

NOTA TÉCNICA

Cáncer medular de tiroides familiar: importancia del estudio molecular en el diagnóstico

Sara López^{a,*}, Ana Cerezo^a, Mubarak Alramadan^b y María Dolores Hernández^a

^aServicio de Análisis Clínicos, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España

^bUnidad de Endocrinología, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España

Recibido el 10 de julio de 2009; aceptado el 2 de marzo de 2010

Disponible en Internet el 15 de abril de 2010

PALABRAS CLAVE

Cáncer medular de tiroides familiar;
RET;
Calcitonina

KEYWORDS

Familial medullary thyroid cancer;
RET;
Calcitonin

Resumen

El cáncer medular de tiroides familiar, neoplasia del tejido tiroideo poco prevalente, tiene su origen en una mutación del protooncogén RET. A continuación describimos un caso de presentación atípica y mutación poco frecuente (V804L), en el que la punción aspiración aguja fina y las técnicas de imagen no resultaron concluyentes y fueron las pruebas bioquímicas y el análisis molecular del gen RET las que permitieron llegar al diagnóstico y establecer el pronóstico del caso índice y sus familiares.

© 2009 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Familial medullary thyroid carcinoma: Importance of the molecular analysis in the diagnosis

Abstract

Familial medullary thyroid cancer (FMTc) is a non-predominant thyroid neoplasia originating from a proto-oncogene RET mutation. The case presented is atypical in its form of presentation, a fairly uncommon mutation (V804L) and does not have conclusive fine-needle aspiration biopsy (FNAB) and image studies. Biochemical and RET molecular analysis has a high diagnostic and predictive value in the index and familial cases.

© 2009 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer medular de tiroides familiar (CMTF) es una neoplasia poco frecuente de la glándula tiroidea, cuyo origen es el resultado de una mutación en el protooncogén RET. Puede presentarse aisladamente o asociada a otras

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: slopezm@sescam.jccm.es (S. López).

endocrinopatías en el MEN2¹, mostrando un patrón autosómico dominante con penetrancia casi completa y expresividad variable².

A continuación se describe un caso familiar de CMT de presentación atípica y mutación infrecuente³, resaltando la importancia de las pruebas moleculares en el diagnóstico y pronóstico del caso índice y sus familiares.

Caso clínico

Mujer de 72 años que acude a consulta de digestivo por molestias abdominales y pérdida de peso en los últimos meses. Antecedentes personales sin interés. Alta prevalencia oncológica en antecedentes familiares (pulmón, gástrico, colon y próstata).

Todos los estudios bioquímicos y radiológicos (ecografía abdominal, gastroscopia y colonoscopia) resultan ser normales excepto la determinación de CEA de 40,7 ng/ml. Se solicitan nuevas determinaciones hormonales (gastrina, VIP, catecolaminas, metanefrinas, GH, ACTH, insulina, glucagón, péptido C...). Estando todas ellas dentro de rango excepto la calcitonina de 858 pg/ml, se decide realizar una interconsulta a endocrino ante la sospecha de tumor neuroendocrino vs. CMT.

Dentro de las pruebas de imagen realizadas, destaca la ecografía cervical que informa de 2 nódulos, uno en cada

lóbulo tiroideo, de 1 × 2 cm y 2 × 1,5 cm, objetivándose mediante TAC cervicotorácico calcificaciones intranodulares sin evidencia de linfadenopatías cervicomediastínicas o axilares.

La punción aspiración con aguja fina bajo control ecográfico evidencia varios grupos celulares positivos para calcitonina y negativos para tiroglobulina no determinándose datos de atipia o malignidad celular, sin embargo, la insuficiencia y falta de representatividad de la muestra imposibilita el diagnóstico anatomopatológico de CMT.

La PET evidencia una captación compatible con bocio multinodular difuso y el rastreo gammagráfico con somatostatina (OCTREOSCAM) objetiva una asimetría tiroidea con aumento del lóbulo tiroideo izquierdo.

Una analítica posterior confirma elevación de calcitonina (1.134 pg/ml) y CEA (76,2 ng/ml).

Ante el diagnóstico de sospecha de CMT se solicita estudio de mutaciones en el protoncogén RET, detectándose una mutación germinal en heterocigosis que afecta al residuo 804 (V804L) en el exón 14.

Tras la confirmación del diagnóstico, se realiza tiroidectomía total con linfadenectomía cervical radical, evidenciándose en el estudio anatomopatológico posterior, proliferación neoplásica de células C y afectación ganglionar en 3 de los ganglios extirpados.

El seguimiento se realiza con calcitonina basal y tras estimulación con gluconato cálcico.

Ante la persistencia de niveles elevados de CT tras estimulación varios meses postintervención, se realiza gammagrafía tiroidea que confirma presencia de tejido tiroideo residual funcional y se decide ablación con yodo radiactivo dado que el remanente es pequeño y de difícil extirpación. Como se observa en la [tabla 1](#), los valores de calcitonina se normalizan (24 meses postintervención).

En la actualidad la paciente permanece estable.

Debido a la alta penetrancia de la mutación y para determinar si se trata de un caso esporádico o familiar, se ofrece pruebas de cribado genético a familiares de primer grado por consanguinidad: 2 hermanos presentaron pruebas positivas, 2 hermanas negativas y en uno no se pudieron realizar por haber fallecido ([fig. 1](#)).

Los no portadores de la mutación fueron excluidos del protocolo de seguimiento. En los casos positivos se continuó

Tabla 1 Evolución de la concentración sérica de calcitonina

Meses tras IQ	Tiempo (min)				
	0	1	2	3	5
3	8	110	114	92	80
8	8	78	69	58	35
15	5	59		47	41
24	5	20	14	15	13
28	8				
35	8	8	13	20	37

Interpretación: nivel basal <14 pg/ml, nivel más alto de la curva no superior a 30 pg/ml.

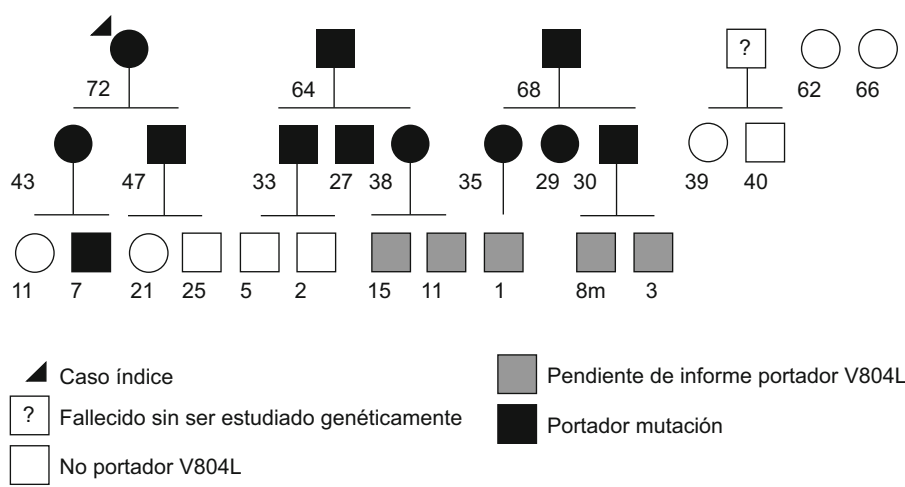


Figura 1 Portadores de la mutación tras estudio molecular del protoncogén RET.

el estudio molecular en la segunda generación, resultando portadores de la mutación los 2 hijos del caso índice y los 6 de sus 2 hermanos y no portadores, los 2 hijos del hermano fallecido.

Se continúa el estudio en la tercera generación, presentando pruebas positivas uno de ellos, negativas 5 y están pendientes de informe genético, otros 5 que no pertenecen a nuestra área sanitaria.

A todos los portadores de la mutación se les realizaron determinaciones de calcitonina basal y tras estimulación que resultaron ser anormalmente altas en el 33–55% de los casos respectivamente. Además para descartar el desarrollo de otras neoplasias asociadas a MEN2 se determinaron catecolaminas y metanefrinas en plasma y orina que resultaron normales en todos los casos.

Excepto un hermano del caso índice, todos los familiares que resultaron ser portadores optaron por la tiroidectomía como primera opción y en ellos se confirmó, mediante anatomía patológica, hiperplasia neoplásica de células C y CMT.

Discusión

El CMT constituye el 5–10% de las neoplasias de origen tiroideo^{1,4} y el único que puede ser diagnosticado por pruebas genéticas. Siendo la esporádica, la forma más frecuente de presentación (75%), resulta de especial interés la forma hereditaria, bilateral y multicéntrica⁵, cuyo origen es resultado de una mutación germinal en el protooncogén RET.

El protooncogén RET, situado en el cromosoma 10 (10q11,2), tiene 21 exones y codifica una proteína de la familia de los receptores de membrana con 3 dominios bien diferenciados (fig. 2): uno extracelular altamente conservado (péptido señal N-terminal, cadherin-like y dominio rico en cisteínas), otro transmembrana y otro intracelular (tirosin-quinasa)^{5,6} (fig. 2).

La proteína RET juega un papel esencial en la migración y desarrollo de los tejidos que surgen de la cresta neural. Está expresado en células C del tiroides, médula adrenal, paratiroides, ganglios simpáticos y parasimpáticos, ganglios

entéricos y tracto urogenital⁶. Hay 3 isoformas del RET que desempeñan papeles distintos en la diferenciación tisular embrionaria⁷.

Son numerosas las mutaciones conocidas que producen sobreexpresión del protooncogén RET e incremento de la transmisión de señales dando lugar a proliferación celular. Dependiendo de la localización de la mutación se pueden clasificar^{7,8} en: mutaciones que afectan al dominio extracelular (exones 10 y 11), responsables del 98% de los casos MEN2A y CMTF y mutaciones que afectan al dominio intracelular, responsables del 4% de CMTF exones (13, 14 [V804L mutación de nuestra paciente] y 15) y asociadas exclusivamente a pacientes con MEN2B (exones 15 y 16).

El cribado de familiares de 1.º grado que clásicamente se realizaba mediante la determinación de calcitonina basal o tras estimulación^{9,10}, está siendo sustituido por la detección genética de las mutaciones en el protooncogén RET ya que el estudio molecular se ha convertido en el *gold estándar* como prueba diagnóstica y predictiva del CMT, con sensibilidad y especificidad próximas al 100%¹¹.

El caso descrito es un CMT de tipo hereditario, bilateral y multicéntrico, de presentación clínica atípica, sin disfunción tiroidea, crisis hipertensivas u otros síntomas neuroendocrinos (motivo de consulta: dolor abdominal y pérdida de peso) y una mutación poco frecuente (V804L).

Aunque CT y CEA resultan anormalmente elevados, las técnicas de imagen: ecografías, TAC, PET y octreoscam, así como la punción aspiración con aguja fina no son concluyentes por lo que el estudio genético del protooncogén RET fue determinante para el diagnóstico de CMT, confirmado por el estudio histológico posquirúrgico.

El CMT es la primera manifestación neoplásica en la mayoría de los individuos MEN2, de modo que algunas familias han sido incluidas incorrectamente como CMTF con el consiguiente riesgo de no prevenir el feocromocitoma¹². Concretamente la mutación V804L ha sido descrita y asociada fundamentalmente con CMTF, pero algunas series han apuntado que puede relacionarse con el desarrollo de feocromocitoma. Las pruebas genéticas y bioquímicas fueron decisivas en el cribado familiar confirmándose que estamos ante un caso de CMTF con al menos 12 miembros portadores de la mutación, estando 5 pendientes de informe.

Agradecimientos

- Franquelo R, Jefe de Servicio Análisis Clínicos, Hospital V. de la Luz, Cuenca.
- del Río J.J, Servicio Anatomía Patológica, Hospital V. de la Luz, Cuenca.
- García A, Especialista en Inmunología, Hospital V. de la Luz, Cuenca.
- Dalmau, María.

Bibliografía

1. Sippel RS, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Current Management of Medullary Thyroid Cancer. *Oncologist*. 2008;13:539–47.
2. Elisei R, Romei C, Cosci B, Agate L, Bottici V, Molinaro E. RET Genetic Screening in patients with Medullary Thyroid Cancer

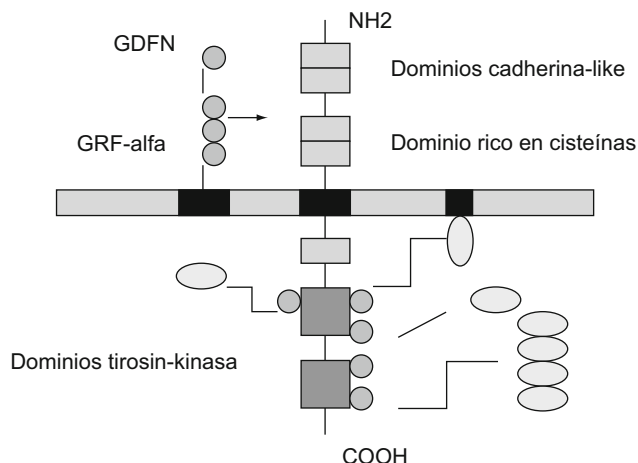


Figura 2 RET.

- and Their Relatives: Experience with 807 Individuals at One Center. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;92:4725–9.
3. Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V, Franc S, Chabrier G, Baldet L, et al. Familial Medullary Thyroid Carcinoma with Noncysteine RET Mutations: Phenotype-Genotype Relationship in a Large Series of Patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;86: 3746–53.
 4. Eng C. RET Proto-Oncogene in the Development of Human Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 1999;17:380.
 5. Forga Llenas L. Genética del carcinoma medular de tiroides. *Endocrinol Nutr.* 2007;54:371–8.
 6. Nacional Comprehensive Cancer Network. Thyroid carcinoma. Practice guidelines in Oncology-v. 2. NCCN Inc; 2006.
 7. Willem J, de Groot MD, Thera P, Links MD, Plukker MD, Lips MD, et al. RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. *Endocrin reviews*, doi:10.1210/er.2006-0017.
 8. 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. *The journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2001;86:5658–71.
 9. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis of thyroid disease. *The National Academy of Clinical Biochemistry.* 2002(13):66–72.
 10. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Medullary Thyroid Cancer Responsiveness to Pentagastrin Stimulation: An Early Surrogate Parameter of Tumor Dissemination? *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2234–8.
 11. Carreño M, Gírbés J, Malluguiza R, Serrano S, Tudela J, Alfayate R, et al. Utilidad del protooncogén RET en el diagnóstico del cáncer medular de tiroides de tipo hereditario. Correlación con los hallazgos quirúrgicos. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2001;52:57–63.
 12. Martínez Fdez IM, Villegas Portero R. Análisis de mutaciones en el gen RET. *Ministerio de Sanidad y Consumo.* 2008:22–7.