



Facultad de Medicina.

Escuela de Medicina.

**Carcinoma Medular de Tiroides; Tumores Tiroideos en el Hospital
José Carrasco Arteaga, Julio 2007 – 2009.**

**Trabajo de Graduación Previo a la Obtención del Título de
Médico.**

Autor:

Sergio Palacios N.

Rafael Salamea M.

Director:

Dr. Santiago García.

Cuenca, Ecuador.

2009

Marco Teórico Caso Oncológico.

Tema:

**Carcinoma Medular de Tiroides; Tumores
Tiroideos en el Hospital José Carrasco Arteaga,
Julio 2007 – Marzo 2009.**

Realizado Por:

**Sergio Palacios N.
Rafael Salamea M.**

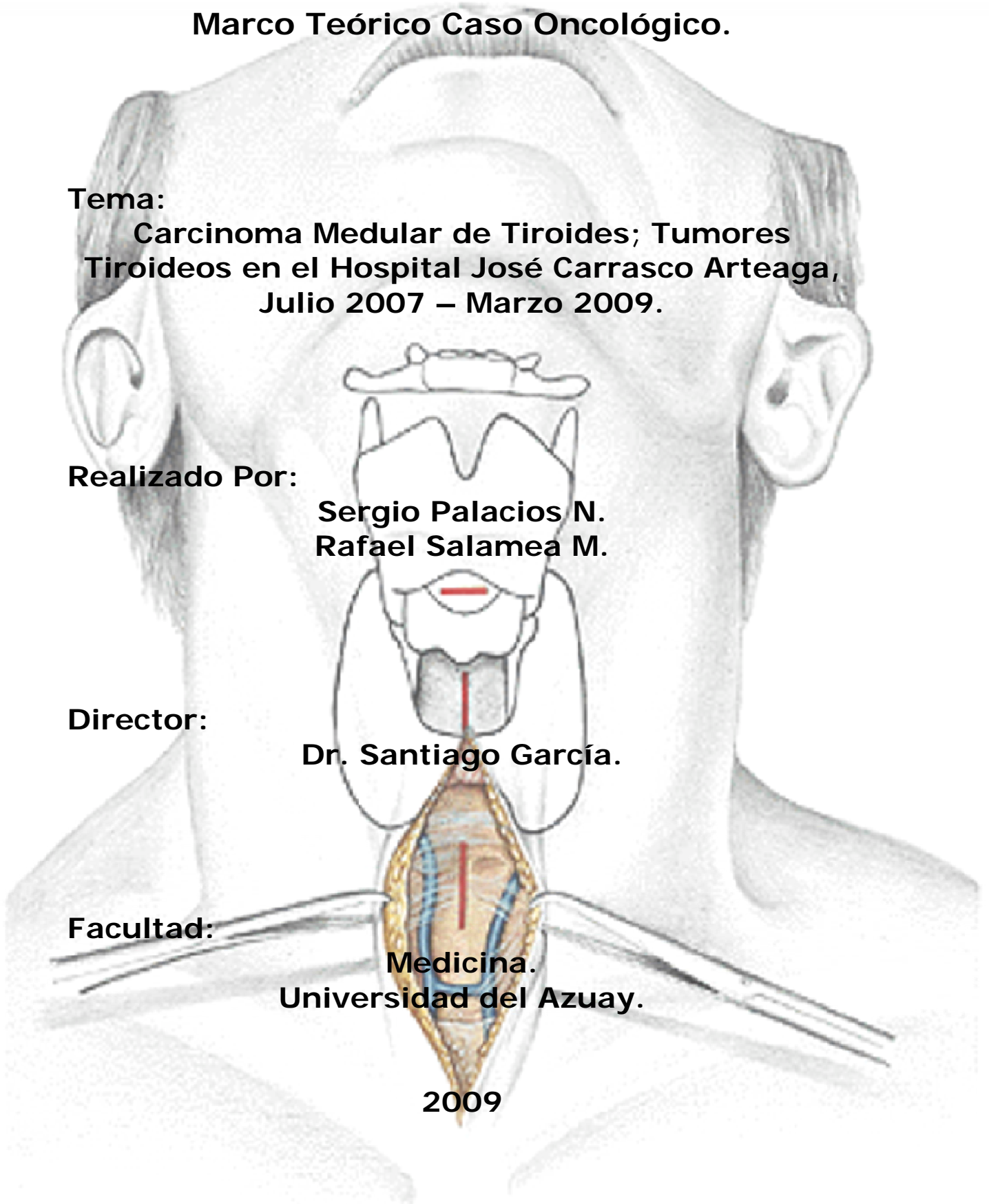
Director:

Dr. Santiago García.

Facultad:

**Medicina.
Universidad del Azuay.**

2009



INDICE DE CONTENIDOS.

1.- Portada.

2.- Introducción.

3.- Objetivos Generales.

4.-Objetivos Específicos.

5.-Material y Método.

6.- Marco Teórico.

6.1.-Epidemiología.

6.2.- Oncogenes.

6.3.- Etiología.

6.4.- Clasificación.

6.5.- Diagnostico.

6.6.- Factores de Riesgo.

6.7.- Factores Pronósticos, Medios Diagnósticos y Tratamiento Profiláctico.

7.- Presentación de Caso Clínico.

7.1.- Anamnesis.

7.2.- Examen Físico.

7.3.- Exámenes Complementarios.

7.4.- Tratamiento.

7.5. –Anatomía Patológico.

7.6.- Seguimiento: -. Radiografía.

 -. Ecografía.

 -. Exámenes Sanguíneos de Control.

8.- Conclusiones.

9.- Anexos.

8.1- Fotos del Trans Operatorio.

8.2- Guías Manejo NCCN.

10.- Referencias Bibliográficas.

Marco Teórico de Caso Oncológico.

2.- INTRODUCCION.

El carcinoma medular representa entre el 5 % y el 10 % del total de los cánceres tiroideos. Ocurre con mayor frecuencia entre la quinta y sexta década de la vida, teniendo una mayor afinidad por el sexo femenino.

En 1959 Hazard y col. describieron al carcinoma medular de tiroides como una neoplasia sólida de la glándula tiroides, la cual no estaba compuesta por células foliculares. Entre 1966 y 1967 Williams sugirió que estos carcinomas se derivaban de las células C parafoliculares. Esta hipótesis fue corroborada posteriormente cuando se observó una elevada cantidad de calcitonina en el suero de los pacientes con carcinoma medular del tiroides.

Contrario a los cánceres diferenciados del tiroides no tiene relación con la exposición a la radiación.

El carcinoma medular del tiroides esporádico o no familiar, representa entre el 60 % al 70% de todos los casos de cáncer medular. Típicamente se presenta como una tumoración aislada y unilateral. Cuando se hace obvia, la diseminación linfática ha ocurrido.

La forma hereditaria del carcinoma medular del tiroides se presenta como un tumor multifocal y bilateral. Las formas hereditarias pueden observarse como parte de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple (NEM).

Se han desarrollado varios indicadores pronósticos basados en la experiencia de diferentes clínicas tales como: AMES, AGES, MACIS, EORTC, pero su utilidad como factor pronóstico en el carcinoma medular de tiroides no ha demostrado ningún tipo de aporte ya que generalmente se da en edades tempranas de la vida y al momento del diagnóstico en un alto porcentaje se encuentra ya con metástasis por lo que su utilidad es limitada. A diferencia de la clasificación del TNM que utiliza otro tipo de variables dependientes del tumor y de su grado de invasión más que características del paciente.

El estudio genético es el gold estándar para la clasificación del carcinoma medular de tiroides en hereditario o esporádico, por lo que mientras más precoz se realice esta prueba el paciente va a tener un mejor pronóstico y supervivencia.

Motivo por el cual lo hemos decidido presentar un caso clínico sobre Carcinoma Medular de Tiroides y aprovecharlo para su seguimiento y posterior revisión bibliográfica.

Dado que dentro de la neoplasia tiroidea es la de más baja incidencia y muchas veces se sospecha que existe un patrón hereditario o familiar más que una causa externa como la radiación.

La importancia de esta revisión radica en la poca existencia de protocolos, guías clínicas y diagnósticas en los hospitales de nuestra ciudad y además creemos que es una patología que está subdiagnosticada, por lo que es importante conocer la incidencia a nivel de nuestra ciudad con relación a la incidencia mundial.

Dentro de la bibliografía revisada se ha encontrado diferentes formas de manejo dependiendo del estadio del tumor, por lo que pretendemos sintetizar su utilidad y valorar cuál es más efectivo y el que mayor beneficio brinda al paciente.

Dado lo anteriormente mencionado creemos que es de mucha utilidad el realizar una revisión bibliográfica aprovechando un caso clínico de este tipo ya que en nuestro medio es una patología poco frecuente.

3.- OBJETIVOS GENERALES.

- Realizar la presentación de un caso clínico dada la baja incidencia del mismo y la dificultad diagnóstica que representa, para el personal médico y aprovecharlo para realizar una revisión bibliográfica, sobre el tema citado (Carcinoma Medular de Tiroides).
- Comparar lo que se realiza en nuestro medio con respecto al manejo diagnóstico y terapéutico, de estos pacientes comparándolo con lo que se realiza en los hospitales de primer mundo.

4.- OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Conocer la patogénesis y la relación genética con el proto-oncogen RET.
- Conocer los medios diagnósticos y exámenes complementarios.
- Conocer la estadificación de riesgo.
- Lograr reconocer los factores pronósticos e histopatológicos de la enfermedad.
- Analizar el TNM como factor pronóstico y tratamiento.
- Conocer las estadísticas de Carcinoma Medular de Tiroides en el Hospital José Carrasco Arteaga de Cuenca en un periodo de Julio del 2007 a Marzo del 2009.

5.- MATERIAL Y METODO.

Se presenta un caso del Servicio de Cirugía Oncológica del Hospital José Carrasco Arteaga de Cuenca, el mismo que fue Hospitalizado e intervenido quirúrgicamente en el mes de Noviembre del 2008.

Se analizará la historia clínica, Exámenes complementarios y la evolución tanto en el pre operatorio, trans operatorio, post operatorio, como en el seguimiento del paciente luego de la alta médica.

Se revisarán alrededor de 20 referencias que se obtendrán de buscadores médicos tales como: Pubmed, Cochrane, The New England Journal of medicine, con límites de artículos de los últimos 10 años, hasta la presente fecha, en seres humanos, en género masculino y femenino, con prioridad en la búsqueda de guías clínicas, meta análisis, revisiones

sistémicas, estudios de corte, retrospectivos, prospectivos y caso-control, observacionales y descriptivos. Usando como palabras claves Thyroid Cancer, medullar, manangement. PICOT Paciente o Población: Pacientes diagnosticados de carcinoma medular de tiroides, Intervención: Tiroidectomía, Comparación: Tiroidectomía total vs subtotal, Objetivo: recidivas y recurrencia, Tiempo: Luego de su diagnostico.

Bibliografía de base como Sabinston 17° Edición, Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica, Patología Estructural y Funcional de Robbins, National Comprehensive Cáncer Network Clinical Practice Guidelines, mas Bibliografía que se vaya tomando en cuenta en el transcurso de la realización del trabajo.

Se realizara una revisión de todas las fichas medicas de pacientes intervenidos quirúrgicamente de patología tiroidea en el Hospital José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca, en el Servicio de Cirugía, en el periodo de Julio del 2007 a Marzo del 2009, en donde se incluirán como variables, Edad, Sexo, Diagnostico de Ingreso, Diagnostico Histopatologico.

Los resultados serán tabulados y se presentaran en tablas estadísticas independientes para cada variable.

6.- MARCO TEÓRICO:

Aun cuando las enfermedades de la glándula tiroides son uno de los problemas clínicos más frecuentes, los tumores tiroideos son raros. Contradictoriamente el cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente. En la década pasada se han realizado muchos avances respecto al entendimiento de los factores de riesgo, indicadores pronósticos, el rol de la radioterapia externa, la supresión de la hormona estimulante de tiroides (TSH). Por estos avances los tumores de tiroides representan una neoplasia humana única con características excepcionales en términos de comportamiento clínico, biológico y patológico.

Parece haber un incremento constante en la incidencia del cáncer de tiroides en los Estados Unidos. En 1974, 8,000 nuevos casos de cáncer de tiroides se diagnosticaron y se ha incrementado hasta 19, 000 pacientes con cáncer de tiroides por año. También está aumentando la incidencia en mujeres. La mortalidad se ha mantenido esencialmente sin cambios en donde 1,225 pacientes mueren cada año en los Estados Unidos.

Aproximadamente 500 de estos pacientes obedecen a los tumores anaplásicos (Indiferenciados) del tiroides, entre 200 y 300 pacientes mueren por cáncer medular de tiroides. Las muertes por cáncer bien diferenciado son actualmente un raro evento, sin embargo los pacientes con alto riesgo tienen una extremadamente alta incidencia y probabilidad de muerte por cáncer de tiroides. La incidencia de cáncer de tiroides anaplásico se ha observado que está disminuyendo en los Estados Unidos pero es aun alta en países donde el bocio es endémico. Hundahl et al. Revisaron los datos de The National Cancer Data Base y describieron los datos demográficos de 53,856 pacientes con cáncer de tiroides en los Estados Unidos sobre un periodo de 10 años (1985-1995). Reportaron la incidencia del cáncer papilar de 78 % y la incidencia del cáncer folicular fue del 13 %. Las incidencias del cáncer medular y anaplásico fueron de 4% y 2% respectivamente.

6.1.- Epidemiología

A pesar que los nódulos tiroideos son comunes el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es raro. La incidencia anual varía en diferentes partes del mundo en un rango de 0.5 a 10 casos por 100,000 habitantes. El cáncer papilar y folicular es raro en niños y adolescentes y en los adultos su incidencia aumenta con la edad. La edad media al momento del diagnóstico es entre 45 y 50 años. El cáncer de tiroides es de dos a cuatro veces más frecuente en mujeres que en hombres.

En nuestro medio, el cáncer de tiroides es una patología frecuente en las mujeres ubicándose en quinto lugar (8,5%), a comparación de los hombres que se presenta con una frecuencia menor ubicándose en el decimo quinto lugar (1,5%).



Registro de Tumores SOLCA – CUENCA, Diciembre del 2007

El riesgo atribuible, es de 6.8 puntos más para las mujeres, en una relación de 5 mujeres a 1 hombre (Riesgo Relativo).

Para el periodo 1997-2004 el cáncer de esta localización, tiene una tendencia ligeramente ascendente para ambos sexos con tasas mayores que los años anteriores a favor de las mujeres.

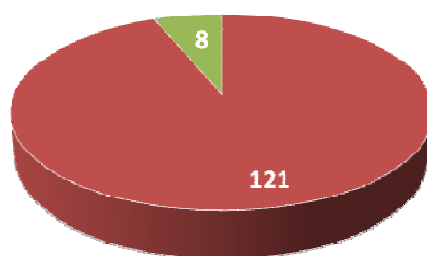
La tasa estándar de incidencia por 100.000 habitantes para el periodo 2001-2004, en los hombres es de 2.1 y en las mujeres de 8.8.

Se analizaron todas las fichas de pacientes intervenidos quirúrgicamente por patología aparentemente tiroidea incluyendo tiroidectomía y hemitiroidectomía en cualquiera de sus variantes, en el periodo comprendido de Julio del 2007 a Marzo del 2009, en el servicio de cirugía del Hospital José Carrasco Arteaga donde se valoraron 129 pacientes tomando como variables el Diagnostico del Ingreso, Diagnostico Histopatologico, Sexo y Edad, donde obtuvimos como resultado que de los 129 pacientes(100%), 121 (93.79%) correspondieron al sexo Femenino y 8 (6.20%) al sexo masculino, encontrando que el rango más frecuente fue de 51 a 60 años con 48 (37.20%) pacientes con una media de 51 años, un mínimo de 12 años, una máxima de 87 años y observamos que el Diagnostico

del ingreso más frecuente fue la presencia de un nódulo tiroideo en 51 (39.53%) pacientes y el Diagnostico Histopatologico más frecuente fue Carcinoma Papilar de Tiroides con 42 (32.5%) pacientes, cabe recalcar que de los 129 paciente intervenidos en este periodo de tiempo 54 pacientes correspondieron a Carcinomas Tiroideos con una frecuencia de Carcinoma Papilar con 42 (77.77%) pacientes, Carcinoma Folicular con 9 (16.6%), Carcinoma Medular con 1 (1.85%) y el Carcinoma Anaplasico con 2 (3.70%)

A continuación exponemos los resultados estadísticos:

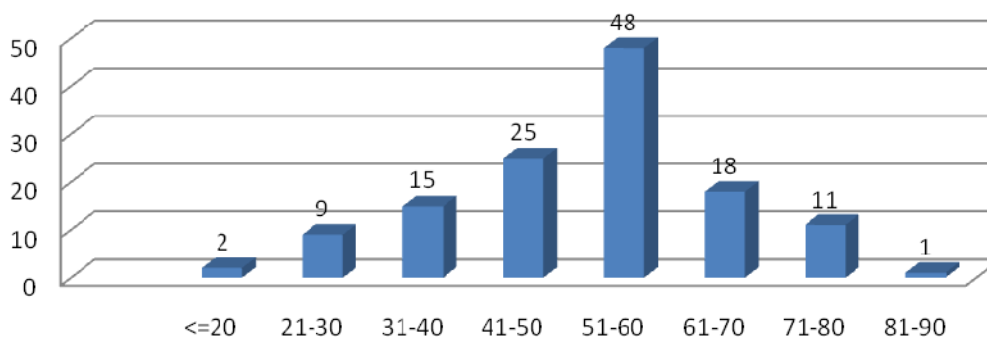
TOTAL DE SEXOS 2007-2009



■ FEMENINO ■ MASCULINO

SEXO	TOTALES	
FEMENINO	121	93.79%
MASCULINO	8	6.20%
TOTAL	129	100%

TOTAL EDAD 2007 - 2009



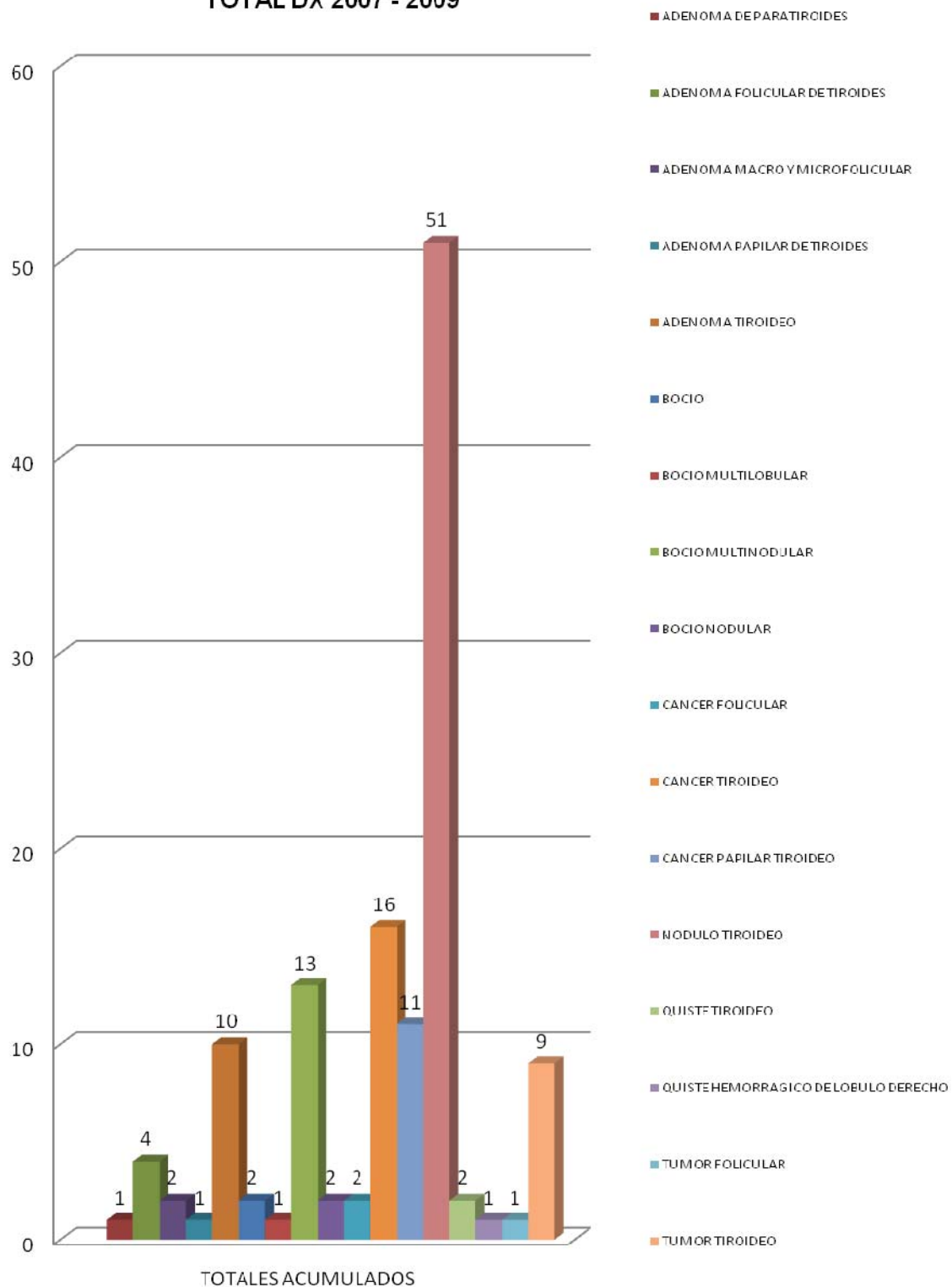
EDAD

Total de Pacientes	129
Media	51
Mediana	52
Moda	52
Mínimo	12
Máximo	87

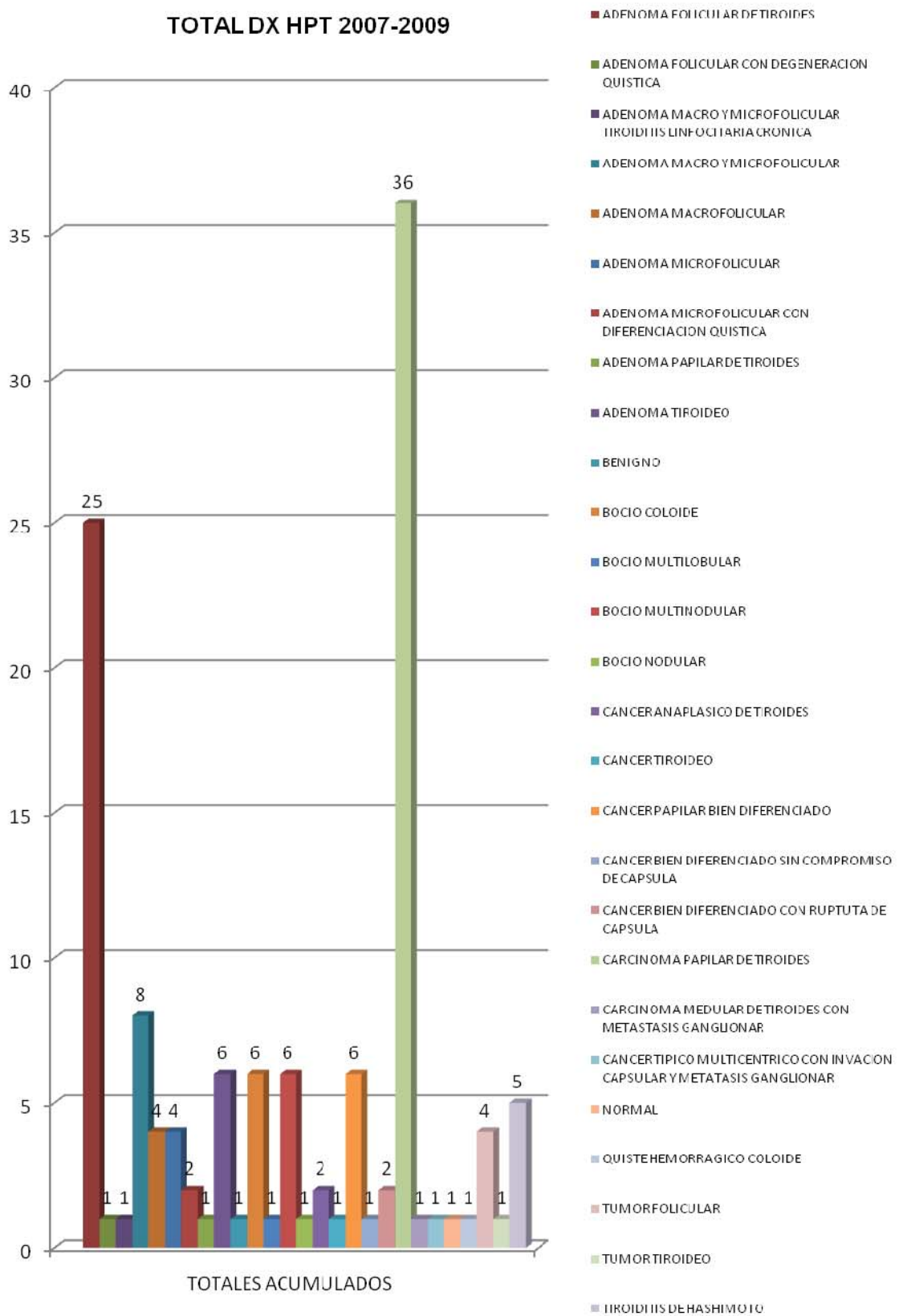
EDADES	TOTALES	
<=20	2	1.55%
21-30	9	6.97%
31-40	15	11.62%
41-50	25	19.37%
51-60	48	37.20%
61-70	18	13.95%
71-80	11	8.52%
81-90	1	0.77%
TOTAL	129	100%

DIAGNOSTICO AL INGRESO	TOTALES	
ADENOMA DE PARATIROIDES	1	0.77%
ADENOMA FOLICULAR DE TIROIDES	4	3.10%
ADENOMA MACRO Y MICROFOLICULAR	2	1.55%
ADENOMA PAPILAR DE TIROIDES	1	0.77%
ADENOMA TIROIDEO	10	7.75%
BOCIO	2	1.55%
BOCIO MULTILOBULAR	1	0.77%
BOCIO MULTINODULAR	13	10.07%
BOCIO NODULAR	2	1.55%
CANCER FOLICULAR	2	1.55%
CANCER TIROIDEO	16	12.40%
CANCER PAPILAR TIROIDEO	11	8.52%
NODULO TIROIDEO	51	39.53%
QUISTE TIROIDEO	2	1.55%
QUISTE HEMORRAGICO DE LOBULO DERECHO	1	0.77%
TUMOR FOLICULAR	1	0.77%
TUMOR TIROIDEO	9	6.97%
TOTAL	129	100%

TOTAL DX 2007 - 2009



TOTAL DX HPT 2007-2009



DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO	TOTALES	
ADENOMA FOLICULAR DE TIROIDES	25	19.37%
ADENOMA FOLICULAR CON DEGENERACION QUISTICA	1	0,77%
ADENOMA MACRO Y MICROFOLICULAR TIROIDITIS LINFOCITARIA CRONICA	1	0,77%
ADENOMA MACRO Y MICROFOLICULAR	8	6.20%
ADENOMA MACROFOLICULAR	4	3.10%
ADENOMA MICROFOLICULAR	4	3.10%
ADENOMA MICROFOLICULAR CON DIFERENCIACION QUISTICA	2	1,55%
ADENOMA PAPILAR DE TIROIDES	1	0,77%
ADENOMA TIROIDEO	6	4.65%
BENIGNO	1	0,77%
BOCIO COLOIDE	6	4.65%
BOCIO MULTILOBULAR	1	0,77%
BOCIO MULTINODULAR	6	4.65%
BOCIO NODULAR	1	0,77%
CANCER ANAPLASICO DE TIROIDES	2	1.55%
CANCER TIROIDEO	1	0,77%
CANCER PAPILAR BIEN DIFERENCIADO	6	4.65%
CANCER BIEN DIFERENCIADO SIN COMPROMISO DE CAPSULA	1	0,77%
CANCER BIEN DIFERENCIADO CON RUPTURA DE CAPSULA	2	1.55%
CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES	36	27.90%
CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES CON METASTASIS GANGLIONAR	1	0,77%
CANCER TIPICO MULTICENTRICO CON INVACION CAPSULAR Y METATASIS GANGLIONAR	1	0,77%
NORMAL	1	0,77%
QUISTE HEMORRAGICO COLOIDE	1	0,77%
TUMOR FOLICULAR	4	3.10%
TUMOR TIROIDEO	1	0,77%
TIROIDITIS DE HASHIMOTO	5	3.87%
TOTAL	129	100%

CANCER DE TIROIDES	TOTALES	
CARCINOMA ANAPLASICO DE TIROIDES	2	3.70%
CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES	42	77.77%
CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES	1	1.85%
CARCINOMA FOLICULAR DE TIROIDES	9	16.6%
TOTAL CANCER DE TIROIDES	54 de 129 Pts.	41.86%

6.2.- Oncogenes

Avances recientes en la biología molecular han mejorado el entendimiento de la patogénesis del cáncer de tiroides. La exposición a radiación ionizante especialmente en la infancia es la única causa comprobada de carcinogénesis de tiroides en humanos. Se han identificado alteraciones específicas en la expresión de genes y activación de oncogenes; la inactivación de genes supresores de tumores también puede ser un factor en el desarrollo y progresión de cáncer de tiroides. El desarrollo de tumores de tiroides se ha relacionado a la mutación de 5 genes: RAS, RET, TRK, GSP y receptor de TSH. La mutación de RAS Y RET puede ser suficiente para iniciar la génesis tumoral. La progresión a cáncer indiferenciado puede requerir la mutación del gen p53.

6.3.- Etiología

Como se ha mencionado la exposición a radiaciones bajas en edades tempranas se relaciona con una mayor frecuencia de desarrollar cáncer de tiroides de tipo papilar. El bajo aporte de yodo en la dieta incrementa de alguna forma el riesgo de aparición de cáncer folicular del tiroides.

Una alta incidencia de cáncer papilar se ha reportado en pacientes con poliposis adenomatosa de colon y la enfermedad de Cowden (síndrome de múltiples hamartomas). Cerca del 3% del cáncer papilar es familiar.

6.4.- Clasificación

La clasificación y frecuencia relativa de los tumores malignos de la glándula tiroidea:

<u>Clasificación</u>	<u>Incidencia</u>
Papilar: Puro Mixto papilar-folicular Variante folicular	80%
Folicular	10%
Células de Hurtle	3%
Medular	5%
Anaplásico	1%
Otros: Linfoma Carcinoma metastasico Teratoma Carcinosarcoma Sarcoma Células escamosas	1%

6.5.- Diagnóstico

Se presentan como nódulos tiroideos asintomáticos, a veces el primer signo ocasionalmente es una metástasis a ganglios linfáticos o en casos raros metástasis pulmonar u ósea. Ronquera, disfagia, tos y disnea sugieren enfermedad avanzada. Al examen físico el carcinoma usualmente es único, firme, se mueve libremente durante la deglución y no puede distinguirse de un nódulo benigno. Entre los pacientes con nódulos tiroideos es más frecuente que sea un cáncer en niños y adolescentes, en pacientes mayores de 60 años y en hombres entre 20 y 60 años. Se debe sospechar cáncer si el nódulo es duro o irregular, si hay agrandamiento de ganglios linfáticos ipsilaterales o síntomas compresivos presentes y si además hay historia de crecimiento progresivo en el tamaño del nódulo. Virtualmente todos los pacientes con cáncer de tiroides son clínicamente eutiroideos y tienen concentraciones normales de TSH. A la presentación la biopsia por aspiración con aguja fina es la mejor prueba para distinguir un nódulo benigno de uno maligno. Se debe proveer una muestra adecuada y pueden ser reportados Tres resultados a la citología: benigno, maligno y sospechoso (o indeterminado). Los resultados falsos negativos son usualmente debidos a errores de muestra o de interpretación y los resultados falsos positivos son raros. Únicamente cerca del 20% de Pacientes con hallazgos indeterminados tienen cáncer de tiroides reflejando la dificultad para diferenciar adenomas foliculares benignos de su contraparte maligna.

El ultrasonido de tiroides es de ayuda para evaluar el tamaño del nódulo, detectar otros nódulos y guiar la biopsia por aspiración con aguja fina en el caso de un nódulo pequeño o difícil de palpar.

6.6.- Estratificación de Riesgo Para Predecir Recurrencias y Proporcionar Tratamiento.

Es muy importante resumir brevemente los factores de riesgo para recurrencia del tumor y mortalidad porque hay muchas controversias entre los clínicos que recomiendan tratamientos y seguimientos de acuerdo a su visión de riesgo.

Estratificación de variables de riesgos que influyen la recurrencia y la mortalidad por cáncer de tiroides.

Factores Predictivos de alto Riesgo	Factores Predictivos de Bajo Riesgo
<p align="center">VARIABLES DEL PACIENTE</p> <p>Edad menor de 15 años y mayor de 45 Sexo masculino Historia familiar de cáncer de tiroides</p>	<p align="center">VARIABLES DEL PACIENTE</p> <p>Edad entre 15-45 años Sexo femenino Sin historia familiar de cáncer de tiroides</p>
<p align="center">VARIABLES DEL TUMOR</p> <p>Tumor mayor de 4cm Enfermedad bilateral Extensión extra tiroidea Invasión vascular Metástasis a ganglios linfáticos cervicales o mediastínicos Ciertos subtipos histológicos: Células de Hurthle, células altas células columnares, esclerosis difusa e insular. Atipia nuclear marcada, necrosis tumoral e invasión tumoral Tumor o metástasis que capta pobremente yodo radioactivo metástasis a distancia</p>	<p align="center">VARIABLES DEL TUMOR</p> <p>Tumor menor de 4cm Enfermedad unilateral Sin extensión extra tiroidea Ausencia invasión vascular No hay metástasis ganglionar Carcinoma papilar encapsulado, microcarcinoma papilar, carcinoma papilar quístico. Sin atipia nuclear marcada, necrosis tumoral e invasión tumoral. Tumor o metástasis que captan bien yodo radioactivo no metástasis a distancia</p>

Mazzaferri y Col.

La mortalidad es baja entre los pacientes menores de 40 años pero el porcentaje se incrementa en los mayores, las recurrencias se incrementan especialmente durante las dos primeras décadas de vida y después de los 60 años (40%). Los hombres desarrollan CDT en cerca de la mitad de la frecuencia de las mujeres pero su riesgo de muerte es dos veces más alto.

El segundo grupo de variable deriva del tumor. La subclasificación de cáncer papilar del tiroides tiene un impacto pronóstico menor, donde el grado histológico es un importante marcador pronóstico independiente.

El tercer grupo de variables pronósticas independientes se relaciona al tratamiento inicial (extensión de la tiroidectomía, adyuvancia con yodo radiactivo y supresión de hormona estimulante del tiroides con hormonas tiroideas).

TNM COMO ESQUEMA PRONÓSTICO.

Varios sistemas de puntaje pronóstico se han creado para determinar el riesgo de mortalidad en pacientes con cáncer de tiroides. El propósito de estos sistemas es discriminar entre los pacientes de bajo riesgo que requieren tratamientos menos agresivos de los pacientes de alto riesgo que requieren tratamientos más agresivos para evitar la morbilidad y la mortalidad por cáncer.

TNM: Es un sistema de clasificación de uso internacional que utiliza la evaluación del tumor primario, ganglios regionales metastásicos afectados, y la presencia de metástasis a distancia. La patología general del tumor es considerada en el sistema, donde el cáncer diferenciado de tiroides es estadiado de forma diferente del cáncer anaplásico o el medular. Micro carcinomas son considerados T1. T2 son tumores mayores de 1 cm e igual o menor de 4 cm, T3 son tumores mayores de 4 cm y T4 son tumores de cualquier tamaño que invade mas allá de la cápsula. Si están ausentes los ganglios linfáticos regionales (cervicales y del mediastino superior) es considerado como N0, N1 si están presentes y Nx si no son evaluados en la cirugía. De forma similar las metástasis a distancia son Mx si no son evaluadas, M0 si están ausentes y M1 si están presentes. Todos los canceres papilares y foliculares son tratados de igual forma, donde los pacientes con estadio I son pacientes menores de 45 años con cualquier T, cualquier N y M0, o pacientes mayores de 45 años con T1, N0, M0. Estadio II es igual para pacientes jóvenes como en el estadio previo con la adición de M1. Y similar para pacientes mayores con T2 a T3. Estadios III y IV son para pacientes mayores de 45 años con cualquier T, cualquier N con M0 para el III y estadio IV incluye todos los pacientes con metástasis a distancia

Tasa de supervivencia a 10 años en carcinoma tiroideo bien diferenciado de acuerdo al estadio TNM:

Estadio	Supervivencia a 10 años (%)
I	95
II	50 – 95
III	15 – 50
IV	< 15

Registro de Tumores SOLCA – CUENCA, Diciembre del 2007

Bases Genéticas del Carcinoma Medular de Tiroides Hereditario.

Constituye del 4-8% de los cánceres de tiroides, fue descrito por primera vez por Hazard en 1959, provienen de las células C parafoliculares, difieren de las células foliculares clásicas que originan los tumores de tiroides y podría ocurrir en cualquiera ya sea esporádica, que es menos común, que hereditaria.

En 1961 su familia fue descubierta en una pareja de jóvenes descendientes de 20 años, que su madre falleció en una cirugía de carcinoma tiroideo, desde entonces se ha asociado a una herencia autosómica dominante en cerca del 20-30% de los pacientes. En 1968 se impuso el término de MEN II (múltiple endocrina neoplasia type 2) y se la asoció con feocromocitoma, hiperparatiroidismo. En la actualidad se sabe que MTC es la principal causa de muerte.

El manejo clínico es muy difícil debido a que este tipo de tumor es químico y radio resistente, la cirugía temprana es el único método que puede curar a estos pacientes.

En el pasado se detectaban estos pacientes en la tercera o cuarta década de la vida en una etapa avanzada e incurable.

Avances recientes en la biología molecular ayudan para conocer el mecanismo de la carcinogénesis en la detección de alteración de genes específicos asociados con MTC. Estos avances ayudan a tomar una mejor determinación en el manejo del algoritmo terapéutico y el concepto de la tiroidectomía profiláctica a probado ser efectiva en la prevención y cura de MTC hereditario en pacientes jóvenes.

6.7.-Patología, Epidemiología Clínica y Aspectos Genéticos del MTC Hereditario.

MTC es un tumor productor de calcitonina de las células C parafoliculares de la glándula tiroides, la hiperplasia multifocal de las células C (CCH) es un precursor de la lesión hereditaria del MTC. La progresión de CCH a MTC microscópico, no se ha podido determinar y podrían pasar varios años, las metástasis podrían localizarse en los nódulos linfáticos centrales, laterales, cervicales, mediastínicos y los más distantes en el pulmón, riñón y huesos.

MTC hereditario ocurre con cualquier MEN2A (60% de los casos), MEN2B (5%) o carcinoma tiroideo medular familiar FMTC (35%), hay que tener en cuenta los casos tratados como esporádicos ya que pueden tener un MTC familiar no detectado, y hacer

una buena exploración física en busca de feocromocitoma e hipercalcemia preoperatoria o durante el seguimiento.

Síndromes MEN2:

Es un desorden autonómico dominante que consiste en 2 variedades síndromes el MEN2A y MEN2B, la penetración del fenotipo MEN2A los tumores se presentan en edades tempranas incluso antes de los 5 años. En los MEN2B se ha observado en los primeros años de vida en mutaciones y con metástasis incluso a la edad de 3 años.

MEN2A: Ocurren en casi el 90 % de los tumores, es característico de casi el 100% del MTC, en el 50% de feocromocitoma y en un 30% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario.

MEN2B: Es muy raro y se presenta en MCT y en el feocromocitoma bilateral pero sin ninguna anormalidad de la glándula paratiroidea y se asocia con manifestaciones físicas (hábitos marfanoides, neuromas mucosos múltiples a nivel de labios, de la lengua, neuromatosis ganglionar intestinal y pigmento diseminado en la cara). Es extremadamente agresivo en este síndrome familiar y desarrollo temprano de metástasis, la mayoría de los pacientes mueren antes de los 30 años, debidos a la diarrea combinada a la dismotilidad de la neuromatosis ganglionar intestinal que pueden alterar la calidad de vida.

FMTC: No existen manifestaciones de la enfermedad fuera de la glándula tiroidea, es menos agresivo, con una presentación clínica de la enfermedad entre los 30-50 años.

Alteración Genética en el MTC Hereditario.

El protooncogén proteína RET es un receptor de la tirosina quinasa expresado en la cresta neural de las células parafoliculares de la tiroides, células paratiroideas, células de la cromatina medular adrenal y plexos entéricos autonómicos, la mutación de un alelo del protooncogén RET es suficiente para producir una neoplasia, esta mutación está presente en un 25% de MTC. En el 98% de pacientes con MEN2A y en el 80-90% de FMTC la mutación germinal de RET ocurre en uno de los 5 codones de cisteína en el dominio extracelular del proteína RET codón 609, 611, 618, 629 exón 10, 634 exón 11, este exón es el que afecta más comúnmente en un 80% de MEN2A, otra mutación intracelular

pueden ser causantes del FMTC codón (768, 790, 791, 804, 806, 891) y MEN2B (codón 833, 918).

Diagnostico: MEN2 son raros el diagnostico temprano es de gran importancia, preguntar sobre antecedentes familiares, el desarrollo de pruebas genéticas y un análisis directo de DNA.

Niveles Basales de Calcitonina: En un estudio del 2003 se evidencio que cuando los niveles de calcitonina se encontraban elevados y tenían MTC la diseminación de metástasis ganglionar se evidencio en un 37.1% de pacientes.

Además este estudio reporto una progresión de los estadios cuando los valores de calcitonina eran superiores de 30 pg/ml y el desarrollo de nódulos era mayor a 100 pg/ml y se asociaba con MTC macroscópico en la mitad de los pacientes, existe una gran correlación entre la masa tumoral y los niveles de calcitonina pero sus niveles son mayores en MTC que en CCH.

La sensibilidad del diagnostico clínico de MTC y de los síndromes MEN2 es mayor con el uso de secretagogos (pentagastrina o calcio) en la prueba se coloco una infusión IV de pentagastrina (0.5 mg/kg, por 3 min) para estimular la secreción de calcitonina además se puede asociar con (gluconato de calcio 2mg/kg infusión en un minuto). Es considerado normal cuando los valores son menores de 10 pg/ml esta prueba no es usada por varios autores y no se emplea como indicativo de niños con síndromes RET hoy en día a sido remplazada por análisis genético.

Pruebas Genéticas: El screening de detección del DNA para la detección de la proteína es efectivo como un estudio riguroso, su exactitud se eleva a un 95% de MEN2 teniendo un alto grado de verdaderos positivos y niveles bajos de falsos negativos o falsos positivos que la prueba de calcitonina.

La prueba genética se usa con satisfacción en la confirmación hereditaria de MTC y para identificar genes asintomáticos y con probabilidad de desarrollar un cáncer tiroideo. El screening temprano en hijos de padres con MEN2 y FMTC es indicativo de tiroidectomía total y la detección genética ofrece la probabilidad de definir genotipo y fenotipo para correlacionar y adjuntar el tiempo y la profilaxis quirúrgica.

Manejo: La tiroidectomía temprana reduce la mortalidad de MTC hereditario a menos del 5% antes del reconocimiento de MEN2 las manifestaciones por el feocromocitoma son frecuentes en esta familia y en su gran mayoría progresan a MTC.

En pacientes con una RET positivo se ha documentado una progresión de CCH a MTC de allí su importancia en la detección.

La ASCO American society of clinical oncology y la national comprehensive cancer network propuso que los pacientes con aparente MTC esporádico deberían someterse a un análisis de la mutación del RET para una pronta detección en los descendientes que tengan mutaciones similares, incluso los MTC microscópicos son agresivos y pueden producir metástasis en un 5% de pacientes, la estrategia terapéutica es muy importante desde el descubrimiento de esta enfermedad es incurable con el uso de quimio o radioterapia convencional por lo que es importante su detección temprana.

La tiroidectomía al tener un screening positivo y antes del desarrollo del MTC es la mejor opción profiláctica, la tiroidectomía después del desarrollo de MTC es terapéutica, el síndrome MEN2 representa la primera enfermedad donde la remoción profiláctica de la tiroides es recomendado antes del desarrollo de la enfermedad.

Los síndromes MEN2 representan el tipo de enfermedades profilácticas para las que la eliminación objetiva de un órgano se recomienda antes del desarrollo de malignidad únicamente sobre la base de pruebas genéticas, la función del órgano puede ser sustituida en su totalidad con la Tiroxina y posteriormente pruebas del estado de la enfermedad (calcitonina).

La probabilidad del RET con MTC esporádico ocurre del 1 al 7%, es más probable si se tiene una edad temprana de inicio y si hay pluralidad dentro de la tiroides o si se observa asociación con feocromocitoma.

La morbilidad quirúrgica es mínima y dentro de los límites aceptables, las incidencias de hipocalcemia permanente oscila del 1 al 7% y la afectación al nervio laríngeo recurrente es del 1%, la anestesia y la gestión de las vías respiratorias en niños puede considerarse como una barrera pero el riesgo se reduce cuando existe un anesthesiólogo pediátrico.

Momento de la tiroidectomía profiláctica.

A pesar del avance de los logros en el diagnóstico genético no ha existido grandes avances con el tratamiento en particular para metástasis distantes, los niños que presentan la mutación RET primeramente desarrollan CCH que progresa a MTC en todos los portadores genéticos antes de los 5 años. El MTC rápidamente se extiende a los ganglios linfáticos cervicales y en última instancia lleva a metástasis a distancia siendo la principal causa de muerte de estos pacientes.

La tiroidectomía antes del desarrollo de MTC es un tratamiento terapéutico eficaz, un valor de pentagastrina positivo indica la presencia de enfermedad de células C e incluso MTC, las pruebas genéticas poseen una tasa mayor de falsos positivos y menor de falsos negativos que la calcitonina y esto facilita una tiroidectomía temprana, actualmente la tiroidectomía debe llevarse a cabo independientemente de los valores de calcitonina, debe estar basada principalmente en el resultado de las mutaciones RET más que la calcitonina, así el análisis del genotipo permite la clasificación de portadores RET.

Los pacientes con MEN2b o con mutaciones RET en codones 883, 918 o 922 con riesgo más alto (nivel 3) deben someterse a tiroidectomía en el primer año de vida. Otros han sugerido tiroidectomía incluso dentro de los primeros 6 meses.

Los pacientes con MEN2A o FMTC que tienen mutaciones en los codones 611, 618, 620, y 634 están en alto riesgo (nivel II) y la tiroidectomía se debe realizar antes de la edad de 5 años.

Sin embargo, la tiroidectomía con una mutación en el codón 634 ha ayudado a identificar en una MTC microscópico niños tan pequeños como de 2 años.

Los niños con un codón RET 609, 768, 790, 791, 804, y 891 con mutaciones o FMTC se clasifican como nivel 1 (el más bajo riesgo entre los tres codón mutación RET).

Pero en general MTC crece más lentamente y se desarrolla a una edad más avanzada con el alto riesgo de mutaciones.

No existe un consenso claro acerca del momento óptimo de la tiroidectomía, algunos recomiendan la tiroidectomía antes de la edad de 5 años como en el alto riesgo nivel 2 y otros sugieren la cirugía antes de los 10 años, otros creen que la intervención es requerida cuando los niveles de calcitonina son anormales.

El Papel de la Disección de Ganglios Linfáticos Cervicales

Es evidente que si la tiroidectomía es realmente profiláctica la eliminación del riesgo es total, la disección de ganglios linfáticos cervicales durante la tiroidectomía profiláctica sigue siendo controversial. Metástasis ganglionares en pacientes con MTC hereditaria de menos de 1 cm puede alcanzar un incidencia de 20% de enfermedad recurrente, se ha observa una gran proporción de pacientes (33%) en caso de la tiroidectomía total la disección central de cuello se omite, Sin embargo, la principal disección de ganglios linfáticos es la central que se asocia con una mayor tasa de hipoparatiroidismo permanente.

Actualizaciones y Presentación del Manejo Controversial del Carcinoma Tiroideo Medular.

MTC es una malignidad rara derivada de las células C parafoliculares, produce un 5-10% de malignidad y ocurren en forma esporádica y hereditaria, son derivados de la cresta neural todavía existen algunos aspectos controversiales relacionados con el manejo y el diagnóstico.

Las Células C tienen la habilidad de secretar calcitonina un marcador bioquímico e inmunohistoquímico muy valioso, en raras ocasiones la secreción excesiva de ACTH de estos tumores podrían resultar en un cuadro clínico dramático de síndrome de Cushing, una diarrea severa que ocurre en algunos pacientes con extensión avanzada de la enfermedad a sido atribuida a la secreción de prostaglandinas por el tumor.

Aunque cerca del 75% de MTC son de la variedad esporádica, el 25% restante genéticamente determinados como parte de los síndromes MEN2A, MEN2B y FMTC que en los últimos años han presentado desafíos para los cirujanos endocrinos, estos tipos son característicos de multifocalidad bilateral del MTC en el historial de la hiperplasia de células C, como anomalía hereditaria.

El Feocromocitoma es frecuentemente bilateral y múltiple con una incidencia de 35% en MEN2A y un 50% de MEN2B.

El Hiperparatiroidismo es debido a una enfermedad multiglandular, asimétrica que se desarrolla en cerca del 25% de los casos de MEN2A pero no se encuentra en MEN2B.

Muchas anormalidades fenotípicas asociadas al MEN2B como neuromas ganglionares, mucosa neuromática típicamente en los labios, lengua, membranas bucales, conjuntivas y regiones lagrimales, en el tracto gastrointestinal resulta en megacolon, anormalidades esqueléticas, hipertrofia de los nervios periféricos típicamente vistos en la cornea pero ninguna de estas asociaciones ocurren en FMTC.

El descubrimiento y la delineación de una serie de mutaciones en el dominio en el cromosoma 10 del protooncogén RET a nivel extra e intracelular probó el espectacular avance del análisis del DNA y pruebas para facilitar la identificación de miembros familiares con riesgo de este síndrome hereditario. Y la posibilidad de la realización de tiroidectomía profiláctica antes del desarrollo de cáncer medular en individuos que tuvieron mutaciones heredadas.

El FMTC y MEN2A son de pronóstico favorable, la cirugía es el único tratamiento efectivo para la MTC, que es un tumor que usualmente no responde a quimioterapia o radiación externa, el yodo radioactivo es inefectivo en las células C, la administración de L- tiroxina y supresión de TSH no poseen valor.

Extensión de la Tiroidectomía.

Este tumor es multifocal y bilateral, todos los pacientes con enfermedad hereditaria y en menos del 20% de los casos esporádicos la tiroidectomía total a sido el tratamiento más lógico escogido, está bien reconocido que la extensión linfática intraglandular puede ocurrir en enfermedad esporádica, cuando no hay indicadores clínicos de enfermedad familiar (enfermedad bilateral o historia familiar positiva) el análisis de las mutaciones subsecuentes puede revelar que el paciente es un MEN2A en más del 16% de los casos.

Se ha llegado a pensar que cuando el análisis de las mutaciones preoperatorios no demuestra mutación germinal RET podría realizarse una hemitiroidectomía o itsmosectomía, un nivel de calcitonina elevado no siempre indican MTC y no pueden distinguir entre hiperplasia de células C de tumores específicos cuando los niveles están

elevados ligeramente. Esta recomendado que luego de una estimulación con pentagastrina, se deberían medir los niveles de calcitonina ya que estos deberían estar ligeramente elevados.

La tiroidectomía es la operación primaria y la mejor opción de cura en el tratamiento efectivo de la MTC.

Es mandatorio que en pacientes operados de MTC deban tener niveles preoperatorios de catecolamina urinarias, para excluir feocromocitoma, si la excreción de las catecolaminas es excesiva la cirugía adrenal luego de un apropiado bloqueo adrenérgico debería ser realizado antes de la cirugía.

Extensión de la Disección de los Nódulos Linfáticos.

El MTC tiene una propensión para la diseminación a nódulos linfáticos regionales y adicionalmente a metástasis ósea, renal y pulmonar, es muy frecuente que existan diferentes tipos de comportamiento en miembros de la misma familia MEN, el pronóstico más preciso es la clasificación tumoral del TNM y la presencia de metástasis en nódulos linfáticos tiene una influencia dominante de supervivencia, un reporte de la clínica Mayo indica que los 2/3 de los paciente con MTC hereditarios con nódulos positivos últimamente murieron por la enfermedad y ningún de los paciente con nódulos positivos tienen niveles de calcitonina normales en el posoperatorio luego de un seguimiento con una media de 15,7 años.

Previamente algunos estudios de pacientes que no sufrieron disección de nódulos linfáticos cervicales sistémicos en la cirugía primaria, ha hecho que se sobreestime la verdadera incidencia de las metástasis a nódulos linfáticos.

Ahora se entiende que cuando el tumor primario es palpable en la mayoría de los casos esporádicos de pacientes MEN la metástasis nodular ocurre en más del 70% de los casos. El tema de la extensión de la disección quirúrgica de los nódulos metastásicos es a un controversial.

- Nivel I: Ganglios Submentonianos y Submandibulares.
- Nivel II: (Grupo ganglionar Yugular alto).
- Nivel III: (Grupo ganglionar Yugular medio)

- Nivel IV: (Grupo ganglionar Yugular bajo)
- Nivel V: (Grupo ganglionar del Triángulo posterior).
- Nivel VI: (Grupo ganglionar del Compartimiento anterior).

Los nódulos del compartimiento central van a ser positivos en cerca del 1/3 de los casos de T1 con un tumor menor de 1cm, ha existido un crecimiento en la incidencia de metástasis en el compartimiento central del cuello, ipsilateral y contra lateral del cuello. Es extremadamente inusual que la diseminación metastásica afecte a los nódulos laterales sin afectar primero a los nódulos centrales ipsilaterales, la participación de los nódulos mediastinales son encontrados en cerca del 50% de los casos de T4.

La extensión quirúrgica es la única terapia efectiva para esta metástasis, el compartimiento central deberían ser disecados en todos los tumores T1, si se encuentra en un ultrasonido intra operatorio afectado ambos compartimientos centrales laterales deben ser disecados, con la preservación del nervio accesorio, el musculo esternomastoideo y la vena yugular interna a menos que exista invasión tumoral.

Todos los tumores de T2 a T4 deben ser tratados por exición compartamental completa.

Estas guías se aplican para los tumores esporádicos pero incluso los tumores hereditarios con propensión universal para patología bilateral, sin embargo a sido propuesto que la decisión de si o no realizar disección lateral de nódulos en la enfermedad esporádica debería estar basada en los resultados de la biopsia nodular intra operatoria , una cirugía inadecuada de nódulos en el momento de la tiroidectomía primaria es un potencial causa de procedimiento erróneo y recurrencia de la enfermedad.

Una estrategia de resección importante, en los nódulos clínicamente implicados, es el uso de iones radioactivos pero esta política conservadora no es aplicable en el MTC ya que es un tumor que no capta iones radiactivos.

La intervención quirúrgica inicial es la oportunidad de oro tanto para el paciente y el cirujano para lograr la cura.

Basados en las consideraciones se ha definido una microcirugía en bloque para la técnica de disección de los nódulos en los compartimientos, se ha demostrado que la cura

bioquímica con niveles postoperatorios normales de calcitonina pueden lograr un 100% en el T1 y hasta un 80% T2 y T3 en tumores esporádicos.

Cuando existe sospecha de enfermedad en nódulos mediásticos se podría necesitar una estereotomía mediana y disección mediastinal esta situación es más común en T4, incluso con una estrategia quirúrgica agresiva, la normalización postoperatoria de los niveles de la calcitonina son improbables.

La cura bioquímica es el mejor marcador del éxito quirúrgico pero no es conocido aun si una liquidación de nódulos agresiva, acompañada de una mejora de los valores de normocalcitemia, podría producir una menor cantidad de metástasis a distancia y una mayor supervivencia.

El dilema de los pacientes con MTC en los que se sospecha de enfermedad metastásica presente, no se puede predecir el probable curso clínico, además está bien reconocido que algunos pacientes con enfermedad indolente y que sobrevive a la extensión de la metástasis por años, pueden progresar a una severa morbilidad con invasión de órganos adyacentes incluyendo el esófago, vena yugular, arteria carótida, tráquea y nervio laríngeo recurrente, un enfoque positivo es requerido respecto a la patología cervical, con una política dirigida a controlar la enfermedad con una tiroidectomía total y exición de nódulos selectivos.

Cirugía para la Enfermedad Residual y Recurrente.

Aunque la aplicación de la tiroidectomía total y micro diseminación en los nódulos sistémicos a significado un impacto en la cura bioquímica de la enfermedad, cerca del 20% de pacientes con frecuencia tienen metástasis en los nódulos el momento de la cirugía inicial, los que tienen enfermedad residual o recurrente es evidente por niveles elevados de calcitonina postoperatoria.

El curso clínico de estos pacientes es variable, depende de la agresividad individual del tumor, algunos pacientes con niveles elevados de calcitonina luego de la tiroidectomía podrían estar bien por algunos años antes de la eventual inicio de la enfermedad, algunos han sugerido un manejo conservador, otros han sugerido un manejo mas agresivo pero con poco éxito.

El éxito de la re intervención quirúrgica en el cuello depende de la exclusión de la enfermedad metastásica, existen técnicas con adecuada sensibilidad para un preciso diagnóstico, el ultrasonido del cuello es una modalidad y puede facilitar una biopsia confirmatoria, la TAC, RMN ayudan pero no son específicos, además existen numerosos métodos nucleares de imagen disponibles MIBG (meta-iodobenzylguanidine), DMSA (dimercaptosuccinic acid), octreotido, anti-CEA anticuerpos monoclonales y FDG-PET (fluorodeoxyglucose emisión de positrones tomográficos). Desgraciadamente todos poseen una sensibilidad menor a la ideal y tienen una utilidad limitada.

Los métodos más específicos son invasivos e incluyen el cateterismo venoso selectivo y el muestreo de calcitonina en orden de excluir o identificar una fuente de calcitonina fuera del cuello.

La Laparoscopia y la biopsia renal guiada evitan el problema creado por algunos depósitos renales que son pequeños, múltiples y miliares, situados en la superficie del riñón que no es detectable por métodos de imágenes convencionales y gammagrafía.

Se ha llegado con éxito a la exición de metástasis óseas y pulmonares con una excelente paliación de la enfermedad.

Tiroidectomía Preventiva.

La hiperplasia de células C tiene el mejor pronóstico, pero tiene alto grado de malignidad, por tanto la detección de la enfermedad pre maligna en las células C es el principal objetivo clínico desde la primera descripción de los síndromes familiares, inicialmente el screening de los miembros de la familia en riesgo se basa en la medición de los niveles de calcitonina tras la estimación de pentagastrina y de calcio, estas pruebas tuvieron la desventaja de ser desagradables para el paciente, requieren pruebas anuales por lo menos hasta la quinta década de la vida y no poseen la sensibilidad para diferenciar entre hiperplasia de células C y neoplasia.

Debido a la herencia autosómica dominante aproximadamente el 50% de los miembros de la familia no estarían en riesgo de MTC.

La identificación de las mutaciones del proto-oncogén RET es responsable del MTC heredado lo que sido un gran avance, pacientes sometidos a tiroidectomía profiláctica a demostrado un beneficio. En un estudio de Alemania y Austria de 75 niños y adolescentes

con MTC hereditario sometidos a tiroidectomía profiláctica, se encontró enfermedad de células C (ya sea hiperplasia o incluso un franco MTC) en un 61% y metástasis ganglionares en el 4%.

Las metástasis ganglionares en niños menores de 10 años son poco frecuentes con niveles de calcitonina normales, la disección central de ganglios linfáticos no es necesaria. Con un riesgo de afectación de la glándula paratiroides y nervio laríngeo recurrente en pacientes pediátricos.

Aquellos con niveles elevados de calcitonina, necesitan una disección mas amplia del compartimiento lateral y mediastínico.

La incidencia de hipoparatiroidismo permanente y lesión del nervio laríngeo recurrente es comparable a la visto en las operaciones de los adultos.

Futuro.

El perfeccionamiento de test genéticos en pacientes positivos que se dividan en bajo y alto riesgo puede ayudar a identificar el momento óptimo de la intervención quirúrgica.

La correlación del genotipo y fenotipo ha permitido la identificación de los pacientes que son propensos a desarrollar Feocromocitoma e hiperparatiroidismo como parte del síndrome MEN2A.

La manipulación genética es otro mecanismo de esperanza para el desarrollo.

La aplicación de avances más la perfección de técnicas quirúrgicas meticulosas ha producido un impacto global favorable de supervivencia a los 10 años de 65%.

Seguimiento.

La eficacia de la cirugía se evalúa con la calcitonina plasmática, la cual requiere aproximadamente 6 meses para normalizarse. Una concentración basal normal y estimulada indica la cura en la mayoría de los casos. Cuando las concentraciones permanecen extremadamente altas, o aparece diarrea post-operatoria, se deben buscar metástasis a distancia

7.- PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO:

7.-1 Anamnesis:

Nombre: I.M.

Apellido: V.C.

Edad: 61años

Ocupación: QQDD

Instrucción: Primaria completa

Residencia: Sevilla de Oro

Procedencia: Sevilla de Oro

Fecha de Ingreso: 24/Noviembre/08

Motivo de Consulta: Masa en cuello.

Enfermedad Actual:

Paciente refiere presencia de masa a nivel de cuello derecho de aproximadamente 2cm desde hace 10 años, que se acompaña de leve dolor a la digito presión profunda, y sensación de amortiguamiento del lado derecho. Sin acudir a ningún especialista.

La masa persiste, es llevada por su hija a médico internista quien realiza ecografía y toma de biopsia.

Antecedentes Patológicos Personales:

Extirpación de cataratas bilaterales

Antecedentes Patológicos Familiares:

Padre HTA, fallece por IAM.

Madre fallece por IAM.

7.2.-Examen Físico:

Apariencia general: Buena

Biotipo: Pícnico

Cuello: Presencia de masa de 3 cm aproximadamente localizada en cuello derecho, con leve dolor a palpación, presencia de conglomerado ganglionar en yugular media e inferior.

**7.3.-EXAMENES COMPLEMENTARIOS:
EXAMEN DE SANGRE (07/11/08)**

Leu: 4,86 K/ul	Plaquetas: 261
Neu: 48,7%	Urea: 20 mg/dl
Linf: 36,4%	Creat: 0,9 mg/dl
Mon: 8,8%	Glu: 94 mg/dl
Eos: 4,5%	
Bas: 1,6%	TP %: 96,8
Hb: 14,4 g/dl	INR: 0,93
Htc: 45,3%	TPT: 27,9 seg

TSH: 5,69 μ IU/ml	0.50 – 8.90 μ IU/ml
T3: 119 ng/dl	81 – 178 ng/dl
T4: 1,3 ng/dl	0.93 – 1.70 ng/dl

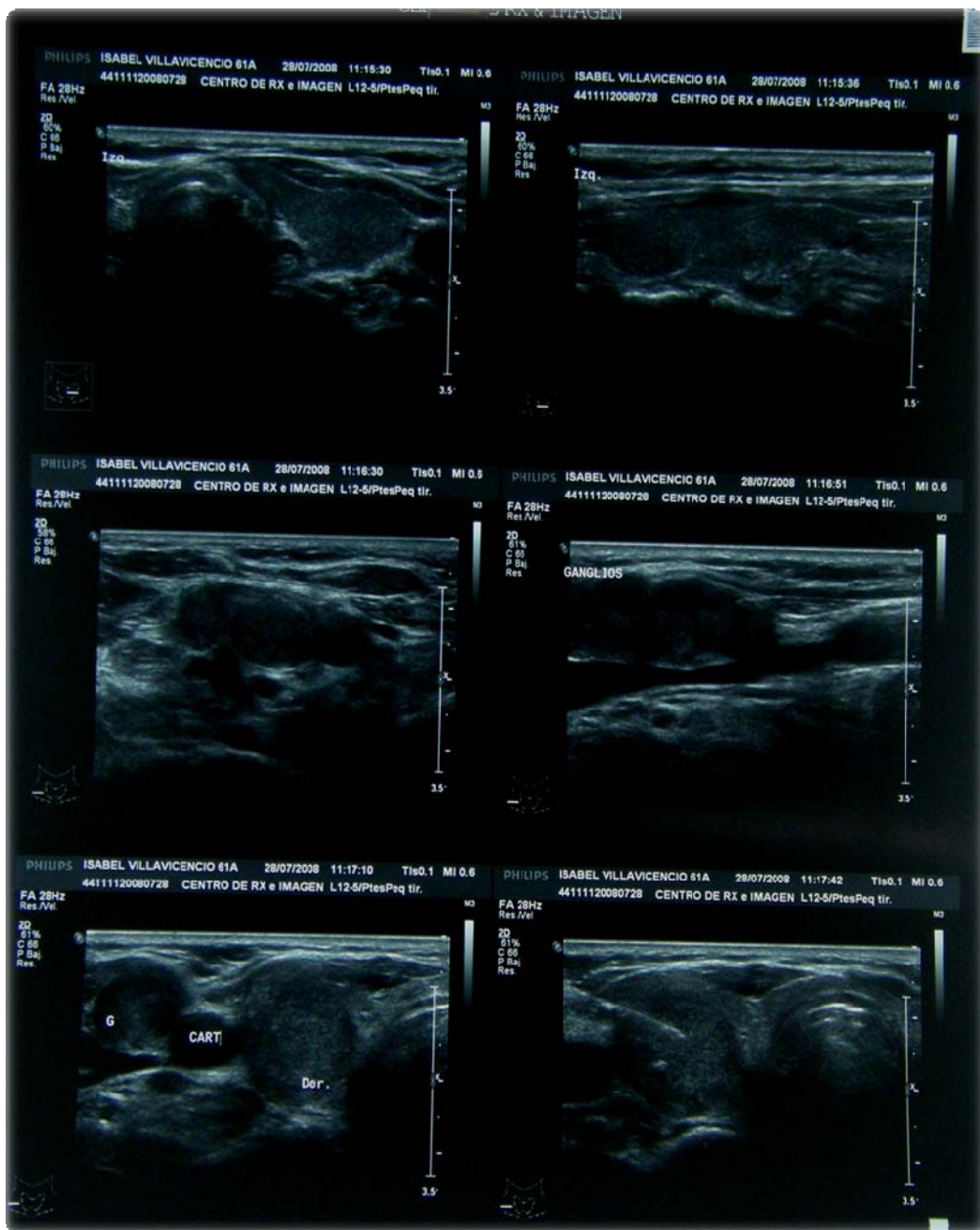
RX TORAX (07/08/08)



ULTRASONIDO TIROIDEO (28/Julio/08).

Lesión ocupativa sólida de 3 cm. localizada en el polo superior del lóbulo derecho, con incremento de la vascularización con imágenes de micro calcificaciones intralesionales.

Se identifican imágenes de adenopatías de tipo metastásico en el compartimiento lateral derecho del cuello y hueso supraclavicular derecho.



PAAF DE TIROIDES (20/Octubre/08)

Se reconoce abundante material celular de tipo Epitelial Folicular con cambios atípicos.

Consistente con tumor folicular y tiroiditis crónica.

7.4.- TRATAMIENTO.

Exploración y Hallazgos Quirúrgicos: Se realiza tiroidectomía total mas resección radical modificada de cuello derecho con preservación de esternocleidomastoideo y Nervio espinal por presencia de Nódulo a nivel de lóbulo derecho de tiroides de 3x3cm; nódulos metastásicos en niveles 2,3,4,5 de hemi cuello derecho que infiltran yugular interna y externa más nervio recurrente derecho por infiltración de tumor, se evidencian glándula tiroides aumentada de tamaño, se preserva nervio espinal y musculo esterno cleidomastoideo.

Dx: Carcinoma Medular de Tiroides T3N1M0 (Estadio III), Supervivencia a los 10 años del 15 al 50%.

7.5.-ANATOMIA PATOLOGICA

Fecha de entrega: 28/11/08

Muestra: TIROIDES

Examen macroscópico: Lóbulo tiroideo 5x3x2 cm. Al corte muestra un nódulo ovalado de 16x13 mm central, de consistencia firme, de color amarillo grisáceo. Junto a él se encuentra un nódulo redondeado de 2 cm. Bien encapsulado que al corte presenta una tumoración de 9 mm de diámetro.

Examen microscópico: Se ven pequeños focos de calcificación.

No se observa presencia de tumor en bordes de la pieza, tampoco hay permeación vascular. En la porción del istmo no se ve tumor.

DX: CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES BIEN DIFERENCIADO

ANATOMIA PATOLOGICA

Fecha de entrega: 28/11/08

Muestra: DISECCION MODIFICADA DE CUELLO DERECHO.

Examen macroscópico: Pieza que mide 6,5x5,5x3 cm. Se encuentran 8 nódulos linfáticos, mayor cuales mide 16x4 mm.

Examen microscópico: En seis de los ganglios linfáticos estudiados se observa metástasis.

DX: METASTASIS GANGLIONAR DE CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES (6/8).

7.6.- SEGUIMIENTO:

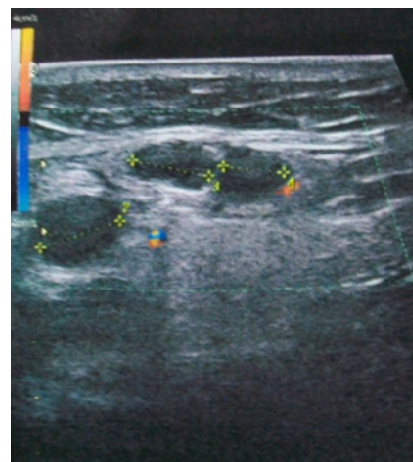
EXAMEN DE SANGRE (1/12/08)

Calcio: 7.5 mg/dl rango de 8 – 10 mg/dl.

PTH: < 3 pg/ml.

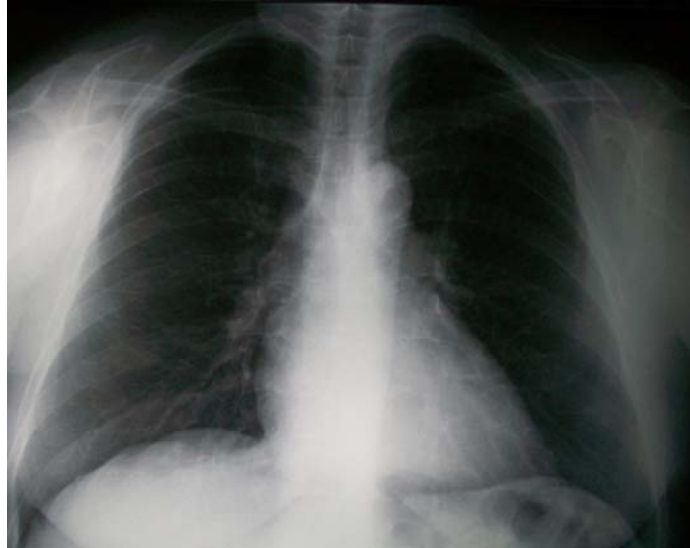
ECOGRAFIA DE CUELLO (19/05/09)

Con transductor lineal se rastrea partes blandas de cuello observándose: tejido de tipo cicatrizal a nivel submaxilar con predominio derecho, sin reacción al doppler color, se rastrea tiroides encontrándose vestigios de la misma por cirugía previa.



RX DE TORAX (28/05/09)

No se evidencia signos de Metástasis a nivel pulmonar.



Seguimiento del Paciente a los 7 Meses de la Cirugía.



Seguimiento del Paciente a los 7 Meses de la Cirugía.



EXAMEN DE SANGRE (4/06/09)

Tiroglobulina: 2.7 ng/ml	1.4 – 78 ng/ml
FT3: 4.2 ng/ml	1.5 – 4.1 pg/ml
FT4: 1.95 ng/ml	0.93 – 1.70 ng/ml
TSH: 0.098 μ IU/ml	0.27 – 4.20 μ IU/ml
CAE: 17.51 ng/ml	0.01 – 3.4 ng/ml

Determinación de Proto-Oncogen RET (2/06/2009).

Tipo de Estudio: Reacción de Cadena de Polimerasa y Secuenciación directa del ADN para la determinación de mutaciones en los exones 10, 11 y 16 del proto-oncogen RET.

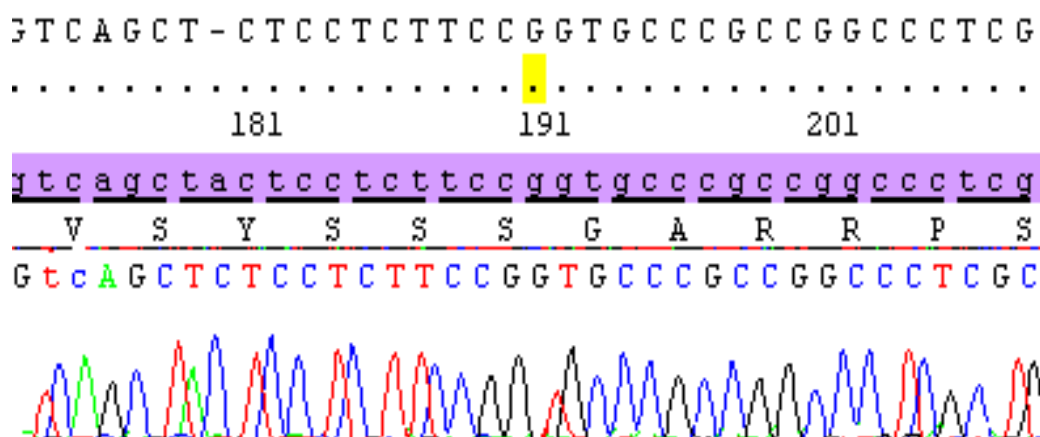
Técnica de Proceso y Análisis: Extracción de ADN con el Kit High Pure PCR Template Preparation Kit®, Roche.

PCR realizada en el Termociclador GeneAmp PCR Systems 9700 Applied Biosystems.

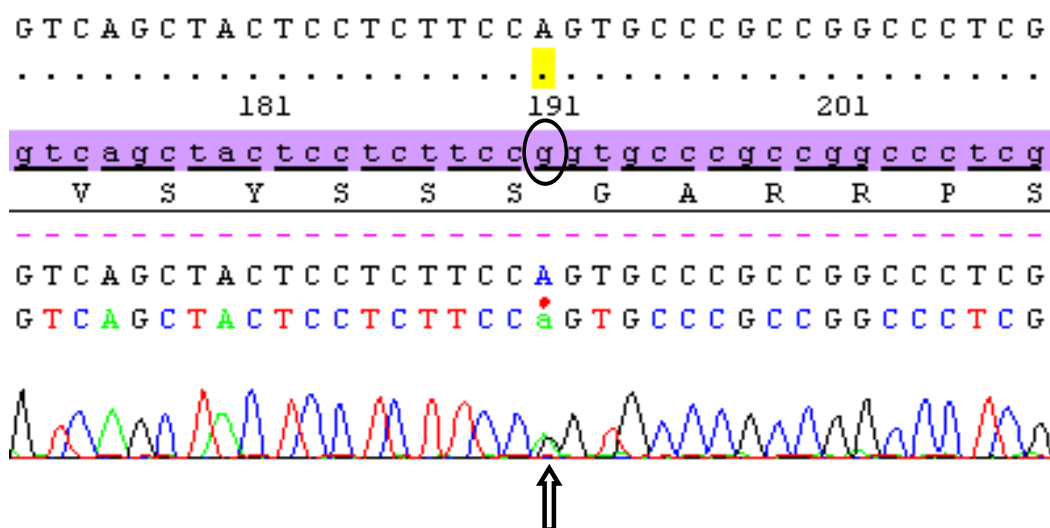
Secuenciación Directa del ADN ejecutada con Química Big Dye en el Secuenciador Automático 3130 Genetic Analyzer Applied Biosystems.

Secuencia Analizada con el Software SeqScape v2.5 Applied Biosystems.

RET Wild Type (Normal).



RET Polimorfismo G961S.



Resultados:

Según el estudio realizado en DNA genómico aislado de sangre periférica, **NO** se observa ninguna mutación en los exones estudiados del proto-oncogen RET.

La paciente presenta un polimorfismo heterocigoto en el exón 11 correspondiente a un cambio de aminoácido en el codón 691 de Glicina a Serina.

Un polimorfismo es un cambio genético de tipo poblacional o individual, puede formar parte de características típicas de un grupo de individuos según su raza o distribución geográfica o puede estar relacionado con el genotipo de una enfermedad.

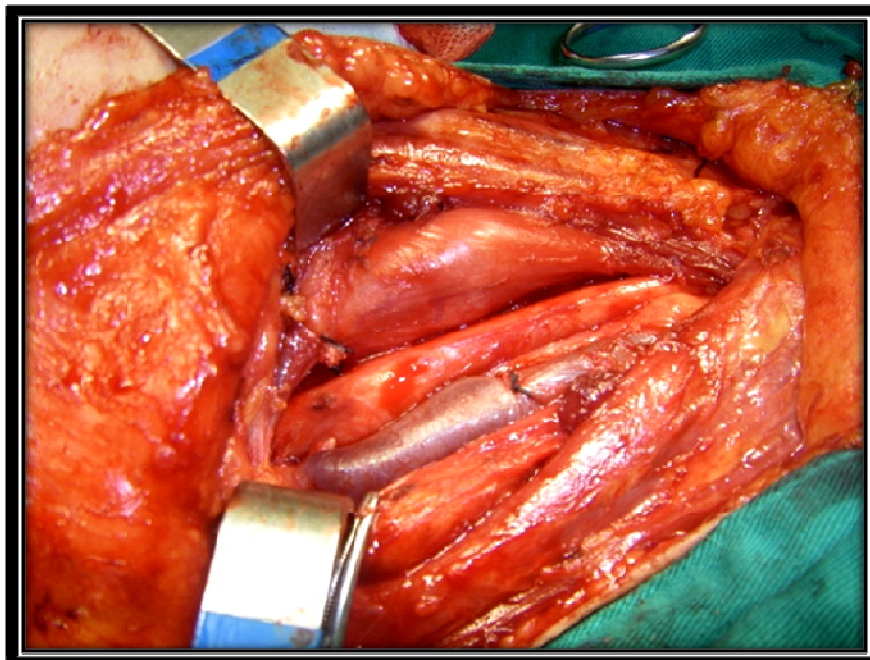
En el caso de RET, el polimorfismo G691S corresponde a un cambio de un nucleótido de Guanina a Adenina que se refleja en un cambio de aminoácido Glicina (G) a Serina (S) en la proteína.

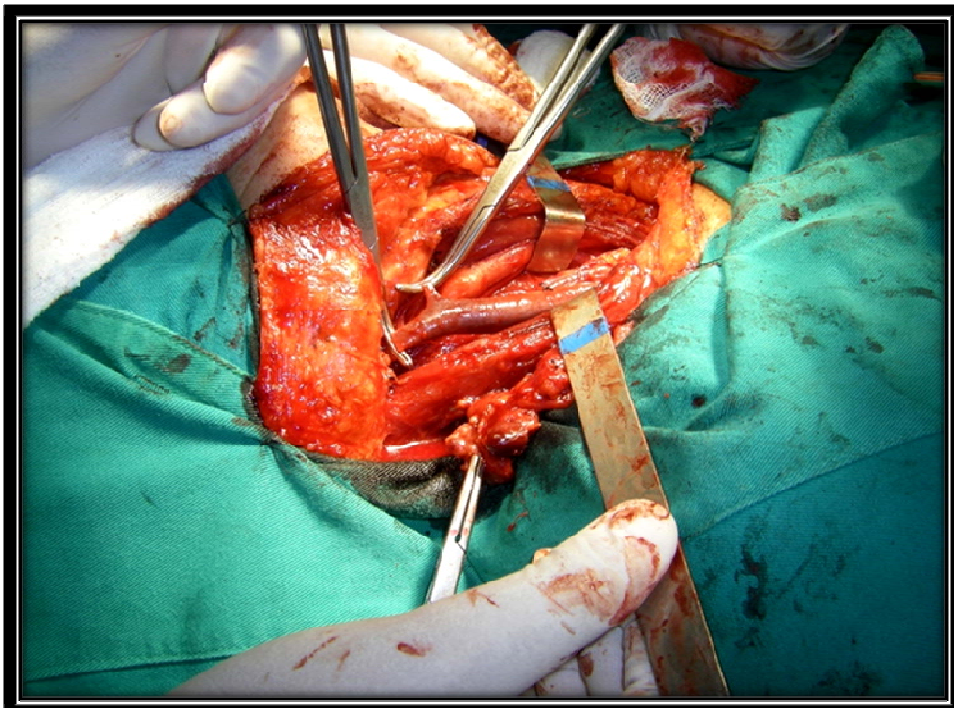
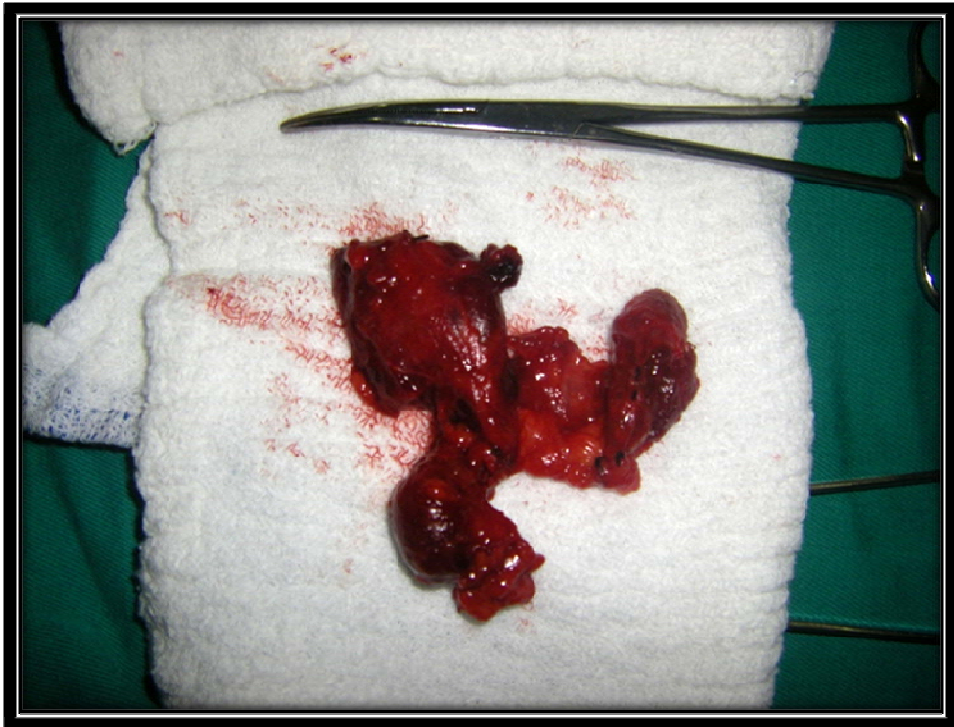
Según la literatura, este polimorfismo es muy común en el cáncer medular de tiroides de tipo esporádico no existe relación de dicho polimorfismo con ninguna característica clínica específica.

8. - CONCLUSIONES:

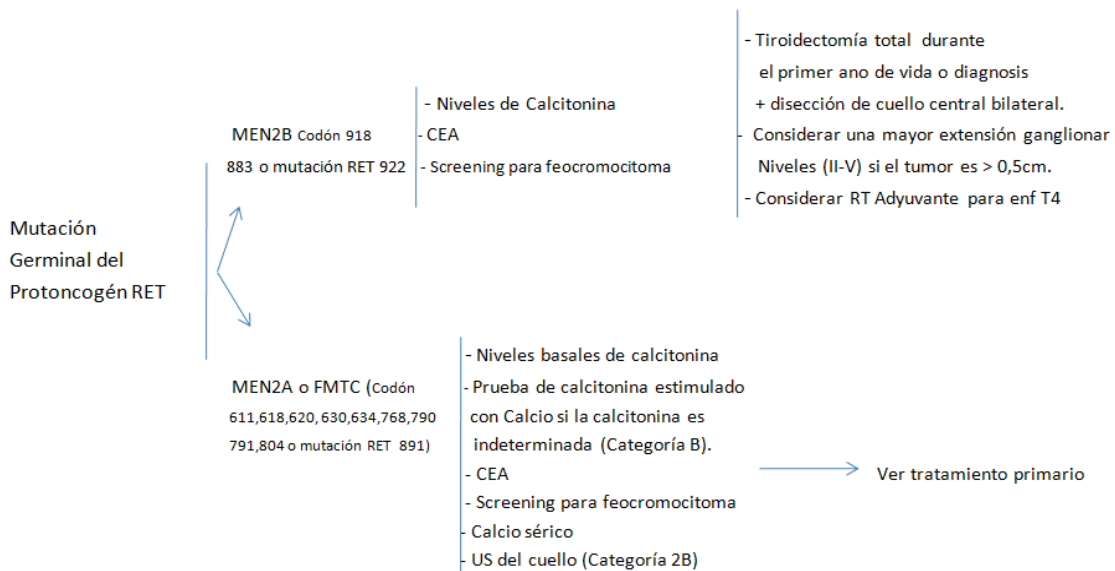
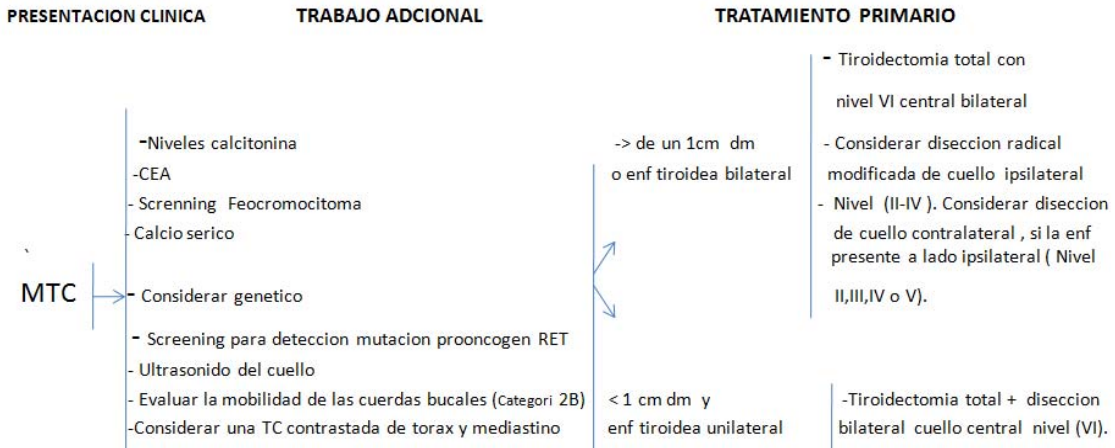
1. Se pudo constatar que es una patología de baja incidencia en nuestro medio, comparable con la literatura mundial por lo que su diagnóstico y detección es sumamente limitada en países en vías de desarrollo por la limitación en exámenes complementarios a nivel hormonal y genético en nuestra ciudad.
2. Se debe tomar en cuenta que el PAAF al igual que los medios Ultrasonográficos son operador dependientes y a demás depende del tamaño y localización de la lesión por lo que pueden general falsos negativos, alterando el Diagnóstico y Manejo del paciente.
3. Debemos tomar en cuenta que es de gran importancia el seguimiento de este tipo de pacientes, ya que en nuestro medio las grandes distancias y el nivel sociocultural es un gran limitante para su seguimiento.
4. Se debe destacar que el manejo del carcinoma medular de tiroides es de tipo quirúrgico ya que no tiene una buena respuesta a la terapia adyuvante o neoadyuvante sea con quimioterapia o radioterapia y es destacable que el nivel de nuestros cirujanos sea comparable con centros de primer nivel en el manejo de esta patología.
5. En la actualidad la detección precoz de esta patología en edades tempranas se ha incrementado por el advenimiento de las pruebas genéticas, pudiendo diferenciar entre los tipos esporádicos y hereditarios.
6. Los factores pronósticos como el AMES, el AGES, MACIS, etc.; no se emplean en el Carcinoma Medular de Tiroides debido a se presentan a edades tempranas y en el momento del diagnóstico ya existe metástasis, por lo que el único que tiene validez es el TNM, que toma en cuenta las variables del tumor más que del paciente.
7. Debido a la gran agresividad del carcinoma medular de tiroides es necesario una resección ganglionar amplia de todos los niveles afectados, mas la tiroidectomía total, porque en tumores menores a 1cm se ha evidenciado que en el 1/3 de pacientes ya existe metástasis a distancia.

9.- ANEXOS:
9.1.-Fotos del Trans Operatorio.

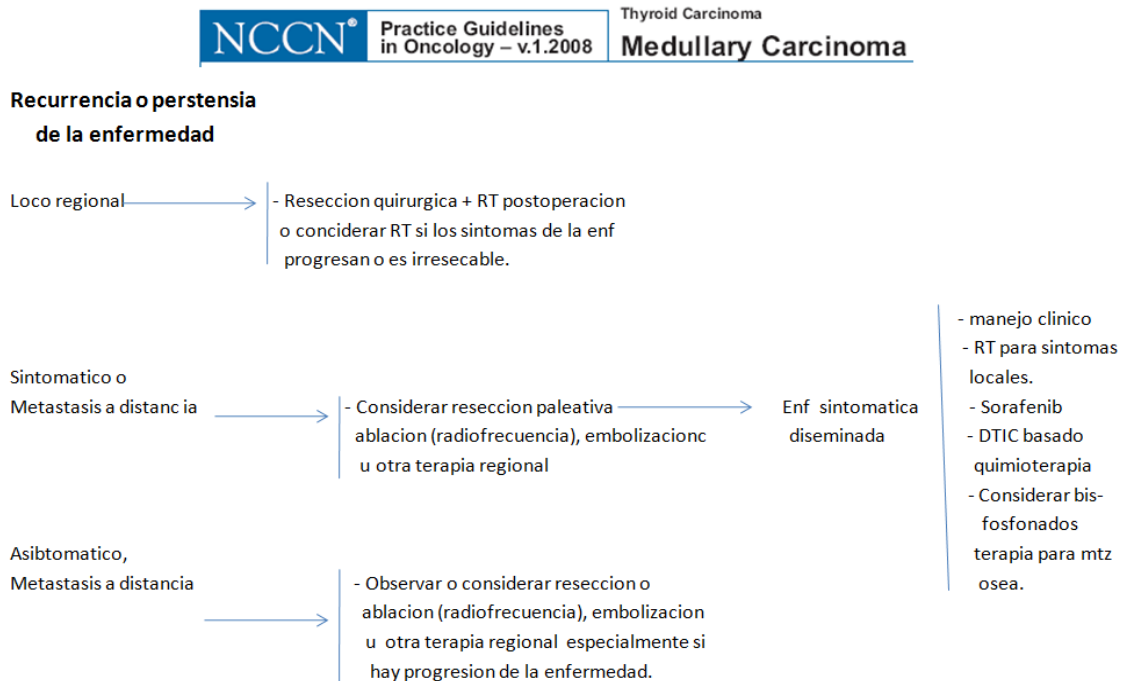
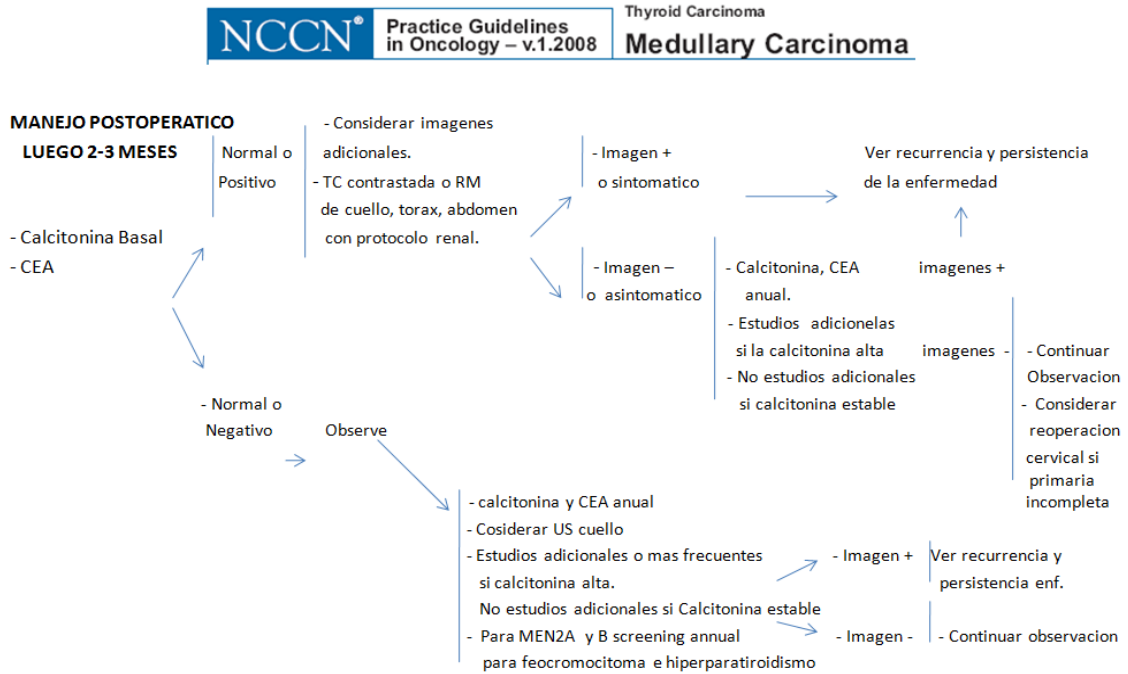




9.2.- Guías De Manejo Según el NCCN.



Guías Terapéuticas según el NCCN.



10.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. George H Sakorafas, Helmut Friess¹ and George Peros The genetic basis of hereditary medullary thyroid cancer: clinical implications for the surgeon, with a particular emphasis on the role of prophylactic thyroidectomy From the 4th Department of Surgery, Athens University Medical School, ATTIKON University Hospital, Arkadias 19-21, 115 26 Athens, Greece ¹Department of Surgery, Technische Universität München, Munich, Germany Endocrine-Related Cancer (2008).
2. Mahir Al-rawi, Malcolm Wheeler Medullary thyroid carcinoma – update and present management controversies Department of Endocrine Surgery, University Hospital of Wales, Cardiff, UK Ann R Coll Surg Engl 2006.
3. Jason B. Fleming, MD,* Jeffrey E. Lee, MD,* Michael Bouvet, MD,* Pamela N. Schultz, RN,† Steven I. Sherman, MD,† Rena V. Sellin, MD,† Keith E. Friend, MD,† M. Andrew Burgess, MD,‡ Gilbert J. Cote, PhD,† Robert F. Gagel, MD,† and Douglas B. Evans, MD* Surgical Strategy for the Treatment of Medullary Thyroid Carcinoma, From the Departments of *Surgical Oncology, †Medical Specialties (Endocrinology), and ‡Medical Oncology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas 1999.
4. Paolo Miccoli, Michele N Minuto, Clara Ugolini, Eleonora Molinaro¹, Fulvio Basolo, Piero Berti, Aldo Pinchera¹ and Rossella Elisei, Clinically unpredictable prognostic factors in the outcome of medullary thyroid cancer, Department of Endocrinology, University of Pisa, Via Paradisa, 56100 Pisa, Italy, Endocrine-Related Cancer (2007)
5. Gregory W. Randolph, MD, FACS, and Dipti Maniar, MD, Medullary Carcinoma of the Thyroid Medullary Carcinoma of the Thyroid, From the Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Boston, Massachusetts. Address reprint requests, May/June 2000,
6. Kaori Kamey Ama and Iroshi Takamy, Medullary Thyroid Carcinoma, NationWide Japanese Survey of 634 cases in 1996 and 271 Cases in 2002, Division of

diagnostic pathologic, Keyo University School of Medicine Tokio 160-8582, Japan, Departament of Surgery, Teikyo University School of Medicine, Tokyo 173-8605, Japan. Endocrine Journal 2004.

7. Rebecca Sippel, Mutushamy Kunnymalaiyaan, Herbert Chen, Current Manangement of Medullar Thyroid Cancer, Departament of Surgery, Seccion of Endocryne Surgery, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, USA. The Oncologist 2008.
8. M. Carreno, J. Girves, R, Malluguiza, S. Serrano, J. Tudela, R, Alfayate. Utilidad del protoncogén RET en el diagnostico del carcinoma medullar de tiroides de tipo hereditario, correlacion con los hallazgos quirúrgicos, Servicio de otorrinolaringología, Hospital general de Elda, Servicio de anatomía patológica Hospital de la Santa Creu I Sant Pau, Servicio de análisis clínico, Hospital General de Alicante. España 2001.
9. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, V,I,2008.
10. M.S. Cohen y J.F. Moley Surgical Treatment of Medullary Thyroid Carcinoma, From the section of endocrine and Oncologic Surgery, Whashington University School, of Medicine, St Louis, MO, US. Journal of internal medicine 2003.
11. Marcia K. Punales, Andreia P. Rocha, Jorje Luiz Grozz, Ana Luiza Maia. Carcinoma Medular de Tireoide, Aspectos Moleculares, Clinico- Oncologico e Terapeuticos, Servicio de Endocrinologia, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidad Federal Do Rio Grande do Sul Porto Alegre, R,S.
12. Registro de tumores Solca-Cuenca, Quinto informe, incidencia del cáncer en el canton Cuenca 1996-2004, Diciembre del 2007.
13. Robert D. Utiger, M.D. The Multiplicity of Thyroid nodules and carcinomas N England J. M. Massachusetts Medical Society 352,23 June 9 2005.

14. Yasuhiro Ito, Akira Miyauchi- Tomonori, Yabuta, Mitsuhiro Fukushima, Hiroyuki Inoue- Chisato Tomoda- Takashi Uruno-Minoru Kihara- Takuya Higashiyama- Yuuki Takamura, Alternative Surgical Strategies and Favorable Outcomes in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma in Japan: Experience of a Single Institution. *World J. Surg* (2009) 33:58-66.
15. Kumar-Cotran-Robbins, *Patología Humana*, séptima edición, 2004.
16. Beauchamp-Evers-Mattox, *Sabiston Tratado de Cirugía, fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna*, 17ava edición, 2007.
17. Demet Etit, MD, William C. Faquin MD, PhD, Randall Gaz, MD, Gregory Randolph MD, Ronald A., DeLellis MD, Histopathology and clinical and Feature of Medullary Microcarcinoma and C cells Hiperplasia in Prophylactic Thyroidectomies for Medullary Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*- Vol132, November 2008.
18. Camilo Jiménez, Enrique Cadena, Juan de Francisco, Gloria Garavito, Gonzalo Guevara, Neoplasia endocrina múltiple tipo 2, A model for cancer prevention, Grupo de endocrinología, Instituto Nacional de cancerología Bogotá Colombia, grupo de cirugía de cabeza y cuello, grupo de genética. *Revista colombiana de cancerología* 2005 9(2) 31-37.
19. Antonio Rafecas, Yolanda Ribas, Carlos Villabona, Marina Villadrich, Juan Figueras, Juan Fabregat, Utilidad del estudio genético en el diagnóstico del carcinoma medular de tiroides, Servicio de cirugía general y digestiva y endocrinología Hospital príncipes de España, Universidad de Barcelona, *Medicina Clínica de Barcelona* 1998, 111, 619-622.
20. Astrid Salcedo-Gomez, Baldomero Gonzalez-Virla, Cesar Lopez Tarabay, Carcinoma Medular de Tiroides, Departamento de medicina interna, Hospital general de Mexico, D.F., Departamento de endocrinología CMN Siglo XXI, Instituto mexicano del Seguro Social, *Vox Medica* Numero 1 2007 volumen 143.