

Tiroidectomía profiláctica en mutación del protooncogén RET

L. Rodríguez Caraballo, J. Gómez-Chacón Villalba, P. Rodríguez Iglesias, J. Cortés Sáez, F. Moreno Macián, A. Marco Macián, J.J. Vila Carbó

Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Politècnic y Universitari La Fe. Valencia.

RESUMEN

Objetivo. Analizar los casos de tiroidectomía profiláctica realizados en nuestro centro en pacientes con mutaciones del gen RET.

Material y métodos. Estudio retrospectivo de 25 pacientes con mutación del protooncogén RET a los que se les realizó tiroidectomía profiláctica entre enero del 2000 y enero de 2016.

Se estudiaron variables epidemiológicas, técnica quirúrgica, resultados anatomopatológicos y seguimiento.

Resultados. Nuestra serie consta de 25 pacientes, 15 varones y 10 mujeres. La mediana de la edad fue de 5 años con un rango de 7 meses a 12 años.

Obtuvimos 21 casos con MEN2A de los que 19 (76%) presentaban la mutación 634 y 2 (8%) la mutación 611. Cuatro casos fueron MEN2B, todos con la mutación 918.

Los hallazgos microscópicos revelaron microcarcinoma, carcinoma *in situ* o carcinoma medular de tiroides en 16 casos (64%). 8 presentaron hiperplasia (32%) y 1 (4%) fibrosis.

La presencia de calcitonina elevada se correlacionó con alteraciones anatomopatológicas en 7 casos (43,7%), pero no mostró diferencias significativas (χ^2 0,3; p 0,6).

De los 16 pacientes con carcinoma, (13 MEN2A, 3 MEN2B), 10 de ellos (62,5%) tenían 5 años o menos en el momento de la intervención.

En todos los casos se realizó tiroidectomía total. No existieron complicaciones intra ni postoperatorias.

Durante el seguimiento, los valores de calcitonina, calcio, parathormona, catecolaminas y metanefrinas se han mantenido normales, excepto en 1 paciente.

Conclusiones. El estudio del protooncogén RET permite identificar pacientes susceptibles de realizar tiroidectomía profiláctica, la cual debe ser realizada de forma precoz, y en centros con experiencia.

PALABRAS CLAVE: RET; MEN2A; MEN2B; Tiroidectomía; Carcinoma medular de tiroides.

PROPHYLACTIC THYROIDECTOMY IN RET PROTO-ONCOGEN MUTATION

ABSTRACT

Objective. Analysis of prophylactic thyroidectomy cases carried out in our Center in patients with RET gene mutations.

Material and methods. Retrospective study of 25 patients with RET proto-oncogene mutations subjected to prophylactic thyroidectomy between January 2000 and January 2016. Epidemiologic variables, surgical technique, histological results and follow-up were studied.

Results. Our sample consists of 25 patients, 15 males and 10 females. The range of age was from 7 months to 12 years old, with a median of 5 years old.

We obtained 21 cases with NEM2A, from which 19 (76%) presented 634 mutation and 2 (8%) presented 611 mutation. Four cases were NEM2B, all with 918 mutation.

Microscopical findings showed microcarcinoma, *in situ* carcinoma or medullary thyroid carcinoma in 16 patients (64%). Eight of them showed hyperplasia (32%) and 1 presented fibrosis (4%).

The presence of elevated calcitonin was correlated with histologic alterations in 7 cases (43.7%), without significant differences (χ^2 0.3; p 0.6).

From 16 patients with carcinoma (13 NEM2A and 3 NEM2B), 10 were 5 years old or less at the moment of the surgery. A total thyroidectomy was performed in all patients.

There were no intra or post-surgical complications. During the follow-up of the patients, levels of calcitonin, calcium, parathormone, catecholamines and metanephrines were normal, except from one case.

Conclusions. The study of RET proto-oncogene allows the identification of patients susceptible of performing a prophylactic thyroidectomy, which have to be carried out early, in an experienced centers.

KEY WORDS: RET; NEM2A; NEM2B; Thyroidectomy; Medullary thyroid carcinoma.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es la tumoración maligna endocrina más frecuente en la edad pediátrica⁽¹⁾. El carcinoma medular de tiroides (CMT) constituye el 3-5% de todos los cánceres de tiroides y se origina a partir de las células C, que derivan de la cresta neural y producen calcitonina y antígeno carcino-

Correspondencia: Dra. Lucía Rodríguez Caraballo. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital la Fe. Avda. Fernando Abril Matorel, 106. 46026 Valencia
E-mail: luciacu88@hotmail.com

Recibido: Mayo 2016

Aceptado: Mayo 2017

noembrionario (CEA)⁽²⁾. En niños, la incidencia de CMT es aproximadamente de 0,03 por 100.000 habitantes por año⁽³⁾.

El CMT se produce de manera esporádica, más frecuente en adultos, o asociada de forma hereditaria en los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN) y carcinoma medular familiar de tiroides (CMFT). Los MEN se clasifican como MEN2A o síndrome de Sipple y MEN2B. Las formas familiares o hereditarias son trastornos autosómicos dominantes causados por la mutación del protooncogén RET (cromosoma 11). En estos casos, el CMT suele ser bilateral, multifocal, y estar situado en la unión entre el tercio superior, y los dos tercios inferiores del tiroides⁽⁴⁾.

En niños lo más frecuente es la forma familiar o genética, por lo que existe la posibilidad de detectarlo en estadios preclínicos mediante el análisis del gen RET. Este hecho se ha convertido en un elemento fundamental ya que puede permitir estratificar la gravedad según el tipo de mutación⁽⁵⁾.

Es muy importante para el pronóstico del CMT decidir cómo y cuándo realizar la tiroidectomía profiláctica para impedir desarrollo de CMT en pacientes asintomáticos diagnosticados por estudio del protooncogén RET. La *American Thyroid Association Guidelines Task Force* (ATA) ha establecido una guía en la que estratifica el riesgo según el tipo de mutación y aporta unas recomendaciones sobre la edad de la intervención⁽⁶⁾. Sin embargo, hay autores que no solo basan la cirugía en el análisis genético, sino también en los niveles de calcitonina⁽⁷⁾.

Nuestro objetivo del estudio es describir nuestra experiencia en el manejo de pacientes con mutación en el protooncogén RET, analizando el tipo de mutación, la edad en el momento de la cirugía, los valores de calcitonina, el resultado de anatomía patológica y el estado actual.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo, de pacientes en los que se realizó tiroidectomía profiláctica por presencia de mutación en el protooncogén RET entre enero de 2000 y enero de 2016.

A todos los pacientes se les efectuó exploración física completa y se solicitó analítica con calcitonina, antígeno carcinoembrionario (CEA) y catecolaminas y metanefrinas en orina. También se realizó por protocolo ecografía suprarrenal y tiroidea y estudio genético. La medida de calcitonina considerada normal en nuestro centro es 2-18,2 pg/ml.

Para el análisis genético se extrae una muestra de sangre periférica y se realiza estudio molecular del exón 10 y del 11 del gen RET. La metodología consiste en la amplificación mediante PCR de dichos exones utilizando cebadores específicos que flanquean al mismo y la posterior secuenciación directa en ambos sentidos, obteniendo el tipo de mutación.

En los niños en los que se detectó la mutación se realizó un segundo estudio genético para confirmarlo, previo al tratamiento quirúrgico.

El tratamiento quirúrgico consiste en todos los casos en tiroidectomía total con resección de la cápsula posterior. Las

paratiroides se preservan habitualmente en su localización original, pero en caso de lesión, se opta por su reimplantación en el antebrazo izquierdo tras biopsia intraoperatoria que confirma su histología. Las muestras son remitidas a Anatomía Patológica, donde se considera presencia de CMT el resultado de microcarcinoma, carcinoma *in situ* y carcinoma.

La linfadenectomía no la realizamos de rutina, sino que individualizamos el caso según edad del paciente, gen afecto, ecografía y valores de calcitonina. En determinados casos, si existían adenopatías macroscópicamente sospechosas o a criterio del propio cirujano, se tomó muestra de las mismas.

En el postoperatorio inmediato a todos los pacientes se les realizó análisis de los niveles de calcio y parathormona (PTH). Todos los pacientes llevan tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea postoperatoria, ajustando la dosis de levotiroxina según los niveles de TSH y T4, así como por la sintomatología.

El seguimiento es realizado por el equipo de endocrinología pediátrica. Los niveles de calcitonina y CEA son utilizados para evaluar la recurrencia de la enfermedad. Además, el control se realiza con ecografías cervicales y suprarrenales, niveles de PTH, calcio y metanefrinas y catecolaminas en orina.

Se estudiaron las siguientes características: edad, sexo, técnica quirúrgica, tipo de mutación en gen RET, valores de calcitonina y ecografía preoperatoria, complicaciones quirúrgicas, resultados anatomopatológicos y seguimiento.

En este estudio, se utilizó el test estadístico χ^2 para comparar los valores de calcitonina preoperatoria con el resultado anatomopatológico. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. Para analizar las características de los pacientes se utilizó estadística descriptiva estándar (mediana, rango, frecuencia).

RESULTADOS

El período de estudio fue de 16 años, con un total de 25 pacientes tratados (15 varones y 10 mujeres). La mediana de la edad fue de 5 años (rango, 7 meses-12 años) en el momento de la intervención.

En cuanto al análisis del protooncogén RET, obtuvimos 21 casos con síndrome de MEN2A de los que 19 (76%) presentaban la mutación 634 y 2 (8%) la mutación 611. Cuatro de los pacientes fueron MEN2B, todos con la mutación 918. No hubo ningún caso de carcinoma medular familiar (CMF).

En todos los casos, excepto en una paciente con MEN2B, la mutación fue detectada tras estudio familiar de caso índice. Esta paciente fue diagnosticada tras episodio de obstrucción intestinal por vólvulo, con resección y hallazgo anatomopatológico de ganglioneuromatosis.

La ecografía preoperatoria fue normal en 18 pacientes, mostrando adenopatías inespecíficas en 5 de ellos. Solo en un caso se detectó un nódulo de 4 mm de diámetro y en otro una zona de hipodensidad. En 11 de los 18 pacientes con ecografía normal (61%), mostraron CMT en la anatomía patológica.

Tabla I. Relación entre el codón afectado, el riesgo de agresividad del carcinoma medular del tiroides y la edad indicada para la cirugía, según la ATA.

Riesgo	Mutación RET	Edad indicada para la cirugía
Muy alto	918	Entre 1 mes- 6 meses
Alto	634, 883	Antes de 5 años
Moderado	609, 611, 618, 620	En infancia o adolescencia, apoyado por niveles de calcitonina

Los hallazgos microscópicos revelaron CMT en 16 casos (64%); microcarcinoma en 10 casos, carcinoma *in situ* en 3 y carcinoma medular en 3 casos. Los 9 pacientes restantes no mostraron malignidad (8 presentaron hiperplasia (32%) y 1 (4%) fibrosis).

En 10 casos se realizó linfadenectomía de compartimentos centrales, mostrando invasión ganglionar solo uno de ellos: una paciente de 12 años con MEN2A que en la ecografía preoperatoria ya presentaba un nódulo de 4 mm.

La calcitonina preoperatoria estaba elevada en 10 pacientes (3 sin carcinoma, 7 con carcinoma) y normal en 15 pacientes (6 sin carcinoma, 9 con carcinoma). La presencia de calcitonina elevada se correlacionó con alteraciones anatomopatológicas en 7 casos (43.7%), pero no mostró diferencias significativas (χ^2 0,3; p 0,6).

En el caso de los MEN2A, la mediana de edad de la intervención fue de 7 años. En caso de los MEN2B, fue de 11 meses.

De los 16 pacientes con carcinoma (13 MEN2A, 3 MEN2B), 10 de ellos (62,5%) tenían 5 años o menos en el momento de la intervención.

Durante el seguimiento, los valores de calcitonina, calcio, parathormona, catecolaminas y metanefrinas se han mantenido normales, excepto en un paciente en el que permaneció elevada la calcitonina, por lo que se llevó a cabo un vaciamiento ganglionar, a pesar de lo cual, no han disminuido los niveles, siendo normal el estudio de extensión.

DISCUSIÓN

El protooncogén RET (10q11.2) codifica un receptor transmembrana de tipo tirosinasa, cuya estructura extracelular es rica en cisteína. El gen se expresa en diferentes células embrionarias, incluidas las células C del tiroides (Tabla I).

El momento de derivar a la consulta para el análisis del gen RET recomendado para los hijos de los pacientes con MEN2B sería al nacimiento. En los niños de pacientes con MEN2A o CMFT, según algunos autores, deberían estudiarse antes de los 6 años⁽⁸⁾. Sin embargo, creemos que en el caso de los MEN2A esta edad debería ser más temprana, alrededor de los 2 años, ya que en nuestra muestra, el número de pacientes con carcinoma con edad menor a 5 años es relevante: hasta un 62%.

El síndrome MEN2A se transmite con una herencia autosómica dominante con alta penetrancia, y el desarrollo de CMT en el 90% de los portadores⁽⁹⁾.

En nuestra muestra, el 84% de los pacientes corresponde al subtipo MEN2A, mientras que en la literatura se sitúa en torno al 90-95% (Tabla II). Estos pacientes pueden asociar feocromocitoma y tumores paratiroides. También se han descrito casos con líquen cutáneo, amiloidosis y enfermedad de Hirschsprung (EH)^(10,11). En nuestro centro hemos comenzado a realizar estudio genético del protooncogén RET en pacientes diagnosticados de EH total; de momento hay una paciente de 11 meses con la mutación C618, pendiente de ser intervenida, motivo por el cual no se ha incluido en este estudio. Las mutaciones más frecuentes se producen en el exón 11 (codón 634) y alrededor del 15% en el exón 10 (codón 609, 611, 618, 820). En nuestra muestra, el 90,5% mostró la mutación C634 que se clasificaría según la ATA en riesgo alto y la intervención quirúrgica estaría recomendada antes de los 5 años de edad.

Un 9,5% poseen la mutación C611, por tanto se clasificaría según la ATA en riesgo moderado y la cirugía está indicada antes de los 5 años de edad. Sin embargo, en nuestra serie se intervinieron a los 6 y 8 años mostrando hiperplasia sin signos de malignidad.

En cuanto a la neoplasia endocrina múltiple 2B, representa alrededor del 5% de todos los casos y se asocia a feocromocitoma y ganglioneuomas gastrointestinales, siendo la forma más agresiva de CMT hereditario⁽¹²⁾. El 100% de nuestros pacientes tienen mutación en el codón 918, en consonancia con la literatura (Tabla III). En estos pacientes, estratificados como riesgo máximo, la tiroidectomía está indicada entre el mes y los 6 meses de vida, lo más pronto posible. En nuestra serie, el 50% de los pacientes se intervinieron antes del año de edad, mientras que el otro 50% fue posteriormente. Esto fue debido a que fueron remitidos a la consulta tardíamente, mostrando ambos en la anatomía patológica resultado de carcinoma.

La calcitonina sérica es usada como primer marcador bioquímico para la detección⁽¹³⁾, estadificación, manejo postoperatorio y el pronóstico de estos pacientes⁽¹⁴⁾, sin embargo, hay casos de CMT en los que las células no secretan calcitonina, por tanto el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes es más difícil. En un estudio publicado recientemente⁽¹⁵⁾ aconsejan la realización de otros estudios para el *screening* de CMT (antígeno carcinoembrionario, procalcitonina, estimulación de calcitonina, calcitonina en aspiración nodular). En nuestra serie la calcitonina elevada no resultó ser estadísticamente significativa para la presencia de carcinoma, de hecho en 9 pacientes con carcinoma la calcitonina era normal. Por tanto, creemos necesaria la tiroidectomía independientemente de los valores de calcitonina y estamos a favor de su uso en el seguimiento postoperatorio.

En la anatomía patológica puede aparecer hiperplasia de células C, lo que se cree que es el estadio inicial para el desarrollo de carcinoma⁽¹⁶⁾. De hecho en nuestra serie, de los 9 pacientes sin carcinoma, 8 de ellos mostraron hiperplasia.

Tabla II. Pacientes MEN2A.

Edad en el momento de la cirugía	Mutación gen RET	Calcitonina preoperatoria	Ecografía preoperatoria	AP
5	C634	Normal	Normal	Hiperplasia
11	C634	Elevada	Hipodensidad	Hiperplasia
6	C611	Normal	Adenopatías	Hiperplasia
8	C611	Normal	Normal	Hiperplasia
10	C634	Normal	Adenopatías	Fibrosis
7	C634	Normal	Normal	Hiperplasia
4	C634	Normal	Normal	Microcarcinoma
6	C634	Normal	Adenopatías	Microcarcinoma
4	C634	Elevada	Adenopatías	Hiperplasia
3	C634	Elevada	Normal	Microcarcinoma
7	C634	Normal	Normal	Carcinoma <i>in situ</i>
4	C634	Normal	Normal	Hiperplasia de células C
3	C634	Elevada	Normal	Carcinoma <i>in situ</i>
4	C634	Elevada	Normal	Microcarcinoma
5	C634	Normal	Normal	Microcarcinoma (invasión ganglionar)
4	C634	Normal	Adenopatías	Carcinoma <i>in situ</i>
12	C634	Normal	Nódulo de 4 mm	Microcarcinoma
10	C634	Normal	Normal	Microcarcinoma
12	C634	Normal	Normal	Carcinoma multifocal
5	C634	Elevada	Normal	Microcarcinoma
9	C634	Normal	Normal	Microcarcinoma

AP: anatomía patológica; Calcitonina: normal, valores entre 2-18,2 pg/ml, elevada: mayor de 18,2 pg/ml.

Tabla III. Pacientes MEN2B.

Edad en el momento de la cirugía	Mutación gen RET	Calcitonina preoperatoria	Ecografía preoperatoria	AP
7 m	918	Elevada	Normal	Hiperplasia de células C
3 a	918	Elevada	Normal	Microcarcinoma bilateral
10 m	918	Elevada	Normal	Carcinoma
1 a	918	Elevada	Normal	Carcinoma

AP: anatomía patológica; Calcitonina: normal, valores entre 2-18,2 pg/ml, elevada: mayor de 18,2 pg/ml; a: años; m: meses.

En relación al tratamiento quirúrgico, existe unanimidad en realizar una tiroidectomía total con resección de la cápsula posterior. En cambio, no hay acuerdo en cuanto a la necesidad de linfadenectomía cervical cuando no existen metástasis clínicas⁽¹⁷⁾. En el caso de MEN2A, la ATA recomienda un vaciamiento central si los niveles de calcitonina son mayores de 40 pg/ml. Sin embargo, sí está recomendado el vaciamiento central en pacientes con MEN2B⁽¹⁸⁾. En el caso de metástasis está recomendada la realización de vaciamiento central y lateral ganglionar.

En el año 2014, la Sociedad Europea de Cirujanos Endocrinos (ESES) publica un consenso en relación a la edad óptima de la tiroidectomía y llegan a la conclusión de que la correlación entre la experiencia del cirujano y la morbilidad quirúrgica está bien descrita pero que el impacto de la misma en la edad del paciente en este contexto, sin embargo,

no está aclarada⁽¹⁹⁾. Kluijfhout y cols.⁽²⁰⁾ concluyen que la tiroidectomía profiláctica en pacientes menores de 3 años se asocia con un mayor índice de complicaciones, causando un aumento en la estancia hospitalaria⁽²⁰⁾, tema en controversia por otros autores⁽²¹⁾. Además, recomiendan que sea realizado por cirujanos expertos con gran volumen de tiroidectomías⁽²²⁾ y dentro de un abordaje multidisciplinar.

Las metástasis suelen ocurrir años después del carcinoma microscópico, y suelen ser a distancia, en nódulos intratorácicos, pulmones, hígado, hueso y médula ósea.

Independientemente de la edad de la cirugía y del resultado anatomopatológico, no se halla evidencia de enfermedad actual en ninguno de los pacientes.

Como limitaciones señalar que se trata de un estudio descriptivo retrospectivo, en el cual el equipo quirúrgico así como

las recomendaciones proporcionadas por las diferentes guías, han variado a lo largo de los años.

CONCLUSIÓN

El estudio del protooncogén RET permite identificar a pacientes susceptibles de realizar tiroidectomía profiláctica. Esta debe ser realizada de forma precoz para impedir el desarrollo de carcinoma medular, y ser derivados a centros terciarios con experiencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dinauer CA, Breuer C, Rivkees SA. Differentiated thyroid cancer in children: diagnosis and management. *Curr Opin Oncol.* 2008; 20: 59-65.
2. Starenki D, Park J-I. Pediatric medullary thyroid carcinoma. *J Pediatr Oncol.* 2015; 3: 29-37.
3. Hogan AR, Zhuge Y, Pérez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. *J Surg Res.* 2009; 156: 167-72.
4. Muñoz Calvo MT, Argente Oliver J. Carcinoma de tiroides. En: Moro M, Málaga S, Madero L (eds.). *Tratado de Pediatría.* 11ª ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2014. p. 1289-92.
5. Llenas LF. Genética del carcinoma medular de tiroides. *Endocrinología y Nutrición.* 2007; 54: 371-8.
6. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2009; 19: 565-612.
7. Elisei R, Romei C, Renzini G, Bottici V, Cosci B, Molinaro E, et al. The timing of total thyroidectomy in RET gene mutation carriers could be personalized and safely planned on the basis of serum calcitonin: 18 years experience at one single center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 426-35.
8. Lips CJ, Höppener JW, Van Nesselrooij BP, Van der Luijt RB. Counselling in multiple endocrine neoplasia syndromes: from individual experience to general guidelines. *J Intern Med.* 2005; 257: 69-77.
9. Frank-Raue K, Rondot S, Raue F. Molecular genetics and phenomics of RET mutations: Impact on prognosis of MTC. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 322: 2-7.
10. Coyle D, Friedmacher F, Puri P. The association between Hirschsprung's disease and multiple endocrine neoplasia type 2a: a systematic review. *Pediatr Surg Int.* 2014; 30: 751-6.
11. Marcacuzco Quinto AA, Martínez Pueyo JI, Gómez Rodríguez P, de la Cruz Vigo F. [Hirschsprung's disease, RET proto-oncogene mutation and prophylactic thyroidectomy]. *Med Clínica.* 2014; 143: 185-6.
12. Marijuán V, León S, Moreno F, Carles C, Roca A, García-Sala C, et al. Tiroidectomía profiláctica en el síndrome de neoplasia endocrina múltiple. *Cir Pediatr.* 2009; 22: 189-92.
13. Jarzab B, Szpak-Ulczo S, Wloch J, Czarniecka A, Krajewska J. Timing and criteria for prophylactic thyroidectomy in asymptomatic RET carriers - the role of Ct serum level. *Thyroid Res.* 2013; 6 (Suppl 1): S9.
14. Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 450-5.
15. Trimboli P, Giovanella L. Serum calcitonin negative medullary thyroid carcinoma: a systematic review of the literature. *Clin Chem Lab Med.* 2015; 53: 1507-14.
16. Torres de Aguirre A, Martínez Carol A, Cabello Laureano R, García Valles C, Gómez Gila A, del Valle Núñez J. Tiroidectomía profiláctica en pacientes pediátricos con riesgo de carcinoma medular tiroideo. *Cir Pediatr.* 2005; 18: 106-8.
17. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, Debenedetti MK, Wells SA. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1105-13.
18. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2015; 25: 567-610.
19. Niederle B, Sebag F, Brauckhoff M. Timing and extent of thyroid surgery for gene carriers of hereditary C cell disease--a consensus statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg Dtsch Ges Für Chir.* 2014; 399: 185-97.
20. Kluijfhout WP, van Beek D-J, Verrijn Stuart AA, Lodewijk L, Valk GD, van der Zee DC, et al. Postoperative complications after prophylactic thyroidectomy for very young patients with multiple endocrine neoplasia type 2: retrospective cohort analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94: e1108.
21. Cañizo A, Fanjul M, Cerdá J, Menárguez J, Parente A, Laín A, et al. ¿Es imprescindible la tiroidectomía profiláctica inmediata en el carcinoma medular de tiroides familiar? *Cir Pediatr.* 2008; 21: 100-3.
22. Breuer C, Tuggle C, Solomon D, Sosa JA. Pediatric thyroid disease: when is surgery necessary, and who should be operating on our children? *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013; 5 (Suppl 1): 79-85.