

M. Bosset^a, M. Decaussin-Petrucci^b, S. Giraud^c, M. Lebeault^d, V. Rohmer^d, I. Tauveron^e, F. Smail^a, F. Borson-Chazot^a, M. Pugeat^a

^a Fédération d'Endocrinologie, Groupement Hospitalier Est, CHU Lyon, Bron ; ^b Laboratoire d'Anatomopathologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, CHU Lyon, Pierre-Bénite ; ^c Service de Génétique Moléculaire, Hôpital Edouard Herriot, Lyon ; ^d Service d'Endocrinologie, CHU d'Angers, Angers ; ^e Service d'Endocrinologie, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand

Contexte

La mutation du codon 804 sur l'exon 14 (c.2410 G→A ; p.804 V→M) du proto-oncogène RET est associée à une forme familiale de carcinome médullaire de la thyroïde, s'intégrant dans les Néoplasies Endocriniennes Multiples de type 2A (NEM 2A).

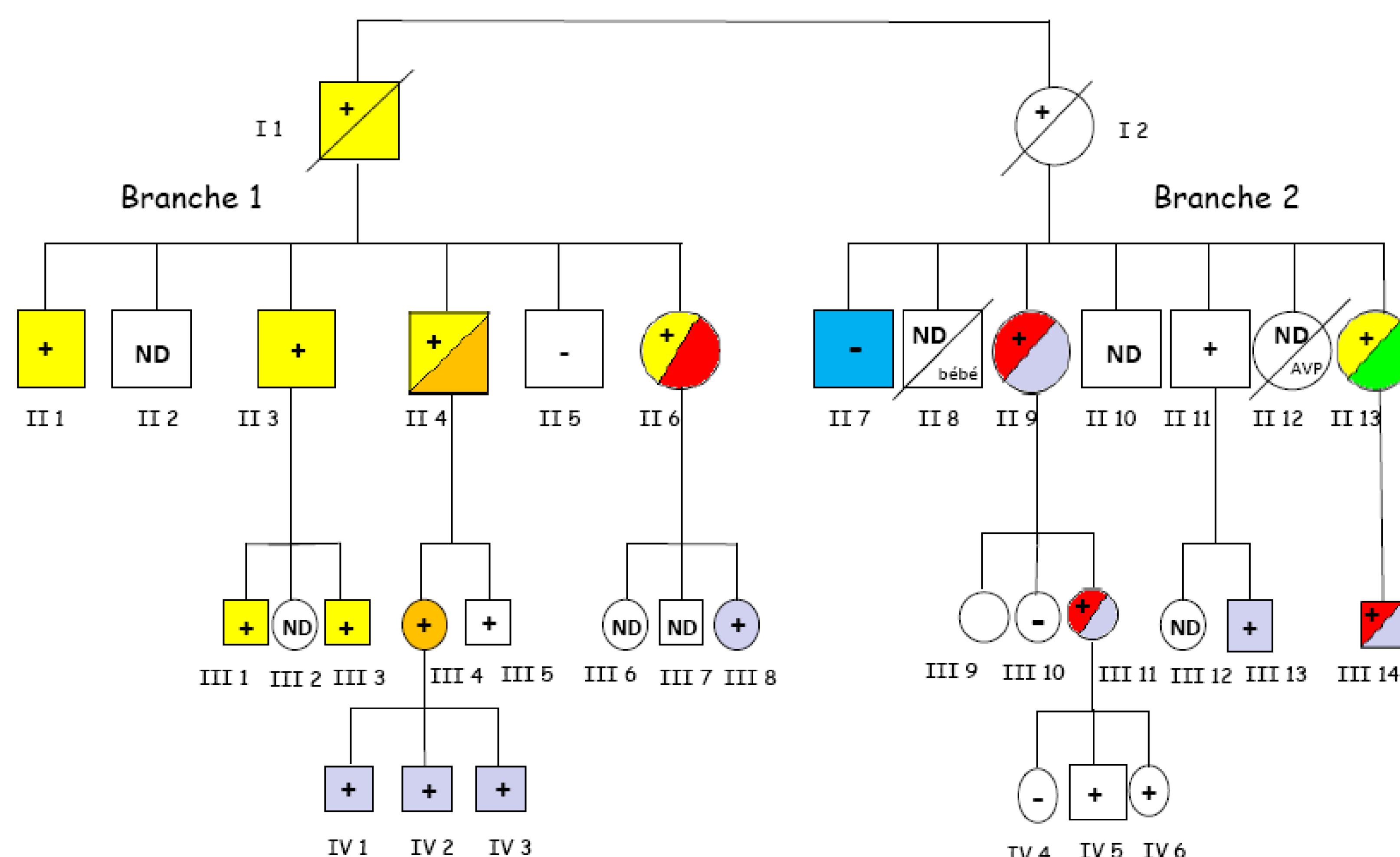
Nous rapportons ici l'association phénotypique particulière de cette mutation au sein d'une grande famille constituée de 2 branches, où sont retrouvés de manière inhabituelle des cas de microcarcinomes papillaires.

Patients et méthode

Figure 1 : arbre généalogique

Légendes :

- + : porteur de la mutation
- - : non porteur de la mutation
- ND : non dépisté
- Jaune : CMT isolé
- Orange : phéochromocytome ou hyperplasie surrénalienne
- Vert : adénome parathyroïdien
- Rouge : microcarcinome papillaire
- Bleu : carcinome parathyroïdien
- Gris : hyperplasie des cellules C (isolée ou associée à un μ CP)



- Dans la branche 1, il existe une hyperplasie isolée des cellules C dans 4 cas, un carcinome médullaire dans 6 cas, associé dans 2 cas à un phéochromocytome (dont un cas d'hyperplasie surrénalienne) et dans un cas à un microcarcinome papillaire.
- Dans la branche 2 comportant un seul cas de cancer médullaire (associé à un adénome parathyroïdien), il existait 4 cas d'hyperplasie des cellules C associé dans 3 cas à un microcarcinome papillaire. Dans cette branche, un patient (II7), qui n'était pas porteur de la mutation familiale du gène RET, est atteint d'un carcinome parathyroïdien (mutation HRPT2 également négative)..

Figure 2 : Caractéristiques des patients ayant un microcarcinome papillaire

(NR : non renseigné ; NF : dosage/test non fait)

Sujet	II 6	II 9	III 11	III 14
Age à la chirurgie	37 ans	57 ans	32 ans	43 ans
Dépistage réalisé avant la chirurgie	oui	non	oui	oui
Éléments ayant conduit à l'intervention	marqueurs biologiques élevés	goitre multinodulaire	prophylactique devant élévation modérée de la calcémie	prophylactique devant nodule thyroïdien
Type de chirurgie	thyroïdectomie totale avec curage + surrénalectomie unilatérale	lobectomie	thyroïdectomie totale	thyroïdectomie totale
Anatomopathologie	CMT bifocal unilatéral ; μ CP mixte bifocal et bilatéral ; hyperplasie modérée des surrénales	μ CP unifocal non encapsulé	μ CP mixte encapsulé	μ CP mixte bifocal et unilatéral
HCC	modérée (bilatérale)	non	focale et diffuse (bilatérale)	discrète (lobe droit)
Bilan biologie préopératoire				
Calcitonine basale (N<10 ng/mL)	19,9	NR	2,4	< 2
Calcitonine après pentagastrine	43 ng/mL	NF	NF	NF
Calcémie (N = 2,10-2,55mmol/L)	NR	NR	2,80	2,48
Normétanéphrine plasmatique (N = 1000-2000 pg/mL)	1792	NF	526	1423
Métanéphrine plasmatique (N=300-1000 pg/mL)	8361	NF	718	445

Conclusion

- Les recommandations ATA classent la mutation V804M du proto-oncogène RET comme à risque modéré de survenue de CMT et à faible risque de phéochromocytome (10%) et d'hyperparathyroïdie primitive (10%). L'étude généalogique de cette famille confirme parfaitement ces données. Il est à noter, chez les sujets jeunes, l'incidence plus élevée d'hyperplasie des cellules C que de carcinome médullaire, du fait d'une chirurgie prophylactique précoce.
- L'originalité de la famille de notre étude est que 4 porteurs RET804 sont associés à la présence d'un microcarcinome papillaire. Cette association a été retrouvée dans trois familles RET804, pour un total de 10 cas publiés dans la littérature.
- La fréquence élevée de forme dissociée de carcinomes papillaires retrouvée dans cette famille, unique dans le registre du GTE des mutations de l'exon 804 du proto-oncogène RET, pose la question de son implication dans la carcinogénèse des tumeurs de la thyroïde,

Références : (1) Feldman G et al. Variable expressivity of familial medullary thyroid carcinoma (FMTTC) due to a RET V804M (GTG→ATG) mutation. *Surgery* 2000 Jul;128(1):93-8 ; (2) Gosnell JE, Sywak MS, Sidhu SB et al. New era: prophylactic surgery for patients with multiple endocrine neoplasia-2a. *ANZ J Surg* 2006; 76 (7): 586-590 ; (3) Learoyd DL, Gosnell J, Elston MS et al. Experience of prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A kindreds with RET codon 804 mutations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 636-641