

Genética del carcinoma medular de tiroides

LLUÍS FORGA LLENAS

Servicio de Endocrinología. Hospital de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

GENETICS OF MEDULLARY THYROID CARCINOMA

Medullary thyroid carcinoma (MTC) can be sporadic or hereditary. The hereditary form of MTC is classified as multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2). MEN 2 syndromes are caused by germinal mutations in the RET proto-oncogene. The RET gene includes 21 exons and encodes a plasma membrane-bound tyrosine kinase enzyme, the RET receptor. The peculiarity of this disease lies in the possibility of establishing genotype-phenotype correlations.

Distinct RET codon mutations give rise to the different MEN 2 syndromes, traditionally classified as MEN 2A, MEN 2B and familial MTC. In the last few years, a new classification has been suggested, based on biologic tumoral aggressiveness, in which RET mutations are stratified into three levels of risk.

In this review, we explain the physiological and pathological features of the RET gene, genotype-phenotype correlations (both traditional and the new risk classification), the elements that may modify this relationship (such as single nucleotide polymorphisms), suggested clinical decision-making in MTC and genetically-based treatment.

Key words: Medullary thyroid carcinoma. MEN 2A (multiple endocrine neoplasia type 2). RET gene. Genotype-phenotype correlation.

El carcinoma medular de tiroides (CMT) puede presentarse en forma esporádica o familiar, en cuyo caso se integra en la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2). La NEM 2 se origina como consecuencia de mutaciones germinales en el gen *RET*. Este gen incluye 21 exones y codifica el receptor RET, un receptor de membrana citoplasmática con actividad tirosinasa. La peculiaridad de esta alteración reside en la posibilidad de establecer una relación genotipo-fenotipo. Las distintas mutaciones en los codones del gen *RET* dan lugar a diversos cuadros clínicos, etiquetados clásicamente como NEM 2A, NEM 2B y CMTF (CMT familiar). En los últimos años se ha añadido una nueva clasificación en función de la agresividad del comportamiento tumoral, en la que se distinguen 3 niveles de riesgo. En la presente revisión exponemos las características fisiológicas y patológicas del gen *RET*, la relación genotipo-fenotipo tanto clásica como por grados de agresividad, los elementos posiblemente modificadores en esa relación (polimorfismos de un único nucleótido), la actitud a adoptar ante el CMT y el tratamiento recomendado según las características genéticas.

Palabras clave: Carcinoma medular de tiroides. Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2) Gen *RET*. Relación genotipo-fenotipo.

INTRODUCCIÓN

A pesar de que el carcinoma medular de tiroides (CMT) representa sólo entre el 5 y el 10% de todos los carcinomas de tiroides¹, ha concitado el interés de clínicos y básicos por sus características especiales². Fue descrito por primera vez en 1959 por Hazard et al³. Se origina a partir de las células parafoliculares (células C) del tiroides que derivan embriológicamente de la cresta neural⁴. Se estima que el 25% de los casos son familiares, y forman parte de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2) y el 75% son esporádicos. En Navarra hemos recogido 34 casos desde 1976, lo que representa el 5% del total de nuestra serie de cánceres tiroideos. El CMT de la NEM 2 generalmente es bilateral y multicéntrico, mientras que el esporádico suele ser unilateral y con un solo foco. En este contexto, la hiperplasia de células C se considera un precursor de CMT en los pacientes con enfermedad familiar⁵.

Para los clínicos, el interés de la genética en el CMT reside en la posibilidad de predecir la evolución y el pronóstico en una familia afecta de NEM 2 e incluso en un caso esporádico, basado en la relación genotipo-fenotipo entendida como la asociación entre mu-

Correspondencia: Dr. L. Forga Llenas.
Servicio de Endocrinología. Hospital de Navarra.
Irunlarrea, 3. 31008 Pamplona. Navarra. España.
Correo electrónico: lforgal@medynet.com

Manuscrito recibido el 1-4-2006 y aceptado para su publicación el 4-12-2006.

taciones germinales o somáticas en ciertos codones con datos específicos de la enfermedad (edad de comienzo, expresividad de otros tumores endocrinos diferentes del CMT, etc.)².

En la presente revisión, describiremos los datos de que disponemos actualmente sobre la genética del CMT tanto esporádico como familiar, deteniéndonos especialmente en las relaciones que pueden establecerse entre las alteraciones genéticas y las características clínicas.

PROTOONCOGÉN RET

El gen *RET* (*REarranged during Transfection*) se halla localizado en el cromosoma 10, en la región 10q11.2, cerca del centrómero e incluye 21 exones. Codifica el receptor RET, una proteína ubicada en la membrana citoplasmática y con actividad tirosinacinasasa⁴.

RET se expresa en células neurales y neuroendocrinas, incluidas las células C tiroideas, las de médula adrenal, ganglios simpáticos, parasimpáticos y de colon, células del tracto urogenital y paratiroides derivadas de los arcos branquiales⁶.

La proteína RET consiste en un péptido señal N-terminal, una región extracelular que contiene un dominio *cadherin-like*, una zona de fijación del calcio y un dominio rico en cisteína, un dominio transmembrana y 2 dominios tirosinacinasasa intracelulares. Hay 3 isoformas del *RET* que desempeñan papeles distintos en la diferenciación tisular embrionaria. Hasta ahora, se han identificado 4 ligandos distintos para el receptor RET y 4 correceptores, llamados receptores alfa de la familia GFR (receptores de la familia GDNF) numerados del 1 al 4 (fig. 1)⁷. Se ha demostrado que los ligandos GDNF (factor neurotrófico derivado de la lí-

nea de células gliales), neurturina, persepina y artemina, interactúan preferencialmente con GFR α 1, GFR α 2, GFR- α 3 y GFR- α 4, respectivamente⁴. Un ligando se une a 2 moléculas de correceptor y el complejo resultante enlaza 2 receptores RET, lo que genera su activación por dimerización, tal como se muestra en la figura 1. Dicha activación provoca la autofosforilación de una de las tirosinas del dominio intracelular del receptor.

El análisis de posibles mutaciones en el gen *RET* se ha convertido en un elemento fundamental para estudiar el CMT, porque permite distinguir entre formas esporádicas y familiares, identifica qué miembros de la familia están en riesgo de presentar CMT, revela el riesgo de padecer otros tumores (suprarrenales, paratiroides, neurinomas) y, mediante las relaciones genotipo-fenotipo, puede permitir conocer las características fenotípicas de algunas mutaciones.

GENÉTICA DEL CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES ESPORÁDICO

En el CMT esporádico se han hallado mutaciones somáticas en el gen *RET* en el 23-69% de los tejidos tumorales⁸. La mutación más frecuente es M918T, en el exón 16, que representa del 25 al 33% del total¹. Se considera que esta mutación se asocia a un comportamiento más agresivo⁹. Otras mutaciones que implican un único cambio de aminoácido, más raras, se han detectado en distintos exones del *RET*, en los codones 608, 611, 618, 629, 630, 634, 639, 641, 768, 804, 883 y 922^{1,4}. También se han descrito dobles (V591I + M918T) y hasta triples (G911D + M918T + E921K) mutaciones⁸.

En los últimos años se está estudiando el posible papel que los llamados *single-nucleotide polymorphisms* (SNP) en el gen *RET* pueden ejercer en el comportamiento tumoral. Los SNP son polimorfismos de un único nucleótido que pueden alterar la función del *RET* al actuar como alelos de baja penetrancia para la susceptibilidad a un tumor y/o su progresión. Este tema pertenece todavía al campo de la especulación y la investigación, y se aplica tanto al CMT esporádico como al familiar. En lo referente a los CMT esporádicos, se ha considerado que están implicados los polimorfismos exónicos A45A, G691S, L769L, S836S y S904S y también intrónicos IVS1-126 G>T y IVS14-24 G>A¹⁰⁻¹⁴ en el gen *RET*, aunque distintas publicaciones¹³ han mostrado resultados controvertidos sobre sus efectos. Además se ha planteado que polimorfismos comunes en cualquiera de los genes que codifican los distintos componentes posibles del complejo del receptor RET pueden modificar su funcionamiento, por lo que también se ha investigado los polimorfismos en los iniciadores o ligandos del RET, y se ha descrito algunos de ellos: GFR α 1-193 C>G y 537 T>C, GFR α 1: STOP +946 C>G y ARTN: START-797 A>T. Con respecto a estos SNP, también se han hallado

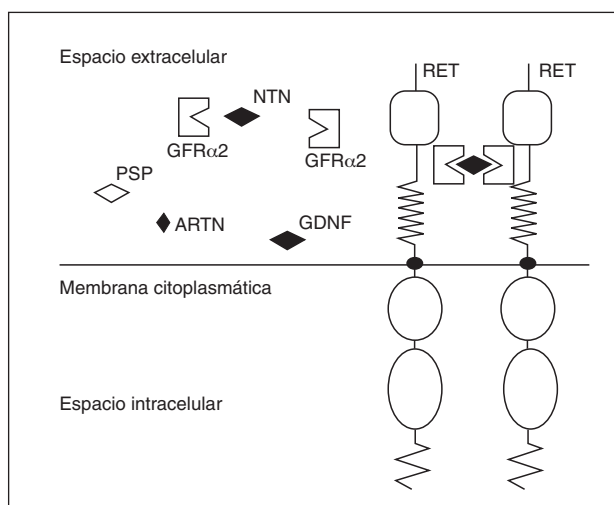


Fig. 1. Ligandos del RET y forma de activación. ARTN: artemina; GFR: receptores de la familia GDNF; GDNF: factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales; NTN: neurturina; PSP: persepina. Modificado de Capes-Davis et al⁷.

resultados discordantes en las distintas poblaciones^{15,16}. A pesar de esta abundancia de datos, actualmente sólo podemos decir que los SNP son factores de susceptibilidad, y que ninguno, hasta ahora, ha demostrado tener implicación clínica.

Conclusión de este apartado: no se recomienda analizar los tejidos tumorales para detectar mutaciones somáticas en el gen *RET* en presencia de CMT esporádico (o feocromocitoma esporádico) ni el estudio de los SNP¹⁷.

GENÉTICA DEL CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES FAMILIAR

El CMT familiar forma parte de la NEM tipo 2, cuya clasificación es la siguiente^{17,18}:

- NEM 2A (síndrome de Sipple): CMT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario.
- NEM 2B: CMT, feocromocitoma, ganglioneuromatosis intestinal y en mucosas y hábito marfanoide.
- Carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF): familias con más de 10 portadores de la mutación, o bien familias con múltiples portadores o miembros afectados mayores de 50 años, después de practicar una historia clínica detallada para descartar otros tumores endocrinos. También, según la clasificación de Eng et al¹⁸, son familias con 4 o más miembros afectados.
- NEM 2A con liquen amiloideo.
- NEM 2A o CMTF con enfermedad de Hirschsprung.
- Otros¹⁸: hasta 3 miembros afectados en una familia.

Se estima que la prevalencia de NEM 2 es de 1 por cada 200.000 nacidos vivos y 1 por cada 30.000 habitantes^{2,19}.

Las características de la NEM 2 y sus consecuencias se exponen en la tabla 1²⁰.

En el CMT, el desarrollo del tumor se produce por la activación constitutiva (sin necesidad de ligando) del receptor. En la mayoría de los casos de NEM 2A, aquellos que implican a los exones 10 y 11, las mutaciones afectan al dominio rico en cisteína de la región extracelular del *RET*, de tal modo que el puente disulfuro intramolecular se rompe al sustituir la cisteína por otro aminoácido y se produce la unión con otra molécula de *RET* (puente disulfuro intermolecular);

TABLA 1. Características de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 y sus consecuencias clínicas

Característica	Consecuencia
Autosómica dominante	Igual afección en ambos sexos
Penetrancia casi completa	Todos los portadores probablemente estarán afectados
Expresividad clínica variable	Puede que no estén presentes todos los componentes
Los cambios en las glándulas son independientes	Manifestaciones clínicas asincrónicas. Puede empezar cualquier tumor
Lesiones multicéntricas	Enfermedad bilateral
Espectro patológico	Hiperplasia más tumor

así tiene lugar la homodimerización y la activación constitutiva del receptor. El mecanismo de activación en la NEM 2B se conoce menos, pero se cree que la mutación M918T (la más frecuente) favorece la entrada de adenosintrifosfato (ATP) al dominio catalítico intracelular, lo cual permite el incremento en la velocidad de fosforilación, que conduce a la fosforilación de sustratos inhabituales o potencia la autofosforilación de tirosinas cruciales para la señalización del receptor^{21,22}. Además, en una publicación reciente sobre los mecanismos potenciales que subyacen en la relación genotipo-fenotipo en la NEM 2, se concluye que las mutaciones en NEM 2A conllevan una proliferación celular acelerada, mientras que en NEM 2B hay un aumento significativo en la supresión de la apoptosis²³.

Relación genotipo-fenotipo según la clasificación del NEM 2

Las mutaciones en los distintos codones del *RET* se asocian a las diferentes manifestaciones clínicas de NEM 2 que hemos expuesto en la clasificación. No obstante, a veces la relación no es tan simple y mutaciones en determinados codones pueden dar lugar a fenotipos diferentes. Las posibilidades se expresan en la tabla 2⁴.

Neoplasia endocrina múltiple 2A

Representa del 80 al 90% del total de los casos de NEM 2. El CMT se presenta en el 95-99% de los pacientes; el feocromocitoma, en el 50%, y el hiperparatiroidismo, en el 15-30%, aunque la prevalencia de hiperparatiroidismo en los países mediterráneos es menor, hecho que ha sido atribuido por algunos autores a la abundancia de sol y el aumento consecuente de vitamina D que inhibe la transcripción del gen de *PTH*^{24,25}. En nuestra serie, en Navarra, la prevalencia de hiperparatiroidismo es sólo del 5,8%, aunque ha aumentado en los últimos 6 años²⁶. En el 95% de los casos, las mutaciones se producen en uno de los 4 codones de cisteína del exón 10 (10-15%): 609, 611, 618, 620 y en el exón 11 (80-85%): codón 634. Últimamente

TABLA 2. Relación genotipo-fenotipo: codones mutados y presentación clínica según la clasificación de NEM 2

Codón mutado	Fenotipo NEM 2
609, 611, 618, 620, 634, 790, 791*, V804L, 891	NEM 2A o CMTF
321, 532, 533, 630, 768, 777, V804M, 844, 912	Sólo en CMTF
635, 637	Sólo en NEM 2A
918, 883, 804 + 806, 804 + 904	NEM 2B
634	NEM 2A con liquen amiloideo
609, 611, 618, 620	NEM 2A o CMTF con enfermedad de Hirschsprung

*No se ha descrito feocromocitoma acompañante.
CMTF: carcinoma medular de tiroides familiar; NEM: neoplasia endocrina múltiple.

te se han descrito mutaciones en los exones 11 (codones 635, 637), 13 (790, 791), 14 (804) y 15 (891)⁴, y dobles mutaciones: C620F + Y791F²⁷.

Neoplasia endocrina múltiple 2B

Representa el 5% de todos los casos de NEM 2. Es la forma más agresiva de los CMT familiares. La mayoría se produce por mutaciones de novo. Casi todas las mutaciones descritas (95%) afectan al codón 918 del exón 16 (M918T) aunque también se ha descrito mutación en el codón 883 (A833F) del exón 15. Asimismo, se han asociado con NEM 2B dobles mutaciones (M918T + Y791F)²⁷ y 2 mutaciones heterocigotas compuestas: V804M + Y806C y V804M + S904C⁴.

Carcinoma medular de tiroides familiar

Representa del 5 al 15% de los casos de CMT hereditario. Es la forma menos agresiva de los CMT familiares. La edad del diagnóstico es entre 20 y 40 años más tardía que con NEM 2A o NEM 2B. Se han descrito mutaciones en los exones 8, 10, 11, 13, 14, 15 y 16. En los últimos meses se han añadido las mutaciones: R321G (exón 5)²⁸ y N777S (exón 13)²⁹.

Neoplasia endocrina múltiple 2A con liquen amiloideo

El liquen amiloideo es una lesión cutánea, liquenoi-de, pruriginosa, habitualmente localizada en la parte superior de la espalda. Todos los casos en que se ha asociado a NEM 2 se han descrito con mutaciones en el codón 634 (exón 11). No obstante, no todos los pacientes con mutaciones en el codón 634 desarrollan liquen amiloideo ni todos los pacientes con liquen amiloideo tienen mutaciones en el gen *RET*. La fisiopatología subyacente en el liquen amiloideo puede estar relacionada con una anomalía sensitiva en los dermatomas C6-T6, lo que conllevaría prurito e irritación crónica^{30,31}. El prurito neurológico suele presentarse desde la infancia y supone un marcador precoz de la enfermedad. El depósito amiloide es una consecuencia del rascado repetido. La mayoría de los casos de liquen amiloideo se han asociado a NEM 2A³², aunque en algunas ocasiones acompaña a CMTF³³.

NEM 2A/CMTF con enfermedad de Hirschsprung

La enfermedad de Hirschsprung o megacolon congénito es una afección genética que se origina por la ausencia de ganglios del sistema nervioso autónomo en el intestino terminal, lo que conlleva dilatación de colon, estreñimiento y obstrucción intestinal en los primeros años de vida³⁴.

Todas las mutaciones en las que se detecta enfermedad de Hirschsprung con NEM 2A se producen en el exón 10: codones 609, 611, 618 y 620⁴.

Relación genotipo-fenotipo en función de los codones mutados

Además de la clásica diferenciación entre las distintas formas clínicas de NEM 2 (NEM 2A, NEM 2B y CMTF) que hemos descrito hasta ahora, en los últimos años se ha postulado que la agresividad biológica del CMT se asocia con mutaciones específicas en los distintos codones del *RET*. De tal modo que se ha elaborado un mapa que mostramos en la figura 2 y en el que se distinguen 3 grados de agresividad: a) grado 3, alta; b) grado 2, más alta, y c) grado 1, la mayor^{1,4}.

El tratamiento del CMT variará en función de esta gradación, como describiremos posteriormente.

Algunas publicaciones han añadido distintas peculiaridades a lo expuesto en la figura 2: la mutación A883T (exón 15) sólo se asocia con CMT cuando se presenta en homocigosis, lo que indica poca actividad de transformación maligna³⁵. La mutación N777S en el exón 13 del *RET* conlleva CMTF pero con baja penetrancia (CMT en 1 de 4 miembros de la familia con la mutación) y escasa agresividad (edad de 60 años al diagnóstico; enfermedad confinada al tiroides; libre de enfermedad a los 12 años de seguimiento, y otros 3 familiares portadores sanos, con edades entre 15 y 47 años)²⁹. Por último, la mutación C609S conlleva prevalencia –en la presentación clínica y en la agresividad– de feocromocitoma en CMT³⁶.

Polimorfismos de *RET* en la NEM 2

El descubrimiento de que mutaciones en el protooncogén *RET* causaban la NEM 2 supuso un hito histórico en la medicina genómica. No obstante, pronto quedó en evidencia que varios aspectos clínicos no podían explicarse totalmente por estas mutaciones tradicionales del *RET*. Por ejemplo, en algunas familias con NEM 2, la edad de comienzo y la gravedad de la enfermedad varían considerablemente entre los miembros afectados a pesar de que todos ellos presentan la misma mutación en el *RET*. Dicho de otro modo, mientras que las correlaciones genotipo-fenotipo pueden ayudar a predecir la probabilidad de desarrollar tumores específicos de la NEM 2A, no es posible hoy en día predecir con precisión que individuos portadores en esa familia tendrán hiperparatiroidismo o feocromocitoma ni a qué edad los desarrollarán (si es que lo hacen)². Estos hechos han llevado a la búsqueda de otros factores que aclaren estas sombras. El estudio de los SNP, de los que ya hemos tratado al revisar el CMT esporádico, pretende responder, siquiera sea parcialmente, a estas cuestiones pendientes. También aquí han sido varios los SNP exónicos analizados: L769L, S836S, S904S, G691S, A45A, de los cuales S836S parece ser el más importante. Como consecuencia de estos estudios, se ha publicado, entre otros resultados, que los individuos afectados de NEM 2A, portadores además de los SNP: G691S y S904S en el *RET*, son más jóvenes en el momento del diagnóstico (hasta 10 años) que otros pacientes que presentan la

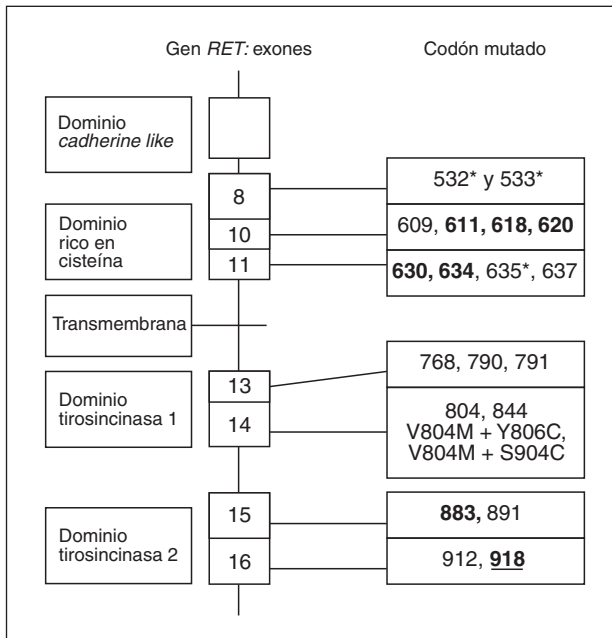


Fig. 2. Esquema del gen RET y de los codones mutados que causan los 3 grados de agresividad biológica del carcinoma medular de tiroides. En letra normal: agresividad alta, grado 3; en negrita: agresividad más alta, grado 2, y en negrita y subrayado: agresividad mayor, grado 1.

*La categoría de riesgo no está clara, probablemente es de baja a intermedia, menor del grado 3. Adaptado de Kouvaraki et al⁴.

misma mutación³⁷. Estos resultados no han sido confirmados en otros trabajos³⁸ y, en general, las aportaciones en este campo son controvertidas^{13,34}.

ACTITUD ANTE EL CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

Ante un CMT, tenemos que plantearnos si se trata de un caso esporádico o familiar. La probabilidad de tener una mutación germinal en el RET en un paciente con CMT aparentemente esporádico es del 1 al 7%³⁹. La sospecha clínica deriva de una edad de presentación más precoz, hiperplasia de células C y multifocalidad del tumor. Como pauta de actuación, se recomienda que en todos los casos de CMT esporádico se analice el RET en busca de mutaciones germinales¹⁷. La amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la posterior secuenciación directa del ADN constituyen el método de estudio más recomendable¹. No debemos examinar sólo los exones 10 y 11 para evitar falsos negativos. Cuando se halla una mutación, debe practicarse cribado genético a todos los familiares de primer grado para identificar a los portadores. Este análisis requiere consentimiento informado y se aconseja repetirlo 2 veces en 2 muestras de sangre distintas para excluir la posibilidad de un error en la manipulación. En una familia cuya mutación haya sido identificada, cabe esperar que la mitad de

los parientes de primer grado no sean portadores de la mutación. En este caso, con el estudio genético negativo, el riesgo de presentar CMT es similar al de la población general, por lo que no requieren evaluaciones posteriores. Por el contrario, si la prueba es positiva, significa que las personas afectas tienen un 90% o más de posibilidades de desarrollar CMT en algún momento de su vida. En consecuencia, existe un consenso para ofrecer a estas personas la posibilidad de practicar una tiroidectomía total. Lógicamente, ante la positividad de la prueba genética se debe ampliar el estudio por el árbol genealógico de la familia afectada hasta detectar a todos los portadores^{1,21}. Si la prueba genética en el caso índice es negativa, podemos afirmar con el 95% de seguridad que no estamos ante un caso familiar; no obstante, si existen antecedentes familiares confirmados histológicamente, o si la presentación del tumor es multifocal, se debería plantear el estudio completo del RET (si no se ha practicado ya).

En cuanto a los procesos que pueden acompañar al CMT en la NEM 2, se sabe que la etiología hereditaria entre feocromocitomas aparentemente esporádicos es del 30%⁴⁰, por lo que se recomienda análisis genético (germinal) de RET (exones de NEM 2), enfermedad de von Hippel Lindau, neurofibromatosis tipo 1 y de los genes SDHB, SDHC y SDHD que codifican distintas subunidades de la succinato-deshidrogenasa⁴¹⁻⁴³, así como otros estudios de cribado para NEM 2 y/o von Hippel Lindau en los feocromocitomas aparentemente esporádicos. No se aconseja analizar el RET en el hiperparatiroidismo aparentemente esporádico en ausencia de otros datos que hagan sospechar una NEM 2. En cambio, sí se recomienda descartar mutaciones germinales en el exón 10 del RET en niños con enfermedad de Hirschsprung¹⁷.

Seguimiento de la NEM 2 para la detección de feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario

En mutaciones del codón 634 se han descubierto feocromocitomas en niños de 5 a 10 años de edad. Por tanto, en pacientes con categoría de riesgo 1 o 2, el cribado debe comenzar a la edad en que se tenga intención de practicar tiroidectomía o, en su defecto, a los 5-7 años, y debe continuarse cada año. En familias con mutaciones de riesgo de grado 3, el cribado puede iniciarse más tarde y puede continuarse de forma menos frecuente (cada 2 o 3 años). Para la detección bioquímica mediremos catecolaminas fraccionadas y metanefrinas en orina de 24 horas y, si es factible, metanefrinas en sangre. También la cromogranina A está elevada a menudo en individuos con feocromocitoma. En cuanto a las pruebas de imagen, no hay consenso sobre cuál es la mejor, aunque la mayoría de los autores prefieren la tomografía computarizada. Dichas pruebas de imagen deben practicarse en el momento del diagnóstico bioquímico o cada 3 a 5 años a partir de los 15 años en pacientes con marcadores normales^{1,17}.

TABLA 3. Seguimiento de pacientes afectados de NEM 2 para detectar hiperparatiroidismo

Exón	Codón	Frecuencia para medir PTH y calcio (iónico)
11	634 (C634R)	Anual
10	609, 611, 618, 620	Cada 2 o 3 años (según historia familiar)
13	790, 791	
13	768	
14	V804M	
15	883, 891	No HPPT
16	918	

HPPT: hiperparatiroidismo; NEM: neoplasia endocrina múltiple; PTH: paratirina.

Las recomendaciones para la detección de hiperparatiroidismo primario en la NEM 2 se exponen en la tabla 3^{1,4,17}, cabe recordar aquí que los pacientes afectados de NEM 2B no lo presentan.

TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2

Tratamiento del carcinoma medular de tiroides

El codón concreto del *RET* en el que se presenta la mutación y la historia familiar son fundamentales a la hora de decidir cómo y cuándo iniciar el tratamiento del CMT en la NEM 2. La estrategia óptima consiste en prevenir la aparición de CMT realizando tiroidectomía precoz antes de que ocurra la transformación maligna⁴⁴. Si ya hay CMT, la cirugía con la amplitud de resección adecuada controlará la enfermedad en cuanto a recidivas y supervivencia. Lo adecuado de la primera operación es el determinante más importante del resultado final⁴⁵. Los pacientes que presentan el menor grado de riesgo se deben tratar con tiroidectomía total extracapsular profiláctica a los 5-10 años de edad. Alternativamente se pueden determinar periódicamente las concentraciones de calcitonina basal y tras pentagastrina y practicar tiroidectomía total cuando se obtenga el primer resultado anormal. En pacientes con riesgo de grado II se recomienda tiroidectomía total a los 2-5 años de edad. No suele completarse con linfadenectomía central o lateral a menos que los hallazgos de la ecografía, la edad del paciente o los análisis de calcitonina así lo aconsejen. Esta recomendación ha sido puesta en práctica, con éxito, por el grupo de Grenoble⁴⁶. Los pacientes con grado I tienen el mayor riesgo para desarrollar CMT de comportamiento agresivo, por lo que la tiroidectomía total profiláctica debe practicarse a los 1-6 meses de vida. Si

se diagnostican más tarde, es preciso añadir disección del compartimento central (grado VI) y ambos laterales (grados IIa, III, IV y V). Por último, a los pacientes mayores de 10 años en el momento del diagnóstico se les debe practicar tiroidectomía total con limpieza ganglionar central lo antes posible. Se complementará con disección de cadenas laterales si hubiese sospecha clínica o ecográfica de afección en esa zona^{4,17}.

Esta pauta de tratamiento en función de la estratificación del CMT hereditario según su gravedad está siendo cuestionada por algunos autores en los casos de pacientes que presentan mutaciones poco agresivas y para los que se solicitan actitudes más conservadoras. Es el caso de las mutaciones en los codones 533⁴⁷, 609³⁶, 768⁴⁸, 777²⁹ y V804M⁴⁹.

Tratamiento del feocromocitoma en la NEM 2

Los feocromocitomas en pacientes con NEM 2 suelen ser bilaterales, pero raramente son extraadrenales o malignos y se diagnostican a una edad más joven. Por lo infrecuente de la malignidad y por la morbimortalidad potencial de la insuficiencia suprarrenal iatrogénica, se tiende en la actualidad a una cirugía que conserve la corteza adrenal al extirpar el feocromocitoma. No se recomienda la suprarrenalectomía profiláctica. La estrategia quirúrgica propuesta para feocromocitoma en la NEM 2 se detalla en la tabla 4. Si no fuese factible conservar la corteza adrenal, la suprarrenalectomía deberá ser total. Tras la operación debe seguirse la evolución de la adrenal restante (entera o resto) con analítica en sangre y/o orina de 24 h como hemos indicado anteriormente para detectar una posible recurrencia del feocromocitoma⁴.

Tratamiento del hiperparatiroidismo en la NEM 2A

Al tratar el hiperparatiroidismo asociado a NEM 2A no se recomienda paratiroidectomía mínimamente invasiva porque deben explorarse todas las paratiroides. Si se distinguen claramente adenomas, se debe extirparlos. Si se trata de hiperplasia (lo más probable), se aconseja paratiroidectomía subtotal, y dejar el tejido restante marcado in situ o paratiroidectomía total con implante de tejido paratiroideo en el antebrazo. Por el riesgo de hipoparatiroidismo, se aconseja criopreservar tejido paratiroideo para posibilitar un implante posterior^{1,17}.

La aplicación del análisis molecular genético al CMT y a la NEM 2 en su conjunto ha abierto las puertas de un tema apasionante como es la relación genotipo-fenotipo en esta afección –infrecuente pero inte-

TABLA 4. Estrategia quirúrgica para tratamiento del feocromocitoma en la neoplasia endocrina múltiple tipo 2

Afectación	Extirpación	Técnica	Considerar
Unilateral	Toda la adrenal	Laparoscopia	Otra adrenal normal
Bilateral simultánea	Una adrenal entera, otra sólo médula	Laparotomía media	Riesgo recurrencia del 10%
Bilateral sucesiva	Sólo médula	Laparotomía	Una adrenal ya extirpada

resante— de nuestra especialidad. Gracias a ello podemos ir, por ejemplo, desde la sustitución de una única base en un codón a la presentación clínica de enfermedad tumoral única o múltiple. A pesar de los conocimientos de que actualmente disponemos, queda todavía mucho camino por recorrer y serán precisos trabajos posteriores para delimitar con precisión lo que hemos apuntado en esta revisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:299-310.
2. Weber F, Eng C. Germline variants within RET: clinical utility or scientific playtoy? [editorial]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6334-6.
3. Hazard JB, Hawk WA, Crile G Jr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1959;19:152-61.
4. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND, Cote GJ, Gagel RF, Hoff AO, et al. *RET* proto-oncogene: A review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid*. 2005; 15:531-44.
5. Block MA, Jackson CE, Greenawald KA, Yott JB, Tashjian AH Jr. Clinical characteristics distinguishing hereditary from sporadic medullary thyroid carcinoma. *Arch Surg*. 1980;115: 142-8.
6. Tsuzuki T, Takahashi M, Asai N, Iwashita T, Matsuyama M, Asai J. Spatial and temporal expression of the *RET* protooncogen product in embryonic, infant and adult rat tissues. *Oncogene*. 1995;10:191-8.
7. Capes-Davis A, Robinson BG. Return of the native: deducing the normal function of the *RET* proto-oncogen. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 1999;6:61-6.
8. Dvorakova S, Vaclavikova E, Sykorova V, Duskova J, Vlcek P, Ryska A, et al. New multiple somatic mutations in the *RET* proto-oncogene associated with a sporadic medullary carcinoma. *Thyroid*. 2006;16:311-6.
9. Zedenius J, Larsson C, Bergholm U, Bovee J, Svensson A, Hallengren B, et al. Mutations of codon 918 in the *RET* proto-oncogene correlate to poor prognosis in sporadic medullary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:3088-90.
10. Gimm O, Neuberger DS, Marsh DJ, Dahia PLM, Hoang-Vu C, Raue F, et al. Over-representation of a germline *RET* sequence variant in patients with sporadic medullary thyroid carcinoma and somatic *RET* codon 918 mutation. *Oncogene*. 1999;18: 1369-73.
11. Ruiz A, Antinolo G, Fernández RM, Eng C, Marcos I, Borrego S. Germline sequence variant S836S in the *RET* proto-oncogene is associated with low level predisposition to sporadic medullary thyroid carcinoma in the Spanish population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55:399-402.
12. Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Sculli M, Lari R, et al. RET exon 11 (G691S) polymorphism is significantly more frequent in sporadic medullary thyroid carcinoma than in the general population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3579-84.
13. Baumgartner-Parzer SM, Lang R, Wagner L, Heinze G, Niederle B, Kaserer K, et al. Polymorphisms in exon 13 and intron 14 of the *RET* protooncogene: Genetic modifiers of medullary thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6232-6.
14. Fernández RM, Pecina A, Antinolo G, Navarro E, Borrego S. Analysis of the *RET* polymorphisms and haplotypes in the context of sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2006; 16:411-7.

15. Cebrian A, Lesueur F, Martin S, Leyland J, Ahmed S, Luccarini C, et al. Polymorphisms in the initiators of *RET* (Rearranged during transfection) signaling pathway and susceptibility to sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6268-74.
16. Borrego S, Fernández RM, Dziema H, Japon MA, Marcos I, Eng C, et al. Evaluation of germline sequence variants of GFRA1, GFRA2, and GFRA3 genes in a cohort of Spanish patients with sporadic medullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2002; 12:1017-22.
17. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5658-71.
18. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, et al. The relationship between specific *RET* proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET Mutation Consortium Analysis. *JAMA*. 1996;276:1575-9.
19. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, et al. Germ-line mutations of the *RET* proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2. *Nature*. 1993; 363:458-60.
20. Raue F, Frank-Raue K, Grauer A. Multiple endocrine neoplasia type 2. Clinical features and screening. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1994;23:137-56.
21. Wohllk N, Cote GJ, Evans DB, Goepfert H, Ordonez NG, Gagel RF. Application of genetic screening information to the management of medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996;25:1-25.
22. Santoro M, Carlomagno F, Romano A, Bottaro DP, Dathan NA, Grieco M, et al. Activation of *RET* as a dominant transforming gene by germline mutations of MEN 2A and MEN 2B. *Science*. 1995;267:381-3.
23. Mise N, Drosten M, Racek T, Tannapfel A, Putzer BM. Evaluation of potencial mechanisms underlying genotype-phenotype correlations in multiple endocrine neoplasia type 2. *Oncogene*. 2006;25:6637-47.
24. Karga HJ, Karayianni MK, Linos DA, Tseleni SC, Karaikos KD, Papapetrou PD. Germ line mutation analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2 A or familial medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 1998;139:410-5.
25. Russel J, Lettieri D, Sherwood LM. Suppression by 1,25 (OH)2D3 of transcription of the bovine parathyroid hormone gene. *Endocrinology*. 1995;117:2114-6.
26. Forga L, Matías-Guiu X, De Miguel MC, Rodríguez-Erdozain RM, Goñi MJ. Estudio genético del MEN 2A en Navarra. Relación genotipo-fenotipo. *Endocrinología*. 1999;46:164-7.
27. Dvorakova S, Vaclavikova E, Ryska A, Cap J, Vlcek P, Duskova J, et al. Double germline mutations in the *RET* proto-oncogen in MEN 2 A and MEN 2 B kindreds. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006;114:192-6.
28. Dvorakova S, Vaclavikova E, Duskova J, Vlcek P, Bendlova B. Exon 5 of the *RET* proto-oncogene: a newly detected risk exon for familial medullary thyroid carcinoma, a novel germ-line mutation Gly321Arg. *J Endocrinol Invest*. 2005; 28:905-9.
29. D'Aloiso L, Carlomagno F, Bisceglia M, Anaganti S, Ferretti E, Verrienti A, et al. In vivo and in vitro characterization of a novel germline *RET* mutation associated with low-penetrant nonaggressive familial medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:754-9.
30. Chabre O, Labat F, Pinel N, Berthod F, Tarel V, Bachelot I. Cutaneous lesion associated with multiple endocrine neoplasia type 2A: Lichen amyloidosis or nostalgia paretetica? *Henry Ford Hosp Med J*. 1992;40:245-8.
31. Wong CK, Lin CS. Friction amyloidosis. *Int J Dermatol*. 1988; 27:302-7.

32. Verga U, Fugazzola L, Cambiagli S, Pritelli C, Alessi E, Cortelazzi D, et al. Frequent association between MEN 2A and cutaneous lichen amyloidosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59:156-61.
33. Ferrer JP, Halperin I, Conget JI, Alsina M, Martínez-Osaba MJ, Palou J, et al. Primary localized cutaneous amyloidosis and familial medullary carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;34:435-9.
34. Borrego S, Eng C, Sánchez B, Sáez ME, Navarro E, Antiñolo G. Molecular analysis of the *ret* and *GDNF* genes in a family with multiple endocrine neoplasia type 2 A and Hirschsprung disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3361-4.
35. Elisei R, Cosci B, Romei C, Agate L, Piampiani P, Miccoli P, et al. Identification of a novel point mutation in the *RET* gene (Ala883Thr), which is associated with medullary thyroid carcinoma phenotype only in homozygous condition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5823-7.
36. Kinlaw WB, Scout SM, Maue RA, Memoli VA, Harris RD, Daniels GH, et al. Multiple endocrine neoplasia 2A due to a unique C609S *RET* mutation presents with pheochromocytoma and reduced penetrance of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:676-82.
37. Robledo M, Gil L, Pollán M, Cebrián A, Ruiz S, Azanedo M, et al. Polymorphisms G691S/S904S of *RET* as genetic modifiers of MEN 2 A. *Cancer Res*. 2003;63:1814-7.
38. Lesueur F, Cebrián A, Robledo M, Niccoli-Sire P, Svensson KA, Pinson S, et al. Polymorphisms in *RET* and its coreceptors and ligands as genetic modifiers of multiple endocrine neoplasia type 2A. *Cancer Res*. 2006;66:1177-80.
39. Eng C, Mulligan ML, Smith DP, Healey CS, Frilling A, Raue F, et al. Low frequency of germline mutations in the *RET* proto-oncogene in patients with apparently sporadic medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43:123-7.
40. Opocher G, Schiavi F, Conton P, Scaroni C, Mantero F. Clinical and genetic aspects of pheochromocytoma. *Horm Res*. 2003;59 Suppl 1:56-61.
41. Alderazi Y, Yeh MW, Robinson BG, Benn DE, Sywak MS, Learoyd DL, et al. Pheochromocytoma: current concepts. *Med J Aust*. 2005;183:201-4.
42. Fuentes C, Menéndez E, Pineda J, Martínez de Esteban JP, Anda E, Goñi MJ, et al. The malignant potential of a succinate dehydrogenase subunit B germline mutation. *J Endocrinol Invest*. 2006;29:350-2.
43. Calender A, Dupasquier S, Cordier M, Zhang CX; Groupe d'étude des tumeurs endocrines. Genetics of endocrine tumours. *Ann Pathol*. 2005;25:463-86.
44. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, De Benedetti MK, Wells SA. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2 A. *N Engl J Med*. 2005;353:1105-13.
45. Yen TW, Shapiro SE, Gagel RF, Sherman SI, Lee JE, Evans DB. Medullary thyroid carcinoma: results of a standardized surgical approach in a contemporary series of 80 consecutive patients. *Surgery*. 2003;134:890-9.
46. Piolat C, Dyon JF, Sturm N, Pinson S, Bost M, Jouk PS, et al. Very early prophylactic thyroid surgery for infants with a mutation of the *RET* proto-oncogene at codon 634: evaluation of the implementation of international guidelines for MEN type 2 in a simple centre. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65:118-24.
47. Kaldrymides P, Mytakidis N, Anagnostopoulos T, Vassiliou M, Tertipi A, Zahariou M, et al. A rare *RET* exon mutation is found in two Greek kindreds with familial medullary thyroid carcinoma: implications for screening. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64:561-6.
48. Dabir T, Hunter SJ, Russell CFJ, McCall D, Morrison PJ. The *RET* mutation E768D confers a late-onset familial medullary thyroid carcinoma – only phenotype with incomplete penetrance: Implications for screening and management of carrier status. *Familial Cancer*. 2006;5:201-4.
49. Learoyd DL, Gosnell J, Lestón MS, Saurine TJ, Richardson AL, Delbridge LW, et al. Experience of prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2 A kindreds with *RET* codon 804 mutations. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:636-41.