

Acromegalia, bocio tóxico multinodular y carcinoma papilar de tiroides, probable papel de las proteínas G

A. VILLAR*, J. ZURRO*, D. A. DE LUIS**, L. CUÉLLAR**, C. TERROBA**, E. ROMERO*

*Sección de Endocrinología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

**Endocrinología. Hospital Pío del Río Hortega de Valladolid

ACROMEGALY, MULTINODULAR TOXIC GOITER AND PAPILAR CARCINOMA OF THYROID, PROBABLE ROLE OF G PROTEINS

RESUMEN

La presencia de bocio multinodular no es infrecuente en los pacientes con acromegalia, sin embargo la presencia de hipertiroidismo se ha descrito en una menor proporción de pacientes. Otra asociación presente en los pacientes acromegálicos son los tumores, sobre todo localizados en el colon. Existe también una mayor prevalencia de carcinomas de tiroides en los acromegálicos. En este artículo presentamos un caso de hipertiroidismo con carcinoma papilar de tiroides y acromegalia, revisándose la literatura y discutiéndose la patogénesis de esta asociación.

PALABRAS CLAVE: Acromegalia. Carcinoma Papilar de Tiroides. Oncogen gsp. Proteína G.

ABSTRACT

It is well known that non-toxic goiter is not uncommon in acromegaly, but hyperthyroidism only occasionally occurs. In addition, the risk for the development of a malignant process is increased, the most often seen is carcinoma of the colon. Thyroid carcinoma is not frequent, nevertheless the rate in these patients is higher than general population. In this article, a case of hyperthyroidism, papilar carcinoma and acromegaly is presented. We reviewed the literature and discussed the possible pathogenesis.

KEY WORDS: Acromegaly. Papilar Carcinoma of Thyroids. G protein. Gsp oncogen.

Villar A, Zurro J, de Luis DA, Cuéllar L, Terroba C, Romero E. Acromegalia, bocio tóxico multinodular y carcinoma papilar de tiroides, probable papel de las proteínas G. *An Med Interna (Madrid)* 2002; 19: 79-80.

INTRODUCCIÓN

La presencia de bocio en los pacientes acromegálicos es un hecho bien conocido, siendo su prevalencia de un 20% a un 50% de los casos (1). Un 10% de estos pacientes pueden presentar hipertiroidismo en algún momento de su evolución (2). Por otra parte, también ha sido descrita una mayor prevalencia de patología maligna en la acromegalia, sobre todo neoplasias de colon (3). El carcinoma papilar de tiroides es poco frecuente en estos pacientes, pero se ha observado una mayor prevalencia que en la población general (4). Existe asimismo un subgrupo de adenomas hipofisarios productores de GH que pudieran tener su origen en una mutación de la cadena alfa de la proteína G (5), mutación que pueden compartir los tumores tiroideos y adrenales (6).

Presentamos el caso de una mujer de 55 años en quien coinciden las tres patologías y se discuten los posibles mecanismos patofisiológicos implicados.

CASO APORTADO

Paciente de 55 años que acudió a consulta por presentar bocio y clínica sugestiva de hipertiroidismo. No existían antecedentes personales ni familiares de interés. En la exploración física se palpaba un bocio grado IV con múltiples nódulos. El perfil hormonal mostró TSH basal: 0,001 µUI/ml (valor normal: 0,40-4 µUI/ml), T4 libre 7,33 ng/ml (valor normal: 0,7-1,8 ng/ml), T3 total 336,41 ng/ml. (valor normal: 70-120 ng/ml), con anticuerpos antiperoxidasa: negativos.

En el estudio morfológico, la ecografía mostró un aumento de glándula tiroides, de más de 6 cm de longitud con múltiples nódulos hiper e hipoecóicos, áreas de necrosis o degeneración quística y calcificaciones. La gammagrafía de tiroides con Tc^{99m} presentaba una distribución del radiofármaco heterogénea, visualizándose de forma global una tasa elevada de actividad. La punción aspiración con aguja fina de uno de los nódulos tiroideos fue negativa para células malignas observando proliferación folicular compatible con hiperplasia nodular. La paciente fue tratada con metimazol a dosis convencional durante 9 meses, hasta lograr la normofunción tiroidea. Posteriormente dado el tamaño de la glándula fue intervenida quirúrgicamente. Se le realizó una tiroidectomía

Trabajo aceptado: 7 de junio de 2000

Correspondencia: A. Villar Bonet. Sección de Endocrinología. Hospital Clínico de Valladolid. C/ Ramón y Cajal S/N. 47011 Valladolid

total. En la anatomía patológica definitiva se observó la presencia de carcinoma papilar de tiroides asentado en istmo e hipertrofia folicular del resto de la glándula.

Durante el seguimiento clínico se observó que presentaba rasgos físicos sugestivos de acromegalia, en la historia dirigida la paciente refirió que había notado crecimiento de partes acras desde hacía 12 años. Se le realizó un estudio hormonal presentando los siguientes valores; somatomedina C 1405 ng/ml (valor normal para sexo y edad del paciente: 90-360 ng/ml), hormona de crecimiento basal (GH): 14,30 ng/ml, ACTH 35,90 pg/ml, cortisol a las 9 h: 13,30 ng/100ml a las 21 h: 9 ng/100ml, FSH: 37 mUI/ml, LH: 29 mUI/ml, PRL: 6 ng/ml. Los datos hormoanles sugerían la presencia de una acromegalia con unas gonadotropinas en el rango menopausico. La RMN cerebral mostró un macroadenoma hipofisario con expansión supraselar con invasión del seno cavernoso derecho. La paciente fue intervenida quirúrgicamente por vía transesfenoidal. No se pudo resear totalmente el adenoma por invasión el seno esfenoidal. Posteriormente recibió radioterapia, una dosis total de 60 Gy. Actualmente sigue tratamiento con hormona tiroidea a dosis supresora y dado que persisten restos tumorales hipofisarios se ha iniciado tratamiento con lanreotida. El resto de la función hipofisaria se mantiene normal.

DISCUSIÓN

En el 95% de los casos la acromegalia se produce por una secreción excesiva de hormona de crecimiento (GH) por adenomas hipofisarios (7). El 5% restante, por hiperproducción de la hormona liberadora de GH (GHRH) de origen hipotalámico o ectópico. Esta hiperproducción de GH es la que va a dar lugar a las manifestaciones clínicas de la acromegalia. Sin embargo, la GH no actúa directamente sino a través de los factores de crecimiento insulín-like (IGFs) o somatomedinas (2). Hay dos tipos, el IGF-I y el IGF-II, siendo el primero el que se relaciona más directamente con la actividad de GH.

El IGF-I es un potente factor de crecimiento capaz de inducir la proliferación y diferenciación celular (3). Se ha observado la presencia de receptores IGF-I en tejido tiroideo humano normal y neoplásico, con mayor afinidad de unión en los carcinomas papilares y foliculares que en el tejido tiroideo normal (1). A esto hay que añadir que tanto los tumores benignos como malignos son capaces de secretar IGF-I, lo que podría explicar una auto-regulación en su crecimiento (1). La presencia de receptores para IGF-I en

los tumores tiroideos, sugiere que la presencia de altos niveles circulantes de esta somatomedina en la acromegalia podría jugar algún papel en el desarrollo de los mismos.

La etiología de los adenomas hipofisarios aún no está suficientemente aclarada. Se piensa que pudiera existir un defecto intrínseco hipofisario ya que aproximadamente el 40% de los tumores tienen un origen monoclonal, indicando que el tumor procede de una única mutación (2,7). Se ha implicado la GHRH ejerce su acción través de la proteína G que estimula la producción de la adenil-ciclase y su aumento intracelular. (5). Las proteínas G constituyen un grupo de proteínas de unión -guanosina trifosfato que participan en los sistemas de señal transmembrana y en la regulación de la adenil ciclase. Se ha detectado en un 30-40% de los tumores somatotropos (8) una mutación somática en los codones 201 y 227 de la subunidad μ de la proteína reguladora. Esta proteína mutada, denominada oncogen gsp, produciría una actividad adenilato-ciclase constante, con el consecuente incremento intracelular del cAMP, mimetizando de forma continua la acción de la GHRH, y por tanto provocando la proliferación de las células somatotrópas y la hipersecreción de GH (8).

Estas mutaciones de la subunidad se han encontrado también en adenomas tiroideos tóxicos, carcinomas microfoliculares, carcinomas papilares de tiroides y tumores adrenales, pero no en otros tumores endocrinos como los de paratiroides, pancreáticos o feocromocitomas (6). Se ha relacionado la presencia de ésta mutación con la hipersecreción hormonal observada en estos tumores (6). Son escasas las publicaciones en las que están descritas la asociación de acromegalia y carcinoma papilar de tiroides. Barzilay et al (4) en un estudio retrospectivo de 86 pacientes con acromegalia observan una mayor incidencia de tumores malignos en general, siendo el número de tumores diferenciados de tiroides mayor que el esperado. Estos datos han sido corroborados por Bakany y Cushing (1) en un estudio de 87 pacientes con acromegalia.

En conclusión, existen evidencias en la literatura de la asociación de acromegalia y carcinoma diferenciado de tiroides, implicando posibles mutaciones en la subunidad de la proteína G. ante esta asociación, sugerimos realizar un estudio cuidadoso de la función y morfología tiroidea en los pacientes con acromegalia.

Bibliografía

1. Balkany C, Cushing G. An association between acromegaly and thyroid carcinoma. *Thyroid* 1995; 5: 47-49.
2. Alan GH. Acromegaly and its management. Lippincott-Raven. 1996.
3. Ezzat S, Melmed S. Are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia? *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 245-249.
4. Barzilay J, Heatley G, Cushing G. Benign and malignant tumors in patients with acromegaly. *Arch Intren Med*. 1991; 151: 1629-1632.
5. Landis C, Harsh G, Lyons J, Davis R. Clinical characteristics of acromegalic patients whose pituitary tumors contain mutant Gs protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1416-1420.
6. Yoshimoto K, Iwahana H, Fukuda A, Sano T, Itakura M. Mutation detection by polymerasa chain reaction-primer-introduced restriction analysis. *Cancer* 1993; 72: 1386-1393.
7. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990; 322: 966-979.
8. Castrillo JL, Vila V, Etxabe J. Mecanismos iniciadores de tumores hipofisarios. X Curso de Endocrinología y Nutrición para Postgraduados. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. 1996.