

# Carcinoma medular de tiroides en paciente con MEN 2B.

Laura Gutiérrez Pascual, Ana De La Puente Arévalo, Elena Bermúdez De Castro, M. Antonia Molina, Isabel González Casado, Ricardo Gracia Bouthelier

*Servicio Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid*

## Resumen

El MEN 2B es una endocrinopatía producida por mutaciones del protooncogen RET, caracterizado por el desarrollo Carcinoma Medular de Tiroides (CMT) y feocromocitoma, que asocia un fenotipo característico.

Presentamos un varón afecto de MEN 2B que ya desde el período neonatal presenta rasgos fenotípicos compatibles, con lesiones en lengua que podrían corresponder a los neuromas mucosos típicos de esta entidad. Durante la infancia aparecen nuevas lesiones en lengua y labios y el paciente va adquiriendo un hábito marfanoide progresivo.

Es a la edad de 14 años cuando se realiza estudio genético, hallándose la mutación M918T en heterocigosis en el exón 16 del gen RET, *de novo*, que confirma el diagnóstico. Se realiza estudio que descarta feocromocitoma en ese momento, hallándose sin embargo un CMT avanzado con extensión a estructuras vecinas.

El tipo de mutación de nuestro paciente se comporta de manera muy agresiva, estando indicada tiroidectomía profiláctica precoz. Teniendo en cuenta que la mayoría de las mutaciones se producen *de novo*, el fenotipo constituye la única pista para poder hacer un diagnóstico precoz. Debemos pues, en todo paciente con ganglioneuromas orolabiales, conjuntivales o intestinales, especialmente si se asocian con hábito marfanoide, realizar estudio genético del RET aunque no presente antecedentes familiares.

## Correspondencia:

Laura Gutiérrez Pascual  
Servicio Endocrinología Pediátrica  
Hospital Universitario Infantil La Paz  
Fermín Caballero, 16 2ºB, 28034, Madrid  
E-mail: lauguti@gmail.com

**Palabras clave:** Carcinoma medular, Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 2b, Protooncogen RET, Feocromocitoma, Neuroma.

## Abstract

*MEN 2B is an endocrine disease caused by mutations of the RET proto-oncogene, characterized by medullary thyroid carcinoma (CMT) development and pheochromocytoma, which associates a characteristic phenotype.*

*We present an affected male, who from the neonatal period had shown compatible phenotypic features, with lesions in that could correspond to the typical mucosal neuromas of this entity. During childhood, new lesions appeared on the tongue and lips and the patient acquired a progressive marfanoid habitus.*

*It was at the age of 14 when a genetic study was performed, being heterozygous M918T mutation in exon 16 of RET gene, de novo, which confirmed the diagnosis. A new study ruled out pheochromocytoma, however, an advanced CMT with extension to neighboring structures.*

*The type of mutation in our patient behaves aggressively, with early prophylactic thyroidectomy indicated. Considering that most occur de novo, the phenotype is the only clue to early diagnosis. We must, therefore, make genetic studies of RET in all patients with ganglioneuromas orolabial, conjunctival or intestinal, especially if they are associated to marfanoid body habitus, even though the patient doesn't show family history.*

**Key Words:** Medullary thyroid cancer, Multiple Endocrine Neoplasia Type 2b, RET proto-oncogene, Pheochromocytoma, Neuroma.

## INTRODUCCIÓN:

El síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (MEN 2) es un síndrome neoplásico hereditario que predispone al desarrollo de tumores de tipo endocrino. Está producido por mutaciones germinales activadoras del protooncogen RET, situado en el brazo largo del cromosoma 10 (10q11.2). Es una entidad infrecuente con una prevalencia de 2,5/100.000, que se transmite de forma autosómica dominante. Se clasifica de la siguiente manera: tipo A (MEN 2A), tipo B (MEN 2B) y carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF). En el MEN 2A prácticamente todos los pacientes desarrollan carcinoma medular de tiroides (CMT), aproximadamente un 50 % desarrollan feocromocitoma, y sólo un 20 % presentan hiperparatiroidismo, secundario a hiperplasia paratiroidea o, más raramente, a adenomas. El MEN 2B, a diferencia del anterior, no presenta hiperparatiroidismo, se asocia a un fenotipo característico, y el carcinoma medular, que se desarrolla en el 100% de los casos, es particularmente precoz y agresivo. Por último el CMTF, es una variante del MEN 2A y no lleva asociada ninguna otra neoplasia o patología.<sup>(1,2)</sup>

El MEN 2B, también conocido como síndrome de Wagenmann-Froboese, es una entidad infrecuente. La prevalencia no se conoce con exactitud, pero constituye aproximadamente el 5-9 % de los MEN 2. Los pacientes afectados por este síndrome desarrollarán feocromocitoma en aproximadamente un 50% de los casos, mientras que el 100 % de ellos presentarán CMT a lo largo de su vida. Se considera la forma más agresiva de MEN 2, debido al desarrollo especialmente precoz del CMT. A diferencia del MEN tipo 2A no cursa con hiperparatiroidismo y los pacientes presentan como hemos dicho un fenotipo típico. Tienen un hábito corporal marfanoide, que se va haciendo más evidente con la edad, así como pequeñas tumoraciones mucosas, neuromas, en región orolabial, conjuntivas<sup>(3)</sup> e incluso intestino, que suelen estar presentes desde la primera infancia o incluso desde el nacimiento<sup>(1,2)</sup>.

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 14 años afecto. En los antecedentes personales destacan un peso elevado para su edad gestacional al nacimiento, y la presencia de pequeñas tumoraciones mucosas en el borde de la lengua desde el período neonatal. Refieren que en los primeros años de vida van apareciendo lesiones similares en los labios y que van aumentando en número y tamaño las lesiones de la lengua. Durante la primera infancia el paciente sufría caídas muy frecuentes, presentando pies cavos y tendencia a la hipotonía, achacándose en aquel momento las lesiones labiales a traumatismos de

repetición. A partir de los 6 años refieren una serie de cambios faciales, con prognatismo acentuado, hipertelorismo y nariz más prominente, y a partir de los 11 años, coincidiendo con el inicio puberal, un aumento de talla llamativo con apenas ganancia de peso y escasa masa grasa.

Es a la edad de 14 años cuando consultan en una unidad especializada. El paciente presenta un peso de 44.6 Kg (p16, DE -1.02) y una talla de 180.7 cm (p>99, DE +2.79), con un índice de masa corporal en percentil tres. Impresiona de hábito marfanoide, aunque no se recogen datos de la envergadura en ese momento. A la exploración llaman la atención un escaso panículo adiposo, unas facciones toscas con mandíbula grande, arnodactilia, y diversos neuromas mucosos en los bordes laterales de la lengua y ambos labios (Figura 1), así como uno aislado en la conjuntiva tarsal del párpado superior derecho. En la región cervical se objetivan una serie de tumoraciones bilaterales, dolorosas y adheridas, de largo tiempo de evolución según refieren. Presenta además una cifoescoliosis dorsal leve. El estadio puberal de Tanner en ese momento era de IV, y la edad ósea era acorde a la edad cronológica.



Figura 1. Ganglioneuromas.

Además de un fenotipo compatible, el paciente presenta tumoraciones que podrían corresponder a adenopatías secundarias a un carcinoma medular de tiroides en contexto de un síndrome MEN 2B. Se

realiza estudio de catecolaminas en sangre y orina, descartándose feocromocitoma en ese momento. Se solicitan calcitonina y antígeno carcinoembrionario, encontrándose ambos muy elevados, de 2.408 pg/mL (< 8.4) y 15.4 ng/mL (< 5) respectivamente. El estudio ecográfico muestra una masa de 4 cm aproximadamente en margen inferior del lóbulo tiroideo izquierdo, con múltiples adenopatía bilaterales de aspecto tumoral. Se realiza una tomografía axial de cuello, tórax y abdomen, objetivándose un nódulo de 2.3 cm en lóbulo tiroideo izquierdo con múltiples adenopatías calcificadas en cadena yugular izquierda y dos adenopatías de baja densidad en cadena yugular derecha, sin hallazgos a nivel de otros órganos. Se solicita estudio genético del protooncogen RET, hallándose la mutación M918T en heterocigosis en el exón 16 del gen RET, que confirma el diagnóstico de MEN 2B. Con la sospecha de carcinoma medular de tiroides se procede a tiroidectomía total con vaciamiento cervical. Intraoperatoriamente objetivan una masa tumoral que se extiende a estructuras vecinas, tales como esófago, de manera que no es posible la resección completa. Se dejan dos glándulas paratiroides *in situ*. En la anatomía patológica se confirma un carcinoma medular de tiroides que afecta a ambos lóbulos, que infiltra la cápsula y se extiende a partes blandas, así como metástasis ganglionares derechas e izquierdas, con extensión extranodal.

A las 48 horas de la intervención se inicia tratamiento sustitutivo con levotiroxina a dosis inicial de 2 mcg/Kg/día. Mantiene calcemia y paratohormona en rango normal en todo momento. A los dos meses de la intervención se inicia tratamiento con imatinib por parte del Servicio de Oncología Infantil, dada la imposibilidad de resección tumoral completa. En el seguimiento posterior se objetiva una calcitonina a los 4 meses de la cirugía que persiste alta, de 671 pg/mL (<8.4), a pesar del tratamiento.

Se realiza posteriormente estudio genético a ambos padres, que resulta negativo, tratándose pues de una mutación de novo.

## DISCUSIÓN:

En la mayoría de los pacientes afectados de MEN 2B, y a diferencia del MEN 2A, la mutación del RET suele presentarse *de novo*, como es el caso de este paciente. Este hecho dificulta enormemente el diagnóstico precoz del síndrome, al carecer de antecedentes familiares. Por ello el fenotipo cobra gran importancia en estos pacientes, constituyendo la única pista para poder hacer un diagnóstico precoz. Como hemos visto empieza a manifestarse incluso desde el nacimiento, con la aparición de los neuromas mucosos como primer signo. Al tratarse de una entidad tan infrecuente, las lesiones muco-

sas pueden no asociarse a esta patología o incluso pasar desapercibidas a los ojos del pediatra y por ello es muy importante conocerla <sup>(4,5)</sup>. El diagnóstico precoz es esencial, ya que la resección total supone el único tratamiento curativo del CMT, que aparecerá en el 100% de los casos, y nos permitiría realizar tiroidectomía profiláctica temprana.

La edad a la que se debe realizar la tiroidectomía en los MEN 2 depende del riesgo que entraña cada mutación de desarrollar un CMT más o menos precoz y/o agresivo. Las mutaciones descritas hasta ahora en el MEN 2B se encuentran en los exones 14, 15 y 16 del protooncogen RET, y se asocian a CMT especialmente agresivos. La edad de aparición es variable en cada mutación concreta. La que se halló en este paciente, M918T en el exón 16, es la más frecuente (95 % de los MEN 2B), y se han descrito CMT incluso por debajo del año de edad. Las recomendaciones actuales indican tiroidectomía profiláctica antes de los 12 meses de vida en los pacientes con la mutación descrita <sup>(6)</sup>.

Como ya hemos comentado, el único tratamiento curativo del CMT es la extirpación total del mismo, siendo éste resistente a quimioterapia y radioterapia. Existen fármacos inhibidores de la tirosin kinasa que se utilizan desde hace pocos años y parecen haber demostrado, aunque no la curación, sí la estabilización de este tipo de neoplasias, aunque aún faltan estudios de supervivencia a largo plazo. <sup>(2,7,8)</sup>. En este caso se inició tratamiento con un inhibidor de la tirosin kinasa (imatinib) y posterior seguimiento por el Servicio de Oncología Infantil.

## CONCLUSIONES:

Debemos sospechar, pues, un síndrome MEN tipo 2B en todo paciente que presente ganglioneuromas orolabiales, conjuntivales o intestinales, especialmente si se asocian con hábito marfanoide. Los neuromas representan el rasgo más característico y también más precoz, pues pueden estar presentes al nacimiento o aparecer durante el primer o segundo año de vida. En todo paciente que los presente debemos realizar estudio genético de RET aunque carezca de historia familiar, pues la mayoría de mutaciones se presentan de novo y cursan con gran agresividad.

## Referencias Bibliográficas

1. Raue F, Frank-Raue K. Update multiple endocrine neoplasia type 2. *Fam Cancer*. 2010 Sep;9(3):449-57.
2. Wohllk N, Schweizer H, Erlic Z, Schmid KW, Walz MK, Raue F, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Best Pract Res Clin Endocrinol*

- Metab. 2010 Jun;24(3):371-87
3. Jacobs JM, Hawes MJ. From eyelid bumps to thyroid lumps: report of a MEN type IIb family and review of the literature. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2001 May;17(3):195-201.
  4. Sallai A, Hosszú E, Gergics P, Rácz K, Fekete G. Orolabial signs are important clues for diagnosis of the rare endocrine syndrome MEN 2B. Presentation of two unrelated cases. *Eur J Pediatr.* 2008 Apr;167(4):441-6.
  5. Lee MJ, Chung KH, Park JS, Chung H, Jang HC, Kim JW. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B: Early Diagnosis by Multiple Mucosal Neurofibroma and Its DNA Analysis. *Ann Dermatol.* 2010 Nov;22(4):452-5
  6. Frank-Raue K, Rondot S, Raue F. Molecular genetics and phenomics of RET mutations: Impact on prognosis of MTC. *Mol Cell Endocrinol.* 2010 Jun 30;322(1-2):2-7.
  7. Kapiteijn E, Schneider TC, Morreau H, Gelderblom H, Nortier JW, Smit JW. New treatment modalities in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol.* 2012 Jan;23(1):10-8.
  8. Cabanillas ME, Hu MI, Durand JB, Busaidy NL. New molecular targeted therapies in thyroid cancer. *Anticancer Drugs.* 2006 Sep;17(8):869-79.

#### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.