

# ¿Es imprescindible la tiroidectomía profiláctica inmediata en el carcinoma medular de tiroides familiar?\*

A. Cañizo, M. Fanjul, J. Cerdá, J. Menárguez, A. Parente, A. Laín, N. Carrera, M.D. Rodríguez-Arno, A. Rodríguez-Sánchez, J.R. Polo, J. Vázquez

*Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital infantil Gregorio Marañón. Madrid.*

## RESUMEN

**Objetivo.** Demostrar la importancia de la realización de estudios genéticos a familiares y de la tiroidectomía profiláctica precoz en el manejo del carcinoma medular de tiroides familiar.

**Material y métodos.** Estudio retrospectivo y realización de árboles genealógicos de las familias afectadas de carcinoma medular de tiroides familiar tratadas en nuestro hospital en los últimos años. Estudiamos un total de 7 familias con antecedentes de patología tiroidea maligna sin filiar realizando la detección de la mutación del gen RET en un total de 40 familiares.

Se realizó una tiroidectomía total con resección de la cápsula posterior asociada a resección radical modificada de las cadenas ganglionares adyacentes de manera profiláctica en todos los casos en los que se halló la mutación del gen RET

**Resultados.** En todas las familias el caso índice es un paciente con carcinoma medular de tiroides de edad media 37,25 años (rango 23-42). En todos ellos se halló una mutación de exón 11, codón 634 del oncogén RET (MEN 2 A).

La mutación del gen fue positiva en 14 de los familiares estudiados, con una edad media de 20 años (rango 7-37). 11 de ellos presentaron ya carcinoma medular de tiroides en el análisis patológico de la pieza quirúrgica.

Cinco de los familiares con la mutación positiva eran niños, con una edad media de 11 años (rango 7-16), 4 de ellos presentaron áreas de microcarcinoma en la pieza quirúrgica de la tiroidectomía profiláctica y el otro un carcinoma manifiesto con metástasis a distancia.

Tras la intervención no se hallaron lesiones del nervio recurrente ni hipoparatiroidismo. Ningún paciente de edad pediátrica asoció feocromocitomas o hiperparatiroidismo hasta el momento.

Los niveles de calcitonina permanecen indetectables (<2 pg/ml) en los 4 primeros niños, que se encuentran libres de enfermedad. La paciente que presentaba carcinoma medular avanzado se encuentra viva, aunque pendiente de una segunda intervención por persistencia de la enfermedad.

**Conclusiones.** Es imprescindible el estudio genético de los familiares de pacientes con carcinoma medular de tiroides y mutaciones del oncogén RET.

**Correspondencia:** Agustín del Cañizo López. Hospital Infantil Gregorio Marañón. C/ Maiquez nº 9. 28009 Madrid.  
e-mail: agustinlopez@mixmail.com

\*El trabajo ha sido presentado en el XLVI Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica como comunicación oral.

Recibido: Mayo 2007

Aceptado: Marzo 2008

La mutación más frecuentemente encontrada se halla en el exón 11, codón 634.

La tiroidectomía profiláctica es el único tratamiento curativo y presenta escasas complicaciones en manos de un equipo quirúrgico experto. Dicha tiroidectomía debe realizarse de forma precoz debido a la presencia de lesiones malignas, incluso a edades muy tempranas.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoma medular tiroides familiar; Estudio genético; Oncogén RET; Tiroidectomía profiláctica precoz.

## IS IMMEDIATE PROPHYLACTIC THYROIDECTOMY INDISPENSABLE IN FAMILIAR MEDULLARY THYROID CARCINOMA?

### ABSTRACT

**Purpose.** To emphasize the importance of genetic studies in family members and early prophylactic thyroidectomy in oncogene mutation carriers in the management of familiar medullary thyroid carcinoma.

**Methods.** A retrospective review of families with familiar medullary thyroid carcinoma treated at our center in the last 7 years was performed. We identified a total of 7 families who has isolated prevalences with thyroid malignancies. Forty members of the 7 families were screened for gene RET mutations. Prophylactic total thyroidectomy was performed in every RET mutation gene carriers.

**Results.** In all families the index case were patients with medullary thyroid carcinoma presenting at a mean age of 37.25 years (range 23-42). The RET oncogene mutation was in codon 634 in exon 11 (multiple endocrine neoplasia type 2A) in all these patients.

Fourteen gene carriers were identified with a mean age of 20 years (range 7-37), eleven of whom had medullary thyroid carcinoma at the time of surgery.

Five of the gene carriers were children, with a mean age of 11 years (range 7-16), four of whom had microcarcinoma and one had metastatic carcinoma at the time of surgery.

After surgery no hypoparathyroidism or recurrent nerve paralysis were documented. No pediatric patient has presented with pheochromocytoma or hypoparathyroidism to date

Four of the five children have normal calcitonin levels (<2 pg/ml) and they are free of disease. The one who presented metastatic carcinoma has recurrent disease and is awaiting surgical treatment.

**Conclusions.** Genetic studies of family members related to patients with familiar medullary thyroid carcinoma and RET mutations is indispensable. The RET mutation in codon 634 exon 11 was found to be the most frequent association. Prophylactic thyroidectomy is the only cur-

ative treatment and has minimal complications when performed by expert surgeons. Early thyroidectomy is recommended since distant metastatic spread can occur at early age.

**KEY WORDS:** Prophylactic thyroidectomy; Familiar medullary thyroid carcinoma; Genetic studies; RET oncogen

## INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias originadas de un precursor celular común. En ellos se incluyen tumores originados en células pertenecientes a formaciones glandulares, como la adenohipófisis, paratiroides, médula adrenal, tiroides, islotes endocrinos pancreáticos y células del sistema endocrino difuso (no asociadas a glándulas)<sup>(1)</sup>.

Estos tumores pueden aparecer de forma esporádica o agrupados en un contexto familiar como es el caso de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN) en los que se ha descrito una transmisión genética con penetrancia del 100% y patrón hereditario autosómico dominante. Estos se clasifican a su vez en MEN tipo 1 y 2.

El MEN tipo 2 se clasifica a su vez en MEN 2 A o síndrome de Sipple y MEN 2 B.

El MEN 2 A se caracteriza por la tríada clásica de carcinoma medular de tiroides (CMT) (100%), feocromocitoma (50%) e hiperparatiroidismo primario (20%). Afecta a 1/40.000 individuos pudiendo metastatizar frecuentemente y presentarse en pacientes de corta edad (< 1 año)<sup>(2-6)</sup>. En el caso del feocromocitoma éste es frecuentemente bilateral y se presenta en edades más tardías. El hiperparatiroidismo suele ser un trastorno benigno asociado a hiperplasia primaria de las glándulas paratiroides<sup>(1)</sup>.

El MEN 2 B se caracteriza por la agrupación de CMT (100%), feocromocitoma (50%) y neuromas cutáneo-muco-

sos y gastrointestinales (90%) asociados a rasgos marfanoides.

También existen casos familiares de CMT que no asocian otras endocrinopatías, aunque son menos frecuentes.

El CMT representa entre un 3 y un 5% de los carcinomas tiroideos. Más del 40% se transmiten de forma autosómica dominante y afectan a más de 1.000 familias de todo el mundo. Generalmente, se asocia al MEN 2 A (75%) y en menor medida al MEN 2 B. El CMT sintomático suele presentarse como nódulo tiroideo solitario en el 95% de los casos. Más del 50% presentan adenopatías cervicales y un 5% metástasis a distancia.

El objetivo de este estudio es demostrar la importancia de la tiroidectomía profiláctica precoz como único tratamiento en los pacientes con MEN 2 A.

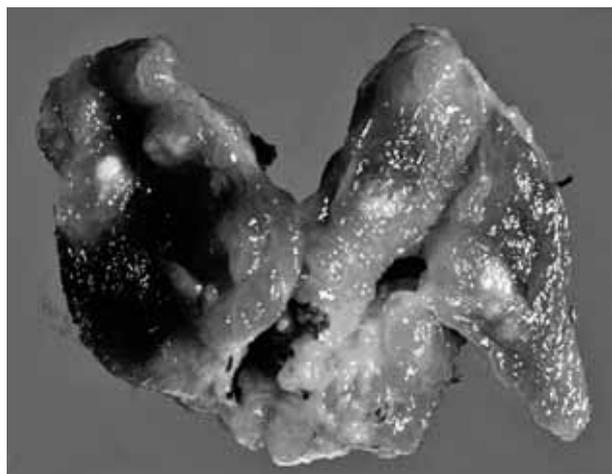
## MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo de las 7 familias de las que disponemos un árbol genealógico completo afectadas por carcinoma medular de tiroides incluido dentro del síndrome MEN tipo 2 A.

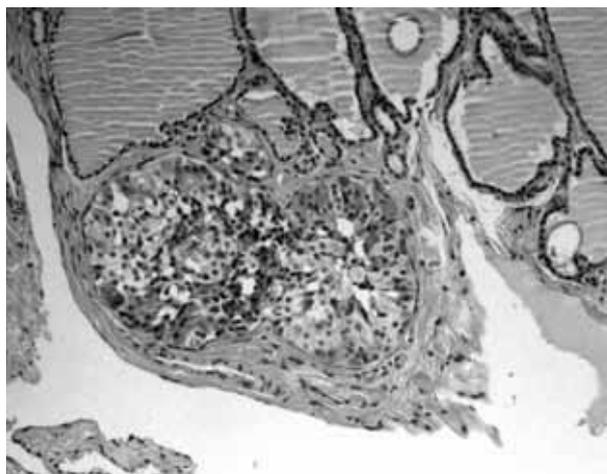
A partir de un caso índice diagnosticado de carcinoma medular de tiroides con mutación del oncogen RET, se realiza un estudio de sangre periférica (mediante extracción del ADN de leucocitos) para detectar mutaciones de dicho gen a todos sus familiares (un total de 40 individuos en nuestro estudio).

En los familiares en los que se detectó la mutación se realizó tiroidectomía total asociada a resección de la cápsula posterior y resección radical modificada de las cadenas ganglionares adyacentes, independientemente a los niveles preoperatorios de calcitonina de forma profiláctica e inmediata.

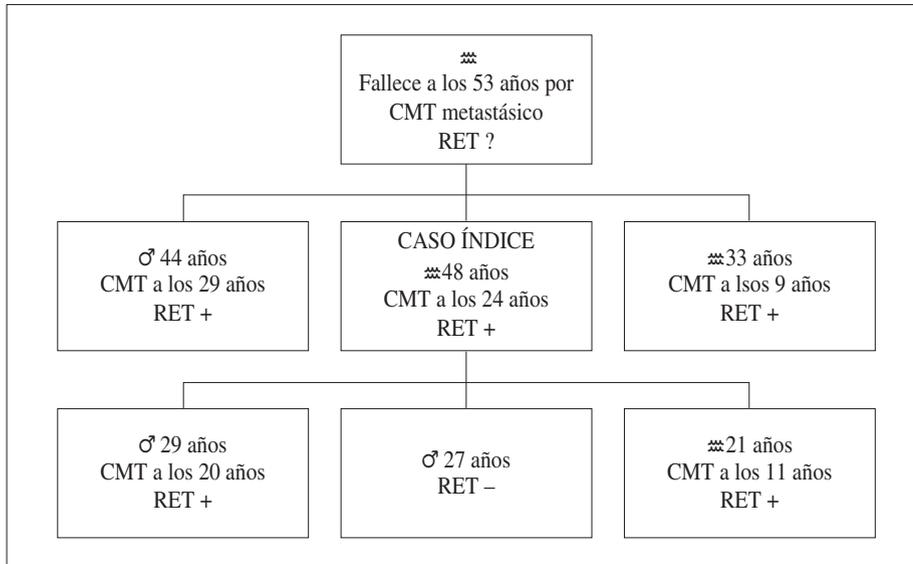
En la figura 1 se muestra la pieza quirúrgica completa y en la figura 2 el análisis microscópico de la misma.



**Figura 1.** Pieza macroscópica de tiroidectomía. Obsérvense las calcificaciones.



**Figura 2.** Muestra histológica (h-e) de una de las piezas quirúrgicas en la que se observa carcinoma *in situ*.



**Figura 3.** Árbol genealógico de una de las familias estudiadas a partir de un caso índice.

En todos los pacientes se realizó una ecografía tiroidea preoperatoria, monitorización de los niveles de calcitonina (mediante electroquimioluminiscencia ultrasensible) y calcio pre y postoperatorios, así como estudio de catecolaminas en orina.

En este artículo mostramos uno de los árboles genealógicos completos, el tipo de mutación presentado por cada individuo, las asociaciones con feocromocitoma o hiperparatiroidismo, el diagnóstico anatomopatológico, las complicaciones postoperatorias y el seguimiento de los pacientes tratados en nuestro hospital, haciendo especial hincapié en aquellos de edad pediátrica.

## RESULTADOS

En todas las familias el caso índice fue un paciente de edad media 37,25 años (rango 23-42 años) con antecedentes familiares de patología tiroidea y que presenta como síntoma fundamental la presencia de un nódulo tiroideo.

Todos ellos sufrían una mutación del exón 11, codón 634 del oncogén RET, lo que los incluye dentro del síndrome MEN tipo 2 A.

De los 40 familiares con estudio de sangre periférica 14 presentaron la mutación, siendo su edad media 20 años (rango 7-37 años), 11 de los cuales presentaban ya un carcinoma medular de tiroides en el momento de la tiroidectomía.

En la figura 3 mostramos un árbol genealógico completo perteneciente a una de las familias estudiadas. En él se encuentran incluidos la edad, la presencia o ausencia de mutación en el estudio de sangre periférica y la presencia o ausencia de carcinoma en la pieza quirúrgica tras la tiroidectomía.

No hubo complicaciones postoperatorias (lesiones del nervio recurrente, hipoparatiroidismo permanente).

En cuanto a los pacientes pediátricos estudiados, su número total fue de 14, 5 de los cuales presentaron la mutación del

gen RET. La edad media de los pacientes con mutación positiva fue de 11 años (rango 7-16 años). En todos ellos se realizó la tiroidectomía profiláctica independientemente de los niveles de calcitonina preoperatorios siendo estos niveles < 8 pg/ml en 4 de ellos y de 190 pg/ml (elevados) en otra. La ecografía de tiroides fue normal en los 4 primeros niños y mostró un nódulo tiroideo en la paciente con niveles elevados de calcitonina.

Las 5 piezas quirúrgicas obtenidas tras la tiroidectomía mostraron presencia de carcinoma medular de tiroides (La figura 2 muestra el análisis microscópico de la muestra). Los 4 niños con niveles normales de calcitonina presentaban áreas de microcarcinoma y la paciente con niveles elevados un carcinoma manifiesto con metástasis ganglionares.

No hubo complicaciones postoperatorias. Ninguno de los niños sufrió lesiones del nervio recurrente, que fue correctamente visualizado y evitado durante la cirugía ni hipoparatiroidismo secundario a la extirpación involuntaria de las glándulas paratiroides.

Hasta el momento ninguno de ellos ha presentado feocromocitoma o hiperparatiroidismo. Tampoco existe asociación con enfermedad de Hirschsprung en nuestra serie.

Los niveles de calcitonina permanecen indetectables (<2 pg/ml) en los 4 pacientes con microcarcinoma y, por tanto, se encuentran libres de enfermedad.

La paciente con carcinoma medular manifiesto se encuentra viva, pero sus niveles de calcitonina permanecen elevados.

El tiempo medio de seguimiento es de 10 años.

## DISCUSIÓN

El MEN tipo 2 y el CMT familiar son trastornos autosómicos dominantes causados por la mutación del protooncogén RET, que se localiza en la región pericéntrica del brazo largo del cromosoma 11 (10q11.2) y está constituido por 21

exones que codifican una enzima tipo kinasa. La activación del protooncogén RET produce una hiperplasia de las células diana con transformaciones secundarias que dan lugar a los tumores. En el MEN 2 A el 95% de las mutaciones ocurren en los exones 10, 11 y 14<sup>(1,7)</sup>. En concreto, las mutaciones del codón 634 se encuentran en el 80% de los casos<sup>(1-3,8)</sup>.

El estudio del protooncogén RET está indicado en:

- Pacientes con CMT esporádico.
- Miembros de familias con CMT familiar.
- Niños con enfermedad de Hirschsprung<sup>(1)</sup>.

Una vez diagnosticada la alteración en el gen RET en el estudio genético el tratamiento indicado es la tiroidectomía total asociada a resección de la cápsula posterior y resección radical modificada de las cadenas ganglionares adyacentes de manera profiláctica. Es en este momento cuando surge el dilema ¿En que momento debemos realizar la tiroidectomía? Tradicionalmente se realizaba una monitorización de los niveles de calcitonina. Unos niveles elevados se asociaban a hiperplasia de células C y, por tanto, ese era el momento adecuado. Sin embargo, los últimos estudios parecen demostrar la posibilidad de carcinoma medular de tiroides en edades muy tempranas<sup>(5,6)</sup>.

Los factores más importantes para retrasar la cirugía eran, por una parte, la importancia de retrasar el hipotiroidismo hasta que finalizara el crecimiento y, por otra, la dificultad técnica de la tiroidectomía en pacientes pediátricos debida, sobre todo, al tamaño de los nervios recurrentes.

Sin embargo, si tenemos en cuenta que si la adhesión de los pacientes al tratamiento hormonal es buena la influencia de la tiroidectomía en su desarrollo físico e intelectual es menor, y que, por otra parte, la tiroidectomía en pacientes de edad pediátrica no tiene mayores complicaciones, siempre y cuando se realice por un equipo quirúrgico experto, estos factores pierden importancia. Además, el hecho de que cada vez se diagnostiquen más casos de carcinoma medular de tiroides en edades muy tempranas<sup>(2)</sup> (incluso menores de 1 año) y la presencia de enfermedad maligna en las piezas quirúrgicas de pacientes con niveles de calcitonina normal hace necesario replantearse el momento idóneo de la tiroidectomía, sobre todo si somos conscientes de que en la actualidad es el único tratamiento efectivo en el manejo del carcinoma medular de tiroides<sup>(4)</sup>.

Nuestra serie muestra de una forma gráfica (a través del árbol genealógico) la importancia del estudio de sangre periférica en los familiares del caso índice de carcinoma medular de tiroides, así como la obligatoriedad de la realización de una tiroidectomía profiláctica precoz<sup>(1-3,5,6,9)</sup> independientemente de los niveles preoperatorios de calcitonina, puesto que 4 de los 5 pacientes de edad pediátrica presentaban ya áreas de microcarcinoma tiroideo pese a tener niveles normales mientras que la niña cuya calcitonina era elevada presentó un carcinoma manifiesto en estadio avanzado.

La ausencia de complicaciones postoperatorias refuerza nuestros argumentos.

Finalmente, la ausencia de feocromocitomas o hiperparatiroidismo en los pacientes de edad infantil pone de manifiesto

to el hecho de que estas entidades son menos frecuentes y de presentación más tardía que el carcinoma medular en los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 A<sup>(1)</sup>.

## CONCLUSIONES

Ante la aparición de un caso índice con carcinoma medular de tiroides es imprescindible el estudio genético de los familiares.

La mutación más frecuente se halla en el exón 11 codón 634.

La tiroidectomía profiláctica es el único tratamiento curativo y presenta escasas complicaciones en manos de un equipo quirúrgico experto. Dicha tiroidectomía debe realizarse de forma precoz e independiente de los niveles preoperatorios de calcitonina, debido a la presencia de lesiones malignas, incluso en edades tempranas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Sánchez A, López-Menchero C, Rodríguez-Arnao MD. Multiple endocrine neoplasia: paediatric perspectiva. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005; 18: 1237-44.
2. Sanso GE, Domene HM, Garcia R, Pusioli E, de M, Roque M, Ring A, Perinetti H, Elsner B, Iorcansky S, Barontini M. Very early detection of RET proto-oncogene mutation is crucial for preventive thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2 children: presence of C-cell malignant disease in asymptomatic carriers. *Cancer.* 2002; 15: 323-30.
3. Ramos C, Ojeda D, Cohn D, Wohlk N. Tiroidectomía profiláctica en niños y jóvenes con cancer medular tiroideo hereditario: Experiencia chilena. *Rev Med Chile* 2005; 133: 1029-1036.
4. Fialkowski E, Moley J. Current Approaches to Medullary Thyroid Carcinoma, Sporadic and Familial. *J Surg Oncol.* 2006; 94: 737-747.
5. Groot JW, Links TP, Rouwe CW, Wal JE, Hofstra RM, Plukker JT. Prophylactic thyroidectomy in children who are carriers of a multiple endocrine neoplasia Type 2 mutation: description of 20 cases and recommendations based on the literature. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2006 11: 311-318.
6. Kahraman T, Groot JW, Rouge C, Hofstra RM, Links P, Sijmons RH, Plukker JT. Acceptable age for prophylactic surgery in children with multiple endocrine neoplasia type 2a. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 331-335.
7. Learoyd DL, Learoyd DL, Gosnell J, Elston MS, Saurine TJ, Richardson AL, Delbridge LW, Aglen JV, Robinson BG. Experience of prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2 kindreds with RET codon 804 mutations. *Clin Endocrinol.* 2005; 63: 636-641.
8. Bugalho MJ, Domingues R, Santos JR, Catarino AL, Sobrinho L. Mutation analysis of the RET protooncogene and early thyroidectomy: results of a Portuguese cancer centre. *Surgery.* 2007; 141: 90-95
9. Skinner MA, Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, Debenedetti MK, Wells SA Jr.. Prophylactic Thyroidectomy in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2a. *N Engl J Med* 2005; 353: 1105-1113.