

Determinación por radioinmunoensayo de calcitonina sérica basal y post estímulo con pentagastrina y gluconato de calcio, en pacientes con riesgo de padecer carcinoma medular tiroideo

Dres. Washington Benedetti, Gustavo Giussi, Ricardo Roca

El Carcinoma Médula de Tiroides (CMT) puede tener una forma de presentación familiar, por lo que se hace necesario disponer de métodos de prevención o de diagnóstico precoz para estudiar a los familiares con riesgo de padecer este tumor.

En este trabajo se presentan los resultados obtenidos en nuestro medio, por primera vez, en la aplicación del estudio de la calcitonina sérica basal y post estimulación con pentagastrina y calcio, en integrantes de una familia portadora de la enfermedad. Se estudiaron 27 integrantes de esa familia, en cuyo seno habían sido operados previamente al inicio de este screening 3 de 6 hermanos (de 39 a 48 años), así como la hija de uno de ellos (de 23 años), todos portadores de CMT.

La prueba de estimulación permite clasificar a los pacientes en riesgo bajo, riesgo medio y riesgo elevado.

Ocho pacientes del grupo familiar se operaron a posteriori de las pruebas. En los valores basales de calcitonina 7 de los 8 operados mostraron riesgo bajo, mientras que las estimulaciones 5 de los 8 fueron de riesgo medio o elevado, encontrándose por la anatomía la presencia de CMT en los 5 pacientes. Los 3 pacientes que fueron operados a pesar de tener la prueba de estimulación con resultado de riesgo bajo no presentaban CMT en la anatomía patológica.

Los resultados obtenidos muestran claramente el altísimo valor predictivo de esta prueba en familias con riesgo de padecer un CMT.

Palabras clave: Carcinoma medular de la tiroides. Calcitonina. Pentagastrina. Neoplasmas de la tiroides – prevención y control. Carcinoma medular de la tiroides – familiar y genético.

Dr. Washington Benedetti
Profesor Agregado de Fisiopatología.
Facultad de Medicina.
Dr. Gustavo Giussi
Director Técnico del Laboratorio de
Radioinmunoensayos. Consultorio de
medicina nuclear: Ferrari-Ferrando-Páez.
Dr. Ricardo Roca
Profesor Agregado del Departamento
Básico de Medicina. Facultad de Medicina.

Introducción

El Carcinoma Médula de Tiroides (CMT) es un tumor de las células parafoliculares o células C, que segregan calcitonina. Constituye 7 a 10% de todos los carcinomas de tiroides (1-3).

Puede presentarse como forma esporádica, la mayoría de las veces (80%), o familiar, siendo esta última el producto

de una mutación genética autosómica dominante (3). La forma familiar asociada con feocromocitoma constituye el MEN 2a (Neoplasia Endocrina Múltiple) y la asociada a feocromocitoma y neuromas mucosos múltiples es el MEN 2b. Pero hay también una forma de CMT familiar que no se asocia a otras endocrinopatías (4).

El CMT es un tumor muy agresivo y de mala evolución cuando alcanza un tamaño que lo haga ostensible a la palpación o cuando ya presenta metástasis. En las formas familiares, cobra una enorme importancia, la posibilidad de hacer la prevención o el diagnóstico precoz de la enfermedad, en todos los familiares con riesgo de padecerla. El diagnóstico precoz, ya sea en la etapa de hipertrofia de las células C (que muy probablemente evolucionen hacia el carcinoma), o aún en la etapa ostensible sólo

Trabajo realizado en el consultorio de Medicina Nuclear Ferrari-Ferrando-Páez

Correspondencia: Dr. Gustavo Giussi.

José E. Rodó 1979

Montevideo-Uruguay

Recibido: 21/11/91

Aceptado: 11/2/92

al examen microscópico, significa la posibilidad de actuar quirúrgicamente para prevenir el cáncer o bien lograr la cura definitiva si éste se está desarrollando (5,6).

La disponibilidad de medir la calcitonina por radioinmunoensayo nos aporta una herramienta utilísima para los fines señalados más arriba (5-7). En los casos demostrados de CMT familiar y aún en las formas esporádicas (entre 10% y 20% de los casos supuestamente esporádicos se detectan, a posteriori, otros casos en los familiares) es necesario hacer un seguimiento de todos los integrantes de la familia de riesgo. El seguimiento se realiza estudiando los niveles basales de calcitonina y su estimulación, mediante la administración intravenosa de pentagastrina y calcio (2,5,8,9). De acuerdo a las referencias bibliográficas de que disponemos, este tipo de estudio dinámico no se realizó en nuestro medio hasta el momento actual, por lo que constituye la primera experiencia nacional en el tema.

El presente trabajo consistió en el estudio de una familia de 27 personas portadoras de un CMT o con riesgo de desarrollarlo. A todos los integrantes de riesgo, así como a los que ya habían sido operados, se les dosificó la calcitonina sérica basal y luego de la estimulación con pentagastrina y calcio. En función de los resultados de esos estudios, varios integrantes de la familia fueron tiroidectomizados. Se analiza la correlación entre los resultados de esos estudios y lo que mostró la anatomía patológica de las tiroides.

Material y método

Se estudiaron 27 integrantes de una familia de alto riesgo de padecer CMT, distribuidos de la siguiente manera: 6 hermanos de 39 a 48 años (3 varones y 3 mujeres), de los cuales un varón de 48, una mujer de 44 y otra de 39 años ya habían sido operados y se les constató el CMT por la anatomía patológica; los otros 3 hermanos, dos mujeres de 46 y 43 y un varón de 41 años, no presentaban ningún tipo de síntomas, y sus 22 hijos entre 1 y 23 años, de los cuales la hija de 23 años también había sido operada y diagnosticada con anterioridad (Figura 1).

En todos ellos, excepto en la paciente de 39 años ya operada, se realizaron dosificaciones de calcitonina, basal y post estímulo de pentagastrina y calcio. Solamente no se realizó esta última en el paciente varón de 48 años.

La prueba de estimulación por pentagastrina y calcio se realizó de la siguiente manera: se tomó una muestra de sangre para medir el nivel sérico basal de calcitonina, luego se injectó en un minuto por vía intravenosa, una solución de gluconato de calcio al 10% en una dosis de 2 mg de calcio elemental por quilogramo de peso; inmediatamente se injectó por vía intravenosa en bolo, pentagastrina 0.5 µg/kg de peso. Se tomaron muestras de sangre a los minutos 1, 2, 3 y 5 de la inyección de pentagastrina.

Durante la realización de las pruebas de estimulación se tomaron las precauciones necesarias, ya que existe la posibilidad de aparición de efectos secundarios, tanto por la inyección de pentagastrina, que puede producir dolor abdominal, deseo de defecar, opresión precordial y laringea, sensación de pesadez abdominal y de miembros inferiores, náuseas, vértigo, sudoración, taquicardia, taquipnea, visión borrosa. Así como también el gluconato de calcio que puede producir trastornos del ritmo cardíaco, rubor, somnolencia, náuseas, sudoración, hipotensión y urgencia miccional.

Las dosificaciones de calcitonina se realizaron por radioinmunoensayo.

Resultados

En base a la bibliografía consultada, los pacientes se clasificaron, en función de los resultados, de la siguiente manera:

Calcitonina sérica basal:

0 a 200 pg/ml	Riesgo bajo
200 a 300 pg/ml	Riesgo medio
Más de 300 pg/ml	Riesgo elevado

Nivel máximo post estímulo:

0 a 300 pg/ml	Riesgo bajo
300 a 600 pg/ml	Riesgo medio
Más de 600 pg/ml	Riesgo elevado

Las conductas que se aconsejan adoptar (2,9), de acuerdo al nivel de riesgo que presenta cada paciente, son las siguientes:

Riesgo bajo:	Control anual
Riesgo medio:	Control semestral o trimestral
Riesgo elevado:	Tratamiento quirúrgico (tiroidectomía total)

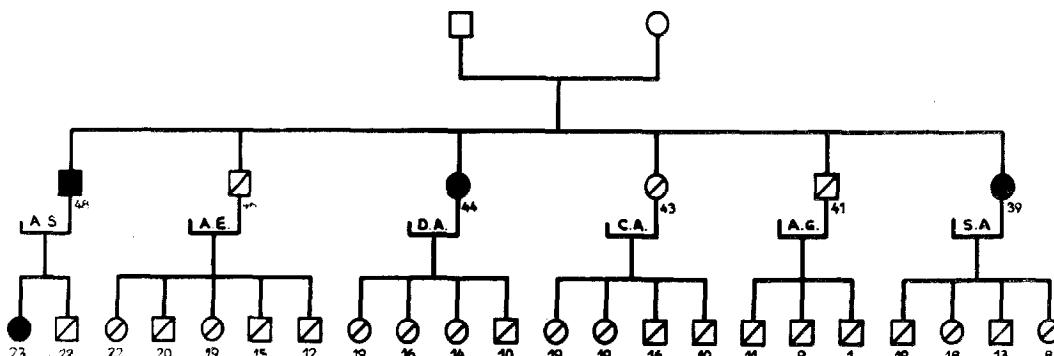


Figura 1 Muestra las dos generaciones de la familia afectada de CMT. Los casos rellenos en negro corresponden a los pacientes con CMT clínicamente manifiesto. Los que tienen una raya cruzada corresponden a los estudiados con dosificación de calcitonina basal y post prueba de estímulo. Las edades respectivas figuran debajo de cada símbolo. Las letras son las iniciales de los apellidos.

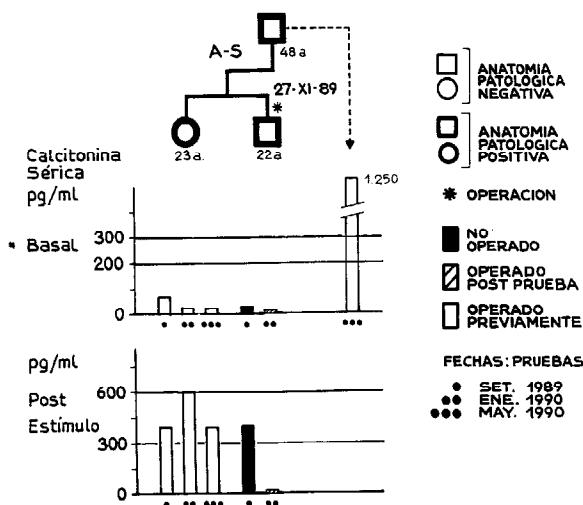


Figura 2 Resultados de la calcitonina basal del padre y la basal y post prueba de la descendencia A-S en las fechas y referencias indicadas al margen.

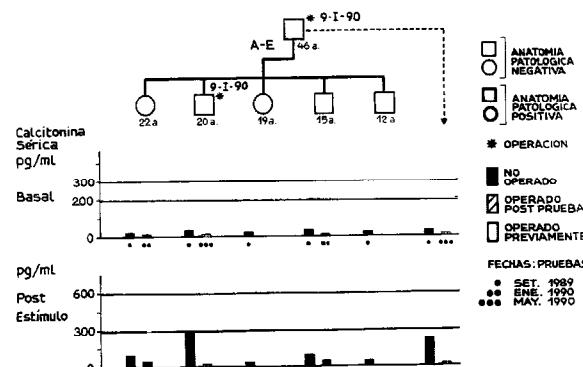


Figura 3 Resultados de la calcitonina basal y post estímulo del padre y su descendencia A-E en relación a las fechas y demás referencias indicadas en el margen derecho.

Otro criterio alternativo que plantean los autores (9), es el de efectuar el tratamiento quirúrgico si el nivel máximo post estímulo es igual o mayor al quíntuple del valor basal.

En la figura 2 se observan los niveles de calcitonina del padre (LA, 48 años) portador de la enfermedad, así como de su hija (MNA, 23 años) operada y su hijo (LMA, 22 años) sin sintomatología clínica. El nivel basal de calcitonina siempre estuvo por debajo de 200 pg/ml en ambos hijos (riesgo bajo) y en 1.250 pg/ml en el padre. El nivel máximo post estímulo de la hija operada previamente, estuvo siempre, en las tres pruebas que se le realizaron, en valores entre 300 y 600 pg/ml (riesgo medio). El hijo varón presentó un valor máximo de 380 pg/ml en la primera prueba (riesgo medio), realizada en setiembre de 1989 y de 13 pg/ml en la segunda, que se realizó en enero de 1990, luego de ser tiroidectomizado en noviembre de 1989.

En la figura 3 se observan los valores de calcitonina, tanto basales como post estímulo observados en la familia A-E,

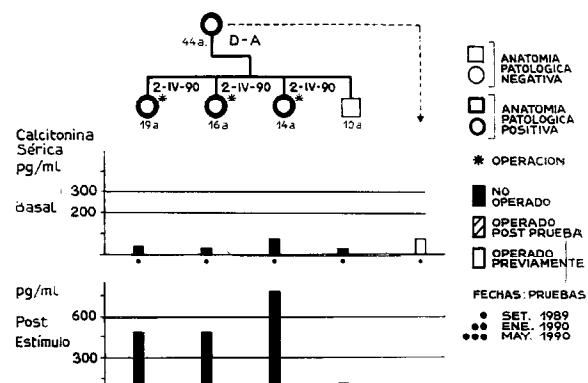


Figura 4 Resultados de la calcitonina basal y post estímulo del padre y su descendencia D-A en relación a las fechas y demás referencias indicadas en el margen derecho.

integrada por el padre (DA, 46 años) asintomático y los cinco hijos, también sin sintomatología clínica, de 12 a 22 años de edad. El padre y un hijo varón de 20 años presentaron valores post estímulo de riesgo bajo pero cercanos al límite del riesgo medio (240 y 290 pg/ml respectivamente). El resto de los hijos tuvieron niveles basales y post prueba completamente normales (riesgo bajo). Tanto el padre como el hijo fueron tratados quirúrgicamente (enero de 1990) y presentaron valores de calcitonina indetectables en la segunda prueba, realizada en febrero de 1990.

La siguiente familia se presenta en la figura 4 y está integrada por la madre (MJA, 44 años) portadora de un CMT, ya operada, tres hijas de 19, 16 y 14 años y un hijo de 10. Los niveles de calcitonina de la madre, tanto basal como post prueba, fueron de 75 y 80 pg/ml respectivamente, así como los del hijo, que fueron de riesgo bajo. Los valores basales de las tres hermanas fueron de 42, 37 y 62 pg/ml (riesgo bajo), en tanto que post estímulo presentaron valores de 460, 460 (riesgo medio) y 760 pg/ml (riesgo elevado) respectivamente. Las tres fueron operadas en abril de 1990 y aún no se ha realizado la evaluación post quirúrgica de ellas.

En las figuras 5 y 6 se muestran los resultados obtenidos en las familias conformadas, una de ellas (C-A) por la madre (VA, 43 años), dos hijas gemelas de 19 años y dos varones de 16 y 14 años, todos ellos asintomáticos y con niveles de riesgo bajo, y la otra familia (A-G) por el padre (JA, 41 años) y tres hijos varones de 11, 9 y 1 año, todos ellos asintomáticos y con valores de riesgo bajo en las 3 pruebas realizadas a dos de los hijos, en la única realizada al niño de 1 año y en la primera realizada al padre, a pesar de lo cual éste fue sometido a tratamiento quirúrgico en enero de 1990 (siguiendo el criterio que el nivel máximo post estímulo sobrepasó el quíntuple del valor basal, pasando de 36 pg/ml a 270 pg/ml) y en la segunda prueba, realizada en mayo de 1990 mostró niveles indetectables.

En la figura 7 están los estudios de la familia S-A, formada por la madre (RA, 39 años), operada previamente a la realización de estos estudios por haberse comprobado la

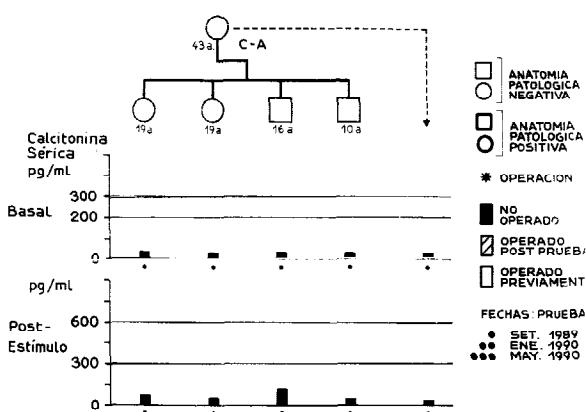


Figura 5 Resultados de la calcitonina basal post estímulo de la madre y de su descendencia C-A en relación a las fechas y referencias indicadas al margen.

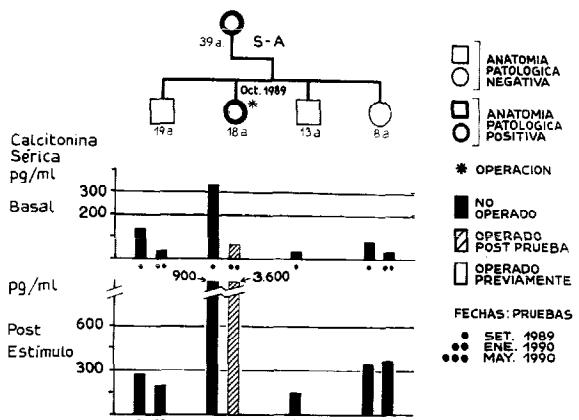


Figura 7 Resultados de la calcitonina basal y post estímulo de los hijos S-A en relación a las fechas y demás referencias indicadas en el margen derecho. La madre, operada previamente, no fue estudiada con prueba de estímulo.

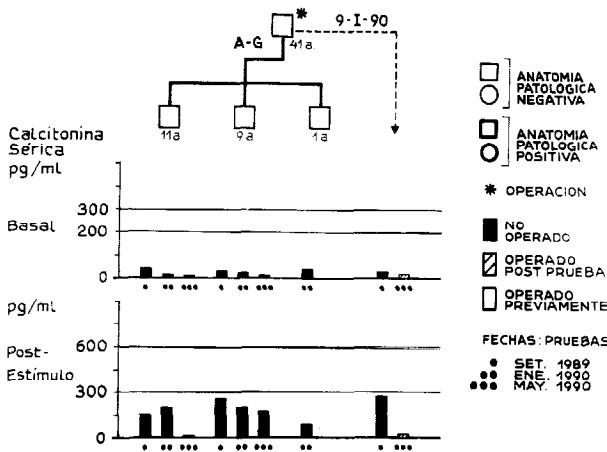


Figura 6 Resultados de la calcitonina basal y post estímulo del padre y su descendencia A-G en relación a las fechas y demás referencias indicadas en el margen derecho.

presencia de un CMT y cuatro hijos, 2 varones de 19 y 13 años y 2 mujeres de 18 y 8 años. La hija de 18 años, con un nódulo tiroideo, tuvo un nivel basal de 320 pg/ml y post estímulo de 900 pg/ml (riesgo elevado) en la primera prueba realizada en setiembre de 1989. Se hizo la tiroidectomía en ese mismo mes y en el siguiente estudio realizado en febrero de 1990 presentó un nivel basal de 64 pg/ml y post estímulo de 3.600 pg/ml. Su hermana de 8 años, si bien tuvo niveles basales de riesgo bajo en las dos oportunidades en que fue estudiada, los niveles máximos post estímulo fueron de 340 pg/ml en la primera y de 360 en la segunda prueba (riesgo medio). Los dos hermanos varones estuvieron en el rango de riesgo bajo, tanto por la calcitonina basal como en las pruebas dinámicas.

En resumen, ocho de los pacientes fueron intervenidos después de realizada la primera prueba. Los resultados se muestran en el cuadro I, donde se indica, además, que en todos los pacientes que no tenían signos o síntomas

CUADRO I.
Correlación entre los estudios de calcitonina y los hallazgos anatómo-patológicos post quirúrgicos

	Calcitonina sérica		Anatomía patológica
	Basal	Post estímulo	
	Riesgo		
Bajo	Bajo	Bajo	Negativa
Bajo	Bajo	Bajo	Negativa
Bajo	Bajo	Bajo	Negativa
Bajo	Medio	Medio	CMT
Bajo	Medio	Medio	CMT
Bajo	Elevado	Elevado	CMT
Elevado*	Elevado*	Elevado*	CMT

* Presentaba sintomatología clínica

clínicos, el nivel basal de calcitonina fue de riesgo bajo, correspondiendo el único valor de riesgo elevado a la paciente que tenía un nódulo tiroideo clínicamente ostensible. En los tres pacientes que tuvieron las pruebas de estimulación con pentagastrina y calcio con resultados ubicables en el rango de riesgo bajo, el estudio anatómopatológico no mostró CMT ni hiperplasia de las células C. Por el contrario, en los cinco pacientes con pruebas dinámicas con resultados de riesgo medio o elevado (tres y dos respectivamente), la anatomía patológica demostró la presencia de CMT, aún cuando no habían nódulos tiroideos clínicamente palpables.

Discusión y conclusiones

Nivel sérico basal de calcitonina. De las 42 dosificaciones realizadas en los 27 pacientes, solamente se encontraron dos valores elevados, uno de 1.250 pg/ml en un paciente operado anteriormente (LA) y uno de 320 pg/ml en una paciente de 18 años, no operada previamente, pero que ya presentaba un nódulo tiroideo.

En el resto de los pacientes, todos los niveles basales de calcitonina estuvieron dentro del grupo de riesgo bajo, aún en cuatro de los pacientes que fueron posteriormente operados por los resultados de la prueba dinámica y a quienes la anatomía patológica demostró la presencia de un CMT.

Prueba de estimulación de calcitonina por pentagastrina y calcio. Se realizaron 41 pruebas en 26 pacientes, de ellas, 4 correspondieron a pacientes que ya habían sido operados y comprobado el CMT con anterioridad, 8 se realizaron previamente al tratamiento quirúrgico y las 29 restantes correspondieron a 16 pacientes que sólo se controlaron con dosificaciones de calcitonina basal y pruebas de estimulación.

De las 4 pruebas que se realizaron en pacientes ya operados, 3 correspondieron a una misma paciente de 23 años, que en las 3 oportunidades presentó niveles de estimulación que se incluyeron en la clasificación de riesgo medio, 380 pg/ml, 600 pg/ml y 380 pg/ml en setiembre de 1989, enero y mayo de 1990 respectivamente. La restante correspondió a una paciente de 44 años (MJA) que tuvo un nivel de estimulación de riesgo bajo, 80 pg/ml en setiembre de 1989.

No existen evidencias clínicas, ni a través de todos los restantes estudios paraclínicos realizados, de que la paciente de 23 años tenga actualmente metástasis; lo mismo se puede decir de la paciente MJA de 44 años.

De los 8 pacientes operados a posteriori de la prueba, 3 presentaron niveles de estimulación correspondientes al rango de riesgo bajo (290 pg/ml, 240 pg/ml y 270 pg/ml). Tres pacientes tuvieron valores correspondientes al rango de riesgo medio (380 pg/ml, 460 pg/ml y 460 pg/ml) y 2 pacientes presentaron valores del grupo de riesgo elevado (760 pg/ml y 900 pg/ml). Los estudios anatomo-patológicos de estos 8 pacientes mostraron la presencia de CMT en todos aquellos que tuvieron valores de riesgo medio o elevado y no se encontró ninguna alteración histológica en los 3 pacientes con pruebas dentro del grupo de riesgo bajo.

Por lo tanto, es posible concluir que, como lo sugieren otros autores (7,8), la calcitonina basal no constituye un buen indicador de la presencia de CMT en pacientes de riesgo, puesto que en nuestra serie, en cuatro de los pacientes operados y cuya anatomía patológica fue positiva, la calcitonina basal estuvo dentro de los valores de riesgo bajo.

Por otra parte, en cuanto a la prueba de estimulación de calcitonina por pentagastrina y calcio, es posible concluir que como lo señalan algunos autores (6,8,9) constituye un buen método predictivo del CMT en familias portadoras de esta enfermedad, por cuanto los 3 pacientes con pruebas de riesgo bajo no presentaban el CMT y los 5 pacientes

con pruebas de riesgo medio o elevado, tuvieron efectivamente un CMT. Estos resultados, aunque la muestra no es demasiado grande, evidencian que el método tiene una sensibilidad de 100% y una especificidad de 100% para el diagnóstico precoz del CMT en familias de riesgo.

Résumé

Le Carcinome Médullaire de Thyroïde peut avoir une présentation familiale, voilà pourquoi il nous faut des méthodes de prévention ou de diagnostic précoce pour assister les membres de la famille qui risquent d'avoir cette tumeur.

Dans cet article, on présente les résultats obtenus pour la première fois chez nous, après la mise en marche du test de Calcitonine sérique basale et post-stimulation avec Pentagastrine et calcium chez une famille porteuse de cette maladie. 27 membres en furent analysés; 3 frères sur 6 (de 39 à 48 ans) avaient été opérés, ainsi que la fille de l'un d'eux (de 23 ans), tous porteurs de CMT.

La stimulation permet de classer les patients: à bas risque, risque moyen et grand risque.

8 membres de cette famille furent opérés après les examens. En ce qui concerne les valeurs basales de Calcitonine, 7 opérés sur 8 montrèrent bas risque, tandis que pour les stimulations, 5 sur 8 montrèrent risque moyen ou élevé; on y trouva CMT chez 5 patients.

Les 3 autres opérés, dont le test de stimulation donna comme résultat le bas risque, ne présentèrent pas de CMT à l'anatomie pathologique.

Les résultats obtenus montrent la haute valeur prédictive de ce test dans des familles qui risquent d'avoir un CMT.

Summary

The Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland may present a family pattern; hence it is necessary to resort to prevention methods or to an early diagnosis in order to study family members at risk as regards this tumor.

The present work reports the results obtained in Uruguay, for the first time, in the application of the study of basal seric Calcitonine and post stimulation with Pentagastrine and calcium in family members affected by the disease. A study was carried out of 27 members of this family, wherein at the onset of this screening 3 of 6 siblings (aged 39 to 48), as well as the daughter of one of these (aged 23), all of them MCT carriers, had been operated upon.

The stimulation test enables classification into low risk, medium risk and high risk patients.

Eight patients of the family group were operated upon following the tests. In the basal values of Calcitonine 7 of the 8 patients submitted to surgery exhibited low risk, while upon stimulation 5 of the 8 members eviced medium or high risk, pathologists reporting the presence of MCT in all 5 patients.

The 3 patients submitted to surgery despite the low risk stimulation test results did not present MCT pathologically.

The findings available show clearly the very high predictive value of this in families risking MCT.

Bibliografía

1. **Woolner LB.** Thyroid carcinoma: Pathologic classification with data on prognosis. *Semin Nuc Med* 1971; 1:481-502.
2. **Leshin M.** Multiple Endocrine Neoplasia. In: *Wilson JD, Foster DW. Textbook of endocrinology (Williams)*. Philadelphia: Saunders, 1985:1274-89.
3. **Williams ED.** Medullary carcinoma of the thyroid. In: *De Groot, L.J. Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 1989: 1132-50.
4. **Farndon JR, Leight GS, Dilley WG et al.** Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: A distinct clinical entity. *Br J Surg* 1986; 73:278-81.
5. **Gagel RF, Tashjian AH, Cummings T et al.** The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2a. *N Engl J Med* 1987; 317:1664.
6. **Telander RL, Zimmerman D, van Heerder JA, Sizemore GW.** Results of early thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia type 2. *J Pediatr Surg* 1986; 21:1190-4.
7. **Sisson JC.** Medical treatment of benign and malignant thyroid tumors. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1989; 18(2): 359-87.
8. **Ponder BAJ.** Screening for familial medullary thyroid carcinoma: a review. *JR Soc Med* 1984; 77:585-94.
9. **Simpson WJ, Carruthers JS, Maidin D.** Results of a Screening program for C-cell disease (Medullary thyroid cancer and C-cell hyperplasia). (Comunicación personal).

Law, ethics and medicine

International Meeting: Lyons, France

Tuesday, August 31 – Wednesday September 1, 1993

A. Carrel Faculty of Medicine

Satellite Meeting of the 13th Meeting of the International Association of Forensic Sciences
(Düsseldorf, Germany, 22-28 August 1993)

Preliminary program

Four topics have been proposed by the following Lyonese co-ordinators:

- | | |
|---|------------------------------|
| 1. The teaching of ethics to health professions | <i>C. Perrotin – L. Sann</i> |
| 2. Medical practises and medias | <i>X. Ellie – L. Valette</i> |
| 3. Rights of the families of terminally ill patients | <i>N. Lery – P.G. Rachel</i> |
| 4. Medico-legal expertises: Law, Deontology and Ethics | <i>L. Roche – J. Bonnard</i> |

The meeting will be organised as follows:

Tuesday morning:

a report on the four topics

the delegations will be divided into four groups in accordance with their professional affinity and shall get together Tuesday afternoon and Wednesday morning in workshops;

Wednesday afternoon:

The results of the activities of the four groups will be presented.

Further releases will be made at a later date, all information being given by the Secretariat.

Secretariat: Pr. Louis Roche

Faculté de Médecine A. Carrel
Rue Guillaume Paradin – 69008 Lyon (France)
Tel. 78.74.16.74 – Fax 78.77.86.12

Editions Alexandre Lacassagne
162 avenue Lacassagne – 69003 Lyon (France)
Tel. 72.33.40.40 – Fax 72.34.16.74