

ENFERMEDAD TIROIDEA: UNA APROXIMACIÓN CLÍNICA Y GENÉTICA

SERGIO RAMÍREZ PULGARÍN¹, LINA MARÍA MARTÍNEZ SÁNCHEZ¹,
LAURA ISABEL JARAMILLO JARAMILLO¹

Recibido para publicación: 09-10-2016 - Versión corregida: 10-10-2016 - Aprobado para publicación: 15-10-2016

Resumen

La glándula tiroides, es uno de los órganos endocrinos encargado de la regulación de diferentes procesos metabólicos, sintetiza las hormonas tiroideas, tiroxina y triyodotironina, necesarias para el funcionamiento del organismo. El hipotiroidismo, es una condición en la cual la glándula tiroides no puede producir la suficiente cantidad de hormonas tiroideas necesarias para cumplir con el requerimiento tisular, es el desorden más común de la tiroides y una de las principales alteraciones endocrinas. Las causas más comunes son la deficiencia de yodo y la tiroiditis autoinmune linfocítica crónica. El cuadro clínico del hipotiroidismo es bastante amplio afectando diferentes órganos y sistemas. El manejo de esta patología se hace con reemplazo hormonal, para ello levotiroxina es la indicación. El hipertiroidismo por su parte, hace referencia al incremento sostenido de las hormonas tiroideas debido al aumento de biosíntesis y secreción de la tiroides. Entre las principales causas se encuentra la enfermedad de Graves Basedow (EG). Su presentación clínica es amplia y varía de asintomática a una tormenta tiroidea que compromete la vida del paciente. El tratamiento está basado en medicamentos antitiroideos pero también se han diseñado otras alternativas como yodo radioactivo y tiroidectomía. También las enfermedades que afectan directamente la tiroides, como el cáncer, son de gran importancia; la evidencia obtenida en numerosos estudios sugiere que los polimorfismos genéticos influyen el riesgo de carcinogénesis y que la susceptibilidad genética es un factor importante para el desarrollo del cáncer. Los avances genéticos en esta patología han permitido una comprensión mas a fondo de las diferencias en el comportamiento de los trastornos tiroideos entre una persona y otra, así mismo han generado un nuevo punto de partida para el tratamiento farmacológico.

Palabras clave: hipotiroidismo, hipertiroidismo, enfermedades de la tiroides, genética.

Ramírez-Pulgarín S, Martínez-Sánchez LM, Jaramillo-Jaramillo LI. Enfermedad tiroidea: Una aproximación clínica y genética. Arch Med (Manizales) 2016; 16(2):359-72.

Archivos de Medicina (Manizales), Volumen 16 N° 2, Julio-Diciembre 2016, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874. Ramírez Pulgarín S.; Martínez Sánchez L.M.; Jaramillo Jaramillo L.I.

1 Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Circular 1 No. 70-01, Medellín, Colombia. Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Teléfono: +57(4) 4936300 fax: +57(4) 2572428 (linam.martinez@upb.edu.co)

Thyroid disease: A clinical and genetic approach

Summary

The thyroid gland is one of the endocrine organs responsible for regulating different metabolic processes, synthesizes thyroid hormones, thyroxine and triiodothyronine, necessary for the functioning of the body. Hypothyroidism, a condition in which the thyroid gland cannot produce enough thyroid hormone to meet the requirement for tissue, is the most common thyroid disorder and one of the major endocrine alterations. The most common causes are iodine deficiency and autoimmune chronic lymphocytic thyroiditis. The clinical picture of hypothyroidism is quite broad, affecting different organs and systems. The management of this pathology is made with hormone replacement, levothyroxine is the indication for this. Hyperthyroidism on the other hand, refers to the sustained increase in thyroid hormones due to the increase of biosynthesis and secretion of the thyroid. The main causes include disease Graves Basedow (EG). Its clinical presentation is wide and varies from asymptomatic to a thyroid storm, which compromises the life of the patient. The treatment is based on anti-thyroid medications but other alternatives such as radioactive iodine and thyroidectomy have also designed. Diseases that directly affect the thyroid, such as cancer, are also of importance.

Also diseases that directly affect the thyroid, including cancer, are of great importance; evidence from numerous studies suggests that genetic polymorphisms influence the risk of carcinogenesis and the genetic susceptibility is an important factor in cancer development. Genetic advances in this disease have allowed more thorough understanding of the differences in the behavior of thyroid disorders between one person and another, also have created a new starting point for drug treatment.

Key words: hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroid diseases, genetics.

Introducción

La glándula tiroidea, es uno de los tantos órganos endocrinos encargado de la regulación de diferentes procesos metabólicos [1]. Esta glándula consta de dos lóbulos tiroideos conectados por un istmo, localizada en la región anterior de la tráquea entre el cartílago cricoides y la escotadura supraesternal, posee una consistencia suave y es altamente vascularizada, con un peso aproximado entre 12 y 20 g. En su parte posterior, se encuentran las glándulas paratiroides ubicadas en ambos polos, este es otro órgano endocrino encargado de la regulación de los procesos metabólicos [2].

Esta glándula se encarga de la síntesis de hormonas tiroideas como la tiroxina (T4) y la

triiodotironina (T3), en los folículos tiroideos a partir de glicoproteínas ionizadas y residuos de tirosina con procesos establecidos de almacenamiento, proteólisis y secreción. Estos procesos están dirigidos por el sistema nervioso-endocrino y el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo; el producto de estos procesos es la liberación de hormonas tiroideas al flujo sanguíneo, donde por medio de unión a proteínas plasmáticas, como la globulina fijadora de tiroxina (TBG) por sus siglas en inglés, son transportadas a sus diferentes sitios de acción [1]. Las funciones que desempeñan las hormonas tiroideas son bastantes amplias y necesarias para el funcionamiento del organismo, participando así en la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono y lípi-

dos, con efecto en el crecimiento, en el sistema cardiovascular, respiratorio, digestivo, sistema nervioso central, sexual e incluso se describen efectos sobre otras glándulas endocrinas [2].

Los desórdenes de la tiroides pueden ser categorizados en dos grupos generales, aquellos relacionados con la producción de hormonas tiroideas, tales como, hipotiroidismo e hipertiroidismo y aquellos con compromiso estructural, como el bocio y las neoplasias, siendo las relacionadas con la producción hormonal las más representativas estadísticamente [3].

La glándula tiroides es controlada por un estrecho proceso de vías endocrinas y nerviosas, sin embargo en algunos casos este sistema sofisticado de regulación falla y surgen las alteraciones [2]. La disfunción tiroidea se encuentra entre los desórdenes más comunes del sistema endocrino con un impacto sustancial debido a su alta prevalencia a nivel mundial y su relación con altas tasas de morbi-mortalidad, por ello se convierten en un tema de gran relevancia para el área de la salud [2]. No solo por su frecuencia estas alteraciones cobran relevancia, sino que también por su compromiso multisistémico, riesgoso y sobretodo variado en el cual se puede desarrollar desde síntomas y signos leves e inespecíficos hasta desarrollar alteraciones importantes como arritmias cardíacas, alteraciones óseas y minerales, síndrome metabólico, depresión, enfermedad cerebro vascular, entre otras [2, 4-6].

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo, es una condición en la cual la glándula tiroides no puede producir la suficiente cantidad de hormonas tiroideas necesarias para cumplir con el requerimiento tisular [7]. Esta patología se ubica como el desorden más común de la tiroides y como una de las principales alteraciones endocrinas [7-9], por lo que es encontrada comúnmente en la práctica clínica. La prevalencia del hipotiroidismo varía ampliamente entre los diferentes estudios, reportándose un promedio de 0,1 a 2%

de hipotiroidismo manifiesto y un poco mayor de hipotiroidismo subclínico siendo hasta de un 10% [10]; Según "The National Health and Nutrition Examination Survey III" realizado en Estados Unidos entre 1988 y 1994 reportó una prevalencia de 0,3% para el hipotiroidismo manifiesto y de 4,3% para la enfermedad subclínica [8, 11]. Por otro lado, estudios realizados en Colombia, arrojaron una prevalencia del 18,6% de hipotiroidismo tanto clínico como subclínico en la población estudiada [12]. La prevalencia aumenta con la edad y se encuentra de 5 a 10 veces más en las mujeres debido a su relación con autoinmunidad [8, 10].

Múltiples causas y condiciones se han asociado al desarrollo de esta alteración endocrina. Las causas más comunes son la deficiencia de yodo y en adultos de áreas con suficiente aporte de yodo la tiroiditis autoinmune linfocítica crónica, conocida como tiroiditis de Hashimoto, en honor a Hakaru Hashimoto quien realizó la primera descripción de esta afección, entre otras muchas causas se encuentra la ablación tiroidea con radioyodo, tiroidectomía, medicamentos, tumores, entre otros [7,8].

El hipotiroidismo se puede presentar como un compromiso central, el cual se acompaña de alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisiario, llevando a una reducción en la síntesis y secreción de TSH, disminuyendo a su vez su actividad biológica en la glándula tiroides. El hipotiroidismo primario es otra presentación de esta patología en la cual existe una alteración propiamente de la tiroides y conlleva a una disminución en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas, a pesar de la integridad del eje hipotálamo-hipófisis y su secreción de TSH [10]. Además de estas dos anteriores presentaciones existe el hipotiroidismo congénito, importante por ser el desorden congénito endocrino más común. La síntesis hormonal en este grupo de pacientes presenta alteraciones genéticas generalmente hereditarias en un patrón autosómico recesivo [3,13]. Para las diferentes presentaciones el diagnóstico y trata-

miento oportuno y eficaz, mejora el pronóstico y la gran morbilidad asociada a esta entidad.

El hipotiroidismo subclínico es el término usado para definir la condición en la cual los niveles séricos de las hormonas tiroideas se encuentran dentro del rango normal, pero existe una falla tiroidea adyacente, evidenciada por un incremento en la TSH. Esta condición también se le conoce como compensada, temprana, latente, preclínica, entre otros. Su etiología es similar a la del hipotiroidismo como tal, siendo la tiroiditis crónica autoinmune la principal causa [10]. El hipotiroidismo subclínico no es una presentación menos importante, se conoce su relación con otras entidades como la enfermedad coronaria e incluso actualmente se está hablando de su asociación con la enfermedad cerebro vascular [14].

El cuadro clínico que engloba el hipotiroidismo es bastante amplio y engloba diferentes órganos y sistemas. Los signos y síntomas del hipotiroidismo son muchos y poco específicos, además que su presentación interindividual puede ser tan variable e ir de un espectro asintomático, síntomas leves, moderados o en algunos casos de mayor gravedad, pero por lo general tienden a ser más sutiles que los del hipertiroidismo. Pelo seco, intolerancia al frío, fatiga, calambres musculares y estreñimiento se encuentran entre los más comunes. Además de estos los pacientes con frecuencia consultan por cambios en el estado de humor, alteraciones del sueño, baja energía, cambios en la memoria y ganancia de peso, la cual no debe ser mayor del 5% del peso normal [10,11].

Para realizar el diagnóstico de hipotiroidismo, se debe hacer un enfoque total del paciente, con una buena historia clínica y un examen físico completo. Se inicia con la sospecha clínica tras escuchar al paciente los síntomas que padece. Dentro de los hallazgos comunes al examen físico se encuentra hipertensión arterial, bradicardia, bocio, hinchazón periorbital, hiporreflexia, piel seca y/o fría, entre otros. Posterior a estos hallazgos se deben

realizar pruebas de laboratorio para identificar la patología. Ante la sospecha de hipotiroidismo primario la primera ideal es TSH. El incremento de esta hormona lleva al siguiente paso, la medición de T4 libre, y si está sale por debajo de los valores de referencia, se establece el diagnóstico de hipotiroidismo primario. Cabe resaltar que la mayoría de pacientes con hipotiroidismo sintomático generalmente presentan valores de TSH > 10 mU/l, sin embargo muchos de los pacientes se encuentran con TSH en el rango de 5 a 10 mU/l. Ante la sospecha de hipotiroidismo central la prueba de elección es la T4 ya que la TSH no debe ser interpretada en esta situación. Si se identifica dicha patología, una resonancia magnética o tomografía computarizada debe ser realizada, para observar el hipotálamo y la glándula hipófisis [7,9].

Se ha estudiado mucho el papel de la T3 en el diagnóstico, sin embargo se conoce que los valores de esta hormona se encuentra dentro de rangos normales incluso en hipotiroidismo grave, por lo cual no es una prueba rutinaria.

Para completar el diagnóstico la detección de anticuerpos circulantes anti peroxidasa o anti-tiroglobulina pueden orientar a una causa de origen autoinmune, estos anticuerpos se encuentran en el 90% y 70% de los casos respectivamente [7,9].

La levotiroxina es el tratamiento de elección, ya que es seguro, efectivo, normaliza los niveles de laboratorio y mejora los síntomas en la mayoría de pacientes. Todas las personas sintomáticas con niveles de TSH > 10 mU/l con o sin T4 libre disminuida deben ser tratadas. Aquellas personas con TSH entre 5 y 10 mU/l con T4 libre disminuida también entran al esquema de tratamiento con levotiroxina. La mayor controversia existe en el enfoque terapéutico de los pacientes con hipotiroidismo subclínico, sin embargo la mayor parte de indicaciones y revisiones expresan que esta condición debe ser tratada una vez se presenten síntomas, con dosis de levotiroxina menores a las de uso normal [7,9].

Exámenes de control deben ser llevados a cabo con el objetivo de observar la respuesta al tratamiento y definir conductas respecto a la dosis del medicamento u optar por otra alternativa terapéutica. Estos exámenes se hacen a las 8 a 12 semanas de iniciado el tratamiento y después de lograr una estabilidad se puede realizar el monitoreo anualmente, sin dejar de lado que existen condiciones especiales en las que el control debe ser más estricto y seguido [7, 9].

Los requerimientos de levotiroxina varían según la persona e incluso su masa corporal, la dosis es de 1,6µg/Kg día, que por lo general vuelve eutiroideos a los pacientes, sin embargo es de utilidad seguir al paciente para observar la respuesta al tratamiento.

A pesar de que es un medicamento seguro, existen dos excepciones fundamentales en las que este tratamiento no es de elección y son las personas mayores de 60 años y los pacientes con enfermedad cardíaca isquémica [9].

¿Tirotoxicosis o hipertiroidismo?

El hipertiroidismo es un término específico que hace referencia al incremento sostenido de las hormonas tiroideas debido a un aumento en la biosíntesis y secreción por la glándula tiroides que desencadena un estado de hipermetabolismo [15,16]; esta entidad debe ser diferenciada de la tirotoxicosis, la cual se define como el exceso de hormonas tiroideas circulantes, sea tiroxina (T4), triyodotironina (T3) o ambas; es por tanto que el hipertiroidismo es un estado de tirotoxicosis, pero no siempre es el factor causal de ésta [16,17].

Múltiples estudios se han enfocado en la caracterización epidemiológica de la enfermedad tiroidea, el NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III) estudió la población civil norteamericana no institucionalizada, encontrando que 0,7% de la población presentaba un hipertiroidismo subclínico y entre las personas ≥ 12 años de la población

mencionada se encontró una prevalencia de 1,2% de tirotoxicosis [16].

Entre las principales causas de hiperfunción de la glándula tiroides se puede encontrar la enfermedad de Graves Basedow (EG), causal del 60-80% de los hipertiroidismos, de igual manera, el bocio multinodular tóxico, los adenomas, el cáncer, entre otros (Ver Tabla 1) son causas que desencadenan la elevación de T3 y/o T4 en el torrente sanguíneo [15,17,18].

La presentación clínica de la tirotoxicosis es amplia y varía de asintomática o subclínica a una tormenta tiroidea que compromete seriamente la vida del paciente [18].

Tabla 1. Causas de tirotoxicosis

Hipertiroidismo Primario
Enfermedad de Graves
Bocio multinodular tóxico
Adenoma tóxico
Carcinoma metastásico funcional de tiroides
Mutación activadora del receptor de TSH
Síndrome de McCune-Albright
Estroma ovárico
Fenómeno de Jod-Basedow
Tirotoxicosis sin hipertiroidismo
Tiroiditis subaguda
Tiroiditis silente
Otras causas de destrucción tiroidea: amiodarona, radiación, infarto de un adenoma
Ingestión excesiva de hormonas tiroideas (tirotoxicosis facticia)
Hipertiroidismo secundario
Adenoma pituitario secretor de TSH
Síndrome de resistencia a hormonas tiroideas
Tumores secretores de gonadotropina coriónica
Tirotoxicosis gestacional

Fuente: Principios de Medicina Interna de Harrison. 19 edición. Desórdenes de la glándula tiroides.

Enfermedad de Graves Basedow

Como ya se mencionó anteriormente, es la causa más frecuente de la elevación de hormonas tiroideas [21]. Ésta es una patología de carácter autoinmune en la cual se presenta una sobre estimulación de la glándula tiroides por

parte de anticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH (Hormona estimulante de la tiroides) que mimetizan la acción de dicha hormona, de igual manera los anticuerpos circulantes impiden una retroalimentación negativa adecuada, todo esto conlleva al cuadro clínico que caracteriza dicha enfermedad. Los individuos con antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes (hipertiroidismo, anemia perniciosa, miastenia gravis, entre otras) presentan mayor riesgo de desarrollar una EG [17,18].

Comúnmente la EG se caracteriza por una triada compuesta por tirotoxicosis, bocio y oftalmopatía, la cual en muchas ocasiones puede ser la única sintomatología encontrada en los pacientes con EG [19,20].

La oftalmopatía es la característica clínica extra tiroidea más común de la enfermedad, presentándose en aproximadamente 50% de los pacientes [18]. Esta está caracterizada por inflamación de la grasa retro orbitaria y los tejidos circundantes, lo cual provoca un aumento del contenido de la cavidad orbitaria con una consecuente proptosis, esto recibe el nombre de exoftalmos tipo I, por otra parte, el tipo II es causado igualmente por aumento del contenido de la cavidad, pero en este caso secundario a un alargamiento o hipertrofia de los músculos extra oculares, este último tipo cursa con mayor riesgo neuropatía óptica compresiva [19,21]. La fisiopatología de la oftalmopatía tiroidea es atribuida a linfocitos T auto-reactivos que atacan antígenos en la órbita que son compartidos con la tiroides, este ataque desencadena una cascada de citoquinas pro inflamatorias que estimulan la secreción de glucosaminoglucanos por parte de los fibroblastos y la diferenciación de pre-adipocitos en adipocitos, generando retención de agua, hipertrofia y el edema mencionado previamente [21,22].

El bocio es descrito como un aumento difuso del volumen de la glándula tiroides que puede doblar o triplicar el tamaño normal de esta y con una consistencia firme característica de la enfermedad [17]; lo cual conlleva a un incremento

del flujo sanguíneo que recibe la tiroides y por tanto en ocasiones durante la auscultación puede haber presencia de un soplo o frémito mejor identificado en los bordes inferolaterales de los lóbulos tiroideos [17,19].

Otro síntoma presente en la EG es la dermopatía tiroidea, que se manifiesta en <5% de los pacientes; usualmente aparece en presencia de oftalmopatías moderadas a severas, con localización principalmente en la cara anterior y lateral de los miembros inferiores entre el tobillo y rodilla, esta manifestación recibe el nombre de mixedema pretibial [17]. Típicamente esta lesión se caracteriza por una placa indurada no inflamatoria con apariencia de piel de naranja y en ocasiones con presencia de pápulas [17,19].

Bocio multinodular tóxico (BMT)

Esta entidad constituye otra importante forma de hiperfunción de la glándula tiroidea, caracterizada por la presencia de múltiples nódulos autónomos funcionantes que causan un hipertiroidismo subclínico o franco [16,23]. Es la causa más común de tirotoxicosis en los ancianos [18]. El BMT se caracteriza más comúnmente por una progresión indolente y síntomas muy leves, sin embargo en ciertas ocasiones el paciente presenta taquicardia, falla cardíaca, arritmias, pérdida de peso, nerviosismo, debilidad, entre otros [18,24]. La fisiopatología se desarrolla por un proceso de múltiples pasos, que inicia con el desarrollo de hiperplasia tiroidea consecuente con deficiencia de yodo, alimentos bociógenos o autoinmunidad [16]. Los hallazgos durante el examen físico incluyen un aumento heterogéneo del tamaño de la glándula tiroides con nódulos palpables en algunas ocasiones y mediante los estudios imagenológicos se puede evidenciar la captación heterogénea con regiones de aumento y disminución en la captación [16,17].

Hipertiroidismo subclínico

Esta entidad se caracteriza por niveles de TSH <0.5mU/L en ausencia de síntomas y signos clínicos de hipertiroidismo y con niveles

fisiológicos de T3 y T4, sin embargo en algunos pacientes puede encontrarse un incremento en la frecuencia cardíaca promedio, pero esto requiere mediciones de 24 horas, así mismo puede causar arritmias y/o insuficiencia cardíaca, principalmente en mayores de 60 años con niveles de TSH <0.1 mU/L [25,26]. Otras manifestaciones que en ocasiones pueden presentarse son alteraciones mentales, pérdida ósea y fluctuaciones del estado de ánimo, las cuales son evaluadas por el clínico en el momento de decidir si el hipotiroidismo subclínico debe recibir tratamiento [26]. Las causas de este tipo de hipertiroidismo son divididas en exógenas y endógenas [25]:

Exógenas: administración excesiva de levotiroxina sódica (LT4), supresión de TSH en el paciente operado de cáncer de tiroides, entre otras.

Endógenas: EG y Bocio multinodular tóxico.

Tormenta tiroidea

Esta no es una etiología de la tirotoxicosis, sino que es una presentación clínica grave o extrema de dicha entidad que compromete la vida del paciente. La tormenta tiroidea generalmente está desencadenada por un factor gatillo, los más comunes son infección o sepsis. Aún con tratamiento la mortalidad es de un 20-50% [18]. Esta exacerbación aguda de los signos y síntomas de la tirotoxicosis cursa con síntomas de disfunción autonómica (fiebre de 38°C a 41°C, hipertensión, diaforesis), cardiovasculares (taquicardia, fibrilación auricular), de sistema nervioso central (agitación, delirium, coma) y gastrointestinales (náuseas, vómito, diarrea). La falla cardíaca y el choque cardiogénico son los principales responsables del desenlace fatal de la tormenta tiroidea [24].

Manifestaciones atípicas de la tirotoxicosis

Es bien conocida la importancia de las hormonas tiroideas en el control normal del

sistema nervioso central (SNC), desarrollo y maduración cerebrales, procesamiento e integración neuronales y por tanto la influencia que estas tienen en el comportamiento y estado de ánimo del ser humano [27]. Algunas de las manifestaciones psiquiátricas que pueden presentarse en la tirotoxicosis son: ansiedad, irritabilidad, depresión, manía o hipomanía, psicosis, entre otros. Sin embargo estas son manifestaciones poco comunes que se evidencian en muy poco porcentaje de los pacientes con niveles elevados de T3 y T4 circulantes y por tanto la alteración en el funcionamiento de la glándula puede pasar desapercibida inicialmente [27].

El diagnóstico de la hiperfunción de la glándula tiroidea debe partir de un abordaje clínico completo; se debe hacer un interrogatorio enfocado en detectar los diferentes síntomas antes mencionados que puedan indicar que el paciente tiene una u otra patología, generalmente el cuadro clínico proveerá información suficiente para establecer una sospecha diagnóstica; en pacientes que se presentan con síntomas de inicio súbito, que indican una hiperactividad simpática e incluso inestabilidad hemodinámica y cuentan con un antecedente infeccioso o traumático se debe sospechar la posibilidad de una tormenta tiroidea [24]. Por otra parte, pacientes que se presentan con un cuadro un poco más larvado, con síntomas de una evolución más subaguda o crónica y que durante el examen físico se palpa una glándula aumentada de tamaño y presentan oftalmopatía tiroidea, se debe considerar la EG [17,19]. A diferencia de la EG, el BMT también presenta alteraciones anatómicas de la tiroides, sin embargo, en este último, los hallazgos al examen físico son más de tipo heterogéneo y nodular, y comúnmente están asintomáticos o con síntomas leves [16-18]. El cuadro clínico debe complementarse con ayudas diagnósticas de laboratorio e imagenológicas de acuerdo a la principal sospecha que se tenga, niveles de TSH, T3 y T4 circulantes, permiten confirmar la hiperfunción de la glándula y hacer una

confirmación diagnóstica; en otras ocasiones, es necesario evaluar la captación de un medio de contraste por parte de la glándula para establecer los patrones heterogéneos y detectar los nódulos hiperfuncionantes en caso de que la sospecha principal sea por ejemplo un BMT [16,26,27].

¿Cómo tratar una tirotoxicosis?

El tratamiento está enfocado a alcanzar niveles seguros de las hormonas tiroideas y así llevar al paciente a un estado eutiroideo. Las modalidades de tratamiento más comúnmente empleadas incluyen medicamentos antitiroideos (propiltiuracilo, metimazol), yodo radioactivo y tiroidectomía, sin embargo la elección estará basada en la etiología de la tirotoxicosis y la gravedad del cuadro clínico [28].

En general, el tratamiento de primera línea está basado en medicamentos antitiroideos; se recomienda el uso de la dosis mínima eficaz una vez se ha alcanzado el objetivo terapéutico. Los medicamentos deben ser empleados por un mínimo de 12 semanas a dosis máximas recomendadas antes de ser considerados como ineficaces. Otras terapias incluyen yodo radioactivo, betabloqueadores e intervención quirúrgica [23].

Cuando el clínico se encuentra frente a un hipertiroidismo subclínico, como se explicó anteriormente, la decisión de proporcionar o no tratamiento está condicionada por múltiples factores de cada paciente, sin embargo, se recomienda que la decisión sea tomada por un equipo multidisciplinario (endocrinólogo, médico de medicina nuclear y otros especialistas según corresponda), usualmente se emplea el yodo 131 para realizar una ablación radioactiva de la glándula tiroidea [25,26].

En el caso de un cuadro clínico atípico caracterizado por manifestaciones psiquiátricas, se recomienda emplear junto con la terapia elegida adyuvante de tipo antidepresivos o

estabilizadores del ánimo, que han demostrado mejorar los resultados frente a la terapia [27].

Genética en los trastornos tiroideos

El cáncer tiroideo es la malignidad endocrina más común, así mismo, se le atribuye anualmente un mayor número de muertes que a todas las otras malignidades endocrinas combinadas [29]. El National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), se encarga de un rastreo epidemiológico de las diferentes patologías oncológicas; durante el período comprendido entre el 2006 y 2010, un seguimiento de las diferentes malignidades arrojó que el cáncer tiroideo fue aquél con más rápido incremento en incidencia, con un 5.4 y 6.5% en hombres y mujeres respectivamente [29]. En nuestro medio, los trastornos malignos tiroideos son patologías comunes, la incidencia aproximada en el país es de 16,0 y 0,7 por 100 000 mujeres y hombres, respectivamente, y alcanzando una mortalidad de 0,52 muertes por 100 000 personas [30].

El cáncer de tiroides puede clasificarse con base a su histopatología, los principales subtipos histológicos son medular, anaplásico y diferenciado, este último comprende así mismo, el papilar, folicular y de células de Hürthle, siendo el papilar el subtipo más común de cáncer tiroideo [29,31]. Comúnmente, los subtipos bien diferenciados se acompañan de un buen pronóstico para el paciente, una pequeña minoría muere de la enfermedad a causa de recurrencia o metástasis a distancia; por otro lado, el anaplásico es extremadamente agresivo, por lo cual no cuenta con un buen pronóstico y la tasa de supervivencia a 5 años es de 3 a 5 meses desde el diagnóstico [32].

Como se ha dilucidado a lo largo del artículo, los trastornos tiroideos son condiciones clínicas comunes que afectan a un gran número de pacientes bajo un muy amplio espectro de diferentes enfermedades que pueden comprometer la

glándula, el cáncer de tiroides pertenece a esta lista y a pesar de su baja incidencia general (1% de todos los tumores), es el tumor maligno endocrino más común, llegando a superar el 90% de estos y contribuyendo fuertemente a la mortalidad por cáncer de origen endocrino [33,33]. La tendencia en los últimos años en el abordaje clínico del paciente ha estado enfocada a la detección e intervención de factores de riesgo para las diversas enfermedades y el cáncer tiroideo no es la excepción; se sabe que la susceptibilidad genética, los factores ambientales y las interacciones entre los genes y el ambiente contribuyen a la activación de numerosas vías moleculares que conducen al desarrollo del carcinoma y por tanto son un factor de riesgo importante [34].

La evidencia obtenida en numerosos estudios sugiere que los polimorfismos genéticos influyen el riesgo de carcinogénesis y de igual manera la susceptibilidad genética es un factor importante para el desarrollo del cáncer [35]. Una gran cantidad de genes expresados anormalmente en los seres humanos con cáncer codifican para proteínas secretadas y receptores con efectos paracrin y autocrin en las células estromales y la matriz extracelular que componen el tumor, contribuyendo a la evolución del mismo [36]. La contribución a la patogénesis del cáncer no solo viene de los polimorfismos, el daño en el genoma que causa mutaciones en el Ácido Desoxirribunucleico (ADN) puede reducir la capacidad de este para reparar los genes lo cual es también un aporte a la carcinogénesis [37]. Este daño inducido en el ADN puede presentarse por diferentes vías que incluyen carcinógenos exógenos y especies reactivas de oxígeno (ROS – Reactive Oxygen Species) producidas endógenamente que pueden desencadenar apoptosis (muerte celular programada) o proliferación celular no controlada [37].

Otro concepto importante a resaltar en el contexto de la carcinogénesis es la inflamación ya que los genes codificantes para mediadores proinflamatorios como citoquinas, quimoquinas

y sus respectivos receptores, también son susceptibles a presentar polimorfismos y por tanto un desbalance en estos procesos puede considerarse oncogénico; esto ha sido soportado con los oncogenes ya estudiados BRAF, RET/PTC y RAS, los cuales se encuentran activados en el cáncer tiroideo y son fundamentales en el programa transcripcional autónomo de la célula de moléculas proinflamatorias [38].

BRAF

Es una quinasa serina/treonina y miembro de una familia de genes RAF, los cuales son parte integral de una importante vía de control de crecimiento y diferenciación celular [39]. La mutación V600E compuesta por una sustitución en la posición 600 de una valina por ácido glutámico es hallada en aproximadamente 50% de las neoplasias malignas tiroideas y diferentes autores han demostrado que una excesiva activación en la vía de señalización del BRAF/MAPK secundaria a la mutación representa un papel importante en la génesis y el desarrollo del carcinoma [40].

Numerosos estudios han sido dirigidos a establecer la relación existente entre las características clinicopatológicas del carcinoma tiroideo y el BRAF, de los cuales un gran número reporta una asociación significativa con etapas avanzadas de la enfermedad y un fenotipo agresivo pobremente diferenciado [41]. Yang *et al* estudió 302 casos de un subtipo de cáncer tiroideo, en los cuales mediante Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) en tiempo real detectó mutación del BRAF en 265 de dichos casos logrando relacionarla con el carcinoma, además el estudio mostró asociación significativa con metástasis a nódulos linfáticos [42]. Este mismo patrón se detecta en los estudios de Zagzag *et al* y en Ju *et al*, en el primero se halló por secuenciación directa 28 (76%) tumores positivos para la mutación en BRAF de 37 estudiados, en la segunda 135 (95,1%) de 142 nódulos estudiados fueron malignos y además se encontraban asociados a la mutación (P=0,002) [43,44].

Contrario a lo anteriormente presentado de Yang *et al*, Kleiman *et al*, no encontró asociación entre la metástasis a nódulos linfáticos y la mutación en BRAF, de igual manera tampoco la halló con la edad, sexo, tamaño del tumor, invasión angiolímfática y multifocalidad, sin embargo, concordante a los estudios previamente mencionados si encontró asociación entre la malignidad de los tumores y la mutación, que estuvo presente en 24 de los 47 analizados [45].

A pesar del gran número de estudios llevados a cabo y de la concordancia en los resultados de algunos de estos, no se cuenta con información suficiente para garantizar la magnitud de la asociación entre la malignidad de la neoplasia y otras variables relacionadas con la mutación V600E del BRAF, por tanto a pesar que gran parte de la evidencia establece relación entre la mutación y la carcinogénesis, los resultados aún son controversiales y se requiere mayor evidencia [40].

RET/PTC

El RET es un protooncogen, receptor tirosina quinasa con una alta expresión en las células C (parafoliculares) y baja en las foliculares; este puede ser activado por rearrreglos cromosómicos mediante uniones del promotor a los dominios del gen, lo que conduce a una producción aberrante de formas quiméricas del receptor que reciben el nombre de RET/PTC [40]. Estos rearrreglos son una de las más comunes alteraciones moleculares en los carcinomas papilares de tiroides además fue uno de los primeros receptores tirosina quinasa a quienes se les descubrió un importante rol en el desarrollo de las neoplasias [46,47].

Los estudios moleculares han evaluado ampliamente al promotor RET y han establecido que este permanece silente en las células foliculares normales, esto llevó a considerar que la aparición de RET/PTC podría tener representatividad en los tumores tiroideos foliculares, por tanto comenzaron a desarrollarse numerosos ensayos dirigidos a obtener

evidencia de dicha asociación, en los cuales se ha encontrado relación con los carcinomas en pacientes con historia de radiación, con la penetrancia del desarrollo de cáncer según la edad y con metástasis a ganglios [46-50]; de igual manera RET/PTC, específicamente la mutación somática 918 está implicada en un comportamiento agresivo, extensión de la enfermedad y reducción de la supervivencia en mayor medida que otras mutaciones, factor que genera preocupación [49]. Sin embargo, al igual que sucede con BRAF es poca la información y la evidencia existente, y estas asociaciones aún son controversiales en el medio [46].

RAS

Son proteínas Guanin Trifosfato (GTPasas) de bajo peso molecular que se encargan del acoplamiento de señales extracelulares a vías efectoras intracelulares, mediante estos procesos se convierte en una clave para la regulación de aspectos importantes como la proliferación celular, diferenciación y supervivencia [50, 51]. Esta hace parte junto con sus dos reguladores: factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEFs) y proteínas activadoras de GTPasas (GAPs) de unos interruptores moleculares relevantes para los diferentes procesos celulares ya mencionados [51].

Estas proteínas presentan una expresión aberrante en los tumores humanos, que se activa constantemente por mutaciones que se encuentran en aproximadamente 20% de los tumores humanos y ya han sido demostradas en las neoplasias tiroideas, en quienes además tienen un rol de potencial oncogénico evidenciado in vivo e in vitro [46,50,52].

HRAS, NRAS y KRAS son los tres protooncogenes más comunes en las neoplasias tiroideas [49]; Milosevic *et al* encontró que NRAS se encontraba mutada en 75% de los pacientes (12 personas) sugiriendo que este es clave en el desarrollo tumoral [53,54]. Así mismo, mutaciones RAS han sido encontradas en adenomas tiroideos y diferentes tipos de carcinomas,

con una representación más importante en el cáncer folicular de tiroides [52, 55].

La malignidad tiroidea no es la única entidad influenciada por las variantes genéticas, también, las enfermedades autoinmunes, en donde ha probado la existencia de una interacción entre la predisposición genética y el ambiente, el cual produce una alteración en la tolerancia inmune. Se conocen diversos polimorfismos genéticos relacionados con la enfermedad autoinmune tiroidea, entre estos se encuentran cambios a nivel del receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHR), que contribuye con la susceptibilidad para sufrir enfermedad de Graves. Recientemente, se ha identificado un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP por sus siglas en inglés) en el gen TSHR relacionado con la tolerancia, su presentación homocigótica o heterocigótica muestra una disminución de la expresión intratímica lo que estaría relacionado con el aumento de sufrir enfermedad de Graves [56].

Por otro lado, en el hipotiroidismo, más específicamente en la enfermedad de Hashimoto, estas variantes genéticas por lo general llevan a la producción de autoanticuerpos los cuales están dirigidos contra los TSHR y consecutivamente al desarrollo de la patología; hace poco fue identificada una nueva proteína relacionada con dicha condición, la inmunoglobulina G4 relacionada con un subtipo de tiroiditis de Hashimoto [56].

Estos trastornos endocrinos de tipo autoinmune son diversos y ocurren frecuentemente en un mismo individuo. Dicha presentación, se asocia a un síndrome poliglandular autoinmune (SPA) en la mayoría de ocasiones y de estos síndromes lo más común es encontrar enfermedad tiroidea autoinmune sobrepuesta a diabetes mellitus tipo 1. En esta condición patológica existe una respuesta inmunológica alterada en la que se generan infiltrados linfocitarios y producción de auto-anticuerpos dirigidos contra las glándulas comprometidas, en este caso tiroides y páncreas [57].

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS por sus siglas en inglés), los cuales analizan la variación genética a lo largo del genoma y que suelen encontrar asociaciones entre SNP, apoyan la hipótesis genética como causa etiológica, ya que se han identificado 5 locus que confieren susceptibilidad para este tipo de patologías, entre ellos se incluye: el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II, el antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos, la proteína tirosin-fosfatasa tipo 22, el receptor acoplado a proteína G 103 y el gen Controlador maestro de la generación y función de las células reguladoras naturales FOXP3 [57].

En los últimos años los estudios se han centrado en comprender, identificar y enfocar los diversos tipos de enfermedad tiroidea autoinmune, basándose en las diferentes variantes genéticas, lo cual permite individualizar el diagnóstico, manejo y pronóstico del paciente [56].

Conclusión

Las funciones desarrolladas por la glándula tiroidea son de gran importancia para los diferentes procesos metabólicos que se desarrollan constantemente en el cuerpo humano; es por esto que las patologías tiroideas por su alta frecuencia y variabilidad se sitúan como un tema de gran preocupación en la práctica clínica, que requiere un abordaje adecuado desde diferentes puntos que permita una detección precoz y un tratamiento eficaz y oportuno.

Desde el desarrollo de un hipotiroidismo, como la alteración endocrina más común de la tiroides, hasta una tirotoxicosis, pueden conducir a la aparición de complicaciones de gran importancia las cuales afectan de manera significativa a los pacientes en incluso puede asociarse a la mortalidad.

Hay un importante factor que aún no se encuentra totalmente dilucidado y que requiere técnicas más complejas para su detección,

se habla de la predisposición genética de los individuos a las patologías tiroideas y la mayor mortalidad asociada a ellas. A pesar de que hasta la fecha son numerosos los estudios desarrollados con el fin de establecer las asociaciones entre los diferentes oncogenes y las patologías tiroideas, aún hay un largo camino por recorrer que permita comprobar de manera estadísticamente significativa el grado en el cual estos se encuentran implicados en el desarrollo y la gravedad de las afecciones de la glándula tiroides; así mismo se requiere

mayor evidencia para fundamentar el actuar clínico y tener un punto de partida para buscar diferentes técnicas costo-efectivas que ofrezcan una herramienta útil al médico para la detección rápida en sus pacientes.

Conflictos de interés: los autores de esta investigación declaran no tener conflicto de intereses.

Fuentes de financiación: no se contó con fuentes de financiación externa a los autores para la realización del presente manuscrito.

Literatura citada

1. Jameson J, Weetman AP. **Chapter 341. Disorders of the Thyroid Gland.** En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18° ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
2. Iwen KA, Schröder E, Brabant G. **Thyroid hormones and the metabolic syndrome.** *Eur Thyroid J* 2013; 2(2):83-92.
3. Huang CJ, Jap TS. **A systematic review of genetic studies of thyroid disorders in Taiwan.** *J Chin Med Assoc* 2015; 78(3):145-53.
4. Marrakchi S, Kanoun F, Idriss S, Kammoun I, Kachboura S. **Arrhythmia and thyroid dysfunction.** *Herz* 2015; 40(Suppl 2):101-9.
5. Cardoso LF, Maciel LM, Paula FJ. **The multiple effects of thyroid disorders on bone and mineral metabolism.** *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014; 58(5):452-63.
6. Dayan CM, Panicker V. **Hypothyroidism and depression.** *Eur Thyroid J* 2013; 2(3):168-79.
7. McDermot MT. **Hypothyroidism.** *Ann Intern Med* 2009;151(11):6-1.
8. Dubbs SB, Spangler R. **Hypothyroidism: causes, killers, and life-saving treatments.** *Emerg Med Clin North Am* 2014; 32(2):303-17.
9. Vaidya B, Pearce SH. **Management of hypothyroidism in adults.** *BMJ* 2008; 337:a801.
10. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. **Hypothyroidism.** *Endocrinol Metab. Clin North Am* 2007; 36(3):595-615.
11. American Association Of Clinical Endocrinologists And American Thyroid Association, **Taskforce On Hypothyroidism In Adults.** *Thyroid* 2012; 22(12):1200-35.
12. Londoño AL, Gallego ML, Bayona A, Landázuri P. **Prevalencia de hipotiroidismo y relación con niveles elevados de anticuerpos antiperoxidasa y yoduria en población de 35 y más años en Armenia, 2009-2010.** *Rev Salud Pública* 2011;13(6):998-1009.
13. Léger J. **Congenital hypothyroidism: a clinical update of long-term outcome in young adults.** *Eur J Endocrinol* 2015; 172(2):67-77.
14. Chaker L, Baumgartner C, Ikram MA, Dehghan A, Medici M, Visser WE, et al. **Subclinical thyroid dysfunction and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis.** *Eur J Epidemiol* 2014; 29(11):791-800.
15. Godoy C, Acevedo M, Barrera A, Yismeyian A, Ugarte F. **Hipertiroidismo en niños y adolescentes.** *Rev Chil Pediatr* 2009; 80 (1):21-9.
16. Seigel S, Hodak S. **Thyrotoxicosis.** *Med Clin N Am* 2012; (96):175-201.
17. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. **Harrison's principles of internal medicine.** 19a ed. Estados Unidos de América: McGraw-Hill; 2015.
18. Devereaux D, Tewelde SZ. **Hyperthyroidism and thyrotoxicosis.** *Emerg Med Clin North Am* 2014; 32(2):277-92.
19. Menconi F, Marcocci C, Marinò M. **Diagnosis and classification of Grave's disease.** *Autoimmun Rev* 2014; (13):398-402.
20. Yanes M, Leal L, Iglesias I, Rodríguez L, Maciques JE. **Frecuencia y características clínicas de la orbitopatía asociada al tiroides en pacientes hipertiroides de reciente diagnóstico.** *Rev Cubana Endocrinol* 2013; 24(2):258-269.
21. Yang D, Gonzalez MO, Durairaj VD. **Medical management of thyroid eye disease.** *Saudi J Ophthalmol* 2011; (25):3-13.

22. Vargas-Uricoechea H, Maya DE. **Eficacia del tratamiento con esteroides para la oftalmopatía tiroidea.** *Rev Venez Endocrinol Metab* 2014;12(3): 157-166.
23. Infante A, Turcios SE. **Hipertiroidismo.** *Rev Cubana Endocrinol* 2012; 23(3):213-20.
24. Gardner DG, Shoback D. **Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology.** 9 ed. Estados Unidos de América: McGraw-Hill 2011.
25. Liberman C. **Enfermedad tiroidea subclínica: revisión y enfoque clínico.** *Rev Med Clin Condes* 2013; 24(5):748-53.
26. Wiersinga WM. **Should we treat mild subclinical/mild hyperthyroidism? Yes.** *Eur J Intern Med* 2011; (22):324-9.
27. Velasquez MP, Bernal J. **Presentación atípica de un hipertiroidismo inducido.** *Rev Colomb Psiquiat* 2013; 42(1):144-50.
28. Rajaii F, Gupta S, Douglas RS. **Endocrinologic management of hyperthyroidism and the impact on thyroid eye disease.** *Taiwan J Ophthalmol* 2014; (4):69-72.
29. Ernani V, Kumar M, Chen AY, Owonikoko TK. **Systemic treatment and management approaches for medullary thyroid cancer.** *Cancer Treat Rev* 2016; 50:89-98.
30. Castro-Jimenez MA, Lopez-Daza DF. **Estabilidad de la mortalidad por cáncer de tiroides en un país emergente.** *Rev salud pública* 2015; 17(1):1-11.
31. Swierniak M, Pfeifer A, Stokowy T, Rusinek D, Chekan M, Lange D, et al. **Somatic mutation profiling of follicular thyroid cancer by next generation sequencing.** *Mol Cell Endocrinol* 2016; 433:130-7.
32. Zhang L, Liu L, He X, Shen Y, Liu X, Wei L, et al. **CHIP promotes thyroid cancer proliferation via activation of the MAPK and AKT pathways.** *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 477:356-62.
33. García WA, Pérez G, Akdia A, Pastora S, Galofrec P, Biarnés F. **Association studies of OGG1, XRCC1, XRCC2 and XRCC3 polymorphisms with differentiated thyroid cancer.** *Mutat Res Fund Mol Mech Mut* 2011; 709:67-72.
34. Yazdania N, Sayahpourb FA, Haghpanahb V, Amirib P, Shahrabi-Farahanib M, Moradia M, et al. **Survivin gene polymorphism association with papillary thyroid carcinoma.** *Pathol Res Pract* 2012; 208:100-3.
35. Xiao M, Hu S, Tang J, Zhang L, Jiang H. **Interleukin (IL)-21 promoter polymorphism increases the risk of thyroid cancer in Chinese population.** *Gene* 2014; 537:15-9.
36. Wang YX, Li ML, Yu SG, Liu CM, Han Y, Wang XY. **The association between the Survivin A9194G exon polymorphisms and papillary thyroid carcinoma risk in the Han Chinese population.** *Pathol Res Pract* 2013; 209:151-4.
37. Gyu Y, Kang S, Chung JH, Hwan K. **Association study of integrins beta 1 and beta 2 gene polymorphism and papillary thyroid cancer.** *Am J Surg Pathol* 2013; 205:631-5.
38. Hu Z, Hu X, Long J, Su L, Wei B. **XRCC1 polymorphisms and differentiated thyroid carcinoma risk: A meta-analysis.** *Gene* 2013; 528:67-73.
39. Chan Y, Chung JH, Kang S, Youl S, Chon S, Joon S, et al. **Association between interleukin 17/interleukin 17 receptor gene polymorphisms and papillary thyroid cancer in Korean population.** *Cytokine* 2015; 71:283-8.
40. Smith RA, Salajegheh A, Weinstein S, Nassiri M, Lam AK. **Correlation between BRAF mutation and the clinicopathological parameters in papillary thyroid carcinoma with particular reference to follicular variant.** *Hum Pathol* 2011; 42(4):500-6.
41. Pelizzo MR, Dobrinja C, Casal Ide E, Zane M, Lora O, Toniato A, et al. **The role of BRAF(V600E) mutation as poor prognostic factor for the outcome of patients with intrathyroid papillary thyroid carcinoma.** *Biomed Pharmacother* 2014; 68(4):413-7.
42. Tang KT, Lee CH. **BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma: pathogenic role and clinical implications.** *J Chin Med Assoc* 2010; 73(3):113-28.
43. Jung YY, Yoo JH, Park ES, Kim MK, Lee TJ, Cho BY, et al. **Clinicopathologic correlations of the BRAFV600E mutation, BRAF V600E immunohistochemistry, and BRAF RNA in situ hybridization in papillary thyroid carcinoma.** *Pathol Res Pract* 2015; 211(2):162-70.
44. Zagzag J, Pollack A, Dultz L, Dhar S, Ogilvie JB, Heller KS, et al. **Clinical utility of immunohistochemistry for the detection of the BRAF v600e mutation in papillary thyroid carcinoma.** *Surgery* 2013; 154(6):1199-204.
45. Kwon HJ, Kim EK, Kwak JY. **Cytomorphologic features in thyroid nodules read as "suspicious for malignancy" on cytology may predict thyroid cancers with the BRAF mutation.** *Pathol Res Pract* 2015; 211(9):671-6.
46. Kleiman DA, Buitrago D, Crowley MJ, Beninato T, Veach AJ, Zanzonico PB, et al. **Thyroid stimulating hormone increases iodine uptake by thyroid cancer cells during BRAF silencing.** *J Surg Res* 2013; 182(1):85-93.
47. Zitzelsberger H, Bauer V, Thomas G, Unger K. **Molecular rearrangements in papillary thyroid carcinomas.** *Clin Chim Acta* 2010; 411(5-6):301-8.
48. Figlioli G, Landi S, Romei C, Elisei R, Gemignani F. **Medullary thyroid carcinoma (MTC) and RET proto-oncogene: mutation spectrum in the familial cases and a meta-analysis of studies on the sporadic form.** *Mutat Res* 2013; 752(1):36-44.

49. El-Abdallah AA, Junaid TA. **Overexpression of wild-type c-RET and zero prevalence of RET/PTC rearrangements are associated with papillary thyroid cancer (PTC) in Kuwait.** *Exp Mol Pathol* 2011; 90(1):61-5.
50. Frank-Raue K, Rondot S, Raue F. **Molecular genetics and phenomics of RET mutations: Impact on prognosis of MTC.** *Mol Cell Endocrinol* 2010; 322(1-2):2-7.
51. Chang YS, Lin IL, Yeh KT, Chang JG. **Rapid detection of K-, N-, H-RAS, and BRAF hotspot mutations in thyroid cancer using the multiplex primer extension.** *Clin Biochem* 2013; 46(15):1572-7.
52. Maertens O, Cichowski K. **An expanding role for RAS GTPase activating proteins (RAS GAPs) in cancer.** *Adv Biol Regul* 2014; 55:1-14.
53. Guerra A, Carrano M, Angrisani E, Puziello A, Izzo G, Di Crescenzo V, et al. **Detection of RAS mutation by pyrosequencing in thyroid cytology samples.** *Int J Surg.* 2014; 12(1):91-4.
54. Moses W, Weng J, Khanafshar E, Duh QY, Clark OH, Kebebew E. **Multiple genetic alterations in papillary thyroid cancer are associated with younger age at presentation.** *J Surg Res* 2010; 160(2):179-83.
55. Milosevic Z, Pesic M, Stankovic T, Dinic J, Milovanovic Z, Stojic J, et al. **Targeting RAS-MAPK-ERK and PI3K-AKT-mTOR signal transduction pathways to chemosensitize anaplastic thyroid carcinoma.** *Transl Res* 2014; 164(5):411-23.
56. Yoo WS, Chung HK. **Recent Advances in Autoimmune Thyroid Diseases.** *Endocrinol Metab* 2016;31(3):379-385.
57. Li CW, Osman R, Menconi F, Concepcion ES, Tomer Y. **Flexible peptide recognition by HLA-DR triggers specific autoimmune T-cell responses in autoimmune thyroiditis and diabetes.** *J Autoimmun* 2016, S0896-8411(16)30154-8.

