



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina

Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 2 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Características de los Casos y Establecimiento de una Cohorte Prospectiva

Tesis

Para obtener el título de:

Especialista en Endocrinología

Presenta

Dr. Ramón Guillermo De Los Santos Aguilar

Director de Tesis

Dr. Alfredo Adolfo Reza Albarrán



Ciudad de México, Febrero 2019



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.

**Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 2 en el Instituto Nacional
de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
Características de los Casos y Establecimiento de una
Cohorte Prospectiva**



Dr. Alfredo Adolfo Reza Albarrán

Asesor Clínico

Especialidad en Medicina Interna

Especialidad en Endocrinología

Profesor Adjunto del Curso de Endocrinología

Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad en Enfermedades del Metabolismo Mineral

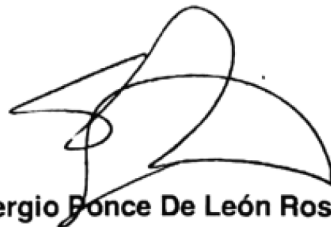


Dr. Francisco Javier Gómez Pérez

Profesor Titular del Curso de Endocrinología

Jefe del Departamento de Endocrinología y Metabolismo

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Sergio Ponce De León Rosales

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL

DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Lista de Abreviaturas

AHF	Antecedentes Heredofamiliares
NEM 1	Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1
NET	Tumores Neuroendocrinos
NEM 2	Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 2
NEM 2A	Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 2A
NEM 2B	Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 2B
NEM 4	Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 4
CDKN1B	Inhibidor 1B de cinasa dependiente de ciclina
RET	Del inglés rearranged during transfection. Reordenamiento durante la transfección
CMT	Carcinoma Medular de Tiroides
HPTP	Hiperparatiroidismo Primario
US	Ultrasonido
SPECT CT	Tomografía Computada de Emisión Monofotónica
MIBG	Metayodobencilguanidina
Tc99	Tecnecio 99
131-I	Iodo 131
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
TAC	Tomografía Axial Computada
INCMNSZ	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
ATA	Del inglés American Thyroid Association

ACE	Antígeno Carcinoembrionario
TFG	Tasa de Filtración Glomerular
CKD-EPI	Del inglés Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
AJCC	Del inglés American Joint Committee on Cancer
EC	Estadio Clínico
LTD	Lóbulo Tiroideo Derecho
LTI	Lóbulo Tiroideo Izquierdo
BAAF	Biopsia por Aspiración con Aguja Fina
CPT	Carcinoma Papilar de Tiroides
UH	Unidades Hounsfield

Índice

Lista de Abreviaturas	3
Índice	5
Resumen	6
Marco teórico	8
Planteamiento del problema	19
Justificación	20
Preguntas de Investigación	21
Hipótesis	22
Objetivos	23
Material y métodos	24
- Tipo de estudio	
- Ubicación temporal y espacial	
- Criterios de selección de la muestra	
- Reclutamiento y Procedimiento	
- Cálculo del tamaño de la muestra	
- Análisis estadístico	
Resultados	28
Discusión	51
Conclusiones	55
Bibliografía	56

RESUMEN

Antecedentes: La neoplasia endocrina múltiple tipo 2 es un síndrome hereditario autosómico dominante poco frecuente causado por mutaciones en el proto-oncogen RET, estos pacientes tienen predisposición a presentar diferentes manifestaciones endocrinas como carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario. Los estudios epidemiológicos respecto a las características de estos pacientes en la literatura médica así como la creación de cohortes prospectivas para generación de datos respecto a esta enfermedad son pocos.

Objetivo: Conocer las características clínicas, bioquímicas y alteraciones genéticas principales de los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2. Crear una cohorte prospectiva de seguimiento sistematizado de estos pacientes para identificar las principales causas de morbi-mortalidad, así como correlacionar hallazgos clínicos y bioquímicos con mutaciones genéticas específicas.

Material y métodos: Estudio observacional, longitudinal, retroprolectivo, descriptivo y de cohorte. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán desde enero de 1987 hasta julio de 2018.

Resultados: Se realizó un análisis transversal de la cohorte incluyendo 35 pacientes. La mayoría de los pacientes eran del género femenino (68.6%). Se identificaron 25 casos de NEM 2A (71.4%) y 10 casos de NEM 2B (28.6%). El 90% de los casos con NEM 2B no tenían antecedentes heredofamiliares. En relación a las manifestaciones endocrinas 32 (91.4%) casos de NEM 2 presentaron CMT, 5

(14%) HPTP y 21 (60%) feocromocitoma. El 91.4% de los casos tenían secuenciación del proto-oncogen RET donde 17 (53.1%) tenían mutación en el codón 634 y 8 (25%) en el 918. Las mutaciones en el codón 918 correlacionaron con estadios clínicos avanzados del CMT. La mediana de seguimiento desde el momento del diagnóstico fue de 7 años y 21 casos (60%) estaban vivos con enfermedad (relacionado a persistencia o recurrencia del CMT) al momento de su última valoración. Los pacientes con HPTP tuvieron un comportamiento bioquímico leve. Respecto al CMT solo 12 (37.5%) de los pacientes tuvieron curación, el 54% de los pacientes no presentaron complicaciones postquirúrgicas, el 80.7% de los CMT eran bilaterales y multifocales. Respecto a feocromocitoma el 77% fueron bilaterales con un patrón bioquímico adrenérgico, la mediana de las unidades Hounsfield fue de 40, la mediana de tratamiento médico preoperatorio fue de 20 días, el 56% de los pacientes presentaron complicaciones perioperatorias asociadas.

Conclusiones: La cohorte de pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 que han sido tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán tiene características clínicas y demográficas semejantes a las descritas en literatura médica internacional, sin embargo, la mayoría de los pacientes tienen mutaciones en codones específicos del proto-oncogen RET catalogados como de alto riesgo lo que está en relación a un bajo porcentaje de curación del carcinoma medular de tiroides.

MARCO TEÓRICO

El grupo de enfermedades catalogado como neoplasia endocrina múltiple se refiere a un grupo de trastornos autosómico dominantes que generalmente tienen una alta penetrancia; la más frecuente de estas enfermedades es la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM 1) que se caracteriza por hiperparatiroidismo primario, NET pancreáticos y adenomas hipofisarios. De manera más reciente hasta la fecha se han descrito en la literatura 19 casos de un nuevo síndrome catalogado como neoplasia endocrina múltiple tipo 4 (NEM 4) que es debido a mutaciones en CDKN1B con predisposición a adenomas hipofisarios e hiperparatiroidismo primario (1) (Figura 1).

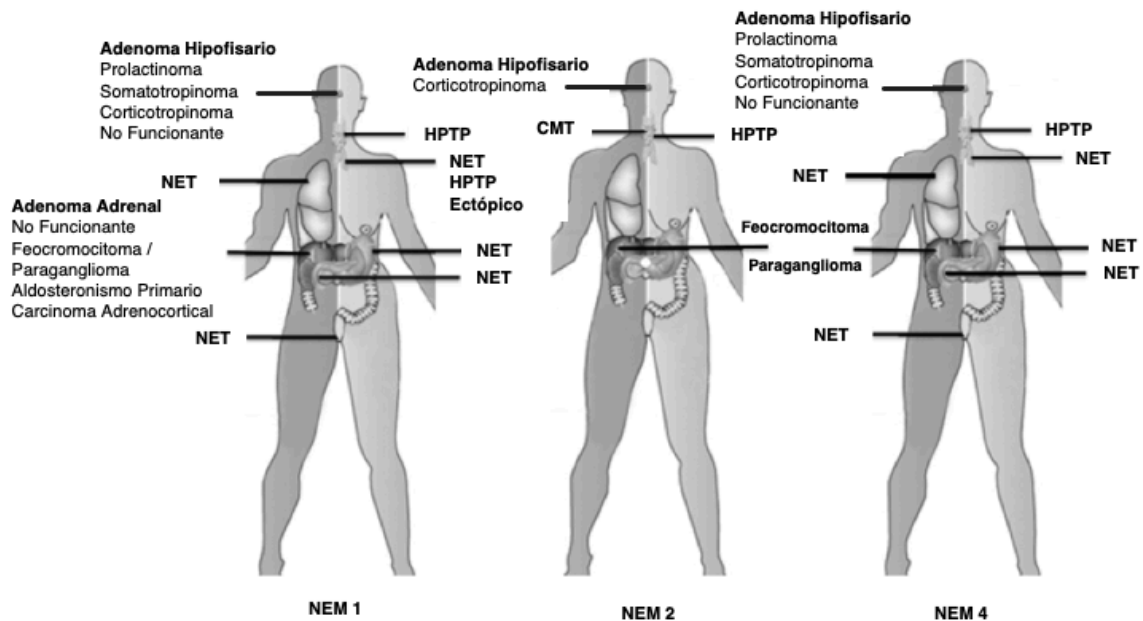


Figura 1. Fenotipo clínico variable de los diferentes tipos de neoplasia endocrina múltiple

Estos síndromes tienen una gran sobreposición de las alteraciones endocrinas que presentan por lo que pudieran ser parte del espectro clínico de una misma

enfermedad con alteraciones genéticas y moleculares específicas que causan manifestaciones similares.

La neoplasia endócrina múltiple tipo 2 (NEM 2) pertenece a este tipo de síndromes, es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómico dominante asociada a la presencia de tumores en distintos órganos endocrinos causada por mutaciones en el proto-oncogen RET (2).

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 entre diferentes células. Además cuenta con una región extracelular rica en cisteínas que es importante para la dimerización del receptor (3) (Figura 2).

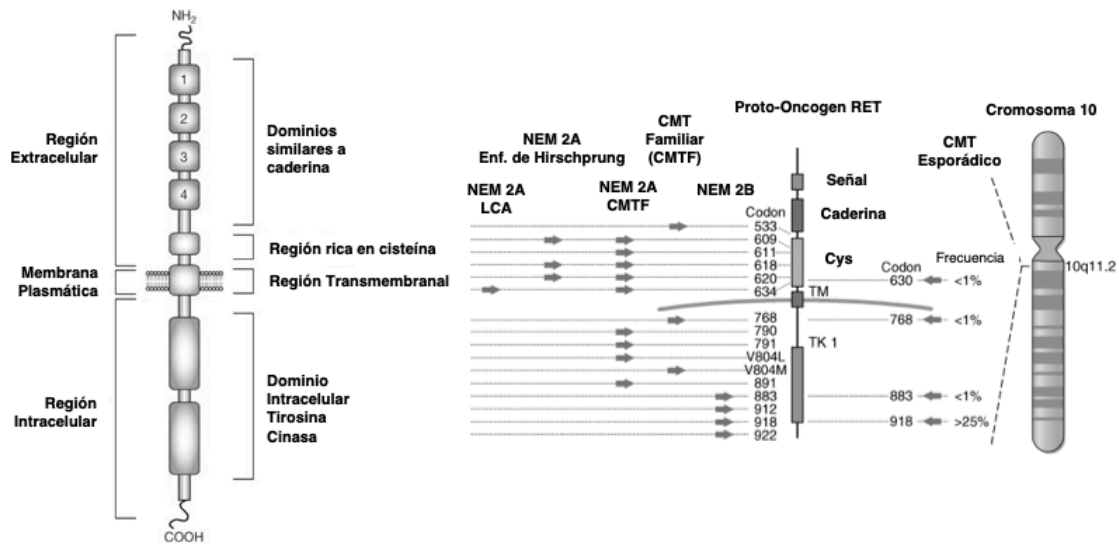


Figura 2. Características del proto-oncogen RET así como principales codones afectados en cada tipo de NEM2.

Estudios genéticos 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)

Por la poca frecuencia de la enfermedad y la complejidad del cuadro clínico existen pocos estudios que evalúen de manera adecuada las características de los pacientes. Se han propuesto distintas clasificaciones de la enfermedad sin embargo de manera principal NEM 2 se puede clasificar en dos distintas formas clínicas: NEM

2A y NEM 2B (3). En la tabla 1 se muestra de manera general las características reportadas respecto a la prevalencia de cada tipo de NEM 2 así como la frecuencia de las distintas alteraciones clínicas y endocrinas.

Síndrome	NEM 2A	NEM 2B
Prevalencia	1 / 40,000	1 / 1,000,000
HPTP	20 - 30%	-
Feocromocitoma / Paraganglioma	50%	50%
CMT	100%	100%
Hábito Marfanoide	-	75%
Neuromas Mucosos	-	100%
Liquen cutáneo amiloide	> 36%	-

Tabla 1. Prevalencia de tipos de NEM 2 y frecuencia de alteraciones clínicas y endocrinas.

La NEM 2A se caracteriza por la presencia de carcinoma medular de tiroides (CMT), feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario (HPTP).

La penetrancia del CMT es cercana al 100%, sin embargo, existe variabilidad en la presentación del resto de las manifestaciones endocrinas de NEM 2A.

La NEM 2A clásica es la variante más común, y el 95% de los pacientes tienen mutaciones en los codones 609, 611, 618 o 620 del exón 10, o el codón 634 del exón 11. En pacientes con mutaciones en el codón 634, el CMT tiene una edad de inicio más temprana y un curso clínico más agresivo, en comparación con la de pacientes con mutaciones en codones distintos de 634. Si un CMT tiene una presentación clínica más agresiva que la esperada de acuerdo a una mutación específica, es importante secuenciar completamente el ADN tumoral, ya que una segunda mutación puede ser la razón del comportamiento inesperado del CMT (4).

La incidencia de feocromocitoma en los pacientes con mutaciones 634 es de 50% para la quinta década de la vida y se acerca al 80% para la octava década de la vida, mientras que la incidencia de feocromocitomas para mutaciones en otros codones es menor (4 - 25%) (5).

Antes de la aparición del tamizaje genético en familias con NEM 2A, la causa más común de muerte eran los feocromocitomas y no el CMT (6).

El CMT familiar, inicialmente considerado como una entidad independiente, diferente de NEM 2A y NEM 2B, ahora se considera una variante de NEM 2A. Muchas familias, clasificadas como variantes de CMT familiar, pasan de inmediato a la categoría clásica de NEM 2A si un solo miembro de la familia desarrolla un feocromocitoma o hiperparatiroidismo primario (7).

La NEM 2B se caracteriza por CMT y feocromocitoma. En estos casos, el CMT generalmente se presenta a una edad más temprana y es más agresivo que en los pacientes con NEM 2A (8). Este subtipo de NEM 2 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 en el desarrollo, disminución del índice entre el segmento superior/inferior, deformidades esqueléticas (xifoescoliosis o lordosis), articulaciones laxas, habito marfanoide y mielinización de nervios corneales. En los individuos afectados son frecuentes las alteraciones de la función colónica, incluyendo constipación y megacolon (9).

Más del 75% de los casos de NEM 2B son esporádicos, como resultado de mutaciones en RET de novo en un progenitor con un fenotipo normal, el cual es casi siempre el padre (10).

La edad media en el momento del diagnóstico es de 14.2 años y, a pesar del fenotipo típico, los pacientes a menudo no son diagnosticados hasta que el CMT se diseminó más allá de la glándula tiroides y es incurable. En familias con NEM 2B, la enfermedad puede manifestarse al momento o poco después del nacimiento, cuando la tiroidectomía puede ser curativa; sin embargo, el CMT es agresivo en este contexto, y los neonatos de manera poco frecuente tienen metástasis en los ganglios linfáticos regionales en el momento de la tiroidectomía (11).

Aproximadamente el 95% de los pacientes con NEM 2B tienen una mutación del codón 918, y el resto tiene una mutación del codón 833 (12). El CMT parece ser menos agresivo en pacientes con mutación del codón 833 en comparación con mutación en el codón 918 (13).

Se han identificado más de 100 mutaciones puntuales, duplicaciones, inserciones, deleciones o fusiones en pacientes con NEM 2A, mientras que solo se han identificado dos mutaciones en RET en pacientes con NEM 2B (14). Aunque las mutaciones en RET parecen ser el único factor desencadenante para los síndromes de NEM 2, existen variantes RET de significado desconocido que no son ni polimorfismos benignos ni mutaciones patógenas activas. Los familiares con estas

mutaciones se les debe de dar un seguimiento con vigilancia adecuada para valorar manifestaciones de la enfermedad (15).

En familias con NEM 2A, es fundamental establecer un programa de tamizaje genético para identificar a los miembros que han heredado un alelo RET mutado y ofrecerles asesoramiento genético de acuerdo a esto.

Actualmente respecto al tratamiento del CMT, la práctica generalmente aceptada es utilizar una combinación de pruebas genéticas y el nivel de calcitonina sérica basal o estimulada para decidir el momento de la tiroidectomía (16).

La medición del nivel de calcitonina sérica, en el estado basal o después de la estimulación con pentagastrina o calcio, o ambos, es la forma más confiable para detectar CMT persistente o residual después de la tiroidectomía (17). Algunos investigadores consideran que un nivel basal de calcitonina sérica dentro del rango normal o una calcitonina sérica estimulada por pentagastrina inferior a 10 pg/ml después de una tiroidectomía representa una "cura bioquímica" (18). Una calcitonina sérica basal postoperatoria detectable, incluso dentro del rango normal, representa un estado incurable, aunque la progresión del CMT es variable, y los pacientes pueden pasar años antes de que desarrollen una recurrencia clínica.

Respecto a la aparición de feocromocitomas en NEM 2 su diagnóstico se realiza posteriormente al diagnóstico de CMT en 50% de los pacientes, de manera

simultánea en 40% de los pacientes y precede al diagnóstico de CMT en 10% de los pacientes (19). Son casi siempre benignos, multicéntricos y confinados a la glándula suprarrenal (20). Independientemente de si el paciente tiene NEM 2A o NEM 2B, es fundamental excluir la presencia de un feocromocitoma antes de cualquier intervención diagnóstica o terapéutica.

Cuando se realiza una resección adrenal unilateral la mayoría de los pacientes desarrollan un feocromocitoma contralateral en un lapso de 10 años después de la cirugía (21).

El hiperparatiroidismo primario ocurre en aproximadamente el 30% de los pacientes con NEM 2A, con mayor frecuencia en pacientes con mutaciones RET en el exón 10 y 11, especialmente el codón 634.

La edad media en el momento del diagnóstico es de 33.7 años; generalmente es leve y asintomático, pero la resección quirúrgica está indicada si los pacientes desarrollan síntomas o signos relacionados con hipercalcemia. Las opciones quirúrgicas son la resección subtotal de 3 1/2 glándulas o la paratiroidectomía total con un autoinjerto paratiroideo en un sitio heterotópico.

El tamaño de las glándulas paratiroides individuales puede ser variable, y algunas veces el tratamiento quirúrgico es enfocado a retirar solo las glándulas paratiroides que se visualizan aumentadas de tamaño al momento de la cirugía; sin embargo, este enfoque conlleva el riesgo de que los pacientes desarrollen hiperparatiroidismo persistente o recurrente. Es importante que el cirujano identifique y marque los sitios

de las glándulas paratiroides que permanecen in situ para identificarlos si el paciente desarrolla hiperparatiroidismo y requiere una nueva cirugía. Los procedimientos de localización, como el ultrasonido, la tomografía axial computada y los gamagramas con Tc99, son útiles para identificar las glándulas paratiroides antes de la exploración repetida del cuello (16).

Por su poca frecuencia y la complejidad del cuadro clínico el tratamiento de los pacientes con NEM 2A es difícil. Respecto al diagnóstico, tratamiento y seguimiento en la actualidad existen guías de práctica clínica publicadas por la Endocrine Society para NEM 1 (22), sin embargo, respecto a NEM 2 (14) solo existen guías publicadas por la American Thyroid Association (ATA) respecto a CMT sin embargo, la mayoría de las recomendaciones en estas guías son débiles y no están basadas en buen nivel de evidencia, 11 de 47 recomendaciones para NEM 1 y 4 de las 47 para CMT solo son de alto nivel de evidencia considerados por los autores. El resto de las recomendaciones necesitan más estudios para establecer de manera adecuada el tratamiento y seguimiento de estos pacientes (23).

Como se comentó previamente los distintos subtipos de NEM 2 tienen mutaciones específicas en RET clasificados en tres niveles de agresividad o riesgo de acuerdo a la ATA, la categoría de más alto riesgo es la mutación en el codón 918 en el NEM 2B, y de alto riesgo la 634 en NEM 2A y la 883 en NEM2B, el riesgo moderado incluye pacientes con otras mutaciones de RET (Tabla 2) (23)

Mutación RET	Exon	Riesgo CMT	Incidencia Feocromocitoma	Incidencia HPTP
G533C	8	Moderado	+	-
C609F/G/R/S/Y	10	Moderado	+ / ++	+
C611F/G/S/Y/W	10	Moderado	+ / ++	+
C618F/R/S	10	Moderado	+ / ++	+
C620F/R/S	10	Moderado	+ / ++	+
C630R/Y	11	Moderado	+ / ++	+
D631Y	11	Moderado	+++	-
C634F/G/R/S/W/Y	11	Alto	+++	++
K666E	11	Moderado	+	-
E768D	13	Moderado	-	-
L790F	13	Moderado	+	-
V804L	14	Moderado	+	+
V804M	14	Moderado	+	+
A883F	15	Alto	+++	-
S891A	15	Moderado	+	+
R912P	16	Moderado	-	-
M918T	16	Muy alto	+++	-

Tabla 2. Relación de las mutaciones más comunes del proto-oncogen RET con el riesgo de CMT en NEM 2A y NEM 2B, y la incidencia de feocromocitoma e HPTP.

Este tipo de mutaciones no solo dictan la agresividad del CMT si no también de las características asociadas como feocromocitoma, HPTP y enfermedad de Hirschprung.

Existen más variantes de RET reportadas en algunas familias que aún no se identifica de manera adecuada su rol patogénico en la enfermedad, variantes dobles de RET que modifican el genotipo de la enfermedad y algunas variantes que alguna

vez se consideraron patogénicas años después se han identificado como no patogénicas.

Esto puede sugerir que la clasificación actual de la correlación genotipo-fenotipo cambiará en el futuro a medida que se recopilarán más datos sobre diferentes mutaciones y familias (23). Un ejemplo de ello es un estudio realizado en MD Anderson Cancer Center que fue un estudio de tipo retrospectivo de cohorte usando el registro de pacientes con NEM de esta institución, ellos encontraron que las mutaciones catalogadas como de riesgo alto para CMT se presentaron a una menor edad (23 años), en comparación con las mutaciones catalogadas como de riesgo moderado (42.3 años), no encontraron diferencia significativa entre el estadio N o M del CMT entre las clasificaciones de riesgo de las mutaciones, y en el análisis multivariado las mutaciones de alto riesgo no se asociaron a mayor mortalidad; solo encontraron diferencia en la edad de presentación del CMT por lo que sugieren que guías futuras deberían de considerar la clasificación de las mutaciones de acuerdo a la edad de inicio en lugar de riesgo (24)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2 es una enfermedad hereditaria poco frecuente en la que actualmente existe una tendencia hacia una atención más temprana y más personalizada con menos complicaciones basada en la identificación de alteraciones específicas en el proto-oncogen RET.

En nuestra población no se han realizado estudios acerca de las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2. No existen guías de práctica clínica que indiquen como realizar el seguimiento de estos pacientes.

Por lo anterior, se plantea establecer una cohorte prospectiva para conocer las características de los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2, con lo que se tendrá un referente a partir del cual se implemente un diagnóstico y tratamiento oportuno, así como un seguimiento e identificación genética apropiadas.

JUSTIFICACIÓN

Existe información escasa en relación a los datos estadísticos y las características clínicas de los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 en México.

El INCMNSZ es un centro especializado y de referencia en México y América Latina en donde se concentran los casos con este tipo de enfermedad.

Es importante estudiar y dar a conocer información adicional acerca de la frecuencia de esta enfermedad, ya que es esencial su diagnóstico oportuno. El manejo integral de los pacientes y sus familiares tiene un alto impacto en el pronóstico de los individuos afectados.

El diagnóstico, detección temprana y normas de seguimiento deben llevar a una intervención temprana y mejorar la sobrevida y calidad de vida de estas personas.

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

El establecimiento de una cohorte prospectiva permitirá estandarizar de manera adecuada el abordaje diagnóstico, tratamiento y seguimiento en el INCMNSZ de los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Las características clínicas, bioquímicas y las alteraciones genéticas de los pacientes con diagnóstico de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 del INCMNSZ son similares a las reportadas en la literatura médica a nivel mundial?
2. ¿Existe una correlación genotipo-fenotipo en los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 del INCMNSZ?

HIPÓTESIS

Las características clínicas, bioquímicas y las alteraciones genéticas de los pacientes con diagnóstico de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 del INCMNSZ son similares a las reportadas en la literatura médica a nivel mundial.

OBJETIVOS

Objetivos Principales

1. Describir las características clínicas, bioquímicas y mutaciones principales de la población de pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 que son tratados en el INCMNSZ.
2. Crear una cohorte prospectiva de seguimiento sistematizado de los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 en el INCMNSZ.

Objetivos Específicos

1. Identificar el seguimiento que se da a los pacientes con diagnóstico de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.
2. Analizar las principales causas de morbi-mortalidad de los pacientes con diagnóstico de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 en el INCMNSZ.
3. Correlacionar los hallazgos clínicos y bioquímicos con mutaciones genéticas específicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio

1. Observacional.
2. Longitudinal.
3. Retroprolectivo.
4. Descriptivo
5. Cohorte.

Ubicación temporal y espacial

La población del estudio está formada por los pacientes del INCMNSZ a quien se les hizo diagnóstico de NEM 2A o NEM 2B desde enero de 1987 a Julio 2018

Criterios de selección

Inclusión

Se incluirán a todos los pacientes vivos o muertos con diagnóstico de NEM 2A y NEM 2B que han sido tratados en el INCMNSZ.

Se tomaron en cuenta 2 criterios para establecer el diagnóstico de NEM 2:

1. Criterio clínico: Pacientes con la presencia de dos tumores endocrinos sugerentes de NEM 2.
2. Pacientes con un tumor endocrino sugerente de NEM 2 que tuvieran antecedentes heredofamiliares sugerentes de NEM 2 más la presencia de una mutación documentada en el proto-oncogen RET.

Exclusión

Se excluyeron a todos los pacientes que tuvieron datos insuficientes en el expediente para establecer el diagnóstico de neoplasia endocrina múltiple tipo 2, así como pacientes con sospecha de carcinoma medular de tiroides familiar.

Calculo del tamaño de la muestra

No fue necesario determinar un tamaño de muestra debido a que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 del INCMNSZ.

Reclutamiento y Procedimiento

Se obtuvieron los datos de pacientes que cumplieron criterios diagnósticos establecidos de NEM 2 dentro del registro del archivo del INCMNSZ, la búsqueda de pacientes que cumplieron estos criterios se realizó principalmente con enfoque en los diagnósticos registrados en el archivo clínico de acuerdo al CIE10 que pudieran abarcar las principales alteraciones endocrinas como hiperparatiroidismo primario, tumores de la glándula suprarrenal, tumores malignos de la glándula tiroides e hiperfunción poliglandular.

Con esta información se realizó una base de datos de todos los pacientes con NEM 2 atendidos en el INCMNSZ desde enero 1987 hasta la fecha actual. Este trabajo solo representó un corte inicial, dado que la base continúa ampliándose con la creación de una cohorte prospectiva de seguimiento.

La base de datos consideró: datos generales de los pacientes, como edad, género, tipo de NEM 2 (NEM 2A o NEM 2B), tiempo de diagnóstico de NEM 2, así como tiempo de diagnóstico de cada alteración endocrina (HPTP, feocromocitoma y CMT); datos respecto al protocolo diagnóstico de cada enfermedad como exámenes de imagen (ultrasonido de tiroides, SPECT CT Tc99, RMN de abdomen, TAC de suprarrenales, SPECT CT MIBG), datos relacionados al tratamiento para cada enfermedad como tipo de tratamiento quirúrgico y médico. Así mismo estos datos se correlacionaron con la información obtenida del archivo electrónico de estudios de laboratorio, de donde se consideró extraer información como mediciones de calcio sérico, albúmina, fósforo, creatinina sérica, calcitonina, antígeno carcinoembrionario (ACE), catecolaminas, metanefrinas y dopamina séricas y urinarias; agregado a esto se obtuvieron datos del registro del departamento de patología del INCMNSZ respecto a los datos histopatológicos de biopsias realizadas y análisis de bloques quirúrgicos (glándulas paratiroides, tiroides, suprarrenales), así como se correlacionaron estos hallazgos con los registros de secuenciación del gen RET del departamento de biología molecular.

Análisis Estadístico

1. Los resultados de las variables cuantitativas con distribución normal se presentan como media +/- y desviación estándar (DE).
2. Los resultados de las variables cuantitativas con distribución libre se presentan como mediana y percentiles (25%-75%).
3. Los resultados de las variables categóricas se presentan como proporciones y porcentajes.

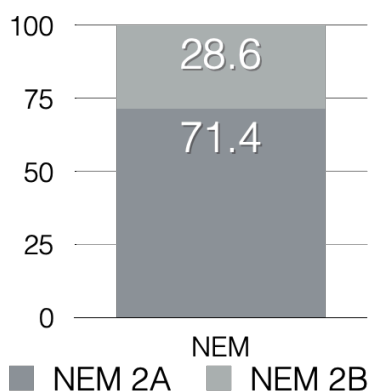
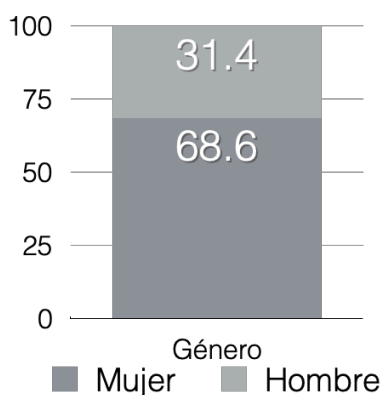
El análisis se realizó utilizando el software de análisis estadístico y de datos JMP versión 14.0.1.

RESULTADOS

Datos Generales de la Población respecto al diagnóstico de NEM 2.

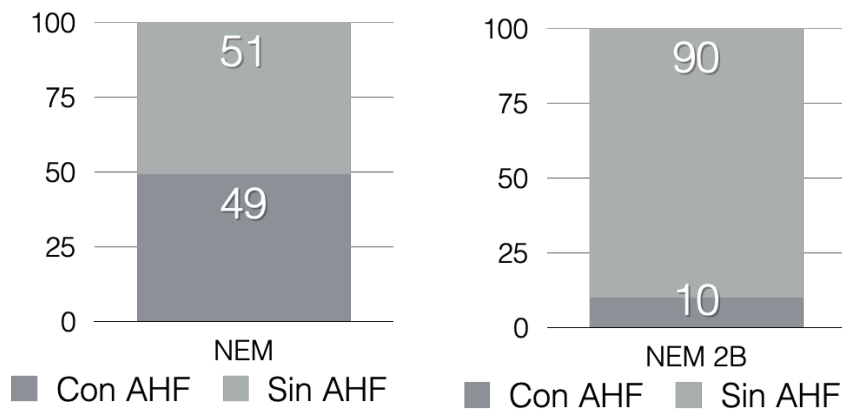
De acuerdo al reclutamiento de pacientes y el procedimiento de recolección de datos de la cohorte se incluyeron un total de 35 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión para el presente estudio.

De la población de interés, la mayoría de los participantes eran mujeres siendo 24 en total (68.6%) y 11 (31.4%) eran hombres, el tipo más frecuente de NEM 2 fue el NEM 2A en 25 pacientes (71.4%) en comparación con 10 pacientes (28.6%) con NEM 2B (Gráfica 1).



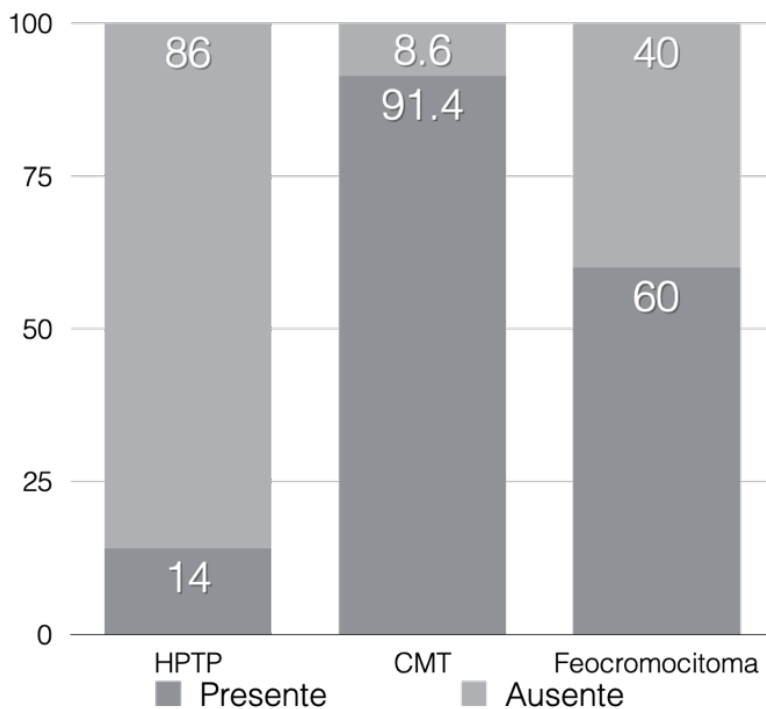
Gráfica 1. Frecuencia de género de los pacientes con NEM 2, así como frecuencia de tipo de NEM 2 en la población total.

18 pacientes (51.4%) no tenían antecedentes heredofamiliares (AHF) en comparación con el resto de la población (17 pacientes, 48.6%), sin embargo dentro de la población de pacientes con NEM 2B (10 pacientes) 9 pacientes (90%) no tenían antecedentes heredofamiliares (Gráfica 2).



Gráfica 2.
Frecuencia de pacientes con AHF en la población total con NEM 2 y en NEM 2B.

De la población total 5 pacientes (14%) presentaron hiperparatiroidismo primario, 32 pacientes (91.4%) carcinoma medular de tiroides y 21 pacientes (60%) feocromocitoma (Gráfica 3).



Gráfica 3.
Frecuencia de alteraciones endocrinas en la población total.

Se obtuvo la mediana de edad al diagnóstico para cada alteración endocrina en estos pacientes: la mediana de edad para el diagnóstico para HPTP fue de 34 años (rango mínimo de 24 años y un máximo de 55 años), la mediana de edad para el

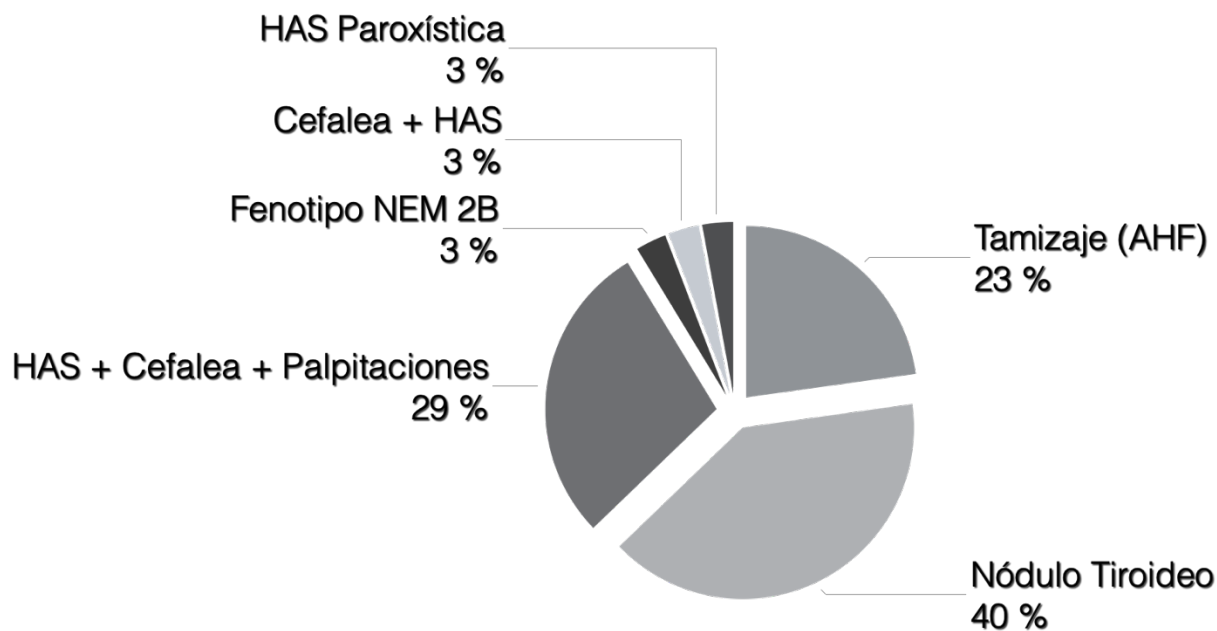
diagnóstico de CMT fue de 23 años (rango mínimo de 7 años y un máximo de 40 años), sin embargo dentro de la población a los cuales se les realizó el diagnóstico de CMT por tamizaje bioquímico y/o genético por AHF la mediana de edad al diagnóstico fue de 14 años (rango mínimo de 7 años y un máximo de 36 años), la mediana de edad para el diagnóstico de feocromocitoma fue de 30 años (rango mínimo de 17 años y un máximo de 55 años) (Tabla 3).

Características	Población en estudio (N = 35)
Edad de diagnóstico de HPTP – años	
Mediana	34
Rango mínimo-máximo	24 – 55
Edad de diagnóstico de CMT – años	
Mediana	23
Rango mínimo-máximo	7 – 40
Edad de diagnóstico de CMT por AHF – años	
Mediana	14
Rango mínimo-máximo	7 – 36
Edad de diagnóstico de Feocromocitoma – años	
Mediana	30
Rango mínimo-máximo	17 – 55

Tabla 3. Frecuencia de las medianas de edad al momento del diagnóstico respecto a cada alteración endocrina.

De la población de estudio respecto a cada alteración endocrina al 80% de los pacientes que tuvieron HPTP se les realizó el diagnóstico en el INCMNSZ, al 50% de los pacientes que presentaron CMT y al 76.2% de los pacientes que presentaron feocromocitoma.

Respecto al cuadro clínico inicial que presentó la población con la cual eventualmente se realizó el diagnóstico de NEM 2, lo más frecuente fue la presencia de un nódulo tiroideo dominante en 40% de los pacientes, seguido de la triada de hipertensión arterial sistémica + cefalea + palpitaciones en 29%, por tamizaje genético y/o bioquímico en pacientes con AHF en 23%, 3% presentaron hipertensión arterial paroxística, 3% cefalea e hipertensión arterial sistémica y 3% presentaron fenotipo característico de NEM 2B (habitus marfanoide y ganglioneuromas en mucosas) (Gráfica 4).



Gráfica 4. Frecuencia del cuadro clínico inicial de los pacientes con NEM 2.

De la población total (N= 35) 5 pacientes perdieron seguimiento el cual fue definido de manera arbitraria como no encontrar notas en el expediente que corroboraran su atención médica en el lapso de un año y medio previo a la última fecha de revisión de expedientes. De acuerdo a esto se estimaron tiempos de seguimiento desde el

diagnóstico de NEM 2 con una mediana de 7 años (rango mínimo de 1 año y un máximo de 47 años), el estado de los pacientes respecto a su última valoración médica en los que 12 pacientes (34.3%) se encontraban vivos sin enfermedad, 21 pacientes (60%) se encontraban vivos con enfermedad la cual fue principalmente relacionada a persistencia o recurrencia del CMT (Tabla 4), en una paciente con NEM 2B se documentó defunción en la institución debido a complicaciones de la enfermedad (obstrucción intestinal por ganglioneuromas e hipocalcemia por hipoparatiroidismo permanente), otro paciente con NEM 2A falleció por complicaciones no asociadas a la enfermedad.

Características	Población en estudio (N = 35)
Tiempo de Seguimiento de Enfermedad – años	
Mediana	7
Rango mínimo-máximo	1 - 47
Estado en Última Cita - no. (%)	
Vivo sin Enfermedad	12 (34.3)
Vivo con Enfermedad	21 (60)
Falleció	2 (5.7)

Tabla 4. Mediana de seguimiento de los pacientes desde el diagnóstico de NEM 2 y estado en última cita.

A 32 pacientes (91.4%) de la población total se les realizó secuenciación del proto-oncogen RET, 2 pacientes con NEM 2B no quisieron realizarse la secuenciación genética y 1 paciente se encuentra pendiente la secuenciación.

El codón mas afectado fue el 634 en 17 pacientes (53.1%) seguido del 918 en 8 pacientes (25%), 5 pacientes (15.6%) el codón 620, 1 paciente (3.1%) 891, 1 paciente (3.1%) codón 337. La alteración genética más frecuente en el codón 634 fue la sustitución del aminoácido cisteína por tirosina en 34.4% de los pacientes,

seguido de 15.6% presentando sustitución de cisteína por arginina (Tabla 5). El 100% de los pacientes con NEM 2B en los que se realizó secuenciación de RET tenían alteración en el codón 918. Tomando en cuenta las alteraciones en los codones 634 y 918 el 78.1% de la población en la que se realizó secuenciación de RET tenían mutaciones consideradas de alto y muy alto riesgo. Solo hay un paciente con NEM 2B reportado en la literatura con afección en el codón 337 similar a lo que se encontró en un paciente de esta población.

Características	Población en estudio (N = 32)
Mutación RET Codón - no. (%)	
634	17 (53.1)
918	8 (25)
620	5 (15.6)
891	1 (3.1)
337	1 (3.1)
Mutación RET Codón - no. (%)	
11 Cys 634 Tyr	11 (34.4)
11 Cys 634 Arg	5 (15.6)
11 Cys 634 Trp	1 (3.1)
16 Met 918 The	8 (25)
16 Cys 620 Arg	5 (15.6)
15 Ser 891 Ala	1 (3.1)
5 Glu 337 Lys	1 (3.1)

Tabla 5. Codones afectados en la secuenciación del proto-oncogen RET y alteraciones genéticas más frecuentes.

Datos respecto a Hiperparatiroidismo Primario asociado a NEM 2

5 pacientes (14%) de la población total (N= 35) presentaron hiperparatiroidismo primario. Tuvieron un comportamiento bioquímico de hiperparatiroidismo leve, la mediana de niveles séricos de PTH fue de 119.9 (percentiles 25-75% de 101.3 – 257.75 pg/mL), la mediana de niveles séricos de calcio corregido fue de 10.67 (percentiles 25-75% de 9.95 – 11.35 mg/dL), la mediana de niveles séricos de fósforo fue de 2.98 (percentiles 25-75% de 2.74 – 3.25 mg/dL), la mediana de creatinina sérica fue de 0.91 (percentiles 25-75% de 0.62 – 1.22 mg/dL), la mediana de tasa de filtración glomerular (TFG) por ecuación de CKD-EPI fue de 81.7 (percentiles 25-75% de 54.2 – 111.6 mL/min), la mediana de niveles séricos de 25 hidroxivitamina D fueron de 22.3 (percentiles 25-75% de 10 – 23 ng/mL) (Tabla 6)

Estudios de Laboratorio	Población (N = 5)
PTH pg/mL (12-88)	
Mediana	119.9
Percentiles (25%-75%)	101.3-257.75
Calcio mg/dL (8.6-10.3)	
Mediana	10.8
Percentiles (25%-75%)	9.95-11.35
Calcio corregido mg/dL (8.6-10.3)	
Mediana	10.67
Percentiles (25%-75%)	9.98-11.86
Creatinina sérica mg/dL (2.7-4.5)	
Mediana	0.91
Percentiles (25%-75%)	0.62-1.22
TFG (CKD-EPI) mL/min	
Mediana	81.7
Percentiles (25%-75%)	54.2-111.6
25 OH VD ng/mL	
Mediana	22.3
Percentiles (25%-75%)	10-23

Tabla 6. Características bioquímicas basales de los pacientes con HPTP y NEM2.

Ninguno de los pacientes presentó síndrome de hueso hambriento en el periodo postoperatorio lo que correlaciona con el comportamiento bioquímico leve; solo en un paciente se determinaron niveles séricos de fosfatasa alcalina óseo específica los cuales estaban aumentados dos veces en relación al límite superior de referencia.

Respecto al tratamiento quirúrgico a 4 pacientes (80%) se les realizó paratiroidectomía subtotal, a 1 paciente (20%) paratiroidectomía selectiva la cual se realizó previo a su ingreso al INCMNSZ, durante el seguimiento de la población fue el único paciente que tuvo recurrencia del HPTP; los hallazgos transoperatorios reportados por el cirujano en 4 pacientes (80%) fueron hiperplasia asimétrica de las glándulas paratiroides y en 1 paciente (20%) se reportaron glándulas paratiroides normales (Tabla 7).

Características Tratamiento Quirúrgico	Población en estudio (N = 5)
Tratamiento Quirúrgico - no. (%)	
Paratiroidectomía Subtotal	4 (80)
Paratiroidectomía Selectiva	1 (20)
Hallazgos Transoperatorios - no. (%)	
Glándulas Paratiroides Normales	1 (20)
Hiperplasia Asimétrica + Crecimiento Inferior derecho	2 (40)
Hiperplasia Asimétrica + Crecimiento Inferior izquierdo	2 (40)

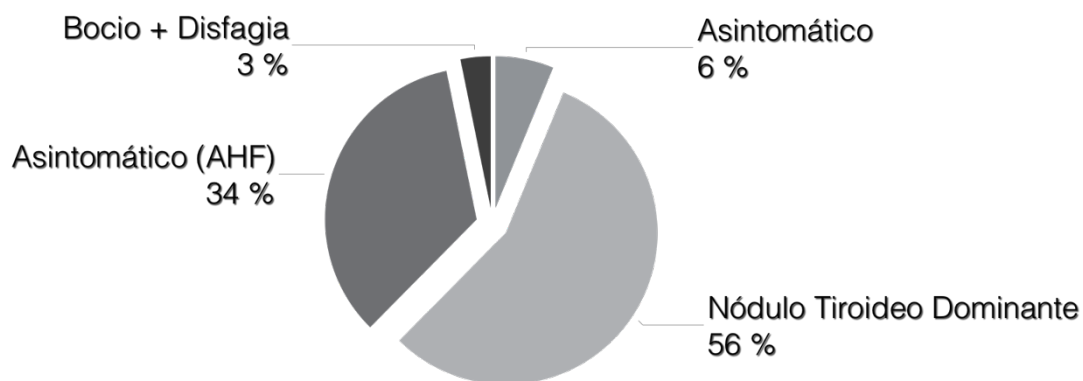
Tabla 7. Características del tratamiento quirúrgico y hallazgos quirúrgicos en pacientes con HPTP y NEM 2

Solo en un paciente el análisis histopatológico reportó hiperplasia de paratiroides, sin embargo, la mediana del peso de las glándulas paratiroides fueron de 3000 mg (percentiles 25-75% de 2000 – 4000 mg).

Respecto al protocolo de diagnóstico a ningún paciente se le realizó SPECT CT Tc99, a dos pacientes se les realizó US de cuello donde se observaron adenomas paratiroideos inferiores sin embargo estos no correlacionaron de manera adecuada con los hallazgos reportados por el cirujano ni con el reporte histopatológico.

Datos respecto a Carcinoma Medular de Tiroides asociado a NEM 2

32 pacientes (91.4%) de la población total (N= 35) presentaron CMT, en estos pacientes el cuadro clínico diagnóstico de CMT más frecuente fue la presencia de un nódulo tiroideo dominante (56%), 34% se encontraban asintomáticos pero el diagnóstico se realizó por tamizaje bioquímico y/o genético, 6% estaban asintomáticos donde el diagnóstico de CMT se hizo por sospecha de NEM 2 por la presencia de otras alteraciones endocrinas (diagnóstico de feocromocitoma previo a CMT), solo el 3% presentaron bocio y disfagia asociado a estadios avanzados de CMT.



Gráfica 5. Frecuencia del cuadro clínico inicial de los pacientes con CMT asociado a NEM 2.

De los pacientes en que se obtuvieron datos respecto al estadio inicial del CMT (N= 28), se clasificaron de acuerdo a la séptima edición del AJCC específicamente para

estadiaje de carcinoma medular de tiroides, 19 pacientes (67.8%) tenían metástasis ganglionares, 8 pacientes (28.5%) tenían metástasis a distancia al momento del diagnóstico. De acuerdo al estadio clínico fueron más frecuentes los pacientes en estadio clínico (EC) I, sin embargo 6 pacientes (21.4%) tuvieron EC IVA y 8 pacientes (28.5%) tuvieron EC IVC; de los 8 pacientes con NEM 2B de los cuales se obtuvieron datos respecto al EC el 75% tenían EC IVC y el 25% EC IVA (Tabla 8). Se tomó en cuenta la mediana del diámetro mayor del tumor primario respecto al análisis histopatológico donde la mediana fue de 0.65 cm (percentiles 25-75% de 0.3 – 1.9 cm). Las mutaciones en el codón 918 correlacionaron con mayor EC al momento del diagnóstico.

Estadio		Población en estudio (N = 28)	
T - no. (%)			
Tx		5	(17.9)
T1		12	(42.9)
T2		3	(10.7)
T3		0	
T3		8	(28.5)
N - no. (%)			
N0		9	(32.2)
N1		19	(67.8)
M - no. (%)			
M0		20	(71.5)
M1		8	(28.5)
EC - no. (%)			
I		11	(39.3)
II		0	
III		3	(10.7)
IVA		6	(21.4)
IVB		0	
IVC		8	(28.5)

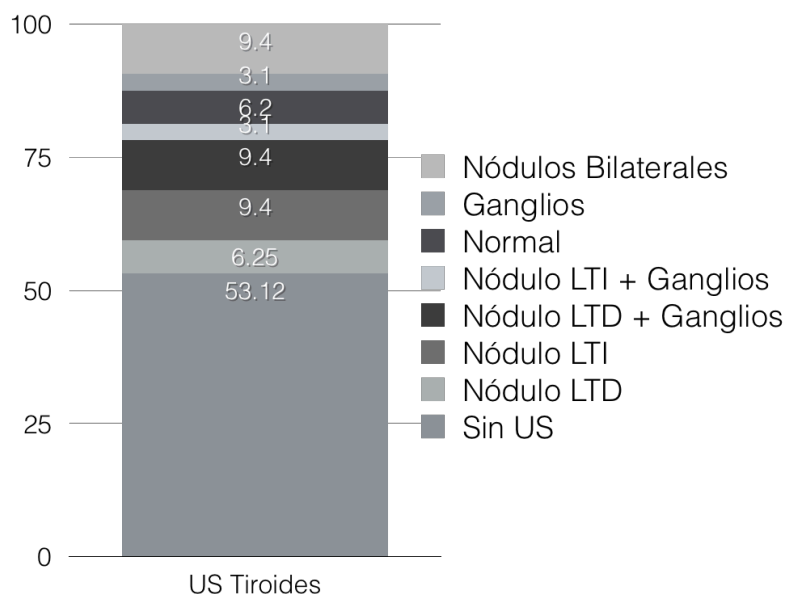
Tabla 8. Estadio del CMT al momento del diagnóstico

Se tomaron datos respecto al comportamiento bioquímico del CMT respecto a niveles séricos de calcitonina y ACE al momento del diagnóstico si este fue realizado en el INCMNSZ, o si el diagnóstico fue realizado de manera externa, se tomaron en cuenta niveles de calcitonina basal a su ingreso. La mediana de niveles séricos de calcitonina al momento del diagnóstico fue de 153.1 pg/dL (percentiles 25-75% de 26.25 – 2156.25 pg/dL), la mediana de niveles séricos de ACE al momento del diagnóstico fue de 5.6 ng/mL (percentiles 25-75% de 1.67 – 79.83 ng/mL). La mediana de niveles séricos de calcitonina basales de ingreso al INCMNSZ en los pacientes con diagnóstico externo fue de 1315 pg/dL (percentiles 25-75% de 173.75 – 13383 pg/dL), la mediana de niveles séricos de ACE basales de ingreso al INCMNSZ en los pacientes con diagnóstico externo fue de 13.25 ng/mL (percentiles 25-75% de 1.67 – 67.6 ng/mL) (Tabla 9).

Estudios de Laboratorio	Población (N = 28)
Calcitonina al momento del diagnóstico INCMNSZ pg/mL (1.6-54.3)	
Mediana	153.1
Percentiles (25%-75%)	26.25-2156.25
Calcitonina al momento de Ingreso INCMNSZ pg/mL (1.6-54.3)	
Mediana	1315
Percentiles (25%-75%)	173.75-13383
ACE al momento del diagnóstico INCMNSZ ng/mL (< 3)	
Mediana	5.6
Percentiles (25%-75%)	1.67-79.83
ACE al momento de Ingreso INCMNSZ ng/mL (< 3)	
Mediana	13.25
Percentiles (25%-75%)	1.67-67.6

Tabla 9. Niveles séricos de calcitonina y ACE al momento del diagnóstico o al momento del ingreso al INCMNSZ.

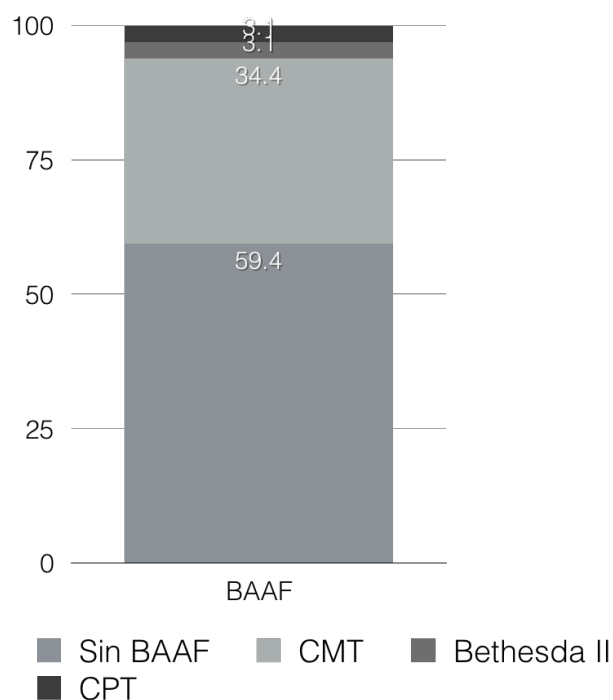
Respecto al protocolo diagnóstico en estos pacientes a un 53.12% no se les realizó US de tiroides y en el porcentaje restante a los cuales si se les realizó, los hallazgos fueron variables, los cuales se muestran en la Gráfica 6.



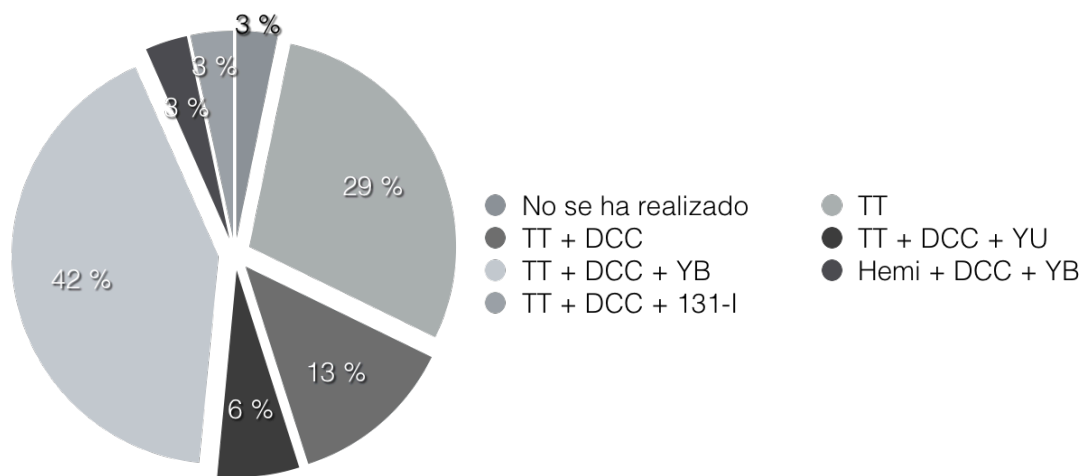
Gráfica 6. Frecuencia de realización de US y hallazgos ultrasonográficos.

En la población de pacientes con CMT a la gran mayoría no se les realizó BAAF, sin embargo, a los que si se les realizó la mayoría reportaba datos citopatológicos de CMT, solo 1 paciente fue reportado como categoría Bethesda II y 1 paciente como Bethesda VI (Gráfica 7).

Gráfica 7. Frecuencia de realización de BAAF y hallazgos citopatológicos.

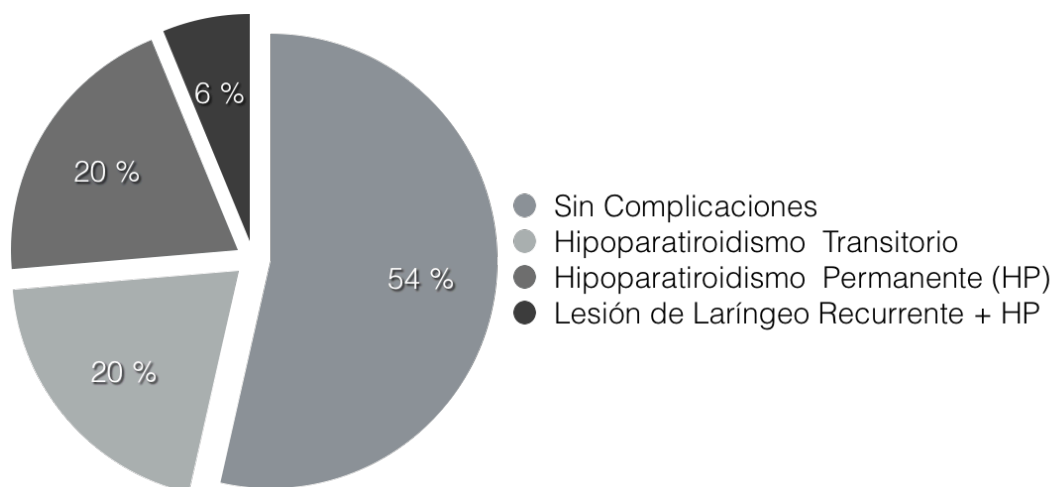


El tipo de tratamiento más frecuente en 42% de los pacientes fue tiroidectomía total (TT) + disección del compartimento central (DCC) + disección yugular bilateral, seguido de tiroidectomía total en 29% de los pacientes, tiroidectomía total + disección del compartimento central en 12.9%, solo hubo un paciente que se le administró 131-I previo a su ingreso al INCMNSZ por sospecha de CPT, 1 paciente se encuentra en espera de tratamiento quirúrgico (Gráfica 8).



Gráfica 8. Tipo de tratamiento realizado respecto al CMT en la población.

La mitad de los pacientes no tuvieron complicaciones del tratamiento quirúrgico (54%), 20% presentaron hipoparatiroidismo transitorio, 20% presentaron hipoparatiroidismo permanente, 6% lesión del nervio laríngeo recurrente + hipoparatiroidismo permanente (Gráfica 9).



Gráfica 9. Complicaciones del tratamiento quirúrgico del CMT.

De la población total solo 12 pacientes (37.5%) tuvieron criterios de curación, de los 20 pacientes restantes (62.5%) que no presentaron curación, 12 presentaron persistencia de la enfermedad que representa el 38.7% de la población con CMT y 8 pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad que corresponde al 25.8% de la población con CMT (Tabla 10).

Características	Población en estudio (N = 32)
CMT Curación - no. (%)	
Sin Curación	20 (62.5)
Curación	12 (37.5)
CMT Persistencia - no. (%)	
Sin Persistencia	19 (61.3)
Persistencia	12 (38.7)
CMT Recurrencia - no. (%)	
Sin Recurrencia	23 (74.2)
Recurrencia	8 (25.8)

Tabla 10. Porcentaje de pacientes de la población que cumplieron criterios de curación, persistencia o recurrencia de CMT.

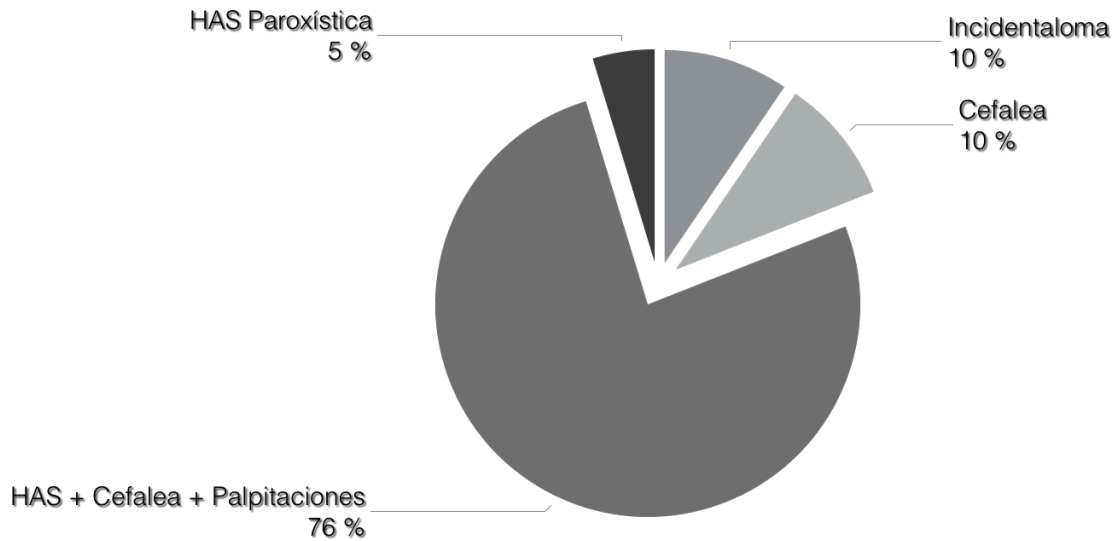
Se encontraron datos de 10 pacientes en los cuales se documentó el tratamiento para enfermedad persistente los cuales tenían proporción similar entre los que se realizó resección ganglionar selectiva y radioterapia.

La mediana de edad para recurrencia del CMT fue de 24 años (rango mínimo de 8 años y un máximo de 47 años), la mediana de tiempo para recurrencia de CMT fue de 9 años (rango mínimo de 1 año y un máximo de 29 años).

Solo en 8 pacientes se obtuvieron datos respecto al tratamiento de la recurrencia de CMT, a 4 pacientes (50%) se les realizó resección ganglionar selectiva, 2 pacientes (25%) resección yugular unilateral, 1 paciente (12.5%) resección yugular bilateral + administración de Lutecio, 1 paciente (12.5%) hemitiroidectomía izquierda + resección yugular bilateral.

Datos respecto a Feocromocitoma asociado a NEM 2

21 pacientes (60%) de la población total presentaron feocromocitoma, en ellos el cuadro clínico diagnóstico más frecuente fue la triada de hipertensión arterial + cefalea + palpitaciones en 76% de los pacientes, 10% presentaban solo cefalea, 10% se realizó el diagnóstico como incidentaloma adrenal, 5% de los pacientes tenían hipertensión arterial sistémica paroxística (Gráfica 10).



Gráfica 10. Frecuencia del cuadro clínico inicial de los pacientes con feocromocitoma asociado a NEM 2.

Se encontraron datos completos en 9 pacientes respecto a las características bioquímicas del feocromocitoma.

Respecto a los niveles séricos de metanefrinas y catecolaminas la mediana de niveles de metanefrinas séricas fue de 255 (percentiles 25-75% de 58 – 1686.5 pg/mL) encontrándose una mediana de 4.47 veces por arriba del rango superior normal del laboratorio (rango máximo del laboratorio en < 57 pg/ml), la mediana de niveles de normetanefrinas séricas fue de 1087 (percentiles 25-75% de 113.6 – 2636.5 pg/mL) encontrándose una mediana de 7.3 veces por arriba del rango superior normal del laboratorio (rango máximo del laboratorio en < 148 pg/ml), la mediana de niveles de adrenalina sérica fue de 646.7 (percentiles 25-75% de 75.46 – 1061 pg/mL) encontrándose una mediana de 10.77 veces por arriba del rango superior normal del laboratorio (rango máximo del laboratorio en 60 pg/ml), la mediana de niveles de noradrenalina sérica fue de 1006.8 (percentiles 25-75% de

457 – 2688 pg/mL) encontrándose una mediana de 2.51 veces por arriba del rango superior normal del laboratorio (rango máximo del laboratorio en 400 pg/ml), la mediana de niveles de dopamina sérica fue de 30 (percentiles 25-75% de 10 – 34.85 pg/mL) encontrándose una mediana de 0.2 veces por arriba del rango superior normal del laboratorio (rango máximo del laboratorio en 150 pg/ml) (Tablas 11 y 12).

Estudios de Laboratorio	Población (N = 9)
Metanefrina sérica pg/ml (< 57)	
Mediana	255
Percentiles (25%-75%)	58-1686.5
Arriba del rango superior normal	4.47
Normetanefrina sérica pg/ml (< 148)	
Mediana	1087
Percentiles (25%-75%)	113.6-2636.5
Arriba del rango superior normal	7.3

Tabla 11. Niveles de metanefrinas séricas.

Estudios de Laboratorio	Población (N = 9)
Adrenalina sérica pg/ml (30 - 60)	
Mediana	646.7
Percentiles (25%-75%)	75.46-1061
Arriba del rango superior normal	10.77
Noradrenalina sérica pg/ml (40 - 400)	
Mediana	1006.8
Percentiles (25%-75%)	457-2688
Arriba del rango superior normal	2.51
Dopamina sérica pg/ml (10 - 150)	
Mediana	30
Percentiles (25%-75%)	10-34.85
Arriba del rango superior normal	0.2

Tabla 12. Niveles de catecolaminas séricas.

Respecto a los niveles urinarios de metanefrinas y catecolaminas, la mediana de niveles de metanefrinas urinarias totales fue de 6906.5 (percentiles 25-75% de 3145 – 37674.5 ug/24h) encontrándose una mediana de 9.93 veces por arriba del rango superior normal del laboratorio (rango máximo del laboratorio en 695 ug/24h), la mediana de niveles de metanefrinas urinarias fue de 1277 (percentiles 25-75% de

206.7 - 3550 ug/24h) encontrándose una mediana de 6.72 veces por arriba del rango superior normal del laboratorio (rango máximo del laboratorio en 190 ug/24h), la mediana de niveles de normetanefrinas urinarias fue de 962 (percentiles 25-75% de 242.64 - 3962.5 ug/24h) encontrándose una mediana de 1.99 veces por arriba del rango superior normal del laboratorio (rango máximo del laboratorio en 482 ug/24h), la mediana de niveles de catecolaminas urinarias totales fue de 917 (percentiles 25-75% de 216.5 - 1448 ug/24h) encontrándose una mediana de 11.46 veces por arriba del rango superior normal del laboratorio (rango máximo del laboratorio en < 80 ug/24h), la mediana de niveles de adrenalina urinaria fue de 319 (percentiles 25-75% de 22.5 – 460.5 ug/24h) encontrándose una mediana de 13.29 veces por arriba del rango superior normal del laboratorio (rango máximo del laboratorio en 24 ug/24h), la mediana de niveles de noradrenalina urinaria fue de 275.9 (percentiles 25-75% de 54.95 – 620 ug/24h) encontrándose una mediana de 2.75 veces por arriba del rango superior normal del laboratorio (rango máximo del laboratorio en 100 ug/24h), la mediana de niveles de dopamina urinaria fue de 423.05 (percentiles 25-75% de 228.2 – 774.6 ug/24h) encontrándose una mediana de 0.7 veces por arriba del rango superior normal del laboratorio (rango máximo del laboratorio en < 600 ug/24h) (Tablas 13 y 14).

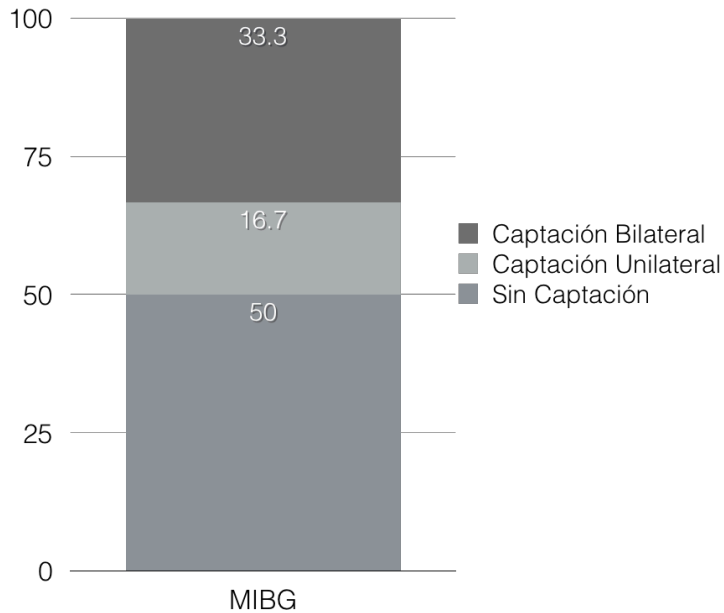
Estudios de Laboratorio	Población (N = 13)
Metanefrinas totales urinarias $\mu\text{g}/24\text{h}$ (115-695)	
Mediana	6906.5
Percentiles (25%-75%)	3145-37674.5
Arriba del rango superior normal	9.93
Metanefrina urinaria $\mu\text{g}/24\text{h}$ (36-190)	
Mediana	1277
Percentiles (25%-75%)	206.7-3550
Arriba del rango superior normal	6.72
Normetanefrina urinaria $\mu\text{g}/24\text{h}$ (35-482)	
Mediana	962
Percentiles (25%-75%)	242.64-3962.5
Arriba del rango superior normal	1.99

Tabla 13. Niveles de metanefrinas urinarias.

Estudios de laboratorio	Población (N = 13)
Catecolaminas totales urinarias $\mu\text{g}/24\text{h}$ (< 80)	
Mediana	917
Percentiles (25%-75%)	216.5-1448
Arriba del rango superior normal	11.46
Adrenalina urinaria $\mu\text{g}/24\text{h}$ (2 - 24)	
Mediana	319
Percentiles (25%-75%)	22.5-460.5
Arriba del rango superior normal	13.29
Noradrenalina urinaria $\mu\text{g}/24\text{h}$ (15-100)	
Mediana	275.9
Percentiles (25%-75%)	54.95-620
Arriba del rango superior normal	2.75
Dopamina urinaria $\mu\text{g}/24\text{h}$ (< 600)	
Mediana	423.05
Percentiles (25%-75%)	228.2-774.6
Arriba del rango superior normal	0.70

Tabla 14. Niveles de catecolaminas urinarias.

En el protocolo diagnóstico por imagen de los feocromocitomas se realizó SPECT CT MIBG en 12 pacientes de los cuales en 50% de los pacientes no hubo captación del radio-fármaco, 16.7% tenían captación unilateral, 33.3% tenían captación bilateral (Gráfica 11).



Gráfica 11. Frecuencia de hallazgos en SPECT CT MIBG.

Solo a 2 pacientes se les realizó RMN de abdomen donde se observaron márgenes irregulares, lobulados con datos de hemorragia, sin embargo en estos pacientes no hubo correlación entre los hallazgos en RMN y el reporte histopatológico.

A 17 pacientes se les realizó TAC de adrenales en donde se encontró que la mediana del tamaño tumoral derecho era de 1.9 cm (percentiles 25-75% de 1.1 – 5.8), la mediana del tamaño tumoral izquierdo era de 4 cm (percentiles 25-75% de 2.5 – 7.35). La mediana de las unidades Hounsfield en la fase simple de la TAC fue de 40 (percentiles 25-75% de 34 – 92) (Tabla 15). Las características más frecuentes reportadas por TAC eran tumoraciones de bordes irregulares, lobulados, heterogéneos y solo 3 feocromocitomas tenían datos de necrosis y hemorragia.

TAC		Población (N = 17)
Tamaño Derecho cm - no. (%)		
Mediana		1.9
Percentiles (25%-75%)		1.1-5.8
Tamaño Izquierdo cm - no. (%)		
Mediana		4
Percentiles (25%-75%)		2.5-7.35
UH		
Mediana		40
Percentiles (25%-75%)		34-92

Tabla 15. Tamaño y UH de feocromocitomas.

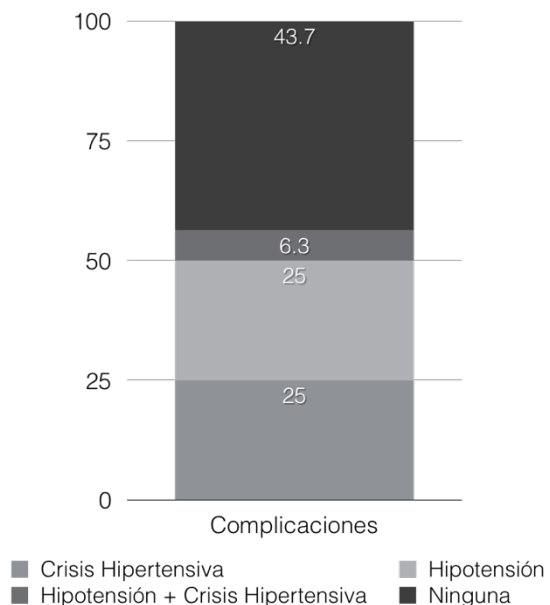
El tratamiento quirúrgico más frecuente fue la adrenalectomía laparoscópica en general (65%), de ellos a 9 pacientes (45%) se les realizó adrenalectomía bilateral laparoscópica, 3 pacientes (15%) adrenalectomía unilateral laparoscópica, 1 paciente (5%) adrenalectomía subtotal bilateral laparoscópica; del resto de la población en la que se tienen datos respecto al tratamiento quirúrgico a 4 pacientes (20%) se les realizó adrenalectomía bilateral abierta y en 3 pacientes ningún tratamiento quirúrgico (1 paciente no aceptó tratamiento quirúrgico, 2 pacientes en espera de tratamiento quirúrgico) (Tabla 16).

Características	Población en estudio (N = 20)
Tratamiento Quirúrgico - no. (%)	
Ninguno	3 (15)
Adrenalectomía Bilateral Abierta	4 (20)
Adrenalectomía Bilateral Laparoscópica	9 (45)
Adrenalectomía Unilateral Laparoscópica	3 (15)
Adrenalectomía Subtotal Bilateral Laparoscópica	1 (5)

Tabla 16. Tipo de tratamiento quirúrgico de feocromocitomas.

Recibieron tratamiento médico con bloqueo alfa y beta adrenérgico 79% de los pacientes. La mediana de este tipo de tratamiento médico preoperatorio fue de 20

días, todos los pacientes ingresaron a quirófano con cifras de presión arterial en metas (mediana de presión arterial sistólica 120 mm/Hg, mediana de presión arterial diastólica 75 mm/Hg), a pesar de esto 56.3% de los pacientes tuvieron algún tipo de variación en las cifras de presión arterial las cuales se muestran en la gráfica 12.



Gráfica 12. Frecuencia de complicaciones transoperatorias respecto a alteraciones en presión arterial.

De la población que presentó feocromocitoma el 76.5% fueron bilaterales y el 23.5% fueron unilaterales.

En solo 4 pacientes se encontraron datos de ecocardiogramas transtorácicos en los que 2 de ellos tenían datos de hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo agregado a disfunción diastólica.

Respecto a datos adicionales de la población los cuales no fueron incluidos como variables para el análisis estadístico destacan que 1 paciente con NEM 2A presentó datos de feocromocitoma maligno con metástasis vertebrales y a cola de páncreas

lo cual es poco frecuente; un paciente con NEM 2A con mutación en el codón 634 tuvo un carcinoide hepático, un paciente con NEM 2A con mutación en el codón 634 tuvo un paraganglioma izquierdo de 10 cm en su diámetro mayor agregado a un feocromocitoma derecho, 1 paciente con NEM 2A con mutación en el codón 634 tuvo síndrome de cushing por un adenoma suprarrenal.

Todos los pacientes con NEM 2B (10 pacientes) tuvieron el fenotipo característico con habitus marfanoide y ganglioneuromas mucosos, solo hay 1 paciente con NEM 2A con mutación en el codón 634 en el que se documentó liquen cutáneo amiloide.

Dentro de la creación de esta cohorte prospectiva agregado al análisis transversal de 35 pacientes hasta la fecha se han captado 2 pacientes adicionales con NEM 2A con CMT y feocromocitoma con mutación documentada en los codones 634 y 811 agregado a que de acuerdo al registro de secuenciación de RET en el departamento de biología molecular hay 15 pacientes con NEM 2 (12 pacientes con NEM 2A y 3 pacientes con NEM 2B) que se encuentran en proceso de ingreso al INCMNSZ.

DISCUSIÓN

La neoplasia endócrina múltiple tipo 2 (NEM 2) es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómico dominante poco frecuente en la que su prevalencia varía entre 1/40,000 personas para NEM 2A y 1/1,000,000 para NEM 2B (2). En NEM 2A la prevalencia de HPTP es de 20-30%, feocromocitoma 50%, CMT 100%; los pacientes con NEM 2B generalmente no presentan HPTP y la prevalencia de feocromocitoma y CMT es similar a la que se presenta en NEM 2A (3). En este estudio se encontró una prevalencia similar a la reportada en la literatura respecto a las alteraciones endocrinas observadas en NEM 2. El 90% de los pacientes con NEM 2B no tenían antecedentes heredofamiliares de la enfermedad lo que concuerda con lo reportado en la literatura en donde más del 75% de estos casos son esporádicos, como resultado de mutaciones en RET de novo en un progenitor con un fenotipo normal.

A la mayoría de los pacientes se les hizo el diagnóstico de NEM 2 en el INCMNSZ, y las medianas de edad presentación respecto a cada alteración endocrina son similares a las descritas en la literatura, sin embargo, nuestra población presenta un rango amplio en las edades de diagnóstico ya que a algunos miembros de familias afectadas se les realizó tiroidectomía total en el INCMNSZ por tamizaje genético a pesar de ser una institución que no atiende pacientes en edad pediátrica.

Tomando en cuenta las alteraciones en los codones 634 y 918, el 78.1% de la población en la que se realizó secuenciación de RET tenían mutaciones consideradas de alto y muy alto riesgo. Las mutaciones en el codón 918 fueron predominantes en los pacientes con NEM 2B y correlacionaron con una edad de presentación más temprana así como mayor agresividad respecto al CMT en comparación con los pacientes con NEM 2A (8). Debido a la alta prevalencia de CMT en los pacientes con NEM 2A la presentación clínica más frecuente fue la presencia de un nódulo tiroideo dominante.

Antes de la aparición del tamizaje genético en familias con NEM 2A, la causa más común de muerte eran los feocromocitomas y no el CMT (6), en nuestra cohorte a la mayoría de los pacientes se les realizó secuenciación del proto-oncogen RET; debido a que 5 pacientes de la población perdieron seguimiento no se determinó mortalidad sin embargo el 60% de los pacientes en su última cita tenían persistencia de enfermedad respecto a CMT lo que podría correlacionar con los datos reportados en la literatura.

El hiperparatiroidismo primario ocurre en aproximadamente el 30% de los pacientes con NEM 2A, con mayor frecuencia en pacientes con mutaciones RET en el exón 10 y 11, especialmente el codón 634 (16). En nuestra cohorte todos los pacientes con HPTP tenían mutación en el codón 634, tuvieron exactamente la misma edad de presentación reportada en la literatura y todos tuvieron un comportamiento bioquímico leve, se documentó que en estos pacientes no hay correlación entre los

hallazgos ultrasonográficos, hallazgos transoperatorios y hallazgos histopatológicos, sin embargo ninguno de los pacientes a los que se les realizó paratiroidectomía subtotal presentaron recurrencia, lo que apoya que el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario en el contexto de NEM 2 debe de ser inicialmente paratiroidectomía subtotal.

Las características clínicas de los pacientes con CMT fueron similares a las reportadas en la literatura sin embargo en nuestra población casi el 50% de los pacientes tienen estadios clínicos avanzados de CMT a pesar de tener una mayor prevalencia de mutaciones de alto riesgo, esto puede estar relacionado a que en 34% de los pacientes con CMT el diagnóstico se realizó por tamizaje bioquímico y/o genético en estadios muy tempranos de la enfermedad.

La mediana de calcitonina basal en los pacientes con CMT en los que se hizo el diagnóstico externo es mayor respecto a la mediana del diagnóstico cuando se realizó en el INCMNSZ lo que indica que los pacientes son referidos a nuestra institución en estadios clínicos más avanzados de la enfermedad o cuando hay persistencia o recurrencia del CMT.

Las características de los feocromocitomas en nuestra población con NEM 2 son similares a lo reportado en la literatura ya que el cuadro clínico predominante al diagnóstico en 76% de los pacientes fue la triada de hipertensión arterial, cefalea y palpitaciones. Presentaron un patrón bioquímico adrenérgico predominante, en la

TAC en fase simple la mediana de las UH fue de 40 lo que concuerda con los datos en la literatura que reportan que la probabilidad de tener un feocromocitoma < 10 UH es prácticamente nula (25), el 76% de los pacientes tenían feocromocitomas bilaterales; a pesar de que los pacientes tenían un tratamiento médico preoperatorio adecuado con cifras de tensión arterial en metas 56.3% tuvieron variaciones importantes de la presión arterial en el periodo transoperatorio.

CONCLUSIONES

La neoplasia endócrina múltiple tipo 2 (NEM 2) es una enfermedad poco frecuente que condiciona una alta morbilidad y mortalidad por lo que es necesario tener una sospecha, diagnóstico y manejo oportunos. Debido a esta poca frecuencia es necesario analizar las características de estos pacientes y establecer cohortes o registros prospectivos para generar información acerca de esta enfermedad.

Se debe considerar realizar en todos estos pacientes un tamizaje genético basado en los datos clínicos y bioquímicos que orienten hacia una mutación determinada, ya que esto proporcionará información precisa para dirigir el seguimiento del paciente así como el tamizaje en sus familiares otorgándoles una detección y manejo oportuno.

La cohorte de pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 que han sido tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán tiene características clínicas y demográficas semejantes a las descritas en literatura médica internacional, sin embargo, la mayoría de los pacientes tienen mutaciones en codones específicos del proto-oncogen RET catalogados como de alto riesgo lo que está en relación a un bajo porcentaje de curación del carcinoma medular de tiroides.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alresk Ram, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. MEN4 and CDKN1B mutations: the latest of the MEN syndromes. *Endocrine-Related Cancer* (2017) 24, T195–T208.
2. Nakamura T, Ishizaka Y, Nagao M, Hara M & Ishikawa T 1994. Expression of the ret proto-oncogene product in human normal and neoplastic tissues of neural crest origin. *Journal of Pathology* 172 255–260.
3. Raue F, Frank-Raue. Update on Multiple Endocrine Neoplasia type 2 : Focus on Medullary Thyroid carcinoma. *Journal of the Endocrine Society*, js.2018-00178.
4. Cerutti JM & Maciel RM 2013 An unusual genotype-phenotype correlation in MEN 2 patients: should screening for RET double germline mutations be performed to avoid misleading diagnosis and treatment? *Clinical Endocrinology* 79 591–592.
5. Imai T, Uchino S, Okamoto T, Suzuki S, Kosugi S, Kikumori T, Sakurai A & Japan MENCo 2013 High penetrance of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia 2 caused by germ line RET codon 634 mutation in Japanese patients. *European Journal of Endocrinology* 168 683–687.
6. Lips CJ, Landsvater RM, Hoppener JW, Geerdink RA, Blijham GH, Jansen-Schillhorn van Veen JM, Feldberg MA, van Gils AP, Hoogenboom H, Berends MJ, et al. 1995 From medical history and biochemical tests to presymptomatic treatment in a large MEN 2A family. *Journal of Internal Medicine* 238 347–356.
7. Oliveira MN, Hemerly JP, Bastos AU, Tamanaha R, Latini FR, Camacho CP, Impellizzeri A, Maciel RM & Cerutti JM 2011 The RET p.G533C mutation confers

predisposition to multiple endocrine neoplasia type 2A in a Brazilian kindred and is able to induce a malignant phenotype in vitro and in vivo. *Thyroid* 21 975–985.

8. 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.

9. 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.

10. Carlson KM, Bracamontes J, Jackson CE, Clark R, Lacroix A, Wells SA Jr & Goodfellow PJ 1994 Parent-of-origin effects in multiple endocrine neoplasia type 2B. *American Journal of Human Genetics* 55 1076–1082.

11. Zenaty D, Aigrain Y, Peuchmaur M, Philippe-Chomette P, Baumann C, Cornelis F, Hugot JP, Chevenne D, Barbu V, Guillausseau PJ, et al. 2009 Medullary thyroid carcinoma identified within the first year of life in children with hereditary multiple endocrine neoplasia type 2A (codon 634) and 2B. *European Journal of Endocrinology* 160 807–813.

12. Gimm O, Marsh DJ, Andrew SD, Frilling A, Dahia PL, Mulligan LM, Zajac JD, Robinson BG & Eng C 1997 Germline dinucleotide mutation in codon 883 of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82 3902–3904.

13. Jasim S, Ying AK, Waguespack SG, Rich TA, Grubbs EG, Jimenez C, Hu MI, Cote G & Habra MA 2011 Multiple endocrine neoplasia type 2B with a RET proto-oncogene A883F mutation displays a more indolent form of medullary thyroid carcinoma compared with a RET M918T mutation. *Thyroid* 21 189–192.

14. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, et al. 2015 Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 25 567–610.
15. Crockett DK, Piccolo SR, Ridge PG, Margraf RL, Lyon E, Williams MS Mitchell JA 2011 Predicting phenotypic severity of uncertain gene variants in the RET proto-oncogene. *PLoS ONE* 6 e18380.
16. Wells SA Jr. Advances in the management of MEN2: from improved surgical and medical treatment to novel kinase inhibitors. *Endocrine-Related Cancer* (2018) 25, T1–T13.
17. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, Debenedetti MK & Wells SA Jr 2005 Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *New England Journal of Medicine* 353 1105–1113.
18. Franc S, Niccoli-Sire P, Cohen R, Bardet S, Maes B, Murat A, Krivitzky A, Modigliani E & French Medullary Study G 2001 Complete surgical lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology* 55 403–409.
19. Rodriguez JM, Balsalobre M, Ponce JL, Rios A, Torregrosa NM, Tebar J & Parrilla P 2008 Pheochromocytoma in MEN 2A syndrome. Study of 54 patients. *World Journal of Surgery* 32 2520–2526.
20. Modigliani E, Vasen HM, Raue K, Dralle H, Frilling A, Gheri RG, Brandi ML, Limbert E, Niederle B, Forgas L, et al. 1995 Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. The Euromen Study Group. *Journal of Internal Medicine* 238 363–367.

21. Asari R, Scheuba C, Kaczirek K & Niederle B 2006 Estimated risk of pheochromocytoma recurrence after adrenal-sparing surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Archives of Surgery* 141 1199–1205.
22. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2990–3011
23. Al-Salameh A, Baudry C, Cohen R. Update on multiple endocrine neoplasia Type 1 and 2, *Presse Med.* (2018) Jun 13.
24. Voss RK, Feng L, Lee JE, Perrier ND, Graham PH, Hyde SM, Nieves-Munoz F, Cabanillas ME, Waguespack SG, Cote GJ, Gagel RF, Grubbs EG. Medullary Thyroid Carcinoma in MEN2A: ATA Moderate- or High-Risk RET Mutations Do Not Predict Disease Aggressiveness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Aug 1;102(8):2807-2813.
25. Buitenwerf E, Korteweg T, Visser A, Haag CMSC, Feelders RA, Timmers HJLM, Canu L, Haak HR, Bisschop PHLT, Eekhoff EMW, Corssmit EPM, Krak NC, Rasenberg E, van den Bergh J, Stoker J, Greuter MJW, Dullaart RPF, Links TP, Kerstens MN. Unenhanced CT imaging is highly sensitive to exclude pheochromocytoma: a multicenter study. *Eur J Endocrinol.* 2018 May;178(5):431-437.