

I. **PREGUNTAS**

---

• **CASO 1.**

Una mujer refugiada camboyana de 36 años se presentó con diarrea intratable. La investigación de una causa infecciosa o inflamatoria fue negativa. Posteriormente se le encontró una masa tiroidea que en la biopsia era sospechosa para cáncer medular de tiroides (CMT). La calcitonina fue elevada a 3000 pg/ml.

1. ¿Qué otra historia se debe buscar?
  2. ¿Hay otros signos físicos que se deben buscar?
  3. ¿Qué screening preoperatorio debe ser realizado?
- Cinco años más tarde desarrolla hipertensión. Las catecolaminas en plasma y orina están elevadas.
4. ¿Qué imagen sería apropiada?
  5. ¿Cuál sería el tratamiento más apropiado?

• **CASO 2.**

Una niña de 3 meses de edad, tiene una apariencia facial característica de MEN2B. No tiene antecedentes familiares de MEN.

1. ¿Cuál es la mutación de gen más probable?
  2. ¿Qué debería ser incluido en el estudio preoperatorio?
  3. ¿Cuál es el procedimiento quirúrgico apropiado?
- A los 18 años su calcitonina se ha elevado a 200 pg/ml. Está asintomática, pero angustiada por su apariencia facial.
4. ¿Qué imagen debería ser realizada?
  5. ¿La cirugía plástica qué papel tiene en el MEN2B?

• **CASO 3.**

Una mujer de 43 años se presenta con metástasis de cáncer medular de tiroides diseminada encontrado en una tomografía computarizada del tórax y el abdomen. Presenta lesiones múltiples en los pulmones, el mediastino y el hígado. Sorprendentemente se encuentra asintomática. Su cirugía inicial consistió en una hemitiroidectomía izquierda para un cáncer medular de tiroides en 1998. Su padre había muerto de un cáncer medular de tiroide metastásico y ella tiene un niño de 5 años que es portador de la mutación RET codón 634 cys - arg en la familia.

1. ¿Qué otra evaluación corresponde efectuar?
2. Ella elige ser tratada con un inhibidor de la tirosina quinasa. ¿Qué fármaco es el más apropiado?
3. ¿Qué evaluación pre-tratamiento se necesita antes de iniciar un TKI?
4. ¿Qué efectos secundarios se debe explicar?
5. Si ella muestra progresión con el uso de TKI ¿qué más opciones están disponibles?

II. **ACTUALIZACIÓN**

---

**SIGNIFICADO CLÍNICO.**

Aunque el MEN 2 es un síndrome de neoplasia endocrina hereditaria poco frecuente, con una prevalencia de 1 en 30.000, es significativo por varias razones, entre ellas:

1. El tumor más frecuente que se desarrolla en el MEN2 es el carcinoma medular de tiroides, un tumor maligno potencialmente mortal.
2. El feocromocitoma se produce en aproximadamente el 50% de los pacientes con MEN2 y puede ser mortal debido a las crisis hipertensivas no reconocidas y porque este tumor también puede ser maligno.
3. El MEN2 fue uno de los primeros síndromes tumorales hereditarios que se describió. En consecuencia, se ha utilizado como el paradigma para ayudar a definir el papel de las pruebas genéticas de predicción para identificar a los portadores del gen, el uso de la tiroidectomía profiláctica, el papel del diagnóstico genético preimplantacional, el papel de las pruebas genéticas, como parte de la evaluación de los seguros y la ética y la legalidad de la participación de miembros de la familia con síndrome de cáncer hereditario.

**BARRERAS PARA LA PRÁCTICA ÓPTIMA.**

1. El carcinoma medular de tiroides puede ya haberse diseminado en el momento del diagnóstico. Algunos pacientes se estudian por diarrea por períodos largos antes de establecer una causa endocrina para este síntoma.
2. Las pruebas genéticas predictivas para las mutaciones en el proto-oncogen RET está ahora ampliamente disponible en el mundo desarrollado, pero no en muchos de ingresos medios y las naciones más pobres.
3. La importancia de la cirugía inicial apropiada no está ampliamente reconocida y practicada.
4. Las técnicas de imagen para la identificación de las lesiones metastásicas carecen de sensibilidad.
5. Estudios recientes han demostrado los beneficios de los inhibidores de la tirosina quinasa en la prolongación de la supervivencia libre de progresión en pacientes con enfermedad metastásica generalizada, pero estos aún no están ampliamente disponibles.

**INFORMACIÓN BÁSICA DEL MEN2.**

El MEN2 es un síndrome tumoral autosómico dominante debido a mutaciones en el proto-oncogen RET. Tiene una prevalencia de 1 de cada 30.000 personas. Los portadores de la mutación genética están en riesgo para el desarrollo de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo. El carcinoma medular de tiroides segrega calcitonina y antígeno carcinoembrionario (CEA), los niveles de estos se correlacionan con la masa tumoral.

**Table 1. Guidelines for Timing Prophylactic Thyroidectomy in Hereditary MTC**

Consensus Document: 7 <sup>th</sup> International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia(1)	American Thyroid Association(5)	The North American Neuroendocrine Tumor Society(7)	National Cancer Centers Network (6)
RISK LEVEL	RISK LEVEL		RISK LEVEL
3 (highest) Thyroidectomy within the first months, preferably within the first month of life, in patients with MEN2B and/or RET mutations in codons: 883, 918, or 922	D (highest) Thyroidectomy in the first year of life in patients with RET mutations in codons: M918T, A883F, and the compound heterozygous RET mutations V804M+E805K, V804M+Y806C, and V804M+S904C	C (higher) Thyroidectomy before 5 years of age in patients with RET mutations in codons: C634F/G/R//S/W/Y	3 (highest) Thyroidectomy, preferably in the first months of life in patients with RET mutations in codons: 883, 918, 922
2 (high) Thyroidectomy before 5 years of age in patients with RET mutations in codons: 611, 618, 620, or 634	B (high) Thyroidectomy may be delayed beyond 5 years of age in the setting of a normal annual basal and stimulated serum calcitonin, normal annual neck ultrasound, and less aggressive MTC family history, and family preference. This includes patients with RET mutations in codons: C609F/G/R/S/Y, C611F/G/R/S/W/Y, C618F/G/R/S/Y, C620F/G/R/S/W/Y, C630F/R/S/Y, D631Y, 633/9 base pair duplication, 634/12 base pair duplication, and V804+V7881 double mutation.	A (least high) Thyroidectomy may be delayed beyond 5 years of age in the setting of a normal annual basal and stimulated serum calcitonin, normal annual neck ultrasound examination, less aggressive MTC family history, and family preference. This includes patients with RET mutations in codons: G321R, C515S, G533C, R600Q, K603Q, Y606C, S649L, K666E, E768D, N777S, L790F, Y791F, V804L, V804M, E819K, R833C, R844Q, R886W, S891A, and R912P, and the 531/9 base pair duplication, and the 532 duplication.	2 (higher) Thyroidectomy by age 5 years in patients with RET mutations in codons: 611, 618, 620, 634
1 (least high) Thyroidectomy between 5-10 years of age, or as indicated by Calcitonin testing in patients with RET mutations in codons 609, 768, 790, 791, 804, and 891			1 (high) Thyroidectomy by 5 or 10 years of age in patients with RET mutations in codons: 609, 630, 768, 790, 791, 804, and 891
			Annual basal calcitonin testing and ultrasound are recommended; total thyroidectomy and central node dissection may be deferred if these tests are normal, there is no family history of aggressive MTC, and the family agrees. Patients with RET mutations in codons: 768, 790, 791, 804, 891

**Genética.** Las mutaciones en los codones particulares en el gen RET se asocian con fenotipos variables: en algunas familias CMT se produce predominantemente sin los otros tipos de tumores, mientras que en otros la presencia de feocromocitoma y enfermedad paratiroidea son más comunes. La edad de inicio del CMT también varía en las familias y esto ha llevado a las recomendaciones específicas con respecto al momento de la tiroidectomía profiláctica. Las correlaciones genotipo fenotipo y las recomendaciones para el momento de la cirugía, se detallan en la tabla 1.

El CMT también puede producirse de forma esporádica y las mutaciones somáticas en el gen RET están presentes en aproximadamente el 50% de estos pacientes. A todos los pacientes con CMT esporádico se les debe ofrecer la prueba de la línea germinal del gen RET debido a que aproximadamente el 6% tienen mutaciones germinales ocultas que tendrán consecuencias para sus familiares de primer grado.

Las variables pronósticas importantes en pacientes con MEN2 y CMT incluyen la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico, la extensión de la cirugía inicial, el tiempo de duplicación posterior de la calcitonina y la mutación RET subyacente.

**Cirugía.** La evaluación preoperatoria debe tener ecografía de cuello y TAC de cuello, tórax y abdomen. En ausencia de ganglios afectados en el cuello, debe realizarse una tiroidectomía total y disección de los ganglios linfáticos centrales. Si los ganglios del cuello laterales están involucrados entonces deben ser disecados y retirados. Aunque se identificara la enfermedad metastásica local o distante antes de la operación, el control local de la enfermedad con cirugía extensa puede ser muy importante. Si un paciente ha tenido sólo hemitiroidectomía, entonces se debe proceder a completar la tiroidectomía y extirpación de ganglios centrales.

Los portadores de la mutación RET se les debe realizar una tiroidectomía profiláctica, y el tiempo cuando realizarla va en función de la mutación particular presente. Si la ecografía preoperatoria muestra múltiples nódulos mayores de 5 mm o calcitonina elevada, la disección central del cuello también debe ser considerada.

Todos los pacientes deben ser evaluados antes de la cirugía buscando la presencia de feocromocitoma, para evitar las crisis hipertensivas intraoperatorias.

**Seguimiento de la enfermedad posterior.** La medición de la calcitonina y/o CEA cada 3 meses durante los primeros 12 meses nos dará una evaluación inicial del probable tiempo de duplicación de la calcitonina. La frecuencia de la medición posterior puede ser determinada por el tiempo de duplicación. La ansiedad considerable del paciente puede ocurrir alrededor del tiempo de las evaluaciones y a menos que haya una alteración específica en una imagen o halla

probabilidad de intervención médica como consecuencia de las evaluaciones, mi práctica es limitar mediciones a cada año si es posible.

Los pacientes con calcitonina de menos de 150 pg/ml, con calcitonina con tiempo de duplicación de menos de 2 años y estudios de imagen negativos por lo general tienen un volumen bajo, y una enfermedad lentamente progresiva.

Los pacientes con calcitonina superiores a 150 pg/ml deben realizarse imágenes que incluyan eco de cuello, TAC de cuello, torax y abdomen, gammagrafía ósea, y PET/CT con 68Ga-DOTATATE.

Manejo de la enfermedad metastásica. La enfermedad localmente recurrente o enfermedad resecable quirúrgicamente debe eliminarse si se puede hacerse sin morbilidad significativa.

Las metástasis hepáticas localizadas pueden ser tratadas con arborización o resección quirúrgica.

Las metástasis óseas que presentan riesgo de fractura o causan dolor pueden ser removidas, irradiadas o tratadas con ablación por radiofrecuencia. Las lesiones captantes de Ga 68 pueden ser considerada para el tratamiento con Lu 177 lutate, aunque todavía no se ha demostrado su eficacia.

Los pacientes con lesiones metástasis generalizada pueden ser considerados para tratamiento con inhibidores sistémicos de la tirosina Kinasa, tales como vandetanib, cabozantinib o lenvatinib. Estos agentes han demostrado aproximadamente doblar la supervivencia libre de progresión dela enfermedad, aunque los efectos adversos tales como fatiga, erupción cutánea, prolongación del QT y aumento de las necesidad de hormonas tiroideas no son insignificantes.

### III. RESPUESTAS

---

#### • CASO 1.

1. Historia familiar, enrojecimiento, hipertensión, cálculo renal, dolor abdominal.
2. Erupciones en la piel (amiloidosis liquen cutáneo), hepatomegalia, masa abdominal, linfadenopatía.
3. Catecolaminas y metanefrinas en plasma y/u orina, calcio, fosfato, PTH, TAC de cuello, torax y abdomen.
4. TAC de tórax y abdomen, I123 MIBG, (PET scan Galio 68 dotatate).
5. Resección quirúrgica después de un pretratamiento con alfa y beta bloqueo..

#### • CASO 2.

1. Codon 918.
2. Calcitonina, catecolaminas y metanefrinas en plasma y/u orina, calcio, fosfato, y PTH, ultrasonografía del cuello, TAC de cuello, torax y abdomen, MIBG I123.
3. Tiroidectomía profiláctica y disección nodular central.
4. PET scan Galio 68 dotatate, TaC de cuello, tórax y abdomen, gammagrafía ósea.
5. Cirugía oculoplástica y cirugía plástica para eliminar neuromas de los labios y la lengua pueden indicarse.

#### • CASO 3.

1. Pruebas de imagen para evaluar la extensión de la enfermedad, tales como Galio 68 dotatate, TAC, catecolaminas y metanefrinas, gammagrafía osea.
2. Vandetanib, cabozantinib, lenvatinib.
3. ECG, pruebas de función hepáticas, pruebas de función tiroidea.
4. Erupciones en la piel, anormalidades en el ECG, anormalidades hepáticas.
5. Un inhibidor de mTOR puede proporcionar un valor añadido.