



UNIVERSIDAD DE MURCIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2
en la Región de Murcia.
Estudio Clínico, Genético y Molecular.

D^a. Paloma Portillo Ortega

2014

Directores de la Tesis:

- **Profesor Dr. Francisco Javier Tébar Massó**
 - o Catedrático de Medicina
- **Dr. José Manuel Rodríguez González**
 - o Profesor Asociado de Cirugía

Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 en la Región de Murcia.

Estudio clínico, genético y molecular.

Abreviaturas

ATA: American Thyroid Association

AJCC: American Joint Committee on Cancer

AVM: ácido vanil-mandélico

Ca: Calcio

CT: Calcitonina

CEA: Antígeno carcino embrionario

CMT: Cáncer Medular de Tiroides

CMTF: Cáncer Medular de Tiroides Familiar

CPT: Cáncer Papilar de Tiroides

CU: Caso Único

DCO: Diagnóstico

DGP: Diagnóstico Genético Preimplantacional

FEO: Feocromocitoma

Hip. Cél C: Hiperplasia de células C

HPT: Hiperparatiroidismo primario

MEN: Neoplasia Endocrina Múltiple

M GG: Metástasis Ganglionares

MIBG: Meta Iodo Bencil Guanidina

NC: Ningún Caso

P: Fósforo

PTDC: Paratiroidectomía

PTH: Parathormona

REGMEN: Registro Español de Neoplasias Endocrinas Múltiples

RMN: Resonancia magnética

SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

Sig: Significación estadística

TC: Tomografía Axial Computerizada

TT: Tiroidectomía Total

TTO: Tratamiento

VGC: Vaciamiento Ganglionar Central

VG: Vaciamiento Ganglionar

*“La posibilidad de realizar un sueño
es lo que hace que la vida sea interesante”*

Paulo Coelho

Agradecimientos

Desde estas líneas pretendo expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que durante estos años de trabajo han estado a mi lado, amigos, familia y compañeros, y que de una u otra forma han contribuido a que esta tesis haya llegado a buen fin.

Considero que todo aquel que ha tenido alguna relación conmigo durante el desarrollo de esta tesis merece mi total agradecimiento, ya que estoy segura de que en algún momento ha escuchado estoicamente quejas y lamentaciones, alegrías y satisfacciones, o entusiastas explicaciones de lo que significa el síndrome de neoplasia endocrina múltiple 2.

Especialmente quisiera mostrar mi gratitud y más sincero cariño al **Dr. y Catedrático Francisco Javier Tébar Massó**, por tener siempre la puerta abierta para resolver dudas, y en general, solucionar todo tipo de problemas que han surgido en el desarrollo del trabajo. Para mí, además de haber sido un excelente Director de Tesis, me ha demostrado en todo momento que es una gran persona a la que siempre podré recurrir.

También quisiera dar las gracias al **Dr. José Manuel Rodríguez**, también otro magnífico Director de Tesis, y que gracias a su inestimable consejo y experiencia me han ayudado a resolver muchas dudas y problemas que me han surgido a lo largo del desarrollo de este trabajo.

A **Guadalupe Ruiz** quiero agradecerle su desinteresada ayuda y su apoyo durante todo este tiempo, mostrándose accesible en todo momento para resolver las más variopintas cuestiones que han surgido acerca de los datos estadísticos. Su trabajo ha sido un elemento indispensable para el desarrollo de la Tesis.

A mis queridos compañeros del servicio, **Marta, Aisa, Victoria, Juanma, Raúl, Luz, Pedro, M^a Ángeles, Mercedes, Juan, José Ramón y M^a Dolores** con quienes he compartido muy buenos momentos durante estos años, y debo agradecerles que a pesar de lo difícil del camino han conseguido darme ánimos y apoyo para continuar con el desarrollo de este trabajo.

Quiero mostrar un agradecimiento especial a mis hermanos **Juan, Dani, Oli** y amigos más queridos, mi cuñada **Laura, David, Kristina, Isabel y Mario**, que siempre han confiado en mi capacidad para finalizar este trabajo animándome a seguir hasta el final.

Pero mi mayor agradecimiento se lo debo **a mis padres**, por apoyarme en todas las decisiones que he ido tomando a lo largo de la vida, hayan sido buenas o malas, y **a Fernando** especialmente por enseñarme a luchar por lo que quiero y a terminar lo que he empezado. Sin ellos nunca habría terminado esta Tesis Doctoral.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	3
1.1	HISTORIA.....	3
1.2	CLASIFICACIÓN	6
1.2.1	<i>Síndrome MEN 2A.....</i>	<i>7</i>
1.2.2	<i>Síndrome MEN 2B.....</i>	<i>8</i>
1.2.3	<i>Carcinoma Medular de Tiroides Familiar (CMTF)</i>	<i>10</i>
1.3	MANIFESTACIONES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO	11
1.3.1	<i>Carcinoma Medular de Tiroides (CMT)</i>	<i>11</i>
1.3.1.1	Historia del CMT	11
1.3.1.2	Definición del CMT	12
1.3.1.3	Diagnóstico del CMT.....	14
1.3.1.4	Tratamiento del CMT	20
1.3.1.5	Seguimiento del CMT	23
1.3.1.6	Pronóstico del CMT	28
1.3.2	<i>Feocromocitoma (FEO)</i>	<i>31</i>
1.3.2.1	Diagnóstico del FEO.....	32
1.3.2.2	Tratamiento: del FEO	33
1.3.3	<i>Hiperparatiroidismo primario (HPT).....</i>	<i>34</i>
1.3.3.1	Diagnóstico del HPT.....	35
1.3.3.2	Tratamiento del HPT	36
1.3.4	<i>Otras manifestaciones en MEN 2A:</i>	<i>37</i>
1.3.4.1	Liquen cutáneo Amiloidótico	37
1.3.4.2	Enfermedad de Hirschprung	38
1.4	DIAGNÓSTICO DE MEN 2	39
1.5	PROTO-ONCOGÉN RET	40

1.6	CAMBIO EN EL ESPECTRO DE MUTACIONES RET EN LAS ÚLTIMAS DOS DÉCADAS	42
1.7	CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN SÍNDROME MEN 2	45
2	HIPÓTESIS DE TRABAJO	51
3	OBJETIVOS	55
4	PACIENTES Y MÉTODOS	59
4.1	CRITERIOS CLÍNICOS DE INCLUSIÓN	59
4.2	ESTUDIO GENÉTICO	60
4.3	ESTUDIO CLÍNICO (VER ANEXO 2)	61
4.3.1	<i>Datos generales de diagnóstico de MEN 2:</i>	<i>61</i>
4.3.2	<i>Estudio clínico por patologías:</i>	<i>62</i>
4.4	ESTUDIO ESTADÍSTICO	66
5	RESULTADOS	69
6	DISCUSIÓN	119
7	CONCLUSIONES	141
8	BIBLIOGRAFÍA	145
9	ANEXOS	159
9.1	ANEXO 1: CLASIFICACIÓN TNM (AJCC)	159
9.2	ANEXO 2: INFORMACION RECOGIDA EN BASE DE DATOS	160
9.3	ANEXO 3: ESTADÍO DE ENFERMEDAD	163
10	ÍNDICE GRÁFICOS, TABLAS E IMÁGENES	167
10.1	ÍNDICE DE GRÁFICOS	167
10.2	ÍNDICE DE TABLAS	169
10.3	ÍNDICE IMÁGENES	172
11	PUBLICACIONES	175

Introducción

1 INTRODUCCIÓN

Los Síndromes de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (MEN 2) se presentan con una herencia autosómica dominante con una prevalencia estimada de 2,5 casos por 100.000 habitantes en la población general. Las mutaciones del proto-oncogén RET se han asociado con MEN 2 y su identificación permite realizar el diagnóstico del mismo¹ (Raue F, 2007). En el concepto de MEN 2 se engloban diferentes procesos clínicos que se diferencian por sus elementos constituyentes siendo el denominador común la existencia de Cáncer Medular de Tiroides (CMT). Las formas fundamentales son la Neoplasia Endocrina Múltiple 2A (MEN 2A), que es la más frecuente, y con menor frecuencia, la Neoplasia Endocrina Múltiple 2B (MEN 2B) y el Cáncer Medular de Tiroides Familiar (CMTF)² (Kouvaraki MA, 2005).

1.1 Historia

La caracterización clínica de este síndrome fue estableciéndose durante el siglo XX y, aunque inicialmente se le llamó *Adenomatosis Endocrina Múltiple*, en la actualidad se denomina Neoplasia Endocrina Múltiple y se reconoce por las siglas inglesas MEN (*Multiple Endocrine Neoplasia*). Dentro de los síndromes MEN existen dos grandes grupos denominados MEN 1 y MEN 2, diferentes entre sí tanto clínica como, sobre todo, genéticamente. El conocimiento genético de estos cuadros ha sido uno de los grandes logros del siglo XX, puesto que ha permitido el estudio familiar de los pacientes y así discernir qué familiares están afectados y cuáles no, lo que supone un gran avance gracias a la posibilidad de realizar un diagnóstico precoz y el seguimiento clínico únicamente de aquellos portadores de la mutación.

La primera descripción de estos cuadros probablemente sea la que Erdheim publicó en 1903 con el título *Zur normalen und pathologischen histologie der glandula thyreoidea, parathyreoidea, und hypophysis*³ (Erdheim, 1903). En 1927, Cushing y Davidoff publicaron en una monografía del instituto Rockefeller los hallazgos necrópsicos en cuatro pacientes acromegálicos que presentaban, además del tumor hipofisario, patología en glándulas paratiroides, tiroides y suprarrenales⁴ (Davidoff, 1927). Poco después, en 1929, Lloyd describió un síndrome que afectaba hipófisis, paratiroides y páncreas. Tras varias descripciones en años sucesivos, fue en 1954 cuando Wermer publicó y describió como entidad clínica familiar el *síndrome de adenomatosis múltiple*, así como su carácter hereditario autosómico dominante⁵ (Wermer, 1954). Desde entonces, el cuadro que hoy se conoce como MEN 1, también recibe el nombre de *síndrome de Wermer*. Frente al conocimiento progresivo de MEN 1, en 1961, Sipple publicaba un hallazgo necrópsico en la revista *American Journal Medicine* con el título *The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland*⁶ (Sipple, 1961).

En su descripción Sipple ya hacía mención de la existencia de feocromocitomas bilaterales, cáncer medular de tiroides y aumento de tamaño de las glándulas paratiroides. Posteriormente, se observó el carácter familiar de este cuadro y pasó a denominarse Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (MEN 2), para diferenciarla de la tipo 1 (MEN 1). Poco después, en 1966, Williams y Pollock publicaron en *Journal Pathology and Bacteriology* un artículo titulado *Multiple mucosal neuromata with endocrine tumors: a syndrome allied to Von Recklinghausen's disease*; en él describían a dos pacientes que presentaban cáncer medular de tiroides y feocromocitomas, así como neuromas en labios, lengua y ojos⁷ (Williams & Pollock, 1966). El síndrome, al que se asocia un fenotipo particular con hábito marfanoide, escoliosis, neuromas mucosos y ganglioneuromatosis intestinal, pasó a denominarse

MEN 2B. Dentro del MEN 2A, en la actualidad se contempla la posible asociación a dos procesos como son la Enfermedad de Hirschprung y el liquen cutáneo amiloidótico. Más recientemente, en 1986, Frandon y colaboradores, publicaron como entidad clínica diferente a las anteriores, la existencia de cáncer medular de presentación familiar no asociado a otras endocrinopatías⁸ (Farndon JR, 1986). En la actualidad persiste este diagnóstico que recibe el nombre de Cáncer Medular de Tiroides Familiar (CMTF).

Aunque los síndromes endocrinos múltiples más frecuentes y caracterizados son los de MEN 1 y MEN 2, existen también otros síndromes hereditarios menos conocidos que afectan a la glándula tiroides, la paratiroides, las suprarrenales o el páncreas.

Dentro de los síndromes endocrinos múltiples NO MEN se encuentran la Enfermedad de Von Recklinghausen y la Enfermedad de Von Hippel-Lindau. La Enfermedad de Von Recklinghausen o Neurofibromatosis de Von Recklinghausen se divide en 2 subtipos clínicos, el tipo 1 que cursa con feocromocitomas y el tipo 2 que no los presenta. En el tipo 1 se produce una mutación en el cromosoma 17 y coexisten gliomas del nervio óptico, neurofibromas, feocromocitomas y otros procesos como hamartomas del iris o nódulos de Lynch, manchas café con leche, retraso mental, talla baja y macrocefalia, incluso puede llegar a aparecer neurofibrosaromas o leucemia mieloide crónica. El tipo 2, se produce por mutación del gen localizado en el cromosoma 22, no hay feocromocitoma y la lesión característica es el neurinoma del acústico bilateral, asociado frecuentemente a schwannomas y meningiomas. La Enfermedad de Von Hippel-Lindau se produce por una mutación en un gen del cromosoma 3 y junto con la presencia de hemangioblastomas cerebelosos y retinianos se han descrito otros tumores como feocromocitomas, adenomas insulares de páncreas, carcinomas renales de células claras y cistoadenomas en riñón o páncreas.

La existencia o no de feocromocitoma ha dado lugar a una subdivisión, el tipo 1 sin feocromocitoma y el tipo 2 con feocromocitoma y éste a su vez se subdivide en 2A si cursa con cáncer renal y 2B si no lo hace.

Los síndromes MEN no son enfermedades frecuentes, pero tampoco son raras si se piensa en ellas. En el año 1974 se diagnosticó el primer caso en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca a partir de un hallazgo necrópsico. La paciente, una mujer de mediana edad, falleció por una grave crisis hipertensiva asociada a edema agudo de pulmón. En la necropsia se evidenció un feocromocitoma bilateral y cáncer medular en ambos lóbulos tiroideos. Se estudió a su hermano a quien se le detectó cáncer medular de tiroides del que fue intervenido. Un año después presentó una elevación de catecolaminas y fue operado de un feocromocitoma con hiperplasia médulo-suprarrenal contralateral.

El síndrome MEN, conceptualmente abre sus puertas a muchos síndromes y a nuevas descripciones de más de una neoplasia endocrina en el mismo paciente, como ha sucedido en los últimos años. Sin embargo, en lo que ha sido la historia del síndrome MEN, quizá haya que reseñar la importancia de su carácter genético, la evolución de hiperplasia a tumor y la afectación universal dentro de una misma glándula o glándulas de igual tipo.

1.2 Clasificación

Según las manifestaciones fenotípicas acompañantes del CMT se diferencian las distintas formas de MEN 2 (ver Tabla 1), de los cuales se habla en este apartado.

Tabla 1. Componentes clínicos de MEN 2

MEN 2. Componentes clínicos	
MEN 2A	Cáncer Medular de Tiroides (CMT), Feocromocitoma (FEO), Hiperparatiroidismo (HPT) Con o sin: Liquen cutáneo amiloidótico o Enfermedad de Hirschprung
MEN 2B	CMT, FEO, hábito marfanoide, ganglioneuromatosis intestinal, neuromas mucosos, escoliosis vertebral
CMTF	CMT con o sin Enfermedad de Hirschprung

1.2.1 Síndrome MEN 2A

El síndrome MEN 2A, además del Carcinoma Medular de Tiroides (CMT) que se expresa en más del 95% de los pacientes, presenta Feocromocitoma (FEO) en el 40-50% de los casos e Hiperparatiroidismo primario (HPT) hasta en el 10-20% de los mismos⁹ (Eng C, 1996) (ver Tabla 2). El CMT es generalmente la primera manifestación clínica en MEN 2A y se suele presentar en edades comprendidas entre los 5 y los 25 años. Como ya se ha referido, existen algunas variantes de MEN 2A que presentan asociaciones como el liquen cutáneo amiloidótico o la Enfermedad de Hirschsprung.

Tabla 2. Características de MEN 2A

<i>MEN 2A</i>
Carcinoma Medular de tiroides (95-100%)
Feocromocitoma (40-50%)
Hiperparatiroidismo primario (10-20%)
Otras manifestaciones: Liqueur cutáneo amiloidótico, Enfermedad de Hirschprung

1.2.2 Síndrome MEN 2B

El síndrome MEN 2B es menos común (5-10% de todos los casos), pero se comporta de forma más agresiva. También en esta forma, el CMT sigue siendo el elemento más representativo con más del 95% de los casos. De igual manera, el FEO también se manifiesta en aproximadamente la mitad de los casos. Sin embargo, el HPT no se encuentra presente.

Característicamente en estos pacientes aparecen neuromas cutáneo-mucosos, hábito marfanoide y otras alteraciones músculo esqueléticas, fundamentalmente escoliosis, así como alteraciones del aparato digestivo. Es importante reseñar que su presentación es mucho más temprana que en MEN 2A, habiéndose descrito que el CMT aparece ya incluso en el primer año de vida¹⁰ (Ball, 2007).

Los neuromas cutáneo-mucosos son el hecho fenotípico más llamativo. Aparecen en muchas localizaciones: párpados, conjuntiva, paladar, faringe, lengua y también en el sistema gastrointestinal. La aparición de estos neuromas en el tracto gastrointestinal puede dar lugar a trastornos en la motilidad gástrica. La expresión

facial está marcada por un engrosamiento de los labios que presentan unos característicos nódulos submucosos también visibles en la lengua de estos pacientes; además, podemos observar un engrosamiento de los nervios corneales, neuromas en la conjuntiva, eversión del párpado superior y cejas grandes. También puede aparecer cifoescoliosis, hiperlaxitud articular, disminución de la grasa subcutánea, pies cavos y luxación de la epífisis capital del fémur¹¹ (Ruggieri, 2005). A continuación se pueden ver algunos de estos rasgos fenotípicos (Imagen 1).



Imagen 1. Características de MEN 2B. Arriba: Neuromas mucosos en conjuntiva, boca y lengua. Abajo: Hábito marfanoide y escoliosis.

El feocromocitoma (FEO) también puede desarrollarse en el síndrome MEN 2B. Aparece en aproximadamente un 50% de los afectados, y lo hace a edades más tempranas que en MEN 2A, incluso en la infancia. Su presentación generalmente es bilateral y con frecuencia asincrónica, con una separación en el tiempo de hasta 15 años. En general, suelen desarrollarse después del Carcinoma Medular de Tiroides, aunque se ha encontrado como la manifestación inicial de este síndrome en mutaciones en el codón 631, que son excepcionales¹² (Bae SJ, 2006). En la siguiente tabla (Tabla 3) se puede apreciar la frecuencia de las manifestaciones clínicas del síndrome MEN 2B.

Tabla 3. Características de MEN 2B

MEN 2B
Carcinoma Medular de tiroides (100%)
Feocromocitoma (50%)
Neuromas muco-cutáneos, hábito marfanoide, cifoescoliosis

1.2.3 Carcinoma Medular de Tiroides Familiar (CMTF)

El CMTF se considera una variante del MEN 2A caracterizada por una gran predisposición a padecer CMT pero no las otras manifestaciones clínicas de MEN 2A. La distinción clínica del CMTF del MEN 2A puede ser dificultosa desde el punto de vista estadístico en pequeñas familias; incluso en algunas familias grandes, la designación clínica de CMTF ha sido cambiada a MEN 2A después del diagnóstico de FEO o HPT en un miembro de la familia. Por lo tanto, resulta muy fácil hacer un mal

diagnóstico; por ello, el diagnóstico de CMTF sólo puede considerarse usando los siguientes criterios diagnósticos:

- Existencia de más de 10 familiares con CMT, sin evidencia de FEO o HPT en todos los individuos afectados o de riesgo.
- Varios familiares portadores o afectados mayores de 50 años¹³. (Brandi ML, 2001)

El por qué los FEO y los HPT primarios son infrecuentes en estas familias es aún desconocido, ya que muchas familias MEN 2A y CMTF tienen mutaciones idénticas en el proto-oncogén RET¹⁴ (Mulligan, 1994) ¹⁵(Mulligan LM, 1995).

El curso clínico del CMT en esta entidad es, en general, más benigno que en los individuos con MEN 2A y MEN 2B y normalmente tiene un inicio tardío, o incluso puede no llegar a manifestarse clínicamente.

1.3 Manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento

En este apartado se describe más en detalle los distintos componentes del síndrome MEN 2.

1.3.1 Carcinoma Medular de Tiroides (CMT)

1.3.1.1 Historia del CMT

La primera definición de CMT fue descrita en 1906 por Jaquet en Alemania como “bocio maligno con amiloide”¹⁶ (Jaquet, 1906). En 1966, Williams sugirió que el CMT se originaba a partir de las células C del tiroides productoras de calcitonina y

procedentes de la cresta neural¹⁷ (Williams E., 1966). Sipple demostró la asociación de CMT con FEO en 1961⁶ (Sipple, 1961). Steiner y colaboradores asociaron al síndrome la presencia de HPT primario e introdujeron por primera vez el término de “Neoplasia Endocrina Múltiple 2”. Recientes evidencias científicas y moleculares han demostrado que la primera descripción de FEO en 1886 fue el de una mujer joven con MEN 2A¹⁸ (Neumann HP, 2007).

1.3.1.2 Definición del CMT

Tumor originado a partir de las células parafoliculares del tiroides o células C. Estas células son de estirpe neuroendocrina y por tanto con capacidad secretora. La secreción fundamental de las células C son la calcitonina y el antígeno carcinoembrionario (CEA) y ambos se utilizan como marcadores tumorales del CMT siendo de gran utilidad en el diagnóstico y seguimiento de este tumor. Además, estas células son capaces de sintetizar serotonina, cromogranina A, betaendorfina, sustancia P, péptido intestinal vasoactivo, somatostatina y ACTH.

El CMT es un tumor poco frecuente con una prevalencia de un caso por 25.000 habitantes, que tan sólo supone el 3-10% de todos los tumores tiroideos (1 de cada 70 nódulos estudiados) pero con una mortalidad estimada del 14% de todos los cánceres tiroideos.

El CMT puede presentarse de forma esporádica o familiar (70-75% vs 20-25% de los casos respectivamente)¹⁹ (Pelizzo MR, 2007). Lo habitual es que la forma esporádica sea más frecuente que la familiar, pero en determinados grupos geográficos la forma familiar puede prevalecer sobre la esporádica.

Las características diferenciales en las diferentes formas de CMT podemos resumirlas en:

- CMT asociado a MEN 2A

Está presente en casi el 100% de los pacientes. Suele ser multifocal y bilateral, con aparición precoz antes de los cinco años de vida. Actualmente, en la mayoría de los casos, el diagnóstico se realiza de forma precoz por técnicas genéticas. Estos pacientes suelen estar asintomáticos, pero en los casos índice o de diagnóstico más tardío, alrededor de la cuarta década de la vida, la presentación clínica habitual es la de un nódulo tiroideo único o bilateral con o sin metástasis ganglionares y/o a distancia ya en el momento del debut.

- CMT asociado a MEN 2B

Tiene una forma de presentación más precoz y agresiva. Aparece en casi el 100% de los casos, ya incluso durante el primer año de vida. En los casos índice aparece como un bocio uni o multinodular de crecimiento rápido, elevadas cifras de calcitonina y metástasis ganglionares ya en el momento del diagnóstico²⁰ (Lee NC, 2000).

- CMT asociado a CMTF

La presentación clínica del CMTF es similar a la del MEN 2A, pero en su evolución no se acompaña de FEO ni HPT.

Existe una clara asociación entre las mutaciones específicas del proto-oncogén RET (genotipo), la edad de inicio de los síntomas, la agresividad del CMT y la presencia o ausencia de otros tumores endocrinos (fenotipo), tales como FEO o HPT

primario²¹ (Yip L, 2003) ⁹ (Eng C C. D., 1996). Así, las últimas guías clínicas han dividido el riesgo de agresividad del CMT en función de la mutación presente²² (Richard T. Kloos, 2009). La clasificación de la ATA (American Thyroid Association), subdivide las mutaciones en 4 niveles: **A, B, C y D**.

- **Mutaciones de clase A de la ATA** (Codones 768, 790, 791, 804, 891): Riesgo de agresividad de CMT bajo.
- **Mutaciones de clase B de la ATA** (Codones 609, 611, 618, 620, 630): Riesgo de agresividad de CMT moderado.
- **Mutaciones de clase C de la ATA** (codón 634): Riesgo de agresividad de CMT alto.
- **Mutaciones de clase D de la ATA** (codón 918) (mutaciones específicas de MEN 2B): Riesgo de agresividad de CMT muy alto.

1.3.1.3 Diagnóstico del CMT

Actualmente el diagnóstico es eminentemente clínico, pero todavía algunos casos llegan sin diagnóstico al anatómo-patólogo. La habitual inclusión de la determinación de calcitonina plasmática en el estudio del nódulo tiroideo ha facilitado el diagnóstico pre quirúrgico del CMT. El diagnóstico citológico sólo identifica el 50% de los casos de CMT²³ (Cramer, 2000), y también existen dudas razonables para su filiación ecográfica.

El diagnóstico genético debe realizarse a todo paciente con CMT, aunque no exista historia familiar, ya que se han descrito mutaciones *de novo* en el 5% de los casos. El análisis negativo para la mutación no excluye al 100% la forma hereditaria,

pero disminuye mucho las probabilidades, ya que, según estudios epidemiológicos un CMT aparentemente esporádico tiene de un 1 al 7% de posibilidades de ser hereditario²⁴ (Eng C M. M., 1995). Si no existe mutación de RET la probabilidad de que sea un MEN 2 es del 0.5% y de CMTF del 3%²⁵ (Forga Llenas, 2007).

En la actualidad, el estudio de un nódulo tiroideo con sospecha de cáncer medular de tiroides incluiría las siguientes pruebas diagnósticas:

- Marcadores Bioquímicos: Calcitonina y CEA
- Técnicas de imagen: ECO Tiroidea, TC, PET-TC, RMN, octreoscan
- Técnicas de diagnóstico citológico e inmunohistoquímico: PAAF

Calcitonina

La calcitonina es un péptido de 32 aminoácidos que posee una función fisiológica en la regulación del metabolismo óseo²⁶ (Hubner RA, 2006). Se determina por el método de IRMA y se consideran valores patológicos por encima de 10 pg/ml. Valores altos de calcitonina se correlacionan habitualmente y en presencia de nódulo tiroideo con la existencia de hiperplasia de células C o de CMT. No obstante, nos podemos encontrar **falsos positivos** en diferentes procesos como en la insuficiencia renal, gestación, enfermedad tiroidea autoinmune, elevación fisiológica en niños por hiperplasia fisiológica de células C, tumores foliculares y ocasionalmente tumores neuroendocrinos digestivos o respiratorios²⁷ (Toledo SP, 2009).

Los valores de calcitonina se correlacionan con el tamaño tumoral: a concentraciones moderadamente altas, puede sugerir el inicio de una hiperplasia de células C o de un micro carcinoma medular, a concentraciones más altas, la existencia

de CMT y a concentraciones muy altas la existencia de metástasis²⁸ (Pomares FJ, 2002 Nov),²⁹ (Ríos A, 2011).

Los **test de estímulo de calcitonina** con pentagastrina o calcio se realizan actualmente para la valoración postquirúrgica de un CMT (ver Tabla 4). Esta prueba, se utiliza también para la valoración prequirúrgica de los familiares diagnosticados genéticamente, con la finalidad de elegir la técnica quirúrgica más apropiada en los estadios precoces de la enfermedad¹³ (Brandi ML, 2001).

Tabla 4. Test de estímulo de calcitonina

Test	Dosis y tiempos	Resultados (pg/ml)	Efectos secundarios
Test de pentagastrina	Pentagastrina 0.5 µg/kg diluido 5cc i.v Determinación basal, 3, 5 y 10 min	Tras estímulo Patológico: CT>100 Normal: CT<30 Indeterminado: CT 30-100	Raros Alteración del ritmo cardiaco, náuseas y sudoración. <u>Contraindicado:</u> asmáticos, cardiópatas, hipertensos y gestantes
Test de Calcio	Calcio 2.5 mg/Kg Determinación basal, 3, 5 y 10 min	Tras estímulo: Patológico: CT>100 Normal: CT<30 Indeterminado: CT 30-100	No

Antígeno carcinoembrionario (CEA):

El CEA es un marcador tumoral muy útil, pero no específico, en el seguimiento del CMT. La determinación de CEA, aunque no guarda correlación con los niveles de calcitonina, permite valorar el tiempo de evolución del tumor y el grado de afectación del paciente³⁰ (De Groot JW, 2006).

El CEA también puede aparecer sobre expresado en otros procesos como en los adenocarcinomas de colon y recto, especialmente en tumores bien diferenciados, y en otros tumores como el cáncer de mama, pulmón, páncreas, estómago y vejiga. Incluso pueden observarse niveles discretamente elevados en ausencia de enfermedades malignas, por ejemplo, en fumadores, pacientes con tuberculosis pulmonar, enfermedad inflamatoria intestinal y en hepatopatías, ya que el CEA plasmático se aclara normalmente a través del hígado³¹ (Abraham D, 2010 Nov).

Por ello, el aumento de CEA en el CMT no es patognomónico, pero sí orientativo para el diagnóstico y seguimiento del mismo.

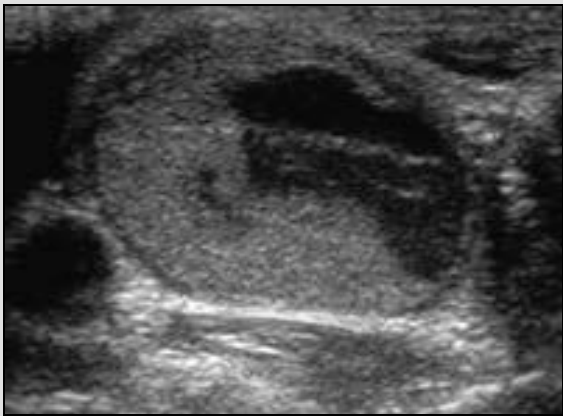
Ecografía

La ecografía es la prueba más sensible para la detección de lesiones nodulares en el tiroides. Es una técnica indolora, barata e inocua por lo que se considera el “patrón oro” de las pruebas morfológicas tiroideas. En la siguiente tabla (**Tabla 5**) se describen las características sugerentes de malignidad. La sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo de estos signos ecográficos son muy variables, de modo que ninguno de ellos aislado tiene una alta sensibilidad o valor predictivo

positivo para el diagnóstico de cáncer, pero la presencia de dos o más, identifican entre el 87 y el 93% de los cánceres³² (Hossein Gharib, 2006).

En 2009, Sanghee Lee y colaboradores realizaron un estudio en el que comparaba los hallazgos ultrasonográficos del CMT con los del cáncer papilar de tiroides (CPT). Los nódulos del CMT eran más grandes ($2.3\text{cm} \pm 1.5\text{cm}$ vs $1.1 \pm 1.1\text{cm}$), presentaban con más frecuencia cambios quísticos en su interior (33% vs 4%) y la porción sólida del nódulo tenía una eco-estructura más homogénea (59% vs 31%)³³ (Sanghee Lee, 2010).

Tabla 5. Datos ecográficos de nódulo tiroideo maligno

DATOS ECOGRÁFICOS SUGERENTES DE MALIGNIDAD DEL NÓDULO TIROIDEO	IMAGEN ECOGRÁFICA DE CMT: Cambios quísticos y eco-estructura homogénea de porción sólida.
Hipoecogénico	
Presencia de microcalcificaciones	
Halo irregular o ausente	
Márgenes irregulares	
Crecimiento invasivo	
Hipervascularización central (doppler)	
Adenopatías regionales sin hilio graso	

Punción aspiración con aguja fina (PAAF)

Las características de la PAAF del CMT se resumen a continuación (Tabla 6)²³
(Cramer, 2000):

Tabla 6. Características de PAAF del CMT

CARACTERISTICAS DE LA PAAF DEL CMT
• Frotis muy celulares
• Células poligonales, redondas, ovales o fusiformes
• Células sueltas (discohesión celular) o en pequeños grupos
• Núcleos excéntricos con pleomorfismo variable (aspecto plasmocitoide)
• Células bizarras mono, bi, multinucleadas con cromatina en “sal y pimienta”
• Inclusiones intranucleares y hendiduras
• Amiloide intersticial que se tiñe con rojo congo
• Gránulos rojizos en citoplasma (tinción de Giemsa)
• No se observa coloide

A continuación se evidencian algunas de las características citológicas propias de la PAAF (ver Imagen 2).

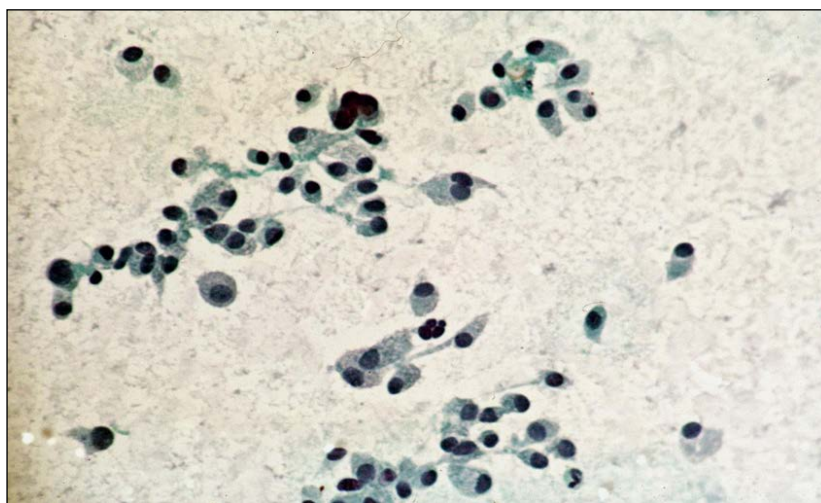


Imagen 2. Citología del CMT. Note la discohesión celular y aspecto plasmocitoide de las células con núcleos pleomórficos y excéntricos.
Lab. Dr. Severino Rey

Para el estadiaje completo pueden hacer falta otras técnicas de imagen como la TC, PET-TC, RMN u octreoscan.

1.3.1.4 Tratamiento del CMT

El tratamiento del CMT es quirúrgico y deberá ser lo más precoz y definitivo posible dado que otros tipos de tratamiento adyuvante no son curativos. La técnica consistirá, excepto en los casos diagnosticados por despistaje genético, en la tiroidectomía total más vaciamiento ganglionar central. En casos de tumores mayores de 1 cm o la confirmación por biopsia de adenopatías cervicales laterales, se recomienda vaciamiento ganglionar cervical radical modificado o yúgulo-carotídeo (áreas II, III, IV y V) (áreas de Robinson VI) (ver **Imagen 3**). Deben ser cuidadosamente preservados los nervios frénicos, espinal, hipogloso, marginal de la mandíbula, cadena simpática, conducto torácico y estructuras vasculares.

La **tiroidectomía profiláctica** en pacientes MEN 2A diagnosticados genéticamente y en fase asintomática deberá realizarse en fases precoces de la vida en función de la mutación RET detectada. En base a esto, en 2001 se publicó el Consenso de Gubbio clasificando las mutaciones del proto-oncogén RET en 3 niveles de riesgo (intermedio, alto y muy alto) y con ello, la edad sugerida para la tiroidectomía profiláctica.¹³ (Brandi ML, 2001) ³⁴ (Cote, 2003) (Tabla 7) Sólo se asociará vaciamiento ganglionar central si la calcitonina basal o post estímulo es ya positiva. Si además se evidencia presencia de adenopatías o tumor mayor de 1 cm, se asociará vaciamiento ganglionar lateral³⁵ (H. Dralle, 2004). En función del codón mutado, se decidirá la edad de la tiroidectomía profiláctica tal y como se plasma en la Imagen 4 y la Tabla 7. Dado que en pacientes MEN 2B el CMT es más agresivo y precoz, la tiroidectomía se realizará durante los primeros 6 meses de vida³⁰ (De Groot JW P. J., 2006) ³⁶ (Frohnauer M.K, 2000) y siempre se asociará vaciamiento ganglionar central y lateral del cuello, puesto que la aparición de metástasis ganglionares es casi simultánea al tumor. El tratamiento de las formas de CMTF es similar al del MEN 2A.

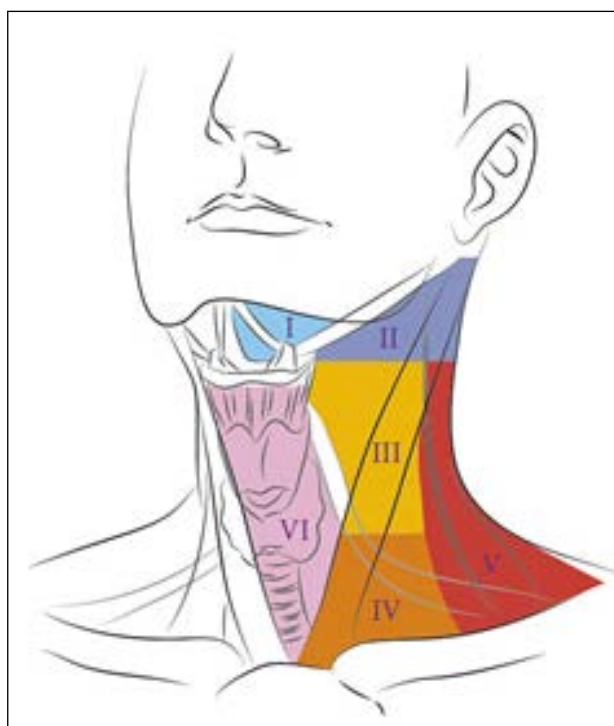


Imagen 3. Áreas de Robinson:

Nivel I: Submandibular.

Nivel II: Yugular superior.

Nivel III: Yugular medio.

Nivel IV: Yugular inferior.

Nivel V: Triángulo posterior.

Nivel VI: Prelaríngeo, pretraqueal, paratraqueal.

Nivel VII: Mediastínico superior.

Tabla 7. Niveles de Riesgo mutaciones RET

RIESGO	EXON	MUTACION RET	EDAD TP
MUY ALTO	16	Met918Thr	Antes de los 6 meses de vida
ALTO	11 10	Cys634 Cys630 Cys620 Cys618 Cys611 Cys609	Antes de los 5 años de vida
INTERMEDIO	15 14 13	Val804Met Ser891Ala Glu768Asp Leu790Phe Tyr791Phe	Entre los 5 y los 10 años de vida

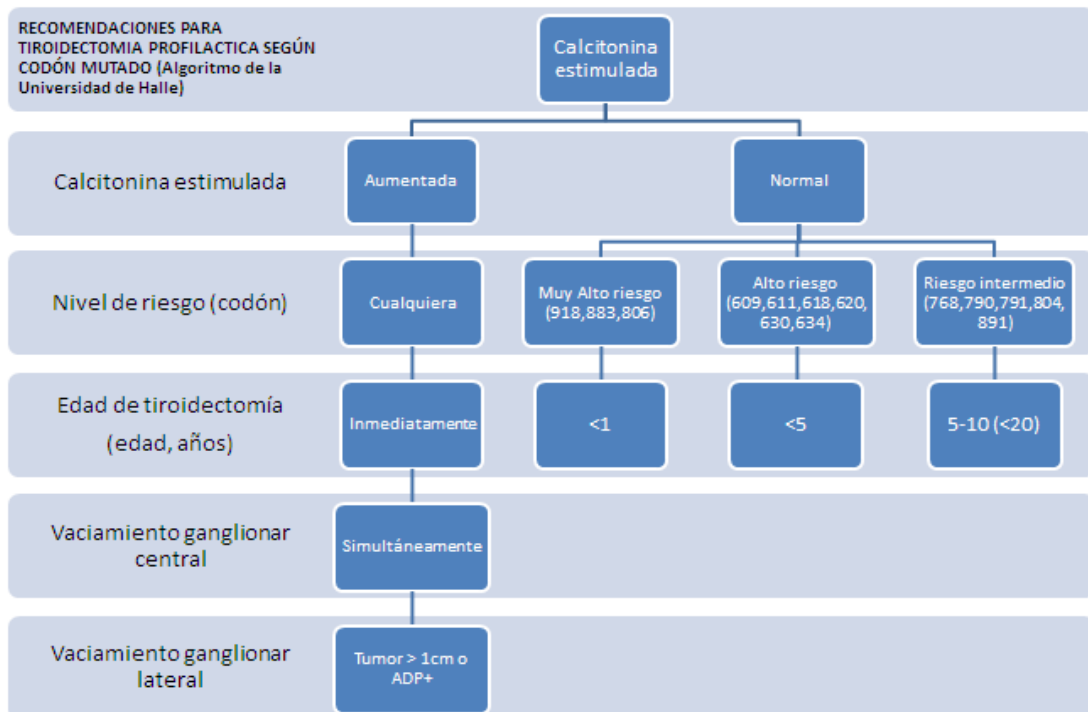


Imagen 4. Recomendaciones para tiroidectomía profiláctica según codón mutado. Algoritmo de la Universidad de Halle

1.3.1.5 Seguimiento del CMT

El seguimiento de los pacientes intervenidos de CMT dependerá de la situación clínica que presenten¹³ (Brandi ML, 2001):

- Cirugía profiláctica en portadores de mutación RET
 - o Estudio de calcitonina basal y estimulada que se realizará a los 2 meses post cirugía y si es normal al año y a los 5 años, recordando que con dos estímulos negativos la posibilidad de curación es del 100%. Estos pacientes se seguirán de por vida para evaluar otros componentes de MEN y se realizará una ecografía cervical anual.
- Cirugía de CMT en adulto, sin evidencia de metástasis:
 - o Son pacientes con diagnóstico más tardío, con masa cervical palpable o con valores elevados de calcitonina al diagnóstico. A pesar de realizarse obligatoriamente tiroidectomía total y el correspondiente vaciamiento ganglionar³⁵ (H. Dralle, 2004), la posibilidad de persistencia de restos o recidiva en su evolución es alta (en torno a un 50%), por lo que además de calcitonina basal, estimulada y CEA, se deberá realizar pruebas de localización de restos o metástasis como la ecografía cervical y hepática, TC y RMN cervicales, DMSA-Tc⁹⁹ u otros isótopos como el octeótrido In¹¹¹, Tl²⁰¹ o MIBGI¹³¹. El PET-TC puede ser eficaz en el diagnóstico de localización, sobre todo en casos negativos o poco concluyentes, con una sensibilidad del 75-80% y una especificidad de hasta el 80%³⁷ (Szabolcs Szakáll Jr., 2002). La localización de restos puede ser difícil, pero si se hallan se debe actuar agresivamente mediante una nueva

reintervención, ya que mejora la supervivencia y aumenta el rango de curación³⁸ (Tracy S. Wang, 2008 August). La secuencia de pruebas se iniciará 2 meses postcirugía, repitiéndolas a los 6 meses si la calcitonina es normal o indetectable. Una calcitonina elevada indica persistencia de tumor, lo que obliga a poner en marcha técnicas de localización.

- o Si la calcitonina está elevada sin tumor aparente se proponen dos alternativas: una agresiva, con microdissección y vaciamiento extenso ganglionar (30-40 ganglios), y la segunda alternativa, más conservadora y en la actualidad la más aceptada, es la observación mientras no se tenga evidencia de foco, ya que está descrita una larga supervivencia a pesar de cifras de calcitonina elevadas (85% a los 10 años si la enfermedad está confinada a tiroides, 70% si existe afectación ganglionar y 60% si existen metástasis a distancia)³⁹ (Lips CJ, 2005 Jan).

- Evidencia de metástasis antes de la cirugía

- o En esta situación la cirugía no es curativa, aunque existe evidencia de que la resección de las metástasis ganglionares o a distancia (hepáticas aisladas) mejora el pronóstico. El seguimiento se realizará con calcitonina basal, estimulada si existen dudas y CEA junto con las diferentes técnicas de localización descritas con anterioridad⁴⁰ (Abraham D J. N., 2011 Jul).

Como tratamiento paliativo, se puede utilizar radioterapia sobre metástasis óseas, radiocirugía gamma-Knife sobre metástasis

cerebrales y en casos extremos, diferentes pautas de quimioterapia con doxorubicina que obtienen una tasa de respuesta tumoral de hasta el 22% de los casos, siendo siempre respuestas parciales, de escasa duración y asociadas a importantes efectos secundarios⁴¹ (Williams SD, 1986).

Más modernamente, el uso de análogos de somatostatina ha demostrado su utilidad para frenar la producción de calcitonina aunque existen dudas de que pueda disminuir el tamaño tumoral⁴² (O'Byrne KJ, 1996 Sep), ⁴³ (Wu LS, 2011 Jan). Sin embargo, parece que la progresión tumoral se frena y se enlentece la evolución de la enfermedad. En la actualidad, se puede combinar con interferón alfa-2b con mejoría de parámetros analíticos (calcitonina y CEA) pero, evidentemente, sin conseguir la curación del paciente⁴⁴ (Lupoli GA, 2003). A pesar de esto, el pronóstico de estos pacientes es aceptable con una supervivencia del 65% a los 10 años⁴⁵ (Rendl G, 2008 Sep).

- Diagnóstico de CMT postquirúrgico (hallazgo en anatomía patológica)
 - o Obliga al diagnóstico diferencial de formas esporádicas o asociadas a MEN 2 mediante la realización de estudio genético. En las formas familiares será urgente descartar la existencia de FEO e HPT para su tratamiento adecuado. De igual forma, habrá que revisar el protocolo quirúrgico realizado y la posible extensión tumoral, de cara a una posible reintervención.

- Manejo postoperatorio

Después de la tiroidectomía total, es necesario tratamiento sustitutivo con levo tiroxina para mantener los niveles de TSH en rango normal. Las concentraciones de calcitonina días después de la cirugía pueden mantenerse elevadas en pacientes con altos niveles preoperatorios de calcitonina y se normalizan posteriormente. Los niveles de calcitonina tras calcio o pentagastrina y CEA se miden a los 2 meses de la cirugía, al año y a los 5 años. Si los niveles son indetectables en dos ocasiones, el paciente estará libre de enfermedad. Sin embargo, los niveles de calcitonina pueden volver a elevarse durante el seguimiento en un 5% de los casos⁴⁶ (Modigliani, 1998). Esto remarca la necesidad del seguimiento a largo plazo de este tipo de pacientes.

El seguimiento se realiza cada 6 meses durante los 2 primeros años tras cirugía y luego anualmente. Cada visita incluye una calcitonina basal y un CEA. La probabilidad de encontrar una recurrencia con técnicas de imagen se incrementa con niveles elevados de calcitonina o CEA. A veces, niveles detectables de calcitonina son compatibles con una supervivencia a largo plazo siempre que ésta permanezca estable en el tiempo. Un rápido aumento de los niveles de CEA o calcitonina serían indicativos de progresión de enfermedad. Las técnicas de imagen para la localización de la persistencia de enfermedad incluirían una ecografía cervical y hepática, TAC cérico-torácico-abdominal y un rastreo óseo. Se incluirían otras técnicas como el PET-TC, DMSA-Tc⁹⁹ y otras menos sensibles como el octreoscan o la MIBG⁴⁷ (Baudin, 1996).

- Manejo del CMT persistente o recurrente

La reintervención está reservada para los pacientes que tienen cifras de calcitonina elevadas y que por técnicas de imagen se evidencie la persistencia de enfermedad. Además, la persistencia o recurrencia, debe acompañarse de accesibilidad quirúrgica. Sin embargo, la reintervención puede acarrear un alto número de complicaciones, como hipoparatiroidismo o lesión del nervio recurrente o menos frecuentemente, fístula del conducto torácico⁴⁸ (Dackiw, 2010). La cirugía estaría también indicada en el caso de metástasis aisladas a nivel cerebral, pulmonar o hepática. Sin embargo, las metástasis son a menudo difusas y múltiples. La radiación externa estaría indicada para las metástasis óseas no accesibles quirúrgicamente. También podría ser útil en metástasis cerebrales. En el caso de existir metástasis a nivel hepático, la embolización o quimioembolización podría ser beneficiosa, sobre todo si son pequeñas (por debajo de 3 cm) o la ocupación hepática es menor del 30%⁴⁹ (Roche, 2003).

En la actualidad, gracias al reciente conocimiento de la onco-patogénesis del CMT, se están evaluando nuevas estrategias terapéuticas que actúan inhibiendo los receptores de las quinasas intracelulares. Estas nuevas terapias están siendo usadas en el campo de los CMT metastáticos. Ensayos clínicos muestran tasas por encima del 30% de respuestas parciales, observando una estabilización de la enfermedad como efecto mayoritario. Los agentes farmacológicos más activos en este campo son los que actúan a nivel de los factores de crecimiento endotelial (VEGFRs). Estos compuestos actúan fundamentalmente inhibiendo la tirosin quinasa, y entre ellos se encuentran tales como el sunitinib, sorafenib, axetinib, vandetanib y motesanib difosfato⁵⁰ (Sherman, 2009). Otro inhibidor oral de la tirosin quinasa, llamado Cabozantinib (XL 184), ha sido estudiado en un ensayo clínico en fase I, encabezado

por Kurzrock, incluyendo pacientes con CMT metastásico. De los 85 pacientes, el 29% presentaron una respuesta parcial y el 68% consiguió una estabilización de la enfermedad a los 6 meses⁵¹ (Kurzrock R, 2010). Está en proceso, un ensayo en fase III, que compara Cabozantinib con placebo.

Recientemente se ha evaluado el uso de Everolimus, un inhibidor de mTOR, en pacientes con CMT metastático. mTOR es una quinasa intracelular esencial para el control del ciclo celular, la proliferación, la invasión y la metástasis de las células cancerígenas. Es sabido el efecto antiproliferativo de este agente en distintos tumores de estirpe neuroendocrina. Un ensayo realizado por Faggiano A. y colaboradores evidenció un descenso de los niveles de calcitonina y un efecto antiproliferativo dosis dependiente en combinación con octeótrido en dos pacientes con CMT metastático⁵² (Faggiano A R. V., 2011 Aug).

En la actualidad, se están llevando a cabo estudios prospectivos más amplios y con más número de pacientes que evaluarán la eficacia de everolimus en este campo⁵² (Faggiano A R. V., 2011 Aug).

Como se comentó anteriormente, los análogos de somatostatina deben utilizarse en todos los CMT con persistencia de enfermedad tras la cirugía, solos o en combinación con las nuevas terapias comentadas en este apartado.

1.3.1.6 Pronóstico del CMT

Los factores pronósticos asociados al CMT se resumen en la siguiente tabla (Tabla 8)⁵³ (Dottorini ME, 1996).

Tabla 8. Factores pronósticos de CMT

<i>Factores asociados</i>	<i>Buen pronóstico</i>	<i>Mal pronóstico</i>
Sexo	Mujer	Hombre
Edad	Joven	Anciano
Tamaño tumoral	<2cm	>2cm
Estadio tumoral y TNM	0,I	II, III, IV, V
Tipo de cirugía	Completa	Incompleta
Valores de Calcitonina/CEA	Bajos	Altos
Patrón DNA	Diploide	No diploide
Forma de presentación	Hereditario	Esporádico, MEN 2B
Amiloide	Positivo	Negativo

A pesar de estos factores pronósticos, estudios multivariantes posteriores, han puesto de manifiesto que los factores más importantes que determinan claramente el pronóstico y la supervivencia son la **edad** en el momento del diagnóstico y el **estadio tumoral**, siendo los únicos factores predictivos independientes⁴⁶ (Modigliani, 1998),⁵⁴(Kebebew E., 2000),⁵⁵(Elisabeth Modigliani, 2007).

La clasificación más utilizada para el estadiaje de los pacientes es la de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, que sigue el sistema TNM de forma que el pronóstico se ensombrece conforme se avanza en el estadio tumoral. **A continuación se detalla la clasificación TNM (ANEXO 1: CLASIFICACIÓN TNM (AJCC)):**

CLASIFICACIÓN TNM

Tumor primario (T) [Nota: todas las categorías pueden subdividirse en (a) tumor solitario o (b) tumor multifocal (el de mayor tamaño determina la clasificación).]

- TX: el tumor primario no puede ser evaluado
- T0: no hay pruebas de tumor primario
- T1: tumor de 2 cm o menos en su dimensión mayor, limitado a la tiroidea
- T2: tumor mayor de 2 cm pero 4 cm o menos en su dimensión mayor y limitado a la tiroidea
- T3: tumor mayor de 4 cm en su dimensión mayor o limitado a la tiroides o cualquier tumor con extensión extratiroidea mínima (por ejemplo, extensión al músculo esternotiroideo o a los tejidos blandos peritiroideos)
- T4a: tumor de cualquier tamaño que se extiende fuera de la cápsula tiroidea e invade los tejidos blandos subcutáneos, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recidivante
- T4b: tumor invade la fascia prevertebral o envuelve la arteria carótida o los vasos mediastínicos

Todos los carcinomas anaplásicos se consideran tumores T4.

- T4a: carcinoma anaplásico intratiroideo—resecable quirúrgicamente
- T4b: carcinoma anaplásico extratiroideo—irresecable quirúrgicamente

Ganglios linfáticos regionales (N)

Los ganglios linfáticos regionales son el compartimiento central, los ganglios cervicales laterales y los mediastínicos superiores.

- NX: los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
- N0: no hay metástasis ganglionar linfática regional
- N1: metástasis a los ganglios linfáticos regionales
- N1a: metástasis hasta el nivel VI (ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales, prelaríngeos y de Delphian)
- N1b: metástasis a los ganglios linfáticos mediastínicos superiores o cervicales unilaterales o bilaterales

Metástasis a distancia (M)

- MX: no puede evaluarse metástasis a distancia
- M0: no hay metástasis a distancia
- M1: metástasis a distancia

1.3.2 Feocromocitoma (FEO)

Los feocromocitomas son tumores suprarrenales secretores de catecolaminas que surgen a partir de las células cromafines de la médula suprarrenal. El exceso de catecolaminas en sangre puede provocar síntomas tales como hipertensión, cefalea, palpitaciones, ansiedad y temblor. Las complicaciones de la enfermedad cuando no se detecta son, la hipertensión maligna, accidentes cerebro-vasculares, infarto de miocardio y arritmias cardíacas. Se han descrito numerosos casos de muerte súbita en pacientes con feocromocitomas conocidos o sospechosos sometidos a intervenciones quirúrgicas o biopsias y en mujeres fallecidas durante el parto⁵⁶ (Howe JR, 1993).

Los FEO raramente preceden al desarrollo de alteraciones de las células C en el síndrome MEN 2. Alrededor del 10% de los pacientes con MEN 2 consultan por signos y síntomas de FEO que preceden a los del CMT. Como sucede con las células C tiroideas, las células de la médula suprarrenal sufren cambios morfológicos similares y predecibles cuando se desarrolla el FEO. Histológicamente, la lesión comienza por una hiperplasia difusa, que pasa a hiperplasia nodular, y los nódulos mayores de 1 cm se definen como FEO. En el MEN 2, los FEO suelen ser multifocales, y más de la mitad de estos pacientes presentan tumores bilaterales. A diferencia de la forma esporádica de la enfermedad, los FEOs malignos y extra-suprarrenales son muy raros en la población con MEN 2. La frecuencia de aparición de FEO varía entre unas familias con MEN 2A y otras, en función de la mutación genética, y en algunas de ellas puede ser la manifestación más destacada. Clínicamente, pueden ser asintomáticos en hasta el 60% de los casos de MEN 2 y se detectan por medios bioquímicos o morfológicos⁵⁶ (Howe JR, 1993).

1.3.2.1 Diagnóstico del FEO

El diagnóstico no difiere de las formas esporádicas y se basa en la determinación de catecolaminas libres fraccionadas en orina de 24 horas (adrenalina, noradrenalina, dopamina, ácido vanilmandélico y metanefrinas) y pruebas de imagen para localización: TC, RMN y gammagrafía con MIBG-I131. Ocasionalmente se puede utilizar la determinación plasmática de catecolaminas que presentan mayor sensibilidad y especificidad⁹ (Eng C C. D., 1996).

Dado que el diagnóstico de la mayoría de los MEN es genético y los pacientes están asintomáticos, en general se recomienda el inicio de los test bioquímicos bianuales a partir de los 10 años de edad y anuales, a partir de los 20 años, siendo aconsejables pruebas de imagen repitiéndolas cada 5 años en el caso de que las catecolaminas sean normales¹³ (Brandi ML, 2001). En los últimos años se ha ido conociendo más acerca de la historia natural de esta enfermedad, revelando fases de mayor penetrancia por lo que el despistaje bioquímico se podría ajustar en función de este aspecto. Así, en función de la mutación de cada paciente, se ha podido observar la aparición de FEO a edades más o menos tempranas⁵⁷ (Andreas Machens, 2013). En base a estos últimos hallazgos, se recomienda:

- **Mutaciones de clase A de la ATA (American Thyroid Association)**
(Codones 768, 790, 791, 804, 891): Despistaje de feocromocitoma a partir de los 26 años de edad y continuar hasta los 70 años.
- **Mutaciones de clase B de la ATA** (Codones 609, 611, 618, 620, 630):
Despistaje de feocromocitoma a partir de los 16 años de edad, intensificar despistaje anualmente a partir de los 31 años hasta los 50 años.

- **Mutaciones de clase C de la ATA** (codón 634): Despistaje de feocromocitoma a partir de los 11 años de edad, intensificar despistaje anualmente a partir de los 31 años hasta los 40 años.
- **Mutaciones de clase D de la ATA** (codón 918): Despistaje de feocromocitoma a partir de los 11 años de edad, intensificar despistaje anualmente a partir de los 21 años hasta al menos los 40 años.

1.3.2.2 Tratamiento del FEO

Si se demuestra hipersecreción de catecolaminas y localización del tumor por técnicas de imagen se interviene quirúrgicamente. La controversia aparece en la técnica a utilizar debido a la historia natural del tumor, difuso y bilateral, pero que no afecta simultáneamente a ambas suprarrenales. Por ello, se plantea la posibilidad de realizar suprarrenalectomía bilateral¹³ (Brandi ML, 2001). En la actualidad estaría indicada la realización de adrenalectomía unilateral en pacientes con tumor unilateral comprobado con pruebas de imagen (TC y/o MIBG), minimizando así la morbimortalidad y evitando la insuficiencia suprarrenal derivada de la extirpación bilateral⁵⁸ (Rodríguez JM, 2008). El abordaje unilateral obliga a un seguimiento estricto del paciente para la detección precoz del posible FEO contralateral. Los defensores de este abordaje argumentan que a pesar de la multicentralidad del tumor, sólo el 50% de los pacientes con extirpación unilateral precisan una intervención contralateral a los 10 años. En nuestra experiencia, la aparición de tumor contralateral acontece en un 50% de los casos aproximadamente, siendo estos datos similares a los reportados en la literatura científica.

La vía de abordaje de la intervención debe individualizarse en cada paciente, de acuerdo con la enfermedad suprarrenal que presente (tipo, tamaño y localización), las características físicas del sujeto y la experiencia del cirujano. El abordaje más utilizado hasta hace unos años era mediante laparotomía o cirugía abierta, pero tras la introducción de la vía laparoscópica, se obtienen buenos resultados contando con claras ventajas en cuanto al dolor postoperatorio, rápida recuperación funcional y disminución de las complicaciones postquirúrgicas. El acto quirúrgico requiere una estricta monitorización de la tensión arterial, diuresis y presión venosa central. Las posibles crisis hipertensivas intraoperatorias se tratan de forma adecuada con la administración de nitroprusiato por vía intravenosa. Para que esto no ocurra, el paciente tiene que venir bien preparado preoperatoriamente mediante el empleo de alfa y betabloqueantes siempre y cuando existan antecedentes de HTA o crisis hipertensivas. El alfabloqueante de elección es la fenoxibenzamina en dosis que pueden oscilar entre 10 a 100 mg/día. En cuanto al bloqueo beta, se indica cuando el paciente presenta taquicardias, arritmias o antecedentes de angor.

1.3.3 Hiperparatiroidismo primario (HPT)

Presentan hiperparatiroidismo entre el 10 y el 20% de los pacientes con MEN 2A. Las glándulas paratiroides secretan hormona paratiroidea que tiene una función muy importante en la homeostasis del calcio¹³ (Brandi ML, 2001). El exceso de esta hormona en suero puede provocar hipercalcemia, con sus síntomas asociados, como formación de cálculos renales, osteopenia y alteraciones mentales. A diferencia de lo que sucede en el MEN 1, el HPT primario muy pocas veces es el primer problema manifestado por los pacientes con MEN 2A. El HPT del MEN 2A se caracteriza por hiperplasia multiglandular. Menos de 1 de cada 5 pacientes presentan un único

adenoma paratiroideo. No se observa hiperplasia paratiroidea en pacientes con CMT esporádico o con CMT en el seno de un síndrome MEN 2B. La hiperplasia paratiroidea en ausencia de HPT puede encontrarse ocasionalmente. En muchos pacientes con MEN 2A se observan glándulas paratiroideas agrandadas durante la cirugía del CMT haciendo una paratiroidectomía subtotal en el mismo acto quirúrgico.

1.3.3.1 Diagnóstico del HPT

Las manifestaciones clínicas y el diagnóstico bioquímico no difieren del HPT primario esporádico y se basará en la demostración de hipercalcemia con una inapropiadamente elevada concentración plasmática de PTH y ocasionalmente hipofosforemia. Pueden ser de utilidad la realización de técnicas de imagen como ecografía cervical, gammagrafía paratiroidea con Tc⁹⁹ sestamibi o TC cérvico-torácico.

En los últimos años se ha ido conociendo más acerca de la historia natural de esta enfermedad, revelando fases de mayor penetrancia, por lo que el despistaje bioquímico se podría ajustar en función de este aspecto. Así, en función de la mutación de cada paciente se ha podido observar la aparición de HPT a edades más o menos tempranas⁵⁷ (Andreas Machens, February 2013). En base a estos últimos hallazgos, se recomienda:

- **Mutaciones de clase A de la ATA (American Thyroid Association)**
(Codones 768, 790, 791, 804, 891): Despistaje de hiperparatiroidismo a partir de los 26 años de edad y continuar hasta los 70 años.
- **Mutaciones de clase B de la ATA** (Codones 609, 611, 618, 620, 630):
Despistaje de hiperparatiroidismo a partir de los 16 años de edad, intensificar despistaje anualmente a partir de los 31 años hasta los 50 años.

- **Mutaciones de clase C de la ATA** (codón 634): Despistaje de hiperparatiroidismo a partir de los 11 años de edad, intensificar despistaje anualmente a partir de los 31 años hasta los 40 años.
- **Mutaciones de clase D de la ATA** (codón 918): No es necesario el despistaje de hiperparatiroidismo en pacientes con mutaciones en codón 918, específicas de MEN 2B.

Una vez que se confirma el diagnóstico, el tratamiento es quirúrgico siendo las indicaciones similares a las del HPT esporádico¹³ (Brandi ML, 2001) (Ver Tabla 9).

1.3.3.2 Tratamiento del HPT

El manejo terapéutico del HPT por hiperplasia glandular se basa en la paratiroidectomía subtotal, dejando media paratiroides marcada en el área cervical. En caso de persistencia o recidiva del HPT, la localización de la glándula no extirpada, remanente o ectópica, se realizará por diferentes métodos, tanto no invasivos (ecografía, gammagrafía con Tc⁹⁹ sesta-mibi, TAC/RMN), como invasivos (cateterismo con determinación de gradiente de PTH). La causa más frecuente de persistencia de HPT es la resección inicial inadecuada, por no haber identificado al menos 4 paratiroides o por la presencia de una glándula ectópica en mediastino. Las recidivas se deben a la hiperplasia del remanente (in situ o en el brazo) o a la hiperplasia de una paratiroides supernumeraria/ ectópica. En caso de poderse realizar, se debe crio preservar tejido paratiroideo ante la eventual necesidad de implante para evitar el hipoparatiroidismo postquirúrgico¹³ (Brandi ML, 2001). En la siguiente tabla (Tabla 9) se enumeran los criterios para paratiroidectomía recogidos en el último consenso de

mayo del 2008⁵⁹ (Khan KA, 2008). Remarcar que en este nuevo consenso se deja de contemplar como criterio de paratiroidectomía la calciuria aumentada >400mg/24h.

Tabla 9. Criterios de paratiroidectomía (2008)

<i>Criterios de paratiroidectomía (2008)</i>
Calcio sérico +1,0 mg/dl sobre límite normal
Deterioro de la función renal: Aclaramiento de creatinina <60ml/min
Disminución de la densidad mineral ósea (T-score inferior a -2.5 DS)
Edad <50 años

1.3.4 Otras manifestaciones en MEN 2A:

Dentro del síndrome MEN 2A pueden aparecer asociados otros procesos clínicos como son el liquen cutáneo amiloidótico o la Enfermedad de Hirschprung de los que se habla más en detalle a continuación.

1.3.4.1 Lique n cutáneo Amiloidótico

El liquen cutáneo amiloidótico se presenta como una placa pápulo-escamosa, pruriginosa y pigmentada, localizada generalmente en región inter-escapular (dermatomas C4-D6) unilateral entre el reborde interno de la escápula y la línea vertebral (ver Imagen 5). El diagnóstico clínico se confirma con biopsia cutánea que demuestra un depósito de material amiloide en el límite dermo-epidérmico, acantosis e infiltrado linfocitario. Su importancia radica en que precede al CMT, pudiendo ser considerado como signo guía en pacientes no conocidos con MEN 2A. Clínicamente

puede producir prurito exacerbado por el calor o el estrés, siendo su tratamiento sintomático basado en corticoides tópicos o pomada de capsaicina¹³ (Brandi ML, 2001).



Imagen 5. Liquen cutáneo amiloidótico.

1.3.4.2 Enfermedad de Hirschprung

La enfermedad de Hirschprung, conocida también como megacolon agangliónico, se asocia, aunque con poca frecuencia, al MEN 2A (ver **Imagen 6**). Esta enfermedad se caracteriza por la ausencia de células ganglionares autonómicas en el plexo parasimpático del colon distal, y se manifiesta como estreñimiento grave o incluso obstrucción intestinal en periodo neonatal. Se asocia a mutaciones en los codones 609, 618, 620 del exón 10 y se debe a la inactivación de RET. Esta inactivación tiene una repercusión en la migración de las neuronas del plexo mioentérico desde la cresta neural¹³ (Brandi ML, 2001).



Imagen 6. Rx de megacolon.

1.4 Diagnóstico de MEN 2

Actualmente el diagnóstico del MEN 2 se realiza mayoritariamente mediante estudio genético de las familias afectas. En el resto de casos, se puede presentar como nódulo tiroideo, feocromocitoma, hiperparatiroidismo o hiperplasia de paratiroides, o por el fenotipo característico del MEN 2B¹³ (Brandi ML, 2001).

En la actualidad, es posible predecir el estado de portador del gen con el 100% de seguridad utilizando diversas técnicas de biología molecular. Así, se puede excluir prácticamente al 50% de los familiares (los no portadores de la alteración genética) de todo el seguimiento clínico.

Esta metodología de diagnóstico precoz ha hecho posible la cirugía profiláctica del CMT. La elección de la edad óptima para la realización de la tiroidectomía profiláctica varía en función de la mutación encontrada como ya se ha comentado con anterioridad atendiendo a los niveles de riesgo de mutaciones de RET (ver Tabla 7 e Imagen 4 - algoritmo de la Universidad de Halle).

En cuanto al rastreo de los otros dos tumores asociados al MEN 2 (FEO e HPT), deberá iniciarse tras el diagnóstico genético a partir de los 10 años de edad, con revisiones anuales y teniendo en cuenta las diferencias clínicas familiares según las alteraciones genéticas halladas, como ya se ha comentado con anterioridad. Se determinarán anualmente el nivel de catecolaminas y metanefrinas urinarias en orina de 24h, y el nivel plasmático de calcio, fósforo y de PTH. Las pruebas de imagen se realizarán cada 5 años siempre que no exista alteración bioquímica¹³ (Brandi ML, 2001).

A pesar de los grandes avances realizados, existen familias en las que no se ha encontrado la mutación causante del MEN 2A. En estos casos, se realizará un estudio anual desde los 5 años de edad, y además de lo previamente señalado, con la medición de calcitonina tras calcio-pentagastrina.

1.5 Proto-oncogén RET

Los síndromes MEN 2 se transmiten según un patrón autosómico dominante, con penetrancia casi completa y expresividad variable⁵² (Faggiano A R. V., 2011). El locus responsable de estos síndromes se localiza en la región pericentromérica del cromosoma 10, donde se halla el proto-oncogén RET⁶⁰ (Mathew CGP, 1987),⁶¹ (Simpson NE, 1989),⁶² (Lairmore TC, 1992). Tras este descubrimiento, se aislaron

mutaciones puntuales de RET en los pacientes MEN 2A, 2B y CMTF (exones 8, 10, 11, 13 y 16) y no en sus familiares sanos, por lo que se atribuyó a RET el papel patogénico de MEN 2⁶³ (Mulligan LM K. J., 1993), ⁶⁴ (Donis-Keller H, 1993).

El proto-oncogén RET consta de 21 exones y codifica una proteína en la que se distinguen tres partes principales: el dominio extracelular, donde se halla la región caderina-like, una región rica en cisteínas inmediatamente externa a la membrana, y el dominio tirosin quinasa intracelular²⁴ (ver Imagen 7). Recientemente, se ha reconocido que el ligando de RET es el factor neurotrópico de las células gliales (GDNF) y que para la normal activación de la tirosin quinasa se precisa la unión de éstos al factor GDNFR-alfa⁶⁵ (Treanor JJS, 1996), ⁶⁶ (Jing S, 1996).

Las mutaciones responsables de MEN 2A son múltiples y afectan en su mayoría a la región rica en cisteínas del dominio extracelular (exón 11, codón 634) ¹⁴ (Mulligan, 1994). La mutación responsable del 95% de los casos de MEN 2B se encuentra en el codón 918, en el seno del dominio tirosin quinasa⁶⁷ (Carlson KM, 1994). Existen otras mutaciones asociadas a MEN 2B menos frecuentes que ocurren en el codón 883 (exón 15)⁶⁸ (Menko, 2002).

La determinación de estas mutaciones puede llevarse a cabo con los análisis genéticos directos. Su aplicación en las familias MEN 2 proporciona el reconocimiento de los portadores de estas mutaciones y, por ello, permite el diagnóstico temprano, antes del desarrollo de la enfermedad⁶⁹ (Eng, 1996).

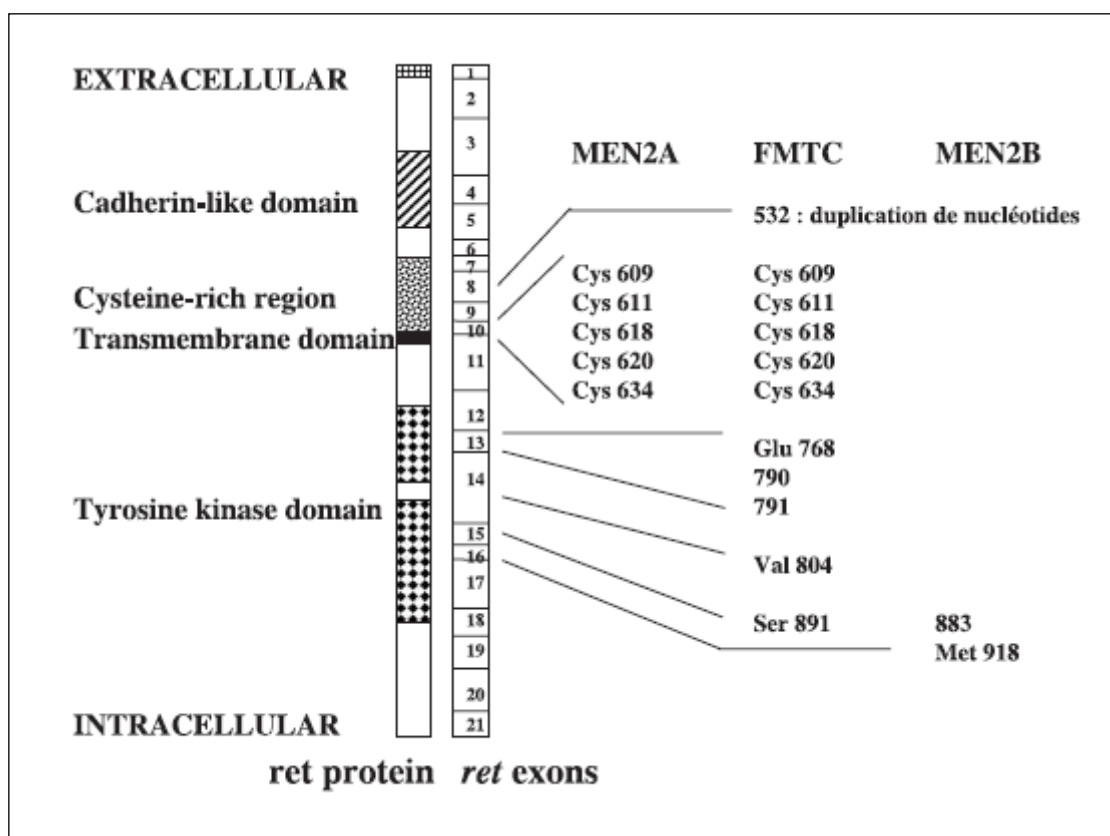


Imagen 7. Mutaciones de proto-oncogén RET asociadas a cáncer medular tiroideo hereditario. MEN 2A: neoplasia endocrina múltiple tipo 2A; FMTC: cáncer medular tiroideo familiar; MEN 2B: neoplasia endocrina múltiple tipo 2B. Tomada de Review Medullary thyroid carcinoma (2004). Sophie Leboulleux, et al. Clinical Endocrinology (2004) 61,299-310.

1.6 Cambio en el espectro de mutaciones RET en las últimas dos décadas

En el análisis reciente realizado por Friedhelm Raue y cols. se observó un cambio en el espectro de mutaciones detectadas en el proto-oncogén RET en pacientes con CMT hereditario, diagnosticados entre 1994 y 2006: Se objetivó un aumento del 10% al 39% de casos diagnosticados en familias con mutaciones en el exón13-15, las llamadas “mutaciones raras”¹ (Raue F, 2007) (Gráfico 1).

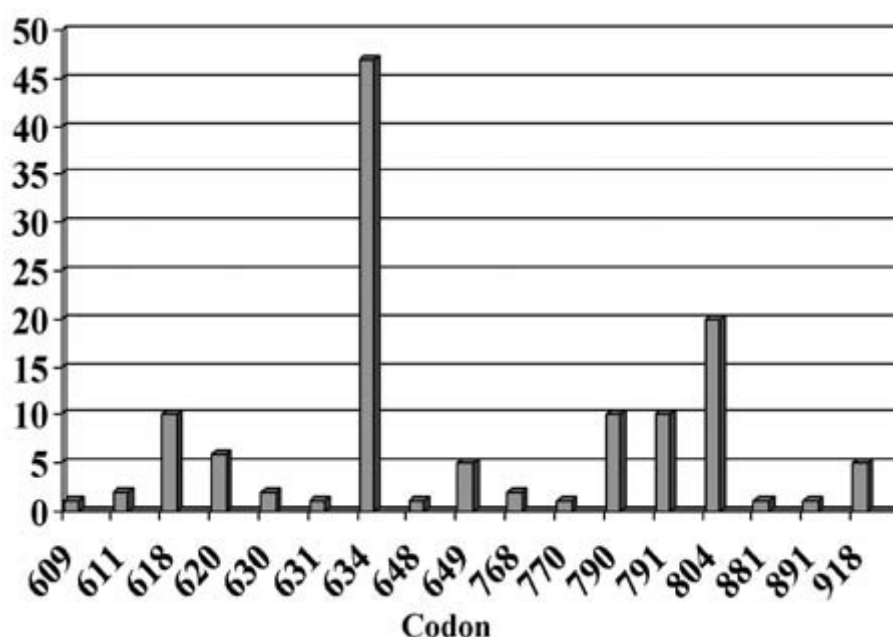


Gráfico 1. Distribución de las diferentes mutaciones de RET (130 familias) identificadas entre 2000 y 2008 (Laboratorio de Genética Molecular, Clínica de Endocrinología, Heidelberg).

Este cambio en la frecuencia de diagnóstico de mutaciones pasando de las familias con la mutación clásica de MEN 2A en el exón 11 codón 634 (antes el 85% de todas las mutaciones MEN 2A) a la denominadas mutaciones raras localizadas en codones 13, 14 y 15, también pueden tener impacto en el pronóstico global del CMT hereditario⁹ (Eng C., 1996). Las razones de este cambio en el espectro pueden atribuirse a la mejora en el diagnóstico, ya que las mutaciones RET se buscaron sistemáticamente en todos los pacientes diagnosticados con el CMT, no sólo familiar, sino también en los casos esporádicos.

Según cuál sea el codón mutado existirá una diferente manifestación clínica en relación con la agresividad del CMT, el tiempo de inicio del CMT y la presencia o ausencia de otros tumores endocrinos. Las recomendaciones sobre el cuándo realizar

una tiroidectomía profiláctica y el alcance de la cirugía se basan en un consenso publicado en 2001 (Consenso de Gubbio) en el que se establecen tres niveles de riesgo según la correlación genotipo-fenotipo. Esta clasificación se asemeja en gran medida a la publicada recientemente por la ATA (American Thyroid Association), pero en lugar de dividirlos en 4 niveles (A, B, C y D), las subdivide en 3 categorías o niveles de riesgo¹³ (Brandi ML, 2001) ³⁴ (Cote, 2003):

- **Categoría 1 o de muy alto riesgo (clase D de la ATA):** Esta categoría incluye los pacientes con MEN 2B. El diagnóstico clínico debe confirmarse con el análisis genético del proto-oncogén RET. La tiroidectomía total debe realizarse durante los primeros 6 meses de vida, incluso durante el primer mes.
- **Categoría 2 o de alto y moderado riesgo (clase C y B de la ATA):** Esta categoría incluye los casos con mutaciones en el codón 634 del gen RET (exón 11). La tiroidectomía total debería realizarse antes de los 5 años de vida. En pacientes con mutaciones en el exón 10, la edad de la cirugía depende de la mutación específica: a los 5 años de edad para mutaciones en codón 611, 618, 620, y posiblemente más tarde en los pacientes con mutación del codón 609.
- **Categoría 3 o de riesgo bajo (clase A de la ATA):** En familias con mutaciones en los exones 13,14 o 15, la afectación de las células parafoliculares suele emerger a edades más tardías, normalmente después de la segunda década de la vida. Hay alguna excepción, por lo que no se ha establecido un consenso a la hora de decidir la edad de la tiroidectomía. Algunos autores recomiendan la edad de los 5 años de vida, otros recomiendan los 10 años de vida, con un seguimiento anual de calcitonina

estimulada con pentagastrina a partir de los 5 años, y en el caso de que se eleve la calcitonina basal o estimulada, realizar entonces la tiroidectomía.

1.7 Correlación genotipo-fenotipo en Síndrome MEN 2

Existe una clara asociación entre las mutaciones específicas RET (genotipo), la edad de inicio de síntomas, la agresividad de CMT y la presencia o ausencia de otros tumores endocrinos (fenotipo), tales como FEO o HPT²¹ (Yip L, 2003)⁹ (Eng C., 1996). Así, existe una cierta superposición entre las mutaciones RET y los subtipos clínicos de MEN 2, donde el 85% de los pacientes con MEN 2A tienen mutado el codón 634 (exón 11, dominio rico en cisteína) y las mutaciones en los codones 609, 611, 618 y 620 suponen sólo un 10-15% de los casos.

El CMT en MEN 2A está presente casi en el 100% de los pacientes. Suele ser multifocal y bilateral con aparición precoz antes de los cinco años de vida. Como ya se ha comentado con anterioridad, las últimas guías clínicas de la American Thyroid Association (ATA) han dividido el riesgo de agresividad de CMT en función de la mutación presente²² (Richard T. Kloos, 2009):

- **Mutaciones clase A de la ATA** (Codones 768, 790, 791, 804, 891): Riesgo de agresividad de CMT bajo.
- **Mutaciones clase B de la ATA** (Codones 609, 611, 618, 620, 630): Riesgo de agresividad de CMT moderado.
- **Mutaciones clase C de la ATA** (codón 634): Riesgo de agresividad de CMT alto.

- **Mutaciones clase D de la ATA** (codón 918) (mutaciones específicas de MEN 2B): Riesgo de agresividad de CMT muy alto.

Los FEO se detectan en torno al 50% de los pacientes con mutaciones en el codón 634 y 918 y rara vez se observa en las mutaciones del exón 10 (codón 609, 611, 618, 620) o el exón 15 (codón 791, 804)⁷⁰ (Machens A, 2005) ⁷¹ (Quayle FJ, 2007) (Gráfico 2).

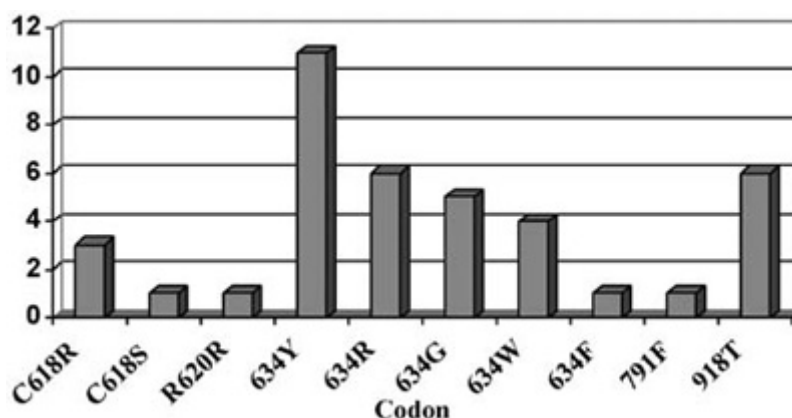


Gráfico 2. Feocromocitoma en MEN 2. Distribución de los pacientes con feocromocitoma en las diferentes mutaciones de RET en una serie con 130 familias (Clínica de Endocrinología, Heidelberg).

El HPT en MEN 2A está más comúnmente asociado con las mutaciones del codón 634, y en particular con el codón C634R- Cys634Arg- (Gráfico 3).

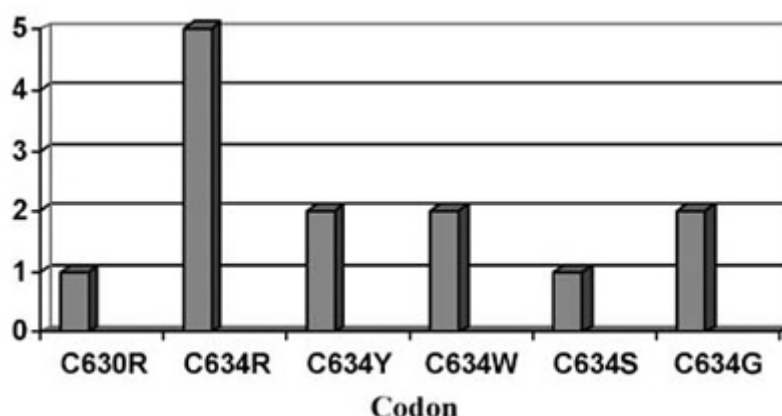


Gráfico 3. Hiperparatiroidismo primario (HPT) en MEN 2. Distribución de los pacientes con HPT según las diferentes mutaciones de RET en una serie de 130 familias (Clínica de endocrinología, Heidelberg).

La asociación entre el fenotipo de la enfermedad y la mutación RET puede tener importantes implicaciones para el manejo clínico de los pacientes MEN 2 y sus familiares. Dada la correlación genotipo-fenotipo existente, el médico puede utilizar el genotipo del paciente para decidir si tiene que intensificar la detección de FEO o HPT en los pacientes con mutaciones asociadas con un mayor riesgo de presentarlos.

Todos los casos de MEN 2A con enfermedad de Hirschspung tienen mutaciones en el exón 10 (codón 609, 611, 618, 620), mientras que los pacientes con liquen cutáneo amiloidótico se asocian con mutaciones en el codón 634.

Más del 95% de los pacientes MEN 2B tienen mutaciones en el codón 918 (exón 16, dominio tirosin quinasa) y, en raras ocasiones en el codón 883 del exón 15.

En CMTF, las mutaciones de línea germinal, se distribuyen por todo el gen RET, con una acumulación en el exón 13 (codón 768, 790, 791) y el exón 14 (codón 804, 844). Algunas de estas mutaciones también han sido identificadas en las familias

con MEN 2A porque el CMTF comparte un defecto genético común con MEN 2A, por lo que puede ser difícil distinguir a una familia que inicialmente parece ser FMTC de MEN 2A, ya que la manifestación de FEO y/o HPT se produce con el tiempo.

Hipótesis de trabajo

2 HIPÓTESIS DE TRABAJO

Bajo el acrónimo de MEN 2 se agrupan un conjunto de síndromes de herencia autosómica dominante, con alto grado de penetrancia y variable expresividad, en el que mutaciones en el proto-oncogén RET dan origen a tres fenotipos diferentes: CMTF, MEN 2A y MEN 2B.

La importancia de la detección temprana de alteraciones en el proto-oncogén RET reside en la posibilidad de identificar a individuos de riesgo de sufrir la enfermedad antes de la aparición de los primeros síntomas y signos, previniendo así el desarrollo del Cáncer Medular de Tiroides (CMT), altamente agresivo y para el cual no se dispone de tratamiento efectivo cuando se extiende fuera de la glándula. Además de la identificación de pacientes, el estudio molecular del RET en sus familiares, permite evitar los controles clínicos y bioquímicos en aquellos que no sean portadores de la mutación, concentrando el seguimiento en los portadores, en los que la tiroidectomía preventiva puede cambiar el curso de la enfermedad.

Dado que en la Región de Murcia existe una gran concentración de MEN 2A y menos de MEN 2B, es imprescindible conocer cuáles son las mutaciones genéticas de los pacientes ya diagnosticados de cara a hacer un pronóstico de la enfermedad. Como ya se ha visto anteriormente, hay mutaciones que tienen poca incidencia FEO y en otras su frecuencia es muy alta. Además, en el CMT, unas mutaciones expresan mayor agresividad y, por lo tanto, mayor gravedad que otras, siendo el paradigma de esta agresividad el MEN 2B.

También se sabe en la actualidad que el FEO no siempre tiene un comportamiento bilateral, y en este sentido es importante conocer qué mutaciones pueden expresar con mayor frecuencia la bilateralidad de la lesión.

Respecto al HPT, aun siendo su incidencia baja, es interesante conocer si el estudio genético nos puede adelantar qué pacientes van a presentar en su evolución de la enfermedad el HPT o por el contrario, no lo van a padecer.

Existen otras manifestaciones en el MEN 2 menos frecuentes como la enfermedad de Hirschprung o el liquen cutáneo amiloidótico. Éste último frecuentemente se diagnostica con anterioridad al CMT, siendo en muchas ocasiones el signo guía o de sospecha para el diagnóstico posterior del CMT.

También es importante reseñar que nuestros pacientes vienen de zonas actualmente bien tipificadas con una alta prevalencia de MEN 2, por lo que el estudio genético de concentraciones de mutaciones en determinadas zonas nos puede aclarar determinados aspectos epidemiológicos de la enfermedad. Pensamos que la alta prevalencia de MEN 2 en algunas zonas geográficas está producida por la concentración familiar y la falta de emigración de esas zonas. De hecho, cuando un miembro afecto se traslada a otras zonas como por ejemplo Barcelona o Sevilla, pone en marcha la expansión de la enfermedad en estas otras zonas.

Bajo el punto de vista clínico y terapéutico, pensamos que lo más importante es el diagnóstico precoz seguido del tratamiento quirúrgico realizado por expertos en este tema.

Para valorar todos estos aspectos, hemos establecido los objetivos que se enunciarán en el siguiente apartado.

Objetivos

3 OBJETIVOS

Los objetivos de este estudio son:

1. **Analizar epidemiológicamente** la presentación de esta enfermedad en la comunidad autónoma de la **Región de Murcia**.
2. Valorar la utilidad del **diagnóstico precoz** de esta enfermedad a través del estudio genético de todos los pacientes, estando éstos agrupados por familias.
3. Establecer si existe **correlación genotipo-fenotipo**.
4. Establecer los principales **marcadores clínicos y bioquímicos** de la enfermedad.
5. Establecer los principales **marcadores pronósticos** de la enfermedad.
6. Valorar la utilidad clínica de los cambios realizados evolutivamente en las **técnicas quirúrgicas**.
7. Valorar la importancia del **diagnóstico genético preimplantacional (DGP)** y el implante de embriones sanos con el fin de poder erradicar este tipo de enfermedades.

Pacientes y métodos

4 PACIENTES Y MÉTODOS

Este estudio consiste en realizar un **análisis descriptivo** de todas las familias MEN 2 conocidas hasta la fecha, existentes en la Región de Murcia y que siguen revisiones en la consulta monográfica de MEN de nuestro hospital. En total, son 25 familias MEN 2A no relacionadas entre sí y dos pacientes, no relacionados entre sí, que expresan fenotipo MEN 2B. En conjunto, son 137 individuos y todos ellos son portadores de alguna de las mutaciones del proto-oncogén RET.

Los datos se han recogido de forma **retrospectiva** mediante la búsqueda a través de informes anatomo-patológicos positivos para de Cáncer Medular de Tiroides o Hiperplasia de Células C, ya que en la literatura médica el 100% de los pacientes afectados de síndrome MEN 2 desarrollan una de estas dos patologías incluso en edades tempranas de la vida. Los pacientes no intervenidos en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y que se comenzaron a revisar tras su diagnóstico, se han conseguido recoger separando sus historias clínicas en la consulta monográfica de MEN de nuestro hospital.

La recogida de datos está comprendida entre el año 1979 a 2012.

4.1 Criterios clínicos de inclusión

La definición de MEN 2 implica el diagnóstico de al menos dos tumores relacionados con el síndrome (CMT, FEO, HPT) en un sujeto. Para completar el **diagnóstico de familia MEN 2** se exige que, además de un sujeto con dos neoplasias, exista otro miembro de la familia de primer grado que manifieste al menos

uno de ellos. La exigencia de estos criterios se debe a la posibilidad de aparición de tumores esporádicos de CMT.

Siguiendo los criterios indicados en “*Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and MEN type 2*”¹³ (Brandi ML, 2001), se realiza el **despistaje genético** a los sujetos que cumplían los siguientes criterios:

- Cualquier sujeto que cumpla la definición de MEN 2
- Paciente de cualquier edad con dos o más tumores asociados a MEN 2.
- Paciente de cualquier edad con CMT.
- Paciente de cualquier edad con FEO.

Una vez diagnosticado el caso índice (primer paciente), se procede al estudio genético del mismo y se realiza el cribado genético de sus familiares.

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes con estudio genético positivo.

4.2 Estudio genético

El estudio genético se realiza, tras la obtención del consentimiento informado del probando y sus familiares, a partir de ADN genómico obtenido a partir de una muestra de sangre periférica. Este ADN se considera representativo de la línea germinal del probando.

El método aplicado consiste en la amplificación de los exones 10, 11 y 16 por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En 8 familias MEN 2A y en el primer caso MEN 2B, los estudios se desarrollaron en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo (Barcelona), y en 6 familias MEN 2A los análisis

se llevaron a cabo en el Instituto de Bioquímica Clínica de Espinardo (Murcia). El diseño inicial se basó en el cribado de mutaciones en los exones donde éstas son más frecuentes (10 y 11 para MEN 2A) y posterior confirmación con análisis de restricción. En el primer centro, la técnica de cribado fue SSCP (*single-strand conformation polymorphism*) y en el segundo DGGE (*denaturing gradient gel electrophoresis*). Dado que la enzima Cfo-I puede detectar varias mutaciones en el exón 11, se practicó secuenciación de ADN para caracterizar la mutación específica en la familia MEN 2A en la que esta endonucleasa detectó la variante genética.

En la actualidad, en el departamento de Genética Médica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), se está haciendo secuenciación directa bidireccional de fragmentos amplificados por PCR de los exones 8, 10, 11, 13, 14, 15 y 16, lo que cubriría más del 95% de los casos de MEN 2A y 2B con mutación en el proto-oncogén RET.

4.3 Estudio clínico (ver anexo 2)

En el estudio clínico se han valorado, tal y como se ven en el **ANEXO 2**, una serie de variables que, de forma resumida, se describen a continuación. Estos datos han sido recogidos de las historias clínicas de los pacientes de una forma similar y sistemática para cada uno de ellos.

4.3.1 Datos generales de diagnóstico de MEN 2:

- o **MEN:** 2A o 2B
- o **Familia:** los pacientes introducidos se agrupan por familias y a cada familia se le asigna un número.

- o **Sexo:** hombre o mujer
- o **Ciudad de procedencia**
- o **Caso índice o cribado:** si es el probando o es cribado genético. Es decir, una vez diagnosticado un caso índice (o probando), se le hace el estudio genético, y a través del árbol genealógico se estudia al resto de la familia mediante cribado genético.
- o **Motivo de consulta del caso índice:** Indica el motivo por el que consultó el primer paciente de cada familia. Nódulo tiroideo, feocromocitoma, hiperparatiroidismo, estudio adenopatía, fenotipo característico, necropsia, cirugía por otros diagnósticos u otros.
- o **Mutación genética de cada caso**
- o **Nº de exón**

4.3.2 Estudio clínico por patologías:

- o **CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES**
 - **Edad al diagnóstico:** valor numérico (años).
 - **Forma de diagnóstico:** Incluye estudio genético, nódulo tiroideo con elevación de calcitonina, o ambos.
 - **Marcadores bioquímicos al diagnóstico:** Se incluyen valores numéricos de calcitonina basal y post-estímulo y CEA.
 - **Clasificación TNM y estadiaje al diagnóstico (VER ANEXO 1 y 3):** Valor numérico
 - **Técnica quirúrgica realizada:** Tiroidectomía total con o sin vaciamiento ganglionar central, yugular o ambos. También se especifica si la tiroidectomía se ha realizado de forma

profiláctica, entendiéndose como tal, a la tiroidectomía con o sin vaciamiento ganglionar central realizada en pacientes con estudio genético positivo y calcitonina basal normal.

- **Anatomía patológica de la pieza quirúrgica:**
 - **Diagnóstico histológico de la pieza:** Hiperplasia Células C, CMT focal o CMT multifocal unilateral o bilateral, existencia de carcinoma papilar asociado.
 - **Tamaño del nódulo mayor (mm)**
 - **Estudio de cadena ganglionar:** si existe infiltración ganglionar o no y localización de la misma.
- **Otros tratamientos:** Si se ha administrado radioterapia o I131 tras cirugía, o bien si en el transcurso de la enfermedad se ha empleado tratamiento con análogos de somatostatina.
- **Recidiva/Remisión Parcial:** Se entiende como **Recidiva** a la nueva elevación de marcadores BQ y/o positividad en técnicas de imagen pasados 6 meses de la cirugía. En caso de existir recidiva se incluirá tiempo de aparición de la misma tras la última intervención, método diagnóstico y tratamiento posterior llevado a cabo. Se entiende como **Remisión Parcial** a niveles de calcitonina por encima de lo normal, pero estables en el tiempo, con o sin tratamiento médico, sin que exista evidencia macroscópica de enfermedad tumoral.

o **FEOCROMOCITOMA**

- **Edad al diagnóstico:** valor numérico (años).
- **Primera alteración bioquímica detectada:** dentro de las catecolaminas, cuál es la primera en ascender (adrenalina, noradrenalina, metanefrinas, normetanefrinas, ácido vanil mandélico o dopamina)
- **Forma de presentación clínica:** se incluye clínica de HTA mantenida sin crisis de HTA; HTA mantenida con crisis de HTA; únicamente crisis de HTA o presentación asintomática (con diagnóstico casual por técnica de imagen –incidentaloma-). También se recogen otras variables como Diabetes Mellitus asociada.
- **Técnicas de imagen:** se incluye el TAC abdominal y la gammagrafía con meta-yodo-bencil-guanidina.
- **Tratamiento quirúrgico realizado:** suprarrenalectomía unilateral o bilateral.
- **Tipo de acceso quirúrgico:** es decir, si se ha realizado cirugía abierta o laparoscópica.
- **Anatomía patológica de la pieza quirúrgica:** se incluye,
 - **Descripción anatomo-patológica**
 - **Tamaño del feocromocitoma** (en caso de existir dos se determina el tamaño de ambos)
- **Recidiva:** En caso de recidiva se especifica la causa de la misma, bien sea por aparición de nuevo feocromocitoma en el lado contralateral, por recidiva en el mismo lado o por aparición

de un paraganglioma. También se recoge el tiempo de aparición del nuevo feocromocitoma con respecto al primero.

o **HIPERPARATIROIDISMO**

- **Edad al diagnóstico:** valor numérico (años).
- **Clínica relacionada con hipercalcemia:** Dolores óseos, nefrolitiasis, fatiga, mialgias, déficit cognitivo.
- **Modo de diagnóstico:** es decir, si el diagnóstico se hizo mediante alteración de parámetros clínico-analíticos o se objetivó como hallazgo casual durante intervención quirúrgica cervical.
- **Técnicas de imagen realizadas:** Gammagrafía sestamibi con Tc⁹⁹, ecografía, TC o RMN.
- **Tipo de cirugía y respuesta al tratamiento:** Se analizan cuántas paratiroides se han extirpado y si se ha realizado autotransplante en brazo o esternocleidomastoideo.
- **Anatomía patológica de la pieza quirúrgica:**
 - **Descripción anatomo-patológica** de las paratiroides extirpadas.
- **Recidiva:** En caso de recidiva se especifica el tiempo transcurrido tras última intervención.

o **OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

- Se incluyen las distintas manifestaciones más frecuentes relacionadas con el MEN 2:
 - Liquen cutáneo amiloidótico y Enfermedad de Hirshprung propias del MEN 2A
 - Hábito marfanoide y ganglioneuromatosis intestinal propias del MEN 2B

4.4 Estudio estadístico

Se ha realizado un estudio descriptivo en el que las variables cuantitativas se describen como media $\pm$ desviación típica. Las variables cualitativas se resumen como frecuencias y porcentajes, tanto para el total de la muestra, como separadas por patologías.

Para los contrastes de hipótesis se ha usado el test de la Ji-cuadrado cuando comparábamos variables cualitativas con un análisis de residuos tipificados corregidos para estudiar la dirección de la asociación.

En el caso de variables continuas se ha usado el test de ANOVA con el test de Tukey a posteriori y en el caso de comparar únicamente dos factores se ha usado el test de la T-Student.

Todos los resultados se han considerado significativos para un nivel $\alpha < 0.05$.

El análisis estadístico se ha llevado a cabo con el software SPSS v.18.0

Resultados

5 RESULTADOS

Se han estudiado **135 pacientes** de los cuales el 55.6% son varones (n=75) y el 44.4% mujeres (n=60). De ellos, 18 individuos fueron los casos índice (o iniciales) y los 117 restantes se diagnosticaron tras despistaje genético por familias. En total existen **25 familias MEN 2A**. No están recogidos en la base de datos los dos casos de **MEN 2B** diagnosticados en nuestra Región de los cuales se habla en el apartado número 7 de esta sección. Por lo tanto, todos los pacientes de los que hablemos a continuación son casos MEN 2A.

La **prevalencia** estimada en nuestra Región es de **9 casos por 100.000 habitantes**. Prevalencia elevada si se compara con la población general que es de alrededor de 2.5 casos por 100.000 habitantes.

En los datos publicados del Registro Español de Neoplasia Endocrina Múltiple (REGMEN) de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) a fecha de mayo de 2012 (*Endocrinología y Nutrición 2012; 59:1-22*) (ver Gráfico 4) se observa que el mayor porcentaje de pacientes MEN 2A registrados hasta el momento proceden de la Región de Murcia, lo que indica que sea, con gran probabilidad, la zona con mayor prevalencia a nivel nacional.

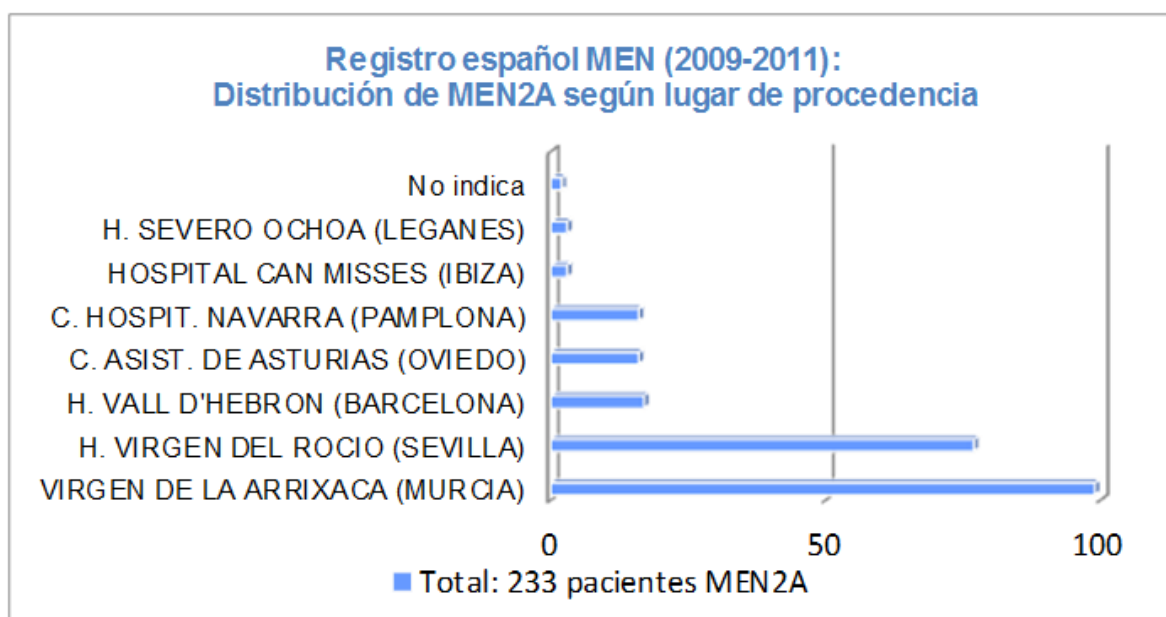


Gráfico 4. Registro Nacional MEN. Distribución de MEN 2A según lugar de procedencia

1. Distribución de pacientes según lugar de procedencia.

Como se observa en la siguiente tabla e imagen (Tabla 10-Gráfico 5), en la Región de Murcia se evidencia una alta prevalencia de MEN 2A en la zona del altiplano; concretamente Yecla es la que presenta mayor prevalencia, con un 26,7% de los casos y en segundo lugar Jumilla, con un 15,6%. También se evidencian, en proporción no despreciable, casos que no pertenecen a la Región pero que están siendo seguidos en nuestra Unidad de Neoplasia Endocrina Múltiple desde hace muchos años.

Tabla 10. Distribución de pacientes según lugar de procedencia

Localización	Casos (n)	Porcentaje (%)
Yecla	36	26,7
Jumilla	21	15,6
Alhama	10	7,4
Hellín	9	6,7
Beniel	7	5,2
Cartagena	7	5,2
Lorquí	7	5,2
Alguazas	6	4,4
Murcia	6	4,4
Torres de Cotillas	6	4,4
Elche	5	3,7
Molina	3	2,2
No indicado	2	1,5
Llano de Brujas	2	1,5
Alberca	1	0,7
Alcantarilla	1	0,7
Alquerías	1	0,7
El Raal	1	0,7
Guadalupe	1	0,7
Orihuela	1	0,7
Puente Tocinos	1	0,7
San José	1	0,7
Total	135	100

A continuación se presenta un plano de la Región de Murcia (Gráfico 5) en el que se localizan los puntos de mayor prevalencia de MEN 2A.

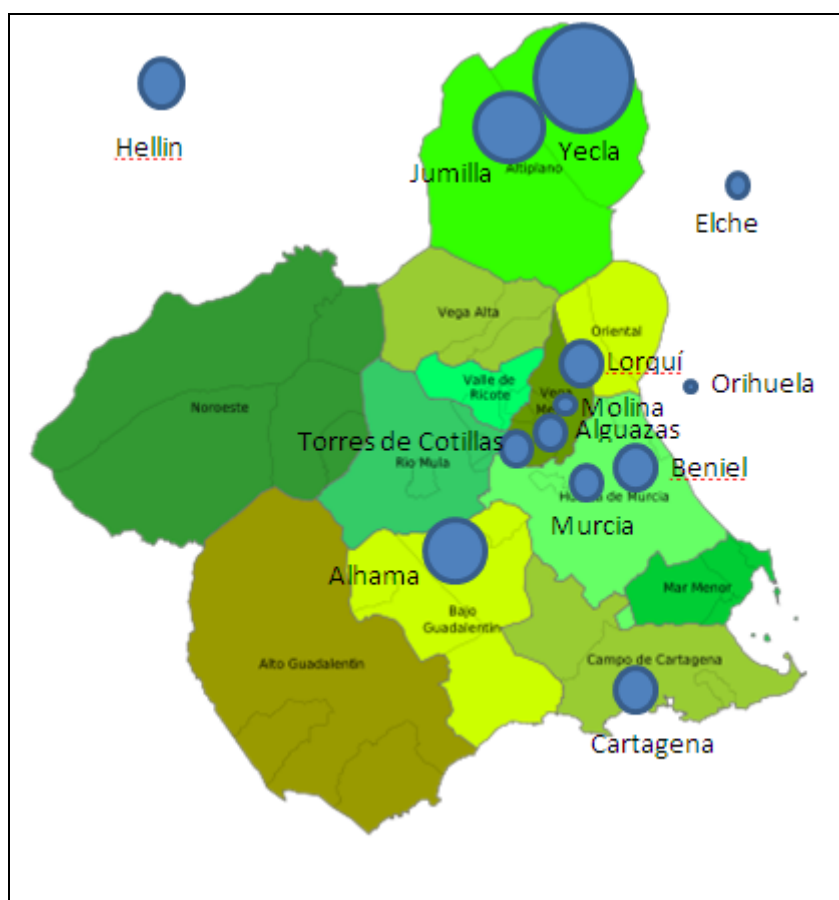


Gráfico 5. Distribución de pacientes según lugar de procedencia

2. Motivo de consulta de los casos índice

Tabla 11. Motivos de consulta de los casos índice

Casos Índice	Casos (n)	Porcentaje (%)
Nódulo tiroideo	13	72,2
Feocromocitoma	5	27,8
Total	18	100

En la Tabla 11, de los 18 casos iniciales, el 72.2% de ellos se diagnosticaron tras estudio de nódulo tiroideo y el 27.8% tras diagnóstico de feocromocitoma. Según los datos recogidos, en nuestro hospital no se diagnosticó ningún caso índice tras estudio de adenopatías en cirugía de tiroides o paratiroides.

Sí que cabe destacar que **el primer caso índice de MEN 2A diagnosticado en nuestro hospital** fue resultado de diagnóstico **necrópsico**, caso que no está recogido en el sistema por no haber tenido acceso a la historia antigua. A continuación se muestran las imágenes correspondientes al feocromocitoma bilateral (Imagen 8) y al cáncer medular bilateral de dicho paciente (Imagen 9).

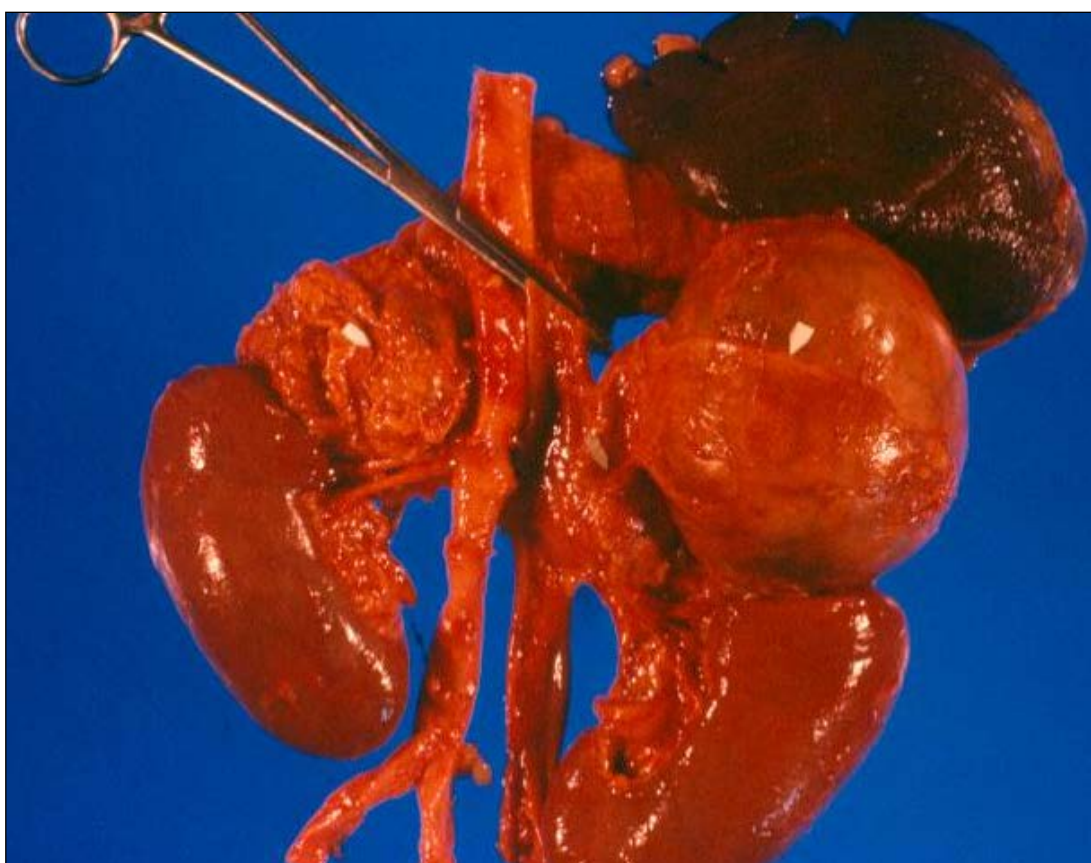


Imagen 8. Imagen macroscópica de feocromocitoma bilateral diagnosticado en necropsia del primer caso MEN 2A diagnosticado en el H. Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

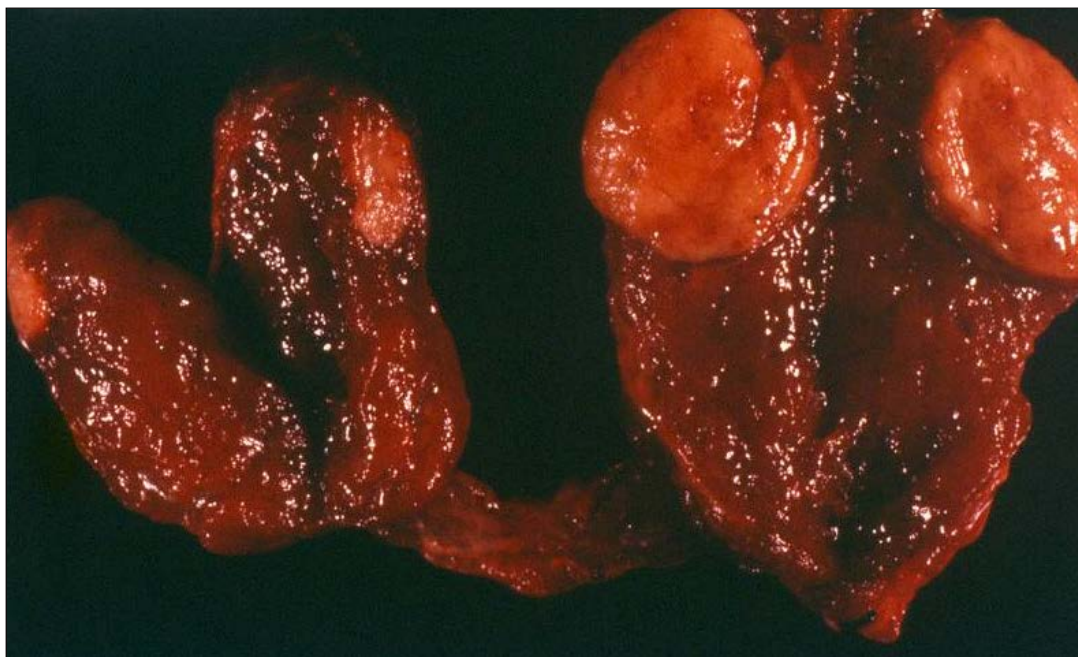


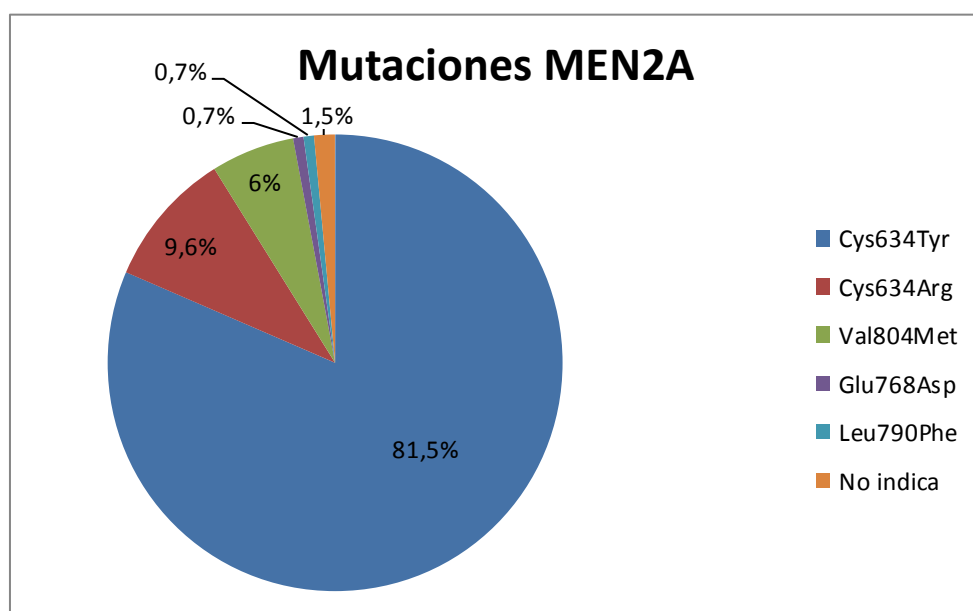
Imagen 9. Imagen macroscópica de CMT bilateral diagnosticado en necropsia del primer caso MEN 2A diagnosticado en el H. Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

3. Mutaciones genéticas

Como se observa en la tabla de frecuencias (Tabla 12) y el gráfico siguiente (Gráfico 6), la mutación más frecuentemente encontrada de MEN 2A fue la Cys634Tyr en un 81,5% de los casos (n=110). Le siguen en un porcentaje menor, la Cys634Arg en el 9,6% (n=13), Val804Met en 6% (n=8) y Glu768Asp en 0,7% (n=1) y Leu790Phe en 0,7% (n=1). Existen dos casos en los que no se ha conseguido saber su mutación debido a que provienen de otros hospitales, y corresponden al apartado de “no indica” de la tabla. Estos casos van a volver a estudiarse genéticamente en nuestro hospital para clarificar la mutación concreta.

Tabla 12. Mutaciones genéticas MEN 2A

Mutación	Frecuencia	Porcentaje
Cys634Tyr (exón 11)	110	81,5
Cys634Arg (exón 11)	13	9,6
Val804Met (exón 14)	8	6
Glu768Asp (exón 13)	1	0,7
Leu790Phe (exón 13)	1	0,7
No indica	2	1,5
Total	135	100

**Gráfico 6.** Mutaciones MEN 2A

4. PATOLOGÍA TIROIDEA.

4.1. Relación de mutación con CMT e hiperplasia de Células C

Tabla 13. Relación de mutación con CMT e Hiperplasia de células C

Mutación	Casos de CMT* (n)	Casos de H cél C* (n)
Cys634Tyr	87	23
Cys634Arg	12	1
Val804Met	1	7
Glu768Asp	1	0
Leu790Phe	1	0
Total	102	31

*CMT: Cáncer Medular de Tiroides/ H cél C: Hiperplasia de células C

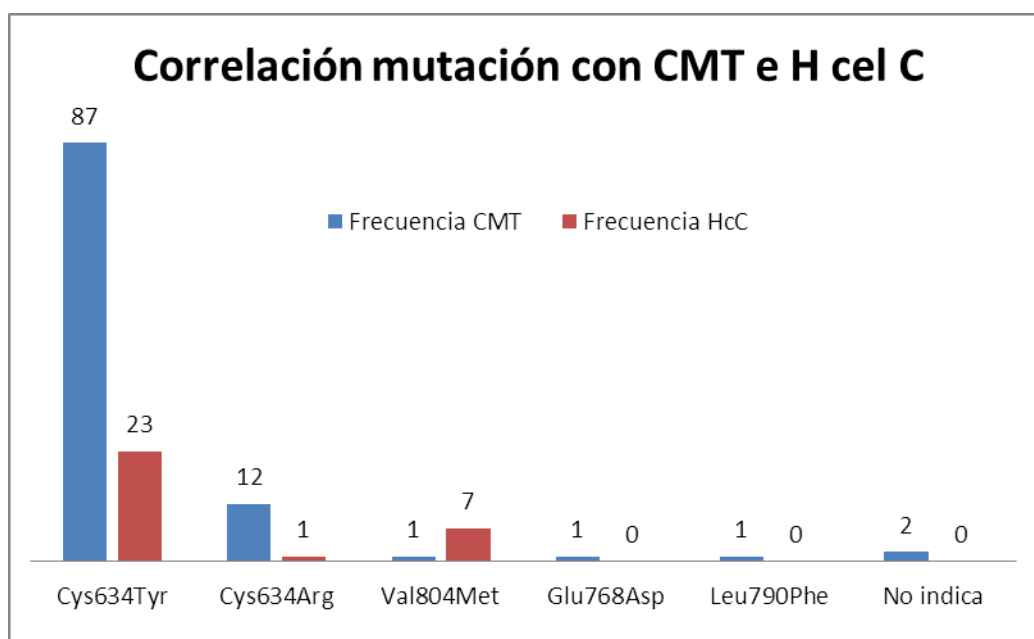


Gráfico 7. Relación mutación con CMT e hiperplasia de células C

En esta tabla de frecuencias (Tabla 13) y su correspondiente gráfico (Gráfico 7) se evidencia la prevalencia en nuestra serie de la mutación Cys634Tyr, habiendo

diagnosticado CMT en 87 de los casos e hiperplasia de células C en 23 casos. A continuación, le sigue la mutación Cys634Arg con una frecuencia de CMT de 12 casos y de hiperplasia de células C de 1. Cabe destacar también la poca incidencia de CMT en los casos de la mutación Val804Met (1 caso), encontrando en el resto de los casos con esta mutación presencia pre-tumoral de hiperplasia (7 casos).

4.2. Relación de mutación con edad al diagnóstico de CMT e hiperplasia de células C.

4.2.1. Relación mutación y edad de CMT

La edad media de CMT en nuestra serie de casos es de **39±17 años**.

Como se observa en la Tabla 14 y el Gráfico 8, la aparición de CMT ocurre de una forma más precoz en los pacientes con la mutación Cys634Arg, con una media de edad de $17,38 \pm 12,73$, frente a la edad media de aparición de Cys634Tyr de $30,20 \pm 15,33$, por lo tanto, en este estudio, se podría considerar una mutación más agresiva que la Cys634Tyr. No es posible hacer comparaciones con el resto de mutaciones por la baja incidencia de las mismas.

Tabla 14. Correlación mutación y edad al diagnóstico de CMT

Mutación	EDAD AL DIAGNOSTICO CMT	
	Media	Desviación típica
Cys634Arg	17,38	$\pm 12,738$
Cys634Tyr	30,2	$\pm 15,337$
Glu768Asp	64	CU*
Leu790Phe	37	CU*
Val804Met	48	CU*

*CU: caso único

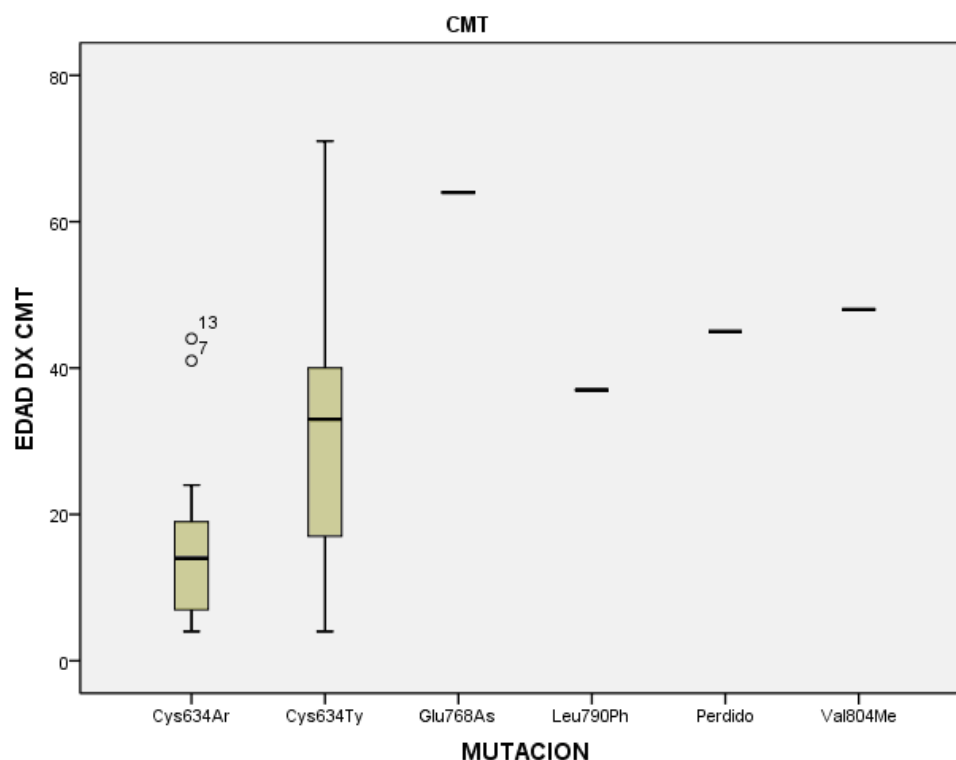


Gráfico 8. Relación mutación y edad al diagnóstico de CMT

4.2.2. Relación mutación y edad de hiperplasia de células C.

Tabla 15. Relación mutación y edad al diagnóstico de hiperplasia de células C.

Mutación	EDAD AL DIAGNOSTICO	
	Hiperplasia Células C	
	Media	Desviación típica
Cys634Arg	5	CU
Cys634Tyr	7,74	± 2,95
Glu768Asp	NC	
Leu790Phe	NC	
Val804Met	19,57	± 14,98

*NC: Ningún caso *CU: Caso único

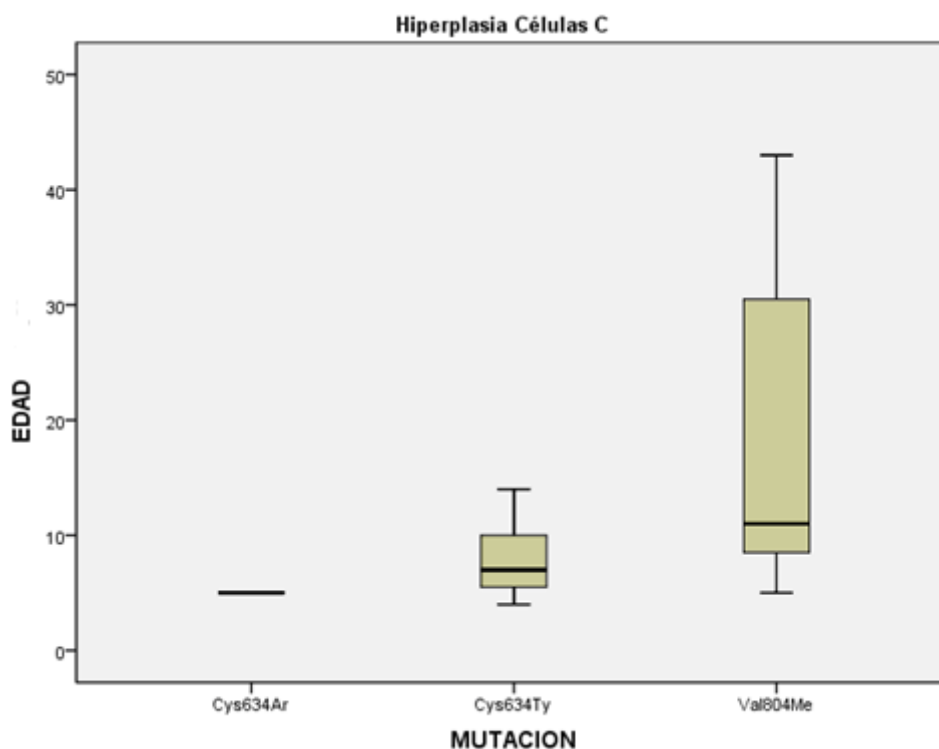


Gráfico 9. Relación mutación y edad al diagnóstico de hiperplasia de células C.

Como se observa en la Tabla 15 y el Gráfico 9, la edad media de diagnóstico de hiperplasias de células C en pacientes que tienen la mutación Cys634Arg fue de 5 años, los que tienen la mutación Cys634Tyr fue de 7,74 $\pm$ 2,95 y la de la mutación Val804Met fue de 19,57 $\pm$ 14,98. Por ello, podemos concluir que Val804Met es una mutación menos agresiva que la Cys634Arg ya que hemos podido comprobar que con ésta última a esas edades ya aparecían casos de CMT (ver Tabla 14 y Gráfico 8 del apartado 4.2.1).

4.3. Forma de diagnóstico de patología tiroidea:**4.3.1. Forma de diagnóstico general (tanto CMT como Hiperplasia de Cél. C)**

Como se observa en la Tabla 16, de los 135 pacientes, el 27.4% se diagnosticó mediante despistaje genético, es decir, aquellos familiares de los casos índices en los que se evidenció la misma mutación. El 16.3% se diagnosticó por nódulo tiroideo y elevación de calcitonina y el 47,4% además de despistaje genético positivo, ya presentaban un nódulo tiroideo asociado a elevación de calcitonina. En un 8.9% de los pacientes no se encontraron datos sobre la forma del diagnóstico en la historia clínica; la causa es que se diagnosticaron en otras provincias u hospitales de la Región.

Tabla 16. Forma de diagnóstico general en patología tiroidea

Forma de diagnóstico	Casos (n)	Porcentaje (%)
Genético	37	27,4
Nódulo + elevación de calcitonina	22	16,3
Ambos	64	47,4
Sin datos	12	8,9
Total	135	100

4.3.2. Forma de diagnóstico separado por subgrupos (CMT e Hiperplasia de Células C)

Tabla 17. Forma de diagnóstico de patología tiroidea separada por subgrupos

AP	FORMA DE DIAGNOSTICO			Total
	Genético	Nódulo + elevación de CT	Ambos	
CMT	14 (14,1%)	20 (21,7%)	59 (64,1%)	92 (100%)
Hiperplasia Cs C	23 (76,7%)	2 (6,7%)	5 (16,7%)	30 (100%)
Total	37	22	64	123

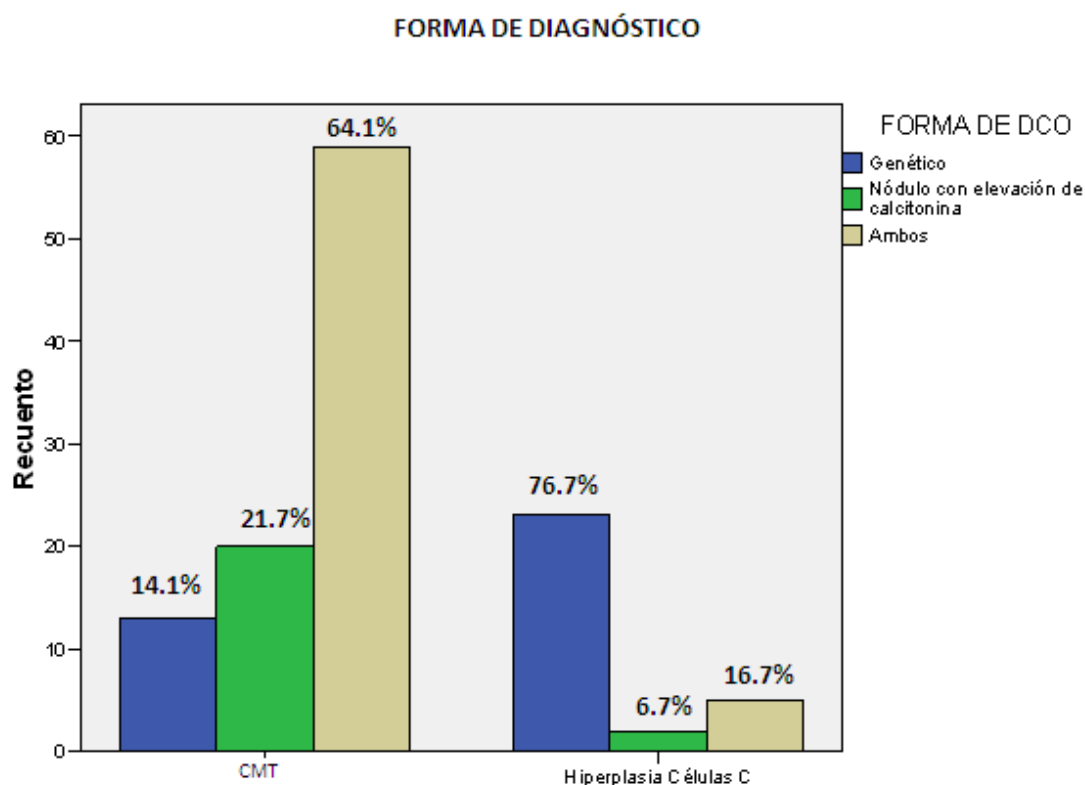


Gráfico 10. Forma de diagnóstico de patología tiroidea separada por subgrupos

En la Tabla 17 y Gráfico 10 se observa que:

En los casos de CMT, el 21,7% se diagnosticó por nódulo tiroideo asociado a elevación de calcitonina, un 14,1% por despistaje genético y la mayor parte (un 64,1%) por presentar alteración morfológica y bioquímica tras despistaje genético.

En los casos de hiperplasia de células C, el 76,7% se diagnosticó mediante despistaje genético. El 6,7% por nódulo, y el 16,7% por ambos (genético y morfológico).

Esto demuestra que gracias al despistaje genético a edades tempranas se pueden diagnosticar estadios pre tumorales en alto porcentaje, como así se demuestra en nuestra serie.

4.4. Valores medios pre quirúrgicos de calcitoninas y CEA relacionadas con el tamaño de nódulo mayor (mm)

Tabla 18. Relación entre calcitonina, CEA y tamaño nódulo mayor

Variable	Tamaño nódulo mayor (mm)		Significación Estadística
	≤20 (n=76)	>20 (n=17)	
CALCITONINA BASAL	495±1.609	4.798±4.994	0,0001
CALCITONINA ESTIMULADA	3.104±9.490	22.970±2.585	0,002
CEA	10,84±17	40,5±27	0,0001

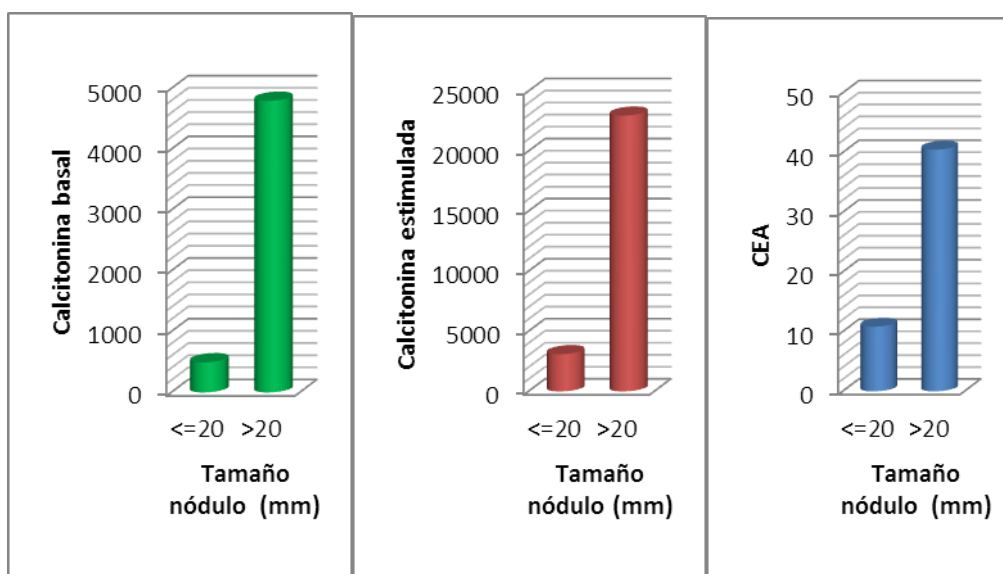


Gráfico 11. Relación entre calcitonina, CEA y tamaño nódulo mayor

Como se observa en la tabla y los gráficos previos (Tabla 18 y Gráfico 11) existe una relación directa estadísticamente significativa entre las medias de calcitonina y CEA detectadas preoperatoriamente y el tamaño nodular, es decir, conforme aumenta el tamaño nodular, aumentan los niveles de calcitonina y CEA. A través del *coeficiente de Pearson*, se obtiene una **asociación de 0,571 para la variable de calcitonina basal**, de **0,669 para la variable de calcitonina estimulada** y de **0,392 para la variable CEA** (cuanto más se acerque a 1 más fuerte es la asociación).

4.5. Valores medios pre quirúrgicos de calcitoninas y CEA relacionadas con el estadio tumoral

Tabla 19. Relación entre calcitonina, CEA y estadio tumoral

Variable	ESTADIO TUMORAL					
	0	1	2	3	4	Significación estadística
CALCITONINA BASAL	27,71±25	484,85±1709	880,88±1528	3819,8±2927	14400	0,0001
CALCITONINA ESTIMULADA	98,61±84	1671,87±6278	7662±14690	43890	.	0,0001
CEA	1,40±0,9	11,56±25	38,53±18	47,82±14	85	0,002

En la tabla (Tabla 19) se evidencia que los niveles de calcitonina y CEA son mayores conforme aumenta el estadio tumoral. Esta asociación es estadísticamente significativa.

4.6. Tratamiento quirúrgico

Tabla 20. Tipo de tratamiento

Tratamiento	Casos (n)	Porcentaje (%)
Tiroidectomía Total (TT)	46	34,5
TT+VGC*	35	25,5
TT+VGC+VG BILATERAL*	49	36,3
Sin datos	5	3,7
Total	135	100

*VGC: Vaciamiento ganglionar central, VG BILATERAL: Vaciamiento ganglionar bilateral

El tratamiento quirúrgico del CMT depende del grado de extensión tumoral en el momento del diagnóstico. En nuestra serie (Tabla 20) se realizaron 46 tiroidectomías totales (34,5%) de las cuales 37 fueron profilácticas a edades tempranas de la vida. En 35 pacientes se realizó tiroidectomía total asociada a vaciamiento ganglionar central (25,5%) y en 49 pacientes (36,3% de los casos) se amplió cirugía con vaciamiento ganglionar lateral (unilateral o bilateral).

La técnica más utilizada en el CMT es la **tiroidectomía total asociado a vaciamiento ganglionar central y bilateral** (sobre todo en los últimos años).

4.7. Relación entre tipos de tratamientos y año de cirugía (agrupado por décadas)

Como se observa en la Tabla 21 y el Gráfico 12, antes de los años 90 se realizaban, en su mayoría, tiroidectomías totales sin vaciamiento ganglionar (73,3% del total). En la década de los 90, comenzaron a realizarse cirugías más extensas, completando la tiroidectomía con vaciamientos centrales en el 38,5% de los casos. A partir del 2000, se observa un aumento en el porcentaje de tiroidectomías asociadas a vaciamiento central y bilateral (52%), quizás por evidenciar una mayor afectación loco regional pre-cirugía gracias a la mejora de las técnicas de imagen.

Tabla 21. Relación entre tipos de tratamientos y año de cirugía

Años (Décadas)	Tipos de tratamiento quirúrgico			Total
	TT	TT+VGC	TT+VG Bilateral	
<= 1990	11 (73,30%)	4 (26,7%)	0 (0%)	15 (100%)
1991 - 2000	17 (26,2%)	25 (38,5%)	23 (35,4%)	65 (100%)
2001+	18 (36%)	6 (12%)	26 (52%)	50 (100%)

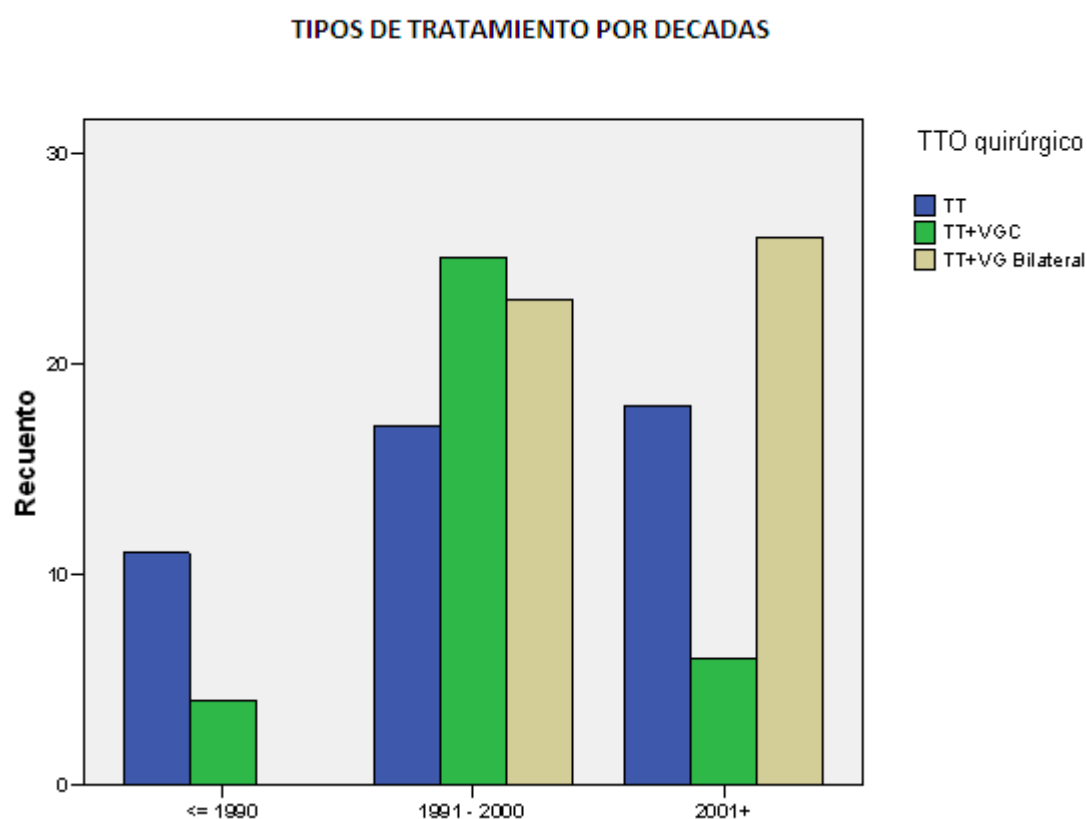


Gráfico 12. Tipo de tratamiento por décadas

4.8. Tiroidectomía profiláctica a edades tempranas de la vida

Tabla 22. Edad media de tiroidectomías

TRATAMIENTO	Casos (n)	Edad media de cirugía	Desviación típica
TT no profilácticas	98	31,59	± 14,817
Tiroidectomía profiláctica	37	7,93	± 4,196

Como se observa en la Tabla 22, la edad media de realización de tiroidectomías profilácticas es de 7.93 ± 4.19 años, mientras que la edad media de tiroidectomías no profilácticas es de 31.59 ± 14.18 .

4.9. Anatomía patológica de Tiroidectomías profilácticas

Tabla 23. Anatomía patológica de Tiroidectomías profilácticas

AP Tiroidectomías profilácticas	Casos (n)	Porcentaje (%)
Sin hallazgos	1	2%
Hiperplasia de células C	31	85%
CMT	5	13%

A 37 pacientes, se les practicó tiroidectomía profiláctica y de ellos, 31 pacientes presentaron hiperplasia de células C (85%), en 1 no se evidenció presencia tumoral o pre tumoral (2%) y en 5 ya se demostró la existencia de CMT (13%).

Esto demuestra el elevado porcentaje de tiroidectomías profilácticas en la Región de Murcia a edades tempranas de la vida.

También se evidencia la presencia de enfermedad tumoral en edades tempranas de la vida recalcando así la importancia de la tiroidectomía profiláctica.

4.10. Resultado anatomopatológico tras cirugía tiroidea

Tabla 24. Resultado anatomo-patológico tras cirugía tiroidea

AP	Casos (n)	Porcentaje (%)
CMT Multifocal unilateral	3	2,22
CMT Multifocal bilateral	89	65,92
Hiperplasia de células C	31	22,96
Focal (Tumor único)	11	8,14
Sin afectación	1	0,74
Total	135	100

Como se observa en la Tabla 24, de los 135 pacientes, un 22,96% únicamente se evidenció hiperplasia de células C, es decir, un estadio pre-tumoral y fueron casos en los que se intervino de forma profiláctica. En un caso no se evidenció ni enfermedad tumoral ni hiperplasia, siendo un paciente que tenía la mutación Val804Met. En el resto de los casos ya existía la presencia de CMT uni o bilateral.

La forma de presentación más frecuente es el **CMT bilateral en un 65,92% de los casos.**

4.11. Relación entre tamaño de nódulo mayor (mm) y mutaciones.

Tabla 25. Relación entre mutación y tamaño de nódulo mayor

Mutación	Casos (n)	Media (mm)	Desviación típica
Cys634Tyr	80	10,38	± 9,74
Cys634Arg	9	6,33	± 8,98
Val804Met	2	12	± 1,0
Glu768Asp	1	2,5	.
Leu790Phe	1	20	.
Total	93	10,04	± 9,57

En los resultados de la Tabla 25 no se evidencian diferencias estadísticamente significativas (*n. sig. p=0,527*) entre el tamaño del nódulo mayor y las mutaciones.

4.12. Presencia de adenopatías al diagnóstico

Tabla 26. Presencia de adenopatías al diagnóstico en los casos índice

Adenopatías en casos índice	Casos (n)	Porcentaje (%)
Sí adenopatías	10	56,1
No adenopatías	7	38,4
Sin datos	1	5,5
Total	18	100

En la Tabla 26 se observa que el 56% de los casos índice presentaban adenopatías con presencia de enfermedad tumoral tras la cirugía. Por otro lado en la Tabla 27 se destaca que el 60,6% de pacientes con tumores mayores de 1 cm presentaban ya adenopatías.

Tabla 27. Presencia de adenopatías en tumores >1cm

Adenopatías	Tumores >1cm	
	Casos (n)	Porcentaje (%)
Sí adenopatías	20	60,6
No adenopatías	13	39,4
Total	43	100

Cabe destacar también la presencia de metástasis ganglionar en un caso de microcarcinoma medular focal aislado que presentaba la mutación Cys634Tyr.

4.13. Estadio tumoral American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Ver ANEXO II)

Tabla 28. Estadio tumoral cáncer medular de tiroides (AJCC)

ESTADIO	Casos (n)	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado
0	38	28,1	28,1
1	66	48,9	77
2	5	3,7	80,7
3	24	17,8	98,5
4	2	1,5	100
Total	135	100	

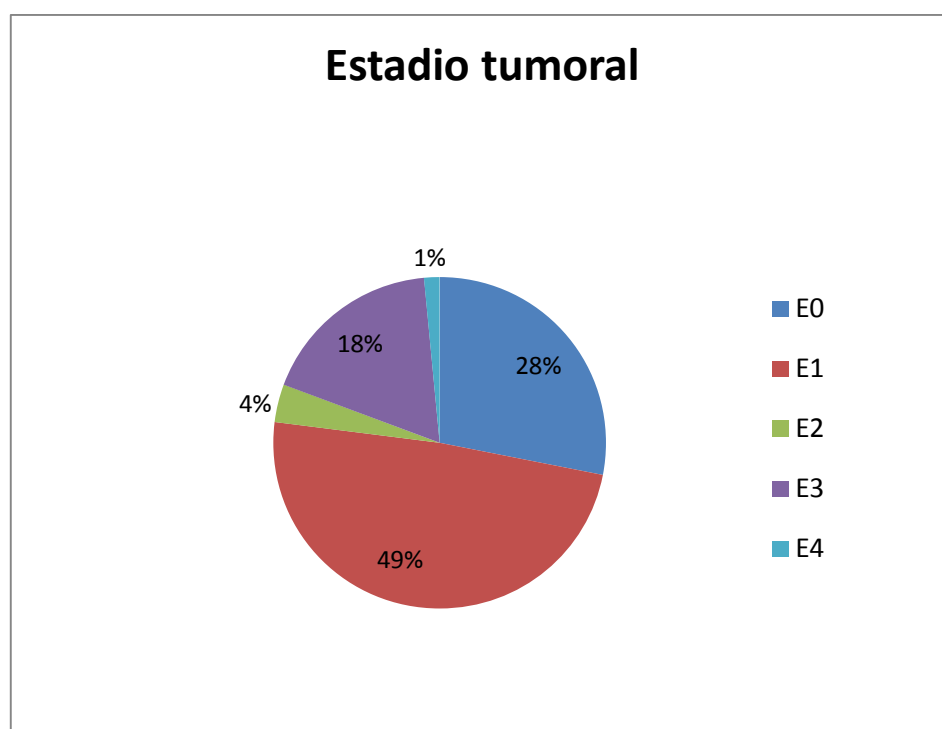


Gráfico 13. Estadio tumoral cáncer medular de tiroides (AJCC)

En la Tabla 28 y Gráfico 13 se observan los siguientes resultados:

- En el 28.1% (n=38) no se encontró evidencia de tumor (**estadio 0**), encontrando estadios pre-tumorales de hiperplasia de células C.
- El 48.9% (n=66) de los pacientes presentaban **estadio 1**, es decir, tumor menor o igual a 2 cm que no invade estructuras vecinas
- El 3.7% (n=5) se encontraba en **estadio 2**, en el que el tumor ya alcanza tamaños entre 2 y 4 cm sin crecimiento fuera del tiroides.
- El 17.8% (n=24) se encontraba en **estadio 3**, en el que el tumor alcanza más de 4 cm o ha comenzado a invadir tejidos adyacentes al tiroides
- El 1.5% (n=2) se encontraban en **estadio 4**, en el que el tumor ha crecido extensamente más allá de la glándula tiroides, alcanzando estructuras como laringe, tráquea, esófago o vasos sanguíneos adyacentes.

El apartado de la tabla correspondiente al porcentaje acumulado remarca que la mayor parte de CMT se diagnostican en estadios precoces (estadio 1) y muchos también en estadios pre-tumorales (estadio 0), todo ello gracias al despistaje genético.

4.14. Recidivas de CMT

El **tiempo** medio de recidivas tras la primera intervención quirúrgica fue de **4,3 ± 6 años**.

Tabla 29. Recidivas de CMT

Recidiva	Casos (n)	Porcentaje (%)
No	105	77,8
Sí	16	11,9
Remisión Parcial	14	10,4
Total	135	100

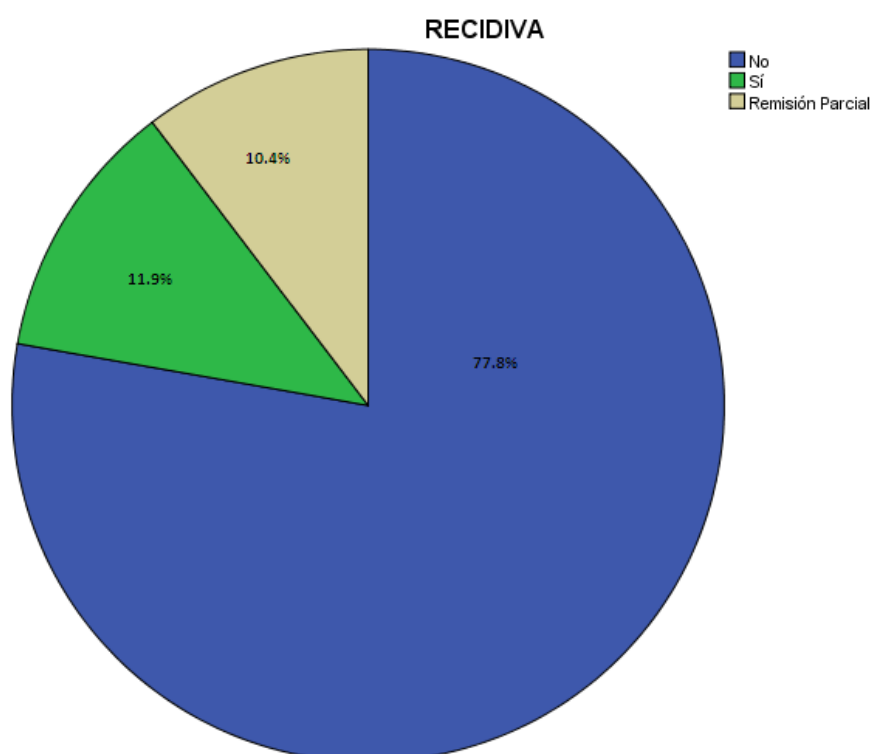


Gráfico 14. Recidiva de CMT

Como se observa en la Tabla 29 y Gráfico 14, tras la cirugía se observaron un 11,9% de recidivas con nueva elevación de marcadores tumorales (calcitonina o CEA) a partir de los 6 meses tras la cirugía inicial. Un 10,4% hubo una **remisión parcial**, es decir, con los niveles de calcitonina por encima de lo normal, pero estables en el tiempo, con o sin tratamiento médico, sin que existiese evidencia macroscópica de enfermedad tumoral.

Dentro de los 105 casos en los que no hubo recidiva tumoral, 37 de ellos fueron tiroidectomías profilácticas (35,2%)

4.15. Relación entre recidiva y tipo de mutación

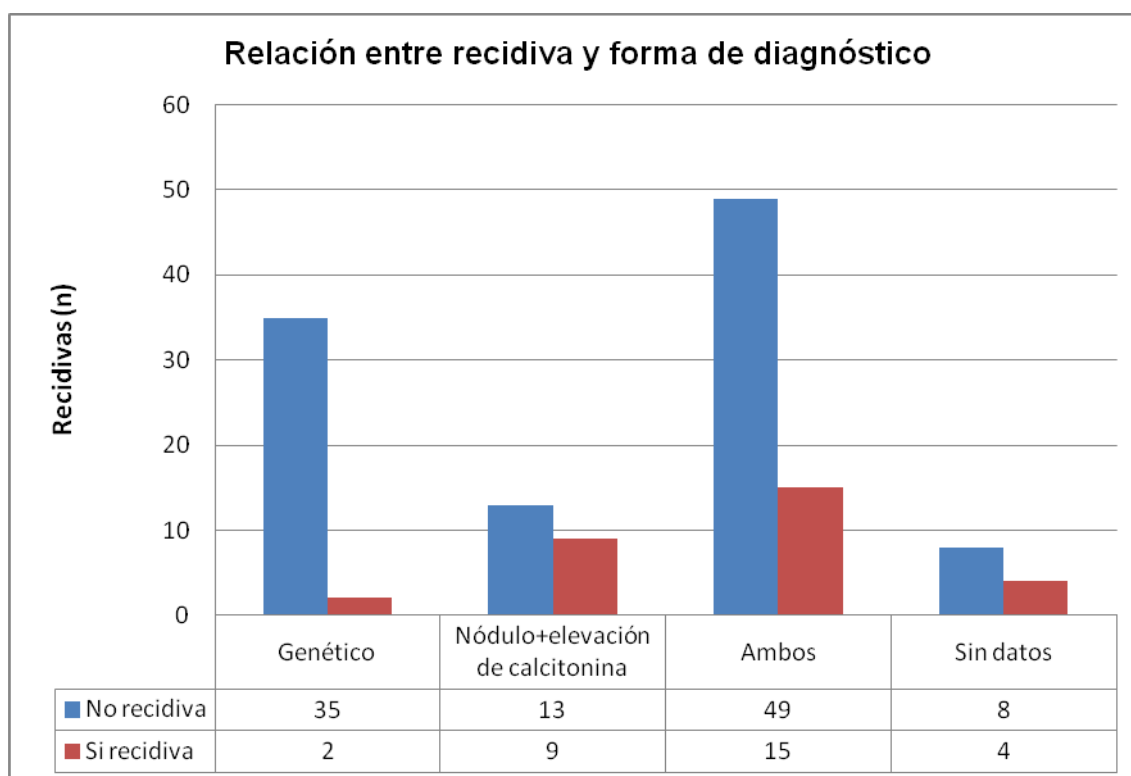
Tabla 30. Relación entre recidiva y tipo de mutación

Mutación	RECIDIVA			Total
	No	Sí	Remisión Parcial	
Cys634Tyr	85 (77,3%)	13 (11,8%)	12 (10,9%)	110 (100%)
Cys634Arg	9 (69,2%)	2 (15,4%)	2 (15,4%)	13 (100%)
Val804Met	8 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)
Leu790Phe	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
Total	102 (77,8%)	16 (11,9%)	14 (10,3%)	132 (100%)

En la Tabla 30 se observa que en nuestro grupo de casos no existe asociación estadísticamente significativa entre las mutaciones y la recidiva. No se alcanza significación estadística, quizás por el bajo número de pacientes que han recidivado y la baja frecuencia de casos para una mutación concreta, como es la Leu790Phe. Sin embargo, se observa la tendencia más favorable de la mutación Val804Met en la que, de los 8 casos, no ha recidivado ninguno.

4.16. Relación entre recidiva y forma de diagnóstico inicial**Tabla 31.** Relación entre recidiva y forma de diagnóstico inicial

Forma de dco	RECIDIVA		Total
	No	Sí	
Genético	35 (94,6%)	2 (5,4%)	37 (100%)
Nódulo+elevación de calcitonina	13 (59%)	9 (41%)	22 (100%)
Ambos	49 (76,6%)	15 (23,9%)	64 (100%)
Sin datos	8 (66,7%)	4 (33,3%)	12 (100%)
Total	105	30	135

**Gráfico 15.** Relación entre recidiva y forma de diagnóstico inicial

En la tabla y el gráfico de este apartado (Tabla 31 y Gráfico 15) se evidencia que en los casos en los que el diagnóstico fue genético hubo recidiva en sólo el 5% de ellos y en los casos en los que el diagnóstico fue por evidencia de nódulo tiroideo con elevación de calcitonina, hubo recidiva en un 41% de ellos.

4.17. Relación entre recidiva y estadio tumoral

Tabla 32. Relación entre recidiva y estadio tumoral

Variable n (%)	ESTADIO TUMORAL					Significación estadística
	0	1	2	3	4	
NO RECIDIVA	24 (100%)	49 (86%)	2 (40%)	6 (35,3%)	0 (0%)	0,0001
SI RECIDIVA	0 (0%)	8 (14%)	3 (60%)	11 (64,7%)	1 (100%)	0,0001

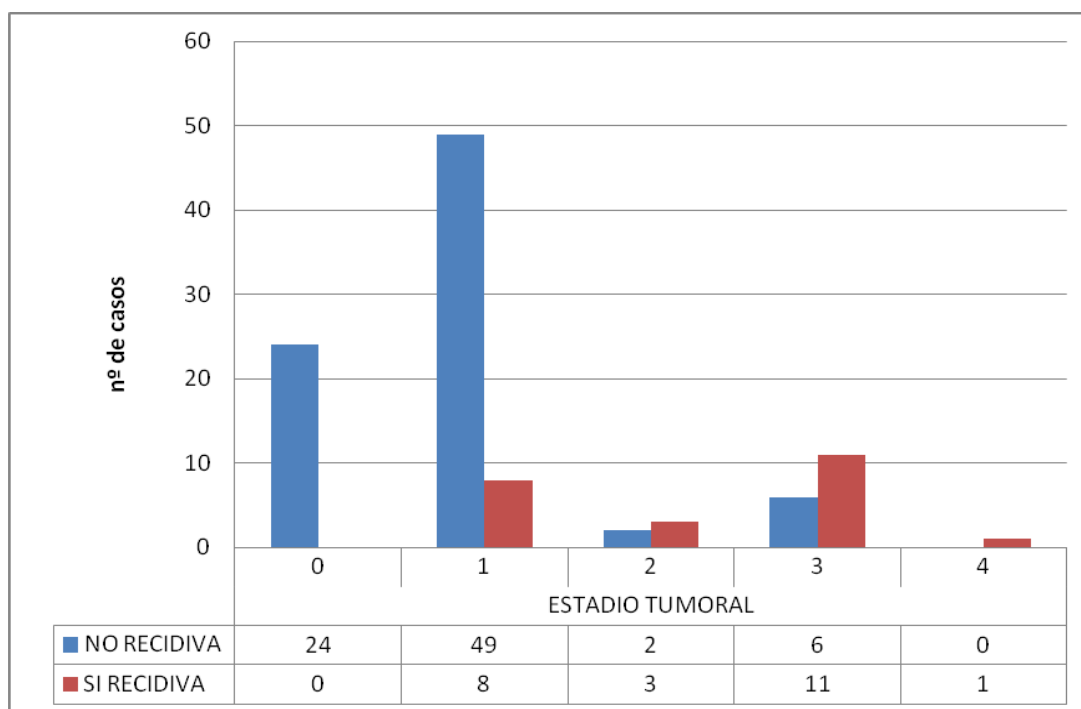


Gráfico 16. Relación entre recidiva y estadio tumoral

En esta tabla y gráfico (Tabla 32 y Gráfico 16) se observa que a medida que progresa el estadio tumoral, más riesgo existe de recidiva o remisión parcial. Así, por ejemplo, los pacientes diagnosticados en estadio precoces de la enfermedad (estadio 0), es decir, pacientes con hiperplasia de células C al diagnóstico, ninguno de ellos ha recidivado. Los diagnosticados en estadio 1, sólo el 14% han recidivado. Los diagnosticados en estadio 2, recidivaron un 60% de ellos y los de estadio 3, recidivaron un 64,7% y el caso diagnosticado en estadio 4, también recidivó (100%). Esta diferencia resulta estadísticamente significativa con una $p=0.0001$.

4.18. Relación entre recidiva y edad al diagnóstico

Existe una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0001$) al comparar la edad media al diagnóstico y las recidivas acontecidas en nuestra serie. Los pacientes a los que se les ha realizado el diagnóstico con edades iguales o inferiores a los 15 años recidivan sólo un 6,3% de los casos. Sin embargo, a los pacientes en los que se les ha realizado el diagnóstico a edades >16 años, recidivan un 38,7%. Esto se puede apreciar en la Tabla 33 y el Gráfico 17.

Tabla 33. Relación entre recidiva y edad al diagnóstico

EDAD dco n(%)	RECIDIVA		
	NO	SI	Significación estadística
<=15	45 (93,8%)	3 (6,3%)	0,0001
16 ó >	38 (61,3%)	24 (38,7%)	0,0001

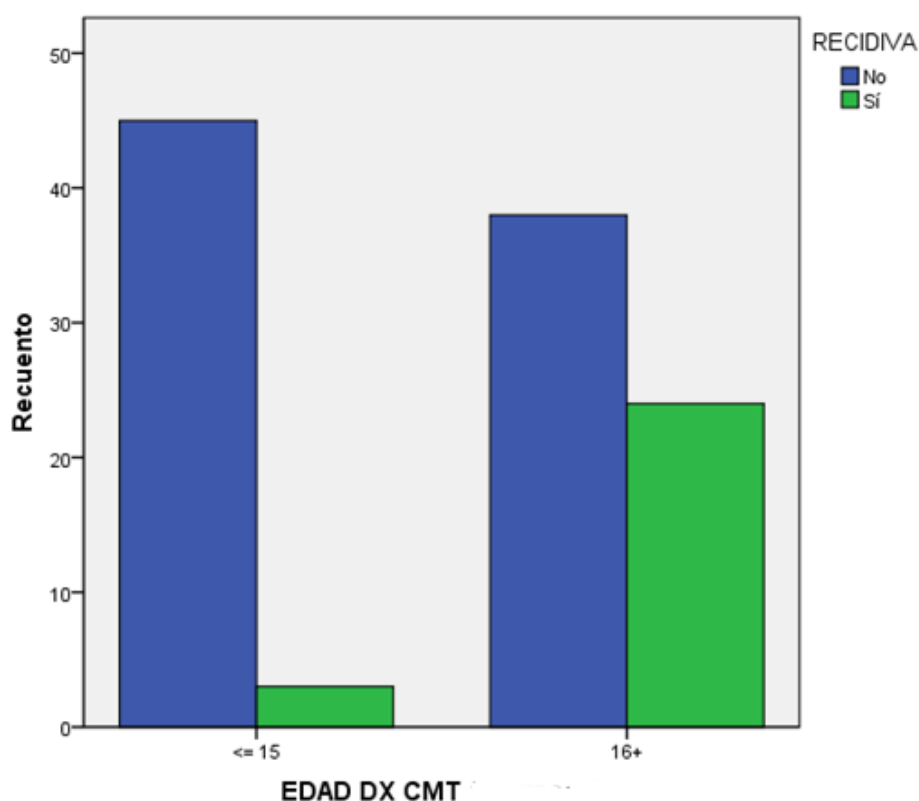


Gráfico 17. Relación entre edad al diagnóstico y recidiva tumoral

4.19. Estudio multivariante en la aparición de recidivas

La variable más importante en la aparición de recidivas es el **estadio tumoral** con una *Odds Ratio* de 3,765 con un intervalo de confianza del 95%. Esto significa que a medida que aumenta el estadio tumoral, aumenta en 3,765 el riesgo de recidiva, con una significación estadística de $p=0.001$. Le sigue en importancia la **edad al diagnóstico** (*sig. $p= 0,001$*), y en menor medida, sin que lleguen a alcanzar significación estadística, el tamaño tumoral (*sig. $p= 0,054$*), el tipo de tratamiento recibido (*sig. $p= 0,086$*) y el genotipo (*sig. $p= 0,457$*) -Ver Tabla 34-.

Tabla 34. Análisis multivariante para la aparición de recidivas en CMT

Variable	Puntuación	Significación
Estadio Tumoral	22,16	0,001
Edad al diagnóstico	15,465	0,001
Tamaño tumoral	3,712	0,054
Tipo de tratamiento Quirúrgico	2,94	0,086
Genotipo	0,553	0,457

4.20. Método de diagnóstico de recidiva

Tabla 35. Método de diagnóstico de recidiva

Método de diagnóstico	Casos (n)	Porcentaje (%)
Bioquímica	14	46,6
Bioquímica + Técnicas de imagen	16	53,4
Total	30	100

Como se observa en la Tabla 35, en nuestra serie, encontramos 30 recidivas, de las cuales en su mayoría se diagnostican por la combinación de marcadores bioquímicos elevados y técnicas de imagen. De todas ellas, sólo en 14 casos no se evidenció enfermedad macroscópicamente visible en técnicas de imagen, por lo que se consideró una remisión parcial sin poder ser tratadas quirúrgicamente hasta la fecha.

4.21. Progresión de enfermedad. Localización

En la Tabla 36 y Gráfico 18 se observa que en 16 casos se evidenció enfermedad mediante técnicas de imagen. La mayor parte de las recidivas aparecen a nivel loco-regional. En un 62,5% de los pacientes, aparece enfermedad a nivel de ganglios cervicales. En un 6,25%, aparece a nivel de ganglios mediastínicos, en un 25%, a nivel de hígado y en un 6,25%, en múltiples localizaciones.

Tabla 36. Progresión de enfermedad. Localización

Progresión de enfermedad	Casos	Porcentaje
M GG* CERVICALES	10	62,5
M GG* MEDIASTINICOS	1	6,25
M HEPÁTICAS	4	25
MÚLTIPLES LOCALIZACIONES	1	6,25
Total	16	100

*M GG: Metástasis ganglionares

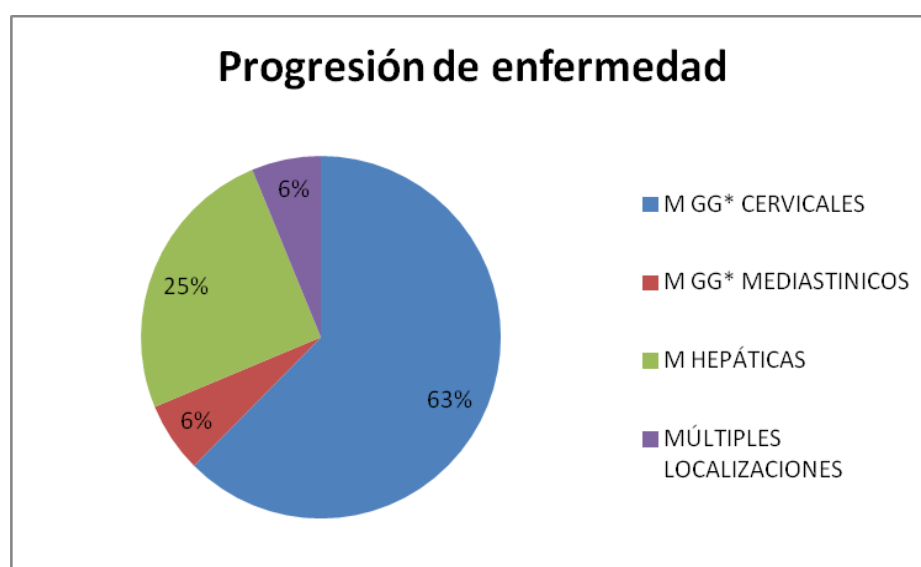


Gráfico 18. Progresión de enfermedad. Localización

4.22. **Reintervenciones****Tabla 37.** Reintervenciones

Reintervenciones	Casos	Porcentaje
No	124	91,9
Sí	11	8,1

Como se evidencia en la Tabla 37, en nuestra serie, existe progresión tumoral en CMT subsidiaria de nueva intervención en un 8,1% de los casos.

4.23. **Motivo de reintervención****Tabla 38.** Motivo de reintervención

Motivo de reintervención	Casos	Porcentaje
RECIDIVA LOCAL	1	9,1
RECIDIVA GANGLIONAR CERVICAL	10	90,9
Total	11	100

Como se observa en la Tabla 38, de los 11 casos reintervenidos, en uno fue por recidiva local y en 10 por recidiva ganglionar cervical. Esto demuestra que se reintervienen todos los pacientes con recidiva loco regional si el abordaje quirúrgico es accesible.

4.24. **Asociación de CMT con Carcinoma Papilar de tiroides**

En dos pacientes pertenecientes a la familia Val804Met se diagnosticó histológicamente tras la tiroidectomía la presencia de un foco de carcinoma diferenciado de tiroides variante papilar asociado al CMT. Esta asociación es muy poco frecuente, pero puede existir y por ese motivo se resalta en este apartado.

5. FEOCROMOCITOMA

5.1. Frecuencia de feocromocitoma

De los 135 pacientes, se ha objetivado la presencia de feocromocitoma en 59 de ellos (43,7% del total de MEN 2A). El diagnóstico de feocromocitoma se realizó **antes** del diagnóstico del CMT en 5 de los casos (8,47%), **al mismo tiempo** en 20 casos (33.89%) y **después** en 34 casos (57.63%).

En el momento del diagnóstico, **30** pacientes (51%) tenían **clínica relacionada** con feocromocitoma y **29** casos (**49%**) **estaban asintomáticos**.

En la Tabla 39 y Gráfico 19 se observa que en nuestra serie, un 43.7% (n=59) de casos han presentado feocromocitoma uni o bilateral.

Tabla 39. Frecuencia de feocromocitoma

Feocromocitoma	Casos	Porcentaje
No	76	56,3
Sí	59	43,7
Total	135	100

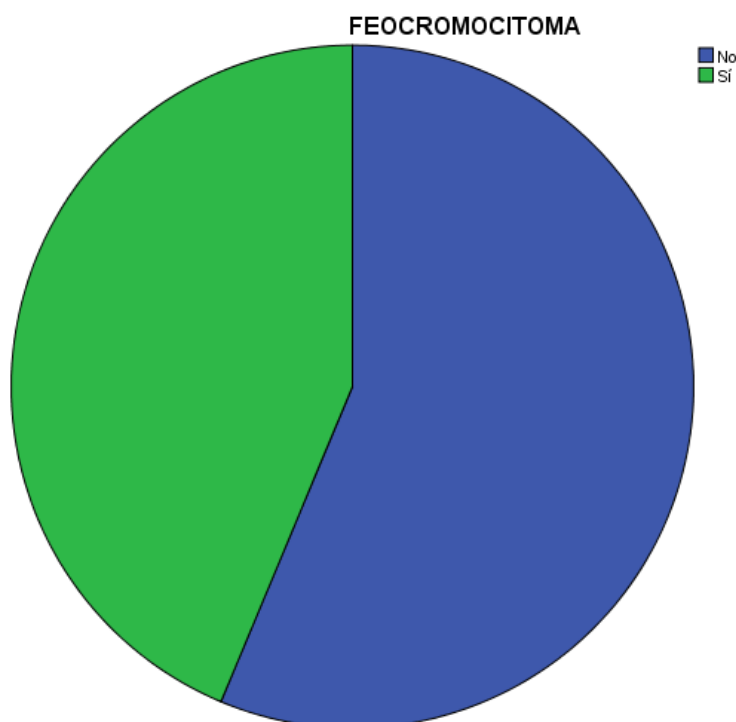


Gráfico 19. Frecuencia de feocromocitoma

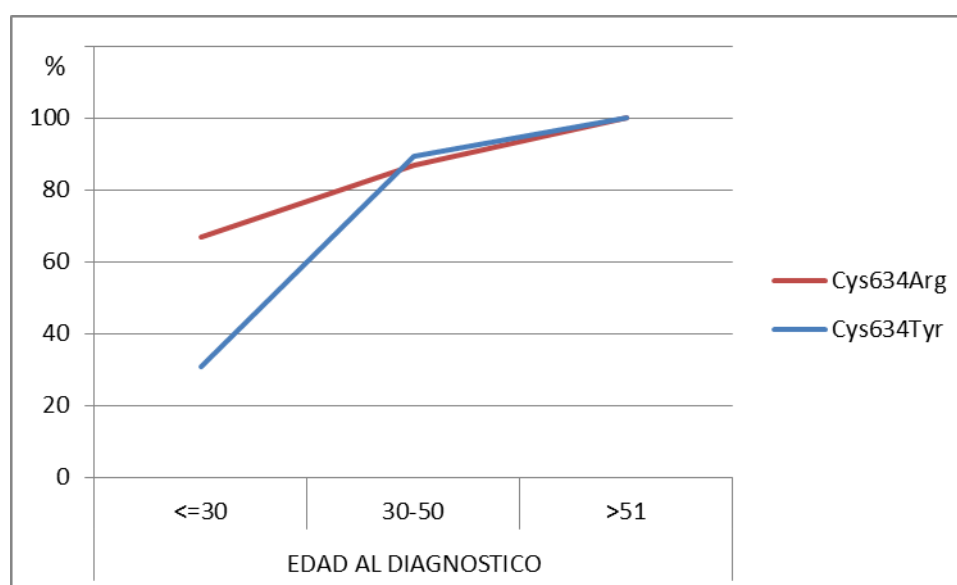
5.2. Edad media de aparición de feocromocitoma

La edad media al diagnóstico fue de **37 años** +/-12.

Otro dato de interés es que si se analizan los datos en función de la mutación encontrada, el 66,7% de los portadores de Cys634Arg presentaban feocromocitoma antes de los 30 años de edad, en contraste con el 30,6% de los portadores de Cys634Tyr (ver Tabla 40 y Gráfico 20). Este hecho no alcanza significación estadística ($p=0,096$) quizás por el bajo número de pacientes diagnosticados en nuestra serie.

Tabla 40. Edad de diagnóstico de feocromocitoma según mutación

Mutación	EDAD AL DIAGNOSTICO			Total
	<=30	30-50	>51	
Cys634Tyr	16 (30,6%)	29 (59,2%)	5 (10,2%)	50 (100%)
Cys634Arg	6 (66,7%)	2 (22,2%)	1 (11,7%)	9 (100%)

**Gráfico 20.** Edad de diagnóstico de feocromocitoma según mutación.

5.3. Correlación entre mutación y feocromocitoma

Tabla 41. Correlación entre mutación y feocromocitoma

Mutación	Casos	Porcentaje
Cys634Tyr	50	84,7
Cys634Arg	9	15,3
Val804Met	0	0
Leu790Phe	0	0
Glu768Asp	0	0
Total	59	100

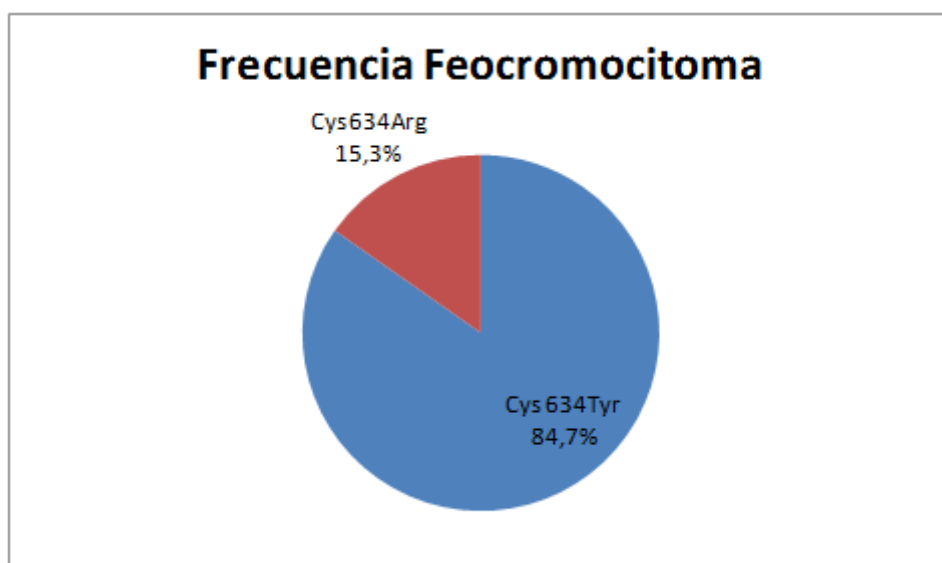


Gráfico 21. Correlación entre mutación y feocromocitoma

En la Tabla 41 y Gráfico 21 se observa la mayor prevalencia de feocromocitoma en los pacientes con mutación en el codón 634, **Cys634Tyr (84,7%)** y **Cys634Arg (15,35)**. Ninguno de los pacientes con las mutaciones Val804Met, Glu768Asp y Leu790Phe ha presentado feocromocitoma.

La **presencia de bilateralidad** ocurre prácticamente con la misma frecuencia en pacientes con la mutación Cys634Tyr (50%) que con pacientes con la mutación Cys634Arg (55.5%).

La **edad media al diagnóstico de feocromocitoma** ocurre de forma más temprana en pacientes con mutación Cys634Arg (33 +/-15 años) que en pacientes con la mutación Cys634Tyr (37+/-12 años).

5.4. Primera alteración hormonal encontrada

La primera alteración hormonal más frecuentemente detectada en orina de 24 horas es la elevación de forma combinada de **metanefrinas y catecolaminas (32%)**, posteriormente le siguen las **metanefrinas totales (26%)**, la combinación de catecolaminas totales y noradrenalina (15%), las catecolaminas totales (13%), y en menor proporción, se elevan el ácido vanil-mandélico (7,5%) y la dopamina (5,7%), asociadas a elevación de metanefrinas y noradrenalina respectivamente (ver Tabla 42).

Tabla 42. Primera alteración hormonal encontrada

1ª Alteración hormonal	Casos (n)	Porcentaje (%)
Metanefrinas + Catecolaminas	17	32,1
Metanefrinas totales	14	26,4
Catecolaminas totales + Noradrenalina	8	15,1
Catecolaminas totales	7	13,2
AVM + Metanefrinas	4	7,5
Dopa + Noradrenalina	3	5,7
Total	53	100

5.5. Método diagnóstico por imagen

Tabla 43. Método de diagnóstico por imagen

Imagen	Casos (n)	Porcentaje (%)
TC	18	48,6
TC+MIBG	19	51,4
Total	37	100

Para el diagnóstico de feocromocitoma se realiza siempre una técnica de localización por imagen. En ocasiones sólo se realiza TC y en otras ésta se complementa con Meta Iodo Bencil Guanidina (MIBG) marcada con yodo radiactivo. Como se observa en la Tabla 43, en nuestra serie de casos, el 48,6% únicamente precisaron TC y en el 51,4% se practicaron ambas exploraciones (TC+MIBG). En el 78.9% de los casos en los que se realizaron ambas exploraciones se observó coincidencia en la localización de los feocromocitomas.

Tabla 44. Comparativa de técnicas diagnósticas de FEO

Imagen	Diagnóstico FEO	
	SI	NO
TC	34 (91,9%)	3 (8,1%)
MIBG	18 (94,7%)	1 (5,3%)
TAC+MIBG	19 (100%)	0 (0%)

En la Tabla 44 se evidencia que la técnica de TC dejó sin diagnóstico claro en un 8,1% de los casos y la MIBI no diagnosticó un 5,3% de los casos. Cuando se realizaron las dos técnicas (TAC+MIBI), se diagnosticaron el 100% de los casos.

5.6. Resultado anatomopatológico post-cirugía de glándula suprarrenal

Tabla 45. Anatomía patológica de suprarrenalectomía

AP	Casos (n)	Porcentaje (%)
Feocromocitoma Unilateral	21	37,5
Feocromocitoma Bilateral	30	53,6
Hiperplasia + Feocromocitoma	4	7,1
Hiperplasia Bilateral	1	1,8
Total	56	100

En la Tabla 45 se observa que en el 53,6% de los casos aparece feocromocitoma en ambas glándulas suprarrenales. Esta enfermedad puede suceder de manera sincrónica o metacrónica en el tiempo.

El **tamaño medio** en centímetros de los feocromocitomas fue de **2.52±1,6cm** de los feocromocitomas de la suprarrenal derecha y de **1,9±1cm** de los feocromocitomas de la suprarrenal izquierda.

No hubo ningún caso de feocromocitoma maligno.

En el apartado siguiente, podemos observar que de los pacientes con feocromocitoma bilateral, en 9 casos ha aparecido en la glándula contralateral de forma metacrónica, es decir, con el paso de los años y en 2 casos se diagnosticó feocromocitoma extra adrenal (paraganglioma).

5.7. Motivo de reintervención

Tabla 46. Motivo de reintervención

Motivo de reintervención	Casos (n)	Porcentaje (%)
Por feocromocitoma contralateral	9	81,82
Por paraganglioma	2	18,18
Total	11	100

En la Tabla 46 se observa que de los 59 pacientes con feocromocitoma, 9 casos se han reintervenido por presentar feocromocitoma contralateral con el paso de los años y 2 casos se reintervinieron por aparición de feocromocitoma extra adrenal (paraganglioma) siendo ambos portadores de la mutación en el codón Cys634Tyr. En

total se reintervino a un **50%** de los casos de los que se había realizado suprarrenalectomía unilateral).

5.8. Tiempo medio (años) de aparición de Feocromocitoma contralateral

En nuestra serie de casos, el tiempo medio de aparición de recidiva fue de **2,51±3,68** años. Reseñar que para el cálculo de esta media se ha excluido un caso de una paciente en la que apareció un feocromocitoma contralateral 30 años más tarde.

5.9. Tipo de técnica quirúrgica

En nuestra serie de casos, existe un gran porcentaje de cirugías realizadas mediante **laparoscopia (63%)**, técnica que comenzó a ser utilizada en la última década. Así, en los casos anteriores, se realizaba el abordaje mediante **laparotomía abierta (37%)**, lo cual hacía que existieran un mayor número de complicaciones postquirúrgicas.

La **cirugía inicial fue unilateral en 21 de los casos (37,5%)** y bilateral en 30 casos (53,6%). En 9 casos se precisó completar la cirugía en un segundo tiempo por aparición de feocromocitoma contralateral y en 2 casos se reintervinieron por aparición de feocromocitoma extra adrenal (paraganglioma).

6. HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

6.1. Frecuencia de Hiperparatiroidismo primario

Tabla 47. Frecuencia de hiperparatiroidismo primario

Hiperparatiroidismo	Casos (n)	Porcentaje (%)
No	125	92,6
Sí	10	7,4
Total	135	100

Como se observa en la Tabla 47, en nuestra serie de casos, un 7.4% (n=10) han presentado hiperparatiroidismo primario.

6.2. Frecuencia, edad al diagnóstico y relación con mutaciones

Tabla 48. Frecuencia, edad al diagnóstico y relación con mutaciones

Mutación	Casos (n)	Edad media al diagnóstico	Desviación típica
Cys634Tyr	6	42,5	±18,426
Cys634Arg	3	33	±16,523
Total	9	39,33	±17,407

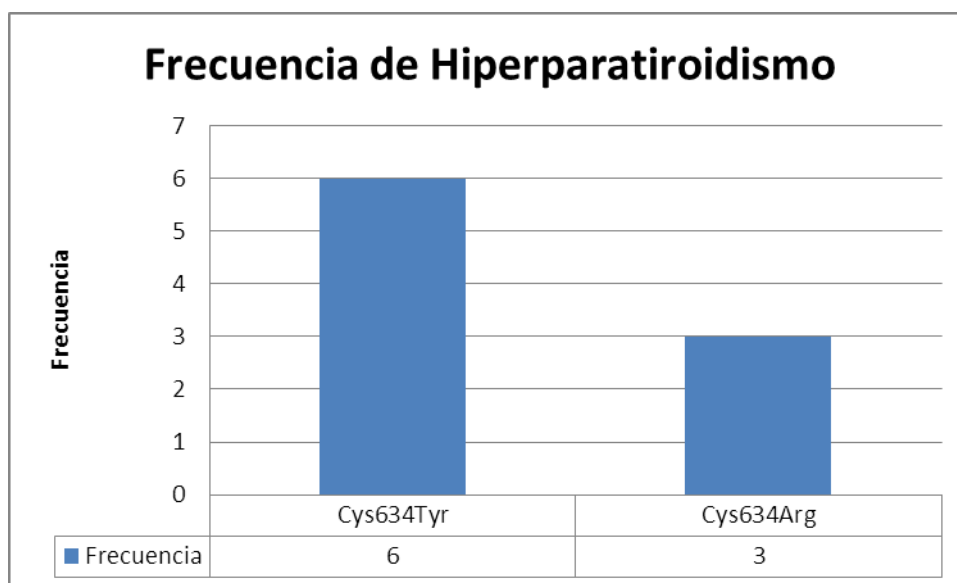


Gráfico 22. Frecuencia, edad al diagnóstico y relación con mutaciones

Como se observa en la Tabla 48 y el Gráfico 22, del total de hiperparatiroidismos, hay un mayor número de casos en los pacientes con la mutación **Cys634Tyr (6 casos)**. En segundo lugar, se han identificado 3 casos de hiperparatiroidismo en los pacientes con la mutación Cys634Arg. No se identifican casos en pacientes con las mutaciones Val804Met, Glu768Asp y Leu790Phe.

Esto demuestra que, aunque este tumor es el menos frecuente de MEN 2A, los pacientes con mutaciones en el **codón 634** presentan mayor riesgo de aparición de hiperparatiroidismo si los comparamos con aquellos que tienen otro codón mutado como son las mutaciones anteriormente citadas (Val804Met, Glu768Asp y Leu790Phe).

En nuestra serie, **la edad media de diagnóstico** es alrededor de **diez años menor en los pacientes que tienen la mutación Cys634Arg** respecto a los que tienen la Cys634Tyr.

6.3. Forma de diagnóstico

Tabla 49. Forma de diagnóstico

Forma de diagnóstico	Casos (n)	Porcentaje (%)
Bioquímico	3	33,3
Quirúrgico	6	66,7
Total	9	100

En la Tabla 49 se demuestra que en muchas ocasiones (66,7% de los casos), en el acto quirúrgico de la extirpación del tiroides por el CMT, se evidencia hipertrofia de las glándulas paratiroides, extirpándose normalmente todas menos una o media y marcándola con un clip.

En el resto de los casos (33,3%), el diagnóstico es bioquímico, es decir, se evidencia una elevación de calcemia, acompañado o no de hipofosforemia y elevación de PTH (parathormona), indicando posteriormente, su tratamiento definitivo mediante cirugía.

6.4. Valores de Calcio, Fósforo y PTH prequirúrgicos

A continuación se enumeran los valores medios prequirúrgicos de los marcadores bioquímicos relativos al hiperparatiroidismo (Ver Tabla 50)

Tabla 50. Valores de Calcio, Fósforo y PTH pre quirúrgicos

Valores	Casos (n)	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
PTH PREQUIRURGICO	5	39	150	82,4	±44,37
CA PREQUIRURGICO	4	10,5	12,5	11,5	±0,51
P PREQUIRURGICO	4	3	4	3,08	±0,49

6.5. Tipo de tratamiento quirúrgico

Tabla 51. Tipo de tratamiento quirúrgico

Tratamiento	Casos	Porcentaje
Parcial	3	33,3
PTDC Subtotal	5	55,6
PTDC Total	1	11,1
Total	9	100

En la Tabla 51 se observa que en casi el 90% de los casos la extirpación de la glándula es parcial o subtotal con el fin de conservar la función paratiroidea. En un caso se extirparon todas las glándulas haciendo trasplante de una de ellas a brazo.

En todos los casos, el diagnóstico anatómo-patológico fue de **hiperplasia**.

6.6. Correlación entre recidiva y mutaciones

En dos de los casos en los que se realizó paratiroidectomía subtotal, apareció **recidiva** años más tarde.

En nuestra serie, las recidivas ocurrieron en los casos con mutaciones **Cys634Arg**.

Tabla 52. Correlación entre recidiva y mutaciones

Mutación	RESPUESTA HPT	
	Respuesta total	Recidiva
Cys634Tyr	6	0
Cys634Arg	0	2

7. MEN 2B

En nuestra Región, únicamente se han diagnosticado dos casos de MEN2B. El primer caso fue una paciente procedente de Archena, que a sus 22 años de edad (1985) se detectó un bultoma cervical. Tras estudio tiroideo, se evidenció la presencia de un nódulo y una elevación muy significativa de las cifras de calcitonina basal (>1000 ng/ml) y CEA (60mg/dl). Se realizó una tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar central. Tras la cirugía, la calcitonina se mantuvo en cifras elevadas sugiriendo persistencia de enfermedad, que se confirmó en técnicas de imagen. La enfermedad estaba expandida a pulmones, mesenterio y huesos.

Además la paciente presentaba otras manifestaciones como ganglioneuromas mucosos, hábito marfanoide, dolicomegacolon y escoliosis.

Tras el hallazgo del CMT y las características clínicas de la paciente, se realizó el estudio genético confirmando posteriormente la sospecha de MEN 2B. La mutación se encontraba en el exón 16, a nivel del codón 918. En el estudio del ADN de los padres de la paciente MEN 2B, no se encontró el alelo mutado, lo que confirma que la mutación de esta paciente fue *de novo*; tampoco sus 6 hermanos presentaban la mutación. Este hecho sucede en el 50% de los pacientes MEN 2B y es muy raro en MEN 2A⁹ (Eng C., 1996).

Bastantes años más tarde, en 2003, la paciente se diagnosticó de feocromocitoma que se extirpó. La paciente falleció en 2005 por un cuadro paraneoplásico por metástasis óseas y pulmonares del Cáncer Medular de Tiroides.

Muy recientemente, concretamente a final del 2013, se diagnosticó un niño de 6 años, procedente de Lorca con mutación en el exón 16 (Met918Thr) correspondiendo al síndrome MEN2B. El estudio genético se realizó por la presencia de neuromas en la mucosa lingual y hábito marfanoide. Además en el estudio bioquímico se detectaron cifras de calcitonina elevadas y presencia de nodularidad tiroidea. En este caso la tiroidectomía total con VG Bilateral fue inmediata. En la actualidad está pendiente del resultado anatómo-patológico de la cirugía para el estadiaje del CMT.

8. OTRAS MANIFESTACIONES

8.1. Liquen Cutáneo Amiloidótico

En nuestra serie de casos, se han detectado 10 pacientes con liquen cutáneo amiloidótico, todos ellos portadores de mutación en el **codón 634** (9 casos con la mutación Cys634Tyr y 1 caso con la mutación Cys634Arg).

8.2. Enfermedad de Hirschprung

No se ha evidenciado **ningún caso** con enfermedad de Hirschprung. Esto se debe a que, en nuestra serie de casos, no hay mutaciones en las que suele aparecer esta afectación, como sería por ejemplo, mutaciones en los codones 609, 618, 620 del exón 10.

9. DIAGNOSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL (DGP)

En nuestra Región, 4 pacientes han llevado a cabo esta técnica de selección embrionaria, consiguiendo en 2 de los casos la no transmisión de la enfermedad a sus descendientes.

Discusión

6 DISCUSIÓN

El síndrome MEN 2 comprende un conjunto de alteraciones originadas por las mutaciones en el proto-oncogén RET, que codifica un receptor de la tirosin quinasa. Estas mutaciones activan el receptor y causan una hiperplasia celular que evoluciona a neoplasia y aparición de tumores, siendo el más importante de éstos el CMT. Debido a la naturaleza de las mutaciones y la ubicación de *RET* en un cromosoma no sexual, MEN 2 se hereda de manera autosómica dominante, lo que quiere decir, que cada descendiente de una pareja en la que uno de ellos padezca la enfermedad nacerá con un 50% de posibilidades de padecer también la enfermedad.

En este estudio se viene a demostrar la **alta prevalencia de MEN2A que se observa en la Región de Murcia**. Es el **primer estudio epidemiológico realizado en la Región** y con él hemos podido saber cuáles son las mutaciones más prevalentes y el significado pronóstico de las mismas. Otro aspecto de especial interés, es el **diagnóstico precoz** y la intervención terapéutica temprana y con ello se ha podido constatar la **alta tasa de tiroidectomías profilácticas** realizadas en la Región, previniendo la aparición de CMT. También reseñar la importancia del **diagnóstico genético pre-implantacional (DGP)** que se lleva a cabo en nuestra Región y que se hace en menor medida en otras Comunidades Autónomas. Gracias al DGP se está haciendo posible la implantación de embriones sanos y con ello intentar erradicar esta enfermedad hereditaria. En los siguientes párrafos se va a hablar más detenidamente de los hallazgos más relevantes encontrados en el estudio.

La prevalencia estimada de MEN 2A en la población general es de 2.5 pacientes por 100.000 habitantes, lo que para una población aproximada de un millón y medio de

personas, que es aproximadamente la cantidad de ciudadanos de toda la Región de Murcia, correspondería una prevalencia estimada de la enfermedad de unos 38 casos. Previamente a la aplicación de las técnicas de análisis genético directo, en la población murciana había diagnosticados 47 casos de MEN 2A y uno de MEN 2B. Con la aplicación de estos análisis, se han podido detectar 89 nuevos casos, que suman una población de 137 pacientes MEN 2 y determinan una **prevalencia estimada en la Región de 9 por 100.000 habitantes**. Existe, pues, una **prevalencia elevada** de MEN 2A en esta región del sureste de España, no descrita en otras áreas geográficas nacionales o internacionales, por lo que podría tratarse de una de las zonas del mundo con mayor prevalencia de MEN 2A.

En la Región de Murcia se observa una mayor prevalencia de MEN 2A en la **zona del Altiplano**; concretamente Yecla es la que presenta mayor prevalencia, con un 26,7% de los casos y en segundo lugar Jumilla, con un 15,6%.

En nuestra serie, hay un total de **25 familias** diagnosticadas de MEN 2A (1 de ellas portadora de la mutación Val804Met que podrían corresponder a CMTF ya que en su control evolutivo únicamente han presentado CMT) y dos casos de MEN 2B, uno diagnosticado en 1985 con un seguimiento de 20 años que concluyó por fallecimiento secundario a cuadro paraneoplásico por metástasis óseas y pulmonares del CMT y otro diagnosticado en 2013 del que se espera ver su cuadro evolutivo.

Existe un total de **135 pacientes**. No se han observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo, como ocurre en el resto de series publicadas como EUROMEN, la serie alemana y la italiana⁷² (Friedhelm Raue, 2009)⁷³ (Cristina Romei, 2010).

La mutación en el **codón 634**, localizado en el exón 11, se determina como **la más prevalente en la Región** (90%), siendo la Cys634Tyr la que aparece en la mayoría de las familias (81.5%). Este mayor porcentaje coincide con otras series europeas publicadas recientemente, como la alemana o la italiana⁷² (Friedhelm Raue, 2009)⁷³ (Cristina Romei, 2010) como se observa en la tabla siguiente (Tabla 53):

Tabla 53. Tabla comparativa de mutaciones RET más prevalentes entre distintas series (Alemana, Italiana, Europea, Región de Murcia)

Mutación n (%)	Alemania (n:141)	EUROMEN (n:145)	Italia (n:246)	Región de Murcia (n:136)
Met918	21 (15%)	4 (2.8%)	4 (2.8%)	1 (0.7%)
Cys634	57 (40%)	98 (67.6%)	86 (34.9%)	123 (90%)
Val804	9 (6.4%)	3 (2.1%)	23 (9.3%)	8 (5.9%)
Leu790	17 (12%)	7 (4.8%)	8 (3.2)	1 (0.7%)
Glu768	2 (1.4%)	1 (0.8%)	9 (3.6%)	1 (0.7%)
Cys630	1 (0.7%)	1 (0.8%)	4 (1.6%)	0
Cys620	10 (7%)	10 (6.9%)	9 (3.6%)	0
Cys618	7 (5%)	10 (6.9%)	15 (6%)	0
Cys611	2 (1.4%)	4 (2.8%)	1 (0.4%)	0
Cys609	1 (0.7%)	1 (0.8%)	6 (2.4%)	0
Tyr791	10 (7%)	3 (2.1%)	1 (0.4%)	0
Ser891	3 (2.2%)	3 (2.1%)	23 (9.3%)	0
Ala883	0	0	1 (0.4%)	0
Cys515	0	0	1 (0.4%)	0
Lys666	0	0	1 (0.4%)	0
Ser904	0	0	1 (0.4%)	0
Thr338	0	0	1 (0.4%)	0
Asp631	1 (0.7%)	0	0	0
No indica	0	0	6 (2.4%)	2 (1.4%)

Carcinoma Medular de Tiroides

El desarrollo de CMT por lo general es la primera señal de que un paciente posiblemente tenga MEN 2. Como ya se ha dicho con anterioridad, todos los pacientes con MEN 2 experimentan hiperplasia de células C antes de presentar tumores identificables, desarrollando en todos los casos CMT si su glándula no es extirpada quirúrgicamente a una edad temprana de la vida. Un estudio multivariante demostró que la tiroidectomía a edades tardías y la pertenencia a los grupos de mutaciones con riesgo más alto para el desarrollo de CMT a edades tempranas¹³ (Brandi ML, 2001), estaban asociadas con un mayor riesgo de enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico²¹ (Yip L, 2003).

El diagnóstico genético directo permite la identificación de los portadores asintomáticos de mutaciones de RET y, por ello, la posibilidad de aplicar tratamiento temprano. En 2001, se publicó una guía de práctica clínica¹³ (Brandi ML, 2001) en la que se establecían por consenso unas **edades óptimas para la tiroidectomía profiláctica** según el tipo de mutación, y en ella se establecían tres niveles de riesgo (ver **Tabla 7. Niveles de Riesgo mutaciones RET**).

En nuestra serie, a 37 pacientes, se les practicó tiroidectomía profiláctica con edades comprendidas entre 9 y 15 años y de ellos, treinta y un pacientes presentaron hiperplasia de células C (85%), en uno no se evidenció presencia tumoral o pre tumoral (2%) y en cinco ya se demostró la existencia de CMT (13%). Todos los pacientes en los que se detectó hiperplasia de células C están curados para esta enfermedad. La otra gran ventaja de los análisis genéticos directos es que si no se evidencia el alelo mutado responsable del síndrome de esa familia, permite la

exclusión definitiva del programa de cribado de los sujetos en estudio y sus descendientes al asignarles la condición de sanos.

En nuestra Región, la prevalencia de CMT ha ido disminuyendo gracias al **diagnóstico genético precoz** y la tiroidectomía profiláctica, evitando la aparición de CMT en muchos de nuestros pacientes. De nuestras 25 familias con MEN 2A se detectó CMT en 102 casos (75.5%). En el resto de pacientes (24.4%) únicamente se evidenció un estadio pre-tumoral de hiperplasia de células C gracias a la tiroidectomía profiláctica realizada a edades tempranas de la vida de los familiares de los casos índice.

Remarcar también que en un 10-15% de los pacientes que se operan a edades precoces realizando una tiroidectomía profiláctica aparece ya CMT, dato que se corrobora en nuestra serie de casos. El pronóstico de los pacientes con CMT detectado y tratado a edades precoces hace que el pronóstico de los mismos sea excelente. De nuestros pacientes, en ninguno de ellos ha habido recidiva en su control evolutivo posterior a excepción de un caso con mutación en codón 634, intervenido en 1996 mediante tiroidectomía total a los 14 años de edad, sin que se le practicara vaciamiento ganglionar central ni lateral, a pesar de evidencia nodular ecográfica y calcitoninas pre y post estímulo elevadas previas a la cirugía (40pg/ml-→355pg/ml). En los últimos años, este hecho no ocurriría ya que en la última década se está optando por la realización de tiroidectomía total asociada a VGC en los casos con cifras de calcitoninas elevadas, asociando VG Bilateral si se evidencia tumor en ecografía o ganglios sospechosos³⁵ (H. Dralle, 2004).

Como ya hemos visto con anterioridad, en los pacientes MEN 2A hay una **penetrancia de CMT variable en función del tipo de mutación que se presente**. En

nuestra serie de casos, la **edad media de diagnóstico de CMT en los casos índice fue de 39 años**, lo que concuerda con la edad de diagnóstico de otras series⁴⁶ (Modigliani, 1998). Además, observamos que la edad media de aparición de CMT en pacientes con la mutación Val804Met (Variante A de la ATA), es significativamente mayor que la edad media de otras mutaciones como las pertenecientes al codón 634 (Variante C de la ATA). También se ha observado que, dentro de las mutaciones del codón Cys634, la aparición de CMT ocurre de una forma más precoz en los pacientes con la mutación Cys634Arg (n=12), con una media de edad de $17,38 \pm 12,73$, frente a la edad media de aparición de Cys634Tyr (n=87) de $30,20 \pm 15,33$; por lo tanto la mutación Cys634Arg se podría considerar una mutación más agresiva que la Cys634Tyr. El número de pacientes quizás es pequeño para demostrar estas diferencias, pero en el Registro Español de Neoplasia Endocrina Múltiple (REGMEN) también se ha demostrado esta diferencia con un número mayor de pacientes (n=172 para Cys634Tyr y n=26 para Cys634Arg)⁷⁴ (Valdés N., 2012).

Distintos estudios demuestran que los **niveles de calcitonina y CEA preoperatorias se relacionan con el estadio tumoral** detectado tras la intervención²⁸ (Pomares FJ, 2002). En nuestros datos se evidencia una diferencia estadísticamente significativa entre la media de calcitonina basal de los pacientes con hiperplasia de células C y la media de calcitonina de los estadios II, III y IV.

La forma de diagnóstico de CMT más frecuente (86% de los casos) fue a través de la elevación de cifras de calcitonina y la presencia de nodularidad tiroidea en técnicas de imagen.

También se ha observado que los niveles de calcitonina y CEA preoperatorios son significativamente más bajos en pacientes intervenidos a edades más precoces,

ya que aún no ha dado tiempo al desarrollo de CMT, o si éste ya se ha desarrollado, se consigue una prolongada supervivencia a largo plazo (100% a los 10 años en pacientes con estadio 0 ó I al diagnóstico)⁵⁴ (Kebebew E., 2000).

Tras la cirugía inicial, **los niveles de calcitonina y CEA orientan en el seguimiento** posterior. Niveles indetectables de calcitonina y CEA sugieren curación, aunque se ha observado que en un 5 % de los casos los niveles se vuelven a elevar durante el seguimiento⁵⁴ (Kebebew E., 2000). En nuestros pacientes, tras la cirugía se observó un 11,9% de recidivas con nueva elevación de marcadores tumorales como la calcitonina o el CEA. En un 10,4% de los casos hubo una remisión parcial, es decir, con los niveles de calcitonina por encima de lo normal, pero estables en el tiempo, con o sin tratamiento médico, sin que existiese evidencia macroscópica de enfermedad tumoral en técnicas de localización.

Entre los diferentes **factores pronósticos** estudiados en nuestra serie de casos, sólo el estadio tumoral y la edad al diagnóstico se consideran como factores independientes de supervivencia, como así se demuestra en todos los análisis multivariantes realizados hasta la fecha ⁷⁵(Parmentier C., 1991),⁵⁵(Elisabeth Modigliani, 2007).

- **Estadio tumoral:** a medida que progresa el estadio tumoral, más riesgo existe de recidiva o remisión parcial. En nuestros casos, se evidencia una diferencia estadísticamente significativa (**$p=0,0001$**) en la que los pacientes diagnosticados en estadios precoces de la enfermedad (estadio 0), no recidivaron durante el seguimiento. Los diagnosticados en estadio 1, sólo el 14% recidivó. Los diagnosticados en estadio 2, recidivaron un 60% y los de estadio 3, recidivaron un 68%.

- **Edad al diagnóstico:** también existe una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0001$) al comparar la edad media al diagnóstico y las recidivas acontecidas. Los pacientes diagnosticados a edades iguales o inferiores a los 15 años recidivaron sólo un 6,3% de los casos. Sin embargo, a los pacientes en los que se les realizó el diagnóstico a edades >16 años, recidivaron en un 38% de los casos.
- En nuestro estudio también se han valorado otras variables como el **tamaño tumoral** al diagnóstico, el **tipo de tratamiento quirúrgico** recibido y el **tipo de mutación** y en ninguno de ellos se ha establecido una diferencia estadísticamente significativa para valorarlos como factores pronósticos independientes. Respecto al tipo de mutación encontrada, hay que decir que en nuestra serie hay un gran porcentaje de pacientes que presentan la mutación en el codón 634, por lo que sería necesario una mayor “n” de pacientes con otro tipo de mutaciones para poder hacer una comparativa de la genética y poder establecerlo o no como factor pronóstico independiente.

La **técnica quirúrgica** inicial deberá ser lo más definitiva posible ya que el pronóstico también dependerá de la técnica inicial realizada y la calidad del acto quirúrgico. La tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar central es la técnica de elección salvo en aquellos en que se evidencien tumores mayores de 2 cm o presenten adenopatías confirmadas por biopsia en los que se ampliará la cirugía realizando un vaciamiento radical modificado. En los casos diagnosticados mediante despistaje genético no existe un consenso claro de actuación. En los últimos años, se

aboga por realizar una tiroidectomía total sin vaciamiento ganglionar para aquellos con calcitoninas basales y post-estímulo normales, y ampliar la cirugía con vaciamiento ganglionar central+/-bilateral, sólo en los casos en los que los test bioquímicos estén alterados o se evidencie nodularidad tiroidea con o sin afectación ganglionar¹³ (Brandi ML, 2001), ³⁴ (Cote, 2003). En nuestra serie, se comparan las distintas técnicas quirúrgicas realizadas a lo largo de los años (agrupados por décadas) y se evidencia un aumento en la frecuencia de técnicas más agresivas a partir del año 2000 (p.ej. tiroidectomías totales con vaciamientos ganglionares central y radical modificado). Esto puede ser debido a la mejora de las técnicas diagnósticas de imagen, evidenciando enfermedad loco regional gracias a ellas.

Feocromocitoma

El feocromocitoma es el segundo componente del síndrome de MEN 2. Los datos en la literatura sugieren que aproximadamente el 50% de los pacientes afectados por este síndrome desarrollarán un feocromocitoma. En muchos de los casos el diagnóstico se realiza antes de que exista clínica relacionada gracias al diagnóstico precoz, mediante la determinación de catecolaminas en orina de 24h y técnicas de imagen. En nuestros datos, la **edad media de diagnóstico fue de 37 años**. Esta media de edad al diagnóstico se asemeja a otras series como la europea⁷⁶ (Modigliani E, 1995 Oct). Además, en nuestra serie, también se ha objetivado que los pacientes que presentaban la mutación Cys634Arg, desarrollaban el feocromocitoma a edades más precoces que los pacientes que tenían la mutación Cys634Tyr. En este sentido, encontramos que el 66.6% de los portadores de Cys634Arg presentaban feocromocitoma antes de los 30 años de edad en contraste con el 30% de los

portadores de Cys634Tyr. Se encuentran resultados similares en los pacientes recogidos en la base de datos española (Registro Nacional de Neoplasia Endocrina Múltiple).

De los 135 pacientes, se ha objetivado la presencia de feocromocitoma en 59 de ellos (44% del total de MEN 2A), datos también similares a los encontrados en la literatura⁷¹ (Quayle FJ, 2007). En el momento del diagnóstico, 30 pacientes (51%) tenían clínica relacionada con feocromocitoma y 29 (49%) estaban asintomáticos. Esto demuestra la importancia del despistaje genético, pudiendo diagnosticar feocromocitomas antes incluso de que den síntomas.

Existe una clara asociación entre la evidencia de mutación en el codón 634 de *RET* y la presencia de feocromocitoma. Sin embargo, es raro encontrar feocromocitomas cuando las mutaciones se encuentran en los exones 10 (codón 609, 611, 618, 620) o 15 (codón 804 o 791)⁷¹ (Quayle FJ, 2007), ⁷⁰ (Machens A., 2005).

Con el tiempo se ha ido conociendo más acerca de la historia natural de esta enfermedad, revelando fases de mayor penetrancia a edades más o menos tempranas⁵⁷ (Andreas Machens, 2013). En base a estos últimos hallazgos, se recomienda que los pacientes que presenten mutaciones de la clase A de la ATA (American Thyroid Association) el despistaje se haga a partir de los 26 años de edad continuando hasta los 70 años. Aquellos que presenten mutaciones de la clase B de la ATA se hará a partir de los 16 años de edad, intensificando el despistaje anualmente a partir de los 31 años hasta los 50 años. Los que presenten mutaciones de la clase C de la ATA (codón 634), habrá que comenzar a partir de los 11 años de vida. Intensificando el despistaje anualmente a partir de los 31 años hasta los 40 años y

para los de la clase D, se comenzaría también a los 11 años de edad, intensificándolo desde los 21 hasta, al menos, los 40 años.

En nuestra serie, todos los pacientes que presentaron feocromocitoma tenían la mutación en el **codón 634** (50 casos con Cys634Tyr y 9 casos con Cys634Arg). Nuestros datos se asemejan a los descritos en otras series como la alemana⁷² (Friedhelm Raue, 2009) o la europea⁷⁶ (Modigliani E, 1995 Oct).

Según la mayoría de los trabajos publicados hasta el momento, los feocromocitomas aparecen bilateralmente de forma sincrónica o metacrónica en el tiempo. De nuestros pacientes, 30 de los casos (53,6%) fueron bilaterales y en 21 de ellos, el diagnóstico inicial fue de feocromocitoma unilateral (37,5%). De ellos, 9 precisaron de nueva intervención años más tarde por aparición de feocromocitoma contralateral. El tiempo medio de aparición de **feocromocitoma contralateral** en nuestra serie es de **unos 2 años y medio** (+/-3.6 años). Cabe destacar un caso en el que el feocromocitoma contralateral apareció 30 años más tarde, de ahí la importancia del seguimiento clínico y bioquímico necesario a lo largo del tiempo. Por lo general, cuando un paciente con MEN 2 desarrolla un feocromocitoma, sólo se extirpa la glándula suprarrenal afectada. En muchos casos de pacientes con MEN 2 posiblemente sea necesario extirpar ambas glándulas suprarrenales de entrada y administrar terapia de reemplazo hormonal, pero retrasar este tratamiento el mayor tiempo posible (o extirpar sólo la parte de la glándula suprarrenal que contiene el tumor) permite a los pacientes mantener un estilo de vida normal durante el mayor tiempo posible. En nuestros datos, de los 21 casos en los que se realizó una suprarrenalectomía unilateral, únicamente se ha completado la cirugía por aparición de feocromocitoma contralateral o extra-adrenal en 11 de los casos. El protocolo de nuestro hospital propone la suprarrenalectomía unilateral, en casos en los que sólo se

evidencie feocromocitoma en una de las glándulas mediante técnicas de imagen (TC+/-MIBG), con el fin de disminuir la morbimortalidad que puede suponer la insuficiencia suprarrenal que conlleva la suprarrenalectomía bilateral.

En cuanto a la técnica quirúrgica, en los últimos años se aboga por el abordaje laparoscópico, que da buenos resultados, permite una rápida recuperación y disminuye el número de complicaciones postquirúrgicas. En nuestro hospital existe un gran porcentaje de cirugías realizadas mediante **laparoscopia (63%)**, técnica que comenzó a ser utilizada en la última década.

La **asociación de paragangliomas con MEN 2A es excepcional** como así lo refiere la literatura científica descrita hasta el momento⁷⁷ (González JI, 2005), ⁷⁸ (Portillo P, 2013). De nuestros 135 pacientes MEN 2A, se han detectado en 2 de los casos de los cuales los dos presentaban mutación en el codón 634 (Cys634Tyr).

Hiperparatiroidismo primario

Este es el tumor menos frecuente de MEN 2. No tiene implicaciones pronósticas y suele ser asintomático, por lo que precisa un diagnóstico precoz y un tratamiento quirúrgico. Como el feocromocitoma, se correlaciona con mutaciones en el codón 634⁹ (Eng C., 1996), ²¹ (Yip L, 2003). A diferencia del HPT no familiar donde la afectación uniglandular es la más frecuente, el MEN 2 se caracteriza por presentar una afectación multiglandular y asincrónica, es decir, las glándulas no se suelen afectar simultáneamente y por ello se prefiere realizar un tratamiento de exéresis multiglandular, dejando una o media para conservar la función hormonal y disminuir

así el riesgo de recidivas. Además, el sustrato morfológico es de tipo hiperplásico, mientras que en el HPT no familiar suele ser adenomatoso.

En la literatura se evidencia una afección de las glándulas paratiroides de en torno un 10-20% de los pacientes afectos de Síndrome MEN 2. En nuestra serie se ha detectado una prevalencia algo menor, de un 7.4%. Todos ellos presentan afectación del **codón 634** (6 casos con la mutación Cys634Tyr y 3 con Cys634Arg).

En los últimos años, se ha ido conociendo más acerca de la historia natural de esta enfermedad, revelando fases de mayor penetrancia, por lo que el despistaje bioquímico se podría ajustar en función de este aspecto. Así, en función de la mutación de cada paciente, se ha podido observar la aparición de hiperparatiroidismo a edades más o menos tempranas⁵⁷ (Andreas Machens, 2013). En base a estos últimos hallazgos, se recomienda que, en los pacientes que tienen mutaciones en el codón 634 (clase C de la ATA) como ocurre en nuestros pacientes, debería realizarse un despistaje de HPT a partir de los 11 años de edad e intensificar el despistaje anualmente a partir de los 31 años hasta los 40 años. **La edad media al diagnóstico de HPT en nuestros casos fue de 39 años**, lo que concuerda con las indicaciones del despistaje de HPT de los pacientes de la clase C de la ATA, ya que no hubo ningún caso con diagnóstico de HPT antes de los 11 años, edad a partir de la cual se aconseja el despistaje. En cuanto a diferencias entre Cys635Tyr y Cys634Arg, remarcar que en nuestra serie, la edad media al diagnóstico de los pacientes con el aminoácido sustituido Arg fue de aproximadamente 10 años menor (42,5 años -Tyr- y 33 años -Arg-). Con estos datos no se puede concluir que la penetrancia de Cys634Arg sea mayor que Cys634Tyr, dado el bajo número de casos de nuestra serie, siendo necesarios más estudios con mayor número de pacientes. También remarcar

que las dos únicas recidivas de HPT acontecieron en pacientes portadores de la mutación Cys634Arg.

Liquen Cutáneo Amiloidótico

El liquen cutáneo amiloidótico es una lesión rara que sólo se ha descrito asociada a mutaciones en el **codón 634**⁹ (Eng C, 1996). En nuestra población, esta alteración ha sido observada en pacientes portadores de cualquiera de las dos mutaciones que hemos hallado en ese codón (Cys634Tyr ó Cys634Arg) y la incidencia ha sido de un 7,4%. Estos datos concuerdan con los resultados de otras series como la alemana⁷² (Friedhelm Raue, 2009)

Enfermedad de Hirschprung

Se conoce también como megacolon agangliónico. Como ya se comentó con anterioridad, la enfermedad de Hirschprung se asocia con mutaciones en los codones 609, 618 y 620 del exón 10. En nuestros datos no hay ningún paciente que tenga mutaciones en el exón 10, por lo que no hay ningún paciente afecto de E. de Hirschprung.

Síndrome MEN 2B

Mientras que la mayoría de casos de MEN 2A son debidos a transmisión familiar, en el síndrome MEN 2B, en 50% de los diagnósticos son casos *de novo*. Como ya se ha comentado con anterioridad, la principal característica es que el CMT aparece precozmente, incluso en el primer año de vida, por lo que su comportamiento es más agresivo y puede ocasionar mortalidad precoz. Afortunadamente es la forma menos común de CMT hereditario, representando alrededor del 5% de todos los casos. Además de CMT, puede aparecer feocromocitoma desarrollándose en el 50% de los casos, siendo su comportamiento similar al del MEN 2A. A diferencia de éste, en el MEN 2B no se describe hiperparatiroidismo pero sí un fenotipo caracterizado por hábito marfanoide, neuromas cutáneos-mucosos y otras alteraciones músculo-esqueléticas ya comentadas con anterioridad.

En nuestro hospital, se han diagnosticado dos casos de MEN2B, ambos con la misma mutación en el codón 918 de RET Met918Thr (exón 16). Ésta es la misma que se encuentra en la mayoría de las familias con MEN 2B⁹ (Eng C., 1996). En ambos casos fue una mutación *de novo*. Este hecho sucede en el 50% de los pacientes MEN 2B y es muy raro en MEN 2A⁹ (Eng, 1996).

Relación genotipo-fenotipo

Existe una asociación entre las mutaciones específicas de RET (genotipo), la edad de aparición de síntomas, la agresividad de CMT y la presencia o ausencia de otros tumores endocrinos, tales como feocromocitoma o hiperparatiroidismo (fenotipo)³

(Erdheim, 1903)³⁰ (De Groot JW P. J., 2006). Alrededor del 85% de los pacientes con MEN 2A tienen mutado el codón 634 (exón 11, dominio rico en cisteína). Las mutaciones en los codones 609, 611, 618, 620 (exón 10) y 804 (exón 14) suponen un 10 -15% de los casos.

El riesgo de aparición de feocromocitoma es de alrededor del 50% en sujetos con mutación del codón 634 o 918 y del 8% en sujetos con mutación en el exón 10; siendo una frecuencia aún más baja en pacientes con mutaciones en los codones 804, 891, 790, 791. En nuestra serie, todos los pacientes que han presentado feocromocitoma han sido portadores de la mutación a nivel del codón 634 y su frecuencia ha sido similar a la descrita en la literatura (44%).

Muchas de las familias con hiperparatiroidismo primario y liquen cutáneo amiloidótico tienen la mutación en el codón 634. Familias con MEN 2A asociado a enfermedad de Hirschprung presentan mutaciones en los codones 609, 618, o 620.

En sujetos que tienen la mutación en el **exón 11**, el riesgo de presentar CMT se incrementa de forma lineal con el paso de los años, desarrollándolo entre los 5 y los 20 años de vida. La edad media de diagnóstico es de 10 años. La aparición de metástasis ganglionares suele ocurrir alrededor de 6-8 años después⁷⁹ (Machens A N, 2003). El hecho de haber identificado niños con CMT a edades en torno los 5-6 años con metástasis ganglionares ha hecho que se llegue al consenso de recomendar la tiroidectomía profiláctica a edades tempranas de la vida (4-5 años).

En pacientes con mutaciones en el **exón 10**, el CMT ocurre más tarde.

En sujetos con mutaciones en **exones 13, 14 o 15**, la media de edad al diagnóstico es significativamente mayor (16.6 años) y las metástasis ganglionares

aparecen incluso más adelante, siendo mutaciones menos agresivas⁷⁹ (Machens A, 2003). Sin embargo, hay alguna ocasión en la que pacientes con mutación en el exón 14 ha aparecido CMT a edades de 6-7 años. Por ello no se ha establecido un consenso a la hora de decidir la edad de la tiroidectomía. Algunos autores recomiendan la edad de los 5 años de vida, otros recomiendan los 10 años de vida, realizando a partir de los 5 años un seguimiento anual de calcitonina estimulada con pentagastrina y en el caso de que se eleve la calcitonina basal o estimulada, realizar entonces la tiroidectomía.

En pacientes con Síndrome MEN 2B y que presentan mutaciones en el **exón 16**, el CMT ocurre a edades muy tempranas, normalmente durante los primeros 6 meses de vida. En estos casos, la tiroidectomía profiláctica debería de realizarse antes de esos 6 meses de vida.

En nuestra Región, al igual que lo antedicho en la literatura científica, la mayor parte de los casos presentan mutaciones en el codón 634 (exón 11) (91.1% de los casos), predominando la mutación Cys634Tyr sobre la Cys634Arg. Otra familia con la mutación en el exón 14 (Val804Met) supuso un 6% del total de los casos.

Gracias al estudio genético de las familias de los pacientes afectos se han podido realizar un gran número de tiroidectomías profilácticas evitando así el desarrollo de CMT en muchos de los pacientes seguidos en consulta.

Consejo genético. Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP)

Otro aspecto de interés es el diagnóstico genético preimplantacional. Hasta el descubrimiento del proto-oncogén RET, existía la posibilidad del consejo genético preconcepcional, pero no se podía excluir la posibilidad de padecer la enfermedad con un razonable margen de seguridad hasta la edad adulta. En el momento actual, se pueden determinar de forma prenatal las mutaciones en el RET, mediante DGP⁸⁰ (Mathew GCP, 1991)⁸¹ (National groups for the study of MEN 2, 1988), con lo que es posible realizar una selección embrionaria implantando uno o dos embriones sanos con el fin de poder erradicar la transmisión de este tipo de enfermedades. En nuestra Región, cuatro pacientes han llevado a cabo esta técnica, consiguiendo en dos de los casos la no transmisión de la enfermedad a sus descendientes.

Limitaciones del estudio

Una de las limitaciones encontradas durante el desarrollo de este estudio ha sido la dificultad a la hora de hacer la inclusión de los pacientes en el mismo. Como se ha visto en el apartado de Pacientes y Métodos, los datos se han recogido de forma retrospectiva mediante la búsqueda a través de informes anatómo-patológicos positivos para de Cáncer Medular de Tiroides o Hiperplasia de Células C, Algunos de los pacientes que se siguen en consulta no se han intervenido en nuestro hospital, por lo que muchos de ellos no tienen informe anatómo-patológico y no se habrán incluido dentro de la base de datos; por tanto podemos estar infraestimando el número de MEN2A de la Región.

Perspectivas de futuro

Además, esta serie podría ampliarse en un futuro incorporando nuevas familias que vayan apareciendo para poder hacer un nuevo estudio epidemiológico, genético y molecular. Así, a mayor número de pacientes, podremos hacer mejores comparaciones entre distintas mutaciones y aprender más acerca de las implicaciones pronósticas de cada una de ellas. Incluso se podrían hacer análisis de significado pronóstico entre mutaciones del mismo codón con distinto aminoácido mutado, ya que en este aspecto hay poco publicado en la literatura. También se podría realizar un análisis de las nuevas terapias usadas en los CMT metastásicos que actúan inhibiendo los receptores de las quinasas intracelulares y evaluar tasas de respuesta al tratamiento y porcentaje de supervivencia. Por último, se podría realizar un estudio comparativo entre los CMT, FEO o HPT esporádicos y familiares y con ello se analizarían las diferencias clínicas, terapéuticas y pronósticas.

Conclusiones

7 CONCLUSIONES

1. En la Región de Murcia, **la zona del Altiplano es la de mayor incidencia**, en especial, los municipios de Yecla y Jumilla. La mutación genética más prevalente en nuestra Región es la **Cys634Tyr (codón 634 - exón 11)**. A nivel nacional, la Región de Murcia parece ser la zona geográfica con mayor prevalencia de MEN 2A.

2. El **diagnóstico precoz** mediante el despistaje genético de los familiares de los casos índice de MEN 2 es de vital importancia para evitar la aparición de CMT mediante el abordaje terapéutico en estadios pre-tumorales. También existe una mejoría del pronóstico del CMT y por tanto una disminución de recidivas tumorales.

3. Existe evidencia de la **asociación entre el genotipo y fenotipo**. En función de la alteración genética, se describen unos fenotipos característicos con pronósticos distintos.

4. La **exploración clínica, las técnicas de imagen e histopatológicas** son fundamentales para el estadiaje de los tumores del MEN 2. Los principales marcadores bioquímicos del CMT son la calcitonina plasmática y el CEA. Para el feocromocitoma, las catecolaminas en orina de 24 horas y para el HPT son el calcio sérico y la PTH.

5. Los principales **marcadores de evolución y pronóstico** del CMT son el **estadio tumoral y la edad al diagnóstico**.

6. La mejora en las técnicas quirúrgicas y de tratamientos coadyuvantes hace que en las últimas décadas haya un mayor porcentaje de curaciones y/o estabilizaciones del CMT. La **cirugía profiláctica** se posiciona como el mejor avance quirúrgico en el tratamiento/profilaxis del CMT del MEN 2.

7. El **diagnóstico genético preimplantacional** hace posible la selección embrionaria con el fin de poder erradicar la transmisión de esta enfermedad.

Bibliografía

8 BIBLIOGRAFÍA

1. *Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. Update.* **Raue F, Frank-Raue K.** 2007, Horm Res , págs. 68:101-104.
2. *RET proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors.* **Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND, Cote GJ, Gagel RF, Hoff AO, Sherman SI.** 2005, Thyroid, págs. 15: 531-544.
3. *Zur normalen und pathologischen Histologie der glandula thyreoidea, parathyreoidea und hypophysis. Beiträ"ge zur.* **Erdheim, J.** 1903, Pathologischen Anatomie, págs. 33 158–236.
4. *The Pathological Findings in Four Autopsied Cases of Acromegaly with a Discussion of Their Significance.* **Davidoff Harvey, Leo M.** 1927, CUSHING. s.l. : Scientia Books, ABAA,.
5. *Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands.* **Wermer, P.** 1954, Am J Med, págs. 16:363-71.
6. *The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland.* **Sipple, J.H.** 1961, Am J Med, págs. 31:163–166.
7. *Multiple mucosal neuromata with endocrine tumours: A syndrome allied to von Recklinghausen's disease.* **Williams, E.D. y Pollock, D. J.** 1966, Journal Pathology and Bacteriology., págs. Vol 91, Issue 1, pages 71-80.

8. *Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: a distinct clinical entity.* **Farndon JR, Leight S, Dilley WG, Baylin SB, Smallridge RC, Harrison TS.** 1986, Br J Surg, págs. 73: 278-81.
9. *The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET Mutation Consortium Analysis.* **Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel R.** 1996, JAMA, págs. 276: 1.575-1.579.
10. *Medullary thyroid cancer: monitoring and therapy.* **Ball, D.W .** 2007, Endocrinol Metab Clin North Am, págs. 36(3):823-837.
11. *Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B by Electron Kebebew, Jessica E. Gosnell and Emily Reiff.* **Ruggieri, Martino.** 2005, Neurocutaneous Disorders: The Phakomatoses, Berlin: Springer. ISBN 3-211-21396-1, págs. 695-701.
12. *Rare extracellular D631Y germline mutation of the RET proto-oncogene in two Korean families with MEN 2A.* **Bae SJ, Kim DJ, Park SY, Choi SH, Song YD, Ki CS, Chung JH.** 2006, Thyroid, págs. 16:609-14.
13. *Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2.* **Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ..** 2001, J Clin Endocrinol Metab , págs. 86 (12): 5658-71.

14. *Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC.* **Mulligan, Eng C, Healey CS, Clayton D, Kwok JB, Gardner E, Ponder MA, Frilling A, Jackson CE, Lehnert H.** 1994, Nat Genet , pág. 6:70.
15. *Genetic basis of endocrine disease: multiple endocrine neoplasia type 2.* **Mulligan LM, Ponder BA.** 1995, J. Clin Endocrinol Metab, pág. 80:1989.
16. *Ein fall von metastasierenden amyloidtumoren (lymphosarcoma).* **Jaquet, A.J.** 1906, Virchows Archiv, págs. 185:251-267.
17. *Histogenesis of Medullary carcinoma of the thyroid.* **Williams, ED.** 1966, J. Clin Pathol, págs. 19:114-118.
18. *Evidence of MEN 2 in the original description of classic pheochromocytoma.* **Neumann HP, Vortmeyer A, Schmidt D, Werner M, Erlic Z, Cascon A, Bausch B, Januszewicz A, Eng C..** 2007, N. Engl J Med, págs. 357:1311-1315.
19. *Natural History, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients.* **Pelizzo MR, Boschin IM, Bernate P, Toniato A, Piotto A, Pagetta C, Nibale O, Rampin L, Muzzio PC, Rubello D.** 2007, Eur J. Surg Oncol , págs. 33:493-497.
20. *Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B- genetic basis and clinical expression.* **Lee NC, Norton JA.** 2000, Surg Oncol , págs. 9: 111-118.
21. *Multiple endocrine neoplasia type 2: evaluation of the genotype-phenotype relationship.* **Yip L, Cote GL, Shapiro SE, Ayers GD, Herzog CE, Sellin RV, Sherman SI, Gagel RF, Lee JE, Evans DB.** 2003, Arch Surg, págs. 138: 409-416.

22. *Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of American Thyroid Association.* **Richard T. Kloos, Charis Eng, Douglas B. Evans, Gary L. Francis, Robert F. Gagel, Samuel A. Wells Jr.** 2009, *Thyroid*, págs. 6: 565-611.
23. *Fine-needle aspiration cytology of the thyroid; an appraisal.* **Cramer, H.** 2000, *Cancer cytopathol*, págs. 90: 325-329.
24. *Low frequency of germline mutations in the RET proto-oncogene in patients with apparently sporadic medullary thyroid carcinoma.* **Eng C, Mulligan ML, Smith DP, Healey CS, Frilling A, Raue F, Neumann HP, Ponder MA, Ponder BA.** 1995, *Clin Endocrinol*, págs. 43:123-7.
25. *Genética del carcinoma medular de tiroides.* **Forga Llenas, L.** 2007, *Endocrinol Nutr*, págs. 54(7):371-8.
26. *Molecular advances in medullary thyroid cancer diagnosis.* **Hubner RA, Houlston RS.** 2006, *Clin Chim Acta* , págs. 370: 2-8.
27. *Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma.* **Toledo SP, Lourenço DM Jr, Santos MA, Tavares MR, Toledo RA, Correia-Deur JE.** 2009, *Clinics (Sao Paulo)*, págs. 64(7):699-706.
28. *Presurgical assessment of the tumor burden of familial medullary thyroid carcinoma by calcitonin testing.* **Pomares FJ, Rodríguez J.M, Nicolás F, Sola J, Canteras M, Balsalobre M, Pascual M, Parrilla P, Tébar FJ.** 2002 Nov, *J. Am Coll Surg*, págs. 195(5):630-4.

29. *Valor pronóstico de las características clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas en el carcinoma medular de tiroides.* **Ríos A, Rodríguez JM, Acosta JM, Balsalobre MD, Torregrosa N, Sola J., Pérez Flores D, Parrilla P.** 2011, Med Clin (Barc).
30. *Determinants of life expectancy in medullary thyroid cancer: age does not matter.* **De Groot JW, Plukker JT, Wolffenbuttel BH, Wiggers T, Sluiter WJ, Links TP.** 2006, Clin Endocrinol, págs. 65:729-736.
31. *Medullary thyroid carcinoma presenting with an initial CEA elevation.* **Abraham D, Delbridge L, Clifton-Bligh R, Clifton-Bligh P, Grodski S, Robinson BG, Messina M, Sidhu S.** 2010 Nov, ANZ J Surg, págs. 80(11):831-3.
32. *American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici. Endocrinology Medical Guideliness for Clinical Practice for the diagnosis and management of thyroid nodules .* **Hossein Gharib, Enrico Papini.** 2006, Endocr Pract, págs. 200; 12: 63-102.
33. *Medullary Thyroid Carcinoma: Comparison with Papillary Thyroid Carcinoma and Aplication of current Sonographic criteria.* **Sanghee Lee, Jung Hee Shin, Boo-Kyung Han, Eun Young Ko.** 2010, American Journal of Roentgenology, págs. 1090-1094.
34. *Lessons learned from the management of a rare genetic cancer.* **Cote, G.J ang Gagel, R.F.** 2003, New England Journal of Medicine, págs. 349:1566-1568.
35. *Medullary Thyroid Carcinoma.* **H. Dralle, M. Brauckhoff, K. Lorenz, J. Ukkat, K. Brauckhoff, O. Gimm.** 2004, Scandinavian Journal of Surgery , págs. 93: 249–260.
36. *Update on the MEN 2A c804RET mutation: is prophylactic thyroidectomy indicated? .* **Frohnauer, M.K, Dekker R.A.** 2000, Surgery, págs. 128:1052-1058.

37. *18F-FDG PET detection of lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma.*

Szabolcs Szakáll Jr., Olga Ésik, Gábor Bajzik, et al. 2002, J of Nucl Med, págs. 43: 66-71.

38. *Medullary Thyroid Carcinoma without Marked Elevation of Calcitonin: A Diagnostic and Surveillance Dilemma.* **Tracy S. Wang, Idris Tolgay Ocal, Julie Ann**

Sosa, Cox H, Roman S. 2008 August, Thyroid , págs. 18(8): 889-894.

39. *Counselling in multiple endocrine neoplasia syndromes: from individual experience to general guidelines.* **Lips CJ, Hoppener JW, Van Nesselrooij BP, Van der Luijt RB.** 2005 Jan, J Intern Med, págs. 257(1):69-77.

40. *MicroRNA profiling of sporadic and hereditary medullary thyroid cancer identifies predictors of nodal metastasis, prognosis, and potential therapeutic targets.* **Abraham D, Jackson N, Gundara JS, Zhao J, Gill AJ, Delbridge L, Robinson BG, Sidhu SB.** 2011 Jul, Clin Cancer Res, págs. 15;17(14):4772-81.

41. *Phase II evaluation of doxorubicin plus cisplatin in advanced thyroid cancer: a Southeastern Cancer Study Group Trial.* **Williams SD, Birch R, Einhorn LH.** 1986, Cancer Treat Rep, págs. 70:405-7.

42. *Somatostatin and somatostatin analogues in medullary thyroid carcinoma.* **O'Byrne KJ, O'Hare N, Sweeney E, Freyne PJ, Cullen MJ.** 1996 Sep, Nucl Med Commun, págs. 17(9):810-6.

43. *Medullary thyroid cancer: an update of new guidelines and recent developments.* **Wu LS, Roman SA, Sosa JA.** 2011 Jan, Curr Opin Oncol, págs. 23(1):22-7.

44. *The role of somatostatin analogs in the management of medullary thyroid carcinoma.* **Lupoli GA, Fonderico F, Fittipaldi MR, Colarusso S, Panico A, Cavallo A, Di Micco L, Lupoli G.** 2003, J Endocrinol Invest, págs. 26(8 Suppl):72-4.
45. *Long-term prognosis of medullary thyroid carcinoma .* **Rendl G, Manzl M, Hitzl W, Sungler P, Pirich C.** 2008 Sep, Clin Endocrinol (Oxf), págs. 69(3):497-505.
46. *Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients.* **Modigliani, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, Schlumberger M, Bigorgne JC, Dumontier P, Leclerc L, Corcuff B, Guilhem I.** 1998, Clin Endocrinol, págs. 48:265-273.
47. *Comparison of octeotride scintigraphy and conventional imaging in medullary thyroid carcinoma.* **Baudin, Lumbroso J, Schlumberger M, Leclerc J, Giammarile F, Gardet P, Roche A, Travagli JP, Parmentier C.** 1996, Journal of Nuclear Medicine, págs. 37:912-916.
48. *The surgical management of medullary thyroid cáncer .* **Dackiw, AP.** 2010, Otolaryngol Clin North Am , págs. 43:365-374.
49. *Trans-catheter arterial chemoembolization as first-line for hepatic metastases from endocrine tumours.* **Roche, Girish BV, de Baère T, Baudin E, Boige V, Elias D, Lasser P, Schlumberger M, Ducreux M.** 2003,. European Radiology, págs. 13:136-140.
50. *Advances in chemotherapy of differentiated epithelial and medullary thyroid cancers.* **Sherman, SI.** 2009, J. Clin Endocrinol Metab, págs. 94: 1493-1499.

51. *Long-term results in a cohort of medullary thyroid cancer patients in phase I study of SL 184, an oral inhibitor of MET, VEGFR2, and RET.* **Kurzrock R, Cohen EE, Sherman D.** 2010, J Clin Endocrinol Metab , pág. 28 (Suppl 15): abstract 5502.
52. *Everolimus is an active agent in medullary thyroid cancer: a clinical and in vitro study.* **Faggiano A, Ramundo V, Dicitore A, Castiglioni S, Borghi MO, Severino R, Ferolla P, Crinò L, Abbruzzese A, Sperlongano P, Caraglia M, Ferone D, Hofland L, Colao A, Vitale G.** 2011 Aug, J Cell Mol Med, págs. doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01438.x.
53. *Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma, prognosis, significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables.* **Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G, Colombo L.** 1996, Cancer , págs. 77: 1556-1562.
54. *Medullary thyroid carcinoma. Clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and comparison of staging systems.* **Kebebew E., Ituarte P.H.G., Siperstein A.E., Duth Q.Y.** 2000, Cancer, págs. 88, 1139-1148.
55. *Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients.* **Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, Schlumberger M, Bigorgne JC, Dumontier P, Leclerc L, Corcuff B, Guilhem I.** 2007, Clinical Endocrinology, págs. 48, 265-273.
56. *Prevalence of pheochromocytoma and hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type IIA: Results of long term follow-up.* **Howe JR, Norton JA, Wells SA Jr.** 1993, Surgery , págs. 114: 1070-1077.

57. *Peak Incidence of Pheochromocytoma and Primary Hyperparathyroidism in Multiple Endocrine Neoplasia2: Need for Age-Adjusted Biochemical Screening.*

Andreas Machens, Kerstin Lorenz, and Henning Dralle. February 2013, J Clin Endocrinol Metab, págs. 98(2):E336–E345.

58. *Pheochromocytoma in MEN 2A syndrome. Study of 54 patients.* **Rodriguez JM, Balsalobre M, Ponce JL, Ríos A, Torregrosa NM, Tebar J, Parrilla P.** 2008, World Journal of Surgery, págs. 32(11):2520-6.

59. *International Workshop on Primary Hyperparathyroidism.* **Khan KA, Bilezikian JP, Potts JT.** 2008, AACE & ASBMR Co-Sponsored International Workshop.

60. *A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia type 2A on chromosome 10.* **Mathew CGP, Chin KS, Easton DF, Thorpe K, Carter C, Liou GI, Fong SL, Bridges CD, Haak H, Kruseman AC.** 1987, Nature , págs. 328: 527-528.

61. *Assignment of multiple endocrine neoplasia type 2a to chromosome 10 by linkage.* **Simpson NE, Kidd KK, Goodfellow PJ, McDermid H, Myers S, Kidd JR, Jackson CE, Duncan AM, Farrer LA, Brasch K.** 1989, Nature (Lond), págs. 328: 528-530.

62. *A 1.5-megabase yeast artificial chromosome contig from human chromosome 10q11.2 connecting three genetic loci (RET, D10S94 and D10S102) closely linked to the MEN 2A locus.* **Lairmore TC, Dou S, Howe JR, Chi D, Carlson K, Veile R, Mishra SK, Wells SA Jr, Donis-Keller H.** 1992, Proc Natl Acad Sci USA, págs. 90: 492-496.

63. *Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A.* Mulligan LM, Kwok JBJ, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardern E, Love DR, Mole SE, Moore JK, Papi L. 1993, Nature (London), págs. 363: 458-460.

64. *Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC.* Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson K, Toshima K, Lairmore TC, Howe JR, Moley JF, Goodfellow P, Wells SA Jr. 1993, Hum Mol Genet , págs. 2: 851-856.

65. *Characterization of a multicomponent receptor for GDNF .* Treanor JJS, Goodman L, De Sauvage F, Stone DM, Poulsen KT, Beck CD, Gray C, Armanini MP, Pollock RA, Hefti F, Phillips HS, Goddard A, Moore MW, Buj-Bello A, Davies AM, Asai N, Takahashi M, Vandlen R, Henderson CE, Rosenthal A. 1996, Nature (London, págs. 382: 80-83.

66. *GDNF-induced activation of the RET protein tyrosine kinase is mediated by GDNFR-alfa, a novel receptor for GDNF.* Jing S, Wen D, Yu Y, Holst PL, Luo Y, Fang M, Tamir R, Antonio L, Hu Z, Cupples R, Louis JC, Hu S, Altrock BW, Fox GM. 1996, Cell , págs. 85: 1.113-1.124.

67. *Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET protooncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B.* Carlson KM, Dou S, Chi D, Scavarda N, Toshima K, Jackson CE, Wells SA Jr, Goodfellow PJ, Donis-Keller H. 1994, Proc Natl Acad Sci USA, págs. 91: 1.579-1.583.

68. *Atypical MEN type 2B associated with two germline RET mutations on the same allele not involving codon 918. .* Menko, F.H Van der Luijt, R.B, de Valk, Toorians AW, Sepers JM, van Diest PJ, Lips CJ. 2002, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, págs. 87:393-397.

69. *The RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2 and Hirschprung's disease.* **Eng, C.** 1996, N Engl J Med , págs. 335: 943-951.

70. *Codon-specific development of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2.* **Machens A, Brauckhoff M, Holzhausen HJ, Thanh PN, Lehnert H, Dralle H.** 2005, J Clin Endocrinol Metab, págs. 90: 3999-4003.

71. *Pheochromocytoma penetrance varies by RET mutation in MEN 2A.* **Quayle FJ, Fialkowski EA, Benveniste R, Moley JF.** 2007, Surger, págs. 142: 800-805.

72. *Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management.* **Friedhelm Raue, Karin Frank-Raue.** 2009, HORMONES 2009, págs. 8(1):23-28 .

73. *Multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes (MEN 2):results from the ItaMEN network analysis on the prevalence of different genotypes and phenotypes.* **Cristina Romei, Stefano Mariotti, Laura Fugazzola, Augusto Taccaliti, Furio Pacini, Giuseppe Opocher, Caterina Mian, Maurizio Castellano, Ettore degli Uberti, Isabella Ceccherini, Nadia Cremonini, Ettore Seregni, Fabio Orlandi, Piero Ferolla, Efisio Puxeddu.** 2010, European Journal of Endocrinology , págs. 163 301–308.

74. *Registro español de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2A (MEN 2A): Relación genotipo-fenotipo en el cáncer medular de tiroides (CMT).* **Valdés N., Portillo P., Tébar F.J, Navarro E., Forga L., Messa J., Casterás A.** 2012, Endocrinol Nutr., págs. 59:23-116.

75. *Pronostic Gustave Roussy. Pronostic factors in medullary thyroid carcinoma (MTC): study based on 207 patienes treated at the Institut Gustave Roussy.*

Parmentier C., Gardet P., De Vathaire F., Travagli J.P., Cailloux B. and Schulumberger M. [aut. libro] Parmentier C. *Medullary Thyroid Carcinoma*. Paris : C. Calmettes & J.M. Guliana, 1991, págs. 193-198.

76. *Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. The Euromen Study Group.* **Modigliani E, Vasen HM, Raue K, Dralle H, Frilling A, Gheri RG, Brandi ML, Limbert E, Niederle B, Forgas L.** 1995 Oct, J. Intern Med., págs. 238(4):363-7.

77. *Feocromocitoma extraadrenal: actualización de los aspectos más controvertidos. A propósito de dos casos.* **González JI, Angoso M, García JA, Clemen JJ, Ángel Prado A,.** 2005, Cirugía Española, págs. 77:166–9.

78. *Paraganglioma abdominal asociado a MEN 2A.* **Portillo Ortega P, Rodríguez González JM, Ríos Zambudio A.** 2013, Cirugía Española, págs. 91:124-6. - VOL.91 NÚM 02, ISSN15781879.

79. *Early malignant progression of hereditary medullarythyroid cáncer.* **Machens A, Niccoli-Sire, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roehrer HD, Wahl RA, Lamesch P, Raue F, Conte-Devolx B, for the European Multiple Endocrine Neoplasia (EUROMEN) Study Group.** 2003, New England Journal of Medicine, págs. 349:1517-1525.

80. *Presymptomatic screening for multiple endocrine neoplasia type 2A with linked DNA markers.* **Mathew GCP, Easton DF, Nakamura Y, Ponder BAJ, and the MEN 2A International Collaborative Group.** 1991, Lancet, págs. 337: 7-11.

81. *Genetic markers in multiple endocrine neoplasia type 2.* **National groups for the study of MEN 2.** 1988, Lancet, pág. 1: 396.

Anexos

9 **ANEXOS**

9.1 **ANEXO 1: CLASIFICACIÓN TNM (AJCC)**

American Joint Committee on Cancer

Tumor primario (T)

[Nota: todas las categorías pueden subdividirse en (a) tumor solitario o (b) tumor multifocal (el de mayor tamaño determina la clasificación).]

- TX: el tumor primario no puede ser evaluado
- T0: no hay pruebas de tumor primario
- T1: tumor de 2 cm o menos en su dimensión mayor, limitado a la tiroidea
- T2: tumor mayor de 2 cm pero 4 cm o menos en su dimensión mayor y limitado a la tiroidea
- T3: tumor mayor de 4 cm en su dimensión mayor o limitado a la tiroides o cualquier tumor con extensión extratiroidea mínima (por ejemplo, extensión al músculo esternotiroideo o a los tejidos blandos peritiroideos)
- T4a: tumor de cualquier tamaño que se extiende fuera de la cápsula tiroidea e invade los tejidos blandos subcutáneos, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recidivante
- T4b: tumor invade la fascia prevertebral o envuelve la arteria carótida o los vasos mediastínicos

Todos los carcinomas anaplásicos se consideran tumores T4.

- T4a: carcinoma anaplásico intratiroideo—resecable quirúrgicamente
- T4b: carcinoma anaplásico extratiroideo—irresecable quirúrgicamente

Ganglios linfáticos regionales (N)

Los ganglios linfáticos regionales son el compartimiento central, los ganglios cervicales laterales y los mediastínicos superiores.

- NX: los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
- N0: no hay metástasis ganglionar linfática regional
- N1: metástasis a los ganglios linfáticos regionales
- N1a: metástasis hasta el nivel VI (ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales, prelaríngeos y de Delphian)
- N1b: metástasis a los ganglios linfáticos mediastínicos superiores o cervicales unilaterales o

9.2 ANEXO 2: INFORMACION RECOGIDA EN BASE DE DATOS

DATOS GENERALES:

- CIUDAD:
- SEXO: 0= MASCULINO; 1=FEMENINO
- FAMILIA Nº:
- PACIENTE Nº:
- CASO INDICE/CRIBADO: 0=índice;1=cribado
- MOTIVO DE CONSULTA DE INDICE: 1= Nódulo tiroideo; 2=Estudio ADP; 3=Necropsia; 4=feocromocitoma; 5=HPT; 6=Cirugía por otros diagnósticos; 7=Otros
- MEN: 1=MEN 2B; 2=MEN2A; 3=CMTF;
- MUTACION:
- EXON:

CANCER MEDULAR DE TIROIDES:

- CMT: 0=NO; 1=SI ; 2=Hiperplasia Células C
- EDAD DX CMT:
- FORMA DCO: 0=GENÉTICO; 1=NÓDULO CON ELEVACION DE CALCITONINA; 2=AMBOS
- CEA, CALCIT BASAL Y ESTIMULADA PRE-CIRUGIA:
- TTO QUIRURGICO CMT: 0=NO ; 1=TT; 2=TT+VGC; 3=TT+VGC+VGBIL; 4=TT+VGC+VGYUNILATERAL
- TIROIDECTOMÍA PROFILACTICA: 0=NO, 1=SI
- AP CMT: 1=CMT MULTIFOCAL DCHO; 2=CMT MULTIFOCAL IZQ; 3= CMT MULTIFOCAL BILATERAL , 4=HIPERPLASIA DE celC; 5= FOCAL DCHO; 6=FOCAL IZQ; 7=OTROS
- TAMAÑO NODULO MAYOR (AP):
- AP ADP: 0= NO; 1=YUG DCHA; 2=YUG IZQ; 3=CENTRAL; 4=BILATERAL
- ESTADÍO ENFERMEDAD : 1=EST 1 (T1N0M0); 2=EST 2 (T2N0M0); 3=EST 3 (T3N0M0,T1-3N1aM0); 4=EST 4 (T1-3N1bM0, T4M1)
- T: 0=T0; 1=T1; 2=T2; 3=T3; 4=T4b; 5=T4b -N: 0=N0; 1=N1; 2=N1a; 3=N1b -M: 0=M0; 1=M1
- TTO RT, I131, ANALOGOS: 0=NO; 1=SI
- RECIDIVA: 0=NO; 1=SI; 2=REMISION PARCIAL
- DCO RECIDIVA: 1=BQ (CALCITONINA BASAL y estimulada) ; 2=POR EXPLORACION (CLINICA O IMAGEN); 3= AMBAS
- TIEMPO POST Qx DE RECIDIVA:
- PROGRESION DE ENFERMEDAD: 0=NO; 1=M GG CERVICALES; 2= M GG MEDIASTINICOS; 3=M HEPÁTICAS; 4=M PULMONARES, 5=OSEAS, 6=MÚLTIPLES LOC
- CALCITONINA MÁX EN PROGRESIÓN Y CEA POST-QX:
- REINTERVENCIÓN QX: 0=NO; 1=SI
- MOTIVO DE REINTERVENCION: 0=NO; 1=RECIDIVA LOCAL; 2=REC GG CERVICAL; 3=RECIDIVA MEDIASTINICA; 4=OTROS
- Nº DE REINTERVENCIONES:

FEOCROMOCITOMA:

- FEOCROMOCITOMA: 0=NO; 1=SI
- EDAD DX FEO:
- 1º ALTERACIÓN BIOQUIMICA: NORADRENALINA : 0=NO; 1=SI, ADRENALINA:0=NO; 1=SI, DOPAMINA:0=NO; 1=SI, CATECOLAMINAS TOTALES:0=NO; 1=SI, NORMETANEFRIAS:0=NO; 1=SI, METANEFRIAS TOTALES:0=NO; 1=SI, AVM:0=NO; 1=SI
- CLINICA: 0=ASINTOMATICO (Incidentaloma); 1=HTA ; 2=Crisis HTA (Flushing, palpitaciones, sudoración e HTA); 3= HTA+Crisis HTA
- OTRA CLINICA:
- DCO IMAGEN: 1=TC, 2=MIBG, 3=TC+MIBG
- IMAGEN TC: 1= UNI; 2=BIL
- IMAGEN MIBG: 1=UNI; 2=BIL
- CIRUGÍA FEO: 1= FEO BILATERAL; 2=FEO IZQUIERDO; 3=FEO DERECHO
- TIPO DE QX FEO: 0=ABIERTA; 1=LAPAROSCOPIA
- AP FEO: 1=FEO UNILAT, 2=FEO BILAT, 3=HIPERPLASIA+FEO; 4=HIPERPLASIA BILATERAL
- TAMAÑO FEO1:
- TAMAÑO FEO 2:
- REINTERVENCION CAUSA : 0=NO; 1= POR FEO CONTRALATERAL; 2= POR RECIDIVA; 3= POR PARAGANGLIOMA
- TIEMPO POST Qx DE RECIDIVA o similar:
- PARAGANGLIOMA: 0=NO; 1=SI

HIPERPARATIROIDISMO:

- HIPERPARATIROIDISMO: 0=NO; 1=SI
- EDAD DX HPT:
- FORMA DCO: 1=BQ; 2=QUIRURGICO
- IMAGEN SESTAMIBI: 0=NO LOCALIZA; 1=LOCALIZA 1; 2=LOCALIZA 2; 3=LOC 3; 4=LOC 4; 5=NO REALIZADO
- CLINICA: 0=NO; 1=SI
- PTH PRE
- CA PRE
- P PRE
- DMO PRE: 0=NR; 1=OSTEOPENIA; 2= OSTEOPOROSIS
- CIRUGÍA: 0=NO; 1=PTDT PARCIAL (1gl); 2=PARCIAL (2gl), 3=PTDC SUBTOTAL (3gl); 4=PTDC TOTAL (4gl +implantación)
- AP HPT: 1=HIPERPLASIA; 2=ADENOMA; 3=CARCINOMA
- RESPUESTA HPT: 0=RESPUESTA TOTAL(REMISION), 1=RECIDIVA
- TIEMPO POST Qx DE RECIDIVA:
- Nº DE REINTERVENCIONES:

OTRAS MANIFESTACIONES MEN:

- NEUROMAS MUCOSOS: 0=NO; 1=SI
- LIQUEN CUTANEO AMILOIDOTICO: 0=NO; 1=SI
- CIFOESCOLIOSIS:0=NO; 1=SI
- HÁBITO MARFANOIDE: 0=NO; 1=SI
- GANFLIONEUROMATOSIS INTESTINAL: 0=NO; 1=SI

9.3 **ANEXO 3: ESTADÍO DE ENFERMEDAD**

0=Cáncer medular tiroideo en estadio 0

Enfermedad oculta clínicamente detectada mediante análisis bioquímicos reactivos de detección selectiva.

1=Cáncer medular tiroideo en estadio I

Tumor menor de 2 cm.

2=Cáncer medular tiroideo en estadio II

Tumor mayor de 2 cm pero menor de 4 cm.

3=Cáncer medular tiroideo en estadio III

Tumor mayor de 4 cm con extensión extratiroidea mínima o cualquier tumor primario menor de 4 cm con metástasis limitada a los ganglios pretraqueales, paratraqueales, prelaríngeos y de Delphian.

Cáncer medular tiroideo en estadio IV

El cáncer medular tiroideo en estadio IV se divide en:

4= Estadio IVA (potencialmente resecable, con metástasis de los ganglios linfáticos o sin ella [para el T4a] pero sin metástasis distante).

5= Estadio IVB (no resecable localmente, con metástasis a los ganglios linfáticos o sin ella pero sin metástasis distante).

6= Estadio IVC (metástasis distante).

Índice de gráficos, tablas e imágenes

10 ÍNDICE GRÁFICOS, TABLAS E IMÁGENES

10.1 ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución de las diferentes mutaciones de RET (130 familias) identificadas entre 2000 y 2008 (Laboratorio de Genética Molecular, Clínica de Endocrinología, Heidelberg). ____ 43

Gráfico 2. Feocromocitoma en MEN 2. Distribución de los pacientes con feocromocitoma en las diferentes mutaciones de RET en una serie con 130 familias (Clínica de Endocrinología, Heidelberg). _____ 46

Gráfico 3. Hiperparatiroidismo primario (HPT) en MEN 2. Distribución de los pacientes con HPT según las diferentes mutaciones de RET en una serie de 130 familias (Clínica de endocrinología, Heidelberg). _____ 47

Gráfico 4.Registro Nacional MEN. Distribución de MEN 2A según lugar de procedencia ____ 70

Gráfico 5. Distribución de pacientes según lugar de procedencia _____ 72

Gráfico 6. Mutaciones MEN 2A _____ 75

Gráfico 7. Relación mutación con CMT e hiperplasia de células C _____ 76

Gráfico 8. Relación mutación y edad al diagnóstico de CMT _____ 78

Gráfico 9. Relación mutación y edad al diagnóstico de hiperplasia de células C. _____ 79

Gráfico 10. Forma de diagnóstico de patología tiroidea separada por subgrupos _____ 81

Gráfico 11. Relación entre calcitonina, CEA y tamaño nódulo mayor _____ 83

Gráfico 12. Tipo de tratamiento por décadas _____ 86

Gráfico 13. Estadío tumoral cáncer medular de tiroides (AJCC) _____ 90

Gráfico 14. Recidiva de CMT _____ 92

Gráfico 15. Relación entre recidiva y forma de diagnóstico inicial _____ 94

Gráfico 16. Relación entre recidiva y estadío tumoral _____ 95

Gráfico 17. Relación entre edad al diagnóstico y recidiva tumoral _____ 97

Gráfico 18. Progresión de enfermedad. Localización _____ 99

<i>Gráfico 19. Frecuencia de feocromocitoma</i>	<i>103</i>
<i>Gráfico 20. Edad de diagnóstico de feocromocitoma según mutación.</i>	<i>104</i>
<i>Gráfico 21. Correlación entre mutación y feocromocitoma</i>	<i>105</i>
<i>Gráfico 22. Frecuencia, edad al diagnóstico y relación con mutaciones</i>	<i>111</i>

10.2 ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Componentes clínicos de MEN 2.....	7
Tabla 2. Características de MEN 2A	8
Tabla 3. Características de MEN 2B	10
Tabla 4. Test de estímulo de calcitonina.....	16
Tabla 5. Datos ecográficos de nódulo tiroideo maligno.....	18
Tabla 6. Características de PAAF del CMT.....	19
Tabla 7. Niveles de Riesgo mutaciones RET	22
Tabla 8. Factores pronósticos de CMT	29
Tabla 9. Criterios de paratiroidectomía (2008).....	37
Tabla 10. Distribución de pacientes según lugar de procedencia.....	71
Tabla 11. Motivos de consulta de los casos índice	72
Tabla 12. Mutaciones genéticas MEN 2A.....	75
Tabla 13. Relación entre mutación/ CMT/ Hiperplasia de células C.....	76
Tabla 14. Correlación mutación y edad al diagnóstico de CMT	77
Tabla 15. Relación mutación y edad al diagnóstico de hiperplasia de células C.	78
Tabla 16. Forma de diagnóstico general en patología tiroidea.....	80
Tabla 17. Forma de diagnóstico de patología tiroidea separada por subgrupos.....	81
Tabla 18. Relación entre calcitonina, CEA y tamaño nódulo mayor.....	82
Tabla 19. Relación entre calcitonina, CEA y estadio tumoral.....	84
Tabla 20. Tipo de tratamiento	84
Tabla 21. Relación entre tipos de tratamientos y año de cirugía	85
Tabla 22. Edad media de tiroidectomías.....	86

<i>Tabla 23. Anatomía patológica de Tiroidectomías profilácticas</i>	<i>87</i>
<i>Tabla 24. Resultado anatomopatológico tras cirugía tiroidea.....</i>	<i>88</i>
<i>Tabla 25. Relación entre mutación y tamaño de nódulo mayor</i>	<i>88</i>
<i>Tabla 26. Presencia de adenopatías al diagnóstico en los casos índice.....</i>	<i>89</i>
<i>Tabla 27. Presencia de adenopatías en tumores >1cm</i>	<i>89</i>
<i>Tabla 28. Estadio tumoral cáncer medular de tiroides (AJCC).....</i>	<i>90</i>
<i>Tabla 29. Recidivas de CMT.....</i>	<i>92</i>
<i>Tabla 30. Relación entre recidiva y tipo de mutación</i>	<i>93</i>
<i>Tabla 31. Relación entre recidiva y forma de diagnóstico inicial.....</i>	<i>94</i>
<i>Tabla 32. Relación entre recidiva y estadio tumoral</i>	<i>95</i>
<i>Tabla 33. Relación entre recidiva y edad al diagnóstico</i>	<i>96</i>
<i>Tabla 34. Análisis multivariante para la aparición de recidivas en CMT</i>	<i>98</i>
<i>Tabla 35. Método de diagnóstico de recidiva.....</i>	<i>98</i>
<i>Tabla 36. Progresión de enfermedad. Localización</i>	<i>99</i>
<i>Tabla 37. Reintervenciones</i>	<i>100</i>
<i>Tabla 38. Motivo de reintervención.....</i>	<i>100</i>
<i>Tabla 39. Frecuencia de feocromocitoma.....</i>	<i>102</i>
<i>Tabla 40. Edad de diagnóstico de feocromocitoma según mutación</i>	<i>104</i>
<i>Tabla 41. Correlación entre mutación y feocromocitoma</i>	<i>104</i>
<i>Tabla 42. Primera alteración hormonal encontrada</i>	<i>106</i>
<i>Tabla 43. Método de diagnóstico por imagen</i>	<i>106</i>
<i>Tabla 44. Comparativa de técnicas diagnósticas de FEO</i>	<i>107</i>
<i>Tabla 45. Anatomía patológica de suprarrenalectomía</i>	<i>107</i>

<i>Tabla 46. Motivo de reintervención.....</i>	<i>108</i>
<i>Tabla 47. Frecuencia de hiperparatiroidismo primario.....</i>	<i>110</i>
<i>Tabla 48. Frecuencia, edad al diagnóstico y relación con mutaciones.....</i>	<i>110</i>
<i>Tabla 49. Forma de diagnóstico.....</i>	<i>112</i>
<i>Tabla 50. Valores de Calcio, Fósforo y PTH prequirúrgicos.....</i>	<i>112</i>
<i>Tabla 51. Tipo de tratamiento quirúrgico</i>	<i>113</i>
<i>Tabla 52. Correlación entre recidiva y mutaciones</i>	<i>113</i>
<i>Tabla 53. Tabla comparativa de mutaciones RET más prevalentes entre distintas series (Alemana, Italiana, Europea, Región de Murcia).....</i>	<i>121</i>

10.3 ÍNDICE IMÁGENES

<i>Imagen 1. Características de MEN 2B.</i>	<i>9</i>
<i>Imagen 2. Citología del CMT.</i>	<i>20</i>
<i>Imagen 3. Áreas de Robinson:</i>	<i>21</i>
<i>Imagen 4. Recomendaciones para tiroidectomía profiláctica según codón mutado. Algoritmo de la Universidad de Halle.....</i>	<i>22</i>
<i>Imagen 5. Liquen cutáneo amiloidótico.....</i>	<i>38</i>
<i>Imagen 6. Rx de megacolon.</i>	<i>39</i>
<i>Imagen 7. Mutaciones de proto-oncogén RET asociadas a cáncer medular tiroideo hereditario</i>	<i>42</i>
<i>Imagen 8. Imagen macroscópica de feocromocitoma bilateral diagnosticado en necropsia del primer caso MEN 2A diagnosticado en el H. Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca</i>	<i>73</i>
<i>Imagen 9. Imagen macroscópica de CMT bilateral diagnosticado en necropsia del primer caso MEN 2A diagnosticado en el H. Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.</i>	<i>74</i>

Publicaciones

11 PUBLICACIONES

1. PUBLICACIÓN EN REVISTA CIRUGIA ESPAÑOLA (Cir Esp 2013;91:124-6. - VOL.91 NÚM 02, ISSN15781879, FACTOR DE IMPACTO 0,041): PARAGANGLIOMA ABDOMINAL ASOCIADO A MEN 2A.

Paloma Portillo Ortega, José Manuel Rodríguez González, Antonio Ríos Zambudio, Pedro Pujante Alarcón y Luis Alberto Polo García



2. PUBLICACIÓN EN REVISTA ENDOCRINE REVIEWS, VOL. 34 (03_MEETINGABSTRACTS): FP35-1 COPYRIGHT © 2013 BY THE ENDOCRINE SOCIETY: COMPARISON OF CLINICAL FEATURES AND OUTCOMES BETWEEN CARRIERS OF CYS634ARG AND CYS634TYR RET MUTATIONS FROM THE SPANISH MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 2A (MEN 2A) NATIONAL DATABASE

Nuria Valdés, Paloma Portillo, Javier Tébar, Elena Navarro, Lluís Forga, Anna Casterás, Jordi Mesa, Sonia Gaztambide, Luis Castaño, María Galiana Rodríguez and Cristina Lamas. Congreso ENDO 2013. San Francisco

3. PUBLICACIÓN EN REVISTA ENDOCRINE REVIEWS, VOL. 34 (03_MEETINGABSTRACTS): FP35-2 COPYRIGHT © 2013 BY THE ENDOCRINE SOCIETY: MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 2A SPANISH NATIONAL DATABASE: CLINICAL PROFILE CAUSED BY GERMLINE CYS634TYR RET MUTATION

Nuria Valdés, Javier Tébar, Elena Navarro, Paloma Portillo, Lluís Forga, Sonia Gaztambide, Jordi Mesa, Anna Casterás, Lorena Suarez, Verónica Sánchez and José Ángel Díaz. Congreso ENDO 2013. San Francisco

4. PUBLICACIÓN EN REVISTA ENDOCRINE REVIEWS, VOL. 34 (03_MEETINGABSTRACTS): MON-298 COPYRIGHT © 2013 BY THE ENDOCRINE SOCIETY: PHEOCHROMOCYTOMAS IN MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 2A (MEN 2A): CLINICAL FEATURES FROM THE SPANISH NATIONAL DATABASE

Nuria Valdés, Elena Navarro, Javier Tébar, Paloma Portillo, Lluís Forga, Jordi Mesa, Anna Casterás, Victoria Alcázar, Jessica Ares and Margarita González. Congreso ENDO 2013. San Francisco

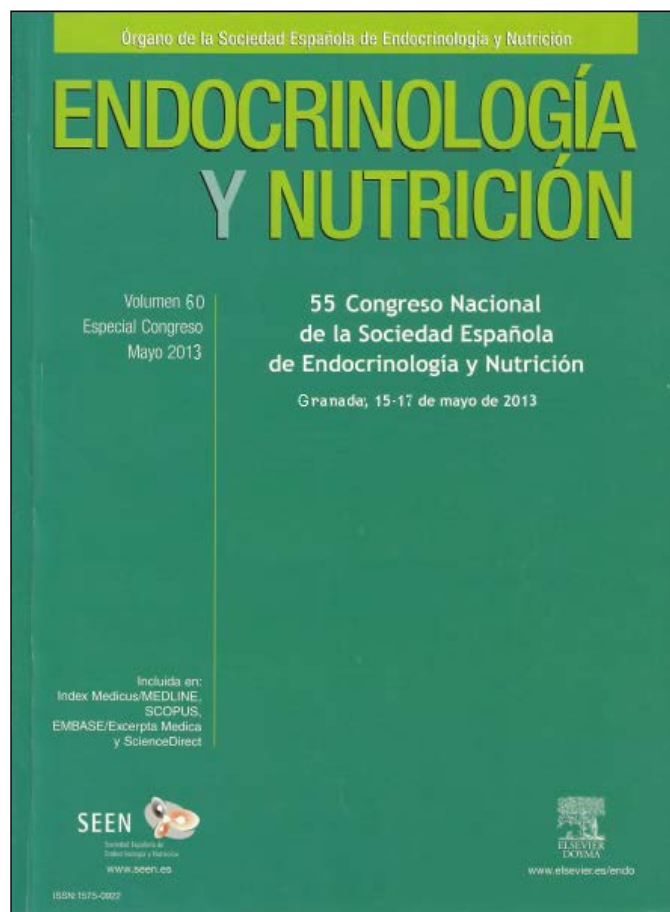


5. PUBLICACIÓN EN REVISTA ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN. 2013;60:56 QUIMIOEMBOLIZACIÓN DE METÁSTASIS HEPÁTICAS POR CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES. EXPERIENCIA CLÍNICA

A. Fornovi Justo, M.V. García Zafra, J.M. Guardia Baena, R. Ballester Sajardo, L. Martínez González, P. Segura Luque, P. Portillo Ortega, M.D Hellín Gil, A. Hernández Cascales y F.J Tébar Massó. Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Granada mayo 2013

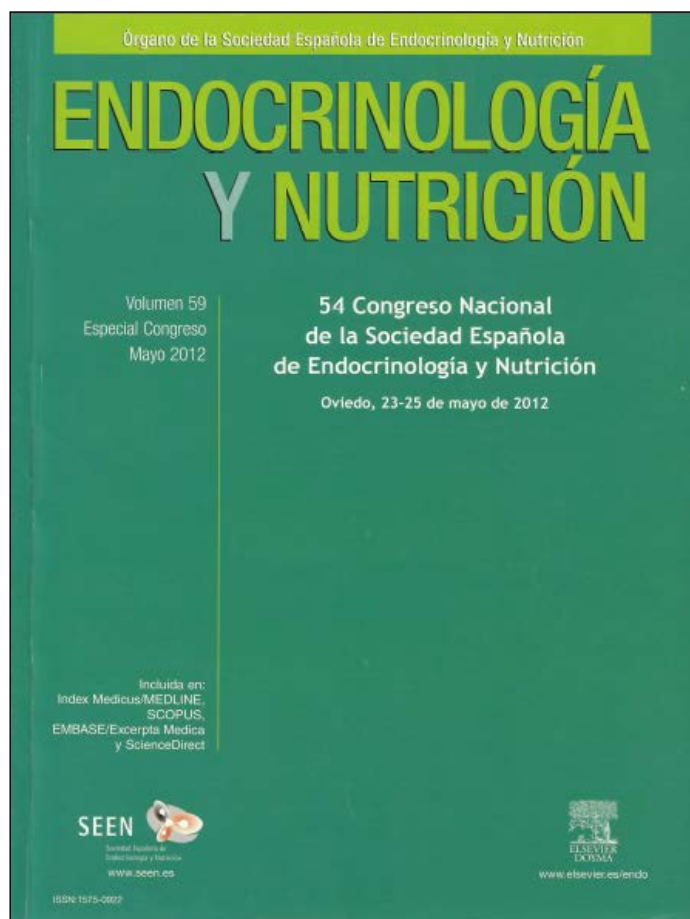
6. PUBLICACIÓN EN REVISTA ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN. 2013;60:56 REGISTRO ESPAÑOL DE NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2A (MEN 2A): RELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN EL CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES (CMT)

Nuria Valdés Gallego, Paloma Portillo Ortega, Francisco Javier Tébar Massó, Elena Navarro González, Luis Forga Llenas, Jordi Mesa Manteca, Ana Casterás Román. 55 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Granada mayo 2013



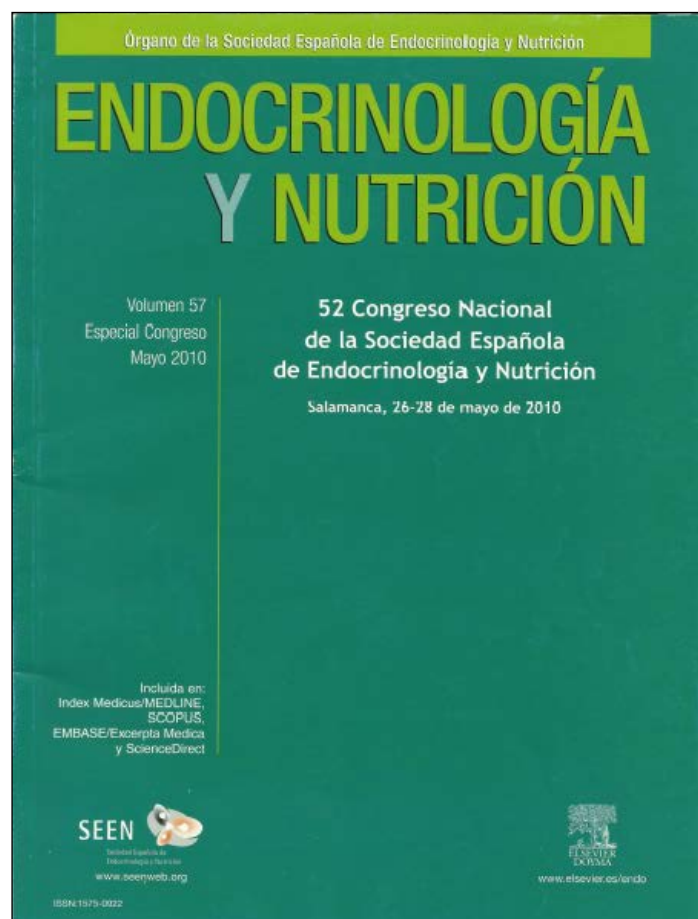
7. PUBLICACIÓN EN REVISTA ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN. 2012;59:11
COMUNICACIÓN ORAL: MEN 2A: RESULTADOS DEL REGISTRO NACIONAL DE
NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE.

Paloma Portillo, Javier Tébar, Nuria Valdés, Elena Navarro, Lluís Forga, Ana Casterás, Luis Castaño, José Manuel Rodríguez, Margarita González Boillos, José Ángel Díaz. 54 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Oviedo mayo 2012



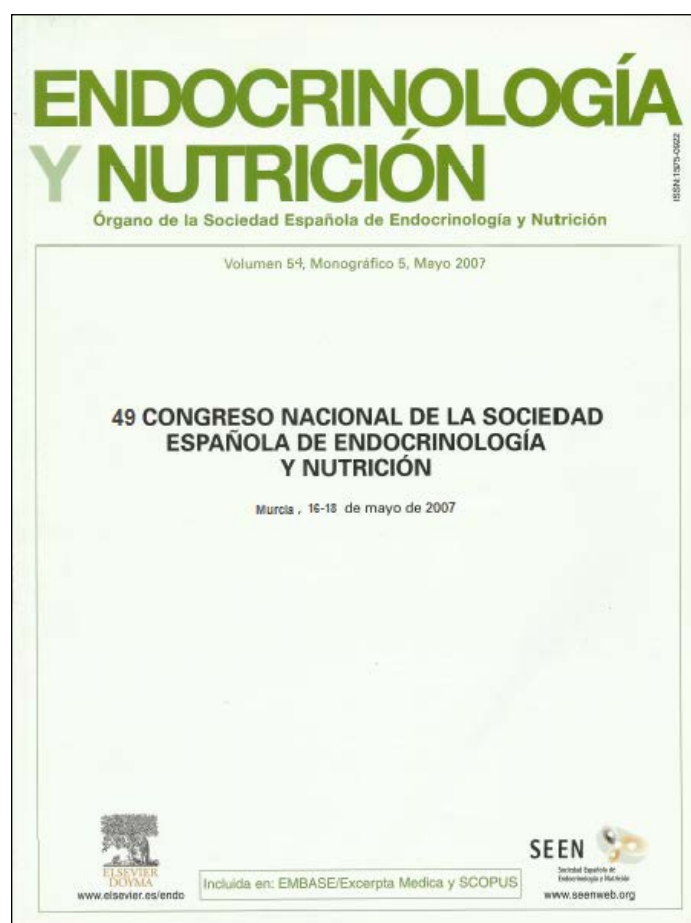
**8. PUBLICACIÓN EN REVISTA ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN. 2010;57:78
NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2A. IMPORTANCIA DEL
DIAGNÓSTICO PRECOZ. ESTUDIO DE 19 FAMILIAS PERTENECIENTES A LA
REGIÓN DE MURCIA.**

P. Portillo Ortega, P. Pujante Alarcón, A.B Hernández Cascales, I. Burgasé Estallo, M. Victoria García Zafra, A. Fornovi Justo, M. Ferrer Gómez, M.D. Hellín Gil, F.J. Tébar Massó. 52 congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Salamanca, 26-28 de mayo de 2010.



9. PUBLICACIÓN EN REVISTA ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN. 2007;54 (ESPEC CONGR): 49 CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES (SIN CMT NI HCC) EN 2 PACIENTES CON MEN 2A PERTENECIENTES A LA MISMA FAMILIA (VAL804MET).

M. Balsalobre Salmerón, A.H. Hernández, I. Burgasé, A. Ríos, M. Fernández, P. Portillo, N.M. Torregrosa, J.M. Rodríguez González, F.J. Tébar Massó. 49 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Murcia, 16-18 mayo 2007.



10. PUBLICACIÓN EN REVISTA ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN. 2007;54 (ESPEC CONGR): 117 FEOCROMOCITOMA EN EL SÍNDROME MEN 2A. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO EN 54 PACIENTES.

M. Balsalobre, JM Rodríguez, JL Ponce, A Ríos, J Riquelme, NM Torregrosa, P Portillo, AH Hernández, M Fernández, I Burgasé y FJ Tébar. 49 Congreso nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Murcia, 16-18 de mayo de 2007.

