



Resultado de diagnóstico precoz y cirugía profiláctica en carcinoma medular hereditario del tiroides

Outcome of early diagnosis and prophylactic surgery in hereditary medullary thyroid carcinoma

José Miguel Domínguez R-T^{a,✉}

^a Profesor Asistente, Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Declaración de intereses

No tengo conflictos de intereses.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 28 04 2018.

Aceptado: 08 06 2018.

Palabras clave:

Neoplasias tiroideas, neoplasia endocrina múltiple tipo 2a, neoplasia endocrina múltiple tipo 2b, procedimientos quirúrgicos profilácticos.

Key words:

Thyroid neoplasms, multiple endocrine neoplasia Type 2a, multiple Endocrine neoplasia type 2b, prophylactic surgical procedures.

RESUMEN

El cáncer medular de tiroides (CMT) es un tumor originado en las células parafoliculares tiroideas. En el 25% de los casos, los CMT son hereditarios y ocurren en el contexto de las neoplasias endocrinas múltiples tipo 2 (NEM2) A y B. Las NEM2 derivan de mutaciones en el protooncogen RET, para el que se han descrito más de 100 mutaciones. Existe una alta correlación genotipo-fenotipo, que permite determinar la frecuencia y tiempo de aparición de las distintas manifestaciones clínicas de NEM2 (CMT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario, principalmente). La combinación del conocimiento genético con elementos clínicos, como la concentración de calcitonina sérica, ha permitido desarrollar recomendaciones respecto al momento de la tiroidectomía profiláctica. El objetivo de la tiroidectomía profiláctica es evitar la aparición de CMT o permitir su tratamiento cuando está confinado a la tiroides, reduciendo así la morbimortalidad asociada a esta neoplasia. En esta revisión se detallan las características del CMT en las NEM2A y NEM2B, se presenta la información que ha permitido desarrollar los programas de diagnóstico precoz de CMT y tiroidectomía profiláctica y se describen los estudios que han evaluado la efectividad de esta intervención.

ABSTRACT

Medullary thyroid carcinoma (MTC) originates in the parafollicular neuroendocrine cells of the thyroid. In 25% of cases, MTC is a component of the type 2 multiple endocrine neoplasia (MEN) syndromes, MEN2A and MEN2B. MEN2 originates from mutations in the RET protooncogene, for which more than 100 mutations have been described. There is a high genotype-phenotype correlation, which allows to determine the frequency and time of occurrence of the different clinical manifestations of MEN2 (mainly MTC, pheochromocytoma and primary hyperparathyroidism). The combination of genetic knowledge and clinical elements, such as the concentration of serum calcitonin, has allowed the development of recommendations regarding the timing of prophylactic thyroidectomy. The objective of prophylactic thyroidectomy is to remove the thyroid before MTC develops, or while it is confined to the gland, thus avoiding the morbidity and mortality associated with this neoplasm. This review describes the characteristics of hereditary MTC, presents the knowledge considered to develop the recommendations for prophylactic thyroidectomy, and summarizes the studies that have evaluated the effectiveness of this intervention.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: jdomingu@uc.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.06.001>

0716-8640/ © 2018 Revista Médica Clínica Las Condes. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

El cáncer medular de tiroides (CMT) es un tumor neuroendocrino originado en las células parafoliculares, o células C, ubicadas en la glándula tiroides, y corresponde a cerca de 2% del total de cánceres de tiroides¹. Las células C se originan en la cresta neural, por lo que el CMT tiene características clínicas e histológicas distintas al cáncer diferenciado de tiroides.

La mayoría de los CMT corresponde a tumores esporádicos. Sin embargo, aproximadamente 25% de los CMT son hereditarios y son parte de las neoplasias endocrinas múltiples tipo 2 (NEM2)^{2,3}. Incluso, entre los casos de CMT aparentemente esporádicos, 7% corresponde a NEM2, por lo que debe realizarse estudio genético para NEM2 en todos los pacientes con CMT^{2,3}. En los casos que el estudio genético resulte positivo, debe estudiarse la presencia de la misma mutación en todos los familiares de primer grado del paciente¹.

Las NEMs2 corresponden a un síndrome de herencia autosómica dominante, producido por mutaciones germinales en el protooncogen RET (*Rearranged during Transfection*)³. El gen RET se ubica en el cromosoma 10q11.21 y codifica para un receptor transmembrana de la familia tirosina quinasa. Desde el punto de vista clínico, las NEM2 se clasifican en NEM2A (OMIM 171400), que corresponde al 95% de los casos, y NEM 2B (OMIM 162300), que involucra al 5% restante^{3,4}. En ambos casos prácticamente todos los pacientes tienen CMT. Las NEM2A se subdividen a su vez en 4 variantes:

- Clásica: (presencia uniforme de CMT, hiperparatiroidismo primario (10-20%) y feocromocitoma (40-50%))
- NEM2A con amiloidosis cutánea liquenificada
- NEM2A con enfermedad de Hirshprung
- CMT familiar aislado (presencia exclusiva de CMT sin otras manifestaciones clínicas)^{2,4}.

La NEM2B es una enfermedad muy poco prevalente (0.9-1.65/1000000 habitantes) y tiene una incidencia muy baja 1.4-2.6/1000000 de nacidos vivos al año, por lo que la información que se conoce de esta enfermedad es muy poca⁵. Hasta

la fecha, la serie más grande de pacientes con NEM2B incluye 44 pacientes⁶. Desde el punto de vista clínico, la NEM2B se manifiesta por CMT (prácticamente 100%), feocromocitoma (30-50%) neuromas mucosos (prácticamente 100%), ganglioneuromatosis intestinal, hábito marfanoide y otras manifestaciones esqueléticas⁴.

La serie nacional más importante de CMT hereditario fue publicada en 2012 e incluye 63 pacientes con NEM2: 60 correspondían a NEM2A y 3 a NEM2B; 56 (89%) pacientes tenían CMT y 7 (11%) hiperplasia de células C, que en este escenario corresponde a una lesión pre neoplásica de CMT⁷. Se encontró feocromocitoma en 17 (27%) pacientes e hiperparatiroidismo primario en 2 (3%)⁷.

ESTUDIO GENÉTICO EN NEM2

El estudio genético de RET permite la identificación temprana de los portadores de las mutaciones de este gen⁴. Este conocimiento, junto con la estrecha correlación genotipo-fenotipo en NEM2, permiten planificar un tamizaje que evite la aparición o favorezca el diagnóstico precoz de CMT y feocromocitoma^{2,4}.

En 2015, la Asociación Americana de Tiroides (ATA) actualizó la guía de manejo para pacientes con CMT. En ella, define los fenotipos asociados a las mutaciones específicas de RET, incluyendo la frecuencia de cada una de las manifestaciones clínicas². Una lista completa y actualizada de las mutaciones germinales de RET, incluyendo mutaciones, duplicaciones, inserciones, deleciones y rearrreglos cromosómicos se puede encontrar en el sitio web de la base de datos ARUP (www.arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2_welcome.php)⁸.

Adicionalmente, basándose en la asociación entre las mutaciones de RET, la edad de presentación y la extensión de los casos de CMT, la guía ATA define 3 categorías de riesgo de agresividad: a) riesgo moderado, b) riesgo alto, y c) riesgo muy alto. Estos mismos grupos de riesgo se usan para recomendar la edad de la tiroidectomía profiláctica e inicio de tamizaje para las otras patologías de NEM2 (Tabla 1)^{2,4}.

Tabla 1. Categorías de riesgo de carcinoma medular y resumen de recomendaciones para tiroidectomía profiláctica

Mutación	Riesgo	Tiempo para tiroidectomía	Factores para disección central	Iniciar pesquisa de CMT
M918T	Muy alto	Durante primer año	Ganglios sospechosos	No aplica
C634F/G/R/S/W/Y A883F	Alto	5 años o antes si aumenta CT	CT >40 pg/mL Imagen positiva Ganglios sospechosos durante cirugía	3 años
Todo el resto	Moderado	Cuando aumenta CT o alrededor de los 5 años si hay dificultad para seguimiento	Elevación de CT	5 años

Adaptado de (2) y (4). CMT = Cáncer medular de tiroides; CT = Calcitonina

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8767384>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8767384>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)