DOI 10.29184/1980-7813.rcfmc.440.vol.15.n3.2020

CARCINOMA MEDULAR DA TIREOIDE EXPRESSADO POR RARA MUTAÇÃO DO PROTO-ONCOGENE RET

MEDULAR THYROID CARCINOMA EXPRESSED BY RARE MUTATION OF RET PROTO-ONCOGENE

Marina Araujo Zulchner¹, Thaís Baptista Teixeira¹, Isabella Martins Silva¹, Ana Letícia Fernandes Coelho de Oliveira¹, Ianne Montes Duarte¹, Eduardo Flores².

- ¹ Acadêmicas da Faculdade de Medicina de Campos
- ² Médico Endocrinologista; Professor do Componente Curricular de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Campos;

Instituição Vinculada: Faculdade de Medicina de Campos, Avenida Alberto Torres, 217, Centro, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil. Telefone: (22) 998145528. Email: marinazulchner@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: O carcinoma medular de tireoide (CMT) é uma neoplasia das células C parafoliculares. A forma esporádica está presente na maioria dos pacientes, os quais manifestam mutações somáticas no proto-oncogene RET. Os demais pacientes podem apresentar mutação germinativa neste mesmo gene, resultando em 3 tipos: carcinoma medular de tireoide familiar (CMTF), neoplasia endócrina múltipla (NEM), subdividindo-se em subtipos 2A e 2B. O diagnóstico se dá por Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) e histopatológico. OBJETIVOS: Relatar o caso de CMT com rara mutação no gene RET e atípica evolução clínica. RELATO DE CASO: mulher, 71 anos, procura atendimento em 2001 queixando-se de mal estar ao deglutir, dor à compressão do pescoço e constipação intestinal. Apresenta ao exame físico nódulo tireoidiano palpável, doloroso, em lobo esquerdo. Mãe falecida por tumor tireoidiano sem investigação. Foi realizada ultrassonografia, evidenciado imagem sólida de 2,1cm. Submetida à PAAF, negativa para malignidade. Indicada cervicotomia exploradora para elucidar diagnóstico, realizada tireoidectomia total e esvaziamento linfático da cadeia central e anatomopatológico constatou CMT. Rastreamento negativo para patologias associadas a NEM 2A e 2B. Realizado teste genético positivo para mutação no gene RET. Em 2010, apresenta altos níveis de calcitonina, sendo indicada reexploração cervical, constatando sítios linfonodais de CMT após exérese dos mesmos. Atualmente segue em acompanhamento, clinicamente bem. CONCLUSÃO: Por se tratar de uma patologia rara, com prognóstico reservado, faz-se necessário a investigação minunciosa

ABSTRACT

INTRODUCTION: Medullary thyroid carcinoma (CMT) is a neoplasia of parafolicular cells. The sporadic form is present in most patients, who manifest somatic mutations in the RET proto-oncogene. The remaining patients may have a germline mutation in this same gene, resulting in 3 types: familial medullary thyroid carcinoma, multiple endocrine neoplasia (MEN), subdivided into subtypes 2A and 2B. The diagnosis is made by Fine Needle Aspiration Puncture and histopathological. OBJECTIVES: To report the case of CMT with a rare mutation in the RET gene and atypical clinical evolution. CASE REPORT: a 71-year-old woman seeks care in 2001, complaining of malaise when swallowing, pain in the neck compression and intestinal constipation. Physical examination shows a palpable, painful thyroid nodule in the left lobe. Mother who died of thyroid tumor without investigation. Ultrasonography was performed, showing a solid 2.1 cm image. Submitted to PAAF, negative for malignancy. CMT was indicated for exploratory cervicotomy to elucidate diagnosis, complete thyroidectomy and lymphatic emptying of the central chain. Negative screening for pathologies associated with MEN 2A and 2B. A positive genetic test was performed for mutation in the RET gene. In 2010, it presents high levels of calcitonin, and cervical reexploration is indicated, showing lymph node sites of CMT after their excision. Currently being followed up, clinically well. CONCLUSION: As it is a rare pathology, with a reserved prognosis, it is necessary to thoroughly investigate the mutation in the RET protoncogene in the suspicion of CMT, even if there are no other manifestations that may include the patient in the de mutação no protoncogene RET na suspeita de CMT, mesmo que não existam outras manifestações que possam incluir o paciente no diagnóstico de NEM.

Palavras-chave: Tireoide; Carcinoma Medular da Tireoide; Mutação Genética; RET.

INTRODUÇÃO

Dentre as neoplasias endócrinas malignas, a mais comum é o câncer de tireoide, apesar de, ainda assim, ser considerado um tumor raro^{1,2}. Dos carcinomas tireoideanos, o carcinoma medular de tireoide (CMT) é um tumor maligno raro das células C parafoliculares que expressa de 3 a 10% de todos os tumores tireoidianos e pode ser letal^{1,2,3,4}. Ocorre de forma esporádica (mais frequente) ou hereditária 5,6. Nos tumores esporádicos, sabe-se que estão presentes mutações somáticas do oncogene RET em até 64% dos casos⁷,8. As formas hereditárias da doença são causadas por mutações na linha germinativa no oncogene RET, resultando em três tipos distintos: Carcinoma Medular de Tireoide Familiar (CMTF), Neoplasia Endócrina Múltipla (NEM) 2A e NEM 2B8. Das formas hereditárias, a NEM 2A é a mais comum. O CMTF é caracterizado pela ocorrência de CMT isolado, sem qualquer outra manifestação de NEM, em 4 ou mais indivíduos da mesma família^{2,3,9,10}. As mutações no proto-oncogene RET são transmitidas como traço autossômico dominante com graus variáveis de fenótipos 11,12. Apresenta 21 éxons e codifica um receptor tirosina-quinase nas células provenientes da crista neural, sendo elas: as células C da tireoide, a medula adrenal e as paratireoides 4.

As mutações acometem principalmente os éxons 10, 11 e 16 e menos comumente os éxons 5, 8, 13, 14 e 15⁴. Pacientes com a NEM 2A costumam apresentar mutações do éxon¹⁰ (códons 609, 611, 618 e 620) ou do éxon 11 (códon 634). Nos pacientes com NEM2B, a maioria apresenta acometimento no códon 16 (M918T). Cerca de 90% das famílias com CMTF apresentam mutações no éxon 10 (códons 609, 611, 618, 620) e éxon 11 (códon 634) do RET. A alteração no códon 634 associa-se com a manifestação de feocromocitoma e hiperparatireoidismo⁸, ¹³, ¹⁴. Ao identificar a mutação no RET, deve-se proceder a avaliação genética em todos os familiares de primeiro grau, para o diagnostico e tratamento precoce 15. O CMT apresenta-se como nódulo tireoidiano único, podendo também aparecer como um bócio

diagnosis of MEN.

Keywords: Thyroid; Medullary Thyroid Carcinoma; Genetic Mutation; RET.

multinodular ou achado incidental¹⁶,¹⁷. De acordo com as dimensões da lesão, podem surgir sintomas relacionados à invasão local, como disfagia, estridor, rouquidão, dispneia; e/ou síndrome paraneoplásica, com rubor facial, diarreia, dor óssea, ou síndrome de Cushing 1,3,18, 19, 20 em uma pequena parcela dos pacientes ⁶, ¹⁰, ¹⁷. As manifestações apresentam grande variedade e dependem diretamente da mutação²¹, ²², não existindo manifestações específicas para diagnóstico de certeza¹⁷. Pod em existir associações com: (1) feocromocitoma, manifestando-se por hipertensão arterial, taquicardia, cefaleia e sudorese ¹⁷, ²³, ²⁴; (2) hiperparatireoidismo, cursando com aumento da calcitonina 17, 25; (3) líquen amiloide cutâneo interescapular; (4) ganglioneuromas ou fácies típicas; (5) história familiar de primeiro grau de portadores da neoplasia ou mutações no RET; (6) aparência marfanoide ou neuromas de mucosa⁶, ⁷,

Os métodos diagnósticos são: Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF), método capaz de diferenciar lesões benignas e malignas pela Classificação de Bethesda, além da análise histopatológica ²⁶, ²⁷. A ultrassonografia cervical é indicada a todos os pacientes e pode evidenciar achados suspeitos de malignidade do nódulo, auxiliar a PAAF guiada e detectar de metástases cervicais, auxiliando no planejamento terapêutico ¹⁷. O CMT secreta substâncias, como a calcitonina, antígeno carcinoembrionário (CEA), amiloide, somatostatina, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), peptídeo vasoativo intestinal (VIP) e serotonina²⁸. A calcitonina é o marcador mais importante, é utilizada no diagnóstico, definição cirúrgica, manejo pós-cirúrgico e no prognóstico (níveis séricos de calcitonina superiores a 400 pg/mL devem ser investigados para metástases a distância) ²⁹, ³⁰. A investigação de feocromocitoma é realizada pela dosagem de metanefrinas plasmáticas ou urinárias e a do hiperparatireoidismo, pela dosagem de cálcio sérico corrigido pela albumina ou cálcio iônico 31. O rastreamento genético de mutações do proto oncogene RET deve ser realizado em todos os casos de CMT, sendo fundamental para diagnóstico e tratamento³²,³³. O tratamento é fundamentado na abordagem cirúrgica⁶. A tireoidectomia total com linfadenectomia cervical dos compartimentos centrais (VI e VII) é o procedimento de escolha para CMT, sendo considerado o único verdadeiramente eficaz¹⁷. Deve-se levar em consideração o estadiamento do tumor e sua ressecção completa para definir o tratamento como curativo⁶,³⁴. A radioterapia e quimioterapia não apresentam resultados eficazes³⁴,³⁵.

RELATO DE CASO

A.A.J., 71 anos, irmã de caridade. Em 2001, apresentava queixas de mal-estar ao deglutir, dor à compressão do pescoço, constipação intestinal, eventuais soluços, parestesia nas mãos e dores nas pernas. Trazia uma cintilografia da tireoide do ano anterior com nódulo hipocaptante em lobo esquerdo (LE). Ao exame, nódulo tireoideano palpável doloroso em LE. História familiar de mãe falecida por tumor na tireoide, sem investigação histológica. A ultrassonagrafia da tireoide evidenciou presença de imagem hipoecogênica, sólida, medindo 2,1 cm em seu maior diâmetro em LE. T4 Livre, Hormônio Estimulante da Tireoide (TSH) e anticorpos tireoideanos normais. Foi submetida a PAAF, com citologia e CELL-BLOCK negativos para malignidade. Optou-se por cervicotomia exploradora para elucidação diagnóstica. A conduta foi a tireoidectomia total com esvaziamento linfático da cadeia central e o anatomopatológico revelou CMT de 2,5cm não capsulado, multicentricidade de focos de hiperplasia de células C, metástase para 2 linfonodos da cadeia cervical central e para 1 linfonodo justaglandular e hiperplasia glandular de paratireoide. No seguimento pós operatório imediato, os exames laboratoriais solicitados revelaram valores de calcitonina, catecolaminas e hormônio paratireoideano (PTH) normais. Foram realizados exames subsequentes para acompanhamento e rastreio de metástase e/ou associação do CMT com NEM, como prova cálcio/calcitonina, PTH, TSH/T4 livre, catecolaminas, ultrassonografia da região cervical, Scanning Longo com MIBG, PET-CT, tomografia computadorizada de abdome, todos inicialmente negativos. Em 2007, apresentou elevação da calcitonina plasmática. Manteve investigação clínica e realizou teste genético na UNICAMP e Escola

Paulista de Medicina para mutação no gene RET. Teste genético positivo para rara mutação no gene RET - CÓDON 634C-G (Cys→ A, Gly→Ser), 13 (769G→T, Leuc→Leu) e 15 (904C→,Ser→Ser). Foi encaminhada à cirurgia para reexploração cervical, quando, em 2010, apresentou calcitonina 2000pg/mL (VR: <5), sendo evidenciado foco do CMT em linfonodos cervicais excisionados. Apesar de transitória elevação de catecolaminas no seguimento clínico, a paciente não fechou critérios para NEM e segue em acompanhamento ambulatorial.

DISCUSSÃO

A a b o r d a g e m d o C M T i n c l u i fundamentalmente a pesquisa de mutações no proto-oncogene RET. Se a pesquisa da mutação for positiva ou se houver história familiar de NEM 2, deve-se realizar exames complementares para diagnóstico de outras condições associadas, como feocromocitoma e hiperparatireoidismo primário. No presente relato, a paciente apresentava história familiar positiva para tumor da tireoide, porém sem comprovação histológica ou citológica ³⁶.

No rastreio do hiperparatireoidismo primário, deve-se dosar o cálcio sérico e PTH. Para pesquisa por feocromocitoma quantifica-se as metanefrinas séricas. Os valores normais destas metanefrinas excluem a associação com feocromocitoma, porém valores aumentados podem ser falsos positivos. Nesta situação, deve-se dosar metanefrinas e as catecolaminas urinárias de 24h e solicitar exame de imagem para avaliação das suprarrenais. No caso apresentado neste artigo, os exames foram negativos para tais associações, apesar do aumento transitório das catecolaminas ³⁷.

A NEM 2B é composta por CMT, feocromocitoma, múltiplos neuromas mucosos e ganglioneuromas intestinais e, em geral, hábitos marfanoides e anormalidades ósseas. A NEM 2A é caracterizada pela associação de CMT, feocromocitoma, hiperparatireoidismo e aparência normal. Já o CMTF é caracterizado por mutações do RET em famílias com CMT sem feocromocitoma nem hiperparatireoidismo primário³⁸.

O caso relatado, além de ser infrequente, difere-se dos demais na literatura por apresentar raras mutações no proto-oncogene RET e por não apresentar associação com NEM. A mutação da paciente é CÓDON 634C-G (Cys→ A, Gly→Ser), 13 (769G→T, Leuc→Leu) e 15 (904C→,Ser→Ser).

A raridade da patologia em questão é observada no estudo de Martins, A. M. e Capela, J. (2017), artigo de revisão que avaliou a perspetiva do CMT após as guidelines de 2015 da American Thyroid Association. A tabela 1 evidencia as principais mutações e suas respectivas apresentações clínicas descritas por estes autores 39

Na tabela, observa-se que a maioria das mutações presentes na paciente, não se enquadram dentre as mais comuns desta patologia (CÓDON 769 e 904). Além disso, a mutação no CÓDON 634, está associada ao feocromocitoma em mais de 50% dos casos de acordo com a tabela, porém não foi uma apresentação clinica típica do caso relatado ³⁹.

Apesar desta patologia apresentar um prognóstico reservado e alta agressividade de acordo com o códon mutado, a paciente segue estável em acompanhamento ambulatorial até os dias atuais (ano 2020) ³⁹.

CONCLUSÃO

O relato mostra uma rara mutação no Proto-Oncogene RET, cuja apresentação clínica e evolução foram atípicas. Os testes moleculares determinam o manejo adequado da hereditariedade do tumor, uma vez que o

Tabela 1 – Associação entre as mutações mais comuns do RET e o risco de agressividade do CMT na NEM2A e NEM2B e entre estas mutações e a incidência de feocromocitoma.

Mutação do RET	Éxon	Risco de agressividade do CMT*	Incidência de feocromocitoma
G533C	8	MODERADO	+
C609F/G/R/S/Y	10	MODERADO	+/++
C611F/G/S/Y/W	10	MODERADO	+/++
C618F/R/S	10	MODERADO	+/++
C620F/R/S	10	MODERADO	+/++
C630R/Y	11	MODERADO	+/++
D631Y	11	MODERADO	+++
C634F/G/R/S/W/Y	11	ALTO	+++
K666E	11	MODERADO	+
E768D	13	MODERADO	-
L790F	13	MODERADO	+
V804L	14	MODERADO	+
V804M	14	MODERADO	+
A883F	15	ALTO	+++
S891A	15	MODERADO	+
R912P	16	MODERADO	-
M918T	16	MAIOR	+++

Incidência de feocromocitoma: + = ~10%; ++ = ~20-30%; +++ = ~50%.

Fonte adaptada de: Martins, A. M., Capela, J. (2017) 39.

diagnóstico precoce e o tratamento melhoram o prognóstico do paciente e dos portadores assintomáticos.

REFERÊNCIAS

- 1- Magalhães PKR, et al. Carcinoma medular de tireóide: da definição às bases moleculares. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2003;47:515-528.
- 2- Busnardo B, De Vido D. The epidemiology and etiology of differentiated thyroid carcinoma. Biomed Pharmacother 2000;54:322-6.
- 3- Raue F, Frank-Raue K, Grauer A. Multiple endocrine neoplasia type 2. Clinical features and screening. Endocrinol Metab Clin North Am 1994;3:37-56.
- 4- Costa MCM, et al. M918V RET mutation causes familial medullary thyroid carcinoma: study of 8 affected kindreds. Endocrine-Related Cancer. 2016;23:909–920.
- 5- Kloos RT, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid. 2009; 19:565-612.
- 6- Puñales MK, et al. Carcinoma medular de tireóide: aspectos moleculares, clínico-oncológicos e terapêuticos. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2004;48:137-146.
- 7- Eng C, 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 1996; 276:1575-1579.
- 8- Lindsey SC, et al. Extended RET Gene Analysis in Patients with Apparently Sporadic Medullary Thyroid Cancer: Clinical Benefits and Cost. Hormones and Cancer. 2012; 3:181-186.
- 9- Ball DW, Baylin SB, Bustros AC. Medullary thyroid carcinoma. In: Braverman LE, Utiger RD. Werner and Ingbars The thyroid. A fundamental and clinical text. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996. p.946-60.
- 10- Wells SA Jr, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2013;98:3149-64.
- 11- Bim LV, Navarro FCP, Valente FOF, et al. Retroposed copies of RET gene: a somatically acquired event in medullary

thyroid carcinoma. BMC Medical Genomics. 2019;12:104.

- 12-Rocha AP, Magalhães PKR, Maia AL, et al. Polimorfismos genéticos: implicações na patogênese do carcinoma medular de tireóide. Arg Bras Endocrinol Metab. 2007; 51:723-730.
- 13- Machens A, Lorenz K, Dralle H. Progression of medullary thyroid cancer in RET carriers of ATA class A and C mutations. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:E286-92.
- 14- Ceolin L, Siqueira DR, Romitti M, et al. Molecular basis of medullary thyroid carcinoma: the role of RET polymorphisms. Int J Mol Sci. 2012;13:221-39.
- 15- Bugalho MJ, Domingues R, Santos JR, et al. Mutation analysis of the RET proto-oncogene and early thyroidectomy: results of a Portuguese cancer centre. Surgery. 2007;141:90-5.
- 16- Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. Arg Bras Endocrinol Metabol. 2013;57:240-64
- 17- Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MAV, et al. Diagnóstico, tratamento e seguimento do carcinoma medular de tireoide: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014; 58:667-700.
- 18- Kebebew E, Ituarte PHG, Siperstein AE, et al. Medullary thyroid carcinoma. Clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. Cancer. 2000; 88:1139-48
- 19- Vitale G, Caraglia M, Ciccarelli A, et al. Current approaches and perspectives in the therapy of medullary thyroid carcinoma. Cancer. 2001;91:1797-808
- 20- Livolsi VA, Montone K, Sack M. Pathology of the thyroid disease. Sternberg SS. Diagnostic surgical pathology. 3th ed. Williams & Wilkins. 1999; 529-87.
- 21- Elisei R, Alevizaki M, et al. 2012 European thyroid association guidelines for genetic testing and its clinical consequences in medullary thyroid cancer. European Thyroid Journal. 2013:216–231.
- 22- Cunha LL, Lindsey SC, et al. Evidence for the founder effect of RET533 as the common Greek and Brazilian ancestor spreading multiple endocrine neoplasia 2A. European Journal of Endocrinology. 2017;176(5):515-519.
- 23- Kramer CK, Leitão CB, et al. Degree of catecholamine hypersecretion is the most important determinant of intraoperative hemodynamic outcomes in pheochromocytoma. Journal of Endocrinological Investigation. 2009;(32):234-237.
- 24- Pereira MA, Souza BF, et al. Pheochromocytoma. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2004;(48):751-775.
- 25- Karanikas G, Moameni A, et al. Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;(89):515-519.
- 26- Pusztaszeri M, Rossi ED, et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Proposed Modifications and Updates for the Second Edition from an International Panel. Acta Cytologica. 2016;(60):399-405.
- 27- Cibas ES, Ali SZ, et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Thyroid. 2009; (19):1159-1165.
- 28- Elisiel R, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab. 2004;
- 29-Magalhães D, et al. Uma perspectiva clínica sobre a utilidade da calcitonina e do antígeno carcinoembrionário na abordagem do carcinoma medular da tireoide. Revisão da literatura. 2015;
- 30- Trimboli P, et al. Procalcitonin as Maker of Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma: A Sistemact Review and Meta analysis. Endocrinol Metab (Seoul). 2018;
- 31- Wiench M, et al. Estimation of risk of inherited medullary thyroid carcinoma in apparent sporadic patients. J Clin Oncol. 2001;
- 32- Romei C, et al. RET genetic screening of sporadic medullary thyroid cancer (MTC) allows the preclinical diagnosis of unsuspected gene car- riers and the identification of a relevant percentage of hidden fa- milial MTC (FMTC). Clin Endocrinol (Oxf). 2011; Romei C, et al. RET genetic screening of sporadic medullary thyroid cancer (MTC) allows the preclinical diagnosis of unsuspected gene car- riers and the identification of a relevant percentage of hidden fa- milial MTC (FMTC). Clin Endocrinol (Oxf). 2011;
- 33- Lips CJ, et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. N Engl J Med. 1994;
- 34- Rosenthal MS, Diekema DS. Pediatric ethics guidelines for hereditary medullary thyroid cancer. J Pediatr Endocrinol. 2011;

- 35- Pelizzo MR, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients. Eur J Surg Oncol. 2007.
- 36- Puñales Marcia Khaled, Graf Hans, Gross Jorge Luiz, Maia Ana Luiza. Rastreamento genético do carcinoma medular de tireóide: identificação de mutações no proto-oncogene ret. Arq Bras Endocrinol Metab. 2002; 46(6): 632-639.
- 37- Marx Sj, Wells Sa. Multiple Endocrine Neoplasia. In: Williams Textbook of Endocrinology. 12th Ed. Elsevier; 2011. P. 1743-55.
- 38- Rodrigues Pedro, Castedo José Luís. Síndrome MEN Tipo 2. Arq Med. 2012; 26(6): 239-244.
- 39- Martins Ana Margarida, Capela João. Carcinoma Medular da Tiroide: perspetiva após as guidelines de 2015 da ATA. Rev. Port. Cir. 2017; 43: 11-28.