



Carcinoma Medular del Tiroides

J. A. DE LA HOZ, MD, SCC.

Palabras claves: Glándula tiroides, Calcitonina, Células C o parafoliculares, Síndrome de neoplasia endocrina múltiple, Tiroidectomía total.

El carcinoma medular del tiroides (CMT) se caracteriza por algunas propiedades histológicas distintivas y por la producción de un marcador tumoral, la calcitonina. En familias bien documentadas, el carcinoma medular se puede desarrollar en el 5 al 10% de sus miembros. En estos individuos la cura o prevención es virtualmente efectiva cuando se usan programas agresivos de tamización de tipo bioquímico y genético en todos los integrantes de las familias reconocidas como transmisoras del CMT asociadas o no a otras endocrinopatías. Las propiedades inmunohistoquímicas de las células del carcinoma medular del tiroides, junto con las determinaciones séricas de los niveles de calcitonina, han identificado pacientes que están en alto riesgo de desarrollar difusión extratiroidea y muerte temprana después del diagnóstico. El tratamiento primario para la enfermedad, tanto esporádica como familiar, es la cirugía. Tratamientos adyuvantes para metástasis no resecaadas o enfermedad residual, no parecen ofrecer en la actualidad ningún beneficio.

INTRODUCCION

El carcinoma medular del tiroides (CMT) es más agresivo que los carcinomas bien diferenciados del tiroides. Estadísticamente representa el 5 al 10% de los cánceres tiroideos. Produce un agente humoral, la calcitonina, cuyos valores séricos elevados son relevantes en el diagnóstico y en la monitoría de los efectos del tratamiento y en el curso de la enfermedad, que ocurre en forma esporádica o en forma hereditaria. El tratamiento del carcinoma medular también requiere la apreciación de aspectos de la forma hereditaria que forma parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 2. La forma MEN 2A, siempre incluye el carcinoma medular del tiroides y puede incluir también el feocromocitoma y el hiperparatiroidismo en ciertas familias, en las que afecta sólo a algunos miem-

bros. El MEN 2B tiene en sus componentes, además del CMT y el feocromocitoma, neuronas mucosas, ganglioneuromas gastrointestinales en un fenotipo muy similar al hábito marfanoide. La tamización bioquímica y genética desde temprana edad, nos permite hoy detectar miembros muy jóvenes en familias portadoras del gen RET cuyas alteraciones moleculares nos definen quiénes deben ser sometidos a tiroidectomía total temprana, antes de que se manifiesten las metástasis en los ganglios regionales.

La tiroidectomía total con extirpación de los ganglios de la zona central del cuello es el tratamiento actual, y en el caso de que los de las regiones laterales sean positivos se debe acompañar de una disección modificada del cuello. Si las adrenales muestran feocromocitomas, la adrenalectomía bilateral es la conducta indicada.

Definición conceptual

El carcinoma medular del tiroides (CMT) es una neoplasia maligna de las células C, y su expresión clínica constituye del 5 al 10% de todos los procesos malignos del tiroides. Se presenta en dos formas: **esporádica** y **hereditaria**. Esta última tiene dos componentes: uno, la modalidad familiar que no forma parte del síndrome neoplásico endocrino múltiple tipo 2; y otro, que aparece acompañado de feocromocitoma e hiperparatiroidismo (MEN 2A o MEN 2B) cuando en lugar del hiperparatiroidismo, presenta neuromas mucosos múltiples, ganglioneuromas intestinales, megacolon y fenotipo característico.

Las células C o parafoliculares migran de la cresta neural primitiva a una posición dentro del tiroides. Pertenecen a una clase de células neuroendocrinas que producen hormonas polipéptidas. El producto secretorio primario de las células C es la **calcitonina** (CT), un péptido hormonal de 32 aminoácidos, que participa en el metabolismo del calcio. La calcitonina plasmática inmunorreactiva, es un marcador tumoral excelente de la presencia de cáncer medular tiroideo y es de indiscutible utilidad para investigar a los individuos predispuestos a las formas hereditarias de la enfermedad, lo mismo que para la vigilancia de los pacientes que han recibido tratamiento quirúrgico para dicho tumor. Estos tumores se describen como sólidos, de grado histológico intermedio y estroma amiloide prominente. El carcinoma medular del tiroides, se desarrolla como pobla-

Doctor Jaime A. De la Hoz, Prof. Emérito de la Fac. de Medicina de la Univ. Nal. de Colombia; Expresidente de la Sociedad Colombiana de Cirugía, Santafé de Bogotá, D. C., Colombia.

ciones clonales uni o multifocales de células tumorales, que pueden exhibir invasión linfática o vascular en sus formas más agresivas. Se puede observar también, invasión a la cápsula tiroidea. Hay diseminación linfática a los ganglios regionales. La hiperplasia de las células C es un precursor del CMT invasor y se ha descrito en pacientes con tumores familiares; esto puede ser el único aspecto anatomopatológico que se descubra en individuos sometidos a estudios de investigación. Como la hiperplasia de las células C no se ha señalado en pacientes con CMT esporádico, es un dato anatomopatológico útil para distinguir la enfermedad familiar de la esporádica. Las células del carcinoma medular tiroideo también pueden secretar otros péptidos como ACTH, melanina, péptido intestinal vasoactivo (VIP), serotonina, sustancia P, somatostatina, bombesina y prostaglandinas. El antígeno carcinoembrionario (CEA) es un marcador de la presencia tumoral, que a menudo está aumentado en pacientes con CMT clínicamente evidente. Para efectuar el diagnóstico en pacientes que manifiestan una tumoración palpable en el cuello, será de utilidad la citología por aspiración con aguja fina, pero quizá se requiera lobectomía tiroidea con valoración histológica. Todos los sujetos con diagnóstico preoperatorio de CMT, sea por investigación o por identificación de un tumor palpable, deben someterse a medición de las concentraciones estimuladas (con calcio y pentagastrina) de calcitonina en el plasma. Es necesario constatar los niveles de calcio sérico para establecer la presencia de hiperparatiroidismo. También es de importancia extrema investigar a todos estos individuos en busca de feocromocitomas con análisis de orina de 24 horas en procura de altos niveles de catecolaminas, metanefrinas y ácido vanilmandélico (VMA). El tratamiento primario del CMT, en todas sus presentaciones clínicas, es la tiroidectomía total con disección de los ganglios regionales. La supervivencia de los pacientes con CMT y difusión extratiroidea es menor que la observada en los que presentan un carcinoma bien diferenciado del tiroides, pero mayor que la de aquellos que sufren tumores anaplásicos.

Antecedentes

En 1959, Hazard y colaboradores (32) definieron como entidad clínica el carcinoma medular del tiroides, pero ya otros investigadores, previamente, habían reconocido que un grupo de carcinomas tiroideos se caracterizaban por un conglomerado de pequeñas células con depósitos extracelulares de sustancia amiloide (36,66). En esta ocasión, Hazard y col., identificaron 21 casos de este tumor en una revisión de 600 pacientes con carcinoma tiroideo en la Clínica Cleveland, los cuales tenían como características un patrón histológico no folicular, depósitos amiloides extracelulares, una alta incidencia de nódulos linfáticos (48%) y metástasis distantes (38%). Cuando se compararon con los carcinomas anaplásicos altamente malignos, las células del CMT se distinguían por tener mitosis menos frecuentes, ausencia de formas bizarras en el núcleo, de focos de necrosis y de infiltración por polimorfonucleares.

Sipple (59) informó en 1961 sobre un paciente con feocromocitomas bilaterales y un tumor del tiroides caracterizado como "un adenocarcinoma folicular pobremente di-

ferenciado". En 1962 Copp y asociados (14) descubrieron la hormona calcitonina. Aunque se pensó originalmente que este polipéptido surgía de las paratiroides, más tarde se demostró que era sintetizado y secretado por las células C. Este paso fue dado por Bussolati y Pearse (8) al usar técnicas de inmunofluorescencia. Simultáneamente, Williams (80) mostró que el carcinoma medular del tiroides se derivaba de las células C. La más grande concentración de éstas ocurre en la unión del 1/3 superior de los lóbulos tiroideos con los tercios inferiores, especialmente en la cara lateral y posterior. Esta distribución explica la característica localización del carcinoma medular hereditario del tiroides, el cual es casi siempre bilateral, aunque la extensión puede no ser igual. El carcinoma medular esporádico es comúnmente un proceso unilateral, que se puede desarrollar en cualquier sitio dentro de la glándula tiroidea.

Steiner y col (79) en 1968., propusieron que el síndrome clínico familiar caracterizado por carcinoma medular del tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo con o sin neuronas y hábito marfanoide, fuera clasificado como neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2). Esta designación reconoció la primera descripción del síndrome familiar caracterizado por ocurrencia simultánea de adenomas hipofisarios, de las paratiroides y de los islotes pancreáticos como MEN 1 (79). Posteriormente, dos tipos de síndrome MEN 2 fueron evidentes.

El tipo MEN 2 A, que define pacientes con carcinoma medular del tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo, y MEN 2 B o MEN 3, en los que existe concurrencia de carcinoma medular del tiroides, feocromocitoma, múltiples neuromas mucosos, ganglioneuromatosis y un fenotipo específico (12, 41).

Se desarrolló un radioinmunoensayo para la determinación de la calcitonina humana por Trashjian y col (1970), con el que se demostraron los niveles plasmáticos basales en sujetos normales y en pacientes con carcinoma medular del tiroides. Ellos también anotaron las respuestas diferentes a las infusiones intravenosas del calcio (2 mg/kg/min), a las que sigue de inmediato la de pentagastrina (0.5 mcg/kg/5 seg) en sujetos normales y pacientes con carcinoma medular (69). Las muestras de sangre, para medir las cifras plasmáticas de calcitonina, se obtienen 1, 2, 3 y 5 minutos después. DeLellis y asociados (18) describieron la entidad patológica, hiperplasia de células C, la cual ocurre en pacientes con carcinoma medular del tiroides de tipo familiar, y representa el estado más temprano de un desorden de las células C y un estado premaligno del carcinoma medular.

MATERIAL Y METODOS

Se presentan dos casos de cáncer medular del tiroides del tipo esporádico. El primero, es el de una mujer, procedente del departamento del Tolima, de 55 años de edad que consulta por nódulo tiroideo en el polo superior del lóbulo derecho, de aproximadamente 4 cm de diámetro, con evolución de 1 año. No se palparon ganglios linfáticos

agrandados. El escintigrama con Tc^{99} mostró un nódulo frío. La biopsia por punción con aguja fina fue descrita como carcinoma papilar. Se efectuó tiroidectomía total con limpieza de la zona central del cuello. La exploración de las regiones laterales del cuello, fue negativa. El informe anatomopatológico coincide con el diagnóstico de cáncer medular, sin metástasis ganglionares. Se observó en la pieza quirúrgica una glándula paratiroidea. Con este resultado, se indagó sobre historia familiar de cáncer tiroideo, la cual fue negativa. El control postoperatorio durante 3 años, es satisfactorio.

El segundo caso, es también una mujer, procedente del oriente del departamento de Cundinamarca, de 62 años de edad, con un nódulo de consistencia dura de aproximadamente 5 cm de diámetro, localizado igualmente en el lóbulo derecho, parte media. Se palparon ganglios en la región lateral del cuello. La radiografía del tórax fue negativa. Escintigrafía positiva para nódulo frío, que al ser puncionado para estudio citológico, se informó como carcinoma papilar de tipo sólido. Se efectuó tiroidectomía total con limpieza ganglionar en la región lateral derecha del cuello. Carcinoma medular del tiroides con metástasis a los ganglios. No se pudo hacer el seguimiento de este paciente. No existe tampoco historia familiar de carcinoma tiroideo.

DISCUSION

Los últimos años han sido un período de intensos trabajos de excitante investigación sobre la patogénesis de los dos síndromes mayores de neoplasia endocrina múltiple. Todos los esfuerzos han venido a fructificar con la identificación de defectos moleculares específicos en neoplasias endocrinas múltiples tipo 2 (MEN 2), y con el hecho de que un defecto molecular específico muy pronto será reconocido para las neoplasias endocrinas múltiples tipo 1 (MEN 1).

La identificación de estas mutaciones no sólo significará un paso importante en nuestros conocimientos sobre la patogénesis, sino que es lo más relevante en el manejo de estos síndromes cancerosos hereditarios. El impacto ya se hace sentir en el tratamiento del síndrome MEN 2. En familias con mutaciones conocidas, ahora es posible predecir con certeza cuáles miembros de la familia son portadores de genes y objeto de esfuerzos para tamización y terapia quirúrgica. Por exámenes periódicos a pacientes cercanos de pacientes con MEN 2, tumores que potencialmente ponen en peligro sus vidas como el CMT o el feocromocitoma, pueden ser identificados y extirpados tempranamente. Como resultado de tal programa de tamización, la presentación clínica del síndrome MEN 2 ha cambiado de una enfermedad sintomática con múltiples glándulas comprometidas a un síndrome asintomático detectado tempranamente en su evolución.

Los dos síndromes genéticos son causados por muy diferentes tipos de anomalías moleculares. Una activa mutación del proto-oncogen **C-ret** es el evento inicial en MEN 2 A (21, 49). Se encuentran mutaciones de punto no

conservadoras dentro de los cordones que especifican los residuos de cisteína en el dominio del ligado de enlace extracelular del producto génico **ret**. Los residuos de cisteína son de importancia crítica para la determinación de la estructura terciaria de las proteínas, porque forman enlaces disulfúricos con otras regiones de la cadena de aminoácidos. En el caso del MEN 2 B, las mutaciones se encuentran en el dominio intracelular de la tirosinasa. Estas mutaciones dan probablemente por resultado cambios de conformación en las proteínas que originan predisposición a las neoplasias de células C del tiroides y células cromafinas suprarrenales (29).

El **C-ret** proto-oncogen también ha sido implicado en el desarrollo del carcinoma papilar del tiroides, una neoplasia que afecta el epitelio folicular de la glándula (31). El carcinoma papilar del tiroides o PTC oncogen es creado por uno de varios y diferentes nuevos arreglos que resultan en la porción de tirosina quinasa del receptor del **C-ret** con expresión de altos niveles en la célula folicular, un tipo diferente de mutación al observado en el MEN 2 A, en el cual hay expresión de un receptor intacto.

La identificación del gen MEN 2 puede tener amplias implicaciones. Recientes observaciones sugieren que el gen causal para la enfermedad familiar de Hirschprung, una condición en la cual existe invasión anormal del colon con manifestaciones clínicas de obstrucción del intestino grueso, posee un mapa al *locus* del MEN 2. Los estudios que condujeron a esta observación resultaron de la identificación de varios parientes en quienes el MEN 2 A y la enfermedad de Hirschprung estaban asociados y la definición de la supresión de un cromosoma proximal a 10 en un niño con esta enfermedad (44). Más detallados estudios de "mapeo" de dos grupos, han establecido la unión de la enfermedad familiar de Hirschprung y el *locus* del MEN 2 (1, 43). La causa de la mutación para el MEN 2 B, no ha sido identificada, aunque sí los mapas de los defectos en el *locus* del MEN 2 sobre el cromosoma 10.

Estudios más recientes (Nature 1994; 367: 375-83), definen específicas mutaciones del proto-oncogen **C-ret** en el MEN 2 B y enfermedad de Hirschprung. Estas mutaciones afectan la porción de tirosina quinasa del **C-ret** del dominio extracelular y difieren de aquellas descritas para el MEN 2 A. En este punto, la importancia y la aplicación general de estas mutaciones no está clara, pero sugieren que todas las variantes del MEN 2, pueden ser explicadas por mutaciones en un solo proto-oncogen.

Un importante efecto secundario de este esfuerzo investigador será el desarrollo de una sola prueba basada en el DNA para determinar el estado portador del gen con 100% de certeza. La aplicación de esta prueba a familias con el MEN 1 ó 2 tendrán varios beneficios inmediatos e importantes. En primer lugar, estas pruebas eliminarán el 50% de los miembros familiares que no son portadores del gen, en un proceso de tamización. Segundo, las decisiones quirúrgicas se basarán en los resultados de los análisis genéticos, especialmente para la prevención de metástasis en el carcinoma medular del tiroides en el MEN 2. Final-

mente, la capacidad en la rapidez y “tamizajes” conclusivos para la determinación de estas mutaciones, harán posible, por primera vez, considerar la eliminación de los genes iniciales, ya sea a través de preimplantación de gametocitos o por manipulación genética en un futuro próximo. Lo que parece claro, es que nuestro acceso al tratamiento de estos desórdenes endocrinos genéticos, cambiarán rápidamente con estas nuevas tecnologías, llamadas a ser incorporadas a la práctica diaria.

El carcinoma medular del tiroides (CMT) se presenta en dos formas clínicas: esporádica y hereditaria (Tabla 1). El término esporádico, implica que existe un foco simple, discreto, unilateral de carcinoma, que puede ocurrir en cualquier localización dentro de la glándula tiroides, sin patrón de predisposición familiar (24). Con frecuencia se encuentran metástasis en los ganglios linfáticos de esta región en el momento del diagnóstico.

Tabla 1. Formas del carcinoma medular del tiroides.

Esporádico	Familiar no MEN
Hereditario	MEN 2: MEN 2 A MEN 2 B o MEN 3

MEN: Neoplasia endocrina múltiple.

Un cuadro característico en su histología, es la presencia de sustancia amiloide, que se ha creído es originada, en parte, como producto genético de la calcitonina. Saad y asociados (56), Zaatari y asoc (83), distinguieron por lo menos cinco tipos histológicos de carcinoma medular del tiroides. No se ha definido aún la relación entre el tamaño del tumor, el patrón histológico y las características clínicas, especialmente para pacientes con carcinoma medular esporádico. No obstante, gran tamaño, abundante amiloide y elementos estromales así como necrosis tumoral, parecen indicar una más grande probabilidad de difusión extratiroidea. La multicentricidad, la bilateralidad y la presencia de hiperplasia de células C, sugieren fuertemente que la enfermedad es familiar (5, 7). El CMT comúnmente es confundido con el carcinoma anaplásico, el tumor de células de Hürthle o el carcinoma papilar. En casos dudosos, el diagnóstico se confirma por la demostración de coloración inmunohistoquímica positiva para calcitonina. De la más grande importancia para el clínico, es el efecto del calcio y la pentagastrina sobre la secreción de calcitonina por las células C normales o neoplásicas. La concentración de calcio sérico o extracelular, es el regulador fisiológico primario de la secreción de calcitonina (CT) (13, 30). Un incremento agudo en la concentración del calcio extracelular, es seguido por una elevación, dosis relacionada, de la concentración del calcio intracelular, el cual media la liberación de CT (23).

Ciertas células normales por fuera de la glándula tiroides, incluyendo las células de Kulchitsky del pulmón, los islotes de células en el timo, la hipófisis, las adrenales y la glándula prostática, producen CT. Hay otro tipo de células que produce CT después de transformación neoplásica; tal es el caso del carcinoma de células pequeñas del pulmón, hepatomas y carcinoma de la glándula mamaria. En muchos de estos tumores, la sustancia secretada será la procalcitonina, un producto gen, procesado parcialmente del gen CT (54), el cual puede ser identificado por inmunoensayo específico para la procalcitonina. La CT también puede ser elaborada por células neuroendocrinas transformadas, como sucede con el feocromocitoma, el carcinoide y los tumores de las células de los islotes del páncreas (34, 15). También se eleva en el suero con la anemia perniciosa, falla renal crónica, pancreatitis aguda y tiroiditis.

En los pacientes con formas hereditarias del CMT, se pueden encontrar tres formas de presentación: carcinoma medular del tiroides, no MEN (CMTF) y carcinoma medular del tiroides MEN 2 con sus dos variedades MEN 2 A y MEN 2 B (Tabla 2).

Tabla 2. Formas del Men 2.

Tipo	Glándulas comprometidas	Tumor	Lesiones Asociadas
MEN 2 A	Tiroides	Carcinoma medular	
	Paratiroides Adrenales	Hiperplasia Feocromocitoma	
MEN 2 B	Tiroides	Carcinoma medular	
	Adrenales	Feocromocitoma	
MTC solo	Tiroides	Carcinoma medular	Hábito marfanóide, ganglioneuromatosis gastrointestinal. Neuromas mucosos

El CMT hereditario de modo característico se presenta como un proceso bilateral, con un tumor de localización más probable en la unión del 1/3 superior con los 2/3 inferiores de cada lóbulo de la glándula tiroides. Los aspectos histológicos del tumor completamente desarrollado no difieren significativamente de los hallazgos descritos para la forma esporádica, excepto en un punto importante: el CMT hereditario frecuentemente es multifocal y es común encontrar áreas de hiperplasia de células C en zonas distintas al tumor primario (19, 82).

El término CMT familiar (CMTF) es usado para la forma familiar sin otro componente del MEN 2. No está claro si éste representa un síndrome separado o es simplemente

una variante del MEN 2 A, en el cual el componente genético es modificado, con la resultante de una iniciación demorada de las otras manifestaciones del síndrome MEN 2 A. En el síndrome MEN 2 hay un patrón autosómico dominante de herencia, en el cual el tiroides, las paratiroides y las glándulas adrenales están comprometidos por hiperplasia o tumor. Los CMT que aparecen en el MEN 2 B, son más agresivos que los observados en aquellos con tumores esporádicos o MEN 2 A. Los sujetos con MEN 2 B, presentan también feocromocitomas, ganglioneuomas intestinales, megacolon y fenotipo característico. El CMTF es la forma más indolente y se presenta en una edad más avanzada que los otros CMT hereditarios. En caso de MEN 2 A y CMTF los tumores suelen descubrirse antes de que se palpe la masa tumoral en el cuello, por medio de investigaciones bioquímicas o genéticas de los miembros de la familia bajo riesgo. En estos casos rara vez se encuentran metástasis en el momento de la tiroidectomía. En los pacientes con enfermedad avanzada, el CMT es a menudo causa de muerte. El patrón de diseminación y de metástasis es semejante tanto en la forma esporádica como hereditaria.

PRESENTACION CLINICA

Carcinoma medular esporádico

La mayoría de los casos de CMT informados en la literatura, son esporádicos (75 a 95%) y su presentación clínica más frecuente es un simple nódulo o una masa tiroidea encontrada incidentalmente durante un examen de rutina (85). Esta presentación no difiere de aquella observada en el carcinoma papilar o folicular. Las metástasis a los ganglios linfáticos cervicales o mediastinales, se encuentran en el 50% de los pacientes, y los ganglios palpables pueden ser evidentes desde el principio de la enfermedad. Las metástasis distantes al pulmón, hígado, huesos y adrenales, ocurren más tarde en el curso de la evolución de la entidad patológica. Los signos y síntomas de crecimiento maligno del tumor, como fijación a la tráquea, ronquera y obstrucción traqueal con disnea, ocurren en un período tardío. La diarrea es el cuadro clínico más prominente mediado por hormonas; es suelta, acuosa y moderada, en ocasiones es de suma urgencia. La esteatorrea y la mala absorción son raras. Steinfeld y asociados (64), encontraron que el 80% de los pacientes con CMT y diarrea, tenían evidencia de nódulos linfáticos regionales o de metástasis a distancia. El factor humoral causante de la diarrea no ha sido identificado. Los candidatos dignos de considerar son: prostaglandinas, 5-hidroxitriptamina, quininas, calcitonina, péptido intestinal vasoactivo. La tintura de opio, codeína o loperamida, son efectivos para controlar la diarrea.

El síndrome de Cushing es otra complicación rara mediada hormonalmente en el CMT. Es causado por la producción ectópica de la hormona adenocorticotrópica (ACTH), por secreción de hormona liberadora corticotrópica (CRH) o por combinación de ACTH y CRH por el mismo tumor (4). También puede ser incluido en el bombesín, el cual puede estimular la liberación de CRH. La remoción del

carcinoma del tiroides, conduce a la regresión del síndrome de Cushing.

La depresión no es rara en pacientes con una masa considerable del tumor. Experiencias muy limitadas sugieren que estos pacientes pueden responder a terapia antidepressiva con drogas tricíclicas.

Aunque la CT es producida en grandes cantidades por el CMT y tiene efectos biológicos profundos cuando se administra en forma aguda (hipocalcemia e inhibición de la resorción ósea), parece no existir efectos biológicos en la exposición crónica en los órganos blancos usuales (hueso y riñón) (37).

Existen dos razones primarias para medir las concentraciones séricas de calcitonina en un caso aparente de carcinoma medular esporádico. La primera es que la determinación de los niveles séricos de CT, puede clarificar el diagnóstico en un paciente en quien la citología es sugestiva, pero no diagnóstica de CMT. En presencia de un nódulo tiroideo palpable, las concentraciones basales generalmente serán más grandes de 1.000 pg/mL. Además, es importante obtener las concentraciones séricas de CT (y efectuar una prueba de pentagastrina) antes de la cirugía para poderla comparar en el período postoperatorio y determinar así lo adecuado de la cirugía.

Se desconoce la causa de las formas esporádicas del CMT. Estímulos como la hipervitaminosis A y D, irradiación e hipercalcemia experimental, se han asociado, en animales, con aumento del carcinoma medular.

Carcinoma medular hereditario

El síndrome MEN 2 es hereditario, con un patrón de transmisión autosómico dominante; por lo tanto, hombres y mujeres serán afectados por igual. Aunque la penetración del MEN 2 gen es casi completa, la expresión clínica en cada componente individual del síndrome en familias afectadas, es variable (25). Los cambios particulares en las glándulas, parecen ser causal y temporalmente independientes uno de otro. Los pacientes afectados no desarrollarán todos los componentes del síndrome y el intervalo de los diferentes componentes puede variar. No sólo están incluidas múltiples glándulas, sino que las lesiones son multicéntricas dentro de estas glándulas. Un espectro de cambios patológicos existen en las glándulas afectadas que van desde la hiperplasia inicial hasta el carcinoma subsecuente. Además, como la enfermedad es casi siempre multicéntrica, es común la enfermedad bilateral del tiroides, paratiroides y glándulas adrenales.

Existen importantes consecuencias clínicas de las características biológicas del MEN 2 (Tabla 3). La presencia de un tumor endocrino conocido, asociado con MEN 2, debe estimular la búsqueda de otros tumores en ese paciente, así como también en sus familiares. Si se diagnostica temprano, todos los aspectos serios del MEN 2 son tratables y aun curables.

Tabla 3. Características del MEN 2 y sus consecuencias clínicas.

Características	Consecuencias clínicas
Rasgo autosómico dominante	Hombres y mujeres son igualmente afectados.
Penetración casi completa del gen MEN 2	Todos los portadores del gen, son probablemente afectados.
Expresión clínica variable	No todos los componentes del síndrome pueden estar presentes.
Los cambios en las glándulas son causal y temporalmente independientes	Las manifestaciones clínicas de las lesiones son asincrónicas.
Apariencia multicéntrica	Enfermedad bilateral.
El espectro patológico va de hiperplasia a tumor (estado precursor).	La hiperplasia de las células C, puede coexistir con carcinoma medular del tiroides.

Hace aproximadamente tres décadas (59), fue establecido como un síndrome clínico el MEN 2 A. En ese lapso se fueron definiendo las características clínicas del mismo, las cuales incluyen la coexistencia del CMT (> 90%), feocromocitoma uni o bilateral (50%) e hiperparatiroidismo (10 a 20%) (65). El desarrollo de radioinmunoensayo específico para calcitonina y la observación de que el CMT produce grandes cantidades de este péptido, condujo al descubrimiento de que el CMT hereditario puede ser detectado antes de su aparición clínica (45) o en un estado en el cual la sola anomalía detectable es la hiperplasia de las células C.

Existen dos tipos de células C; en el primero, estas células son redondas o poligonales, y en el segundo, son más espiculadas y más comunes en sujetos adultos. Las células C son numerosas en el CMT. Se ha demostrado degranulación de células C en respuesta a hipercalcemia aguda. La calcitonina actúa sobre el calcio en sentido opuesto a la hormona paratiroidea. Disminuye la concentración sanguínea de calcio, mediante tres mecanismos: disminuyendo la actividad de los osteoclastos, aumentando la actividad osteoblástica y previniendo la formación de nuevos osteoclastos a partir de las células osteoprogenitoras.

La más común manifestación y, en realidad, el sello del MEN 2 A, es la hiperplasia de las células C del tiroides, la cual progresa a través de varios estados intermedios hasta finalmente desarrollar un CMT. Deben investigarse incluso los pacientes en quienes se sospecha CMT esporádico, porque el 20% o más de estos casos "esporádicos" acaban por tener MEN 2 A.

Una historia familiar es con frecuencia inadecuada para establecer enfermedad familiar, y una evaluación más

completa por tamización bioquímica y genérica puede revelar un patrón familiar en un paciente diagnosticado originalmente con enfermedad esporádica (51). En la Clínica Mayo, después de que se estableció la prueba del "tamizaje" para el CMT familiar hereditario, la frecuencia de éste se incrementó de un promedio del 7 al 21% anual (61).

En el CMT hereditario pueden ser detectados macroscópicamente múltiples tumores pequeños, y la bilateralidad casi siempre puede ser documentada (12, 56). Entre las varias formas de CMT familiar, la del MEN 2 A es la más frecuente, seguida por la familiar sola. Una rara minoría sufren del síndrome MEN 2 B.

Los feocromocitomas asociados al MEN 2 A, son frecuentemente bilaterales (50%) y tienen un característico patrón de secreción de catecolaminas. La lesión histológica en la médula adrenal, como en las células C del tiroides, se produce a través de un estado de hiperplasia antes que se desarrollen los feocromocitomas multicéntricos (10, 20). Los síntomas de feocromocitoma y las anomalías en las catecolaminas, se encuentran con menos frecuencia en el estado de hiperplasia medular adrenal (27). Los signos y síntomas de feocromocitoma (palpitaciones, nerviosismo, sudoración y cefalea) generalmente se desarrollan con la iniciación de anomalías detectables de catecolaminas; anomalías que se asocian a un patrón predecible de un mayor incremento relativo en la producción de epinefrina que de norepinefrina (27, 33). La hipertensión y las crisis hipertensivas están más comúnmente asociadas con grandes tumores y rara vez ocurren antes de que se establezca el diagnóstico de CMT por técnicas de tamización prospectivas.

El hiperparatiroidismo primario (pHPT) con hipercalcemia y elevados niveles de hormona paratiroidea en el suero (PTH), ocurre entre un 10 y un 25% de los individuos con formas maduras de MEN 2 A. En estos casos las características clínicas no difieren de aquellos pacientes con hiperparatiroidismo primario esporádico. La hiperplasia de las paratiroides es la anomalía histológica más frecuente, aunque ocurren cambios adenomatosos en un pequeño porcentaje de pacientes (9). El cuadro clínico incluye urolitiasis, calambres abdominales y osteopenia, es decir, los mismos que se observan en el hiperparatiroidismo espontáneo.

Es muy raro que la hipercalcemia sea de tal grado que cause cambios en el estado mental u ocasione debilidad generalizada secundaria a miopatía paratiroidea. El diagnóstico se confirma midiendo los niveles de calcio sérico elevados con una inapropiada elevación en el suero de la hormona paratiroidea. En algunos pacientes con MEN 2 A, la incidencia de hiperparatiroidismo es mínima (27), pero la presentación en otros excede el 25% (65). No se sabe si la desigual presentación resulta de diferentes mutaciones del alelo MEN 2, de modificaciones coincidentes de factores genéticos o de diferentes modalidades de la enfermedad tiroidea. La hiperfunción paratiroidea parece desarrollarse muy pocas veces en sujetos afectados que son sometidos a tiroidectomía en un estado temprano después

de que la hiperfunción de las células C ha sido detectada durante una tamización familiar (27). Esto puede sugerir que la extirpación de las glándulas paratiroides normales durante la tiroidectomía total, reduce la incidencia de enfermedad paratiroidea, simplemente por reducción del número de glándulas paratiroides en riesgo (27) o por la reducción de las células C que ha eliminado un estímulo para el crecimiento de las paratiroides.

La vía por la cual las células C pueden afectar las glándulas paratiroides, es incierta. La calcitonina probablemente no es la responsable, debido a que no se observa hipocalcemia en MEN 2 después de cirugía en el cuello y porque las glándulas paratiroides normales no expresan receptores de calcitonina. El hiperparatiroidismo no se ha visto en CMT esporádico. Se podría entonces pensar, en la hipótesis de que el péptido producido por el CMT para generar calcitonina puede servir como un estímulo paratiroideo. Las glándulas paratiroides contienen fibras nerviosas que terminan en las células parenquimatosas, y el péptido producido por el CMT para generar calcitonina, ha sido identificado por inmunohistoquímica en estas fibras (84). Tal vez este péptido es un neurotransmisor normal que media los efectos autónomos sobre las paratiroides, y altos niveles del mismo a partir del CMT, pueden servir como estímulos crónicos para el crecimiento paratiroideo.

Cinco familias fueron descritas recientemente en las cuales el MEN 2 A estuvo asociado con una forma hereditaria de amiloidosis cutánea (liquen cutáneo con amiloidosis), con prurito localizado, uni o bilateralmente en la porción superior de la espalda y, con frecuencia, de aparición antes de que se desarrolle el CMT (28, 49). Esto, por lo tanto, puede servir como un marcador fenotípico de MEN 2 A. Las biopsias de piel, en las familias afectadas, mostraron depósitos de amiloide en la interfase dermis-epidermis. No está claro el mecanismo de estos depósitos (28).

En 1966 Williams y colaboradores (81) describieron un síndrome clínico que incluía carcinoma medular del tiroides, feocromocitoma y ganglioneuromatosis. Este síndrome ha sido llamado MEN 2 B. Se caracteriza por la presencia de neuromas mucosos localizados en la lengua distal (Fig. 1) y áreas subconjuntivales, engrosamiento de los labios (Fig. 2) y hábito marfanoide (Fig. 3) con extremidades largas y finas, una relación alterada cuerpo superior/cuerpo inferior, deslizamiento de la epífisis femoral y *pectus excavatum* (81, 11), además de ganglioneuromatosis a todo lo largo del tubo digestivo. El hiperparatiroidismo casi nunca se observa. La presentación clínica de este síndrome en niños se manifiesta por cólicos gastrointestinales, obstrucción o diarrea.

Pero lo que hace posible en diagnóstico son los signos patognomónicos al identificar el fenotipo (Fig. 3). El CMT asociado a MEN 2 B, es generalmente más agresivo que el encontrado en MEN 2 A y se desarrolla más tempranamente que en las otras formas (11), pero estudios recientes sugieren que el curso natural del CMT en MEN 2 B es comparable al que se ve en MEN 2 A (52, 74).



Fig. 1. Paciente con síndrome MEN 2 B que muestra numerosos neuromas en el tercio anterior de la lengua.

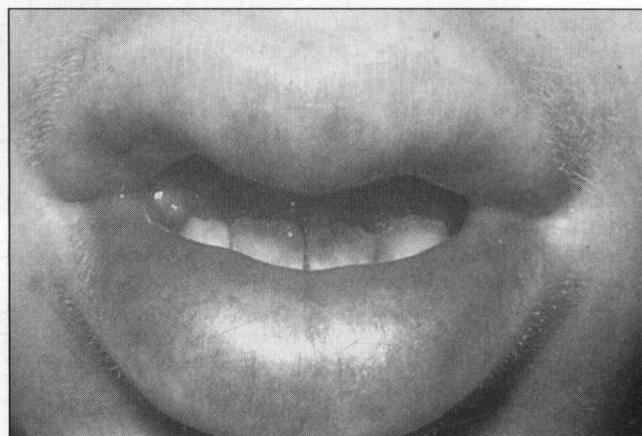


Fig. 2. Engrosamiento de los labios en el síndrome MEN 2B.

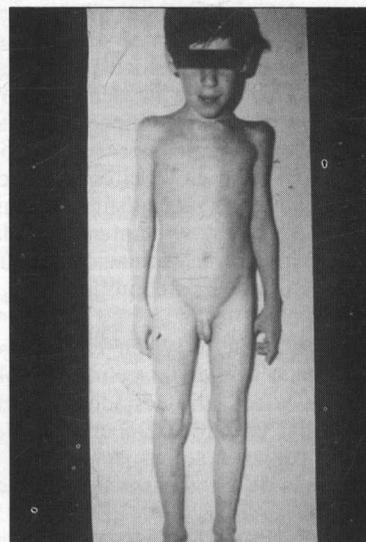


Fig. 3. Apariencia característica del paciente con MEN 2B. El cuadro revela el aspecto marfanoide.

DIAGNOSTICO

Actualmente las estrategias para identificar y establecer el estado del CMT, son requeridas para dos grupos diferentes de pacientes. El primero tiene que ver con síntomas y signos de carcinoma del tiroides, pero con una cuestionable o ausente historia de enfermedad familiar o MEN. El segundo está compuesto por individuos en primero o segundo grado de consanguinidad de un paciente con carcinoma medular del tiroides y que puede albergar enfermedad familiar.

Como ya se ha descrito la presentación clínica, se enumeran en esta sección las modalidades diagnósticas que están disponibles para el CMT, algunas de las cuales pueden sugerirlo. Una placa simple del cuello y del tórax pueden demostrar evidencia de una masa tiroidea y posible compresión de estructuras adyacentes. Pueden ser vistas calcificaciones irregulares dentro del tumor primario o en depósitos metastásicos en ganglios linfáticos en el cuello o el mediastino o en el pulmón o el hígado. Tales calcificaciones ocurren en el 10% de los pacientes con síntomas (75), y son diferentes de las borrosas y homogéneas descritas en otros tumores tiroideos (44). En resumen, la radiografía del cuello no es útil para detectar lesiones tempranas.

La escintigrafía del tiroides usando pertecnetato o yodo radiactivo, no es demasiado sensible para identificar lesiones tempranas. El CMT no concentra el Tc^{99m} ni el yodo radiactivo, por lo que aparece en la escintigrafía como nódulo hipocaptante. La escintigrafía puede que no sea muy recomendada en el diagnóstico de rutina para la evaluación de un sospechado carcinoma medular del tiroides, pero los hallazgos de nódulos fríos bilaterales o múltiples puede despertar la inquietud de una enfermedad familiar.

Las técnicas escintigráficas, se aplican, quizá más efectivamente para localizar enfermedad residual en pacientes que han sido sometidos a tiroidectomía por carcinoma medular que continúan teniendo niveles plasmáticos elevados postoperatorios de calcitonina. Arnstein y col (2), usaron "escaning" con Tl^{201} para localizar metástasis cervicales y mediastinales que por otros métodos, tanto clínicos como tomográficos, no habían detectado enfermedad residual. En ese mismo contexto, Talpos y asociados emplearon técnicas de sustracción con Tl^{201} y Tc^{99m} pertecnetato para identificar enfermedad residual en 5 de 10 pacientes evaluados (68).

Miyanchí y asociados (46) actualizaron su experiencia con Tc^{99m} ácido dimercaptosuccínico en 10 pacientes con CMT. Este trazador fue claramente concentrado en siete tumores primarios. En 1 paciente fueron detectados ganglios linfáticos tan pequeños como 0.8 a 1.2 cm (72).

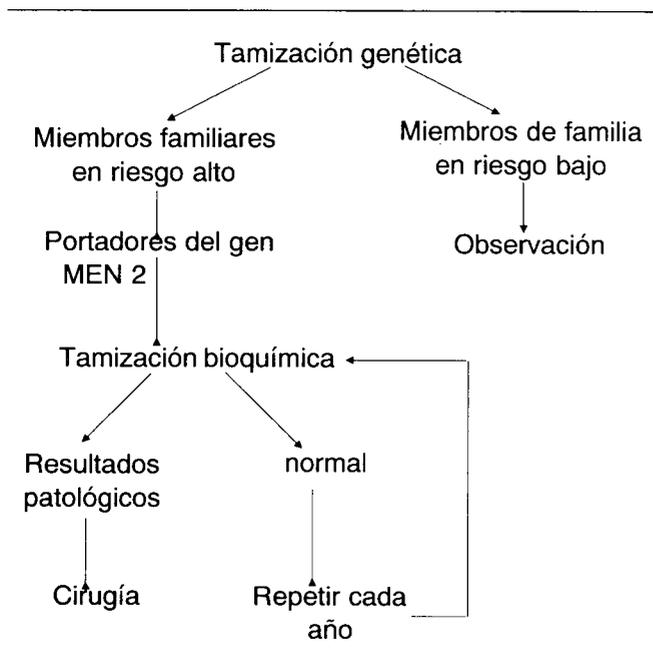
Se ha demostrado que las células del CMT captan a la ^{131}I -metayodobencilguanidina (MIBG) (3, 47), señalándose, además, que esta sustancia permite localizar, con buenos resultados, feocromocitomas y neuroblastomas.

En el paciente que tiene aumento de la concentración de calcitonina después de la intervención quirúrgica por CMT, se pueden aplicar diversos métodos para localizar la enfermedad residual o recurrente. Es de importancia extrema la exploración física cuidadosa, porque a menudo se pueden palpar ganglios linfáticos duros y aumentados de tamaño en las regiones yugular y paratraqueal. Los estudios imaginológicos que son de utilidad para localizar el tumor oculto, son la ultrasonografía, la biopsia con aguja fina, el cateterismo venoso selectivo y los ya mencionados estudios de imaginología nuclear. Van Heerden y col (73) han recomendado la ultrasonografía de alta resolución (10MHz), acompañada de biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido en los pacientes en los que la exploración clínica resulta negativa. En un estudio (57) de 6 pacientes con carcinoma medular esporádico del tiroides y 9 con carcinoma medular familiar, la ultrasonografía detectó correctamente 12 de 15 lesiones primarias o recurrentes, muchas por debajo de 1 cm de diámetro. Se observó un patrón sonográfico característico consistente en focos brillantes de ecogenicidad correspondientes a áreas de depósitos de amiloide y calcificaciones (57).

El procedimiento rutinario de aspirar con aguja fina todos los nódulos tiroideos, puede correctamente identificar hasta el 90% de los carcinomas medulares (63). El uso de suero anticalcitonina para coloración inmunohistoquímica, puede confirmar en forma clara, el análisis citológico.

Los estados tempranos del CMT son identificados por el uso de pruebas provocativas para secreción de calcitonina (CT), debido a que la mayoría de los pacientes con un estado temprano subclínico de CMT (hiperplasia premaligna de las células C y carcinoma microscópico), no tienen niveles basales elevados de CT, pero sí un incremento anormal, en respuesta a la pentagastrina o calcio, dos conocidos secretagogos de CT; los valores basales y estimulados son más altos en los hombres que en las mujeres. Las pruebas sanguíneas para parientes cercanos de pacientes con CMT familiar, deben empezar desde la edad de 3 a 5 años para continuarlas anualmente hasta la edad de 35 años o hasta que sea confirmado el resultado de una prueba positiva. En algunos parientes con MEN 2 A, la hiperplasia de las células C fue encontrada en niños tan jóvenes como de 1.5 año de edad, y el CMT fue documentado a los 2.8 años de nacido en MEN 2 B (70). La probabilidad de encontrar una prueba positiva después de los 35 años, es menor del 5%. Por lo tanto, parece razonable disminuir la frecuencia de las pruebas después de esa edad. La probabilidad de falsos positivos presumiblemente se reduce combinando la medición de CT de alta sensibilidad con tamizaciones genéticas usando marcador DNA, con lo cual mejora la sensibilidad y exactitud (Diagrama 1). En la identificación de CMT temprano o en la hiperplasia de las células C en una edad temprana antes de las metástasis, la tiroidectomía total ha sido curativa para la mayoría de los pacientes (27, 71). La certeza incrementada de las pruebas genéticas cambiará el acceso a niños con una prueba genética positiva. Es probable que la tiroidectomía total será hecha en niños antes de la edad de 4

Diagrama 1. Procedimiento para tamización en familias con MEN 2.



años, basada sólo en los resultados de la tamización genética.

Los defectos del protooncogen RET son causa de los trastornos MEN 2 A, MEN 2 B y CMT familiar no MEN. La aplicación de técnicas moleculares al estudio de pacientes con MEN tipo 2, ha dado como resultado la localización del defecto genético primario en las variantes 2 A y 2 B del síndrome, en la región centrométrica del cromosoma 10 (38, 58). Todos los individuos se valoran mediante pruebas genéticas tanto directas como indirectas de la presencia de mutaciones del gen RET. Unas, las directas por medio de reacción en cadena simple de polimerasa seguida por digestión de restricción o por valoración directa de la secuencia del gen. Las indirectas, por estudio de haplotipo en el cual se analizan muestras de DNA tomando un grupo de marcadores que flanquean al *locus* del MEN 2 A, a fin de confirmar los resultados de la prueba directa del DNA.

La meta primaria del "tamizaje" para el feocromocitoma en MEN 2, es prevenir la morbilidad y la mortalidad. Aunque más del 50% de los pacientes eventualmente desarrollan una neoplasia uni o bilateral, la resección de todo el tejido adrenal en portadores del gen, no parece justificada. El desarrollo de feocromocitoma en MEN 2, está precedida por hiperplasia difusa o nodular de la médula adrenal. El diagnóstico de enfermedad adrenal medular, generalmente ocurre después del diagnóstico de CMT, aunque hay algunos pacientes en quienes el diagnóstico de feocromocitoma precede al de la enfermedad de las células C (27). Los individuos de familias conocidas con MEN 2, deben ser sometidos anualmente para tamización de feo-

chromocitoma, empezando a la edad de 5 años (27). Las muertes debidas a crisis de catecolaminas no han ocurrido en pacientes con MEN 2, que han sido evaluados cuidadosamente en forma anual con base en evidencias clínicas y bioquímicas de exceso de catecolaminas. Similar a otros tumores endocrinos, los feocromocitomas en estos pacientes, se desarrollan lentamente y es improbable que causen morbilidad muy significativa con adecuada vigilancia.

El objetivo de una prueba de tamización para feocromocitoma en pacientes potenciales de MEN 2, es diferente a la meta de la misma prueba para CMT con la calcitonina estimulada con la pentagastrina. El CMT es altamente maligno, da metástasis tempranamente y no es curable quirúrgicamente, a menos que sea diagnosticado tempranamente. Además, la ausencia del tiroides es tratada fácilmente con remplazo de tiroides sintético tomado oralmente. Por lo tanto, la meta de la tamización para CMT, es la tiroidectomía temprana para la hiperplasia de las células C, lo cual asegura una cura del cáncer por procedimiento quirúrgico y acarrea un mínimo potencial de morbilidad. En contraste, el feocromocitoma en MEN 2, raramente es maligno; lo relacionado con un diagnóstico equivocado son las crisis catecolamínicas. También la ausencia de ambas adrenales, es mucho más complicada que la del tiroides y coloca al paciente en riesgo de crisis adisonianas. Por consiguiente, la adrenalectomía bilateral, después de un diagnóstico temprano de hiperplasia medular adrenal, puede ocasionar morbilidad significativa, y tiene poco valor oncológico. Las glándulas adrenales en un paciente con MEN 2, deben ser resecaadas cuando se desarrolle el feocromocitoma, antes de que se inicien los síntomas de exceso de catecolaminas. La meta de la tamización para el feocromocitoma es, en consecuencia, alertar al clínico sobre la necesidad de una adrenalectomía sin colocar al paciente en riesgo de crisis catecolamínicas debidas a un diagnóstico tardío o sobre crisis adisonianas debidas a una temprana adrenalectomía bilateral.

Las evidencias disponibles sugieren que la medición en orina de 24 horas de los niveles de metanefrina, epinefrina y norepinefrina, combinada con el uso de imágenes selectivas de tomografía axial computarizada en secciones finas, realizadas con contraste, o de resonancia magnética, suministran óptimo "tamizaje" para el paciente asintomático en riesgo de desarrollar MEN 2 asociado con feocromocitoma (27, 17, 40). Epinefrina elevada o una relación epinefrina/norepinefrina elevada, es el patrón más frecuentemente visto en MEN 2 y feocromocitoma (27).

El uso de la escintigrafía, usando la ^{131}I -metayodobencilguanidina (^{131}I -MIBG) es la medida más sensible de la hiperfunción medular adrenal; su acumulación en las glándulas adrenales, confirma la presencia de hiperplasia bilateral, aun en ausencia de anomalías clínicas o bioquímicas de excreción de catecolaminas o de evidencia tomográfica de masa adrenal (40, 60). La ^{131}I -MIBG puede ser usada para monitorizar la progresión de la enfermedad de hiperplasia difusa medular antes del desarrollo del CMT (40).

La mayoría de los pacientes no tienen evidencia clínica de enfermedad paratiroidea; ni aun en los límites de la hipercalcemia o hiperplasia del tejido paratiroideo se encuentra durante la tiroidectomía temprana. Cada paciente con MEN 2 A debe tener, por lo menos, una medida de su calcio sérico. Si está elevado, es necesario medir la hormona paratiroidea. Calcio sérico y PTH elevados, son generalmente indicativos por compromiso de todas las glándulas. Las bases moleculares para esta baja penetración no se han determinado. Tampoco está claro si las mutaciones particulares del RET, observadas en la fecha, son encontradas en pacientes MEN 2 A que desarrollan hiperparatiroidismo y si ellas son la causa completa de la hiperplasia generalizada de las paratiroides, la cual debe ser entonces verdaderamente policlonal. En una de las varias alternativas, la mutación RET puede causar moderada hiperplasia de las paratiroides, pero requiere la cooperación de ajustes adicionales oncogénicos en una célula dada para provocar el desarrollo de tumores clínicamente significativos que puedan ser monoclonales.

Los datos anteriores hacen también a RET un candidato oncogénico para los adenomas esporádicos de las paratiroides, en los cuales la mutación puede ocurrir somáticamente.

FACTORES PRONOSTICOS

Se han descrito en el caso del CMT diversos factores pronósticos. Como ya se ha mencionado, la evolución clínica es variable y los pacientes con MEN 2 A y carcinoma medular familiar no MEN (CMTF), tienen mejor pronóstico a largo plazo que los MEN 2 B o tumores esporádicos. La enfermedad es impredecible, particularmente en los casos esporádicos, y los pacientes pueden sobrevivir muchos decenios o morir en plazo de muchos años. La muerte está relacionada con las metástasis del CMT o con el feocromocitoma. Por el contrario, el diagnóstico temprano por tamización, permite una tiroidectomía temprana y adrenalectomía, las cuales mejoran tanto el pronóstico como la expectativa de vida. La tasa global de supervivencia para todas las formas de CMT, basada en estudios retrospectivos, es aproximadamente del 75% después de 5 años de observación, y del 60% después de 10 años (12, 56, 52). Los principales factores que inciden en la supervivencia son el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico y la extensión de la resección quirúrgica inicial.

Otros factores pronósticos en el CMT son el sexo y la edad. Las mujeres tienen un mejor pronóstico que los hombres, así como también los pacientes más jóvenes. Otros aspectos que se han encontrado correlacionados con los resultados clínicos son las concentraciones plasmáticas de calcitonina, ploidía del DNA, inmunohistoquímica de calcitonina y somatostatina y concentraciones de antígeno carcinoembrionario. En un estudio de 94 pacientes (76), la concentración preoperatoria estimulada de calcitonina alta (10.000 pg/mL), se acompañó de peor pronóstico. La somatostatina, a juzgar por la inmunohistoquímica, se ex-

presa en cerca del 50% de los cánceres medulares del tiroides (50). A menudo se observa inmunorreactividad de la somatostatina en el plasma de estos pacientes, y la identificación de ésta en el tumor o el plasma, se ha relacionado con mayor supervivencia en diversas series pequeñas (47, 50). Se ha demostrado que el antígeno carcinoembrionario (CEA) está incrementado en cerca del 50% de los individuos que padecen CMT (77). También se ha señalado que las concentraciones altas de CEA guardan relación directa con la presencia de enfermedad metastásica (42).

TRATAMIENTO QUIRURGICO

El tratamiento primario del CMT, en todas sus presentaciones clínicas, consiste en la tiroidectomía total con disección de los ganglios centrales. En pacientes con enfermedad familiar, el CMT es casi siempre multicéntrico y bilateral. En aquellos con formas aparentemente esporádicas de la enfermedad, la incidencia de bilateralidad es del 5 al 30% (12, 56, 5). El potencial para la bilateralidad de la enfermedad, unida a la dificultad de excluir la enfermedad familiar en muchos pacientes, son argumentos para que todos los enfermos con CMT, deban tener una tiroidectomía total. En pacientes sin aparente enfermedad extratiroidea o cuando sólo es detectada bioquímicamente, la incidencia de metástasis ganglionares es del 15% o menos (54, 78); por lo tanto, se recomienda la disección profiláctica de los ganglios linfáticos en la zona central del cuello. La disección incluye ganglios localizados entre el hueso hioides hacia arriba, la vena innominada hacia abajo y las venas yugulares internas hacia los lados. Cuando los ganglios laterales del cuello están comprometidos, el paciente debe ser sometido a una disección modificada del cuello. Dos semanas después de la operación, deben ser determinados los niveles plasmáticos basales o estimulados de calcitonina para detectar enfermedad residual. Es probable que no se pueda efectuar la tiroidectomía y la disección ganglionar adecuada sin extirpar también las paratiroides; éstas se encuentran colocadas muy cerca de los ganglios peritiroideos, y la preservación de ellas supone el riesgo de dejar metástasis ganglionares. Además, preocupa el riesgo sanguíneo de la paratiroides que se ha disecado y preservado. Por tal razón, se deben retirar todas estas glándulas en el momento de la tiroidectomía por CMT, y efectuar autotrasplante en el músculo del antebrazo no dominante, en un paciente con MEN 2 A, o en el esternocleidomastoideo en sujetos con CMT esporádico MEN 2 B y CMT familiar no MEN. El autotrasplante comienza a funcionar al término de 4 a 6 semanas, momento en el cual es posible suspender el suplemento de calcio. El reemplazo con hormona tiroidea debe ser iniciado con L-tiroxina, 100 a 200 mcg/día. La cirugía es la forma definitiva de terapia para el CMT. El yodo radiactivo, la quimioterapia y la radioterapia externa, son inefectivas (16, 62).

Debido a la edad temprana en que el paciente con historia familiar de MEN 2 B puede desarrollar CMT, ya es posible efectuar tamizaciones en los primeros años antes de

que se desarrolle el CMT. En razón a la presentación temprana y a la agresividad del CMT en estos pacientes, la tiroidectomía total está recomendada tan temprano como sea posible en neonatos que presenten el típico fenotipo del MEN 2 B (Fig. 3).

Es importante discutir estos aspectos, sabiendo que las técnicas genéticas disponibles basadas en el DNA permitirán un diagnóstico con 100% de certeza. Si se sabe que un niño es portador del gen, debemos esperar hasta cuando las pruebas provocativas se tornen positivas para efectuar la tiroidectomía?. Si se tiene conocimiento que más del 90% de los pacientes con herencia del gen MEN 2 A desarrollarán CMT, puede ser prudente considerar una tiroidectomía en todos los portadores del gen. En el lado positivo, una tiroidectomía suministrará a los parientes y al clínico, la seguridad de que todas las etapas han sido cubiertas para prevenir la enfermedad metastásica. Existen aún controversias sobre el momento de la tiroidectomía en niños conocidos como portadores del gen, pero el clínico que tome esta decisión se debe guiar a sabiendas de que cualquier incremento en la morbimortalidad relacionado con la anestesia, probablemente transcurre sin consecuencias si el procedimiento se efectúa en un hospital pediátrico. Igualmente, la incidencia de complicaciones relacionadas con la cirugía como el hiperparatiroidismo, no es más alta que la observada en adultos. La edad máxima en la cual se puede diferir la tiroidectomía es a los 6 años, porque se sabe de informes de metástasis después de esta edad.

Un problema que se encuentra con relativa frecuencia en pacientes con CMT, consiste en las concentraciones altas de calcitonina de manera persistente después de la cirugía primaria, lo cual indica CMT residual o recurrente. En casi todos los casos esta elevación persistente de las concentraciones séricas de calcitonina (CT), implica la presencia de tumor, aunque se deben considerar otras razones para explicar esa elevación. El primer interrogante que surge es, qué tan adecuada fue la primera intervención ¿El cirujano efectuó una disección de los ganglios centrales?; y los laterales fueron examinados para buscar la presencia de metástasis? Si el procedimiento quirúrgico fue inadecuado, entonces la reoperación con una técnica apropiada está indicada (6, 39). Antes de optar por esta conducta, se debe hacer una evaluación completa para definir la extensión de la enfermedad local y de las metástasis a distancia. Parece razonable intentar localizar tumor residual cuando en forma temprana y en el postoperatorio, los niveles de calcitonina son altos, y efectuar la resección meticulosa de los ganglios cervicales y mediastinales superiores cuando la enfermedad está confinada al cuello. En un estudio de la Clínica Mayo (73), se sometieron a reoperación por hipercalcitonemia persistente, 11 pacientes después de la demostración de enfermedad recurrente desde el punto de vista clínico y de imágenes. Se efectuaron diversos procedimientos quirúrgicos. La concentración de calcitonina no se normalizó en ninguno de los pacientes. Sin embargo, se observó que a menudo evolucionaban bastante bien con tasa de supervivencia a 5 y 10 años de 90 a 86%, respectivamente. Block y col (6), encontraron que dichas concen-

traciones se conservaban estables hasta durante 6 años y recomendaron la observación en ausencia de enfermedad clínica manifiesta. Otros grupos han brindado apoyo a este criterio (73, 67). El final variable de los pacientes con ganglios positivos, se explica con base en las diferencias de la virulencia biológica del tumor, la extensión a la cual se ha diseminado el padecimiento en el momento del tratamiento y la suficiencia de la extirpación quirúrgica.

La decisión de efectuar adrenalectomía bilateral en un paciente con MEN 2 que tiene catecolaminas urinarias elevadas y agrandamiento bilateral adrenal en la tomografía computarizada, es demasiado fácil; sin embargo, en el escenario clínico raramente es tan simple. Las catecolaminas y metanefrina son medidas anuales en asintomáticos potenciales o probados que son portadores del gen MEN 2, y si son anormales, se efectúa una TAC abdominal. La cirugía va dirigida a la resección de las adrenales anormales demostradas en la TAC. Paciente sintomático, a pesar de los niveles normales de catecolaminas y metanefrina, se le efectúa la TAC. Si en el estudio se demuestra una masa adrenal, debe ser resecada quirúrgicamente. El paciente presumiblemente sintomático, con estudios urinarios normales y sin anormalidad en la TAC, presenta un dilema terapéutico difícil. Al efectuar un escintigrama con I¹³¹ MIBG, puede ser positivo debido a hiperplasia medular adrenal, aun sin estar presente un feocromocitoma. En consecuencia, el paciente estará sujeto a adrenalectomía bilateral. Sólo en el postoperatorio quedará claro que los síntomas del paciente no eran debidos a la secreción transitoria de catecolaminas (60). Una solución satisfactoria a este problema clínico no es rápidamente obvio. La resección profiláctica de una glándula adrenal contralateral no está indicada a menos que existan evidencias de exceso de secreción de catecolaminas o una anormalidad visible radiológicamente en la TAC.

La adrenalectomía bilateral para un feocromocitoma unilateral en un portador del gen MEN 2, ha sido sugerida debido a que hay evidencias disponibles que claramente muestran que la enfermedad es bilateral en nivel celular (10, 40). Así, la adrenalectomía bilateral podría prevenir el desarrollo de un feocromocitoma contralateral, eliminando el potencial para una crisis catecolamínica o para metástasis a distancia.

La enfermedad de las paratiroides del MEN 2 A, generalmente es de importancia secundaria durante la exploración cervical, ya que la meta primaria es la cura del CMT o de la hiperplasia de las células C. Para el MEN 2 A en pacientes con hipercalcemia, se debe elegir entre una paratiroidectomía subtotal o total con timectomía y trasplante autólogo de paratiroides (22). El tratamiento quirúrgico de las paratiroides en el paciente normocalcémico MEN 2 A, es más problemático. Si hay una fuerte historia familiar de participación paratiroidea, debe ser adoptada una cirugía más agresiva de las paratiroides (22). Si la historia familiar no está disponible o sólo revela rara hipercalcemia, se pueden elegir estudios preoperatorios de calcio con supresión de secreción de PTH; si hay resistencia a dicha supresión, se debe considerar una cirugía más agresiva (35).

Alternativamente se puede concluir que cuando una historia familiar es significativamente negativa para hiperparatiroidismo hipercalcémico, la oportunidad estadística de una futura inclusión de las paratiroides en el proceso, es demasiado baja para que un acceso más conservador pueda ser adoptado, con resección selectiva en aquellas glándulas agrandadas (22).

ABSTRACT

Medullary carcinoma of the thyroid (TMC) gland characterizes itself through some histological properties and the production of calcitonine, a tumoral marker. In well docu-

mented pedigrees, medullary carcinoma can develop in 5 to 10% of its members. In these individuals, the cure or prevention becomes effective when aggressive biochemical and genetic screening programs are used among all of the family members known as transmitters of TMC associated or not to other endocrine disorders. The immunohistochemical properties of the carcinomatous cells, along with seric calcitonine level determinations, have identified patients in high risk of developing para-thyroid diffusion and early death after diagnosis. Primary treatment of the disease, either sporadic or familiar, is surgery. Adjuvant therapy for metastasical or residual disease does not seem beneficial.

REFERENCIAS

1. Angrist M, Kauffman E, Slaugenhaupt, S A et al : A gene for Hirschprung disease (megacolon) in pericentrometric region of human chromosome 10. *Nature Genetics* 1993; 4: 351-6
2. Arnstein N B, Juni J E, Sisson J C et al: Recurrent medullary carcinoma of the thyroid demonstrated by thallium 201 Scintigraphy. *J Nucl Med* 1986; 27: 1564-8
3. Baulieu J, Guilleteau D, Delisle M et al: Radioiodinated metaiodobenzy/guanidine uptake in medullary thyroid cancer. *Cancer* 1987; 60: 2189-94
4. Belski J L, Cuelle B, Swanson L W et al: Cushing's syndrome dueto ectopic production of corticotropin-releasing factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 496-500
5. Block M A, Jackson C E, Greenawald K A et al: Clinical characteristics distinguishing hereditary from sporadic medullary thyroid carcinoma: Treatment implications. *Arch Surg* 1980; 115: 142-8
6. Block M A, Jackson C E, Tashjian A H Jr: Management of occult medullary carcinoma of thyroid. Evidence only by serum calcitonin elevations after apparently adequate neck operation. *Ann Surg* 1978; 113: 368-72
7. Bozón E, Cavanzo F: Adenomatosis Endocrina Múltiple Tipo II b. *Rev Col Cirug* 1986; 1: 9-12
8. Bussolati G, Pearse A G: Immunofluorescent localization of calcitonin in the "C" cells of pig and dog thyroid. *J Endocrinol* 1967; 37: 205-9
9. Cance W G, Wells S A Jr: Múltiple endocrine neoplasia Tipe 2A. *Curr Probl Surg* 1985; 22: 1-56
10. Carney J A, Sizemore G W, Tyce G M: Bilateral adrenal medullary hiperplasia in multiple endocrine neoplasia Tipe 2
11. Carney J A, Sizemore G W, Hayles A B: C-cell disease of the thyroid gland in multiple endocrine neoplasia, type 2B. *Cancer* 1979; 44: 2173-3
12. Chong G C, Beahrs O H, Sizemore G W, Wollner L: Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer* 1975; 35: 695-704
13. Cooper C W, Deftos L J, Potts J T Jr: Direct measurement of the Secretion of pig thyrocalcitonin by radioimmunoassay. *Endocrinology* 1974; 88: 747-54
14. Copp D H, Cameron E C, Cheney B A et al: Evidence for calcitonin a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology* 1962; 70: 638-43
15. Cornish D, Pont A., Miner D et al: Metastatic islet cell tumor in von Hippel-Lindau disease. *Am J Med* 1984; 77: 147-50
16. Decker R A, Wells S A Jr: Multiple endocrine neoplasia. *Jpn J Surg* 1989; 19: 645-50
17. De la Hoz J: Feocromocitoma. *Rev Col Cirug* 1994; 9: 225-38
18. DeLellis R A, Nunnemachez G, Wolfe H J: C-cell hyperplasia: An ultrastructural analysis. *Lab Invest* 1977; 36: 237-48
19. DeLellis R A, Dayal Y, Tischler A S et al: Multiple endocrine neoplasia (MEN) syndromes: Cellular origins and interrelationships. *Int Rev Exp Pathol* 1986; 28: 163-215
20. DeLellis R A, Woffe H J, Gagel R F et al: Adrenal medullary hyperplasia. A morphometric analysis in patients with familial medullary thyroid carcinoma. *Am J Pathol* 1976; 83: 177-96
21. Donis-Keller H, Chi D et al: Mutations in the RET proto-ongene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Molec Genet* 1993; 2: 851-6
22. Donovan D T, Gagel R F: Medullary thyroid carcinoma and the multiple endocrine neoplasia syndrome. In: Falk S A (ed). *Thyroid disease: Endocrine, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy*. New York, Raven Press, 1990; p. 501
23. Eckert R W, Scherubl H, Petzalt C et al: Rhythmic oscillations of cytosolic free calcium in rat C-cells. *Mol Cell Endocrinol* 1989; 64: 267-70
24. Ekblom M, Valimakin M, Pelkomen R et al: Familial and sporadic Medullary thyroid carcinoma. Clinical and immunohistological findings. *Q J Med* 1987; 65: 899-910
25. Easton D F, Ponder M A, Cummings T et al: The clinical and screening age-at-onset distribution for the MEN 2 syndrome. *Am J Hum Genet* 1989; 44 (2): 208-11
26. Fardon J R, Leight G S, Dilley W G et al: Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: A distinct clinical entity. *Br J Surg* 1986; 73 (4): 278-82
27. Gagel R F, Tashjian A H Jr, Cumings T et al: The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2 A. An 18 year experience. *N Engl J Med* 1988; 318: 478-84
28. Gagel R F, Levy M L, Donovan D T et al: Multiple endocrine neoplasia type 2 A associated with cutaneouslichen amyloidosis. *Ann Intern Med* 1989; 111: 802-6
29. Goodfellow P: Inherited cancers associated with the RET protooncogene. *Curr Opin Genet Develop* 1994; 4: 446-51
30. Graver A, Rave F, Herfarth C et al: Metastatic medullary thyroid carcinoma tissue in vitro. Calcium dependent secretion of peptides of the calcicium family. *Acta Chir Austr* 1988; 20 (suppl): 48-50

31. Grieco M, Santoro M, Berlingievi M T et al: PTC is a novel rearranged form of the ret proto-oncogene and is frequently detected in vivo in human thyroid papillary carcinomas. *Cell* 1990; 60: 557-60
32. Hazard J, Hawk W, Crile G: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid. A clinico-pathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 19: 152-61
33. Hamilton B P, Landsberg L, Levine R J: Measurement of urinary epinephrine in screening for pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia Type 2. *Am J Med* 1978; 65: 1027-32
34. Heath H III, Edis A J: Pheochromocytoma associated with hypercalcemia and ectopic secretion of calcitonin. *Ann Intern Med* 1979; 91: 208-10
35. Heath H III, Sizemore G W, Carney J A: Preoperative diagnosis of occult parathyroid hyperplasia by calcium infusion in patients with multiple endocrine neoplasia, type 2 A. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 43: 428-33
36. Hern R C Jr: Carcinoma of the thyroid: Description of a distinctive morphological variant and report of 7 cases. *Cancer* 1951; 4: 697-707
37. Hurlley D L, Tiesg R D, Wahner H W et al: Axial and appendicular bone mineral density in patients with longterm deficiency or excess of calcitonin. *N Eng J Med* 1987; 317: 537-41
38. Jackson C E, Norum R A: Genetics of the multiple endocrine neoplasia type 2 B syndrome. *Henry Ford Hosp Med J* 1992; 40: 323-37
39. Jackson C E, Talpos G B, Kambouris A et al: The clinical course after definitive operation for medullary carcinoma. *Surgery* 1983; 94: 995-1001
40. Jansson S, Tisell L E, Fjalling M et al: Early diagnosis and surgical strategy for adrenal medullary disease in MEN 2 gene carriers. *Surgery* 1988; 103: 11-15
41. Khairi M R, Dexter R N, Burzynski N J, Johnston C C Jr: Mucosal neuroma, pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: Multiple endocrine neoplasia type 3. *Medicine* 1975; 54: 89-112
42. Lippmann S, Mendensohn G, Trumo D et al: The pronostic and biological significance of cellular heterogeneity in medullary thyroid carcinoma: A study of calcitonin, L-dopa, decarboxylase and histaminase. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 233-7
43. Lyonnet S, Bolino A et al: A gene for Hirschprung disease maps to the proximal long arm chromosome 10. *Nature Genet* 1993; 346-50
44. Martuccielle E A: Chromosome 10 deletion in Hirschprung's disease. *Ped Surg Int* 1992; 7: 308-10
45. McCook T A, Putman C E, Dale J K, Wells S A: Review Medullary carcinoma of the thyroid: Radiographic feature of a unique tumor. *A J R* 1982; 139: 149-55]
46. Melvis K E W, Tashjian A H Jr, Miller H H: Studies in familia (medullary) thyroid carcinoma. *Recent Prog Horm Res* 1972; 28: 399-470
47. Miyanchi A, Endo K, Ohta H et al: 99mTc (V)- dimercaptosuccinic acid scintigraphy for medullary thyroid carcinoma. *Word J Surg* 1986; 10: 640-5
48. Medigliani V, Leghiaeili M, Taddei I et al: I-Mibg uptake in a pelvis metastatic of sporadic thyroid cancer. *J Nucl Med AI Sci* 1987; 31: 223-8
49. Mulligan L M, Kwok J B J, Healy C S et al: Germline mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2 A (MEN 2 A). *Nature* 1993; 363: 458-60
50. Numziata V, Giannattasio R, diGiovanni G et al: Hereditary localized pruritus in affected members of a Kindred with multiple endocrine neoplasia type 2 A (Sipple's syndrome). *Clin Endocrinol* 1989; 30: 57-60
51. Pacini F, Basolo F, Eliser R et al: Medullary thyroid cancer. An immunohistochemical and humoral study using six separate antigens. *Anat Pathol* 1990; 3: 300-5
52. Ponder B A, Ponder M A, Coffey R et al: Risk estimation and screening in families of patients with medullary thyroid carcinoma. *Lancet* 1988; 1: 397-403
53. Rave F, Kotzerke J, Reiwien D et al: Prognostic factors in medullary thyroid carcinoma. Evaluation of 741 patients from de German medullary thyroid carcinoma register. *Clin Invest* 1993; 71: 7-11
54. Rees B A, Parthemore J G, Lee J C et al: Calcitonin heterogeneity: in vivo and in vitro studies. *Calcif Tissue Res* 1977; 22 (suppl): 298-302
55. Rusell C F, van Haarden J A, Sizemore G W et al: The surgical management of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1983; 197: 42-8
56. Saad M F, Ordóñez M G, Rashid R K et al: Medullary carcinoma of the thyroid: A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine* 1984; 63: 319-42
57. Schwerk W B, Grun R, Wahl R: Ultrasound diagnosis of C-cell carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1961; 55: 624-30
58. Simpson N E, Kid K K, Goodfellons P J et al: Assignment of multiple endocrine neoplasia type 2 A to chromosome 10 by linkage. *Nature* 1987; 328: 528-32
59. Sipple J H: The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med* 1961; 31: 163-6
60. Sisson J C, Schapiro B, Beier Waltes W H: Scintigraphy with I-131-MIBG as an aid to the treatment of pheochromocytoma in patients with the multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome. *Henry Ford Hosp Med J* 1984; 32: 254-7
61. Sisemore G W, Carney J A, Heath H I: Epidemiology of medullary carcinoma of the thyroid gland: A 5-years experience. *Surg Clin North Am* 1977; 57: 633-8
62. Sizemore G W, Health H III, Carney J A: Multiple endocrine neoplasia type 2. *Clin Endocrinol Metab* 1980; 9: 299-306
63. Sederstrom N, Telenius-Beig M, Akerman M: Diagnosis of Medullary carcinoma of the thyroid by fine needle aspiration biopsy. *Acta Med Scand* 1975; 197: 71-6
64. Steinfeld C M, Moortel C G, Woolmer L B: Diarrhea and medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1973; 31: 1237-9
65. Steiner A L, Goodman A D, Powers S R: Study of a Kindred with pheochromocytoma, medullary carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: Multiple endocrine neoplasia, type 2. *Medicine* 1968; 47: 371-409
66. Steffel E: Lokales amyloid der Schilddruse. *Virchow Arch (Pathol Anat)* 1910; 201: 245-8
67. Stephanas A, Saaman N, Hill C et al: Medullary thyroid carcinoma: Importance of serial serum calcitonin measurement. *Cancer* 1979; 43: 825-30
68. Talpos G B, Jackson C E, Froelich J W et al: Localization of residual medullary thyroid cancer by thallium/technetium scintigraphy. *Surgery* 1985; 98: 1189-96
69. Tashjian A H Jr, Howland B G, Melvis K E W, Hill C S Jr: Immunoassay of human calcitonin: Clinical measurement relation to serum calcium and studies in patients with medullary carcinoma. *N Engl J Med* 1970; 283: 890-5
70. Telander R L, Zimmermann D, Sizemore G W et al: Medullary carcinoma in children. *Arch Surg* 1989; 124: 841-6
71. Telander R L, Zimmermann D, Sizemore G W et al: Results of early thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia type 2. *J Pediatr Surg* 1986; 21: 1190-5
72. Undelsman R, Mojoniniy I O, Soper et al: Medullary cancer of thyroid. Management of persistent hypercalcitoninemia utilizing 99mTc (V) dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *Br J Surg* 1989; 76: 1278-84

73. Van Heerden J, Grant C, Garib H et al: Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary Surgery for medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1990; 212: 395-402
74. Vasen H F A, Van der Feltz M, Rave F et al: The natural course of multiple endocrine neoplasia type 2 B. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1250-6
75. Wallace S, Hill C S, Paulus D D Jr et al: The radiologic aspects of medullary (solid) thyroid carcinoma. *Radiol Clin North Am* 1970; 8: 463-74
76. Walls S, Baylin S, Leigh G et al: The importance of early diagnosis in patients with hereditary medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1982; 195: 595-602
77. Wells S, Haagensen D, Linehan W et al: The detection of elevated plasma levels of carcinoembryonic antigen in patients with suspected or established medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1978; 42: 1498-1504
78. Wells S A Jr, Baylin S B, Gann D S et al: Medullary thyroid carcinoma: Relationship of method of diagnosis to pathologic staging. *Ann Surg* 1978; 188: 377-83
79. Wermer P: Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med* 1954; 16: 363-71
80. Williams E D: Histogenesis of the thyroid. *J Clin Pathol* 1966; 19: 115-8
81. Williams E D, Pollack D J: Multiple mucosal neuromata with endocrine tumours. A syndrome allied to von Recklinghausen's disease *J Pathol Bacteriol* 1966; 91: 71-80
82. Wolfe J H J, Melvis K E V, Cervi-Skinner S J et al: C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. *N Eng J Med* 1973; 289: 437-41
83. Zaatari G S, Saigo P E, Huvos A G: Mucin production in medullary carcinoma of the thyroid. *Arch Pathol Lab Med* 1983; 107: 70-4
84. Zabel M., Biela-Jacek T, Surdyk J et al: Studies on localization of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in the thyroid parathyroid complex. *Virchow Arch* 1987; 411: 569-73
85. Ziegler R, Deutschle U, Rave F: Calcitonin in human pathophysiology. *Horm Res* 1984; 20: 65-73