GEN RET (EXONES 8, 10, 11, 13, 14, 15 y 16), NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2 (NEM 2), ESTUDIO GENÉTICO MOLECULAR POR SECUENCIACION

Actualizado en Septiembre de 2022 por Blga. Alejandra Vera
Revisado por TM Ligia Valdivia y aprobado por Dra. Marcela Lagos

Código del Examen : **2387**

Nombres del Examen : Estudio Genético Molecular del gen *RET* (exones 8, 10, 11, 13, 14, 15 y 16), Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (MEN 2 o NEM 2), Estudio Genético Molecular por secuenciación

Laboratorios de Procesamiento :

Laboratorio	Días de Procesamiento	Plazo de Entrega de Resultados
Biología Molecular	Lunes a Viernes	10 días hábiles

Preparación del Paciente : No requiere

Muestra Requerida :

■ Sangre total
Recolectar un tubo tapa lila con EDTA, volumen mínimo: 2 mL de sangre

NOTA: Se requiere envío de copia de la orden médica

Muestra Opcional: Consultar al laboratorio al fono 223548515

Estabilidad de la Muestra [1] :

Muestra	T° Ambiente (20 - 25 °C)	Refrigerada (2 - 8 °C)	Congelada (-20°C)
Sangre Total con EDTA	3 días	1 mes	No aplica

Condiciones de Envío al Laboratorio : *Dentro de Santiago y en el día
Sangre Total con EDTA: Ambiente SÍ/ Refrigerada SÍ/ Congelada NO

*Desde fuera de Santiago
Sangre Total con EDTA: Ambiente SÍ/ Refrigerada SÍ/ Congelada NO

**Sólo si el tiempo de traslado cumple con la estabilidad de la muestra.*

Método Utilizado [2,3,4,5] : Amplificación de ADN del proto-oncogen *RET* por PCR y secuenciación bi-direccional de los exones 8, 10, 11, 13, 14, 15 y 16. Comparación de las secuencias obtenidas con la secuencia de referencia (wildtype) para la identificación de variantes patogénicas. La nomenclatura de las variantes patogénicas y/o variantes polimórficas que se encuentren en el análisis de las secuencias, se informan con la nomenclatura según las recomendaciones de HGVS y utilizando como referencia el transcrito del gen *RET*: NM_020975.6. La clasificación de las variantes respecto del subtipo de NEM, se realiza según lo reportado en bases de datos y en bibliografía.

Intervalos de Referencia : No aplica

Valor Crítico : No aplica

Parámetros de Desempeño : La sensibilidad clínica del estudio del gen *RET* con esta metodología es de aproximadamente 95% para MEN2A, 88% para FMTC y 98% para MEN2B. La sensibilidad y especificidad analítica es mayor al 99%.
Variantes que pudieran estar presentes en los exones no analizados, intrones y promotor, no son detectadas por este ensayo.

Información Clínica [2,3,4,5] : La neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM2) es un desorden autosómico dominante caracterizado por la presencia de neoplasias en tejidos endocrinos. Clínicamente, existen 3 subtipos, todos caracterizados por la presencia de cáncer medular de tiroides: NEM2A, NEM2B y cáncer medular de tiroides familiar (FMTC).
NEM2 es causado por mutaciones en el proto-oncogen *RET* que codifica para una tirosina-quinasa. Esta proteína se expresa en distintos tejidos y su función principal se relaciona con el crecimiento y diferenciación celular. Variantes patogénicas en este gen producen una alteración en la proliferación celular. En NEM2B aproximadamente el 50% de las variantes patogénicas son eventos de novo.

Indicaciones:
El estudio genético-molecular está indicado en todo paciente con cáncer medular de tiroides, como también en los familiares de un paciente con diagnóstico clínico o molecular de NEM2.

Interpretación de resultados:

- Si no se observan variantes patogénicas en *RET*:

Resultado: c.[=];[=]
[=]: indica que la secuencia observada es igual a la secuencia de referencia (wild type)

Conclusión: El/La paciente no presenta variantes patogénicas en el gen *RET*.

- Si se observa una variante patogénica en *RET*:

Resultado: c.[nomenclatura en c];[=]
p.[nomenclatura en p];[=]
[=]: indica que la secuencia observada es igual a la secuencia de referencia (wild type)

Conclusión: El/La paciente es heterocigoto(a) para la variante patogénica (nomenclatura en p.) en el gen *RET*.

- Si se observan 2 variantes patogénicas en *RET*:

Resultado: c.[nomenclatura en c];[nomenclatura en c]
p.[nomenclatura en p];[nomenclatura en p]

Conclusión: El paciente es homocigoto para la variante patogénica/ heterocigoto compuesto para las variantes patogénicas .../... (nomenclatura en p.)

Referencias :

1. Richardson A, Narendran N, Guymer R, Vu H, Baird P. (2006) Blood sorage at 4°C – factors involved in DNA yield and quality. Journal of laboratory and clinical medicine 147: 290-294.
2. Eng C. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. JAMA.1996; 276(19):1575-1579
3. Kloos RT. Medullary Thyroid Cancer: management guidelines of the American

Thyroid Association. Thyroid. 2009; 19(6): 565.
4. Wohllk, N. Germline mutations of the ret proto-oncogene in Chilean patients with hereditary and sporadic medullary thyroid carcinoma. Rev Med Chile 2001
5. Zhou Y. RET proto-oncogen mutations are restricted to codons 634 and 918 in mainland Chinese families with MEN2A and MEN2B. Clinical Endocrinology. 2007; 67:570-576.Siqueira DR et al. Endocrine-Related Cancer.2010; 17: 953–963