

REPORTE DE CASO

Hipertiroidismo, hiperparatiroidismo y carcinoma medular de tiroides en pacientes con proto oncogén positivo

Hyperthyroidism, hyperparathyroidism and medullary thyroid carcinoma in patients with positive proto oncogene

Jara Yorg JA¹, Ruiz Pérez V², Perrotta F², Jara Ruiz JM³, Jara Ruiz ED³, Arévalos Canela C³, Maciel MBR⁴, Camacho C⁵, Kunii IS⁶, Jara MA⁷

¹Catedra de Patología Médica I, Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional de Asunción.

²Instituto de Previsión Social (IPS). ³Centro de Diagnóstico y Tratamiento Nuclear, CEDIN. -

Asunción - Paraguay. ⁴Departamento de Endocrinología, Universidad Federal de Sao Paulo.

⁵Endocrinología, Universidad Federal de Sao Paulo. ⁶Medicina Molecular, Universidad Federal de Sao Paulo. Brasil. ⁷Universidad de Buffalo, New York, U.S.A.

RESUMEN

El cáncer medular de tiroides (CMT) es una neoplasia maligna poco frecuente del epitelio que deriva de las células C (parafoliculares) y se produce de forma esporádica en el 75% de los casos o como parte del síndrome de neoplasia endócrina múltiple (NEM). Aproximadamente 20-25 % de los casos corresponden a formas familiares, que son heredadas de manera autosómica dominante. En ellos, la pesquisa genética e identificación de mutaciones en el Proto-oncogén RET (POR) en familiares permite efectuar una tiroidectomía preventiva. El diagnóstico se realiza mediante la histopatología y la historia clínica. La cirugía profiláctica en los niños, jóvenes y adultos se indica en el NEM 2. En este trabajo, se presentan dos casos hipertiroidismo que fueron tratados con 131I y que desarrollaron CMT acompañados de hiperparatiroidismo primario cinco y tres años después respectivamente. El primer caso fue diagnosticado quirúrgicamente y dos de sus hijos fueron positivos al estudio del POR, uno de los cuales ya había presentado hipertiroidismo y fue tratado con 131I. Sus demás hijos también fueron estudiados junto a sus hermanos y sobrinos quienes no presentaron mutación del POR. Los dos hijos que fueron positivos (uno de sexo masculino y otro femenino) fueron operados con Tiroidectomía total. El varón de 38 años había presentado hipertiroidismo previamente y había sido tratado con una dosis de 131I por vía oral tres años antes con resolución de su hipertiroidismo presentó un bocio nodular que post quirúrgicamente resultó un Carcinoma Medular de tiroides y además sus valores de PTH estaban elevados (hiperparatiroidismo primario).

Palabras clave: Carcinoma Medular de Tiroides, Proto Oncogén RET, 131 I MIBG, tiroidectomía total, hiperparatiroidismo.

ABSTRACT

Medullary thyroid cancer (MTC) is a rare malignant epithelial neoplasia derived from the C cells (Parafollicular) and occurs sporadically in 75% of cases or as part of multiple endocrine neoplasia syndrome (MEN). Approximately 20% - 25% of cases are family forms, which are inherited in an autosomal dominant manner. In them, genetic screening and identification of mutations in the RET proto-oncogene (RPO) in family allows a preventive thyroidectomy. The diagnosis is made by histopathology and clinical history. The family form is due to a germline mutation transmitted by POR. Determining calcitonin is a sensitive marker for CMT and oncology. Prophylactic surgery in children, youth and adults are indicated in MEN 2. In this work, two hyperthyroidism cases were treated with 131I and CMT developed together with primary hyperparathyroidism 5 and 3 years respectively after presented. The first case was diagnosed surgically and two of his sons were positive to the study of RPO, one of which had submitted hyperthyroidism and treated with 131I. Her other children were also studied with his brothers and nephews who had no mutation of the RPO. The two children were positive (one male and one female) were operated in total thyroidectomy. The 38 year old male had presented hyperthyroidism previously and had been treated with a dose of 131I orally three years prior to resolution of the hyperthyroidism presented a nodular goiter post surgically proved a medullary thyroid carcinoma and also their PTH levels were elevated (primary hyperparathyroidism). Its 17 year old sister also positive for was operated but not presented hyperthyroidism or hyperparathyroidism and postoperative pathology was negative for CMT.

Key Words: Medullary thyroid carcinoma, RET proto Oncogene, 131I MIBG, Total thyroidectomy, hyperparathyroidism.

INTRODUCCION

El Carcinoma Medular de Tiroides (CMT) corresponde a una neoplasia de las células C y constituye el 3% al 5%, y ha permanecido estable a pesar de que la detección de los otros tipos de cáncer de tiroides han aumentado aproximadamente 2,5 veces desde 1970 (1-3). Esta condición no se origina en las células foliculares de la tiroides sino en las células parafoliculares y representa una transformación maligna de las células C derivadas del neuroectodermo. Las células C y sus contrapartes malignas secretan calcitonina, una hormona importante para el diagnóstico y el seguimiento postoperatorio en busca de la erradicación o cura (4). Aproximadamente el 75% de los casos son esporádicos, sin embargo, el 25% son hereditarios y puede ser componente de la NEM (Neoplasia endocrina múltiple). La NEM se asocia con diferentes mutaciones del proto oncogén RET (REarranget during Transfection) quien fue identificado por primera vez en 1985 por Takahashi y asociados (5) La NEM se asocia con diferentes mutaciones del proto oncogén RET y pueden ser de tres subtipos: NEM 2A, NEM 2B, y una forma familiar del carcinoma medular de tiroides (CMTF) (6-7).

El NEM tipo 2A es un trastorno autosómico dominante que ocurre en el 70% o el 80% de los individuos con CMT hereditario y es caracterizado por el feocromocitoma y el hiperparatiroidismo primario (8). Las mutaciones RET del NEM 2 han sido estratificados en cuatro grupos de riesgo basados en los las mutaciones conocidas de los codones RET. Los grupos son A, B, C, y D.

Las mutaciones de la categoría A son los codones 768,790,791, 804 y 891, las de la categoría B tiene los codones 609,611,618,620 y 630, la categoría C tiene el codón 634 y la categoría D de

mutaciones tiene los codones 883 y 918 (**Tabla 3a**, **Tabla 3b** y **Tabla 4**) (9). La hipercalcemia es una manifestación tardía e indica hiperparatiroidismo. Las glándulas paratiroides pueden revelar hiperplasia de las células o solamente hiperplasia.

	Exón	Codón	CMTF ^a	CM T	NEM 2A ^b		NEM 2B ^b		ATA Nivel de riesgo
					HPP	FEO	CMT	FEO	A
Dominio extracelular rico en cisteína	5	321	+	...					A
		8	515	+	...				A
			533	+	...				B
		10	609	+	...				B
			611	+	...				B
			618	+	...				B
			620	+	...				B
		11	630	+	...				B
			631	+	...				B
			634	+	...				C
			634 bp dup	+	...				B
			649	+	..				A
			666	+	.../. .				A

Tabla 3a. Clasificación del riesgo de estratificación de las Mutaciones del Proto Oncogén RET en NEM 2

	Exón	Codón	CMTF ^a	CMT	NEM 2A ^b		NEM 2B ^b		ATA Nivel de riesgo
					HPP	FEO	CMT	FEO	A
Dominio intracelular tirosina kinasa	13	768	+	...					A
		777	+	..					A
		790	+	...					A
		791	+	...					A
	14	804	+	...					A
		804+805	-				D
		804+806	-				D
		804+904	-				...		D
		819	+						A
		833	+						A
		844	+						A
	15	866	+	...					A
		883	-				D
		891	+	...					A
	16	912	+	..					A
		918	-				D

Tabla 3b. Clasificación del riesgo de estratificación de las Mutaciones del Proto Oncogén RET en NEM 2

ATA: American Thyroid Association; bp: base pair; dup: duplicaciones; CMTF: carcinoma Medular de Tiroides Familiar; NEM: Neoplasia endocrina multiple; FEO: Feocromocitoma; HPP: Hiperparatiroidismo primario.

a Herencia (+) de CMT sin HPP o FEO ha sido descrito. CMTF (-) cuando el CMT solo es altamente improbable

b Penetración del Fenotipo (Fenotype penetrance): mayoría de los casos ... pocos casos.. Raros.

A: Puede retardar la cirugía más de 5 años si se cumplen los criterios; B: Considerar la cirugía antes de los 5 años si los criterios se cumplen; C: Cirugía antes de los 5 años; D: Cirugía lo antes posible dentro del primer año de vida.

Criterios son normales en calcitonina basal o estimulada anual, ecografía de cuello normal anual, historia de cáncer medular de tiroides menos agresivo. Adaptado de Wagnespach et al. Nat.Rev.Endocrinol.2011; 7:596-607 and Metzger and Milas. Carr Opin Oncol 2014; 26:51-61

Terry C. Lairmore, Diana Diesen, Melanie Goldfarb, Mira Milas, Anita K. Ying, Jyotirmay Sharma, Bryan McIver, Richard J. Wong, and Greg Randolph (2015) AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: TIMING OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA THYROIDECTOMY AND EXTENT OF CENTRAL NECK LYMPHADENECTOMY. Endocrine Practice: July 2015, Vol. 21, No. 7, pp. 839-847. doi: <http://dx.doi.org/10.4158/EP14463.DSCS>

Variable	Número de pacientes	3
	Promedio de edad (años)	38,66±1
	Género (masculino/femenino)	2/1
Presentación Clínica	Aumento del volumen Cervical	2
	Nódulos	2
	Hallazgos	2
	Tiempo de evolución (promedio en años)	1,9 ± 2,6
	Diagnostico Pre operatorio	2
	Diagnóstico Post operatorio	2
Tipo of CMT	Esporádico	0
	Familiar	3
	NEM 2A	3
	NEM2B	0
	Tiroidectomía total	3
	Ganglios extirpados	31
Terapia Adyuvante	Radioterapia	0
Características Histológicas	Promedio del tamaño del tumor (cm)	3,5
	Bilateralismo	2
	Compromiso Capsular	1
	Metástasis Linfáticas	1

Tabla 4. Características clínicas e histológicas de los pacientes con Oncogén RET positivos

La forma esporádica por lo general aparece en la cuarta década de la vida como una masa tiroidea y se diagnostica mediante la ecografía. La citología del material obtenido con la biopsia por aspiración con aguja fina (PAAF) con ultrasonido, y el estudio histoquímico de la dosis de calcitonina en el suero preoperatorio son diagnósticos; el último, es altamente sensible y específico para el CMT, revela la enfermedad residual y es un marcador a largo plazo para la monitorización de pacientes.

La calcitonina, una hormona polipeptídica de 32 aminoácidos secretados por las células parafoliculares, actúa para deprimir los niveles de calcio en el suero mediante la inhibición de la actividad osteoclástica y el aumento de los diques renales de calcio; también aumenta la secreción intestinal de agua y electrolitos. Los niveles de calcitonina basales se correlacionan con la carga tumoral (10). El aumento de los niveles de calcitonina en pacientes con CMT con enfermedad metastásica generalizada se ha asociado con diarrea crónica y severa. La elevación del nivel de la calcitonina se produce generalmente en la hiperplasia de las células C y en todas las formas de

Carcinoma Medular de Tiroides, sin embargo, los pacientes con hiperplasia de células C al inicio del carcinoma medular pueden tener niveles normales de calcitonina basal. Esta patología es a menudo diagnosticada por la anatomía patológica en la extirpación quirúrgica, entorno a un 60-80% de estos tumores tienen metástasis en los ganglios linfáticos (11). Microscópicamente, tanto la forma esporádica como la hereditaria del CMT son similares. Es importante distinguir las características tales como hiperplasia de células C y la multifocalidad en formas heredadas. El hipertiroidismo puede estar asociado con esta condición, por lo que la dosis de hormonas tiroideas debe hacerse obligatoriamente. La prueba del Proto oncogén RET es un estudio genético para determinar si el tumor es hereditario. El proto oncogén RET, localizado en el cromosoma 10q11.2, codifica un receptor transmembrana de paso único de la familia tirosina quinasa Sin embargo, en el 3% - 5% de los pacientes con NEM 2A y en 15% de los pacientes con CMTF, las mutaciones del oncogén RET no puede ser identificado. En estudios quirúrgicos, las pruebas del oncogén RET de mutaciones no se han asociado con resultados falsos negativos o falsos positivos (12). La prueba del oncogén RET ha sido recomendada a todos los pacientes con CMT para identificar las mutaciones genéticas en los familiares que deben ir a la tiroidectomía total preventiva, antes de someterse a los procedimientos quirúrgicos (13).

Al confirmar la anatomía patológica se debe realizar la búsqueda del Feocromocitoma antes de la tiroidectomía y evitar una crisis hipertensiva en el acto quirúrgico. Eng y sus colegas (14) estimaron que un paciente sin una línea de mutación RET Germ conocido tiene una probabilidad de 0,5% de NEM 2A y 3% de CMTF. La tasa de supervivencia a los 10 años de los pacientes con tumores confinados a la glándula tiroides es un 95,6%; aquellos con metástasis a los ganglios linfáticos regionales, 75,5%; y aquellos con metástasis a distancia, sólo el 40% (15). Puede ser interesante observar que las metástasis en los ganglios linfáticos aún no se han reportado con niveles de calcitonina en suero ≤ 40 pg / ml (límite superior de la normalidad, < 10 pg / ml) (16) La prevalencia de hiperparatiroidismo es estimada entre el 10% - 25% de los pacientes con NEM 2A (17) y es asociada con mutaciones RET del codón 634 y menos frecuentemente de los codones 611,618, 628 y 630.

Estudio genético del proto oncogén RET se llevó a cabo en un paciente varón de 65 años de edad operado en el Hospital Central del Instituto de Previsión Social de Asunción, Paraguay. El paciente tenía antecedentes de hipertiroidismo tratado en el año 2006 con una dosis oral de 15 mCi de (131) I. Después de la cirugía, fue medicado con una dosis diaria de 200 mcg de L-T4. En el año 2012, debido al crecimiento de un nódulo tiroideo de 3 mm de diámetro en el lóbulo derecho, otro más pequeño en el istmo y en el lóbulo izquierdo detectados por ultrasonido, el paciente fue sometido a una tiroidectomía total después del estudio de PAAF. Uno de los nódulos fue diagnosticado por patología como Carcinoma Medular de tiroides. El estudio del proto oncogén RET se realizó en el Hospital de Clínicas de la Universidad de Sao Paulo, Brasil, en el Laboratorio de Biología Molecular Endocrinología y traslacional - LEMT el cual arrojó un resultado positivo para la mutación del gen RET (NM-020975.4) p.cys 611Tyr (c .1832G> A) se analizaron diez exones. Esta prueba se realizó por el método de "secuenciación Sanger" utilizando Big Dye Terminator, ABI 3131XL Genetic Analyzer. Se decidió estudiar a los 18 familiares directos del paciente (seis niños, nueve hermanos, y tres sobrinos).

El laboratorio del paciente reveló niveles de calcitonina de 75 pg / ml (VN: 13,5 a 39,5 pg / ml) y después de la tiroidectomía total se redujo a 17 pg / ml (VN: 13,5 a 39,5 pg / ml). La cirugía consistió en la Tiroidectomía total con la disección de los ganglios linfáticos con Paratiroidectomía inferior derecha más vaciamiento ganglionar cervical derecho de los niveles II, III, IV y V, en el lado

izquierdo vaciamiento de los niveles II, III, IV y VI. El valor de la hormona estimulante del tiroides (TSH) fue menor que 0,01uUI / ml (0,35-4.94) T3: 125 ng / dl (58-159), FT4: 1,59 ng / dl (0,70-1.48) TPO ac: <1UI / ml (VN <5.61UI / ml), TG ac <2 UI / ml (menos de 4,11 UI7mL VN), tiroglobulina 2,12 g / L (5-25 g / L). El nivel de PTH pre quirúrgico fue de 315,1 pg / ml (VN: 15,0 a 65,0 pg / ml), la reducción de su valor en el postoperatorio fue de 51,5 pg / ml (VN: 15,0 a 65,0 pg / ml), el calcio preoperatorio fue 11,60 mg / dl (8,5-10, 5), vitamina D 38 pg / ml, (VN 20-40 pg / ml). El CEA pre-operatorio (antígeno carcinoembrionario) fue 69,0 ng/ml (VN en los no fumadores, hasta 3 ng / ml; en los fumadores, hasta 5 ng/ml); después de la cirugía, que se redujo a 3,2 ng/ml. El antígeno CA 19-9 fue 51,4 U / ml (VN menos de 27 U / ml). Las imágenes de las glándulas paratiroides en la gammagrafía con SPECT mostraron hipertrofia de las mismas en el pre operatorio, las tiroides fueron también observadas. (Figura 1, Figura 2 y Figura 3[11]) Las imágenes post quirúrgicas también fueron realizadas demostrando ausencia de captación en el lecho glandular.

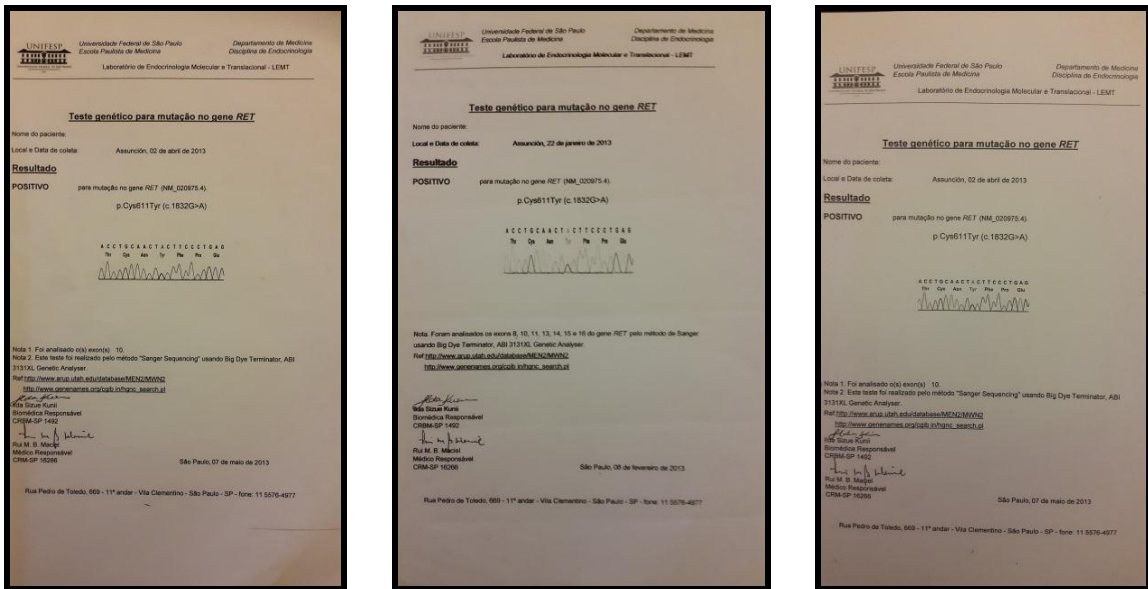


Figura 1. Proto Oncogén RET Positivo de los pacientes

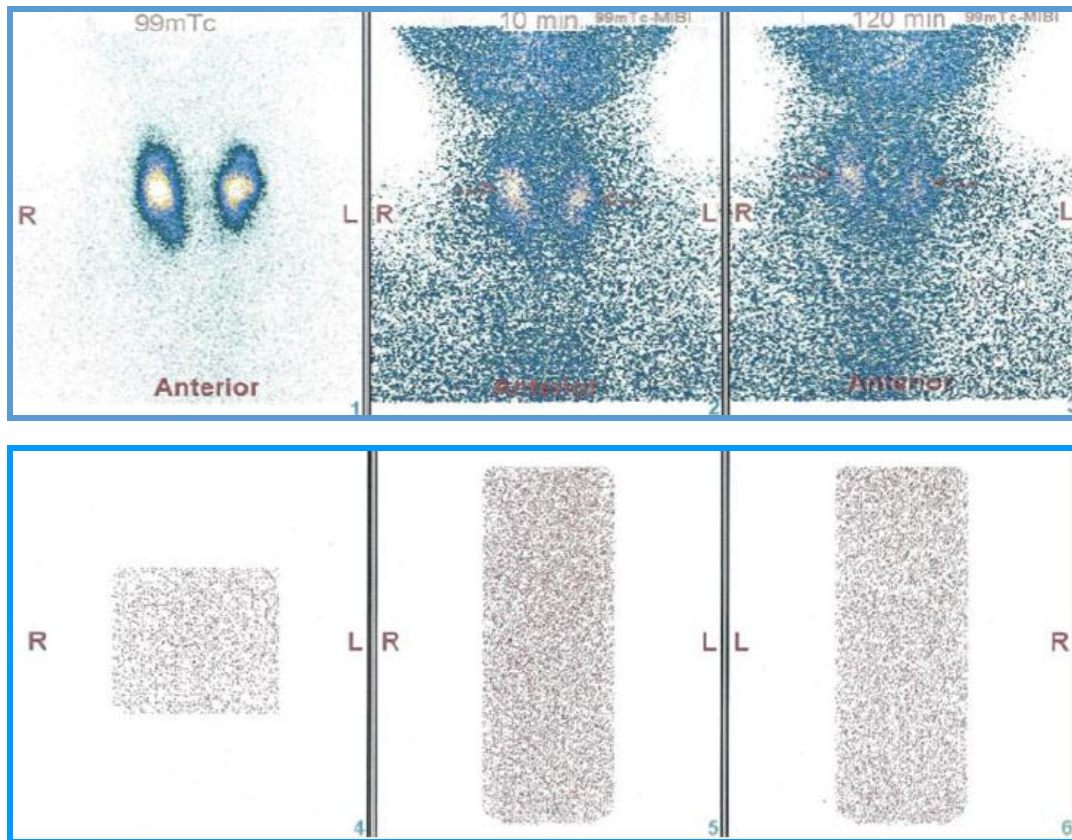


Figura 2. (ARRIBA) Imágenes de la glándula tiroides con ^{99m}Tc y paratiroides con $^{99m}\text{TcMibi}$ muestran áreas con aumento de captación que corresponden a hipertrofia de las paratiroides. (Padre) (ABAJO) Imágenes del cuerpo entero y del cuello (pinhole) tres meses post cirugía no demuestran captación en el cuello.

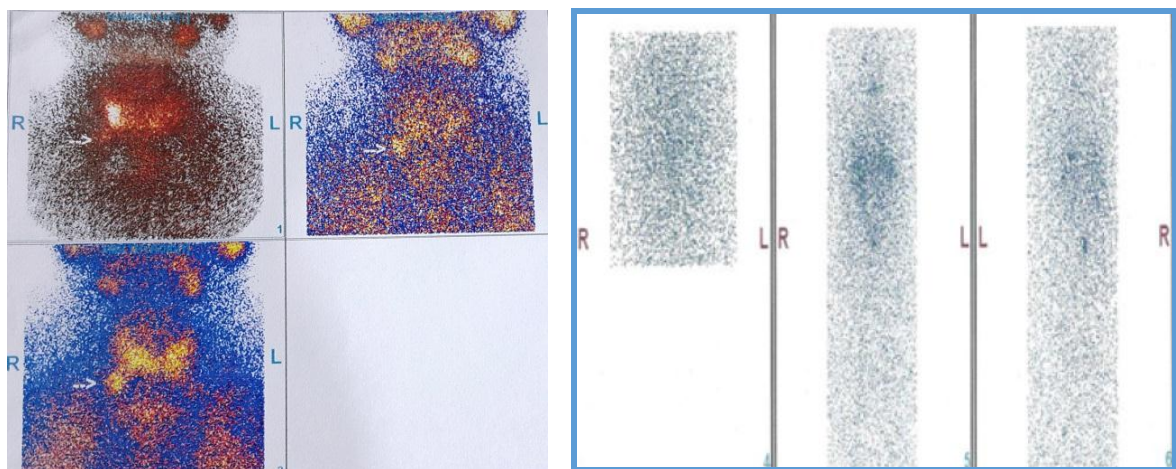


Figura 3. (IZQ) Las imágenes post administración de 20 mCi (740mBq) de ^{99m}Tc Mibi para observar las paratiroides demuestran hipertrofia de esas glándulas. (Hijo). (DER) Las imágenes del Cuerpo entero y pinhole obtenidas tres meses después no demuestran captación en el cuello (Hijo).

Entre los 18 miembros de la familia inmediata, una hija (18 años) y un hijo (33 años) del paciente dieron positivo a la prueba del RET oncogén (**Tabla 1** y **Tabla 2**), y ambos fueron presentados para la cirugía (tiroidectomía total).

	PADRE	HIJO	HIJA
Edad	65	33	18
Diagnóstico de la ecografía de Tiroides	Bocio Multinodular	Bocio Multinodular	Bocio Difuso
Patología previa	Hipertiroidismo	Hipertiroidismo	—————
Diagnostico	CMT + Hiperparatiroidismo	CMT + Hiperparatiroidismo	—————
Calcitonina (pre operatoria)	75 pg/mL (NV 13,5 – 39,5 g/mL)	25 pg/mL (NV 2.9,-11.8 g/mL)	20 pg/mL (NV 13,5 – 39,5 g/mL)
Calcitonina (post operatoria)	17 pg/mL (NV 13,5 – 39,5 g/mL)	2 pg/mL (NV 13,5–39,5g/mL)	4.4 pg/mL (NV 13,5 – 39,5 g/mL)
Calcitonina 4 semanas después	3 pg/mL (NV 13,5 – 39,5 pg/mL)	0,5 pg/mL (NV 13,5 –39,5 pg/mL)	2,5 pg/mL (NV 13,5 – 39,5 g/mL)
PTH (pre operatoria)	315.1 pg/mL (NV 15 - 65 pg/mL)	163 pg/mL (NV 15- 65 pg/mL)	17 pg/mL (NV 15 - 65 pg/mL)
PTH (post operatorio)	22 µUI/mL (NV 15 - 65 pg/mL)	15.66 µUI/mL (NV 15 - 65 pg/mL)	0.2 µUI/mL (NV 15 - 65 pg/mL)
TSH (post operatorio)	0,36 µUI/mL (NV 0,35-4,95 µUI/mL)	0,12 µUI/mL (NV 0,35-4,95 µUI/mL)	2,13 µUI/mL (NV 0,35-4,95 µUI/mL)
Proto Oncogén RET	+	+	+

Los niveles de Calcitonina TSH y PTH disminuyeron después de la cirugía

Tabla 1. Pacientes con Proto Oncogén RET positivo

Nombre	Sexo	Edad	Proto Oncogen RET
BRP	M	65	+
MCRP	F	68	-
MBRP	F	66	-
MRRP	F	60	-
DRP	M	55	-
CMLRP	M	51	-
VRP	M	53	-
NRP	M	49	-
MVRP	F	56	-
JMRP	M	46	-
MSF	F	18	+
RR	M	33	+
BRS	F	30	-
ERS	M	28	-
DRS	F	31	-
BR	M	16	-
BR	F	15	-
SF	M	20	-
MR	M	31	-
# Femeninos	9		
# Masculinos	10		
Total	19		
Rango de edad	39.55		

Tabla 2. Número de parientes con estudio de Proto Oncogén RET.

El tratamiento quirúrgico consistió en la tiroidectomía total con linfadenectomía bilateral en los tres pacientes con Oncogén RET positivo

El padre tenía tres nódulos con CMT, uno en el lóbulo derecho, uno en el istmo y otro en el lóbulo izquierdo, con 16 de los ganglios linfáticos benignos sin evidencia de metástasis de acuerdo a la patología. El nivel de calcitonina pre quirúrgico fue de 75 pg / dl (VN: 13,5 a 39,5); su nivel

después de la cirugía se redujo a 17,0 pg / ml y un mes después del acto quirúrgico la calcitonina fue de 3 pg/ ml (VN 13,5-39,5 pg / ml).

El nivel de PTH fue 315,1 pg / ml (VN 15-65 pg / ml) pre quirúrgicamente, cayendo a 85 pg / ml (VN 13,5-39,5 pg / ml) post cirugía. Dos semanas después su nivel se redujo a 48,5 pg / ml; y a las 4 semanas bajó a 2 pg / ml. El nivel de Metanefrina fue de 0,3 mg (VN 0-1,3 mg) y el ácido Vanililmandélico fue de 2 mg (VN <7 mg) descartando un Feocromocitoma asociado. Los niveles de calcio estaban al inicio en 12,5 mg / dl (VN 8,5 a 10,5mgdl) y, después de la cirugía, se redujo a 8,5 mg / dL. La TSH fue inicialmente 22 μ UI / ml (VN 0,4 a 6,0 μ UI / ml) y recibió 200 mcg /día de L-T4 que dio como resultado cuatro semanas más tarde una disminución de la TSH <0,01 μ UI / ml (0,35 a 4,94).

El hijo de 33 años, con proto Oncogén RET positivo, tenía una PTH de 163,1 pg / ml (VN 15-65 pg / ml) antes de la cirugía, la cual disminuyó a 15,66 pg / ml (VN 15-65 pg / ml). El nivel de calcitonina original de 24,8 pg / ml (VN 02.09 a 11.08 pg / ml) se redujo a 2 pg / ml después de la tiroidectomía total y luego disminuyó a 0,5 pg-ml (VN 13,5 -39,5 pg / ml). No se encontraron metástasis en los 5 ganglios linfáticos extirpados. Los niveles de calcio antes y después de la intervención quirúrgica fueron normales (9,5 mg / ml y 9,0 mg / mL [(08.05 a 10.05 mg / ml)]) respectivamente. La vitamina D pre operatoria fue de 35 pg / ml (VN 20-40 pg / ml). Los valores de Metanefrina y ácido Vanililmandelico fueron normales (0.7 mg y 3,5 mg respectivamente).

La hija de 18 años con proto Oncogén RET positivo también se sometió a una tiroidectomía total a pesar de no presentar evidencias de CMT en los estudios previos. Su anatomía patológica y los ocho ganglios linfáticos fueron negativos para CMT. La FT4, T3, TSH, calcitonina, PTH y los niveles de calcio estaban dentro del rango normal.

DISCUSIÓN

La supervivencia de los pacientes con CMT está directamente relacionado con la extirpación quirúrgica de la neoplasia con el vaciamiento ganglionar en los niveles requeridos. Los tres pacientes que se sometieron a la tiroidectomía total y la extirpación de los ganglios linfáticos regionales no mostraron metástasis. Dos de ellos (padre e hijo) con antecedentes de hipertiroidismo fueron tratados primeramente con 131I; seis años después desarrollaron los nódulos tiroideos y valores elevados de PTH y Calcitonina con el diagnóstico de hiperparatiroidismo. La hija tenía niveles normales de PTH.

El hiperparatiroidismo tiene una baja recurrencia en pacientes operados, pero todas las formas de CMT son responsables del 13.4% del total de las muertes atribuibles al cáncer de tiroides¹⁸. La tasa de supervivencia a los 10 años en general se informa en grandes series que oscilan entre 72% y 87%, y una serie de factores pronósticos han sido estudiados¹⁹. No fue posible encontrar pacientes en la literatura respecto a la presencia de estas tres patologías al mismo tiempo. En nuestros pacientes, el hipertiroidismo apareció en primer lugar y en ambos pacientes fueron tratados con 131I, años después se observó en los mismos hiperparatiroidismo y el cáncer medular de tiroides. La literatura menciona sólo 15 casos de hipertiroidismo asociados a la CMT en el mundo²⁰. Los hallazgos de hipertiroidismo previo al hiperparatiroidismo y al CMT también son muy raros. En este caso, el padre y el hijo presentaron las tres enfermedades.

Una vez detectado el CMT en uno de los miembros de la familia, la detección temprana debe buscarse en los familiares para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico del NEM 2. Las pruebas bioquímicas deben realizarse en aquellos con oncogén RET negativo.

Se estudiaron los 18 familiares relacionados con el primer paciente con CMT oncogén RET positivo en el Hospital Clínicas de Sao Paulo con la ayuda del Jefe de Endocrinología, Prof. Dr. Rui Maciel, y miembros de su departamento, sin costo para los pacientes. En la forma hereditaria de la enfermedad, el tipo tiene importancia pronóstica. La terapia adyuvante, incluyendo la radioterapia y la quimioterapia, son a menudo beneficiosos cuando el paciente tiene síntomas obstructivos o riesgo potencial de crecimiento del cáncer.

En presencia del CMT se debe sospechar la forma hereditaria debido a que las mutaciones del oncogén RET somáticas se producen con frecuencia en la enfermedad esporádica, se debe realizar el análisis genético de oncogén RET.

El proto-oncogén RET es un estudio genético importante para descartar familiares con CMT, mediante este estudio todos los pacientes diagnosticados con esta condición deben ser estudiados genéticamente con el Oncogén RET el cual es realizado sólo en centros especializados. Es importante destacar que el paciente positivo y sus parientes más cercanos debe ser estudiados debido a la probabilidad de desarrollar la enfermedad y para la terapia quirúrgica preventiva. La cirugía radical de la tiroides con linfadenectomía permite una rápida disminución de los niveles de calcitonina y PTH en sangre.

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. Rui Maciel, Jefe del Departamento de Endocrinología de la Universidad Federal de Sao Paulo, Brasil, para los estudios del proto-oncogén RET.

Al Dr. MB Cleber Camacho, Jefe Adjunto del Departamento de Endocrinología de la Universidad Federal de Sao Paulo, Brasil, para los estudios del proto-oncogén RET.

Al Dr. Kunii Sizue, Biomédica responsable de conducir el estudio de proto-oncogén RET en la UFSP por haber realizado los estudios de forma gratuita a todos nuestros pacientes.

Al Prof. Dr. Francisco Perrotta a cargo de las cirugías de los pacientes.

CONFLICTO DE INTERESES

Este trabajo no hay ningún conflicto de intereses. La financiación de los estudios fueron proporcionados por el CEDIN, el Instituto de Seguridad Social para la cirugía de sus asegurados y la Universidad Federal de Sao Paulo para estudios de Proto Oncogén RET.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Facultad de Ciencias Médicas. Boletín informativo 2002. Editorial.
2. Fredic E. Wondisford, Sally radovick Clinical Management Thyroid Disease EE.UU. Philadelphia; 2009.
3. Giraudet AL, Vanel D, Leboulloux S, et al: Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. J.Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:4185-4190.

4. Jemal A, Murray T, Ward E et al: Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55(1):10-30 [PubMed:15661684].
5. Wohllk N, Calcitonin in monitoring medullary thyroid cancer: uses and abuses. *Medwave Sep* 3(8) 2003 e 1219 doi: 10.5867 // medwave 2003; 08:1219.
6. Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, *ret*, by DNA rearrangement. *Cell*. 1985;42(2):581-588. [PubMed: 2992805].
7. Alsanea O, Clark OH. Familial thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2001; 13:44-51.
8. Gregory W. Randolph, MD, FACS, and Dipti Maniar, MD, Medullary Carcinoma of the Thyroid, Massachusetts eye and ear infirmary, Boston Massachusetts, Vol 7, N3, May – June, 2000.
9. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(12):5658-5671. [PubMed: 11739416] Consensus statement on management of MEN1 and MEN2.
10. Terry C. Lairmore, Diana Diesen, Melanie Goldfarb, Mira Milas, Anita K. Ying, Jyotirmay Sharma, Bryan McIver, Richard J. Wong, and Greg Randolph (2015) American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Timing of multiple endocrine neoplasia thyroidectomy and extent of central neck lymphadenectomy. *Endocrine Practice*: July 2015, Vol. 21, No. 7, pp. 839-847. doi: <http://dx.doi.org/10.4158/EP14463.DSCR>.
11. Modigliani E, Cohen R, Campos JM et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma, results in 899 patients. The GETC study group. *Groupe d'étude des tumeurs a calcitonine. Clin endocrinol (oxf)* 1998;48(3):265-273 [PubMed: 10952773].
12. Scollo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Leboulleux S et al. Rationale for Central and Bilateral Lymph Node Dissection in Sporadic and Hereditary Medullary Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2070-2075.
13. Pacini F, Romei C, Miccoli P, et al. Early treatment of hereditary medullary thyroid carcinoma after attribution of multiple endocrine neoplasia type 2 gene carrier status by screening for *ret* gene mutations. *Surgery*. 1995; 118:1031-1035
14. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND, et al. *RET* proto oncogene, a review and update of genotype – phenotype correlations in hereditary medullary thyroid carcinoma and associated endocrine tumors. *Thyroid* 2005; 15(6): 531-544 [PubMed: 16029119].
15. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I et al. The relationship between specific *RET* proto-oncogene mutation and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International *RET* mutation consortium analysis. *JAMA* 1996; 276(19):1575-1579. [PubMed:8918855].
16. Roman S, Lin R. & Sosa J.A. Prognosis of Medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical and pathologic predictors of survival in 1952 cases. *Cancer* 2006; 107:2134-2142.
17. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009; 19:565-612, <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2008.0403>.
18. Andreas Machens, Henning Dralle, Review, Multiple endocrine neoplasia type 2: achievements and current challenges *CLINICS* 2012;67(S1):69-75 DOI:10.6061/clinics/2012(Sup01)19.
19. Jiménez C, Hu MI, Gagel RF. Management of medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008; 37:481-496.
20. Pelizzo MR, Boschin IM, Bernante P, Toniato A, Piotto A, Pagetta C, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years' experience on 157 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2007; 33:493-497.
21. Mouhammed Amir Habra, Rabih Hijazi, Gordana Verstovsek, and Marco Marcelli Medullary Thyroid Carcinoma Associated with Hyperthyroidism: A Case Report and Review of the Literature *Thyroid*. May 2004, Vol. 14, No. 5: 391-396.

