

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen **10**
Volume

Número **2**
Number

Abril-Junio **2002**
April-June

Artículo:

Galectina 3 en el diagnóstico del cáncer folicular de tiroides

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Artículo de revisión

Galectina 3 en el diagnóstico del cáncer folicular de tiroides

Bernardo Pérez Enríquez,* Raúl Rivera Moscoso*

* Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Correspondencia:
Dr. Bernardo Pérez Enríquez
Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga 15, Tlalpan. México, D.F. 14000.

Fecha de recepción: 01-Junio-2002
Fecha de aceptación: 27-Junio2002

Resumen

La galectina 3 es una lectina que tiene funciones intra y extracelulares. Su expresión se supraregula en la transformación neoplásica de las células del epitelio folicular tiroideo. Su identificación mediante inmunohistoquímica en tejidos y biopsias por aspiración de lesiones tiroideas brinda una alternativa de utilidad significativa para el diagnóstico preoperatorio del carcinoma folicular de tiroides.

Palabras clave: Galectina 3, tumor folicular de tiroides, cáncer folicular de tiroides.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2002;10(2)Abril-Junio. 89-93.

Abstract

Galectin-3 is a lectin with intracellular and extracellular functions. Galectin-3 is upregulated in thyroid follicular neoplasms and the immunohistochemical localization in follicular cells provides a good cytological marker for preoperative diagnosis of thyroid follicular carcinoma in nodular lesions.

Key words: Galectin-3, follicular tumor, thyroid follicular carcinoma.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2002;10(2)Abril-Junio. 89-93.

¿QUÉ SON LAS GALECTINAS Y CÓMO SE CLASIFICAN?

Las galectinas son miembros de una gran familia de lectinas que se encuentran en los tejidos de los mamíferos y en organismos inferiores como nemátodos, esponjas y hongos. Las lectinas son proteínas que se unen a carbohidratos específicos.

La familia de las galectinas se definen por dos propiedades: la secuencia característica de aminoácidos compartidos y su afinidad por los β -galactósidos.^{1,2} Así mismo, pueden ser clasificadas en tres grupos (Figura 1): aquellas que tienen un dominio de reconocimiento de carbohidratos (DRC) como la galectina 1, las que tienen dos DRC, uno encima de otro, y se unen por un fragmento peptídico como la galectina 4 y las de tipo quimérico que

tienen un dominio proteico amino terminal con secuencias repetitivas de glicina y prolina como la galectina 3.³

Se han descrito 12 tipos de galectinas con diversas funciones biológicas y se localizan tanto en la superficie celular como en la citoplasmática y el núcleo.³

¿CUÁLES SON LAS FUNCIONES BIOLÓGICAS MÁS IMPORTANTES DE LA GALECTINA 3?

La galectina 3 es una proteína de 26 kDa, cuyo gen que la sintetiza se encuentra en el cromosoma 14q21.3. Su DRC tiene forma de "S" y está constituida además por un dominio aminoterminal proteico como se muestra en la figura 1. Funciona como un receptor para ligandos que contienen poli-N-acetil-lactosamina. Normalmente se encuentra en el epitelio de diferentes órganos y en células

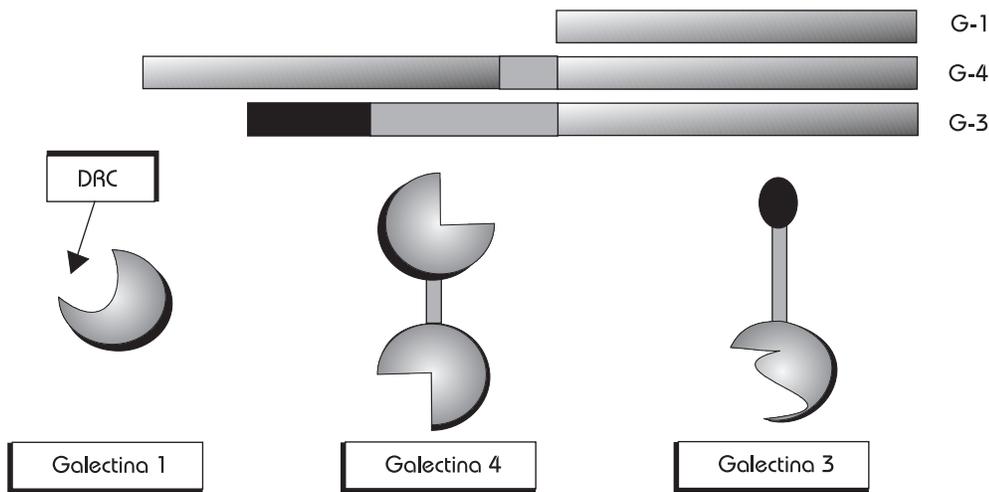


Figura 1. Secuencia lineal (arriba) y como proteínas ensambladas (abajo) de diferentes tipos de galectinas. DRC: dominio de reconocimiento de carbohidratos (modificado de Barondes SH¹).

de respuesta inflamatoria como los macrófagos, células dendríticas y de Kupffer.

La galectina 3 tiene funciones tanto intracelulares como extracelulares. En relación con sus funciones intracelulares se le ha identificado como un componente de ribonucleoproteínas heterogéneas y como un factor en el empalme del RNA mensajero. Así mismo, participa en el control del ciclo celular y reduce la apoptosis de las células T probablemente a través de la interacción con miembros de la familia del Bcl-2.

La galectina 3 se secreta por monocitos, macrófagos y células epiteliales. Como molécula extracelular activa a monocitos, macrófagos, mastocitos, neutrófilos y linfocitos e interviene en las interacciones entre célula y célula, así como entre célula y matriz extracelular. Promueve el crecimiento de las neuritas, induce la diferenciación y angiogénesis de las células endoteliales y funciona como una sustancia quimioatrayente de los monocitos y células endoteliales.

Su expresión se suprarregula durante la inflamación, la proliferación celular y la diferenciación celular así como en la transformación neoplásica, como ocurre en el cáncer tiroideo y el linfoma. En las neoplasias cerebrales su presencia se relaciona con el grado y el potencial maligno del tumor, y en algunas neoplasias diferenciadas de tiroides con su potencial metastásico.²⁻⁵

¿CUÁLES SON LOS ELEMENTOS CLÍNICOS QUE PERMITEN SOSPECHAR QUE UN TUMOR FOLICULAR DE TIROIDES CORRESPONDE A UN CARCINOMA?

En el área de las neoplasias tiroideas, uno de los problemas frecuentes a los que se enfrenta el endocrinólogo es la decisión terapéutica que debe tomar en un paciente con un nódulo tiroideo cuyo patrón citológico es el de un

tumor folicular. Debido a que con la biopsia por aspiración no es posible establecer si ese tumor folicular tiene invasión vascular o capsular, el endocrinólogo debe basarse en otros elementos clínicos que se consideran como factores de riesgo asociados con mayor frecuencia a la presencia de un carcinoma.

El grupo de W. Raber de la Universidad de Viena⁶ describió recientemente una cohorte de 120 pacientes tratados quirúrgicamente, que tenían tumores foliculares por biopsia por aspiración. Algunos elementos clínicos se relacionaron con un mayor riesgo de malignidad. En efecto, las lesiones únicas (RR 2.6, IC 1.7-4.0), de consistencia dura (RR 2.6, IC 1.2-5.6) e hipocóicas en el ultrasonido (RR 3.4, IC 2.0-5.7) se asociaron con mayor frecuencia a carcinomas foliculares. La edad, el género masculino, el tamaño o la hipocaptación en el gammagrama no tuvieron relación con un mayor riesgo de malignidad. Sin embargo, entre el 22% y el 39% de sus pacientes con lesiones benignas tuvieron alguno de los datos clínicos inicialmente mencionados. De todos los pacientes el 83.4% tuvieron lesiones benignas, el 9.1% carcinoma folicular, el 6.6% carcinoma papilar y se identificaron incidentalmente 2 carcinomas papilares más.

En este contexto, el grupo de R.T. Schlinkert de la Clínica Mayo⁷ realizó un análisis retrospectivo en 219 pacientes operados que habían tenido una biopsia por aspiración sospechosa de neoplasia folicular. Encontraron como factores de riesgo para malignidad, mediante análisis uni y multivariado, que el nódulo tiroideo estuviese fijo o fuera mayor de 4 cm. Al igual que en el estudio anterior, el 84% del total de las lesiones operadas fueron benignas, el 8.7% fueron cánceres foliculares y el 7.3% carcinomas papilares.

Se puede concluir de estos dos estudios que si bien existen indicadores clínicos que permiten sospechar que un tumor folicular corresponde a un carcinoma folicular,

casi el 85% de las lesiones foliculares operadas fueron benignas. Es evidente que se requieren otras metodologías que permitan identificar con más precisión aquellos tumores foliculares que realmente correspondan a un carcinoma folicular. Sólo de esta forma se realizarán cirugías tiroideas orientadas a la resección de lesiones que se originen predominantemente de este tipo de neoplasias.

¿CUÁL HA SIDO LA UTILIDAD DE LA GALECTINA 3 EN EL DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA FOLICULAR DE TIROIDES?

Debido al beneficio limitado que tiene el empleo de elementos clínicos en la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con tumores foliculares, en los últimos años se han buscado nuevas alternativas diagnósticas. Entre estas opciones se encuentra la galectina 3, detectada me-

dante inmunohistoquímica, y cuya presencia en el tejido ha permitido identificar con más precisión aquellos nódulos tiroideos con patrón citológico de tumor folicular que corresponden a un carcinoma folicular.

En el cuadro I se encuentran los estudios realizados por diversos grupos en los que se ha evaluado la utilidad de la inmunotinción de la galectina 3, tanto en tejido obtenido mediante cirugía como en biopsias por aspiración de pacientes con carcinoma folicular y carcinoma de células de Hürthle.⁸⁻¹⁴ Como se observa en los 7 estudios en ninguna de las 71 lesiones benignas (bocio, nódulos hiperplásicos o tiroiditis de Hashimoto) se detectó galectina 3 al igual que en el tejido tiroideo normal. Por otra parte, si tomamos al total de los carcinomas foliculares (n = 98), y al total de adenomas foliculares (n = 93) que se evaluaron en los mismos estudios, se puede establecer, manteniendo en mente las limitaciones de este análisis, que la identificación de galectina 3

Cuadro I. Frecuencia con la que se identifica galectina 3 en carcinomas foliculares y de células de Hürthle, adenomas, nódulos hiperplásicos, bocios, tiroiditis y tejido tiroideo normal mediante inmunotinción.

Investigador	Variedad histológica del tejido folicular tiroideo	Expresión de galectina 3	
		Histopatología	Biopsia por aspiración
XC Xu (1995)	C7 carcinomas foliculares	100%	
	10 Adenomas foliculares	0%	
	1 Bocio nodular	0%	
	Tejido tiroideo normal	0%	
PL Fernández (1997)	C8 carcinomas foliculares	50%	
	1 Carcinoma de células de Hürthle	100%	
	8 Adenomas foliculares	0%	
	3 Nódulos hiperplásicos	0%	
	5 Bocios nodulares	0%	
F Orlandi (1998)	Tejido tiroideo normal	0%	
	17 Carcinomas foliculares	100%	82%
	29 Adenomas foliculares	10%	
D Cvejic (1998)	15 Carcinomas foliculares	73%	
	2 Carcinomas de células de Hürthle	100%	
	14 Adenomas foliculares	36%	
H Inohara (1999)	Tejido tiroideo normal	0%	
	C10 carcinomas foliculares	100%	
	25 Adenomas foliculares	0%	
	3 Bocios	0%	
MC Nascimento (2000)	Tejido tiroideo normal	0%	
	C14 carcinomas foliculares	79%	
	9 Adenomas foliculares	11%	
	17 Carcinomas de células de Hürthle	59%	
	14 Adenomas de células de Hürthle	7%	
	11 Tiroiditis de Hashimoto	0%	
E Saggiorato (2001)	30 Bocios coloides	0%	
	Tejido tiroideo normal	0%	
	17 Carcinomas foliculares mínimamente invasivos	100%	94%
	52 Adenomas foliculares	8%	8%

en el tejido tiene una sensibilidad del 90%, una especificidad del 87%, un valor predictivo positivo del 88% y un valor predictivo negativo del 91% para el diagnóstico de carcinoma folicular.

Por otra parte, en el 65% de 20 carcinomas de células de Hürthle se identificó galectina 3 y sólo en 7% de los adenomas de células de Hürthle.

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

- ¿Por qué en 10 de los carcinomas foliculares no se detectó galectina 3?
- ¿Por qué en 12 adenomas foliculares existió inmunotinción para la galectina 3?

En relación con el primer cuestionamiento, la expresión de galectina 3 en los carcinomas foliculares es predominantemente difusa pero ocasionalmente es focal.⁸⁻¹¹ En este contexto, pudiese haber existido un muestreo insuficiente de la pieza quirúrgica¹⁰ o bien que el observador no haya considerado como significativa una tinción focalizada o una tinción difusa pero de poca intensidad. Estas dos últimas limitaciones dependientes del observador podrían evitarse si se realiza un *Western blot* para galectina 3 en células aisladas obtenidas del tejido o por biopsia por aspiración, de acuerdo con la experiencia del grupo de H. Inohara.¹²

El segundo cuestionamiento resulta más interesante ya que los adenomas foliculares considerados como tales por la ausencia de invasión capsular y vascular, podrían ser en realidad carcinomas foliculares detectados en una fase incipiente de su evolución. De hecho existen diversos casos reportados de "adenomas foliculares", que posteriormente se consideraron carcinomas debido a la presencia de metástasis durante el seguimiento de los pacientes.^{15,16} De igual forma, en el estudio de A. Bartolazzi¹⁷ se identificó a un grupo de 11 lesiones foliculares que se denominaron "neoplasias foliculares de comportamiento maligno indeterminado", sin hallazgos morfológicos de malignidad (invasión capsular completa o invasión vascular) pero en las que se observaba invasión capsular de células que contenían galectina 3. Posiblemente estas neoplasias foliculares representan carcinomas foliculares detectados en una fase inicial.

Solamente en 2 de estos 7 estudios se analizó la presencia de galectina 3 en bloques celulares obtenidos mediante biopsia por aspiración en lesiones que correspondieron histológicamente a carcinomas foliculares (n = 34), detectándose en el 88% de los casos. En 4 adenomas con atipia celular, 2 de ellos con infiltración capsular focal, de un total de 52 adenomas evaluados en el estudio de E. Saggiorato,¹⁴ se identificó también galectina 3. En estos casos podrían también aplicarse las observaciones discutidas previamente.

Por su naturaleza, el análisis del estudio internacional encabezado por A. Bartolazzi del Centro de Cáncer del

Hospital Karolinska en Estocolmo Suecia¹⁷ se realizará en forma independiente. En este estudio se evaluaron 1,009 lesiones tiroideas que correspondieron a 618 muestras de tejido y 165 bloques celulares (análisis retrospectivo) y 226 biopsias por aspiración "frescas" (análisis prospectivo). El total de las muestras estaba constituido por tejido tiroideo normal o proveniente de pacientes con enfermedad de Graves, tiroiditis, hiperplasia nodular, adenomas foliculares y oncócitos o de células de Hürthle, así como carcinomas papilares, foliculares, de células de Hürthle, medulares, insulares y anaplásicos y lesiones foliculares de comportamiento maligno indeterminado descritas anteriormente.

Como se puede observar en el cuadro II, la galectina 3 tiene una utilidad significativa en la discriminación entre lesiones malignas y benignas tiroideas, especialmente en biopsias por aspiración.

Con los datos disponibles de las 226 biopsias por aspiración frescas se realizó un análisis independiente sobre la expresión de galectina 3 en 55 lesiones con patrón citológico de tumor folicular. Se encontró una sensibilidad de 100%, una especificidad del 95%, un valor predictivo positivo del 89% y un valor predictivo negativo del 100% para el diagnóstico de carcinoma folicular en aquellas lesiones que mostraban inmunotinción para galectina 3.

CONCLUSIONES

El análisis de la información disponible hasta el momento actual permite concluir que el uso de la inmunotinción con galectina 3 en lesiones tiroideas con patrón citológico de tumor folicular brinda una alternativa de utilidad significativa para el diagnóstico preoperatorio de carcinoma folicular.

En aquellos casos con inmunotinción negativa, pero altamente sospechosos de corresponder a un carcinoma

Cuadro II. Utilidad de la galectina 3 para la discriminación entre lesiones malignas y benignas en diferentes tipos de patologías tiroideas. No se incluyeron carcinomas medulares y lesiones foliculares de comportamiento maligno indeterminado (modificado de A. Bartolazzi¹⁷).

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

folicular, deberá imperar un juicio clínico apropiado en el endocrinólogo para tomar la decisión de una intervención quirúrgica inaplazable, ya que se deberá recordar que existen algunos carcinomas foliculares que sólo expresan focalmente la galectina 3. En este contexto, si el estudio histopatológico de una lesión folicular sospechosa no muestra inmunotinción para galectina 3 convendrá solicitarle a los patólogos que realicen una evaluación más extensa del tejido mediante un mayor número de cortes histológicos. Podría servir de apoyo en estos últimos casos realizar un *Western blot* para galectina 3 en el tejido obtenido, con lo que se conseguiría identificar la expresión de la proteína en cantidades muy pequeñas.¹²

Aún queda por conocer si la expresión de galectina 3 es una consecuencia o una causa de la adquisición de un fenotipo maligno.¹² En algunos carcinomas papilares la expresión de esta proteína se ha correlacionado con la presencia de metástasis.⁵ Existen algunos adenomas foliculares y algunas lesiones foliculares denominadas de comportamiento indeterminado que expresan galectina 3 y cuyo potencial maligno aún no se ha establecido en forma prospectiva. Sin embargo, si se cuenta con un cirujano endocrinólogo experto cuya frecuencia de complicaciones postoperatorias sea muy baja y prácticamente idéntica si realiza una lobectomía con istmusectomía o una tiroidectomía casi total, convendrá que realice el último tipo de cirugía con el fin de evitar una segunda intervención quirúrgica. La decisión de administrar una dosis ablativa de ¹³¹I en este tipo de pacientes dependerá de cada caso en particular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barondes SH, Cooper DNW, Gitt MA, Leffler H. Galectins: structure and function of a large family of lectins. *J Biol Chem* 1994; 269: 20807-10.
2. Cooper DNW, Barondes SH. 1999. God must love galectins; he made so many of them. *Glycobiology* 1999; 9: 979-84.
3. Yang R-Y, Hsu DK, Yu L, Ni J, Liu F-T. Cell cycle regulation by galectin-12, a new member of the galectin superfamily. *J Biol Chem* 2001; 276: 20252-60.
4. Sano H, Hsu DK, Yu L et al. Human galectin-3 is a novel chemoattractant for monocytes and macrophages. *J Immunol* 2000; 165: 2156-64.
5. Kawachi K, Matsushita Y, Yonezawa S et al. Galectin-3 expression in various thyroid neoplasms and its possible role in metastasis formation. *Hum Pathol* 2000; 31: 428-33.
6. Raber W, Kaserer K, Niederle B, Vierhapper H. Risk factors for malignancy of thyroid nodules initially identified as follicular neoplasia by fine-needle aspiration: results of a prospective study of one hundred twenty patients. *Thyroid* 2000; 10: 709-12.
7. Schlinkert RT, van Heerden JA, Goellner JR et al. Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is "suspicious for follicular neoplasm". *Mayo Clin Proc.* 1997; 72: 913-6.
8. Xu XC, Ni-Naggar AK, Lotan R. Differential expression of galectin-1 and galectin-3 in thyroid tumors: potential diagnostic implications. *Am J Pathol* 1995; 147: 815-22.
9. Fernández PL, Merino MJ, Gómez M et al. Galectin-3 and laminin expression in neoplastic and non-neoplastic thyroid tissue. *J Pathol* 1997; 181: 80-6.
10. Orlandi F, Saggiorato E, Pivano G et al. Galectin-3 is a presurgical marker of human thyroid carcinoma. *Cancer Res* 1998; 58: 3015-20.
11. Cvejic D, Savin S, Paunovic I et al. Immunohistochemical localization of galectin-3 in malignant and benign human thyroid tissue. *Anticancer Res* 1998; 18: 2637-41.
12. Inohara H, Honjo Y, Yoshii T et al. Expression of galectin-3 in fine-needle aspirates as a diagnostic marker differentiating benign from malignant thyroid neoplasms. *Cancer* 1999; 85: 2475-84.
13. Nascimento MC, Bisi H, Alves VA et al. Differential reactivity for galectin-3 in Hürthle cell adenoma and carcinomas. *Endocr Pathol* 2001; 12: 275-9.
14. Saggiorato E, Cappia S, de Giuli P. Galectin-3 as a presurgical immunocytochemical marker of minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5152-8.
15. Mizukami Y, Nonomura A, Hayashi Y et al. Late bone metastasis from an encapsulated follicular carcinoma of the thyroid without capsular and vascular invasion. *Pathol Int* 1996; 46: 457-61.
16. Hirai K, Kotani T, Aratake Y, Ohtaki S, Kuma K. Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV/CD26) staining predicts distant metastasis of "benign" thyroid tumor. *Pathol Int* 1999; 49: 264-5.
17. Bartolazzi A, Gasberri A, Papotti M et al. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet* 2001; 357: 1644-50.