

# CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES FAMILIAR: REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

FAMILIAL MEDULLARY THYROID CARCINOMA: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW.

Claudia Barletta-Carrillo<sup>1,2,7</sup>, Julio A. Poterico<sup>1,3</sup>, Carlos Barrionuevo-Cornejo<sup>1</sup>, Sandro Casavilca<sup>1,4</sup>, Alcides Pinedo-Cárdenas<sup>5</sup>, Isela Quispe-Santibañez<sup>5</sup>, María del Carmen Castro-Mujica<sup>6</sup>.

1 Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima-Perú

2 Laboratorio de Genética Humana - Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima-Perú

3 Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima-Perú

4 Facultad de Odontología, Universidad de Huánuco, Perú

5 Hospital Santa Rosa, Lima-Perú

6 Facultad de Medicina Humana - Universidad Ricardo Palma, Lima-Perú

7 Email de contacto: [claudiabarletta@hotmail.com](mailto:claudiabarletta@hotmail.com)

## Conceptos clave

### A) Qué se sabe sobre el tema:

- El cáncer medular de tiroides familiar (CMTF) es un desorden genético hereditario producido por mutaciones activantes en el protooncogen *RET* a nivel de línea germinal, con un patrón de herencia autosómico dominante.
- Mutaciones en codones específicos de *RET* están fuertemente asociadas con las manifestaciones clínicas, edad de presentación y agresividad del CMT; y por tanto la identificación y categorización de las variantes patogénicas son de gran importancia en el manejo clínico de estos pacientes y de sus familiares en riesgo.

### B) Qué aporta este trabajo:

- Este es el primer reporte de caso en Perú de una familia con CMTF con variante patogénica identificada en el gen *RET* en la que además se consigue identificar dos pacientes asintomáticos de edad pediátrica portadores de la variante, para los cuales existe recomendaciones de cirugías profilácticas; sin embargo, dado lo reciente que se realiza el estudio molecular en nuestro país, consideramos que el abordaje quirúrgico de reducción de riesgo en pacientes pediátricos podría constituir un reto para los cirujanos peruanos.
- El artículo además resalta la importancia del trabajo multidisciplinario en este tipo de casos que abarca desde la categorización de la familia como una familia de alto riesgo para un síndrome de cáncer hereditario en la consulta de genética, la identificación de la variante patogénica familiar en el laboratorio, la asesoría genética post-test y la revisión de las recomendaciones de tiempo de cirugías dadas en las guías clínicas de manejo de CMT de acuerdo a la categorización de la variante patogénica para una intervención apropiada por parte de los cirujanos especialistas.

## Resumen:

El cáncer medular de tiroides (CMT) es un tumor maligno de las células C parafoliculares secretoras de calcitonina. Se estima que el 25% de los casos de CMT se asocian a variantes patogénicas a nivel de línea germinal en el protooncogen *RET* (locus 10q11.2), que son las causantes del desarrollo de Carcinoma Medular de Tiroides Familiar (CMTF) o de la Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (NEM2); condiciones genéticas con patrón de herencia autosómico dominante. Presentamos el primer reporte de una familia peruana con CMTF y con variante patogénica identificada a nivel de línea germinal en el gen *RET*, mediante secuenciamiento Sanger. Este manuscrito también muestra una revisión de la literatura de este síndrome hereditario oncológico, donde se resalta su importancia en la prevención primaria y potencial efecto en la salud pública en casos de portadores de variantes patogénicas germinales aparentemente sanos.

*Palabras clave:* proteínas proto-oncogénicas *c-ret*; análisis de secuencia de ADN; neoplasias de la tiroides; neoplasia endocrina múltiple.

## Abstract:

Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a malignant tumour of the calcitonin-secreting parafollicular C cells of the thyroid gland. Up to 25% of MTC are associated to pathogenic germinal variants on the proto-oncogene *RET* (locus 10q11.2), which cause Familial Medullary Thyroid Carcinoma (FMTC) or Multiple Endocrine Neoplasia type 2 (MEN2); genetic conditions inherited with autosomal dominant pattern. We present the first report of a Peruvian family with FMTC and a germinal pathogenic variant on *RET* proto-oncogene, identified with Sanger sequencing. This manuscript also shows a literature review of this hereditary cancer syndrome, where we highlight the relevance of primary prevention and the potential effect on public health in healthy carriers of germinal pathogenic variants.

*Keywords:* proto-oncogene proteins *c-ret*; sequence analysis, DNA; thyroid neoplasms; multiple endocrine neoplasia.

Recibido: 2018-08-18

Aceptado: 2018-09-12

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v75.n4.20947>

© Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba



## Introducción

El cáncer medular de tiroides (CMT) es un tumor maligno raro de las células C parafoliculares secretoras de calcitonina, representa del 5-10% de todos los tipos de cáncer de tiroides (CT) y es responsable de ~ 13.4% de muertes asociadas a CT<sup>(1,2)</sup>. Alrededor del 75% de los CMT son de tipo esporádico y unilateral, mientras que los CMT multifocales bilaterales se asocian a condiciones genéticas que dependiendo de la presentación o no de otras manifestaciones extratiroides suelen clasificarse como neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM2) o carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF)<sup>(3,4)</sup>.

El CMTF presenta un patrón de herencia autosómico dominante (OMIM #155240), una penetrancia del 80% a los 70 años de edad y en la mayoría de casos, al igual que las NEM2, es producido debido a mutaciones germinales de tipo *missense* en el gen *REarranged during Transfection (RET)* (locus 10q11.2)<sup>(3,5)</sup>. El gen *RET* está conformado por 21 exones, codifica para un receptor tirosina quinasa transmembrana (RET) que es expresado principalmente en células precursoras de la cresta neural y del tracto urogenital<sup>(3,6)</sup>. Los pacientes que portan mutaciones germinales en este gen, tienen una probabilidad del 50% de heredar la mutación a su descendencia<sup>(3,5)</sup>. Sólo el 4-10% de casos índices con CMTF se deberían a mutaciones “de novo” o casos aislados en la familia, mientras que el 90-96% de los casos habrían heredado la mutación de uno de sus padres<sup>(7)</sup>.

El CMTF corresponde al 15% de los casos de CMT hereditario<sup>(8)</sup>, se caracteriza por la transmisión multigeneracional de CMT no asociada a otra neoplasia endocrina, edad de presentación más tardía (no aparece hasta la segunda a tercera década de vida) y de curso clínico más benigno que las NEM2A y NEM2B<sup>(4)</sup>. El diagnóstico de CMTF debe ser sospechado en familias con más de 10 miembros afectados con CMT y donde exista un seguimiento clínico exhaustivo que descarte la existencia de otros tumores característicos de NEM2, principalmente en mayores de 50 años<sup>(9)</sup>. Sin embargo, en familias de tamaño pequeño o con una sola generación de afectados en las que no sea posible completar dichos criterios, el diagnóstico de CMTF se establece por la presencia de CMT en 4 miembros de la familia sin otra manifestación clínica de NEM2A, como hiperparatiroidismo o feocromocitomas<sup>(10)</sup>.

El manejo de estos casos debe ser multidisciplinario, acompañado de una asesoría genética adecuada, reforzando la importancia del seguimiento del paciente y sus familiares, incluyendo el estudio genético de *RET* para la identificación de portadores asintomáticos en riesgo, exámenes físicos periódicos, estudios de imágenes anuales, dosaje de calcitonina sérica y tiroidectomía profiláctica de acuerdo a las guías clínicas de manejo<sup>(4,9,11,12)</sup>.

Presentamos el caso de una mujer con CMT y antecedentes familiares de CMT, a la cual se le confirmó el diagnóstico clínico de CMTF mediante el estudio genético de *RET*.

## Caso

Paciente mujer de 24 años de edad, natural de Jaén-Cajamarca y procedente de Lima, de profesión técnica en administración, referida al consultorio de Genética por antecedentes familiares paternos de CMT y por presentar tumoración cervical, además de periodos de rubicundez facial, de presentación y remisión espontánea. Niega antecedentes patológicos o quirúrgicos previos.

Al examen físico se evidenció en ambos lóbulos la presencia de un nódulo duro, de 2.5 cm en el lado derecho y de 1.5 cm en el izquierdo, no palpándose adenopatías cervicales. Al examen ecográfico de tiroides, se observó en ambos lóbulos un nódulo sólido, hipoeocogénico, con microcalcificaciones en su interior y vascularización al estudio Doppler, de 0.8 X 0.6 cm en el tercio inferior del lóbulo derecho y de 1.0 x 0.7 cm en el tercio medio del lóbulo izquierdo, ambos de alta sospecha de malignidad. El dosaje de calcitonina detectó niveles elevados en plasma: 1,605 pg/mL (VN: 0-18.3 pg/mL), estableciéndose la posibilidad diagnóstica de CMT.

En la consulta de genética médica, se tomó información de los antecedentes personales y familiares de cáncer y se elaboró el árbol genealógico (Figura 1A), en este se evidenció agregación familiar de CMT y también de hemofilia. La paciente pertenece a la cuarta generación de familiares afectados por CT, por lo que se sospechó en un síndrome oncológico hereditario asociado al protooncogen *RET*: CMTF.

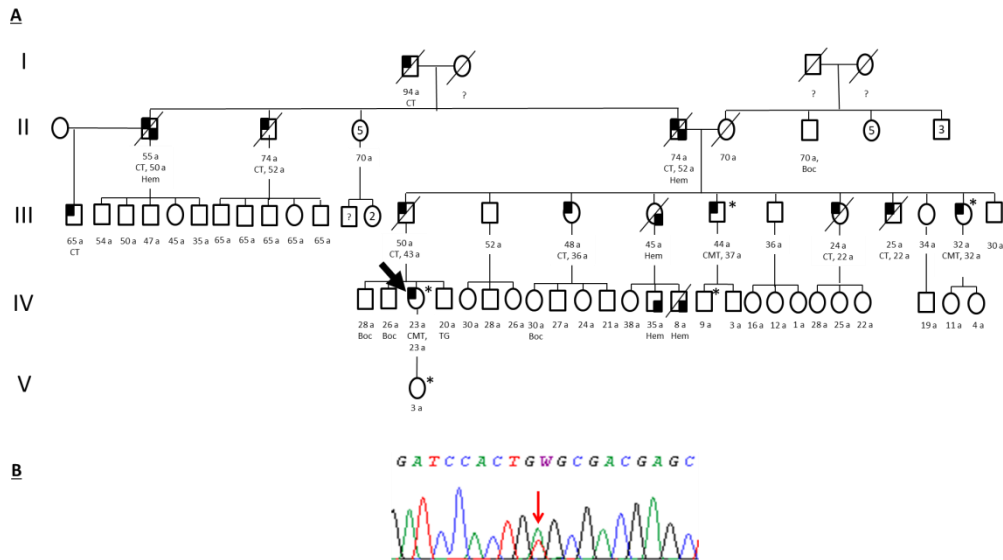


Figura 1. Historia de CMT en la familia evaluada y variante patogénica germinal identificada. 1A. En el heredograma, el caso índice es señalado con una flecha (IV-3), podemos evidenciar que la paciente pertenece a la cuarta generación de familiares afectados por CT, tiene dos hermanos varones con bocio, padre diagnosticado de CT y fallecido a los 50 años, y cinco tíos paternos diagnosticados con CMT o CT, tres de ellos ya fallecidos. Abuelo paterno con CT con dos hermanos con el mismo diagnóstico y bisabuelo paterno con CT. El estatus de portador de la variante patogénica familiar a nivel de línea germinal (*RET* c.1888T>A; p.Cys630Ser) se encuentra representado en el heredograma con un (\*), entre ellos podemos observar dos portadores asintomáticos en edad pediátrica (IV-15 y V-1). CT: cáncer de tiroides, CMT: cáncer medular de tiroides. 1B. En el electroferograma obtenido por secuenciación Sanger, observamos la presencia de la variante patogénica familiar (*RET* c.1888T>A; p.Cys630Ser) en el exón 11 del gen *RET* y en estado de heterocigosis.

La paciente fue sometida a una tiroidectomía total y disección pre y para-traqueal con preservación de nervios laríngeos recurrentes y paratiroides. El estudio microscópico evidenció que el tumor comprometía ambos lóbulos, de tipo carcinoma medular, sin necrosis tumoral, con focos multicéntricos macroscópicos, con invasión capsular focal y sin evidencia de extensión extratiroidea. La inmunohistoquímica mostró positividad para los marcadores calcitonina, sinaptofisina, CEA y TTF-1 (Figura 2). Como tratamiento de reemplazo hormonal se le indicó levotiroxina de por vida a una dosis de 125 µg al día; y además recibe diariamente citrato de calcio y vitamina D3 a una dosis de 4,500 mg y 1200 mg, respectivamente.

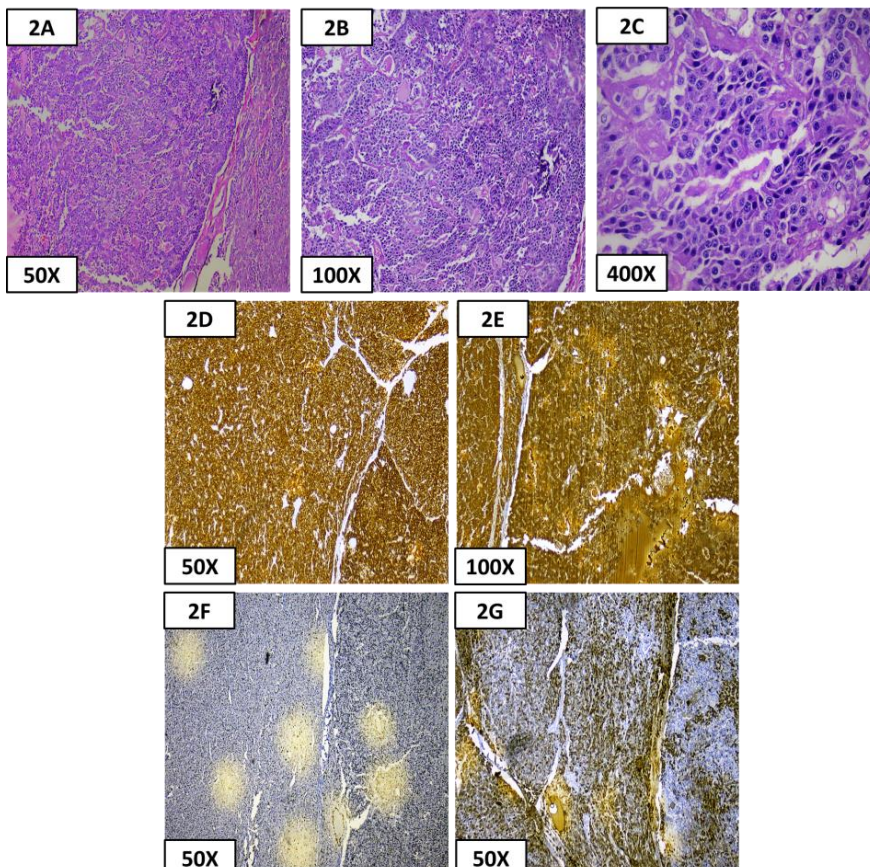


Figura 2. En la tinción con hematoxilina y eosina (H&E) se puede apreciar: Neoplasia epitelial que se dispone formando mantos de células de aspecto monótono que infiltran el parénquima tiroideo con áreas de patrón sólido (2A), un patrón sólido con áreas de aspecto trabecular y material acidófilo amorfo consistente con amiloide (2B), y que el tumor está compuesto por células poligonales de núcleos ovalados y cromatina finamente granular (2C). Las tinciones de inmunohistoquímica específicas demuestran expresión difusa e intensa de sinaptofisina compatible con naturaleza endocrina del tumor (2D), con expresión intensa de calcitonina, consistente con carcinoma medular de tiroides (2E), inmunotinción positiva en patrón nuclear para TTF1 (2F); y ausencia de expresión de tiroglobulina en células tumorales, siendo expresada en células de parénquima tiroideo atrapadas por el tumor (2G).

Dado los antecedentes familiares de la paciente y ante la sospecha de CMTF se realizó el análisis genético de *RET* para evaluar la presencia de variantes patogénicas en regiones codificantes de interés (exones 10, 11, 13, 14, 15 y 16). La prueba se realizó a partir de un extracto de DNA aislado de muestra de sangre periférica, amplificación por PCR<sup>(13)</sup> y secuenciamiento bidireccional Sanger. El estudio genético demostró la presencia de la variante c.1888T>A (p.Cys630Ser) localizada en el exón 11 del gen *RET* (Figura 1B). La sustitución Cys630Ser es clasificada como una variante de significado incierto (VUS) en las bases de datos clínicas ClinVar y Arup. Sin embargo, de acuerdo con las guías clínicas internacionales (Ver Tabla 1.)<sup>(4,11,12)</sup> esta alteración es clasificada como una variante de alto riesgo para desarrollo de CMT, siendo este hallazgo consistente con el diagnóstico de CMTF.

**Tabla 1.** Guías Clínicas y recomendaciones sobre el tiempo apropiado de la tiroidectomía profiláctica en CMT hereditario de acuerdo a categorías de riesgo.

Guía Clínica	NIVELES DE RIESGO EN CMT HEREDITARIO		
<b>Documento Consenso: 7mo Workshop Internacional sobre Neoplasia Endocrina Múltiple (9)</b>	<b>3 (el riesgo más alto)</b>	<b>2 (riesgo alto)</b>	<b>1 (riesgo menos alto)</b>
	Tiroidectomía dentro de los primeros meses, preferiblemente dentro del primer mes de vida en pacientes con NEM2B y/o mutaciones en <i>RET</i> en codones 883, 918 ó 922.	Tiroidectomía antes de los 5 años de edad en pacientes con mutaciones en <i>RET</i> en codones 611, 618, 620 ó 634.	Tiroidectomía entre 5-10 años de edad o como indique el test de calcitonina en pacientes con mutaciones en <i>RET</i> en codones 609, 768, 790, 791, 804 ó 891.
<b>Asociación Americana de Tiroides (4)</b>	<b>D (el riesgo más alto)</b>	<b>C (riesgo muy alto)</b>	
	Tiroidectomía en el primer año de vida de pacientes con mutaciones en <i>RET</i> en codones M918T, A883F, y mutaciones heterocigotas compuestas en <i>RET</i> V804M+E805K, V804M+Y806C, y V804M+S904C.	Tiroidectomía antes de los 5 años de edad en pacientes con mutaciones <i>RET</i> en codón C634F/G/R/S/W/Y.	
<b>Sociedad Norteamericana de Tumores Neuroendocrinos (11)</b>	<b>B (riesgo alto)</b>	<b>A (riesgo menos alto)</b>	
	La tiroidectomía podría ser retrasada más allá de los 5 años en caso de una calcitonina sérica anual normal- basal y estimulada-, ultrasonido de cuello anual normal, y una historia familiar de CMT menos agresivo, y preferencia familiar. Esto aplica a pacientes portadores de mutaciones en <i>RET</i> en codones: C609F/R/G/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/duplicación 9pb, 634/duplicación 12pb, y la doble mutación V804+V7881.	La tiroidectomía podría ser retrasada más allá de los 5 años en caso de una calcitonina sérica anual normal- basal y estimulada-, ultrasonido de cuello anual normal, y una historia familiar de CMT menos agresivo, y preferencia familiar. Esto aplica a pacientes portadores de mutaciones en <i>RET</i> en codones: G321R, C515S, G533C, R600Q, K603Q, Y606C, S649L, K666E, E768D, N777S, L790F, Y791F, V804L, V804M, E819K, R833C, R844Q, R886W, S891A, y R912P, y 531/duplicación 9pb, y la duplicación 532.	
<b>National Cancer Centers Network (NCCN) (12)</b>	<b>3 (el riesgo más alto)</b>	<b>2 (riesgo muy alto)</b>	<b>1 (riesgo alto)</b>
	Tiroidectomía preferiblemente en los primeros meses de vida en pacientes con mutaciones en <i>RET</i> en codones 883, 918 ó 922.	Tiroidectomía a los 5 años en pacientes con mutaciones en <i>RET</i> en codones 611, 618, 620, 634.	Tiroidectomía a los 5 ó 10 años de edad en pacientes con mutaciones en <i>RET</i> en codones 609, 630, 768, 790, 791, 804, 891.
	Tiroidectomía en el primer año de vida o por el tiempo del diagnóstico en pacientes con NEM2B, o mutaciones en <i>RET</i> en codones 918 ó 883, o heterocigotos compuestos con mutaciones en <i>RET</i> V804M+E805K, V804M+Y806C ó V804M+S904C.	Tiroidectomía a los 5 años de edad en pacientes con NEM2A o CMTF y mutaciones en <i>RET</i> en codones 609, 611, 618, 620, 630, 634.	Se recomienda test de calcitonina basal y ultrasonido anuales, la tiroidectomía total y disección del nodo central podría ser diferidas si estos tests son normales, no hay historia familiar de CMT agresivo, y la familia está de acuerdo. Pacientes con mutaciones en <i>RET</i> en codones 768, 790, 791, 804 y 891.

Abreviaturas: CMT: cáncer medular de tiroides; NEM2B: neoplasia endocrina múltiple tipo 2B; NEM2A: neoplasia endocrina múltiple tipo 2A; CMTF: cáncer medular de tiroides familiar. Tabla adaptada de (8).

Como parte del seguimiento la paciente se realiza análisis periódicos de calcitonina, parathormona, TSH, T4 y calcio ionizado, los cuales hasta la fecha se encuentran dentro de los valores referenciales. Al tratarse de una familia de alto riesgo, durante la asesoría genética post test, se sugirió la búsqueda de la variante patogénica en familiares en riesgo de acuerdo al heredograma. Si bien, no se consiguió realizar el

estudio genético en todos ellos, se confirmó la presencia de la mutación familiar en dos tíos paternos con CMT (individuos III-19 y III-24) y se determinó el estatus de portador de la variante patogénica en dos familiares asintomáticos de 9 y 3 años (individuos IV-15 y V-1, respectivamente) (Figura 1A).

## Discusión

El CMT hereditario se presenta con una prevalencia de 2.5 por 100,000 (uno en 30,000) en la población general<sup>(14)</sup>. Existe controversia acerca de si el CMTF debe considerarse como una variante fenotípica de NEM2A con una penetrancia muy baja para feocromocitomas e hiperparatiroidismo o si es una entidad clínica distinta, por lo que la clasificación de estos desórdenes ha sido un reto<sup>(4)</sup>.

Las mutaciones características de CMTF se presentan principalmente en los exones 10 (codones 618 y 620) y 11 (codones 630, 631 y 634) del gen *RET* y afectan especialmente al dominio extracelular rico en cisteínas, y están menos asociadas con el dominio tirosina quinasa. Por otra parte, alteraciones genéticas puntuales en residuos no-cisteínicos también han sido reportadas en los exones 8, 13, 14, 15 y 16; por lo que las variantes patogénicas asociadas a CMTF son de más amplia distribución que las causantes de las NEM2<sup>(7,15)</sup> (Tabla 2).

**Tabla 2.** Correlación genotipo-fenotipo en CMT hereditario

Exón	Codones alterados	Fenotipo			Dominio de proteína Ret
		CMTF	NEM2A	NEM2B	
5	R321G	x			Caderina
8	G533C	x			Caderina
	R600Q	x			
	K603E	x			
	Y606C	x			
10	C609R/G/S/Y	x	x		Rico en Cisteína
	C611R/G/F/S/W/Y	x	x		
	C618R/G/F/S/Y	x	x		
	C620R/G/F/S/W/Y	x	x		
	<b>C630S*</b> /F/R/Y	x	x		
11	C634R/G/F/S/W/Y	x	x		Rico en Cisteína
	S649L	x			
	K666E		x		
	E768D	x	x		
	N777S	x			
13	V778I	x			Tirosina quinasa 1
	Q781R	x			
	L790F	x	x		
	Y791F	x	x		
14	V804L/M	x	x		Tirosina quinasa 1
	I852M	x			
15	A883F			x	Tirosina quinasa 2
	S891A	x	x		
16	R912P	x			Tirosina quinasa 2
	M918T			x	

Abreviaturas: CMTF: cáncer medular de tiroides familiar; NEM2A: neoplasia endocrina múltiple tipo 2A; NEM2B: neoplasia endocrina múltiple tipo 2B, C630S\* hace referencia a la variante patogénica detectada en familia evaluada. Tabla adaptada de (6).

La alta penetrancia de CMT en portadores de variantes patogénicas en *RET* a nivel germinal, hacen necesario un diagnóstico precoz de estos portadores; para así tomar medidas preventivas y terapéuticas costo-efectivas. Por tanto, la identificación de mutaciones responsables del desarrollo de CMT en familias de alto riesgo como la que presentamos en este reporte nos brinda la oportunidad de identificar individuos



asintomáticos portadores de la variante patogénica familiar y facilitar el manejo de la enfermedad en ellos. La tiroidectomía profiláctica total puede reducir de la morbilidad y mortalidad en estos pacientes<sup>(14)</sup>.

La variante patogénica Cys630Ser detectada en esta familia, ha sido reportada en algunas guías clínicas de manejo y tratamiento de CMT hereditario (Tabla 1). De acuerdo con la clasificación de la Asociación Americana de Tiroides<sup>(4)</sup>, corresponde a una variante de clase B, con recomendación de cirugía de reducción de riesgo antes de los 5 años de edad. Igual recomendación de tiempo de cirugía se da en la guía de la *National Cancer Centers Network (NCCN)* en la que las alteraciones en el codón 630 son clasificadas como variantes de riesgo intermedio<sup>(12)</sup>. Por otra parte, en la guía de la Sociedad Norteamericana de Tumores Neuroendocrinos, la variante Cys630Ser es clasificada de nivel de riesgo 1 con recomendación de tiroidectomía profiláctica entre los 5-10 años de edad<sup>(11)</sup>.

Este es el primer reporte de caso en Perú de una familia con CMTF con variante patogénica identificada en el protooncogen *RET* en la que además se identificaron dos pacientes asintomáticos de edad pediátrica portadores de la variante, y en los cuales de acuerdo a las guías clínicas de manejo y de estratificación de riesgo de pacientes con CMT existe recomendación de tiroidectomía profiláctica entre los 5 a 10 años de edad<sup>(4,9,11,12)</sup>. En nuestro país, la implementación del estudio molecular del gen *RET* para confirmación de síndrome de predisposición genética al CMT hereditario es reciente. Por lo tanto, el abordaje quirúrgico de reducción de riesgo en pacientes pediátricos podría constituir un reto para los cirujanos peruanos, motivo por el que resaltamos la importancia del manejo multidisciplinario en este tipo de casos y una adecuada asesoría genética.

**Contribuciones de autoría:** CBC, JAP, CBC, SC, APC, IQS y MCM participaron en la concepción del artículo, la recolección de datos, redacción y aprobación de la versión final del artículo. MCM, CBC y JAP realizaron revisión bibliográfica.

**Fuentes de financiamiento:** autofinanciado.

**Conflicto de interés:** los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

**Limitaciones de responsabilidad**

Los autores de este trabajo eximimos de cualquier responsabilidad a las instituciones presentadas en nuestra filiación; además declaramos también que de acuerdo con las normas de publicación de nuestra institución no se requiere de aprobación de comité científico para reporte de casos clínicos más si del consentimiento informado del paciente.

## Bibliografía

1. Leboulleux S, Baudin E, Travagli J-P, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. septiembre de 2004;61(3):299-310.
2. Xu L, Wang W-B, Zhao Y-P, Zhang T-P, Liao Q, Chen G, et al. Medullary thyroid carcinoma with nodular goiter carries an excellent prognosis. *J Surg Oncol*. 1 de agosto de 2012;106(2):169-73.
3. OMIM [Internet]. Disponible en: <http://www.omim.org/entry/120435?search=lynch%20syndrome&highlight=syndromic%20lynch%20syndrome>
4. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. junio de 2009;19(6):565-612.
5. Raue F, Rondot S, Schulze E, Szpak-Ulczo S, Jarzab B, Frank-Raue K. Clinical utility gene card for: multiple endocrine neoplasia type 2. *Eur J Hum Genet EJHG*. enero de 2012;20(1).
6. de Groot JWB, Links TP, Plukker JTM, Lips CJM, Hofstra RMW. RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. *Endocr Rev*. agosto de 2006;27(5):535-60.
7. Schuffenecker I, Ginet N, Goldgar D, Eng C, Chambe B, Boneu A, et al. Prevalence and parental origin of de novo RET mutations in multiple endocrine neoplasia type 2A and familial medullary thyroid carcinoma. *Le Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine. Am J Hum Genet*. enero de 1997;60(1):233-7.
8. Wells SA, Pacini F, Robinson BG, Santoro M. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. agosto de 2013;98(8):3149-64.
9. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. diciembre de 2001;86(12):5658-71.
10. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. *International RET mutation consortium analysis. JAMA*. 20 de noviembre de 1996;276(19):1575-9.
11. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas*. agosto de 2010;39(6):775-83.
12. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, Daniels GH, Dilawari RA, Doherty GM, et al. Medullary carcinoma. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. mayo de 2010;8(5):512-30.

13. Alvandi E, Akrami SM, Chiani M, Hedayati M, Nayer BN, Tehrani MRM, et al. Molecular analysis of the RET proto-oncogene key exons in patients with medullary thyroid carcinoma: a comprehensive study of the Iranian population. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* abril de 2011;21(4):373-82.
14. Brauckhoff M, Machens A, Hess S, Lorenz K, Gimm O, Brauckhoff K, et al. Premonitory symptoms preceding metastatic medullary thyroid cancer in MEN 2B: An exploratory analysis. *Surgery.* diciembre de 2008;144(6):1044-1050; discussion 1050-1053.
15. Jindrichová S, Vcelák J, Vlcek P, Neradilová M, Nemeč J, Bendlová B. Screening of six risk exons of the RET proto-oncogene in families with medullary thyroid carcinoma in the Czech Republic. *J Endocrinol.* noviembre de 2004;183(2):257-65.