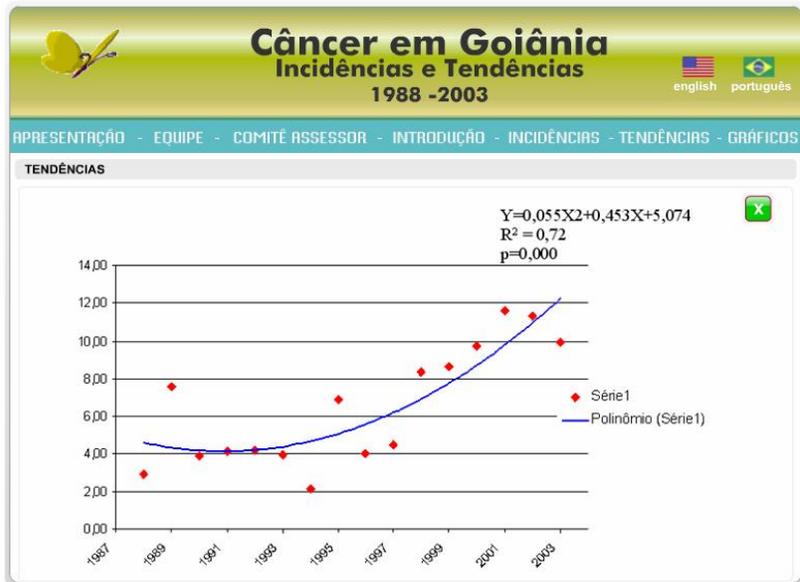
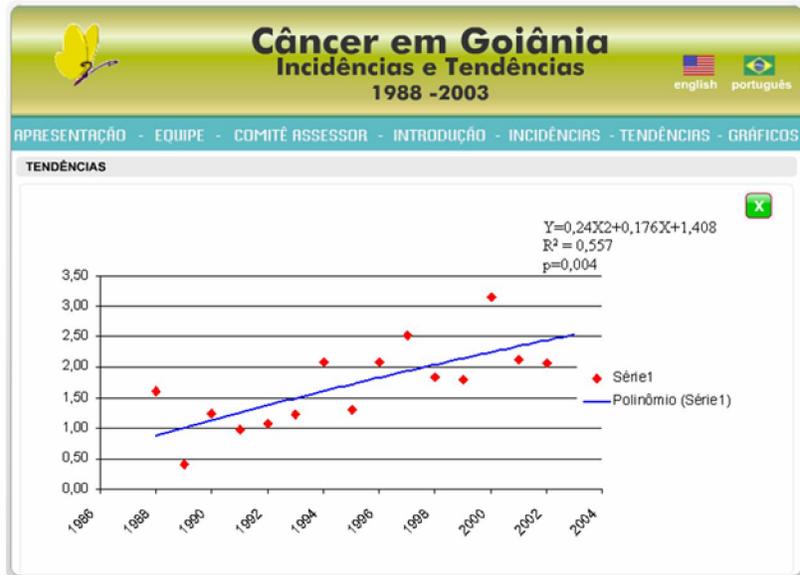

**CAMPANHA PELA INCLUSÃO DA ANÁLISE MOLECULAR DO GENE RET EM
PACIENTES COM CARCINOMA MEDULAR E SEUS FAMILIARES PELO SUS.**

Nódulos da Tiróide e o Carcinoma Medular

Nódulos da tiróide são um problema de saúde pública. Estima-se que 10% da população vão desenvolver um nódulo palpável durante a vida. A introdução da ultrasonografia na rotina de investigação de uma série de patologias e sua ampla disponibilidade em todo o território nacional tem feito aumentar significativamente o número de ultrasonografias cervicais realizadas com ou sem a suspeita de nódulo. Desta forma, tem aumentado significativamente o número de indivíduos com diagnóstico de lesões tiroidianas.

O câncer da tiróide é relativamente raro, embora seja a neoplasia endócrina mais comum. Corresponde a aproximadamente 1% de todos os tipos de câncer, com incidência de 0,5% em homens e 1,5% em mulheres. No entanto, tem se observado uma grande aumento na sua incidência no Brasil assim como em todo o mundo. Dados do Registro de Câncer de Base Populacional de Goiás (<http://www.rcbpggo.com/> acessado em 07/08/2007), expostos na figuras 1, mostram que esta tendência de aumento é particularmente alarmante entre as mulheres.

Figura 1. Incidência do câncer de tiróide na população de sexo masculino – painel superior e de sexo feminino- painel inferior da cidade de Goiânia entre os anos de 1988 e 2004.



Sem dúvida, parte deste aumento deve estar relacionada ao melhor acesso ao Sistema Único de Saúde e a melhores meios de diagnóstico, amplamente utilizados, incluindo a ultrasonografia cervical e a citologia realizada em material coletado através de punção do nódulo com agulha fina.

Dentre os diferentes tipos de câncer da tireóide, o carcinoma medular responde por cerca de 10% dos casos. Se considerarmos a elevada prevalência de nódulos diagnosticados por ultrasonografia ou por palpação, teremos um número considerável de nódulos suspeitos de carcinoma medular em nossa população. Esta prevalência elevada tem feito algumas sociedades médicas incluírem exames de rastreamento de carcinoma medular na rotina de investigação de todos os nódulos da tireóide.

Quadro clínico-evolutivo do Carcinoma Medular da Tireóide

O carcinoma medular da tireóide (CMT) é um tumor proveniente das células C ou para-foliculares da tireóide produtoras de calcitonina. Aparece mais frequentemente (75% dos casos) na forma esporádica, ou não-hereditária, mas também aparece como manifestação neoplásica de algumas síndromes familiares de herança autossômica dominante com alto grau de penetrância e variabilidade de expressão (25%). O CMT pode fazer parte de 3 síndromes clínicas distintas dependendo dos órgãos envolvidos : Neoplasia Endócrina Múltipla (NEM), 2A e 2B, e Carcinoma Medular da Tireóide Familiar (CMTF).

No CMT esporádico, o tumor é caracteristicamente unicêntrico. Menos do que 20% dos pacientes com esta forma apresentam tumor acometendo a glândula bilateralmente, e acredita-se que quando isto ocorre é uma extensão do tumor primário. Já nas síndromes hereditárias, o CMT é usualmente multicêntrico, acometendo ambos os lobos tireoidianos. O CMT familiar pode aparecer precocemente na infância, e até mesmo em lactentes.

O único tratamento eficaz do CMT, seja na forma esporádica ou na hereditária, é a cirurgia. Nos casos onde não existem metástases cervicais clinicamente detectáveis, considera-se como obrigatória a tireoidectomia total associada ao esvaziamento cervical central eletivo. Naqueles pacientes portadores de metástases cervicais, o esvaziamento cervical deve ser total e, se possível, funcional. Trata-se, portanto, de cirurgias bastante extensas e não raramente mutilantes, particularmente quando o tumor já apresenta

invasão de órgãos cervicais como a laringe ou a traquéia. A quimioterapia e a radioterapia apresentam resultados muito limitados no tratamento do CMT.

Ao contrário do câncer diferenciado da tiróide, o prognóstico do CMT nem sempre é bom, principalmente quando o diagnóstico é feito tardiamente. Isso ocorre frequentemente porque sintomas de doença invasiva como dor, disfagia, rouquidão, sinais de comprometimento respiratório e/ou sintomas de síndrome paraneoplásica devida à secreção hormonal pelas células tumorais (rubor facial, diarreia, dor óssea, síndrome de Cushing) ocorrem em fases muito avançadas da doença. A sobrevida em 10 anos é de cerca de 90% em doença confinada à tireóide, 70% na presença de linfonodos comprometidos e 20 % com metástases a distância.

O produto principal secretado pelo CMT é a calcitonina, que funciona como excelente marcador tumoral para a persistência ou recorrência da moléstia. Mas a dosagem de calcitonina na triagem diagnóstica de nódulos da tiróide ainda é de custo-benefício controverso já que os ensaios atualmente em uso não permitem distinguir o CMT de outras causas de elevação de calcitonina como o câncer de mama e pulmão, a tirototoxicose e a insuficiência renal crônica. Mesmo em famílias de portadores de CMT, a dosagem basal de calcitonina sérica não apresenta boa sensibilidade de rastreamento, pois sua concentração pode ser normal em fases precoces da doença.

Etiologia do Carcinoma Medular da Tiróide

Ainda não se sabe a etiologia do CMT esporádico, mas o proto-oncogene RET (REarrangement during Transfection) é reconhecidamente o gene que determina suscetibilidade para todas as formas de CMT familiar, seja quando estas fazem parte da NEM2, seja quando se apresentam como manifestação isolada. Além disso, mutações somáticas no proto-oncogene RET também são descritas em um número variável (23 a 86%) de casos de CMT esporádico.

O diagnóstico de que um indivíduo é portador de mutações no RET é um dos poucos exemplos na prática médica em que a realização de um teste genético pode definir uma intervenção clínica efetiva já que permite retirar a glândula tiróide antes que ela seja acometida pela neoplasia. Tal cirurgia, muito mais simples e segura do que a realizada em uma glândula já neoplásica, impede totalmente o aparecimento do CMT.

Utilização do gene RET como Teste Diagnóstico e Indicador de Tratamento

A demonstração de que a grande maioria dos pacientes com as formas hereditárias de CMT e uma parte dos CMT esporádicos apresentam mutações no proto-oncogene RET tornou possível a utilização deste gene como teste diagnóstico de rastreamento. Também tem-se recomendado a tireoidectomia profilática baseada no diagnóstico genético, pois existe uma correlação entre o genótipo, isto é, o códon mutado do RET com o fenótipo, isto é, a agressividade do CMT. É consenso mundial que a decisão de se submeter um indivíduo à tireoidectomia profilática deve ser baseada, predominantemente, no resultado positivo do teste genético para RET, e não mais nos testes bioquímicos que já identificam tumores instalados. A acurácia deste tipo de teste diagnóstico é próxima de 98-100%.

A procura de mutações no proto-oncogene RET requer apenas a coleta de uma amostra de sangue, é relativamente simples de ser realizado, de boa aceitação familiar e com relação custo-benefício menor que os rastreamentos bioquímicos. Pode ser realizado independentemente da idade, até mesmo logo após o nascimento. É necessário que se compreenda a importância de tal exame e sua realização seja autorizada através do Sistema Único de Saúde particularmente para os portadores de CMT e seus familiares.