



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**Incidencia de cáncer medular de tiroides  
en el Instituto Nacional de Pediatría”**

Tesis  
Para obtener el título de

**Especialista en  
ENDOCRINOLOGÍA PEDIATRICA**

Presenta:  
**Dra. Evelyn Pérez Trejo**

Tutor  
Dr. Raúl Calzada León

Ciudad de México 2016





Universidad Nacional  
Autónoma de México



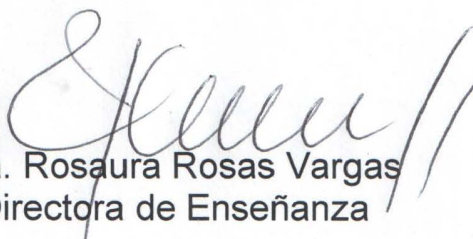
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

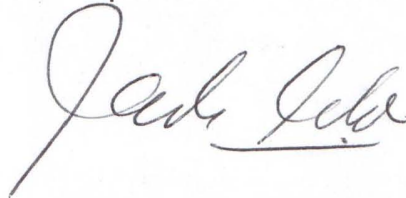
**“Incidencia de cáncer medular de tiroides  
en el Instituto Nacional de Pediatría”**



Dra. Rosaura Rosas Vargas  
Directora de Enseñanza



Dr. Manuel Enrique Flores Landero  
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado



Dr. Carlos Robles Valdés  
Profesor Titular del Curso



Dr. Raúl Calzada León  
Tutor de Tesis

## **INDICE GENERAL**

RESUMEN ESTRUCTURADO.....	4
MARCO TEORICO.....	7
JUSTIFICACION.....	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
OBJETIVOS.....	23
METODOS.....	24
CRITERIOS DE INCLUSION.....	24
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	24
CRITERIOS DE ELIMINACION.....	24
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	25
METODO ESTADISTICO.....	25
VARIABLES.....	26
ANALISIS ESTADISITCO.....	31
ETICA.....	31
RESULTADOS.....	32
CONCLUSIONES.....	42
BIBLIOGRAFIA.....	44
ANEXOS.....	46

# INCIDENCIA DE CANCER MEDULAR DE TIROIDES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

## **RESUMEN ESTRUCTURADO**

### **Introducción**

El presente estudio trata de dar a conocer la experiencia institucional del cáncer medular de tiroides en la población infantil y adolescente, la cual es una enfermedad rara que se presenta con mayor frecuencia en edad adulta o asociada a una Neoplasia endocrina múltiple.

En niños los síntomas suelen ser inespecíficos y muchas veces son inexistentes, por lo que el diagnóstico suele pasar desapercibido o muchas veces es referido por el antecedente familiar de cáncer medular de tiroides (CMT) detectada de manera tardía en los padres, lo que da como resultado una demora y mayores complicaciones con daños a órganos diana. El diagnóstico se realiza actualmente mediante el análisis del protooncogen RET el cual, en pacientes de riesgo permite identificar si son portadores de alteraciones genéticas con una alta especificidad y sensibilidad y análisis bioquímicos, de determinación de los niveles basales y tras estimulación de calcitonina en miembros familiares del caso afectado. El objetivo del tratamiento quirúrgico es curar o prevenir el CMT en aquellos casos portadores genéticos de MEN 2; la detección precoz de la mutación del protooncogen RET para la realización de tiroidectomía profiláctica durante la infancia es crucial para el manejo de los niños con cáncer medular de tiroides.

### **Justificación**

El cáncer medular de tiroides es una enfermedad poco frecuente en la población infantil, y es fácilmente identificable si se detecta en sus primeras manifestaciones. Por lo que es importante conocer el origen genético, con lo que se puede evitar la presencia de múltiples afecciones a nivel endocrinológico, por lo tanto consideramos importante revisar la incidencia y experiencia en esta institución.

## **Método**

Este será un estudio descriptivo, retrospectivo, retrolectivo en donde por medio de la revisión de expedientes clínicos de 2000 al 2016, se analizarán los casos reportados como cáncer medular ya sea de origen esporádico o asociado a una neoplasia endocrina múltiple, analizando las variables encontradas en los casos.

## **Objetivos**

Conocer la experiencia del Instituto Nacional de Pediatría, en el diagnóstico y manejo del cáncer medular de tiroides.

## **Resultados**

Se encontraron a 7 menores con la patología estudiada; la edad promedio es de 6 años 8 meses, el sexo predominante es masculino (4 hombres) y 3 mujeres.

Antecedentes heredofamiliares en los estudiados, 1 y 2; madre con de cáncer medular de tiroides, por lo que además, se asigna este caso como familiar. Los síntomas característicos encontrados al diagnóstico fueron: tumoración en cuello (3), pacientes eversión de párpados (4), neurinoma mucoso (2), manchas café con leche (1), habitus marfanoides (3) y labios gruesos (4) y en dos de ellas al diagnóstico no se encontró ninguno de los anteriores.

Asimismo, las características clínicas se repitieron en más de uno de los pacientes (5/7). La cirugía realizada todos fue tiroidectomía total, y actualmente los 7 pacientes presentan hipotiroidismo postquirúrgico, e hipoparatiroidismo secundario en 4 de ellos.

## **Conclusiones**

Por lo tanto podemos concluir que el CMT es poco frecuente pero agresivo localmente, asociado a altas tasas de enfermedad persistente y recidiva, aunque los pacientes viven por largos períodos. Los pacientes con CMT hereditario, específicamente dentro del contexto de una NEM 2b, corresponden a un grupo

especial en el cual la patología se torna más agresiva con tasas altas de enfermedad residual. En los últimos 16 años, en promedio encontramos 1 caso cada 3 años.

## MARCO TEORICO

El carcinoma medular de tiroides (MTC) representa la minoría de todos los cánceres tiroideos. Ocurre con mayor frecuencia en la quinta década de la vida, con mayor afinidad por el sexo femenino. En 1959 Hazard y col. describieron al MTC como una neoplasia, la cual no provenía de células foliculares. Entre 1966 y 1967 Williams, reconoció que el tumor se produce ya sea de forma esporádica, o en una forma hereditaria como una parte de la neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 2, MEN2A , MEN2B , y síndrome relacionado, MTC familiar (FMTC). (1)

A pesar de que el carcinoma medular de tiroides (CMT) representa sólo entre el 4 al 8 % de todos los carcinomas de tiroides, ha concitado el interés de clínicos y básicos por sus características especiales. Se origina a partir de las células parafoliculares (células C) del tiroides que derivan embriológicamente de la cresta neural. Se estima que el 25% de los casos son familiares, y forman parte de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2) y el 75% son esporádicos. Las cuales se asocian a distintas mutaciones del proto-oncogen RET.

El CMT corresponde a un grupo celular encargada de regular el metabolismo del calcio. Tiene la característica de secretar calcitonina, marcador útil para conocer el estado de enfermedad residual y seguimiento de los pacientes a largo plazo. Es una neoplasia relativamente agresiva, ya que a pesar de su lenta progresión, al momento del diagnóstico un 60-80% tiene metástasis linfáticas lo que dificulta una terapia totalmente curativa, ya que se ha visto que después de la primera cirugía más del 50% de los pacientes mantienen niveles de calcitonina elevada. Los pacientes con la forma hereditaria tienden a ser más jóvenes y a presentar una enfermedad de curso más agresivo, con un cáncer que suele ser multifocal y bilateral (2)

En MEN2A, MEN2B y FMTC, las mutaciones están activadas, a diferencia de otros síndromes de cáncer hereditario, que se asocian con el desajuste de ADN de genes supresores de tumores. Actualmente, las mutaciones KRAS, y las ANR



se presentan en aproximadamente 10% a 45% de los MTC esporádicos, y casi siempre son mutuamente excluyentes con mutaciones somáticas de RET, lo que sugiere una importante vía molecular alternativa para el desarrollo de esta neoplasia.

## GENÉTICA DEL CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

### Protooncogén RET

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

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

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

El análisis de posibles mutaciones en el gen *RET* se ha convertido en un elemento fundamental para estudiar el CMT, porque permite distinguir entre formas esporádicas y familiares, identifica qué miembros de la familia están en riesgo de presentar CMT, revela el riesgo de padecer otros tumores (suprarrenales,

paratiroides, neurinomas) y, mediante la relación genotipo-fenotipo, puede permitir conocer las características fenotípicas de algunas mutaciones. (1,5)

### **Genética del carcinoma medular de tiroides esporádico**

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

En los últimos años se está estudiando el posible papel que los llamados *single-nucleotide polymorphisms* (SNP) en el gen *RET* pueden ejercer en el comportamiento tumoral. Los SNP son polimorfismos de un único nucleótido que pueden alterar la función del *RET* al actuar como alelos de baja penetrancia para la susceptibilidad a un tumor y/o su progresión. Este tema pertenece todavía al campo de la especulación y la investigación, y se aplica tanto al CMT esporádico como al familiar. En lo referente a los CMT esporádicos, se ha considerado que están implicados los polimorfismos exónicos A45A, G691S, L769L, S836S y S904S y también intrónicos IVS1-126 G>T y IVS14-24 G>A en el gen *RET*, actualmente sólo podemos decir que los SNP son factores de susceptibilidad, y que ninguno, hasta ahora, ha demostrado tener implicación clínica.

### **Genética del carcinoma medular de tiroides familiar**

El CMT familiar forma parte de la NEM tipo 2, cuya clasificación es la siguiente:

- NEM 2A (síndrome de Sipple): CMT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario.
- NEM 2B: CMT, feocromocitoma, ganglioneuromatosis intestinal y en mucosas y hábito marfanoide.

- Carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF): familias con más de 10 portadores de la mutación, o bien familias con múltiples portadores o miembros afectados mayores de 50 años, después de practicar una historia clínica detallada para descartar otros tumores endocrinos. También, según la clasificación de Eng et al, son familias con 4 o más miembros afectados.
- NEM 2A con liquen amiloideo.
- NEM 2A o CMTF con enfermedad de Hirschsprung.
- Otros Tipos: hasta 3 miembros afectados en una familia.

Se estima que la prevalencia de NEM 2 es de 1 por cada 200.000 nacidos vivos..

### **Neoplasia endocrina múltiple 2A**

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

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

### **Neoplasia endocrina múltiple 2B**

Representa el 5% de todos los casos de NEM 2. Es la forma más agresiva de los CMT familiares. La mayoría se produce por mutaciones de novo. Casi todas las mutaciones descritas (95%) afectan al codón 918 del exón 16 (M918T) aunque también se ha descrito mutación en el codón 883 (A833F) del exón 15. Asimismo,

se han asociado con NEM 2B dobles mutaciones (M918T + Y791F)<sup>27</sup> y 2 mutaciones heterocigotas compuestas: V804M + Y806C y V804M + S904C4.

### **Carcinoma medular de tiroides familiar**

Representa del 5 al 15% de los casos de CMT hereditario. Es la forma menos agresiva de los CMT familiares. La edad del diagnóstico es más tardía que con NEM 2A o NEM 2B. Se han descrito mutaciones en los exones 8, 10, 11, 13, 14, 15 y 16. En los últimos meses se han añadido las mutaciones: R321G (exón 5) y N777S (exón 13). Esta entidad se caracteriza por la presencia de sólo el MTC, que tiene una edad tardía de inicio y un curso clínico menos agresiva en comparación con MEN2A y MEN2B. Tal como se define en los "Lineamientos para diagnóstico y terapia de MEN Tipo 1 y Tipo 2" (1), un diagnóstico de FMTC se aplicaría a familias con más de 10 sujetos afectados, múltiples portadores sobre la edad de 50 y una adecuada historia médica excluyendo la presencia de feocromocitoma y hiperparatiroidismo, especialmente en sujetos de edad avanzada (1). Estos criterios son más rigurosos que los establecidos por la RET Mutación "Análisis Internacional Consenso", que definió FMTC como una parentela con un mínimo de 4 miembros de la familia con MTC y sin evidencia objetiva de feocromocitoma ni hiperparatiroidismo (1, 5, 7).

Cada uno de los síndromes MEN2 y FMTC se hereda en un patrón autosómico dominante y es causado por las mutaciones del RET (reorganizado durante la transfección) proto-oncogén (8-11).

### **Neoplasia endocrina múltiple 2A con liquen amiloideo**

El liquen amiloideo es una lesión cutánea, liquenoide, pruriginosa, habitualmente localizada en la parte superior de la espalda. Todos los casos en que se ha asociado a NEM 2 se han descrito con mutaciones en el codón 634 (exón 11). No obstante, no todos los pacientes con mutaciones en el codón 634 desarrollan liquen amiloideo ni todos los pacientes con liquen amiloideo tienen mutaciones en

el gen *RET*. La fisiopatología subyacente en el liquen amiloideo puede estar relacionada con una anomalía sensitiva en los dermatomas C6-T6, lo que conllevaría prurito e irritación crónica. Dicha situación suele presentarse desde la infancia y supone un marcador precoz de la enfermedad. El depósito amiloide es una consecuencia del rascado repetido. La mayoría de los casos de liquen amiloideo se han asociado a NEM 2A32, aunque en algunas ocasiones acompaña a CMTF.(8)

El objetivo de todo médico que trabaja en el tratamiento y cuidado del paciente con cáncer es el desarrollar una estrategia terapéutica que tenga un impacto significativo en la morbimortalidad asociada a los tumores malignos; éste objetivo, ha sido alcanzado en gran medida en los casos de MEN tipo 2 y de carcinoma medular de tiroides (CMT) en especial en los casos de aparición familiar como consecuencia del desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento precoz y del conocimiento de las bases genéticas implicadas en la oncogénesis de éstos tumores .(11)

### **Clasificación y prevalencia del CMT**

Más del 40% de los casos son transmitidos con patrón hereditario autonómico dominante y afectan a más de 1000 familias de todo el mundo (5) pudiendo aparecer como CMT aislado o formando parte del MEN 2A (75% de los casos que asocian otras neoplasias endocrinas) ó 2B. En los casos de MEN 2B el CMT suele ser más agresivo y con peor pronóstico pudiendo presentar en ocasiones metástasis desde el primer año de evolución de la enfermedad.

Aunque existen algunos casos descritos, el desarrollo de un CMT esporádico es muy poco frecuente.

## **Presentación clínica del CMT**

El CMT sintomático suele presentarse como un nódulo tiroideo solitario en el 95% de los casos. En algunas ocasiones el diagnóstico se realiza tras el hallazgo de calcificaciones en exploraciones radiográficas o ecográficas rutinarias de la zona anterior del cuello. Más del 50% de los casos presentan adenopatías cervicales y hasta un 5% de los casos presentan metástasis en el momento del diagnóstico. En casos de enfermedad avanzada pueden aparecer síndromes paraneoplásicos por secreción elevada de calcitonina asociando episodios severos de diarrea y/o rubor facial.

## **Estadios del CMT**

- Estadio I: CMT menor de 1 cm de diámetro sin evidencia de enfermedad extratiroidea.
- Estadio II: CMT de cualquier tamaño con presencia de tejido tumoral extratiroideo sin invasión nodal ni metástasis asociadas.
- Estadio III: Presencia de metástasis ganglionares locoregionales con independencia del tamaño tumoral.
- Estadio IV: Presencia de metástasis tumorales a distancia (6).

## **Pronóstico del CMT**

Los factores que más influyen en el pronóstico son el momento del diagnóstico y la tiroidectomía profiláctica realizada en fases de hiperplasia no tumoral de células C parafoliculares.

Factores que se asocian a un mal pronóstico son la existencia de heterogenicidad celular tumoral, poca captación tumoral en inmunoensayos para marcadores de

calcitonina, la presencia de niveles elevados de antígeno carcinoembrionario (CEA) y la persistencia de hipercalcitoninemia persistente tras la tiroidectomía .

El estudio del protooncogen RET está indicado en:

- Pacientes con CMT esporádico
- Miembros de familias con CMTF
- Pacientes diagnosticados de feocromocitoma
- Niños con enfermedad de Hirschprung

### **Evolución del CMT**

La transformación maligna de las células C parafoliculares es un hecho muy precoz en la infancia por lo que el único tratamiento curativo potencial es la resección quirúrgica completa de todo el tejido tiroideo antes del desarrollo de las manifestaciones clínicas del CMT.

La transformación de las células C es multifocal, afecta a ambos lóbulos tiroideos y se produce a través de distintos estadios histológicos: hiperplasia difusa de células C, microcarcinoma difuso o nodular (uni o multifocal) y progresión a macroadenoma con o sin diseminación locoregional y/o metástasis a distancia (hueso, hígado, pulmón).

Los microcarcinomas se identifican solo por técnicas de microscopía. La velocidad y/o edad de progresión de hiperplasia de células C a CMT también se ha relacionado con distintos tipos de mutaciones del protooncogen RET pudiendo su identificación ser útil para estimar la edad óptima de la tiroidectomía profiláctica. (3, 5,15)

## **Diagnóstico y estudios de laboratorio**

### Histología

La Hiperplasia de las células es el primer cambio en la enfermedad hereditaria. En el CMT se observan células redondas o fusiformes en nidos, separadas por estroma fibrovascular con depósito amiloide en el 60% a 80%.

El diagnóstico se confirma por inmunohistoquímica positiva para cáncer tiroideo y antígeno carcino- embrionario.

### Calcitonina

Los valores plasmáticos preoperatorios se correlacionan con el tamaño del tumor y predicen la probabilidad remisión posquirúrgica. Es motivo de controversia la determinación de Calcitonina en todos los nódulos tiroideos.

### Indicaciones de Prueba de Estimulación con Pentagastrina

Detección temprana en familiares de pacientes con CMT. Para establecer remisión en pacientes que se operaron con niveles de Calcitonina postoperatorios no detectables (16).

## **Actitud ante el carcinoma medular de tiroides**

Ante un CMT, tenemos que plantearnos si se trata de un caso esporádico o familiar. La probabilidad de tener una mutación germinal en el RET en un paciente con CMT aparentemente esporádico es del 1 al 7%. La sospecha clínica deriva de una edad de presentación más precoz, hiperplasia de células C y multifocalidad del tumor. Como pauta de actuación, se recomienda que en todos los casos de CMT esporádico se analice el RET en busca de mutaciones germinales (14).

La amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la posterior secuenciación directa del ADN constituyen el método de estudio más recomendable. No debemos examinar sólo los exones 10 y 11 para evitar falsos



negativos. Cuando se halla una mutación, debe practicarse cribado genético a todos los familiares de primer grado para identificar a los portadores. Este análisis requiere consentimiento informado y se aconseja repetirlo 2 veces en 2 muestras de sangre distintas para excluir la posibilidad de un error en la manipulación.

En una familia cuya mutación haya sido identificada, cabe esperar que la mitad de los parientes de primer grado no sean portadores de la mutación. En este caso, con el estudio genético negativo, el riesgo de presentar CMT es similar al de la población general, por lo que no requieren evaluaciones posteriores. Por el contrario, si la prueba es positiva, significa que las personas afectas tienen un 90% o más de posibilidades de desarrollar CMT en algún momento de su vida. En consecuencia, existe un consenso para ofrecer a estas personas la posibilidad de practicar una tiroidectomía total. Lógicamente, ante la positividad de la prueba genética se debe ampliar el estudio por el árbol genealógico de la familia afectada hasta detectar a todos los portadores.

Si la prueba genética en el caso índice es negativa, podemos afirmar con el 95% de seguridad que no estamos ante un caso familiar; no obstante, si existen antecedentes familiares confirmados histológicamente, o si la presentación del tumor es multifocal, se debería plantear el estudio completo del RET (si no se ha practicado ya). En cuanto a los procesos que pueden acompañar al CMT en la NEM 2, se sabe que la etiología hereditaria entre feocromocitomas aparentemente esporádicos es del 30%, por lo que se recomienda análisis genético (germinal) de RET (exones de NEM 2), enfermedad de von Hippel Lindau, neurofibromatosis tipo 1 y de los genes SDHB, SDHC y SDHD que codifican distintas subunidades de la succinato-deshidrogenasa, así como otros estudios de cribado para NEM 2 y/o von Hippel Lindau en los feocromocitomas aparentemente esporádicos. No se aconseja analizar el RET en el hiperparatiroidismo aparentemente esporádico en ausencia de otros datos que hagan sospechar una NEM 2.

En cambio, sí se recomienda descartar mutaciones germinales en el exón 10 del RET en niños con enfermedad de Hirschsprung (14).

## **Estudios de imagen en CMT**

Inicialmente se ha de realizar una ecografía tiroidea y una gammagrafía con Tc-99. El CMT puede diseminarse a nivel ganglionar locoregional y producir metástasis a distancia frecuentemente a nivel hepático, pulmonar y/o óseo.

Estudios de imagen como la radiografía de tórax, tomografía axial computarizada, resonancia magnética nuclear, tomografía por emisión de positrones, estudios óseos con radionúclidos y estudios gammagráficos con metayodobencilguanidina (MIBG), análogos de somatostatina (<sup>111</sup>In-octreoscan) o ácido dimercaptosuccínico (DMSA) pueden ser útiles para el diagnóstico y estadificación de los pacientes con MEN 2 .

## **Tratamiento quirúrgico**

El procedimiento quirúrgico en pacientes con MEN2B independientemente de la edad, y los pacientes con MEN2A y FMTC que están por encima de los 8 años de edad, es la tiroidectomía total con resección de ganglios linfáticos en que se indique el compartimiento central del cuello. En pacientes con MEN2A o FMTC que tienen menos de 5 años de edad, con ganglios linfáticos agrandados en el cuello, la tiroidectomía total es el procedimiento preferido. Independientemente del enfoque, se debe tener cuidado para proteger las glándulas paratiroides, los nervios laríngeos recurrentes, y la rama externa de los nervios laríngeos superiores. En general, los resultados de la tiroidectomía profiláctica en este contexto clínico han sido muy satisfactorios. Neoplasia Endocrina Múltiple.

El Grupo de Estudio Europeo evaluó a 207 pacientes con MEN2A, MEN2B y FMTC. En pacientes con presencia de mutación RET codón 634 la transformación maligna se presenta desde temprana edad (al año) y el riesgo relacionado con la edad acumulada de MTC aumenta progresivamente, pero no había la evidencia de metástasis en los ganglios linfáticos antes de los 14 años (2).

En otro estudio de 50 pacientes con MEN2A seguidos durante un mínimo de 5 años después de realizar la tiroidectomía profiláctica las metástasis ganglionares, estuvieron presentes en niños menores de 11 años.

El objetivo del tratamiento quirúrgico es curar o prevenir el CMT en aquellos casos portadores genéticos de MEN 2; la detección precoz de la mutación del protooncogen RET para la realización de tiroidectomía profiláctica durante la infancia precoz es crucial para el manejo de los niños con MEN 2.

La tiroidectomía total (TT) con resección de la cápsula posterior, a la que se debe asociar resección radical modificada de las cadenas ganglionares adyacentes, generalmente elimina, en manos de un equipo quirúrgico experto, la mayoría de las células parafoliculares tipo C.

Las glándulas paratiroides han de ser preservadas puesto que el hiperparatiroidismo ocurre sólo en el 20% de los pacientes y generalmente sucede en menores de 40 años.

La paratiroidectomía total profiláctica en conjunción con el autotrasplante de tejido paratiroideo está indicando sólo si estas glándulas están afectas. Los clips metálicos de localización ayudan en la identificación del tejido paratiroideo si se requiere cirugía posteriormente.

### **Edad recomendada para la realización de TT en niños.**

La realización de TT en portadores genéticos de la enfermedad clásicamente se ha recomendado en torno a los 5 años de edad pero en estudios recientes se han observado casos de CMT en tiroidectomías profilácticas desde los 17 meses de edad. Basado en la experiencia de niños muy jóvenes con CMT en el momento de la cirugía, algunos autores proponen la realización de TT a los 2 años de edad en casos de protooncogen RET tipo 634 o entre los 3 y los 5 años de edad en los restantes.

### **Las recomendaciones internacionales actuales se resumen a continuación.**

1. Nivel de alto riesgo: niños MEN 2B (mutaciones RET en codón 883, 918 o 922). Debería realizarse TT durante los 6 primeros meses de edad; preferiblemente dentro del primer mes.
2. Nivel de riesgo intermedio: niños con mutación RET en codón 611, 618, 620, 630, 634 o 891; tiroidectomía durante los 5 primeros años.
3. Nivel de bajo riesgo: niños con mutación RET en codón 609, 768, 790, 791 o 804; la TT debería realizarse a los 10 años de edad.

La comunicación a una familia de la existencia de un tumor maligno hereditario frecuentemente causa angustia y sentimientos de culpabilidad por lo que es fundamental recordar la importancia de realizar una TT a los miembros de las familias afectas. En ocasiones los padres rechazan ésta posibilidad en los niños más pequeños que se encuentran asintomáticos por lo que el médico siempre debe alentarles y estimularles para la realización de una apropiada evaluación y proporcionar una información adecuada y comprensible en todos los casos es mejor que emplear la opción legal de solicitar judicialmente el tratamiento preventivo.

### **Tiroxina en el CMT**

El tratamiento con tiroxina debe de iniciarse inmediatamente después del acto quirúrgico para restaurar y/o mantener el estado eutiroideo. La supresión de los niveles de TSH no está indicada en estos pacientes puesto que las células C parafoliculares no responden a su estímulo.

## **Tratamiento en CMT residual o metastásico**

Mantener una calidad de vida adecuada debe ser un objetivo prioritario puesto que aunque los pacientes tengan enfermedad diseminada frecuentemente tienen una supervivencia prolongada de hasta entre 10 y 20 años (poco tiempo si la enfermedad comienza en la infancia).

### **Cirugía:**

En caso de enfermedad residual y/o recurrente existe alta evidencia de que se debe realizar una segunda cirugía . En los casos afectos debe de realizarse una TT con disección de la cadena ganglionar cervical central. Metástasis en los ganglios linfáticos locoregionales pueden estar presentes incluso en casos de tumor primario menores de 1 cm. de diámetro debiéndose asociar disección ganglionar cervical central y lateral radical modificada.

### **Enfermedad inoperable u oculta:**

Se ha de realizar un estricto seguimiento clínico y analítico mediante la determinación de los niveles plasmáticos de calcitonina y CEA . La gran mayoría de los pacientes permanecen estables durante años con un índice de supervivencia a los 10 años cercano al 86%.

### **Radioterapia externa:**

No existen claras indicaciones.

### **Tratamiento con yodo radiactivo:**

Debemos recordar que la tiroidectomía total es un concepto utópico (Mazzaferri lo denomina como “un sueño imposible”) por lo que se han de valorar otras terapias complementarias. Las células C parafoliculares no captan el yodo radiactivo pero puede ser administrado en macrocarcinomas como tratamiento adyuvante tras la

cirugía con el objetivo de destruir las células C por proximidad (1), de hecho se han descrito mejorías sintomáticas transitorias tras el tratamiento con yodo radiactivo en pacientes con CMT y metástasis pulmonares.

### **Análogos de somatostatina:**

Las líneas celulares del CMT humano muestran mutación RET C634 y expresan los distintos subtipos de receptores somatostatinérgicos (SSTR) por lo que la proliferación celular podría ser inhibida mediante la administración de agonistas selectivos del SSTR2. Hasta el momento actual los análogos de somatostatina disponibles que interaccionan con SSTR2 y SSTR5, aunque en algunos casos han conseguido reducir los niveles plasmáticos de calcitonina (12). En algunos casos se han reportado mejorías clínicas discretas con tratamiento continuo a altas dosis de análogos de somatostatina .

### **Tratamiento combinado de análogos de somatostatina e interferón alfa:**

El tratamiento combinado con octreótido o lanreótido e interferón alfa no ha conseguido frenar de forma significativa la evolución del paciente en casos de CMT avanzado aunque algunos autores sugieren que podrían ser efectivos para reducir la sintomatología asociada al CMT.

### **Tratamiento con <sup>90</sup>Y-octreotide/DOTATOC (nuevo análogo somatostatinérgico DOTA0, Tyr3-octreotide):**

Podría inducir remisiones completas en pacientes con marcadores positivos (octreoscan positivo).

### **Tratamiento quimioterápico citotóxico:**

Restringido a una minoría de pacientes con enfermedad rápidamente progresiva. Se han realizado ensayos administrando tratamiento con doxorubicina, estreptozocina y 5FU/dacarbicina en casos de CMT metastásico obteniéndose respuestas incompletas y de corta duración.

### **SHP-1:**

Regulador negativo del receptor de citoquinas que retrasan la proliferación de las células del CMT pudiendo ser una alternativa futura para el tratamiento de estos pacientes.

Inhibidores de tirosina-kinasa (STI571 o PD173074):

Expectativa futura interesante en el tratamiento de casos con CMT inoperable.

## **JUSTIFICACION**

El Cáncer medular de tiroides en pediatría, es una entidad rara, la cual puede dejar lesiones en órganos diana e incluso la muerte dependiendo del tiempo en la demora del diagnóstico. Si bien sabemos que en el Instituto Nacional de Pediatría hay casos, no sabemos hasta el momento cuantos se han diagnosticado en este hospital, cuáles han sido las causas, las edades de presentación, así como su evolución y manejo establecido.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Cuál es la incidencia de cáncer medular de tiroides en el instituto Nacional de Pediatría?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Conocer la experiencia del Instituto Nacional de Pediatría en el diagnóstico y manejo de cáncer medular de tiroides.

### **Objetivo específico**

Conocer cuántos casos de cáncer medular de tiroides se han diagnosticado en esta institución.

Conocer cuáles han sido las etiologías, si es presentación familiar esporádica o asociada a una neoplasia endocrina múltiple

Conocer las edades de presentación más frecuentes.

La sintomatología presentada, si es que la tuvo.

El tiempo de demora del diagnóstico o sospecha del mismo.



Los estudios que tenemos al alcance para realizar el diagnóstico.

Además de su evolución y manejo establecido.

## **METODOS**

Tipo de estudio: descriptivo, retrospectivo, retrolectivo.

Población elegible: Expedientes de niños y adolescentes de 0-17 años de edad, de ambos sexos con diagnóstico de cáncer medular de tiroides.

Población objetivo: Expedientes de niños y adolescentes de 0-17 años de edad, con diagnóstico de Cáncer Medular de tiroides esporádico familiar o asociado a un NEM.

### **Criterios de Inclusión:**

1. Pacientes con diagnóstico de Cáncer Medular de tiroides de 0-17 años de edad.
2. Pacientes con antecedentes de cáncer medular de tiroides o NEM, en familiares directos.

### **Criterios de exclusión:**

1. Pacientes con sospecha de cáncer medular de tiroides y que no se haya confirmado.
2. Paciente en quien falte datos suficientes para ser analizado en el expediente, clínico, radiológico o patológico.

### **Criterios de eliminación:**

1. Pacientes en quienes no se encuentre el expediente disponible.
2. Pacientes que no tengan el diagnóstico establecido.

**Calculo del Tamaño de la Muestra:**

Dado que es un estudio descriptivo, el tamaño de la muestra es a conveniencia y se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de cáncer medular de tiroides que ingresaron en el Instituto Nacional de Pediatría que cumplan con los criterios de selección referidos.

**Método de Estudio:**

En base al listado de los pacientes con Cáncer Medular de Tiroides proporcionado por el servicio de estadística y archivo de patología de 2000 al 2016, se solicitaran los expedientes clínicos al archivo del hospital 10 por día, en el horario de la tarde, acudiendo con credencial y por medio de vale, pedirlos al encargado del archivo, seleccionando los expedientes de los pacientes que cumplan con los criterios previamente mencionados, solo con objeto de estudio.

## Criterios de Evaluación de la calidad de la información:

Para verificar la calidad de la información se excluirá a los expedientes en base a los criterios de exclusión ya mencionados.

## VARIABLES

Variable	Definición	Escala de medición y tipo de variable	Obtención del dato
Edad actual	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento al momento en que se realiza el diagnóstico.	Cuantitativa, continúa categoría de medición: años.	Nota de ingreso Expediente clínico
Género	Características biológicas de un hombre o mujer	Cualitativa, dicotómica, Femenino Masculino	Nota de ingreso Expediente clínico
Antecedentes familiares de CMT	Historia de NEM, CMT O Alteración Gen RET en familiares.	Cualitativa, dicotómica 1. Si 2. No	Historia clínica Expediente clínico
Antecedentes heredofamiliares de tumores	Historia de cualquier neoplasia en familiares.	Cualitativa. 1. Si 2. No	Historia clínica Expediente clínico
Antecedentes heredofamiliares de tumores endocrinos	Historia familiar de tumor (es), en hipófisis, tiroides, paratiroides, páncreas, o suprarrenales.	Cualitativa. 1. Si 2. No	Historia clínica Expediente clínico
Cuadro clínico al ingreso	Síntomas y signos que presentaba el paciente al ingreso	Nominal 1. Nódulo tiroideo , 2. Pesquisa genética por antecedente familiar 3. Adenopatías 4. Hallazgo incidental 5. Metástasis a	Nota de ingreso Expediente clínico.

		distancia	
Dismorfias	Malformaciones encontradas al momento del diagnóstico.	Cualitativa Categoría de medición: Nominal	Nota valoración de Endocrinología Expediente clínico.
Pérdida de peso	Disminución de la medida del peso corporal	Cuantitativa Categoría de medición: kilogramos	Notas médicas Expediente clínico
Masa cervical	Presencia de tumoración a nivel cervical	Cualitativa 1. Si 2. No	Notas medicas Expediente clínico
Nódulo tiroideo	Cualquier crecimiento anormal de las células tiroideas formando un tumor dentro de la tiroides.	Cualitativa 1. Si 2. No	Notas médicas, Expediente clínico.
Pesquisa Genética	Búsqueda intencionada de algún defecto genético secundario a la presencia familiar de la patología en cuestión	Cualitativa 1. Si 2. No	Expediente Clínico
Hallazgo incidental	Presencia de la enfermedad secundaria a la búsqueda no intencional de la misma	Cualitativa 1. Si 2. No	Expediente clínico
Metástasis a distancia	Tumores cancerosos que han crecido en partes del cuerpo diferentes a la localización original del cáncer (por ejemplo; hueso, hígado, pulmón, cerebro), lo que indica que	Cualitativa 1. Si 2. No	Expediente clínico

	la enfermedad se ha diseminado.		
Citología	Examen y análisis de un conjunto de células extraídas del cuerpo para analizar la función forma y evolución.	Cualitativa	Expediente clínico Reporte de patología
Calcitonina (CT),	Hormona segregada por el tiroides, cuya misión es regular la calcemia (cantidad de calcio en la sangre) cuando está elevada.	Cuantitativa (ng/l)	Expediente clínico
Antígeno Carcinoembrionario	Una glicoproteína que se produce durante el desarrollo fetal y usualmente no es detectable en la sangre de las personas sanas adultas. Se incluye dentro del grupo de sustancias llamadas marcadores tumorales.	Cuantitativa y cualitativa Si No Cuanto	Expediente clínico
Mutaciones del protooncogen RET	Activación constitucional de la actividad de la vía tirosin-quinasa mediada por RET	Cualitativa Si No	Expediente clínico
Cirugía realizada y estadificación según TNM (AJCC/UICC)	<b>Estadio I:</b> CMT menor de 1 cm de diámetro sin evidencia de enfermedad extratiroidea.	Cualitativa	Expediente clínico

	<p><b>Estadio II:</b> CMT de cualquier tamaño con presencia de tejido tumoral extratiroideo sin invasión nodal ni metástasis asociadas.</p> <p><b>Estadio III:</b> Presencia de metástasis ganglionares locoregionales con independencia del tamaño tumoral.</p> <p><b>Estadio IV:</b> Presencia de metástasis tumorales a distancia</p>		
Ultrasonido	Onda sonora cuya frecuencia supera el límite perceptible por el oído humano, la emisión dirigida hacia un cuerpo permite formar una imagen.	<p>Cualitativa:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.- Aumento del tamaño de las paratiroides</li> <li>2.- Masas Hipoecoicas de bordes mal definidos</li> <li>3.- Signo de invasión a estructuras adyacentes</li> <li>4. Otro</li> </ol>	Reporte de radiología. Expediente clínico.
Tomografía	Técnica de imagen que utiliza radiación X para obtener cortes o secciones de objetos anatómicos con fines diagnósticos.	<p>Cualitativa:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Presencia de masa cervical</li> <li>2. Presencia de metástasis</li> <li>3. Presencia de nódulos linfoides</li> <li>4. Otro</li> </ol>	Reporte de radiología. Expediente clínico.
Tejido de Patología	Características encontradas en el tejido enviado al servicio de patología	<p>Cualitativa</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tamaño</li> <li>2. Patrón trabecular</li> <li>3. Figuras mitóticas</li> </ol>	Reporte de patología

		<ul style="list-style-type: none"> <li>4. Núcleos grandes</li> <li>5. Bandas fibrosas</li> <li>6. Invasión a vasos sanguíneos</li> <li>7. Invasión capsular</li> <li>8. Invasión perineural</li> <li>9. Otros.</li> </ul>	Expediente clínico
Diagnostico histopatológico	Diagnóstico microscópico del tejido analizado.	<p>Cualitativa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Adenoma</li> <li>2. Hiperplasia</li> <li>3. Carcinoma</li> <li>4. Otro</li> </ul>	Reporte de patología Expediente clínico.
Tratamiento	Intervención realizada con la finalidad de erradicar el cáncer	Cualitativa	Notas médicas
Tratamiento posterior a cirugía.	Manejo medico requerido para estabilizar los niveles de calcio posterior a cirugía	<p>Nominal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Calcio</li> <li>2. Calcitriol</li> <li>3. Levotiroxina</li> <li>4. Otro</li> </ul>	Notas médicas Expediente clínico
Cirugía Realizada	Intervención quirúrgica realizada para erradicar el cáncer medular	<p>Cualitativa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Exploración de tiroides y resección de ganglios cervicales</li> <li>2. Exploración única de tiroides</li> <li>3. Resección de metástasis</li> </ul>	Reporte de cirugía Expediente clínico

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se efectuará estadística descriptiva, en cuanto a las variables cualitativas específicamente género, antecedentes familiares de cáncer medular, antecedentes familiares de tumores, antecedentes de tumor endocrino, dismorfias, masa cervical, ultrasonido, tomografía, Gammagrafía, tejido de patología, diagnostico histopatológico, tratamiento utilizado para hipocalcemia transitoria, estado actual del paciente, cirugía realizada, numero de cirugías realizadas, se verá frecuencia y/o proporción. La única variable continua es la edad de la cual se reportará su media en cuanto a presentación de Ca medular.

En cuanto a las variables cuantitativas como la edad, pérdida de peso, calcio sérico, calcio ionizado, presencia de gen RET, nódulo tiroideo, metástasis, estas variables se verá su media, mediana, valor mínimo y máximo.

## **ETICA**

De acuerdo a la Ley general de salud en su artículo 17 el presente estudio se clasifica como investigación sin riesgo ya que este es de carácter retrospectivo y en donde no se realiza ninguna intervención sino se realiza a través de revisión de expedientes clínicos la única consideración ética es que se guardará la confidencialidad de los datos encontrados y se usarán solamente con fines de investigación.



## RESULTADOS

De los expedientes revisados del 2000 al 2016 se encontraron 7 pacientes con Dx de cáncer medular de tiroides con las siguientes características.

Paciente	Edad Años/meses	Sexo	AHF	Antecedentes		Tipo de neoplasia endocrina
				Familia con neoplasias endocrinas	Cáncer medular de tiroides	
1	11/10	M	DM2	Si	Madre	CMT
2	5	M	DM2	Si	Madre	CMT
3	2/4	F	Negados	No	No	NA
4	7/7	M	Negados	Si	No	Cáncer de colón y estomago
5	3/6	F	Negados	No	No	NA
6	12/8	M	Negados	Si	No	Cáncer de páncreas
7	5/6	F	Cáncer de mama	No	No	NA

La edad promedio es de 6 años 8 meses, el sexo predominante es masculino

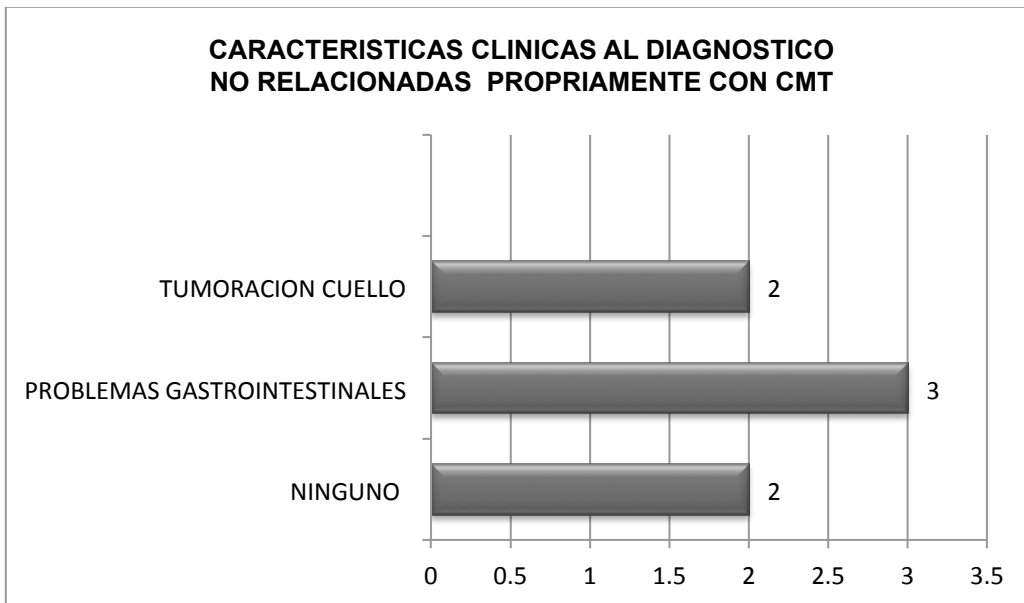
(4) y 3 mujeres.

De los antecedentes heredofamiliares, los paciente 1 y 2 son hermanos con antecedentes de cáncer medular de tiroides en la madre, además de DM2 en familiar de primer rango.

Cáncer de mama en el paciente numero 7.

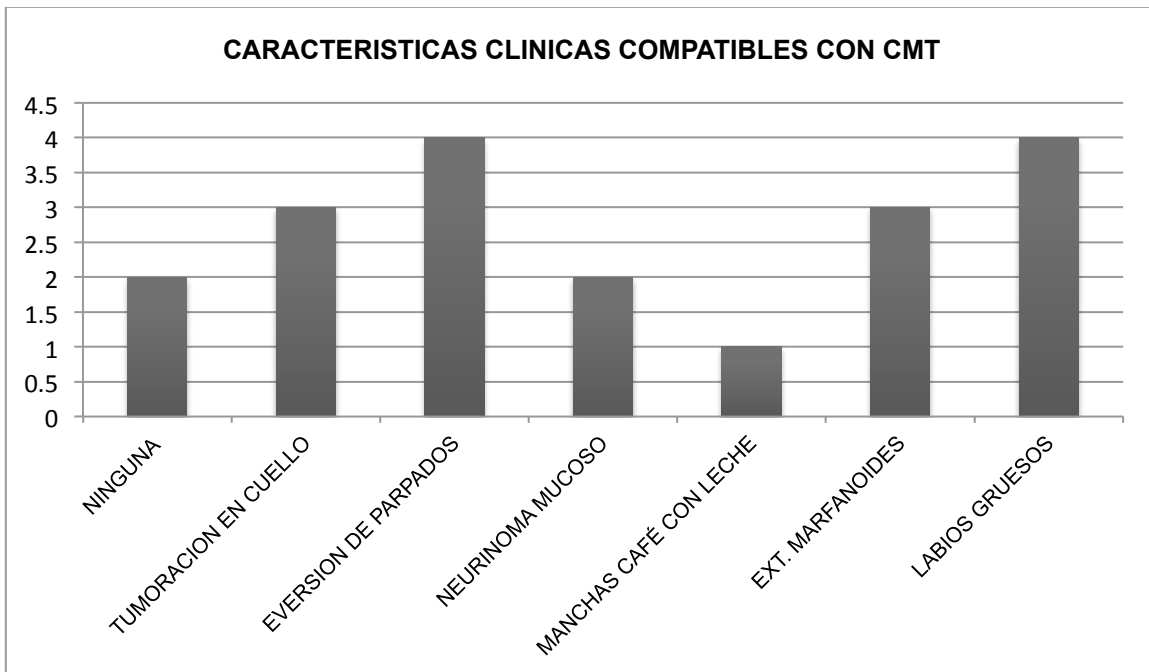
La relación con tumores endocrinos se encontró en dos pacientes los cuales fueron cáncer de colon y estomago y cáncer de páncreas

## CARACTERISTICAS CLINICAS PREVIAS AL DIAGNOSTICO



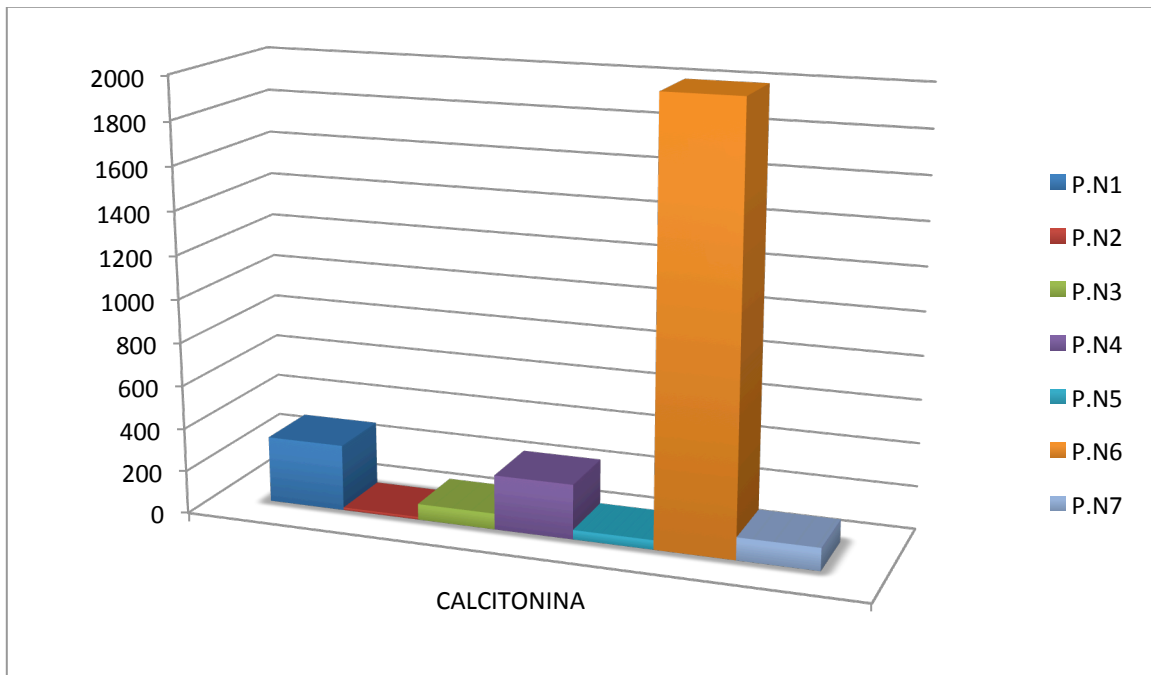
De los antecedentes clínicos previos y al diagnóstico, llama la atención que en 3 de los pacientes se presentó sintomatología gastrointestinal caracterizada por diarrea y/o constipación además de reflujo gastroesofágico. Dos de los pacientes estudiados tuvieron tumoración en cuello y dos no presentaron algún síntoma o signo al diagnóstico.

## CUADRO CLINICO DE CA MEDULAR DE TIROIDES



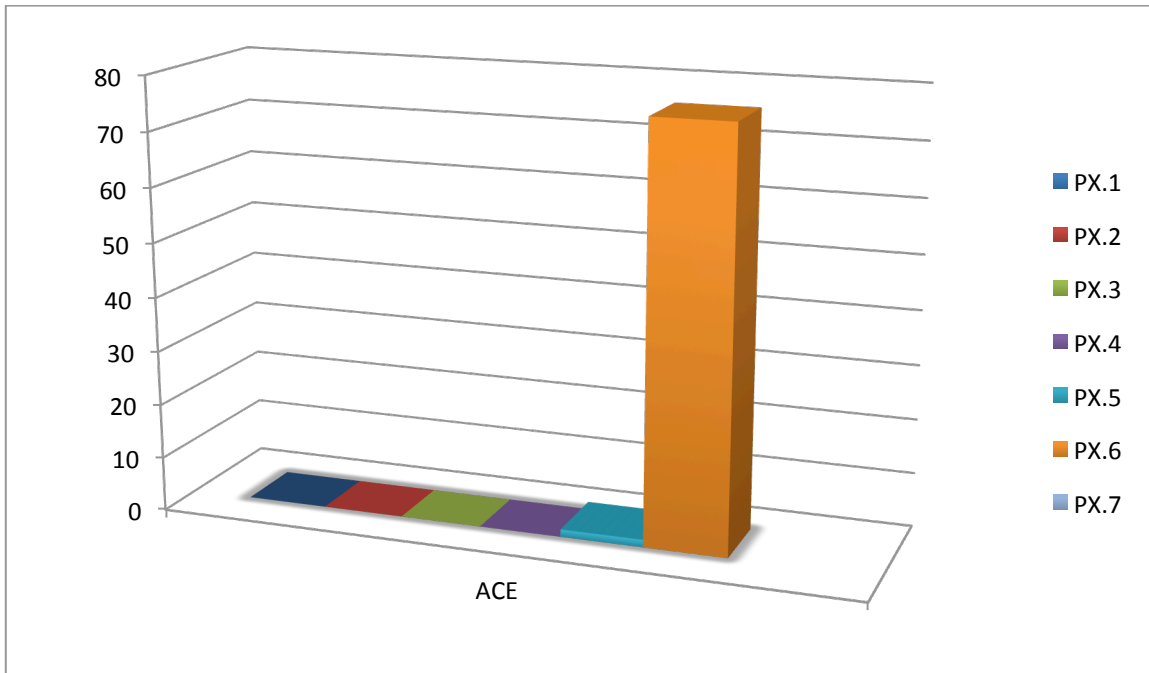
En las características asociadas con la patología estudiada, encontramos que en dos de nuestros pacientes estuvieron ausentes al diagnóstico, 3 presentaron tumoración en cuello, 4 eversión de párpados, 2 neurinoma mucoso, y uno presentó manchas café con leche, 3 hábitos marfanoides y 4 labios gruesos. En 5 pacientes con características clínicas se repitió más de un dato clínico.

## BIOQUIMICA DE DIAGNOSTICO



Al recabarse los niveles de calcitonina se encontraron variaciones importantes siendo el valor mas alto mas de 2000pg/ml.

## ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO



El antígeno carcinoembrionario, solo fue estudiado en dos pacientes siendo el resultado de 1.4 y 176 mcg/Lt.

**CIRGUGIA REALIZADA Y HALLAZGO HISTOPATOLOGICO.**

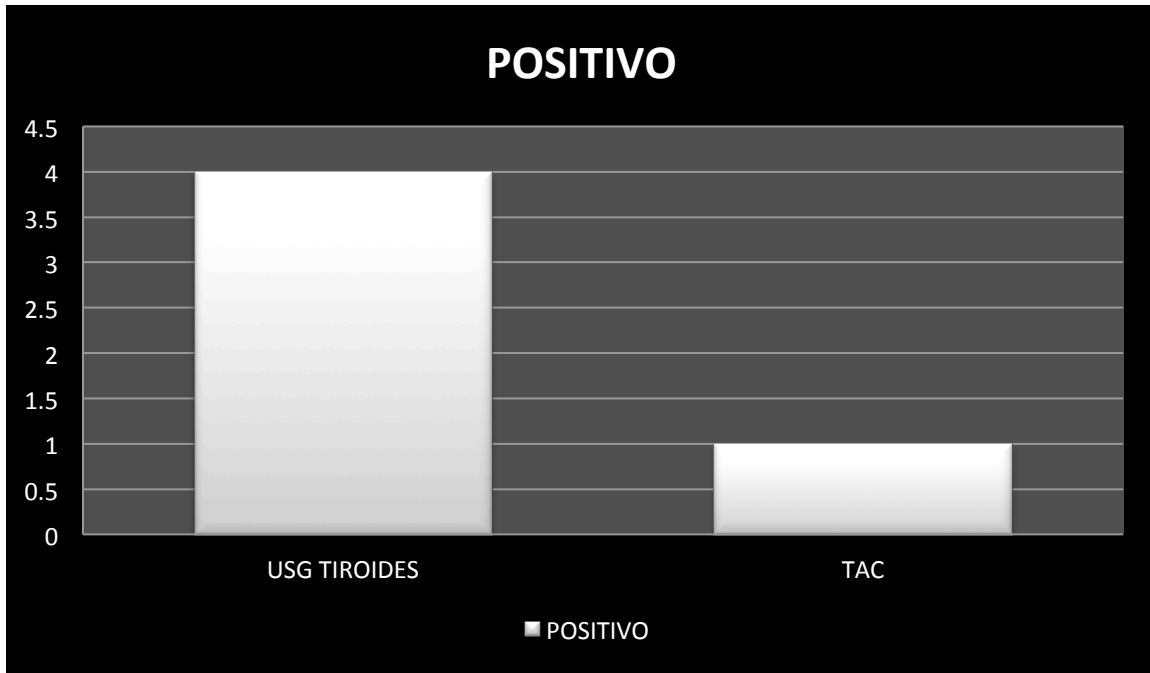
Paciente	Cirugía realizada	Diagnostico histopatológico
1	Tiroidectomia radical modificada	Carcinoma medular clásico, infiltrante lob izquierdo, metástasis de CMT en ganglio linfático yuxtatiroideo en polo inferior de lóbulo derecho, hiperplasia focal bilateral de células interfoliculares
2	Tiroidectomia total profilactica	Glándula tiroides de superficie multinodular, sin identificar lesión
3	Tiroidectomia radical modificada	Masa nodular que ocupa lóbulo izquierdo, cells poligonales y cubicas citoplasmas eosinofilo, escaso núcleo hiper cromatico, cáncer medular de tiroides
4	Tiroidectomia total	Cáncer medular de tiroides con metastasis ganglionar
5	Tiroidectomia total	Microcarcinoma medular de tiroides lóbulo izquierdo, hiperplasia focal peritumoral de celulas C
6	Tiroidectomia total con reseccion ganglionar	Cáncer medular de tiroides clásico sin evidenciad e lesión ganglionar
7	Tiroidectomia total radical	Cáncer medular de

		tiroides de tipo oncocítico, sin invasión capsular ni metástasis.
--	--	---

## MUTACION RET

La mutación Ret no se realiza en todos los pacientes revisados, los 4 estudiados arrojaron la mutación RET POSITIVA afección en dos codón 634,611,620 y en el último paciente no se especifica el codón afectado.

## ESTUDIOS DE IMAGEN



POSITIVO = Estudio realizado

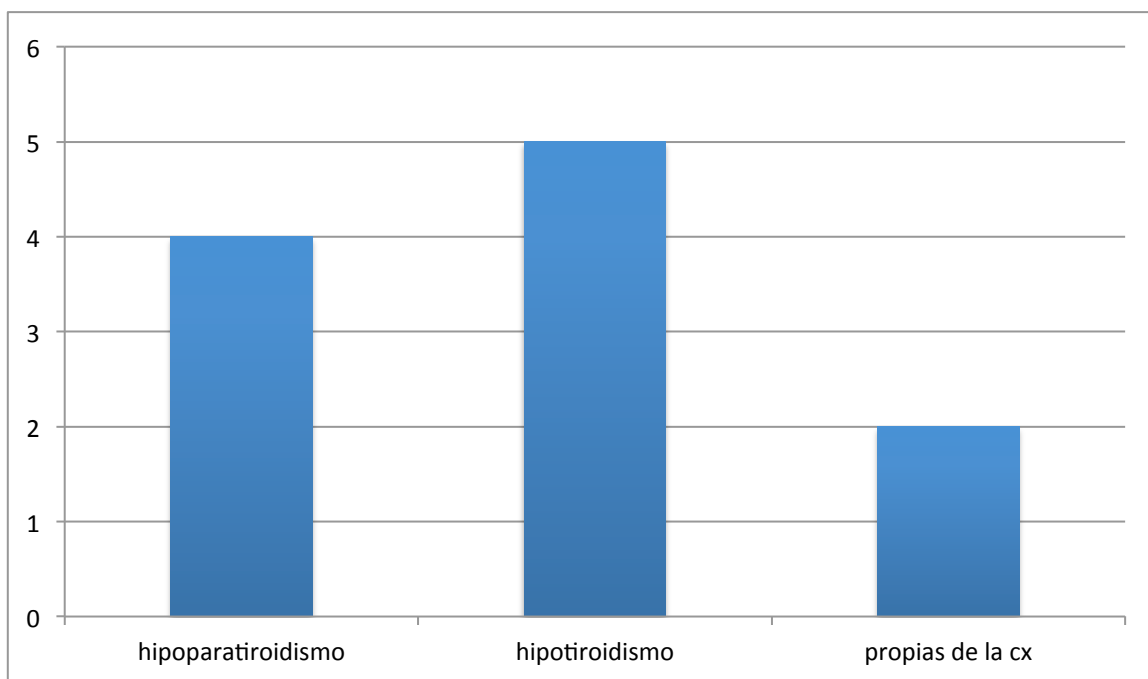
De los estudios de imagen realizados al diagnóstico, el más destacado es el ultrasonido de cuello realizado en 4 de los pacientes. Cuyo resultado fue normal en uno de ellos, y en los otros tres presentaron lesiones ocupativas de uno o ambos lóbulos de tipo nodular y quística y calcificaciones con incremento en la vascularidad respectivamente.

### CIRUGIA REALIZADA

En general fue tiroidectomía total radical, siendo profiláctica en un paciente, y con resección ganglionar en otro de nuestros pacientes a sugerencia del cirujano encargado del caso.



## COMPLICACIONES POST-QUIRURGICAS INMEDIATAS



Las complicaciones inmediatas fueron hipoparatiroidismo en 4 pacientes, en 5 pacientes se desarrollo hipotiroidismo, cabe señalar que los otros tres pacientes lo desarrollaron en el lapso de 4 semanas posteriores a la cirugía como tiempo máximo y dos pacientes que además, presentaron complicaciones secundarias al proceso infeccioso como neumotorax y lesión de nervio laríngeo en uno de los pacientes e infección sistémica en el otro, las cuales remitieron.

## COMPLICACIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PACIENTE

El estado actual de los pacientes se encuentra directamente proporcional con el momento del diagnóstico.

Las manifestaciones que se encontraron al diagnóstico o secundarias al proceso quirúrgico son: hipotiroidismo post quirúrgico en los 7 pacientes, por lo reciben tratamiento sustitutivo con levotiroxina, y 4 pacientes con calcio y calcitriol por hipoparatiroidismo secundario a dosis promedio de 200mg/kg/día.

## CONCLUSIONES

El CMT es un cáncer de baja frecuencia y curso agresivo localmente, con un pronóstico intermedio entre los cánceres diferenciados y el anaplásico. Sabemos que los pacientes tratados en el hospital en estos últimos 16 años son pocos, estimando 1 caso cada 3 años en promedio, sin embargo, llama la atención la mayor frecuencia que hemos observado durante estos últimos años al igual que en el estudio revisado de Enrique Lanzarini S. y cols.

Varios estudios han demostrado que el CMT presenta compromiso locoregional en un alto porcentaje al diagnóstico lo que constituye uno de los principales problemas que enfrentan estos pacientes, permitiendo el desarrollo de enfermedad persistente y/o recidiva. Observamos que en nuestra población solo uno de los pacientes presentó metástasis en el primer evento quirúrgico (a diferencia de un 60% en promedio en comparación con la literatura ya antes reportada), donde los pacientes sometidos a tiroidectomía total ampliada presentan metástasis linfáticas, esto nos lleva a pensar en la necesidad de un diagnóstico precoz, dado por la historia clínica y el antecedente familiar. Aún su principal forma de presentación es masa cervical y la sintomatología que presenta al inicio; como cuadros de constipación y diarrea constantes. Es necesario sospechar y estudiar antes a estos pacientes para realizar el abordaje adecuado y mejorar el pronóstico.

Hay que pensar que el CMT metastásico responde mal a la radioterapia y quimioterapia por lo que lo adecuado es el tamizaje en personas en riesgo y cirugía temprana.

Con lo ya comentado el CMT se asocia a una alta tasa de enfermedad persistente y recidiva, por lo que se debe considerar, un enfoque quirúrgico agresivo. En nuestra población dos de los 5 pacientes requirieron una re-intervención, lo que conllevó a más consecuencias postquirúrgicas y daños a otros órganos.

Así podemos ver que es un gran desafío el tratar adecuadamente a los pacientes con CMT hereditario, principalmente en el contexto de una NEM. Dentro de estas últimas la NEM 2b es en general la menos frecuente, sin embargo, en esta serie se presentaron 5 casos de este tipo siendo mutaciones de novo, y 2 de origen familiar. A pesar de que la mayoría de las NEM 2b se producen por mutaciones espontáneas nuevas en el proto-

oncogen RET, hoy se recomienda realizar a todos el estudio genético buscando mutaciones de este gen y así lograr un tratamiento precoz y un mejor resultado.

En nuestros casos; 5 pacientes cuentan con estudio genético, aunque en la serie en uno no se especifica cual codón se afectó.

Solo existen mediciones de antígeno carcinoembrionario en 2 de los 7 pacientes, que se suele usar en forma complementaria a la calcitonina, la cual tampoco fue medida en todos, ni hay reportes de calcitonina estimulada (test clínico más sensible para la medición de enfermedad persistente o recidiva).

En nuestro país, esto es secundario a que no existe una adecuada, protocolización, y a la dificultad de realizar las pruebas necesarias, debido al bajo recurso económico de los pacientes.

Podemos concluir que el CMT es poco frecuente pero agresivo localmente, asociado a altas tasas de enfermedad persistente y recidiva, aunque los pacientes viven por largos períodos. Los pacientes con CMT hereditario, específicamente dentro del contexto de una NEM 2b, corresponden a un grupo especial, en el cual la patología se torna más agresiva con tasas más altas de enfermedad residual.

Al enfrentar a un paciente con sospecha de cáncer de tiroides se debe pensar en CMT y realizar el estudio adecuado, intentando con esto el diagnóstico precoz para poder planificar el tratamiento, correspondiente a una tiroidectomía total ampliada, asociada a vaciamiento central y disección yugular radical modificada, idealmente bilateral, con la posibilidad de evitar complicaciones secundarias, ya sea por una mayor extensión del tumor o patologías secundarias esperadas e inesperadas.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Wells, S.A., et al., Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*, 2015. 25(6): p. 567-610.
- 2) Wells, S.A., et al., Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 and Familial Medullary Thyroid Carcinoma: An Update. *Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013. 98(8): 3149-3164.
- 3) Lebastchi, A.H. and G.G. Callender, Thyroid cancer. *Current Problems in Cancer*, 2014. 38(2): p. 48-74.
- 4) Sara López Ana Cerezo, Mubarak Alramadan y María Dolores Hernández. Cáncer medular de tiroides familiar: importancia del estudio molecular en el diagnóstico Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España *Revista. Elsevier*, 2010; 3 (2) pags. 76-79
- 5) Martínez Férrez IM, Villegas Portero R. Análisis de mutaciones en el gen RET. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2008:22–7. España.
- 6) Lluís Forga Llenas, Servicio de Endocrinología Hospital de Navarra. Pamplona. Navarra. España. Genética del carcinoma medular de tiroides. *Endocrinol Nutr.* 2007;54(7):371-8
- 7) Wohllk G, Nelson; Becker C, Pedro; Veliz L, Jesús y Pineda V, Gustavo. Neoplasias endocrinas múltiples: un modelo clínico para aplicar técnicas de genética molecular. *Rev. Méd. Chile* [online]. 2000, 128, 7 [citado 2015-10-24], 791-800.
- 8) Enrique Lanzarini S.1, Andrés Marambio G.1 , José Amat V.1 , Francisco Rodríguez M.1 , Patricio Gac E.1 , Patricio Cabané T.1 , Rodrigo Loehnert T.1 , Juan Pablo Marambio G.1, Carcinoma Medular De Tiroides: Experiencia De 20 Años, *Rev. Chilena De Cirugía*. 2010:62(1):15-21.
- 9) Juan Pedro Silva Roca, Carcinoma De Tiroides Medular Hereditaria Revisión

De La Literatura Artículo, Máster en Integrado Médica 2013/2014 Oporto, 2014

- 10) M. S. Cohen and J. F. Moley Thyroidectomy in the treatment of thyroid medullary carcinoma. Age for surgery, Eur J Pediatr Surg 2000;10:334-6.
- 11) Van Heurn E, Schaap C, Sie G, Haagen A, Gervek W, Freling G, et al. Predictive DNA testing for multiple endocrine neoplasia 2: A therapeutic challenge of prophylactic thyroidectomy in very young children. J Pediatr Surg 1999;34:568-71.
- 12) Cancer of the Thyroid Invasive: Trends in SEER Incidence and U.S. Mortality Using the Joinpoint Regression Program, 1975-2011(SEER) Stat version 8.1.2 Rate Session. Access the SEER 18 database at [www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov). Incidence - SEER 18 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2012 Sub (2000-2010) - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2011 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2013, based on the November 2012 submission.
- 13) Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE, Leite High prevalence of RAS mutations in RET-negative sporadic medullary thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab, V 2011 96:E863- 868.
- 14) Romei C, Ugolini C, Cosci B, Torregrossa L, Vivaldi A, Ciampi R, Tacito A, Basolo F, Materazzi G, Miccoli P, Vitti P, Pinchera A, Elisei R Low prevalence of the somatic M918T RET mutation in micro-medullary thyroid cancer. Thyroid 2012;22:476-481
- 15) American Medical Association. Opinion 2 131: Disclosure of familial risk in genetic testing. Code of medical ethics. 2003.  
<http://www.ama-assn.org/ama/pub/physician-resource/medical-ethics/code-medical-ethics/opinion2131.shtml>.
- 16) Rosenthal MS, Diekema DS 2011 Pediatric ethics guidelines for hereditary medullary thyroid cancer. Int J Pediatr Endocrinol 2011;847603.
- 17) Dra. Vanesa Longobar di, Cáncer Medular de Tiroides, Guía de Práctica Clínica, Endo 26: 2011; pag. 1 a 12.

# ANEXOS

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES													
		ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE-ENERO
1	Planación, Título y autores.	■	■										
2	Investigación de la bibliografía.		■	■	■								
3	Análisis de la bibliografía.			■	■	■							
4	Antecedentes y marco teórico.			■	■	■							
5	Justificación				■	■							
6	Pregunta de investigación y planteamiento del problema					■	■						
7	Objetivos					■							
8	Material y método						■	■	■				
9	Tamaño de la muestra							■					
10	Análisis estadístico							■	■				
11	Bibliografía								■	■			
12	Elaboración de cuestionario de recolección de datos.								■	■			
13	Revisión de expedientes.									■	■		
14	Análisis de la información										■	■	
15	Interpretación y discusión											■	■
16	Conclusiones												■
17	Presentación de documento final.												■

