- b) con T4
- c) a y b son correctas
- d) T4 libre

2. La Diabetes Insípida se define por presentar:

- a) Poliuria, polidipsia, hiponatremia e hiperosmolaridad plasmática.
- b) Poliuria, polidipsia, hipernatremia y aumento de la densidad urinaria.
- c) Poliuria, polidipsia, hipernatremia y aumento de la osmolaridad plasmática
- d) Poliuria. Polidipsia hiponatremia y aumento de la osmolaridad urinaria.

3). En la tiroiditis subaguda encontramos:.

- a) Aumento de anticuerpos antitiroglobulina fundamentalmente.
- b) Aumento de T4 y T3
- c) Curación con Metimazol
- d) Curación con corticoterapia

4. En los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes la inmunomarcación en el tejido tumoral es más frecuente positiva para:

- a) ACTH y LH
- b) TSH y LH
- c) LH
- d) FSH b

5. En pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides que tienen metástasis ganglionares detectadas durante la tiroidectomía la dosis de radioyodo sugerida es:

- a) 100.mCi
- b) Tratamiento con radioterapia externa
- c) 1000 mCi
- d) 150 Mci

6. Un efecto colateral habitual o indeseable de los análogos de la somatostatina como el Otreotide es:

- a) Fibrosis pulmonar
- b) Neutropenia con linfocitosis
- c) Barro biliar y litiasis vesicular
- d) Hiperprolactinemia.

7. En un paciente con hipotiroidismo secundario (hipofisario) podemos encontrar:

- a) TSH elevada y T4 libre por debajo del límite normal.
- b) Hiperrespuesta de TSH al estímulo con TRH
- c) T4 libre y T3 bajas con TSH normal y falta de respuesta al TRH
- d) T4 y T3 elevadas con TSH suprimida

8. En un Hiperparatiroidismo primario que no es correcto:

- a) Hipercalcemia
- b) Generalmente producido por hiperplasia paratiroidea
- c) Aumento de la parathormona intacta
- d) Estudio radioisotópico con TC 99m y MIBI

9. El síndrome o Complejo de Carney

- a) Es un tipo de hiperplasia suprarrenal
- b) Una enfermedad de transmisión autonómica recesiva múltiple
- c) se asocia al Men tipo 2 B
- d) b y c son correctas

10. Cuando indicaría un cateterismo de senos petrosos para dosaje de ACTH .

- a) Cuando no se puede descartar una secreción ectópica de ACTH
- b) Cuando hay una recidiva de un tumor hipofisario secretor de ACTH
- c) Cuando la ACTH es normal o baja y el cortisol alto.
- d) Siempre que sea posible para un diagnóstico de Enfermedad de Cushing

PROGRAMA DE PASANTÍAS

Neuroendocrinología

Programa de pasantía en la Sección de Neuroendocrinología, del Servicio de Neurocirugía del Hospital Santa Lucía de Buenos Aires.

A cargo de los Dres : M. Vitale y A. Chervin

Tiempo de pasantía:

Programas de educación continua:

1 mes

3 meses

6 meses

12 meses.

Requisitos:

Médicos endocrinólogos con residencia o concurrencia en endocrinología. Nacionales o extranjeros. Enviar resumen de CV. Se realiza selección de los postulantes.

Condiciones:

Concurrencia “ ad honorem ” de Lunes Viernes de 8 a 12 hs. (cuatro días a la semana mínimo).

Actividad asistencial y participación de actividades docentes y académicas.

Dependiendo del programa de pasantía podrán participar en trabajos de investigación clínica.

Programa de educación continúa.

Se extenderán Certificados de pasantías. Avalados por FASEN (Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología)

Consultas e inscripción : Av. San Juan 2021. Capital

Te: 011 4941 8723. de lunes a viernes de 9 a 12 hs.

mvital@ciudad.com.ar

RESPUESTAS A LA AUTOEVALUACIÓN

1. d - 2. c - 3. b - 4. d - 5. d - 6. c - 7. c - 8. b - 9. c - 10. a