

ORIGINAL

Fenotipo de la mutación C634Y del protooncogén RET en el MEN2A: a propósito de una familia

Paula Sánchez Sobrino^{a,*}, Concepción Páramo Fernández^a, Pedro Gil Gil^b, Beatriz Mantiñán Gil^a, Alberto Pérez Pedrosa^c, Regina Palmeiro Carballeira^a y Ricardo V. García-Mayor^a

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Hospital Xeral, Vigo, Pontevedra, España

^b Servicio de Cirugía General y Digestiva, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Hospital Xeral, Vigo, Pontevedra, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Hospital Xeral, Vigo, Pontevedra, España

Recibido el 18 de agosto de 2010; aceptado el 11 de marzo de 2011

Disponible en Internet el 29 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Cáncer medular de tiroides;
Neoplasia endocrina múltiple 2

Resumen

Antecedentes y objetivos: El estudio genético del protooncogén RET permite un diagnóstico precoz del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 y establece una correlación entre el genotipo y las manifestaciones clínicas. El objetivo del presente trabajo es demostrar los beneficios del diagnóstico precoz por estudio genético seguido de tratamiento temprano en la curación del cáncer medular de tiroides (CMT) frente al diagnóstico más tardío con la calcitonina sérica.

Pacientes y método: Estudio descriptivo retrospectivo de 8 miembros de una familia con MEN2A por mutación C634Y. Se realizó despistaje con calcitonina sérica hasta 1999 y estudio genético de RET posteriormente. A los portadores se les realizó tiroidectomía total y determinaciones periódicas de calcitonina, metanefrinas urinarias, calcio, fósforo y pruebas de imagen a nivel cervical y abdominal.

Resultados: Los 5 pacientes diagnosticados por despistaje familiar con calcitonina presentan en la actualidad cifras de calcitonina elevadas. Los 3 diagnosticados por estudio genético (un adulto y dos niños) se encuentran libres de enfermedad. En los niños se monitorizó la calcitonina y se les intervino cuando esta comenzó a elevarse, a los 6 y 10 años respectivamente, hallándose hiperplasia nodular de células C en ambos. De los 8 afectos 3 presentaron feocromocitomas, bilaterales y asincrónicos, la mitad con metanefrinas urinarias normales y dos simultáneos al CMT. Ningún paciente presentó alteraciones bioquímicas sugestivas de hiperparatiroidismo aunque en uno se descubrieron adenomas paratiroideos múltiples durante la cirugía tiroidea.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: paula_ss_82@hotmail.com (P. Sánchez Sobrino).

Conclusiones: El estudio genético de RET ha conseguido el diagnóstico y tratamiento precoces y por tanto la curación del CMT en nuestros pacientes, orientándonos sobre el momento y tipo de cirugía adecuados y permitiendo correlacionar fenotipo-genotipo, ejemplificando cómo una alteración genética se asocia a patología que podemos prever y manejar mejorando el pronóstico de nuestros pacientes.

© 2010 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Medullary thyroid carcinoma;
Multiple endocrine neoplasia type 2

Phenotype of the C634Y Mutation in the RET Proto-oncogene in MEN2A: Report of a Family

Abstract

Background and objectives: Genetic testing of RET proto-oncogen allows an early diagnosis of Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 and establish a correlation between genotype and clinical manifestations. The purpose of this study was to demonstrate the benefits of an early diagnosis with genetic testing followed by prompt surgery on the cure of MTC versus a later diagnosis with serum calcitonin.

Patients and method: Retrospective descriptive study of 8 members of a MEN 2A family by C634Y mutation. We performed serum calcitonin screening until 1999 and subsequently RET genetic testing was obtained. Carriers underwent total thyroidectomy and periodic determination of calcitonin, urinary metanephrides, calcium, phosphorus and neck and abdominal imaging techniques.

Results: Five patients were diagnosed by calcitonin familial screening and all of them have high calcitonin by now. Three patients were diagnosed by genetic testing (an adult and two children) and they are free of disease. Calcitonin was closely monitored in children and they underwent surgery when it started to raise, at 6 and 10 years old respectively, finding nodular C-cell hyperplasia in both. Of 8 carriers 3 developed pheochromocytomas, bilateral and asynchronous, one-half had normal urinary metanephrides and two of them were simultaneous with MTC. No patient had biochemical data suggesting hyperparathyroidism although in one patient multiple parathyroid adenomas were found at thyroidectomy.

Conclusions: RET genetic analysis has achieved an early diagnosis and treatment with no development of MTC in our patients, adjusting the time and type of surgery and allowing a genotype-phenotype correlation. It demonstrates how a genetic alteration is associated with a pathology that we can prevent and manage improving the prognosis of our patients.

© 2010 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2A) fue descrito en 1961 por Sipple, quien propuso la asociación entre el feocromocitoma bilateral y el carcinoma de tiroides¹. Posteriormente Steiner acuñó el término MEN2 y observó que el fenotipo era más amplio e incluía: carcinoma medular de tiroides (CMT), feocromocitoma e hiperparatiroidismo. En el MEN2A el CMT es el elemento príncipe, ya que se presenta en más del 95% de los pacientes, mientras que el feocromocitoma ocurre en el 50% y el hiperparatiroidismo entre el 10 y el 30%²⁻⁴. Además, el periodo de latencia hasta la aparición completa del síndrome es amplio, pudiendo tardar varias décadas. Existen 2 variantes, una con enfermedad de Hirschprung y otra con amiloidosis cutánea. El MEN2B se caracteriza por CMT de especial agresividad, feocromocitoma, ganglioneuromas y hábito marfanoides. El CMT familiar (CMTF) es una variante incompleta en la que solo se desarrolla CMT aunque ocasionalmente se asocia a enfermedad de Hirschprung o a liquen amiloideo cutáneo.

El MEN2 es un trastorno genético, con herencia autosómica dominante y penetrancia de casi el 100%, causado por mutaciones *missense* (cambio de un aminoácido por otro)

en la línea germinal del protooncogén RET (*REarrangement during Transfection*). El gen RET se sitúa en el cromosoma 10 (10q11.2) y está constituido por 21 exones. Codifica un receptor tirosín cinasa que se expresa en las células derivadas de la cresta neural e interviene en procesos de crecimiento y diferenciación celular. Sus mutaciones afectan fundamentalmente a 4 tipos de tejidos, todos derivados de la cresta neural: células C tiroideas, paratiroides, células cromafines de la médula adrenal y plexo autónomico entérico⁵. En el CMT el desarrollo del tumor se produce por la activación constitutiva del receptor, que en el MEN2A conduce a una proliferación celular acelerada⁶. La sensibilidad a la activación de RET es distinta en cada tejido, por lo que el feocromocitoma y el hiperparatiroidismo solo ocurren en determinadas mutaciones, especialmente las del codón 634.

Se cree que la incidencia de mutación de RET es de 1 portador por cada 500.000 habitantes/año⁷. La prevalencia estimada de MEN2 es de 1 por cada 30.000 habitantes, siendo más del 80% de estos MEN2A⁸. En general la edad de presentación del CMT y la frecuencia de afectación paratiroidea y de la médula adrenal no dependen del tipo de aminoácido que sustituye al original, sino del codón donde

se produce este cambio; si bien algunas mutaciones específicas sí se relacionan con el curso de la enfermedad⁹. Se postula que el riesgo de progresión depende del potencial de transformación que posee la mutación en cada individuo¹⁰. Hasta ahora se han descrito diferentes mutaciones en RET asociadas a MEN2A; las del codón 634 son las más frecuentes, englobando el 80% de las mutaciones de RET en línea germinal. Esta mutación condiciona un fenotipo clínico abigarrado, pudiendo expresarse como CMT familiar (CMTF) o MEN2A. Los portadores desarrollan CMT en virtualmente el 100% de los casos, de aparición precoz y con un alto índice de metástasis, persistencia o recurrencia¹¹, por lo que se cataloga como mutación de alto riesgo¹². Se relaciona estrechamente con el feocromocitoma^{4,11} y esporádicamente con el hiperparatiroidismo. La mutación en el codón 634 se asocia con liquen amiloideo cutáneo y no tiene relación causal con la enfermedad de Hirschsprung.

En este sentido se sabe que existe una correlación genotipo-fenotipo, es decir, conociendo el codón mutado podemos prever a qué edad se desarrollará el CMT. Esto ha conducido a elaborar grupos de riesgo y recomendaciones específicas en cuanto al momento y tipo de cirugía adecuados, basándose en el paciente más joven diagnosticado de CMT, la edad mínima de presentación de metástasis ganglionares y la edad media de presentación del CMT en cada familia con una mutación determinada⁴. La tiroidectomía profiláctica en los portadores de la mutación ha cambiado la historia natural de la enfermedad, constituyendo el caso más representativo de prevención primaria de un cáncer genético¹³.

No se conoce con exactitud por qué dentro de una familia con la misma mutación unos desarrollan feocromocitoma o hiperparatiroidismo y otros no¹⁴, aunque se plantea la contribución de factores ambientales y genéticos como los polimorfismos de RET. Dichos factores, junto con la aparición de mutaciones somáticas, podrían justificar el fenómeno de anticipación genética según el cual el fenotipo es más agresivo conforme pasan las generaciones. De ahí la importancia de seguir a lo largo de la vida a los afectos con mutación RET.

Nos proponemos realizar un estudio descriptivo y evolutivo de una familia con MEN2A por mutación C634Y en el protooncogén RET seguida durante más de 20 años.

Sujetos y método

Se estudiaron 20 miembros pertenecientes a 3 generaciones de una familia con MEN2A por mutación C634Y. A partir del caso índice (paciente 1; tabla 1) que se diagnosticó de CMT en 1989 se realizó estudio a familiares de primer grado, con calcitonina sérica antes de 1999 y posteriormente con estudio genético del protooncogén RET, que también se hizo a los hijos de los portadores. Una rama rechazó seguimiento (fig. 1). La mutación pudo ser transmitida por línea paterna, ya que la madre del caso índice falleció a los 87 años mientras que el padre lo hizo antes de los 40 por causas no conocidas.

El seguimiento del CMT se ha llevado a cabo mediante cuantificación periódica de niveles séricos de calcitonina, ecografía cervical y realización de octreoscan a partir del año 2000 cuando existía aumento de calcitoninemia sin que

se demostraran restos tiroideos por técnicas de imagen (ecografía cervical y TAC cervicotorácica).

En todos los portadores se cuantificaron metanefrinas urinarias anualmente mediante HPLC y se solicitaron técnicas de imagen abdominal: RMN cada 3 años en los adultos y ecografía anual en los niños. Para la detección de hiperparatiroidismo se monitorizaron anualmente los niveles de calcio y fósforo, que hasta la fecha han sido normales en todos los pacientes.

Resultados

Cárcinoma medular de tiroides

De los 8 pacientes 3 fueron diagnosticados por estudio genético, dos a los 2 y 3 años (pacientes 7 y 8) y uno en la edad adulta (paciente 5). En los niños se decidió determinación anual de calcitonina y se programó la cirugía cuando esta alcanzó el límite superior de la normalidad, que fue a los 10 años en el paciente 7 y a los 6 en el paciente 8. La técnica quirúrgica fue tiroidectomía total y la anatomía patológica fue hiperplasia nodular de células C en ambos. Siete años después se encuentran libres de enfermedad y sin secuelas derivadas de la intervención. El paciente 5 se diagnosticó a los 34 años, se intervino mediante tiroidectomía total con linfadenectomía central detectándose CMT multicéntrico con ausencia de afectación ganglionar e igualmente no tiene datos de enfermedad en el momento actual.

El caso índice y los 4 familiares diagnosticados por despistaje bioquímico con calcitonina no se han curado, según indican los valores elevados de calcitonina, pese a que varios mantuvieron remisiones prolongadas (tabla 1). En ninguno de ellos se realizó linfadenectomía cervical, por lo que desconocemos si existían metástasis ganglionares al diagnóstico.

El tiempo medio de remisión de la enfermedad, entendido como calcitonina sérica basal indetectable o en el rango de la normalidad, fue de 11,8 años.

La anatomía patológica mostró distintas variedades de CMT, en todos los casos multicéntrico y bilateral, en el paciente 5 además acompañado de hiperplasia paratiroidea.

Feocromocitoma

Tres de los 8 pacientes presentaron feocromocitomas, bilaterales y asincrónicos. Tres fueron detectados por metanefrinas urinarias elevadas y tres por técnicas de imagen. El caso índice (paciente 1) fue el único tiroidectomizado sin estudio previo de feocromocitoma. En el paciente 5 las metanefrinas urinarias antes de la cirugía tiroidea resultaron normales, demostrándose posteriormente por técnicas de imagen la presencia de una masa adrenal que resultó ser un feocromocitoma.

Hiperparatiroidismo

Solo el paciente 5 presentó hiperplasia de paratiroides, no diagnosticada antes de la cirugía tiroidea, ya que tenía niveles de calcio y fósforo normales. La

Tabla 1 Características del carcinoma medular de tiroides en familia con MEN2A

Paciente	Forma de diagnóstico	Edad IQ	Año IQ	Tipo de IQ	Anatomía patológica	Libre de enfermedad	Tiempo libre de enfermedad
1	Caso índice. Estudio histológico	48	1989	Tiroidectomía casi total	CMT multicéntrico	No	17 años
2	Despistaje con calcitonina	58	1995	Tiroidectomía total ampliada	CMT bilateral intratiroideo	No	9 años
3	Despistaje con calcitonina	31	1990	Tiroidectomía total	CMT en toda la pieza	No	6 años
4	Despistaje con calcitonina	28	1990	Tiroidectomía total	CMT con focos foliculares	No	16 años
5	Estudio genético	34	2000	Tiroidectomía total y linfadenectomía central	CMT multicéntrico. Hiperplasia paratiroidea	Sí	9 años
6	Despistaje con calcitonina	23	1991	Tiroidectomía total	CMT multifocal	No	11 años
7	Estudio genético	10	2002	Tiroidectomía total	Hiperplasia nodular de células C	Sí	7 años
8	Estudio genético	6	2002	Tiroidectomía total	Hiperplasia nodular de células C	Sí	7 años

IQ: intervención quirúrgica.

exéresis de las paratiroides macroscópicamente aumentadas de tamaño le ha condicionado un hipoparatiroidismo grave con altos requerimientos de calcio y vitamina D.

Otros

Respecto a otros hallazgos asociados a MEN2, se encontraron 2 sujetos con liquen amiloideo cutáneo. Ninguno padece la enfermedad de Hirschsprung. Otros hallazgos no relacionados con MEN2 se muestran en la tabla 2.

Discusión

El MEN2A o síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2A es debido a mutaciones en el protooncogén RET. Su caracterización ha supuesto un cambio absoluto en el manejo gracias al diagnóstico y tratamiento tempranos que han condicionado satisfactoriamente su pronóstico. El estudio genético ha permitido no solo un diagnóstico precoz del CMT, sino un manejo dirigido a los portadores previo al desarrollo de la enfermedad, a diferencia del estudio familiar con calcitonina sérica, realizado a todos los familiares de primer grado a lo largo de la vida, y cuya

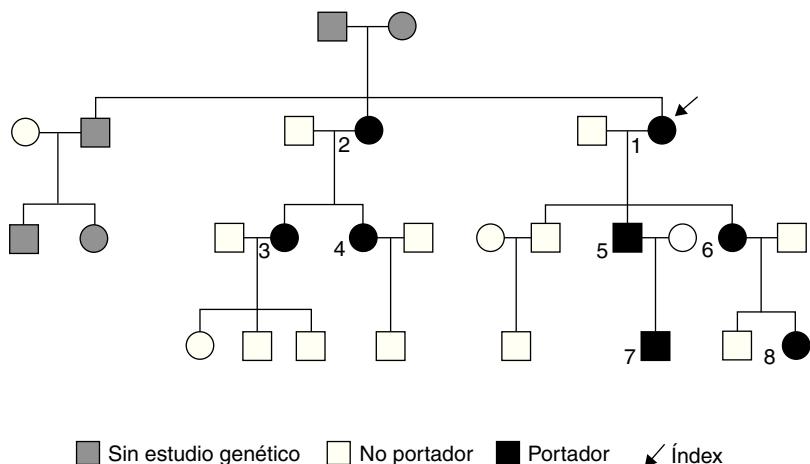
**Figura 1** Árbol genealógico de familia con MEN2A con mutación C634Y.

Tabla 2 Neoplasias asociadas a MEN2A y otros hallazgos clínicos

Paciente	Feocromocitoma	Metanefrinas elevadas	Sincrónico a CMT	Hiperparatiroidismo	Otros
1	Bilateral	Sí	Sí	No	Manchas café con leche
2	No			No, hipopara posquirúrgico	
3	No			No	
4	No			No	Liquen amiloideo cutáneo
5	Bilateral	No		Sí	Manchas café con leche Sd Wolff-Parkinson-White
6	Bilateral	No (1°) Sí (2°)	Sí	No	Liquen amiloideo cutáneo Tumor carcinoide hepático
7	No			No	
8	No			No	

elevación ya reflejaba la presencia de tumor en nuestro estudio. El tratamiento precoz en el CMT constituye el paradigma de la prevención primaria del cáncer hereditario en seres humanos¹³. Por otra parte, la existencia de una mutación determinada se asocia a una presentación clínica característica lo que permite hacer una correlación genotipo-fenotipo fundamental en el abordaje del paciente.

De las múltiples mutaciones descritas la del codón 634 es la más frecuente y, obviamente, la más conocida. Esta mutación condiciona una alteración del receptor tirosín cinasa codificado por RET, confiriéndole una ganancia de función por dimerización del receptor independiente de ligando y activación constitutiva del mismo. Esta mutación se ha asociado con todas las manifestaciones descritas en el MEN2A.

En nuestra serie solo los tratados precozmente gracias al estudio genético se encuentran libres de enfermedad, mientras que el resto tiene datos de persistencia o recurrencia. Podría plantearse la peor evolución del grupo diagnosticado bioquímicamente por la ausencia de linfadenectomía central profiláctica como aconsejan las guías actuales¹² o porque el diagnóstico con calcitonina, más tardío, les confiriera peor pronóstico al hallarse en un estadio más avanzado; esto no se confirmó histológicamente por la no realización de linfadenectomía y biopsia de ganglios laterocervicales y mediastínicos, ya que se intervinieron años antes de que se elaboraran las guías actuales que recomiendan estas prácticas.

Carcinoma medular de tiroides

El CMT en la mutación 634 se presenta de forma precoz, con agresividad y gran capacidad metastásica, lo que implica altas tasas de persistencia o recurrencia tras la cirugía. En nuestros pacientes hemos encontrado intervalos libres de enfermedad de hasta 17 años seguidos de recurrencias. El desarrollo del CMT se inicia con la hiperplasia de células C, un estadio pretumoral, que evoluciona de manera muy dispar a lo largo del tiempo, formando focos bilaterales y multicéntricos. Es la primera neoplasia en desarrollarse y es la causa de muerte más frecuente en pacientes con MEN2. En nuestra serie no hubo ningún fallecimiento pese a que la literatura refleja tasas de supervivencia a 10 años de entre

el 100 y el 71% en los estadios I-III del CMT, que disminuye al 21% en el estadio IV¹⁵ aunque no existen datos concretos en MEN2A.

La tiroidectomía profiláctica es la práctica habitual en los portadores de la enfermedad. Si bien la indicación sería antes de los 5 años de edad por ser una mutación de alto riesgo¹² (tabla 3), en nuestro caso decidimos mantener un seguimiento estrecho y programar la cirugía ante discretas elevaciones de calcitonina, aun dentro del rango de normalidad. Esta decisión se consensuó con los padres ya que eran reacios a una cirugía en la primera infancia. Hay que tener en cuenta que la edad de presentación en esta familia no había sido especialmente temprana y su evolución puede considerarse bastante benigna, con un 100% de supervivencia hasta la fecha. Siendo conocedores del estudio genético confiaban plenamente en el valor diagnóstico de la calcitonina. Por todo esto la tiroidectomía profiláctica se realizó a los 6 y 10 años de edad en los pacientes 7 y 8 con resultado de hiperplasia de células C.

La correlación genotipo-fenotipo tiene ciertas limitaciones. Se sabe que mutaciones en determinados codones pueden originar diferentes expresiones clínicas¹⁶, en los exones 10 y 11 (dominio extracelular) se asocian con MEN2A o CMTF. Algunas mutaciones se asocian con el desarrollo de CMT y otros tumores endocrinos cuando se presentan en homocigosis o se asocian a mutaciones somáticas¹⁷. La edad de presentación del CMT puede variar si se pierde el alelo normal de RET o se duplica el mutado¹⁷. Asimismo, aunque la correlación genotipo-fenotipo es útil para el CMT no predice con precisión el desarrollo de hiperparatiroidismo o feocromocitoma ni la edad de aparición de los mismos.

Feocromocitoma

Los feocromocitomas en el MEN2A con mutación 634 son más frecuentes que en otras mutaciones. Característicamente son bilaterales, no malignizan y no se encuentran en localizaciones extraadrenales. El feocromocitoma es la primera manifestación de MEN en el 25% de los casos, es concomitante con el CMT en el 35% y posterior a este en el 40%¹⁸⁻²⁰. En nuestra serie ningún paciente fue diagnosticado de feocromocitoma antes que de CMT. En mutaciones del codón 634 se han descubierto en niños de 5 a 10 años, por lo que el cribado debe comenzarse antes de realizar la

Tabla 3 Estratificación en grupos de riesgo según la 7th International MEN Meeting 1999

Grupo de riesgo	Indicación del momento y tipo de cirugía
Grupo 1: bajo riesgo. Codones 609, 768, 790, 791, 804, 891	Tiroidectomía total entre los 5 y 10 años. O determinación anual de calcitonina y programar la cirugía cuando se eleve
Grupo 2: alto riesgo. Codones 611, 618, 620, 634	Tiroidectomía total con o sin linfadenectomía central antes de los 5 años
Grupo 3: máximo riesgo. MEN2B. Codones 883, 918 y 922	Tiroidectomía total con linfadenectomía central en los 6 primeros meses de vida

tiroidectomía o cualquier otra cirugía y continuarse cada año. Para el despistaje se recomienda la realización de catecolaminas fraccionadas y metanefrinas en orina de 24 h, si bien algunos recomiendan las metanefrinas séricas por su mayor sensibilidad, no confirmada en algunos estudios²¹. En nuestra serie solo la mitad presentaron metanefrinas elevadas en orina. Las guías recomiendan la realización de pruebas de imagen en el momento del diagnóstico bioquímico y cada 3 a 5 años a partir de los 15 años¹⁰.

Hiperparatiroidismo

El hiperparatiroidismo es el hallazgo menos frecuente del MEN2A. Se asocia con mutaciones del codón 634 por lo que se recomienda determinación anual de calcio sérico y PTH, ya que la mayoría de las veces es asintomático. Durante la cirugía tiroidea de un paciente normocalcémico con MEN2A se pueden encontrar una o más paratiroides aumentadas de tamaño como ocurrió con el paciente 5. La resección profiláctica puede condicionar hipocalcemia permanente y es cuestionable²².

Líquen amiloideo

Es una lesión cutánea pruriginosa, que se localiza habitualmente en la parte superior de la espalda. No todos los pacientes con líquen amiloideo tienen mutaciones en RET pero cuando se asocia a CMT habitualmente se trata de mutaciones en el codón 634, exceptuando un caso con mutación en el 804²³. Se cree que puede estar relacionado con una anomalía sensitiva en los dermatomas C6-T6 que conllevaría prurito neurológico y depósito de amiloide como consecuencia del rascado repetido²⁴. En nuestra familia hay 2 casos, ambos detectados varios años después del diagnóstico de CMT aunque también se han descrito antes que este.

Conclusiones

El MEN 2A es un síndrome genético con clínica abigarrada que condiciona importante morbilidad. El estudio genético del protooncogén RET ha conseguido el diagnóstico y tratamiento precoces del CMT en nuestros pacientes, siendo determinante en mantener en remisión tras la cirugía a los que ya habían desarrollado. Además, nos ha orientado sobre el momento y tipo de cirugía adecuados permitiendo correlacionar fenotipo-genotipo, siendo la mutación 634 un ejemplo de cómo una alteración genética se asocia a

patología que podemos prever y manejar mejorando de forma significativa el pronóstico de estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. Am J Med. 1961;31:163–6.
- Moore FD, Dluhy RG. Prophylactic thyroidectomy in MEN-2A: A stitch in time? N Engl J Med. 2005;353:1162–4.
- Schuffenecker I, Virally-Monod M, Brohet R, Goldgar D, Conte-Devolx B, Leclerc L, et al. Risk and penetrance of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the RET proto-oncogene. J Clin Endocrinol Metabol. 1998;83:487–91.
- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian P, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. 2001 Guidelines for diagnosis and therapy of MEN Type 1 and Type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:5658–71.
- Eng C. The RET proto-oncogen in multiple endocrine neoplasia type 2 and Hirschprung's disease. N Engl J Med. 1996;335:943–51.
- Mise N, Drosten M, Racek T, Tannapfel A, Putzer BM. Evaluation of potential mechanisms underlying genotype-phenotype correlations in multiple endocrine neoplasia type 2. Oncogene. 2006;25:6637–47.
- Russo A, Zanna I, Tubiolo C. Hereditary common cancers: molecular and clinical genetics. Anticancer Res. 2000;20:4841–51.
- Marini F, Falchetti A, Del Monte F, Carbonell Sala S, Tognanni I, Luzi E, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. Orphanet J Rare Dis. 2006;1:45.
- Maia A, Gross J, Puñales M. Neoplasia endocrina múltiple tipo 2. Arq Bras Endocrinol Metab. 2005;49:725–34.
- Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, the EUROMEN Study Group. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. New Engl J Med. 2003;16:1517–25.
- Puñales MK, Graf H, Gross JL, Maia AL. RET codon 634 mutations in multiple endocrine neoplasia type 2: variable clinical features and clinical outcome. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:2644–9.
- 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.
- Cote G, Gagel F. Lessons Learned from the management of a rare genetic cancer. New Engl J Med. 2003;349:1566–8.
- Weber F, Eng C. Germline variants within RET: clinical utility or scientific playtoy? [editorial]. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:6334–6.
- Modigliani E, Cohen R, Campos JM. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma:

- results en 899 patients. The GETC Study Group. *Clin Endocrinol*. 1998;48:265–73.
16. Kouvaraki M, Shapiro S, Pewrrier N, Cote GJ, Gagel RF, Hoff AO, et al. RET protooncogen: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid*. 2005;15: 531–44.
 17. Huang S, Koch C, Vortemeyer A, Pack SD, Lichtenauer UD, Mannan P, et al. Duplication of the mutant RET allele in trisomy 10 or loss of the wild-type allele in multiple endocrine neoplasia type 2-associated pheochromocytomas. *Cancer Res*. 2000;60:6223–6.
 18. Gimm O. Multiple endocrine neoplasia type 2: clinical aspects. *Front Horm*. 2001;28:103–30.
 19. Dralle H, Gimm O, Simon D, Frank-Raue K, Götz G, Niederle B, et al. Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: German and Austrian experience. *World J Surg*. 1998;22: 744–50.
 20. Neumann HP, Bausch B, Mc Whinney SR, et al. Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 2002;346:1459–66.
 21. Casals G, Calvo E, Ferrán C, Halperin I, Jiménez W. Metanefrinas plasmáticas: mayor eficacia en el diagnóstico bioquímico del feocromocitoma. *Endocrinol Nutr*. 2005;52:551–5.
 22. Brauckhoff M, Gimm O. Extrathyroidal manifestations of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *Thyroid*. 2009;19:55–7.
 23. Rothberg A, Raymond V, Gruber S, et al. Familial medullary thyroid carcinoma associated with cutaneous lichen amyloidosis. *Thyroid*. 2009;19:651–5.
 24. Chabre O, Labat F, Pinel N, Berthod F, Tarel V, Bachelot I. Cutaneous lesion associated with multiple endocrine neoplasia type 2a: Lichen amiloidosis or nostalgia parethetica? *Henry Ford Hosp Med J*. 1992;40:254–8.