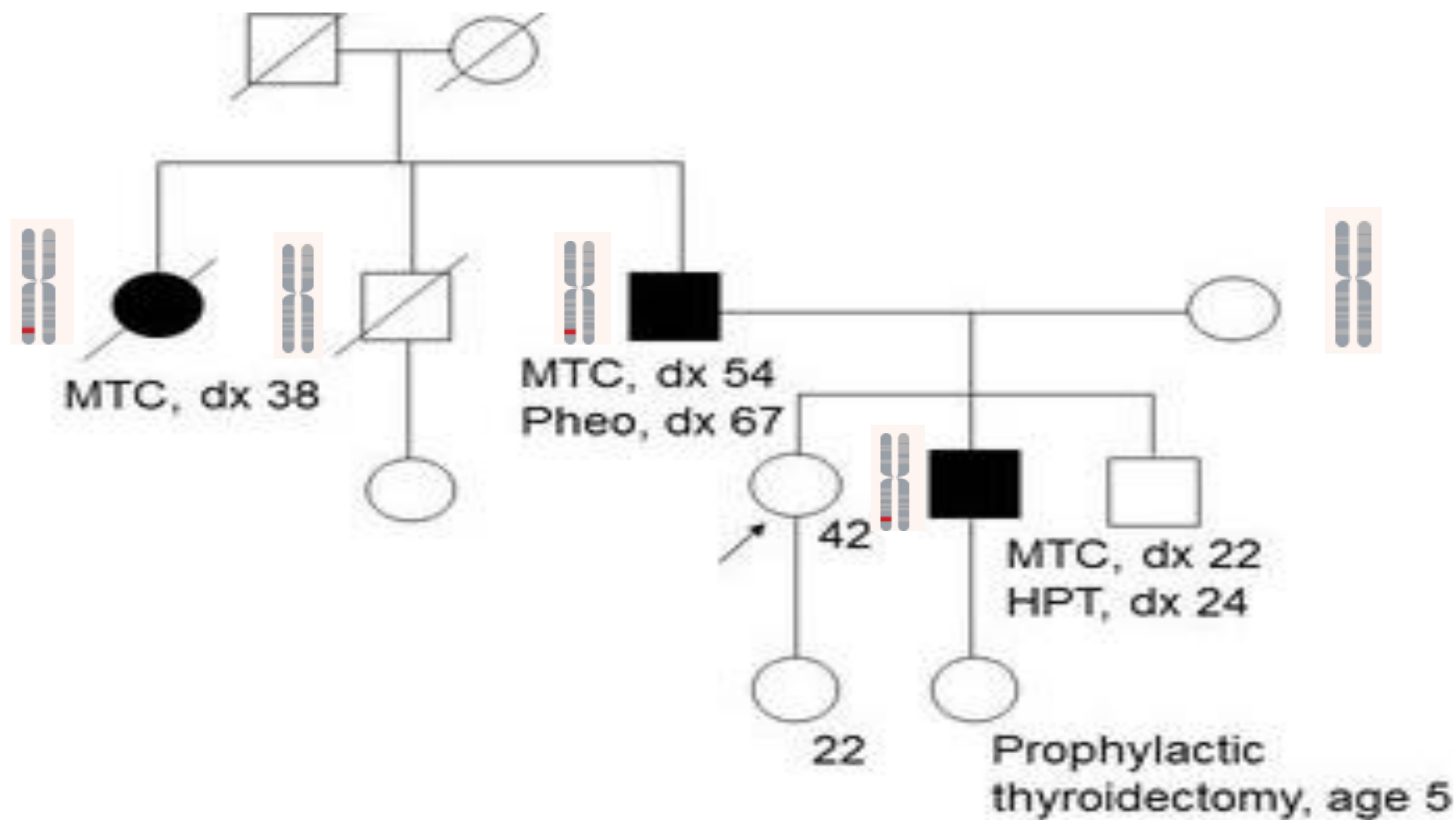




Cánceres de Tiroides Relacionados con Síndromes de Predisposición Hereditaria al Cáncer

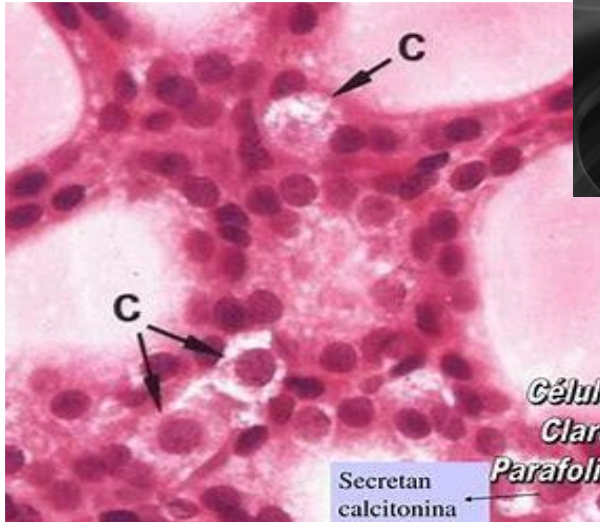
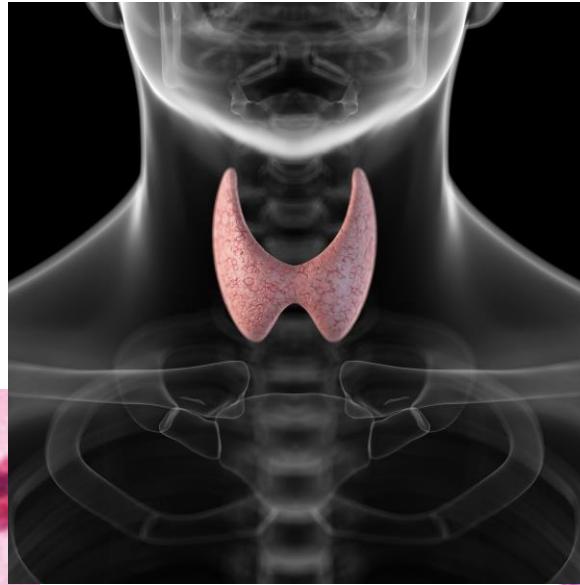
Dra Cristina Núñez Vaca

Médico Genetista

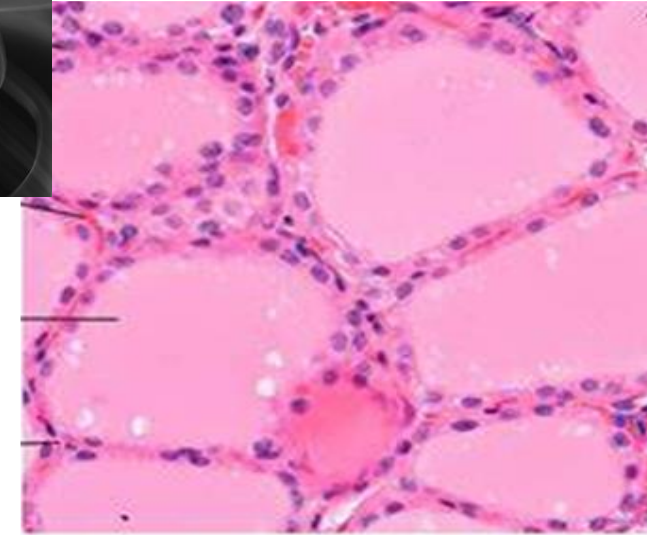


¿Cuándo sospechar un síndrome con predisposición hereditaria al cáncer?

- Edad precoz al diagnóstico
- Múltiples familiares con antecedentes oncológicos
- Más de un tumor primario
- Diagnóstico de cáncer papilar de tiroides en hombres o niños
- Enfermedad más agresiva
- Diagnóstico molecular previo



Cánceres derivados de las células
parafoliculares

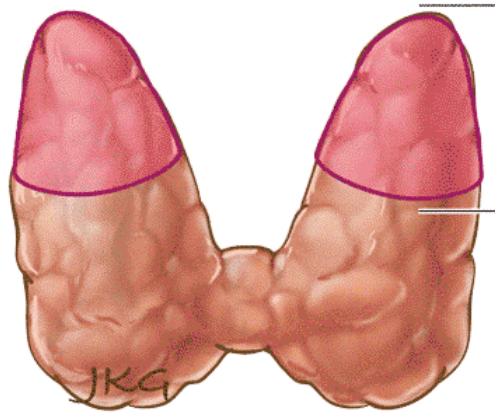


Placa de glándula tiroides (40x, H&E)

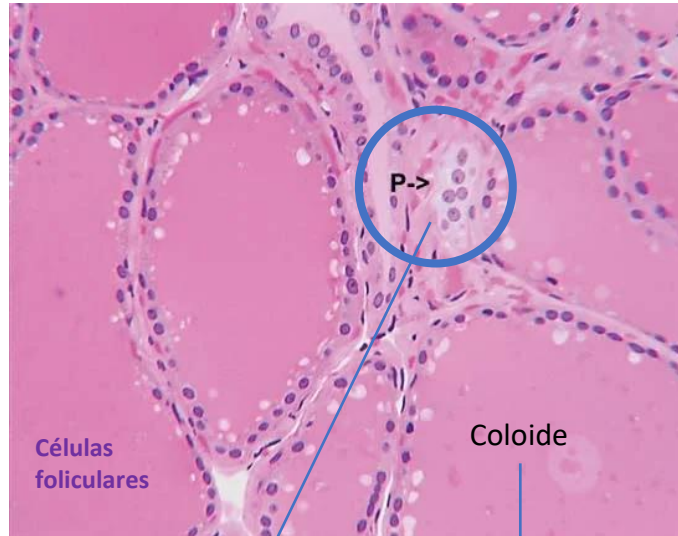
Cánceres derivados de las células
foliculares

Cánceres derivados de las células
parafoliculares

Carcinoma Medular de Tiroides (CMT)



Área de concentración de las células C



Calcitonina

Tiroglobulina

4-5% tumores tiroideos



15% muertes

ESPORÁDICOS → 80%

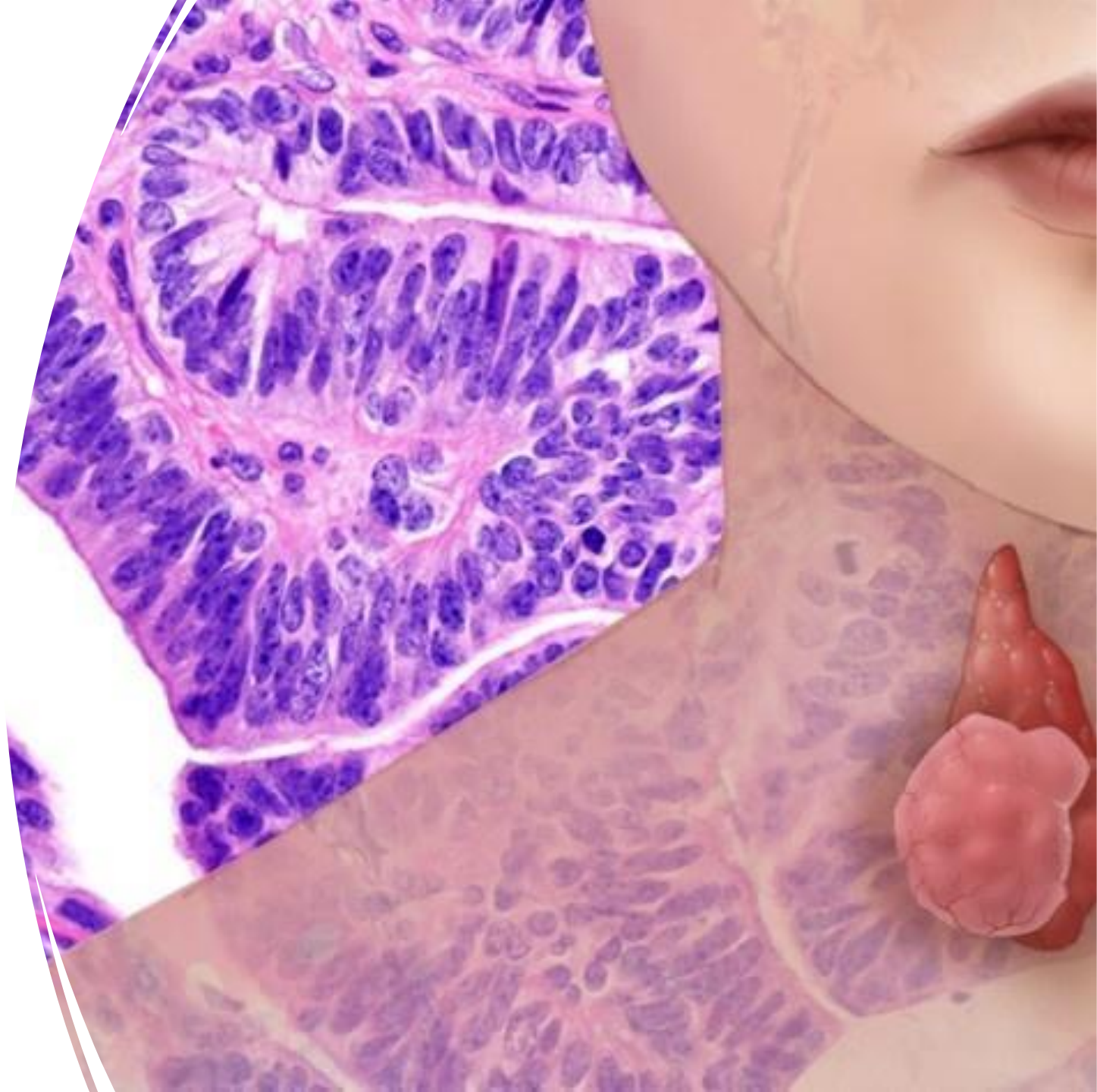
HEREDITARIOS → 25%



NEOPLASIA
ENDÓCRINA
MÚLTIPLE TIPO 2

CMT ESPORÁDICO

- Masa unilateral con metástasis ganglionar
- No asociados con otra endocrinopatía
- Inicio 40-60 años
- Relación M-H 3:2
- 1/3 diarrea intratable (calcitonina >10 ng/mL)
- 6-7% poseen variante patogénica germinal en RET



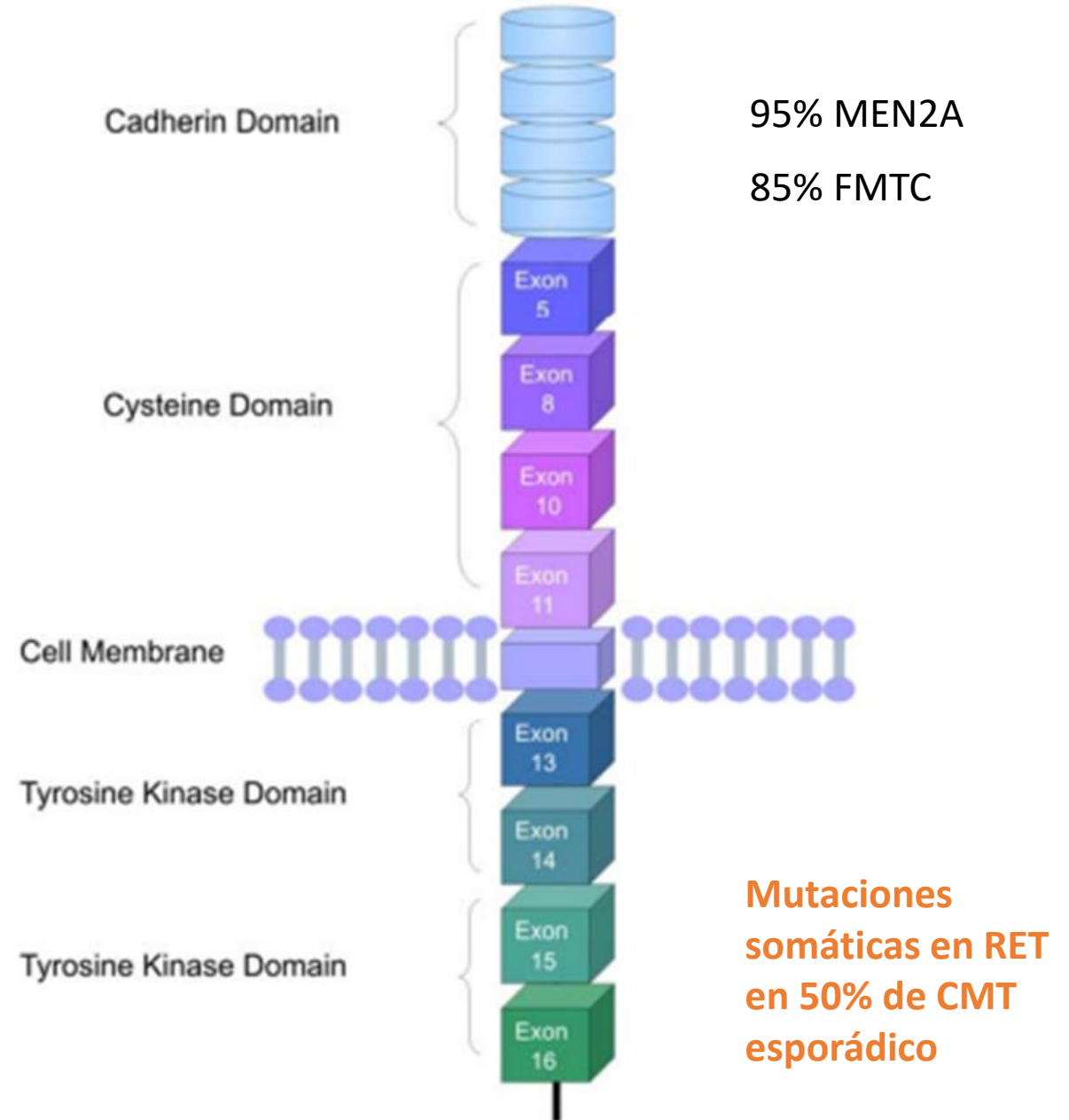
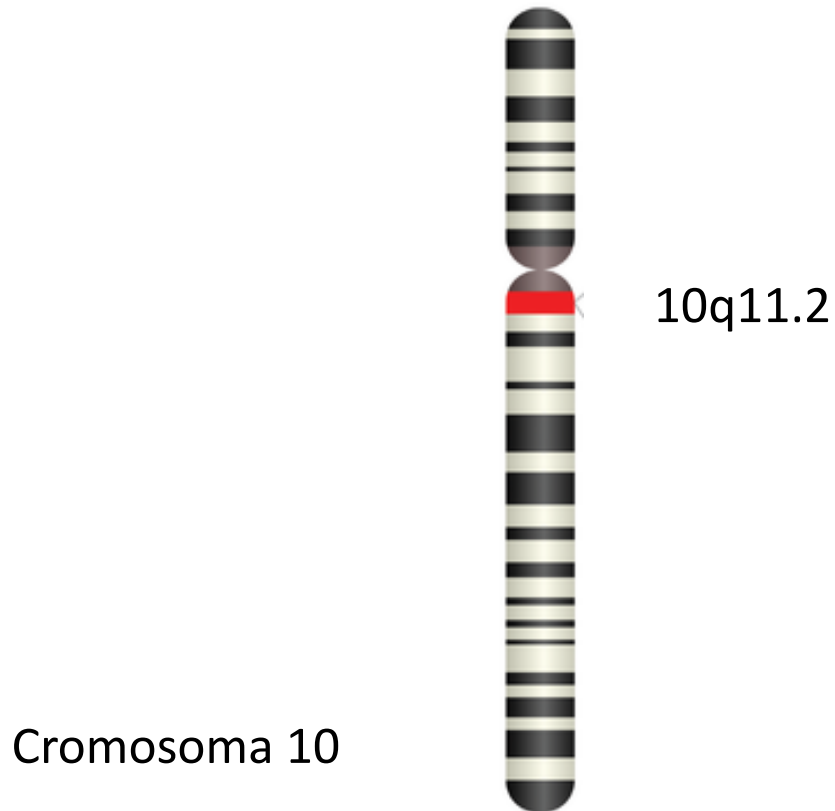
CMT HEREDITARIO: RET

Neoplasia
Endócrina Múltiple
tipo 2 A (MEN 2A)

Neoplasia
Endócrina Múltiple
tipo 2 B (MEN 2B)

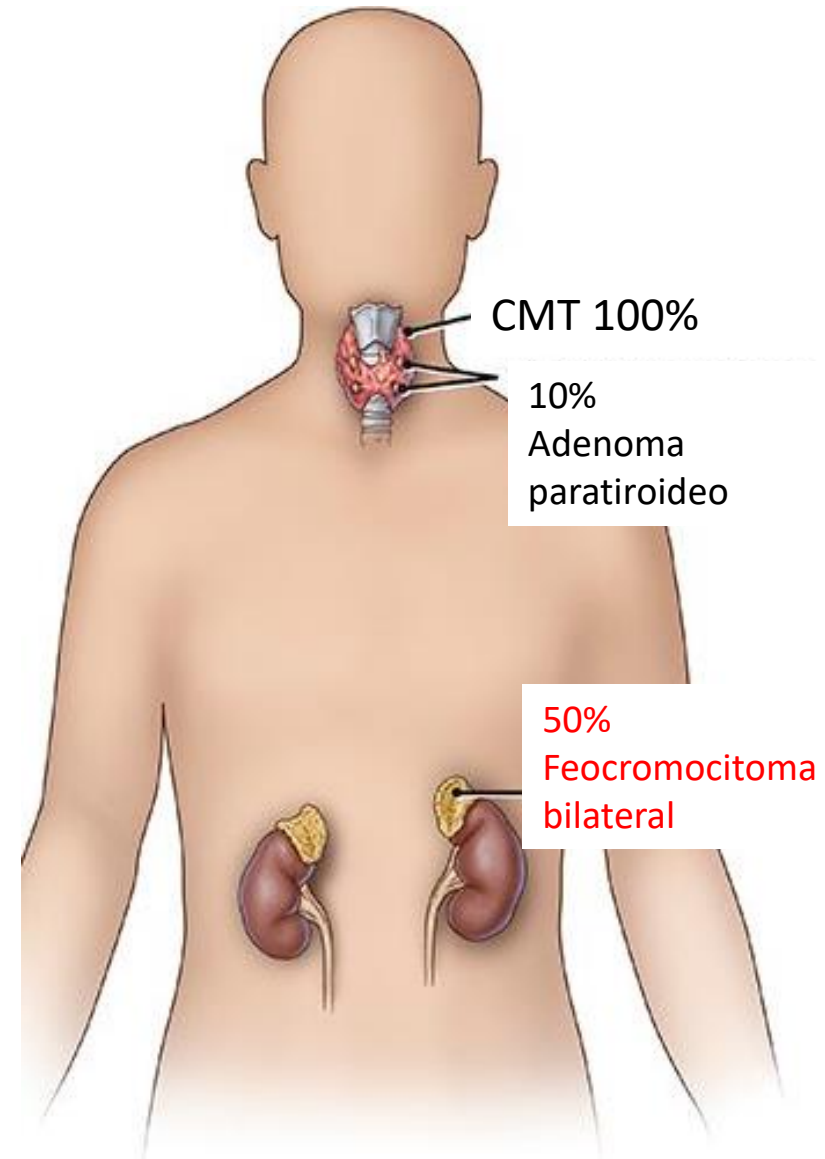
RET

Localización y Estructura



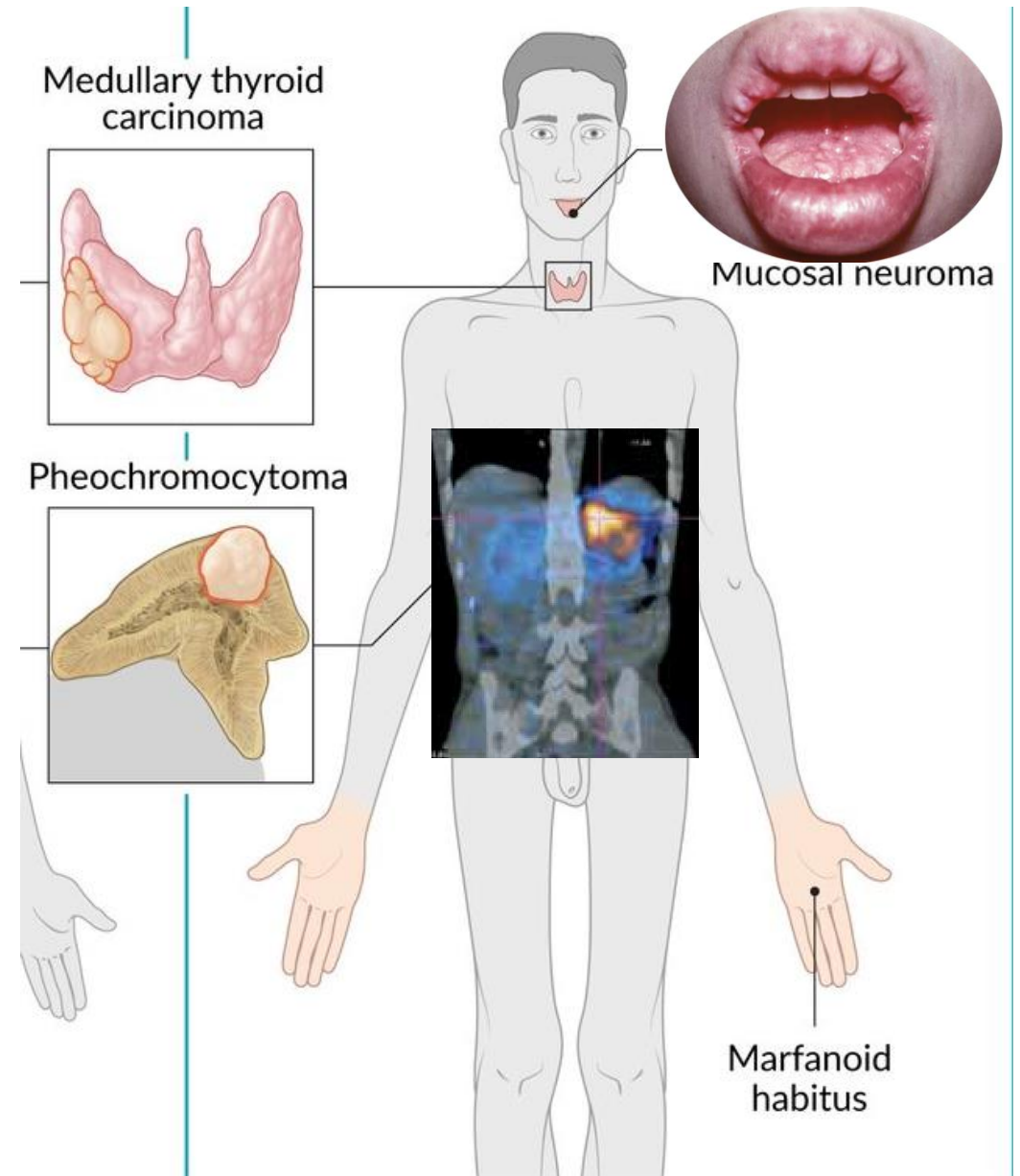
MEN 2A

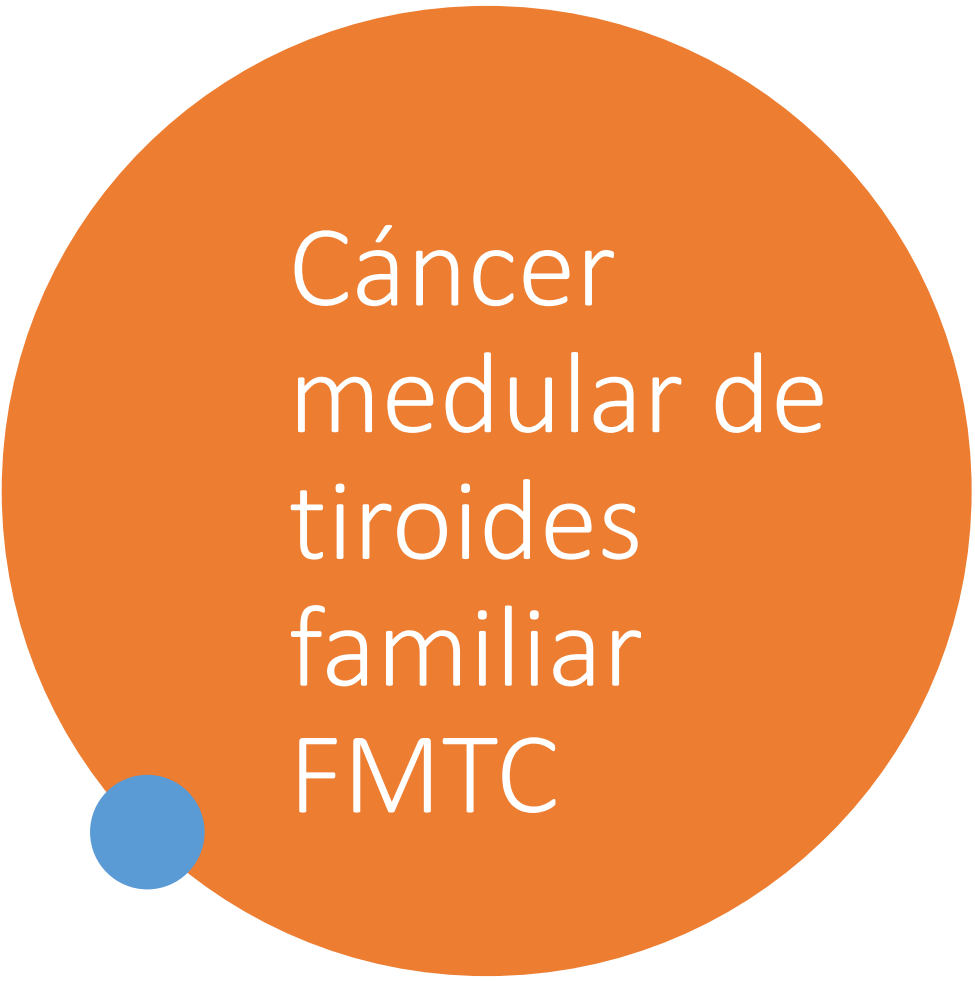
- Autosómico Dominante
- Hombres=Mujeres
- Pico de incidencia: 30 años
- **CMT Bilateral**
 - Hiperplasia de células C
- **Feocromocitoma**
- Hiperparatiroidismo



MEN 2B

- Autosómico Dominante
- Hombres=Mujeres
- **CMT bilateral y multicéntrico**
 - **Antes de los 30 años: infancia**
- Feocromocitoma
- **Ganglioneuromas en mucosa oral**
- **Hábito marfanoide**

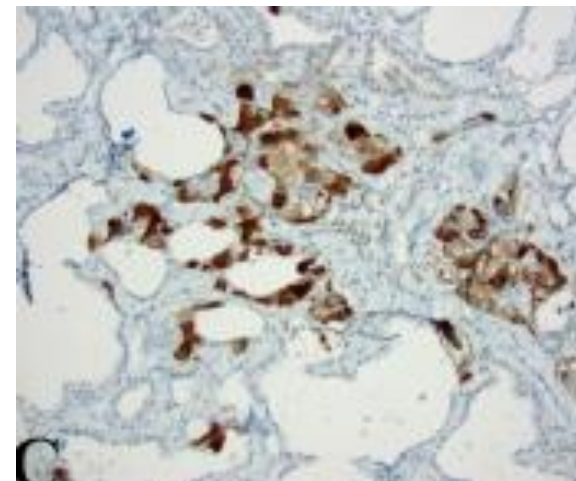
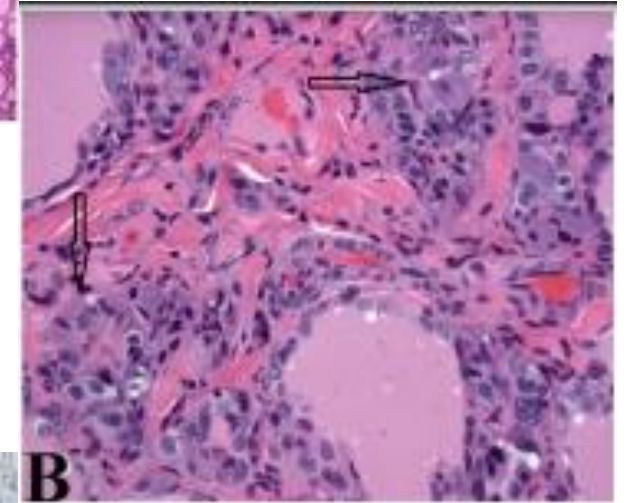
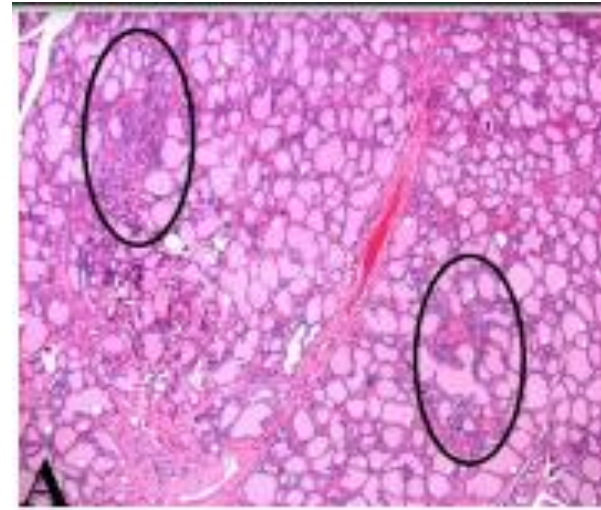




Cáncer medular de tiroides familiar FMTC

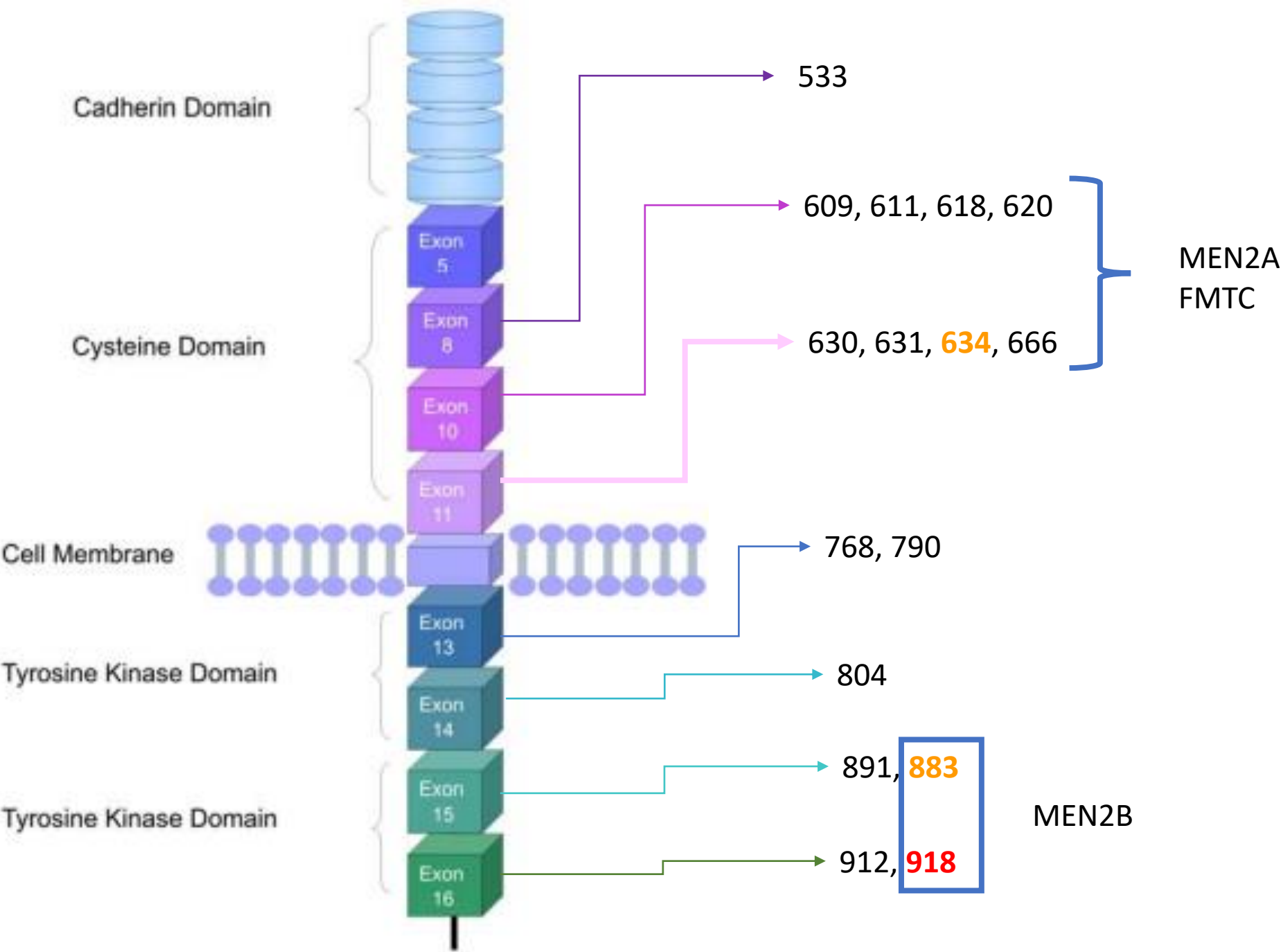
- Dg CLÍNICO:
 - Familias con dos o más individuos diagnosticados con CMT en ausencia de feocromocitoma o adenoma/hiperplasia paratiroidea.

- La hiperplasia de células C (CCH) es una característica de la Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 y del carcinoma medular de tiroides familiar
- CCH
 - Precursor del cáncer medular de tiroides
 - Presente en portadores asintomáticos de una variante patogénica en el gen RET



Existe una relación entre la
mutación en RET (genótipo), el
fenotipo y el pronóstico

Riesgo Moderado
Riesgo Alto
Riesgo Muy Alto



Tiempo para la realización de la tiroidectomía profiláctica en MEN2 según el grupo de riesgo

Moderado

Elevación de los niveles de calcitonina sérica.
Los padres pueden optar por realizar la tiroidectomía de sus hijos cerca de los 5 años de edad.

Alto

Tiroidectomía a los 5 años de edad o antes si se detecta elevación de los niveles de calcitonina sérica.

Muy alto

Tiroidectomía dentro del primer año de edad, tal vez dentro de los primeros meses de vida.



AMERICAN THYROID ASSOCIATION
Optimal Thyroid Health for All

En pacientes
con CMT:
realizar
estudios de
laboratorio:

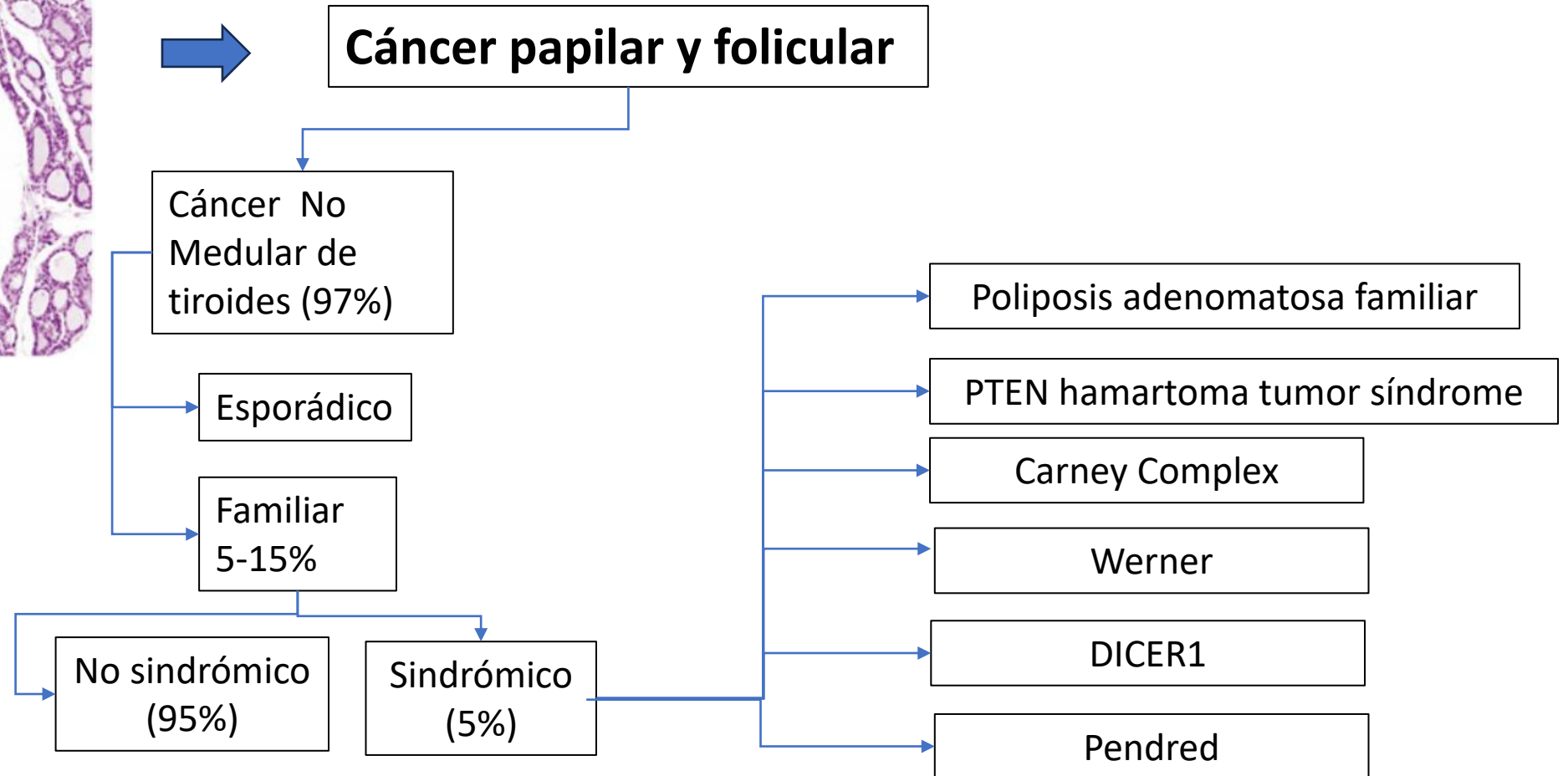
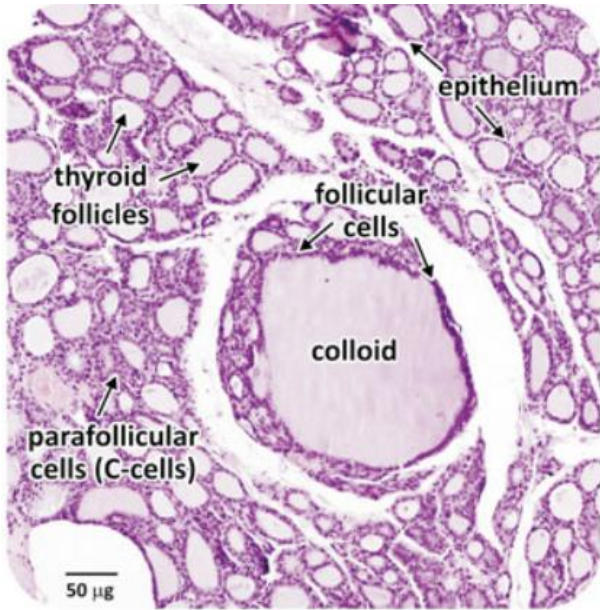
- Predecir la extensión de la enfermedad metastásica
- En pacientes con MEN2: identificar hiperparatiroidismo primario y/o feocromocitoma
- Identificar portadores de variantes patogénicas en el gen RET para asesoría familiar

- Asesorar a los familiares de los pacientes con CMT.

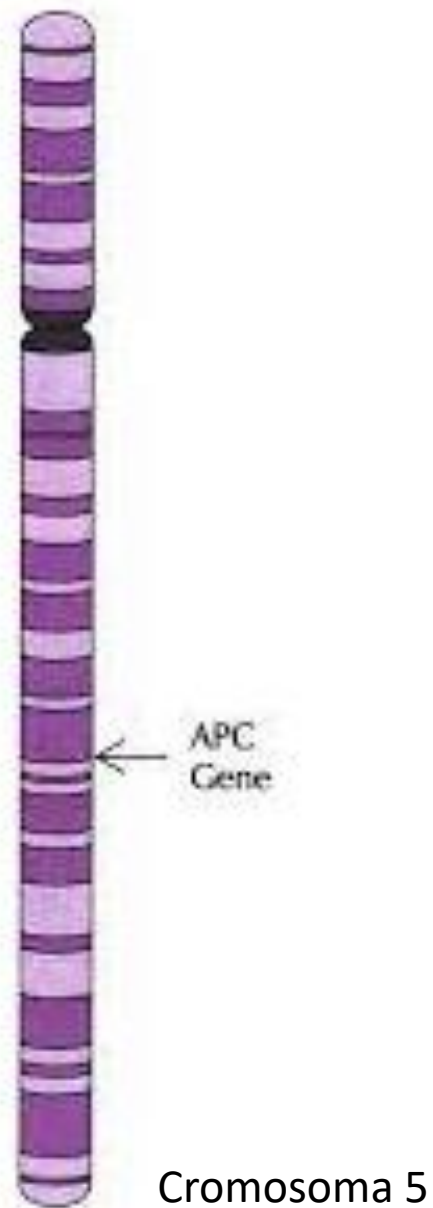
Los estudios genéticos se consideran el Gold Estándar para los familiares de primer grado de consanguineidad de pacientes recientemente diagnosticados con CMT.



Cánceres derivados de las células
foliculares



Heterogéneos, edad precoz al dg,
multicéntricos y bilaterales

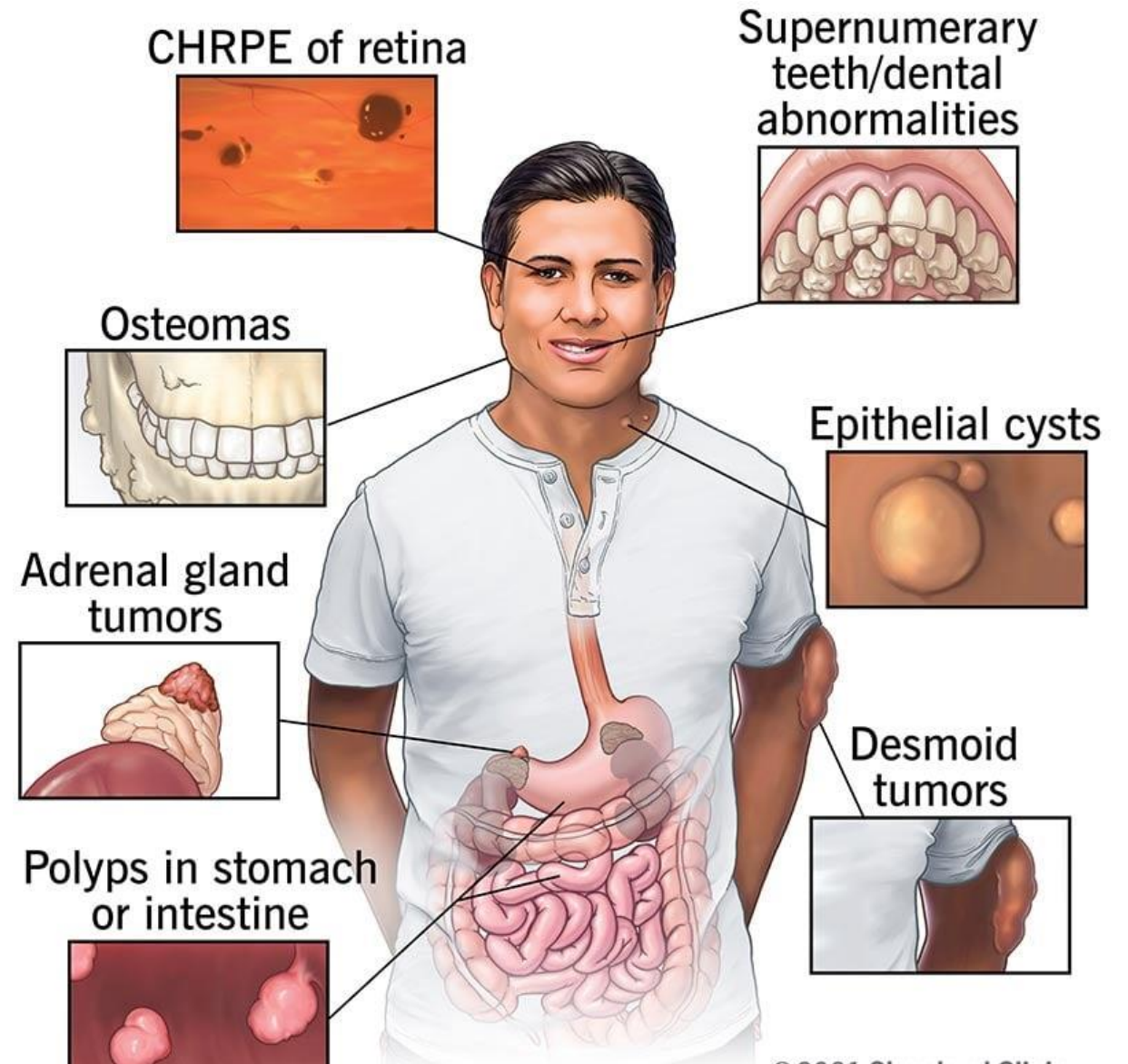


POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)

Gen APC: 5q21

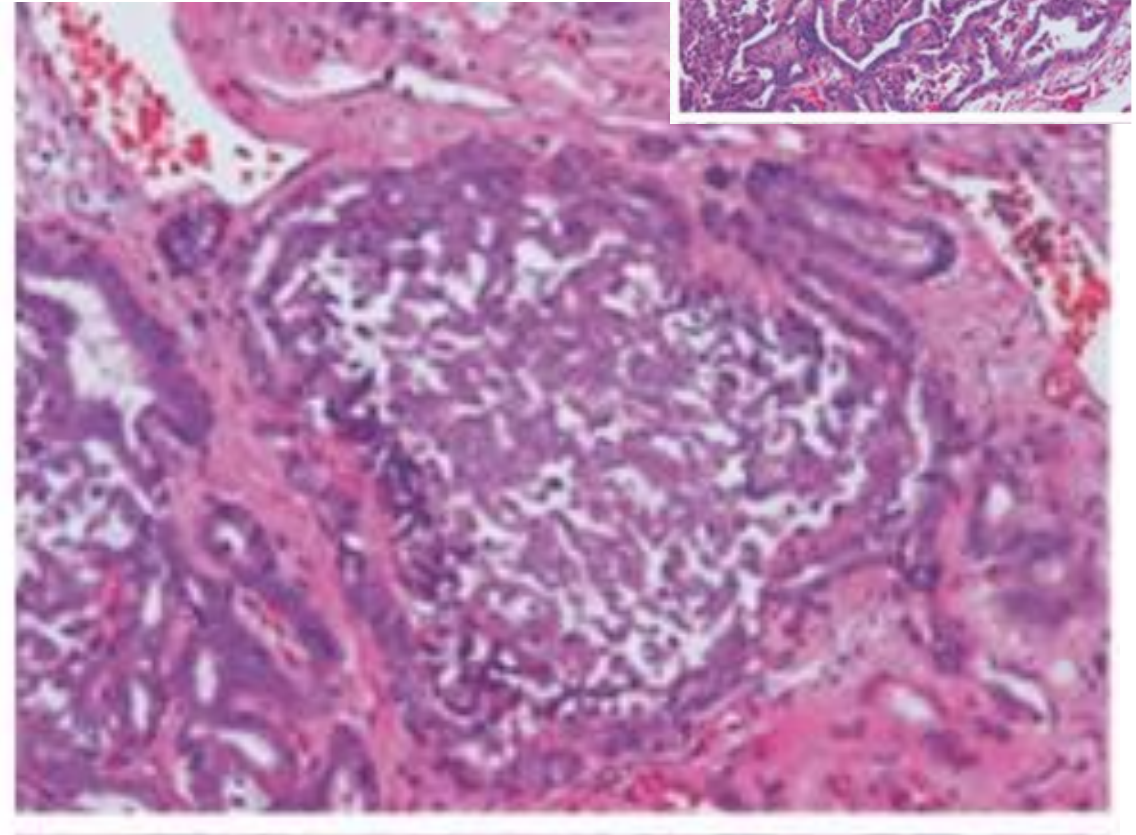
PAF

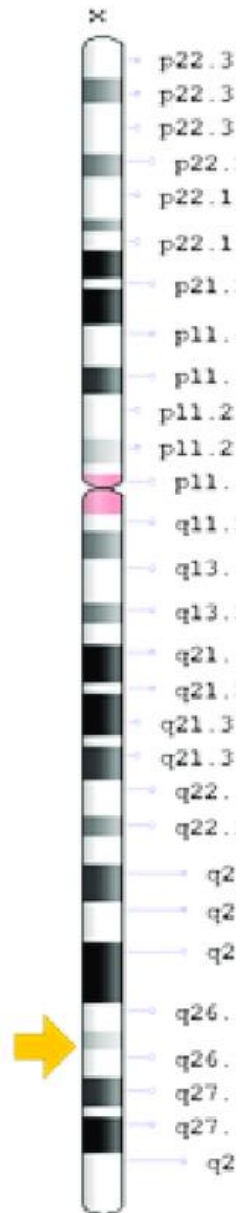
- Autosómica dominante
- Prevalencia 1:6.850 a 1:31.250 nacidos vivos
- Pólipos adenomatosos colónicos
- Manifestaciones extra colónicas
 - 2-12% Carcinoma papilar de tiroides
 - Exon 15: (85%)
 - Seguimiento con US de cuello anual luego de los 15 años



PAF

- Mujeres < de 30 años: riesgo 160 veces mayor que la población general
- Bilaterales y multifocales
- **Variante cribiforme morular**
 - 0.1-0.2% de los carcinomas papilares
 - Buen pronóstico, rara vez metastatiza: <10% agresivos
 - Puede preceder a la manifestación colónica
 - Screening manifestaciones colónicas
 - Screening familiar





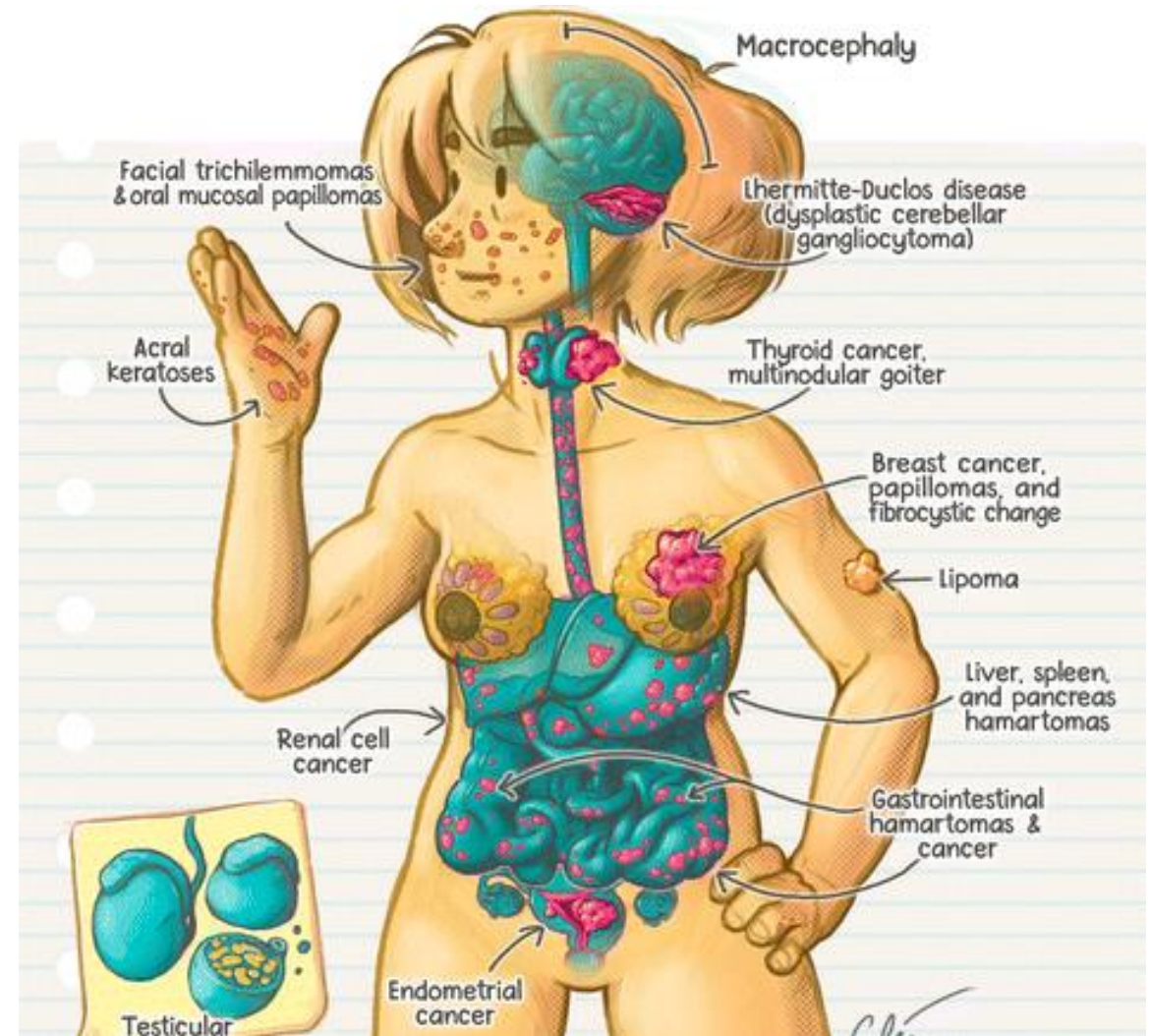
Cromosoma 10

PTEN HAMARTOMA TUMOR (PHTS)

Gen PTEN: 10q23.31

PHTS

- Autosómica dominante
- Prevalencia 1:200 000
- Manifestaciones benignas y malignas
- 90% manifiestan el fenotipo a los 20 años
- Tercera década: 99% manifestaciones mucocutáneas
- Edad media al dg: 33.7años



PHTS

- 65% poseen patología tiroidea: nódulos adenomatosos múltiples, adenomas foliculares, tiroiditis linfocítica
- Riesgo a lo largo de la vida de desarrollar ca de tiroides: 35%
 - Carcinoma papilar y **folicular**
- La presencia de múltiples nódulos adenomatosos en el contexto de una tiroiditis linfocítica en pacientes jóvenes: sospechar PHTS
- Seguimiento con US de cuello anual

Queratosis acrales



Triquelemomas

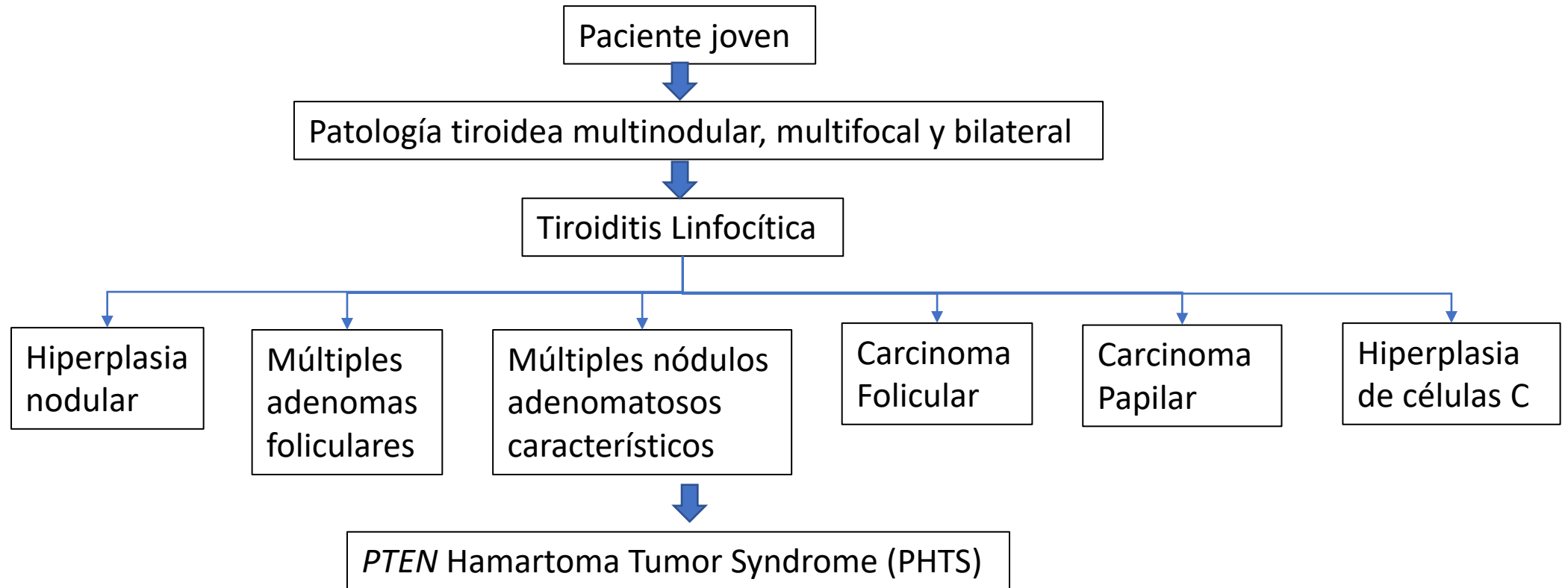


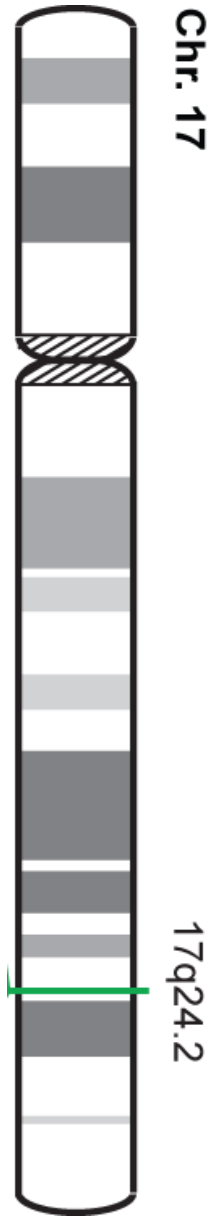
Papilomas orales

PHTS

- **Carcinoma Folicular**
 - Multicéntrico
 - Progresa de un adenoma folicular
- 50-67%: bocio multinodular, múltiples nódulos adenomatosos y adenomas foliculares
- Considerar PHTS en el dg diferencial de CCH.
- US cuello annual en adultos

Abordaje diagnóstico para el *PTEN* Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS)





Cromosoma 17

CARNEY COMPLEX

Gen PRKAR1A:17q24.2

CARNEY COMPLEX

- Autosómico dominante
- Aprox. 700
- Pigmentación de la mucosa oral y piel
- Neoplasias endócrinas y no endócrinas
 - Adenoma pituitario
 - Tumores de células de Sertoli y Leydig
 - Mixomas



CARNEY COMPLEX

- Características similares a MEN
- Tiroides multinodular, múltiples nódulos adenomatosos, adenomas foliculares
- **15%: Cáncer papilar y folicular de tiroides**



WRN
Werner syndrome

SÍNDROME DE WERNER

Gen RECQL2: 8p12

Cromosoma 8

SD. WERNER

- RECQL2
- Autosómico recesivo
- Incidencia 1: 1000 000
- Afecta al tejido conectivo
- Caracterizado por envejecimiento prematuro
- Riesgo aumentado para neoplasias
- Expectativa de vida 54 años



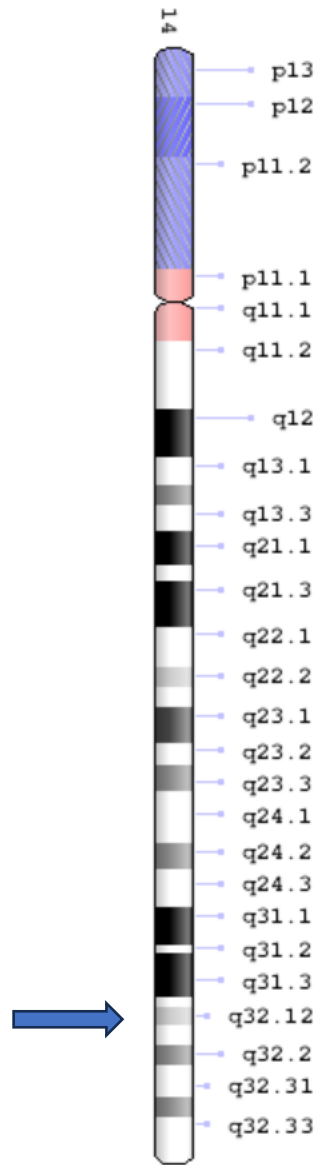
WS patient age 15 yrs



WS patient age 48 y

SD. WERNER

- Lesiones tiroideas benignas
- Riesgo 3 veces mayor de **carcinoma folicular (14%)** de tiroides y 6 veces mayor de desarrollar **carcinoma anaplásico de tiroides (2%)**
- Aumento de incidencia de cáncer papilar de tiroides en japoneses
- Aumento de riesgo de carcinoma papilar en caucásicos
- Se recomienda screening tiroideo rutinario



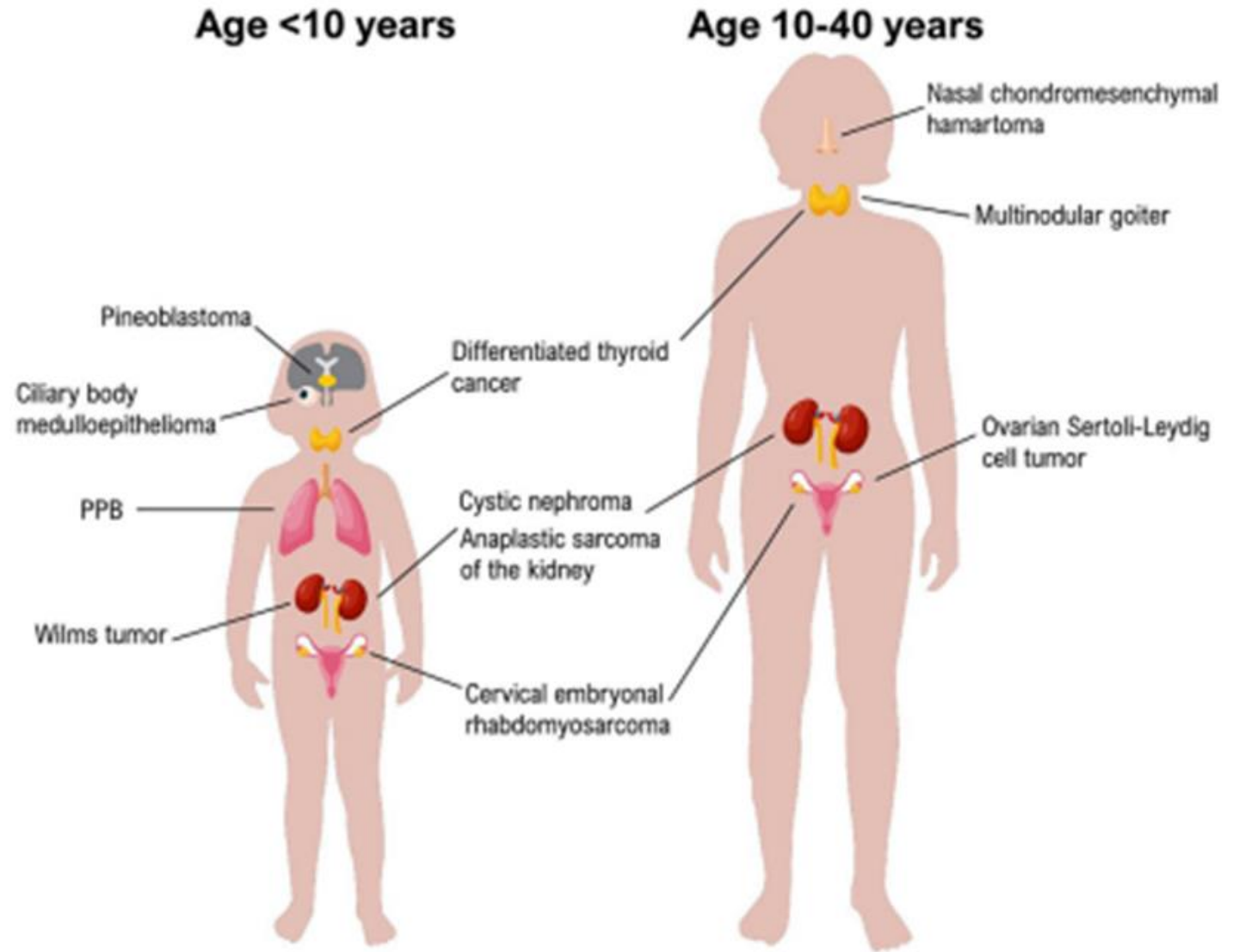
Cromosoma 14

SÍNDROME DICER1

GEN DICER1: 14q32

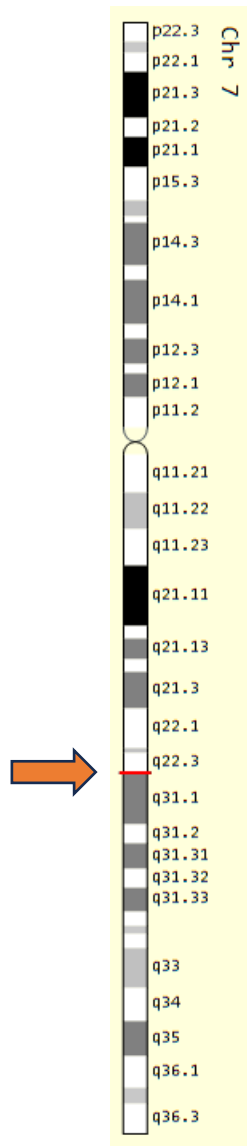
DICER1

- Autosómico dominante
- Prevalencia 1:4,600
- Manifestación mortal más común: Blastoma pleuropulmonar familiar (BPP) menores 6ª
- Dos picos de neoplasias relacionadas con la alteración de DICER1



DICER1

- Tumores de ovario, tumor de células de Sertoli-Leydig, sarcoma y gonadroblastoma, nefroma quístico.
- Neoplasias tiroideas, bocio multinodular, adenomas tiroideos
 - Niños: 5.3%
 - Adultos: 31.5%



SÍNDROME DE PENDRED

Gen SLC26A4: 7q22.3

Cromosoma 7

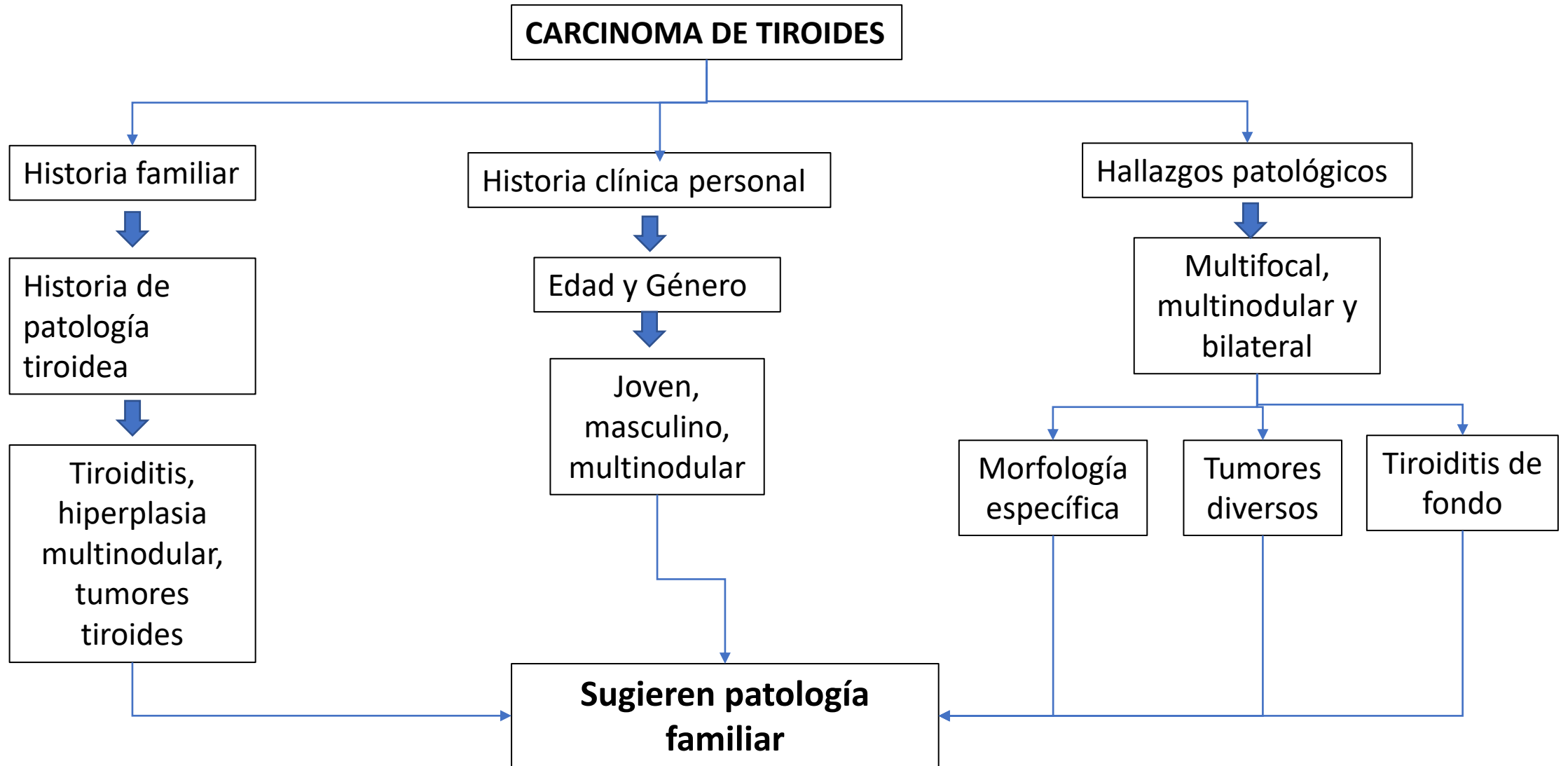
SÍNDROME DE PENDRED

- Autosómico recesivo
- 3era causa de pérdida auditiva
- Sordera, mutismo y bocio
- Sordera neurosensorial bilateral (8%)
- Hipotiroidismo congénito y bocio multinodular
- No tratado: Incidencia de cáncer de tiroides 1%
 - **Cáncer folicular de tiroides**
 - **Carcinoma anaplásico**



SÍNDROME DE PENDRED

- Vigilancia estrecha del hipotiroidismo evita la progresión a cáncer
 - Vigilancia ecográfica y laboratorial de rutina para identificación temprana del Cáncer de tiroides
 - La tiroidectomía profiláctica no está sugerida
 - Tener en cuenta los antecedentes personales y familiares del paciente
-



Conclusiones

- 25% de los carcinomas medulares de tiroides son familiares y poseen una reconocida correlación genotipo-fenotipo.
- El cáncer medular de tiroides usualmente ocurre como parte de la neoplasia endócrina múltiple tipo 2.
- MEN2A: feocromocitoma e hiperplasia de paratiroides.
- MEN2B: hábito marfanoide y neuromas mucosos.
- Los tumores hereditarios usualmente están precedidos por la hiperplasia de células C.
- Los familiares de los pacientes con MEN2 deben ser tamizados
- El estudio genético es el estándar para los familiares de primer grado de pacientes con CMT recientemente diagnosticado.

Referencias bibliográficas

- Kamani, T., Charkhchi, P., Zahedi, A. *et al.* Genetic susceptibility to hereditary non-medullary thyroid cancer. *Hered Cancer Clin Pract* **20**, 9 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13053-022-00215-3>
- Nosé V. (2011). Familial thyroid cancer: a review. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 24 Suppl 2, S19–S33. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.147>
- Richards M. L. (2010). Familial syndromes associated with thyroid cancer in the era of personalized medicine. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 20(7), 707–713. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.1641>
- Richards M. L. (2009). Thyroid cancer genetics: multiple endocrine neoplasia type 2, non-medullary familial thyroid cancer, and familial syndromes associated with thyroid cancer. *Surgical oncology clinics of North America*, 18(1), 39–viii. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2008.08.002>
- Harb, W.J. and Sturgis, E.M. (2009), Differentiated thyroid cancer associated with intestinal polyposis syndromes: A review. *Head Neck*, 31: 1511-1519. <https://doi.org/10.1002/hed.21156>
- Sánchez-Ares, M., Cameselle-García, S., Abdulkader-Nallib, I., Rodríguez-Carnero, G., Beiras-Sarasquete, C., Puñal-Rodríguez, J. A., & Cameselle-Teijeiro, J. M. (2022). Susceptibility Genes and Chromosomal Regions Associated With Non-Syndromic Familial Non-Medullary Thyroid Carcinoma: Some Pathogenetic and Diagnostic Keys. *Frontiers in endocrinology*, 13, 829103. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.829103>

Referencias bibliográficas

- Mathiesen, J. S., Effraimidis, G., Rossing, M., Rasmussen, Å. K., Hoejberg, L., Bastholt, L., Godballe, C., Oturai, P., & Feldt-Rasmussen, U. (2022). Multiple endocrine neoplasia type 2: A review. *Seminars in cancer biology*, 79, 163–179. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.03.035>
- Nosé, V., Lazar, A.J. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Familial Tumor Syndromes. *Head and Neck Pathol* 16, 143–157 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12105-022-01414-z>
- Accardo, G., Conzo, G., Esposito, D., Gambardella, C., Mazzella, M., Castaldo, F., Di Donna, C., Polistena, A., Avenia, N., Colantuoni, V., Giugliano, D., & Pasquali, D. (2017). Genetics of medullary thyroid cancer: An overview. *International journal of surgery (London, England)*, 41 Suppl 1, S2–S6. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2017.02.064>
- Capezzone, M., Robenshtok, E., Cantara, S., & Castagna, M. G. (2021). Familial non-medullary thyroid cancer: a critical review. *Journal of endocrinological investigation*, 44(5), 943–950. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01435-x>
- Caroleo, A. M., De Ioris, M. A., Boccuto, L., Alessi, I., Del Baldo, G., Cacchione, A., Agolini, E., Rinelli, M., Serra, A., Carai, A., & Mastronuzzi, A. (2021). DICER1 Syndrome and Cancer Predisposition: From a Rare Pediatric Tumor to Lifetime Risk. *Frontiers in oncology*, 10, 614541. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.614541>
- Richards M. L. (2009). Thyroid cancer genetics: multiple endocrine neoplasia type 2, non-medullary familial thyroid cancer, and familial syndromes associated with thyroid cancer. *Surgical oncology clinics of North America*, 18(1), 39–viii. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2008.08.002>