



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

“SALVADOR ZUBIRÁN”



***Neoplasia Endócrina Múltiple Tipo 2***

***Experiencia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición***

***“Salvador Zubirán”***

**TESIS DE POSGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO COMO ESPECIALISTA EN

**ENDOCRINOLOGÍA**

PRESENTA:

**Dr. Edgar Avendaño Vázquez**

TUTOR:

**Dr. Alfredo Reza Albarrán**

MEXICO, DF. ENERO DEL 2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Índice

	PÁGINA
INTRODUCCIÓN	5
JUSTIFICACIÓN	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
HIPÓTESIS	16
OBJETIVOS	17
MATERIAL Y MÉTODOS	18
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA	27

## Resumen

**Antecedentes.** La neoplasia endócrina múltiple (NEM), es un trastorno hereditario autosómico dominante asociado a la presencia de tumores, causado por mutaciones en proto-oncogen RET, localizado en el cromosoma 10q11.2.

**Objetivo.** Describir las características clínicas y demográficas de la población de pacientes con NEM 2 que son tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” y las enfermedades endócrinas asociadas. Así como las principales causas de morbi-mortalidad y las principales mutaciones asociadas en esta población.

**Material y métodos.** Estudio transversal, descriptivo y retrolectivo. La población del estudio está formada por los pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” a quienes se les hizo el diagnóstico de NEM tipo 2A o 2B entre enero de 1987 y junio del 2008. Se registraron las características demográficas y se analizaron las manifestaciones endocrinas que presentaban estos pacientes y que conformaban a cada neoplasia.

**Resultados.** Se identificaron 7 casos con NEM 2B y 13 casos con NEM 2A. La edad promedio al momento del diagnóstico de la NEM fue de 24.6 años (mínima 7, máxima 61). La edad promedio de los pacientes con NEM 2B fue de 21 años y en el caso de los individuos con NEM 2A 25.6 años. En relación a las manifestaciones endócrinas los 20 casos de NEM 2 presentaron CMT, 4 (20%) hiperparatiroidismo primario y 7 (35%) feocromocitoma. De los 4 pacientes que presentaron hiperparatiroidismo primario, 2 pacientes fueron tratados con resección de 3 ½ glándulas por hiperplasia y un paciente con paratiroidectomía superior derecha por la presencia de un adenoma. Cinco pacientes con NEM 2A presentaron feocromocitoma, en 4 de los cuales se trató de feocromocitoma bilateral. El tratamiento fue la adrenalectomía uni o bilateral según el caso. Además, un paciente posterior a la cirugía tuvo recurrencia debido a la presencia de un paraganglioma, el cual fue tratado con resección quirúrgica. En 3 de estos pacientes fue posible la suspensión del tratamiento antihipertensivo. De los 3 pacientes con NEM 2B con presencia de feocromocitoma, 2 tuvieron feocromocitoma bilateral y después de la cirugía en 2 pacientes se pudo suspender el tratamiento antihipertensivo. De los pacientes con NEM 2B con hiperparatiroidismo 4 (57%) presentaron hipoparatiroidismo post-quirúrgico. Tres (43%) fallecieron. En un paciente la causa de la muerte fue por obstrucción intestinal secundaria a la presencia de neuromas mucosos intestinales, en

dos casos la causa de la muerte fue insuficiencia respiratoria secundaria a la presencia de metástasis pulmonares del CMT. En los casos de NEM 2A no se documentaron muertes.

**Conclusiones.** La serie de casos de NEM 2A y 2B tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” tiene características demográficas y clínicas semejantes a las descritas en otras series de la literatura médica internacional. Además las mutaciones más frecuentemente encontradas como causa de NEM 2A y NEM 2B son también las más frecuentemente reportadas por otros autores.

## Introducción

La neoplasia endócrina múltiple (NEM), es un trastorno hereditario autosómico dominante asociado a la presencia de tumores, causado por mutaciones en proto-oncogen RET, localizado en el cromosoma 10q11.2. Se han descrito tres distintas formas clínicas (1):

1. NEM 2A, caracterizado por la presencia de cáncer medular de tiroides (CMT), feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario.
2. NEM 2B, una asociación de CMT, feocromocitoma y neuromas mucosos
3. Cáncer medular de tiroides familiar, el cual no está asociado con la presencia de otras endocrinopatías

La NEM 2A es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por la presencia de CMT, feocromocitoma e hiperplasia de paratiroides. La penetrancia del CMT es cercana al 100%, sin embargo, existe variabilidad en la presentación de las otras manifestaciones de la NEM 2A.

La NEM 2B es también una enfermedad autosómica dominante caracterizada por CMT y feocromocitoma. En estos casos, el CMT generalmente se presenta a una edad más temprana y es más agresivo que en el caso de la NEM 2A (1). El síndrome también incluye la presencia de neuromas en mucosas, típicamente en labios y lengua y ganglioneuromas intestinales. Los individuos afectados con NEM 2B también tienen alteraciones del desarrollo, disminución del índice entre el segmento superior/inferior, deformidades esqueléticas (xifoescoliosis o lordosis), articulaciones laxas, habito Marfanoides y mielinización de nervios corneales. En los individuos afectados son frecuentes las alteraciones de la función colónica, incluyendo constipación y megacolon (2).

El CMT familiar es una variedad de NEM2A en la cual existe una fuerte predisposición al desarrollo de carcinoma medular de tiroides, pero no al resto de las alteraciones de la NEM. Los criterios diagnósticos son los siguientes:

- Más de 10 portadores en la familia
- Múltiples portadores o miembros afectados de más de 50 años
- Historia médica adecuada

## **El proto-oncogen RET**

El proto-oncogen RET contiene 21 exones y codifica para un receptor tirosina cinasa en la superficie celular encargado de transmitir señales de procesos de crecimiento y señales de diferenciación de varios tejidos en desarrollo, incluyendo a aquellos derivados de la cresta neural. Tiene un dominio extracelular grande, una región transmembranal simple y dos dominios citoplasmáticos tirosina cinasa. El dominio extracelular incluye un sitio de unión a ligando, el cual une a cadherina y parece ser importante para la señalización célula a célula. Además cuenta con una región extracelular rica en cisteínas que es importante para la dimerización del receptor (3).

### **- Funciones del RET**

El proto-oncogen RET tiene una importante función en la migración y desarrollo de tejidos que se originan de la cresta neural. Es expresado en tejidos derivados de esta última, incluyendo a las células C de la glándula tiroidea, medula adrenal, ganglios simpáticos y parasimpáticos, ganglios entéricos y tracto urogenital. También es expresado en las células paratiroideas derivadas de los arcos branquiales. El factor neurotrópico derivado de la glía (GDNF) es un ligando para el receptor de RET. El GDNF es un potente factor para las neuronas centrales y periféricas y es esencial para el desarrollo neuronal entérico y renal (4).

### **- El proto-oncogen RET en NEM 2A y NEM 2B**

Estudios de escaneo genómico en familias con NEM 2A han identificado mutaciones sin sentido en el dominio extracelular rico en cisteína en el codón 634 del exón 11. Esta mutación causa dimerización de las moléculas del receptor de manera ligando dependiente, permitiendo la fosforilación de los sustratos intracelulares y transformación celular. Cada una de las mutaciones identificadas es causada por la sustitución de una cisteína por otro aminoácido. Posteriormente, se reportaron también mutaciones de las mismas características pero en el dominio citoplasmático tirosina cinasa. Estas mutaciones no tienen efecto en la dimerización, pero causan una activación constitutiva de las vías de señalización intracelular y resultan en transformación celular (3). En la figura 1 se ilustran las mutaciones detectadas en la NEM en el proto-oncogen RET y su localización.

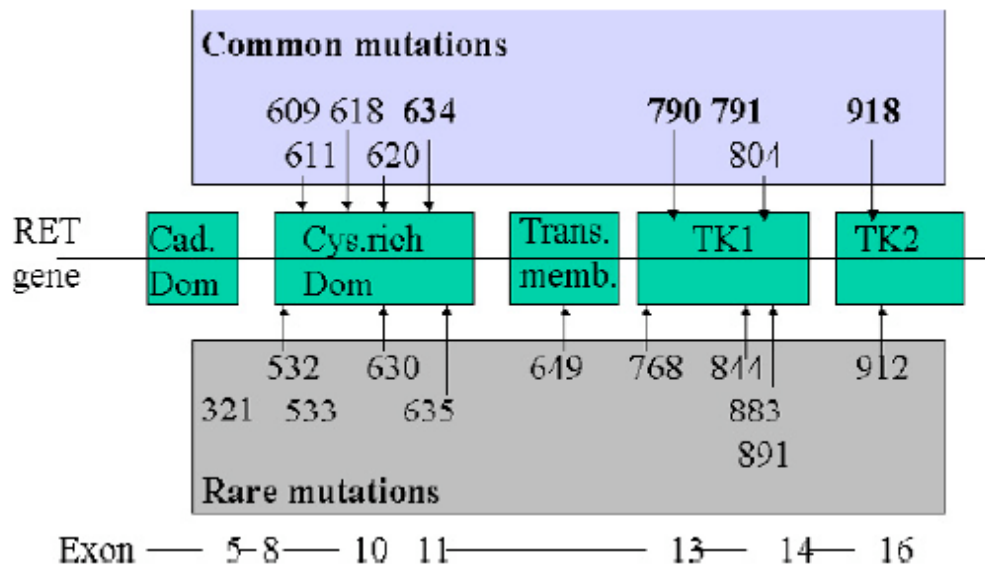


Figura 1. Mutaciones del proto-oncogen RET asociadas a NEM 2

- Correlación genotipo - fenotipo

Se han documentado claramente asociaciones entre mutaciones específicas (genotipo) con la edad de inicio y la agresividad del CMT (fenotipo), así como con la presencia de feocromocitoma e hiperparatiroidismo. En 85% de los pacientes con NEM 2A existe una mutación en el codón 634. Las mutaciones en los codones 609, 611, 618 y 620 constituyen el 10-15% restante de los casos. El hiperparatiroidismo está más asociado con las mutaciones en el codón 634 y en particular con la mutación C634R (sustitución cisteína- arginina). El feocromocitoma está asociado con las mutaciones 634 y 918 en aproximadamente 50% de los pacientes, y también es frecuentemente asociado con mutaciones en el exón 10 codones 609, 611, 618, 620. En contraste, es poco frecuente en presencia de mutaciones en el exón 15 en los codones 791 y 804. Todos los casos con enfermedad de Hirschsprung tienen mutaciones en el exón 10 en codones 609, 611, 618 y 620. La amiloidosis cutánea está asociada con mutaciones en el codón 634 (1,5).

Más del 95% de los pacientes con NEM 2B tienen mutaciones en el exón 16, codón 918 del dominio tirosina cinasa. Sin embargo, se han reportado casos con mutaciones en el exón 15, codón 883. La mutación 918 resulta de un cambio de metionina por treonina, el cual es significativo debido a que la metionina en el codón 918 es un componente



fundamental para el reconocimiento del sustrato en el núcleo catalítico de la tirosina cinasa de la proteína RET.

Hay extensos reportes en la literatura que muestran una correlación entre la presencia de mutaciones específicas con el tiempo de inicio, agresividad del CMT y desarrollo de metástasis ganglionares. Los pacientes con mutaciones en el codón 918 tienen un riesgo alto de CMT agresivo y de presentación temprana. En contraste, mutaciones en el codón 719 tienen un riesgo relativamente bajo de enfermedad agresiva (6). En base a lo anterior, se han establecido recomendaciones en relación al momento en el cual está indicada la realización de tiroidectomía profiláctica. La extensión de la resección quirúrgica se indica de acuerdo a un modelo que utiliza la correlación genotipo- fenotipo y estratifica las mutaciones en tres niveles de riesgo las cuales se muestran en el siguiente cuadro:

<b>Riesgo de CMT de acuerdo a mutaciones en el proto-oncogen RET y recomendación para tiroidectomía profiláctica</b>			
<b>Nivel de riesgo de CMT</b>	<b>1 Elevado</b>	<b>2 Muy Elevado</b>	<b>3 El más elevado</b>
Codones	609, 768, 790, 791, 804, 891	611, 618, 620, 634	883, 918
Edad recomendada para realización de tiroidectomía profiláctica	Entre 5 y 10 años o en la 1ª calcitonina estimulada anormal	A los 5 años	6 meses, idealmente dentro del primer mes de vida

## **Manifestaciones Clínicas de la NEM 2**

### **- Carcinoma medular de tiroides**

El carcinoma medular de tiroides es un tumor originado en las células parafoliculares o células C de la glándula tiroides. Una característica de este tumor es la producción de calcitonina. La hiperplasia de las células C es una característica típica de la NEM 2, con una penetrancia de cerca del 100%, indica una alta probabilidad del desarrollo de carcinoma medular. El diagnóstico de hiperplasia de células C se realiza con criterios microscópicos: la presencia de aumento de células C (más de siete por folículo tiroideo), cúmulos de células C, ó 20 ó más células C por campo a un aumento de 200X. La hiperplasia de células C causada por una mutación en el proto-oncogén RET es un precursor de carcinoma medular de tiroides. El carcinoma medular se diagnostica cuando las células C se extienden más allá de la membrana basal, infiltran y destruyen los folículos de la tiroides (7).

A diferencia del carcinoma medular de tiroides esporádico, que habitualmente se presenta en la quinta o sexta década de la vida, en la NEM 2A y el carcinoma medular de tiroides familiar, el pico de incidencia es en la tercera década de la vida, en la NEM 2B es incluso a una edad más temprana.

La presentación clínica más frecuente del CMT es la presencia de un nódulo tiroideo o adenomegalia cervical. En otros casos no hay síntomas y el diagnóstico se realiza por la búsqueda intencionada de esta alteración por la presencia de feocromocitoma o hiperparatiroidismo. Menos frecuentemente, puede presentarse con diarrea o rubicundez debido a la secreción de otros péptidos por el tumor.

La concentración de calcitonina habitualmente tiene una correlación con la masa tumoral y se encuentra elevada en individuos con un tumor palpable, mientras que en individuos con tumores pequeños o hiperplasia de células C, los valores de calcitonina pueden ser normales e incrementarse después del estímulo con infusión de calcio (8).

Para el diagnóstico del CMT, tradicionalmente se realizaba la prueba de estimulación con calcio. Esta prueba se realiza con infusión de gluconato de calcio a 2.5 mg/kg en 30 segundos y obteniendo muestras para medición de calcitonina en el tiempo 0 y después de 2 y 5 minutos del estímulo. Se considera una prueba positiva si la concentración máxima de calcitonina es más de tres veces la concentración basal o mayor a 300 ng/l

(9). La disponibilidad de las pruebas de identificación de mutaciones con estudio de DNA ha ocasionado que las pruebas bioquímicas se vuelvan obsoletas.

- Feocromocitoma

El feocromocitoma se presenta en cerca del 50% de los pacientes con NEM 2A y 2B, aunque existe considerable variabilidad entre familias (1). La presencia de feocromocitomas bilaterales en la NEM se ha reportado en aproximadamente un tercio de los casos (10).

Debido a que la falta del diagnóstico de un feocromocitoma se asocia con morbilidad o incluso muerte durante la cirugía de tiroides o paratiroides, es importante considerar este diagnóstico como posible componente de NEM 2A y en caso de confirmarse, realizar la resección del tumor antes de la de los otros tumores endócrinos. Una vez que se establece la presencia de feocromocitoma en el contexto de NEM 2A, se debe evaluar la presencia de enfermedad bilateral.

Es poco frecuente que el feocromocitoma preceda al desarrollo del CMT. En individuos en quienes se realiza búsqueda periódica, los feocromocitomas habitualmente son diagnosticados 10 años después que la hiperplasia de células C o el carcinoma medular de tiroides (11).

Los feocromocitomas en la NEM 2 habitualmente son identificados a través de la búsqueda intencionada en individuos con NEM conocida o sospechada. Sin embargo, en una menor proporción de los casos, los individuos afectados pueden reportar paroxismos de ansiedad, cefalea, diaforesis, palpitaciones o taquicardia. En un reporte de casos, solo un tercio de los individuos tuvo hipertensión al momento del diagnóstico (10). En individuos con NEM 2 está indicado realizar la búsqueda bioquímica de feocromocitoma anualmente.

- Hiperparatiroidismo primario

El hiperparatiroidismo primario en la NEM 2A es habitualmente debido a la hiperplasia de múltiples glándulas. Se reporta en 10 a 25% de los pacientes (12). El hiperparatiroidismo usualmente es asintomático y el diagnóstico se realiza por el hallazgo de concentraciones elevadas de calcio en presencia de elevación de parathormona.

- Amiloidosis cutánea

La amiloidosis cutánea se ha asociado con NEM 2A en algunas familias. Las lesiones en la piel son pruriginosas, con escamas, papulares y pigmentadas. Se localizan en la región interescapular o en la superficie extensora de las extremidades. Histológicamente se caracterizan por el depósito de amiloide (13).

- Enfermedad de Hirschsprung

La enfermedad de Hirschsprung se caracteriza por la ausencia de células ganglionares autonómicas en el plexo colónico distal parasimpático, lo cual ocasiona obstrucción intestinal crónica y megacolon.

## **Diagnóstico**

La prueba óptima para la detección de los síndromes de NEM 2 es el estudio del DNA. El diagnóstico temprano mediante la búsqueda de alteraciones en individuos en riesgo es esencial, ya que el CMT es una enfermedad que pone en peligro la vida pero que puede ser curada o prevenida en forma oportuna con tiroidectomía temprana. En un estudio de individuos con NEM 2A, se ha reportado una mortalidad de 24% en aquellos en los que el carcinoma medular de tiroides se descubre por presencia de síntomas, en contraste con 1.5% en aquellos en los que fue detectado con pruebas bioquímicas (14). El diagnóstico bioquímico habitualmente se realiza con la infusión de calcio, que estimula la secreción de calcitonina de las células C parafoliculares. Sin embargo, la disponibilidad del análisis del DNA para la detección de mutaciones en el gen RET es un método altamente específico que ha ocasionado que las pruebas bioquímicas no se utilicen en la actualidad (15). Las pruebas genéticas determinan la necesidad de cirugía temprana en los portadores, eliminan la necesidad de la realización de pruebas bioquímicas periódicas en individuos que no son portadores y evita la realización de tiroidectomía en sujetos de familias con NEM2 sin la mutación y con pruebas bioquímicas falsamente positivas.

No existe un acuerdo universal, pero se ha sugerido que la tiroidectomía total con disección del compartimento central profiláctica en niños con NEM 2A y carcinoma medular de tiroides familiar se realice entre los cuatro y seis años de edad (16).

## **Justificación**

Existe escasa información en relación a los datos estadísticos y las características clínicas de los pacientes con neoplasia endócrina múltiple a nivel nacional. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” es un centro especializado y de referencia en México, en donde se concentran estos casos.

Es importante estudiar y dar a conocer a la comunidad médica información adicional acerca de la frecuencia de esta patología, ya que es esencial su diagnóstico oportuno. El manejo integral de los pacientes afectados y sus familiares tiene un alto impacto en el pronóstico de los individuos afectados. El diagnóstico y/o detección temprana deben llevar a una intervención temprana y mejorar la supervivencia y la calidad de vida de estas personas.

Finalmente, el diagnóstico oportuno permite además orientar a los familiares afectados sobre el riesgo de transmisión de la enfermedad.

### **Pregunta de Investigación**

¿Las manifestaciones clínicas y mutaciones de los pacientes con diagnóstico de NEM 2 tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” son similares a las de los pacientes descritos en la literatura médica internacional?

## **Hipótesis**

Las manifestaciones clínicas y las mutaciones de los pacientes con diagnóstico de NEM 2 tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, son similares de los pacientes descritos en la literatura médica internacional.



## **Objetivos**

- Describir las características clínicas de la población de pacientes con NEM 2 que son tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” y las enfermedades endócrinas asociadas.
- Describir las características demográficas de los pacientes con NEM 2 tratados en el Instituto.
- Analizar las principales causas de morbi-mortalidad de los pacientes que tienen el diagnóstico de NEM 2 en el Instituto.
- Analizar las principales mutaciones asociadas con los casos de NEM 2 en los pacientes tratados en el Instituto

## **Material y Métodos.**

### **Población**

Se trata de un estudio transversal, descriptivo y retrolectivo. La población del estudio está formada por los pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” a quienes se les hizo el diagnóstico de NEM tipo 2A o 2B entre enero de 1987 y junio del 2008.

Se hizo una revisión de los expedientes clínicos de estos individuos y se formaron dos grupos dependiendo del tipo de diagnóstico. Se registraron las características demográficas y se analizaron las manifestaciones endocrinas que presentaban estos pacientes y que conformaban a cada neoplasia.

### **Criterios de inclusión**

Se incluyeron todos los pacientes vivos o muertos, con el diagnóstico de NEM 2A o NEM 2B, que han sido tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

### **Análisis estadístico**

Se utilizó estadística descriptiva para las variables de interés, utilizando medias y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartilar según fuera apropiado para las variables continuas. En el caso de variables categóricas se utilizaron proporciones y porcentajes. Para la realización del análisis se utilizó el programa estadístico SPSS versión 15.0.

## Resultados

Se identificaron 7 casos con NEM 2B y 13 casos con NEM 2A. La edad promedio al momento del diagnóstico de la NEM fue de 24.6 años (mínima 7, máxima 61). La edad promedio de los pacientes con NEM 2B fue de 21 años y en el caso de los individuos con NEM 2A 25.6 años. En los cuadros 1 y 2 se muestran las características demográficas de los individuos con NEM 2A y NEM 2B respectivamente.

<b>CUADRO 1. Características clínicas de pacientes con NEM 2A (n=13)</b>	
CARACTERISTICA	
Mujeres	9 (70%)
Hombres	4 (30%)
Edad al diagnóstico de CMT (años)	25 (7-61)
Edad al diagnóstico de HPT 1º (años)	30 (11-41)
Edad al diagnóstico de feocromocitoma (años)	39 (20-54)

<b>CUADRO 2. Características clínicas de pacientes con NEM 2B (n=7)</b>	
CARACTERISTICA	
Mujeres	6 (86%)
Hombres	1 (14%)
Habitus marfanoide	7 (100%)
Edad al diagnóstico de CMT (años)	11 (8-15)
Edad al diagnóstico de feocromocitoma (años)	27 (22-32)

En relación a las manifestaciones endócrinas los 20 casos de NEM 2 presentaron CMT, 4 (20%) hiperparatiroidismo primario y 7 (35%) feocromocitoma. Las manifestaciones endócrinas de los pacientes con NEM 2A y NEM 2B se muestran los cuadros 3 y 4, respectivamente.

<b>CUADRO 3.</b> Manifestaciones endócrinas de los pacientes con NEM 2A (n=13)	
CARACTERISTICA	PACIENTES (%)
Cáncer medular de tiroides	13 (100)
Hiperparatiroidismo primario	4 (30)
Feocromocitoma	5 (39)

<b>CUADRO 4.</b> Manifestaciones endócrinas de los pacientes con NEM 2B (n=7)	
CARACTERISTICA	PACIENTES (%)
Cáncer medular de tiroides	7 (100)
Feocromocitoma	3 (43)

De los 4 pacientes que presentaron hiperparatiroidismo primario, 2 pacientes fueron tratados con resección de 3 ½ glándulas por hiperplasia y un paciente con paratiroidectomía superior derecha por la presencia de un adenoma. Un paciente está en espera de tratamiento quirúrgico. En todos los casos se documentó curación posterior al tratamiento quirúrgico.

Cinco pacientes con NEM 2A presentaron feocromocitoma, en 4 de los cuales se trató de feocromocitoma bilateral. El tratamiento fue la adrenalectomía uni o bilateral según el caso. Además, un paciente posterior a la cirugía tuvo recurrencia debido a la presencia de un paraganglioma, el cual fue tratado con resección quirúrgica. En 3 de estos pacientes fue posible la suspensión del tratamiento antihipertensivo. De los 3 pacientes con NEM 2B con presencia de feocromocitoma, 2 tuvieron feocromocitoma bilateral y después de la cirugía en 2 pacientes se pudo suspender el tratamiento antihipertensivo.

Las características del CMT y el tipo de cirugía realizado en los individuos con NEM 2A y NEM 2B, se muestran en los cuadros 5 y 6.

<b>CUADRO 5. Características y tratamiento del CMT en pacientes con NEM 2A (n=13)</b>	
CARACTERISTICA	PACIENTES (%)
Mutación documentada*	11 (85)
Codón 634	7 (63)
Codón 620	4 (37)
Disección central y unilateral	10 (77)
Disección central y bilateral	3 (23)
Recurrencia	4 (31)

\*En 2 pacientes no fue posible realizar el estudio genético

<b>CUADRO 6. Características y tratamiento del CMT en pacientes con NEM 2B (n=7)</b>	
CARACTERISTICA	PACIENTES (%)
Mutación documentada*	5 (71)
Codón 918	5 (100)
Disección central y unilateral	3 (43)
Disección central y bilateral	4 (57)
Recurrencia	6 (86)
Metástasis hepáticas y pulmonares	4 (57)

\*En 2 pacientes no fue posible realizar el estudio genético

En cuanto a la medición de calcitonina sérica como marcador de la presencia y recurrencia del CMT, los cuadros 7 y 8 muestran la evolución de las concentraciones de calcitonina a lo largo del seguimiento de los individuos con NEM 2A y NEM 2B respectivamente.

<b>CUADRO 7. Niveles de calcitonina en individuos con NEM 2A</b>				
<b>PACIENTE</b>	<b>CALCITONINA BASAL (pg/ml)</b>	<b>CALCITONINA PICO (pg/ml)</b>	<b>CALCITONINA POSTQX(pg/ml)</b>	<b>ULTIMA CALCITONINA (pg/ml)</b>
1	185	1900	245	18
2	24	24	7	7
3	3	18675	10	3
4	48	185	10	15
5	80	850	30	18
6	67	815	33	3
7	250	2200	10	15
8	990	7300	758	1897
9	130	11500	70	38
10	365	4000	32	19
11	20	45	18	10
12	530	7250	530	530

Como se puede observar, únicamente 4 pacientes presentan niveles de calcitonina que sugieren curación, el resto presentan cifras compatibles con persistencia de CMT aun cuando en todos, excepto en un caso, la evolución de los niveles de calcitonina es sugestiva de enfermedad estable. Un paciente no cuenta con medición de calcitonina basal y no tuvo seguimiento prospectivo por lo que los datos no se anotan.

**CUADRO 8. Niveles de calcitonina en individuos con NEM 2B**

<b>PACIENTE</b>	<b>CALCITONINA BASAL (pg/ml)</b>	<b>CALCITONINA PICO (pg/ml)</b>	<b>CALCITONINA POSTQX(pg/ml)</b>	<b>ULTIMA CALCITONINA (pg/ml)</b>
1	696	1675	480	760
2	170	900	170	245
3	3700	3980	3837	4115
4	5700	8650	4800	8650
5	20000	20000	-----	20000
6	4800	11230	8250	8500

Como se puede observar, todos los pacientes presentan niveles de calcitonina que sugieren persistencia de CMT. La evolución de los niveles de calcitonina es sugestiva de enfermedad progresiva. Un paciente no cuenta con medición de calcitonina basal y no tuvo seguimiento prospectivo por lo que los datos no se anotan.

De los pacientes con NEM 2B con hiperparatiroidismo 4 (57%) presentaron hipoparatiroidismo post-quirúrgico. Tres (43%) fallecieron. En un paciente la causa de la muerte fue por obstrucción intestinal secundaria a la presencia de neuromas mucosos intestinales, en dos casos la causa de la muerte fue insuficiencia respiratoria secundaria a la presencia de metástasis pulmonares del CMT. En los casos de NEM 2A no se documentaron muertes.

## Discusión

En esta serie de pacientes con NEM 2 se identificaron las principales características demográficas y clínicas de los individuos con esta entidad tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Entre las características demográficas destacan una edad promedio al momento del diagnóstico de 24.6 años y predominio del género femenino entre los casos. En cuanto a la evolución después del tratamiento en todos los casos con hiperparatiroidismo se logró la curación posterior al tratamiento quirúrgico y en más de la mitad de los pacientes con feocromocitoma se obtuvo control adecuado de la presión arterial sin tratamiento antihipertensivo después de la cirugía.

En esta serie el cáncer medular de tiroides tuvo una penetrancia del 100%. La edad de diagnóstico fue más temprana en el caso de los pacientes con NEM 2B. El curso clínico del CMT fue más agresivo en los casos con NEM 2B asociándose a mortalidad en 3 individuos. En la literatura internacional la edad promedio típica de evidencia bioquímica de CMT en individuos con NEM 2A sin tratamiento, es entre 15 a 20 años, aunque puede presentarse a edad de 10 años y en menores (9).

En 95% de los casos con NEM 2A se identifica una mutación en el protooncogen *RET* (17) siendo la más común en el codón 634 en el exón 11, reportándose en 85% de las familias afectadas. En esta población, consistente con esta información, la mutación más frecuentemente encontrada fue en el codón 634 seguida por la mutación en el codón 620.

Con respecto a los pacientes con NEM 2B, al igual que lo que se describe en la literatura internacional, el CMT se caracterizó por su aparición temprana y curso clínico agresivo. Sin la realización de tiroidectomía a edad temprana (menos de un año de edad) la mayoría de los pacientes desarrollan CMT metastásico en la niñez o adolescencia (18).

Desafortunadamente, la mayoría de los individuos experimentan un retraso en el diagnóstico, momento en el cual las metástasis del CMT ya están presentes (19).

De hecho, los datos de esta serie demuestran que de acuerdo a los niveles de calcitonina sérica todos los pacientes con NEM 2B presentan CMT metastásico.

Por lo menos un 98% de los individuos con NEM 2B tienen una mutación identificable en el protooncogen *RET*, siendo casi invariablemente en el codón 918 (20). En esta serie se



identificó la mutación en 5 de 7 individuos con NEM 2B y en el 100% de los casos correspondió a una mutación en el codón 918.

En esta serie de casos de individuos con NEM 2 tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", las características demográficas y clínicas fueron similares a las descritas en la literatura internacional. Cabe destacar desafortunadamente el diagnóstico del CMT sistemáticamente se llevó a cabo en forma relativamente tardía. Por ejemplo, en los casos de NEM 2B en promedio a los 11 años, ya que en todos estos casos no se tenía en antecedente familiar de la presencia de NEM 2B, sino que se trató de casos índice.

Debido a que 25% de todos los casos de CMT son debido a NEM 2 y a su vez 7% de los CMT esporádicos tendrán NEM 2 (21), se sugiere considerar la búsqueda de una mutación en el protocongen *RET* en los individuos con CMT, ya que su identificación proporcionará información esencial sobre el riesgo para los miembros de la familia y el riesgo individual del desarrollo de otras endocrinopatías.

## **Conclusiones**

La serie de casos de NEM 2A y 2B tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" tiene características demográficas y clínicas semejantes a las descritas en otras series de la literatura médica internacional. Además las mutaciones más frecuentemente encontradas como causa de NEM 2A y NEM 2B son también las más frecuentemente reportadas por otros autores.

## Bibliografia

1. Raue F, Frank-Raue K, Grauer A. Multiple endocrine neoplasia type 2. Clinical features and screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23:137-56.
2. O'Riordain DS, O'Brien T, Crotty TB, Gharib H, Grant CS, van Heerden JA. Multiple endocrine neoplasia type 2B: more than an endocrine disorder. *Surgery* 1995; 118:936-42.
3. Raue F, Frank-Raue K. Multiple endocrine neoplasia type 2: 2009 Update. *Horm Res* ;68:267-273.
4. A.O. Hoff, G.J. Cote. Multiple Endocrine Neoplasias. *Annu Rev. Physiol.* 2000; 62: 377-411.
5. Michael A. Skinner, Jeffrey A. Moley, William G. Dille. Prophylactic Thyroidectomy in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A. *N Engl J med.* 2005;353: 1105-13
6. Linwah Yip, Gilbert J. Cote, Suzanne E. Shapiro. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. Evaluation of the Genotype-Phenotype Relationship. *Arch Surg* 2003;138: 409-416
7. Wolfe, HJ, Delellis, RA. Familial medullary thyroid carcinoma and C-cell hyperplasia. *Clin Endocrinol Metab* 1981; 10:351.
8. Parthemore, JG, Bronzert, D, Roberts, G, Deftos, LJ. A short calcium infusion in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39:108.
9. Lips CJ, Landsvater RM, Hoppener JW, Geerdink RA, Blijham G, van Veen JM, van Gils AP, de Wit MJ, Zewald RA, Berends MJ, et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 1994; 331:828-35.
10. Pomares FJ, Canas R, Rodriguez JM, Hernandez AM, Parrilla P, Tebar FJ. Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2A pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998 48:195-200.
11. Utiger, RD. Medullary thyroid carcinoma, genes, and the prevention of cancer. *N Engl J Med* 1994; 331:870.
12. Schuffenecker, I, Virally-Monod, M, Brohet, R, et al. Risk and penetrance of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the RET proto-oncogene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:487.
13. Gagel, RF, Levy, ML, Donovan, DT, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2A associated with cutaneous lichen amyloidosis. *Ann Intern Med* 1989; 111:802.
14. Marsh, DJ, McDowall, D, Hyland, VJ, et al. The identification of false positive responses to the pentagastrin stimulation test in RET mutation negative members of MEN 2A families. *Clin Endocrinol* 1996; 44:213.

15. Mulligan, LM, Ponder, BA. Genetic basis of endocrine disease: multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1989.
16. Brandi, ML, Gagel, RF, Angeli, A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5658.
17. Mulligan LM, Eng C, Healey CS, et al. Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. *Nat Genet* 1994; 6:70–4.
18. O’Riordain DS, O’Brien T, Weaver AL, et al. Medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. *Surgery* 1994; 116:1017–23.
19. Wray CJ, Rich TA, Waguespack SG, et al. Failure to recognize multiple endocrine neoplasia 2B: more common than we think? *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 293–301.
20. Mulligan LM, Marsh DJ, Robinson BG, et al. Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2: report of the International RET Mutation Consortium. *J Intern Med* 1995; 238:343–6.
21. Elisei R, Romei C, Cosci B, et al. RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4725–9.