Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP)

XXXI Curso de Actualización en Endocrinología Pediátrica de la SEEP

Madrid 2025



XXXI Curso de Actualización en Endocrinología Pediátrica de la SEEP

14 de noviembre de 2025

JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidenta
Marta Ramón Krauel

Secretaría general
María Aránzazu Escribano Muñoz

Tesorería
Enrique Palomo Atance

Vocales
Gema Grau Bolado
Constanza Navarro Moreno
Jacobo Pérez Sánchez

COMITÉ ORGANIZADOR DEL XXXI CURSO DE ACTUALIZACIÓN

Coordinadora del Curso

Gema Grau Bolado
Hospital Universitario Cruces. CIBERER.
Instituto Investigación Sanitaria Biobizkaia.
Barakaldo. Bizkaia

Primera edición, noviembre 2023

• Depósito legal: B 20511-2025
• ISBN: 979-13-990979-9-3
• DOI: https://doi.org/10.3266/Evidenze.ed.XXXICursoSEEP.2025

© Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP)
Editado por Evidenze Health España, S.L.U.

Reservados todos los derechos mundiales. No puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento, sea éste mecánico, electrónico, de fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el previo permiso escrito de los titulares del copyright.

Editado con la colaboración de Pfizer.

Impreso en España.
Esta publicación se imprime en papel no ácido, norma ISO 9706.

Evidenze
Knowledge in Health

Passatge Ferrer i Vidal, 5
08008 Barcelona

XXXI Curso de Actualización en Endocrinología Pediátrica de la SEEP

14 de noviembre de 2025

COORDINADORA DEL CURSO

Gema Grau Bolado
Hospital Universitario Cruces. CIBERER.
Instituto Investigación Sanitaria Biobizkaia.
Barakaldo. Bizkaia

PONENTES DEL CURSO

Idoia Martínez de Lapiscina
Investigación en genética y control
de diabetes y enfermedades endocrinas
Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia
Hospital Universitario Cruces
Barakaldo (Bizkaia)

Paula Casano Sancho
Endocrinología Pediátrica
Hospital Sant Joan de Déu
Barcelona

Atilano Carcavilla Urquí
Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario La Paz
Madrid

Mercedes Livia Llempén López
Oncología Infantil
Hospital Virgen del Rocío
Sevilla

Cristina Mora Palma
Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario Virgen de Valme
Sevilla

Gabriela Guillén Burrieza
Cirugía Pediátrica
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona

ÍNDICE

DOI: https://doi.org/10.3266/Evidenze.ed.XXXICursoSEEP.2025

PRESENTACIÓN 9
Gema Grau Bolado

PONENCIAS

Síndromes de predisposición a tumores endocrinos: bases genéticas y su aplicación 11
Idoia Martínez de Lapiscina, Candela Baquero, Luis Castaño

Síndromes de predisposición a tumores endocrinos: abordaje clínico 25
Paula Casano Sancho

Síndromes endocrinológicos y riesgo oncógeno 35
Atilano Carcavilla Urquí

Síndromes endocrinológicos con riesgo tumoral en la infancia. Abordaje oncológico 49
Mercedes Livia Llempén López

Cirugía profiláctica en patología endocrinológica. Visión desde la endocrinología pediátrica 57
Cristina Mora Palma

Cirugía profiláctica y terapéutica en patología endocrinológica pediátrica hereditaria 65
Gabriela Guillén Burrieza

COMUNICACIONES

Casos clínicos: Síndromes de neoplasias endocrinas múltiples y otros síndromes de predisposición a tumores endocrinos 77

Casos clínicos: Síndromes endocrinológicos y riesgo oncogénico 92

Casos clínicos: Cirugía profiláctica en patología endocrina 104

Índice de comunicaciones

SÍNDROMES DE NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES Y OTROS SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN A TUMORES ENDOCRINOS

Identificación de un paciente con mutación germinal en *PTEN* tras el diagnóstico de un nódulo tiroideo hiperfuncionante
Maria Teresa Suay Torres, Paula Casano Sancho

Como hacer el seguimiento de los pacientes pediátricos con neoplasia endocrina múltiple tipo 1
Nagore Ibarzabal-Segui, Claudia Cifuentes, Amaia Sánchez, Nancy Portillo, Amaya Vela, Gema Grau, Nuria Valdés, Itxaso Rica

Emergencia hipertensiva de etiología endocrinológica
Lola Bernabéu-Lorenzo, Gabriel Ángel Martos-Moreno, Jesús Argente

Seguimiento clínico de portadora asintomática de mutación patógena en el gen MEN1: una oportunidad para la prevención y el tratamiento anticipado en enfermedades de predisposición tumoral endocrina
Teresa Santamaría Barrena, Patricia Peña Torre, María Concepción Fernández Ramos

Síndrome de Cowden en edad pediátrica: vigilancia en zona gris
Rebeca Pérez Moreno, Jacobo Pérez Sánchez, Paula Ribes Cajas

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A: a propósito de un caso
Sandra Maeso Méndez, Jaione Santiago Garín, Ignacio Díez López

Hipercalcemia a estudio
Marina Cid Sainz, Laura Escudero Reina, Julio Guerrero

Un caso de síndrome hamartomatoso en la infancia
Irene Gil Ángel, Marina Mora Sitjá, María Sanz Fernández, Lucía Carrascón González-Pinto, Amparo Rodríguez Sánchez

Nódulos tiroideos en paciente con mutación en gen DICER1
María Molina Bañón, Marina Mora Sitjá, María Sanz Fernández, Lucía Carrascón González-Pinto, Amparo Rodríguez Sánchez

Tratamiento multidisciplinario del portador pediátrico asintomático con mutación en *MEN1*: un caso clínico y reflexiones prácticas
Suviana Sacchi, Raúl Hoyos Gurrea

MEN 2B en edad pediátrica: hallazgo inicial de un nódulo tiroideo en un paciente con fenotipo característico
Sandra Ruiz Ramos, Ana García Zarzuela, Jesús Domínguez Riscart, Alfonso María Lechuga Sancho

SÍNDROMES ENDOCRINOLÓGICOS Y RIESGO ONCOGÉNICO

Más allá de un peso en la báscula
Amaia Sánchez Arlegui, Claudia Cifuentes Zamalloa, Nagore Ibarzabal Segui, Maria Jesús Chueca Guindulain

Seguimiento paciente con Klinefelter por riesgo oncológico
Claudia Marcela Quiroga Ardila, Natalia Andrea Vargas Farfan

Diagnóstico de síndrome de Weaver en una paciente pediátrica con fenotipo peculiar y crecimiento acelerado
Natalia Andrea Vargas Farfan, Claudia Marcela Quiroga Ardila

Tratamiento con hormona de crecimiento en la anemia de Blackfan-Diamond
Marina Portal Buenaga, Pablo Alonso Rubio, Laura Bertholt Zuber, Cristina Naranjo González, Mónica López Duarte

Síndrome de Beckwith-Wiedemann en un paciente con hemihiperplasia, nefromegalia y criptorquidia bilateral
Natalia García Sánchez

Síndrome de Noonan en tratamiento con hormona del crecimiento
Paloma Ferreiro-Mazón García-Plata

Manejo del riesgo oncológico en el síndrome de Noonan
Claudia Cifuentes, Amaia Sánchez, Nagore Ibarzabal-Segui, Gema Grau, Nancy Portillo, Amaya Vela, Itxaso Rica

Hipocrecimiento de origen prenatal y aumento de riesgo oncógeno, a propósito de un caso
Eduardo Enrique Martínez Rodríguez, Atilano Carcavilla

CIRUGÍA PROFILÁCTICA EN PATOLOGÍA ENDOCRINA

Gonadectomía profiláctica en paciente con síndrome de deleción 9p.
Carmen Agustí Barjau, Montserrat Amat Bou

Disgenesia gonadal completa 46,XY por mutación en *SOX9* y displasia campomélica
Paula Ribes Cajas, Jacobo Pérez Sánchez

Más allá del tiempo quirúrgico: aparición de carcinoma medular de tiroides pese a tiroidectomía profiláctica en el síndrome de MEN2A
Inés Ojeda Velázquez, Marina Mora Sitjá, María Sanz Fernández, Lucía Carrascón González-Pinto, Amparo Rodríguez Sánchez

Importancia del tiempo quirúrgico en pacientes con neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A
Patricia López Sánchez, Marina Mora Sitjá, María Sanz Fernández, Lucía Carrascón González-Pinto, Amparo Rodríguez Sánchez

Tiroidectomía profiláctica en síndrome MEN2B: presentación de dos hermanos gemelos monocoriales con mutación de *novo*
Laura Ponce Chazarri, Ana Olid Ordóñez, Constanza Navarro Moreno, Ana Lucía Gómez Gila

Tiroidectomía profiláctica en paciente con síndrome PTEN
María Camacho Gil

Abordaje quirúrgico precoz en un paciente pediátrico portador de mutación en *RET* p.Cys618Gly asociada a neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A
Roberto Tejera Pérez, Paloma Cabanas Rodríguez, Lidia Castro Feijóo

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A en tres generaciones: de la detección familiar al tratamiento profiláctico infantil
María Agüero Fenoy, Julia Araújo de Castro, María de los Ángeles Cuenca Alcaraz

El valor de la tiroidectomía profiláctica en la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A (NEM2A)
Marta de Peralta Domínguez, Pilar Pérez Segura, Lucía Garzón Lorenzo

Extirpar para salvar: la paradoja de una glándula sana
María Cristina Palma Conesa, Ana Belén Ariza Jiménez

PRESENTACIÓN

Los 'síndromes de predisposición a tumores endocrinos' y 'síndromes endocrinos con riesgo de cáncer' son entidades que plantean un reto diagnóstico y terapéutico en la endocrinología y la oncología pediátricas. Los primeros se refieren a afecciones hereditarias de alta penetrancia, en las que una mutación genética específica aumenta drásticamente la probabilidad de desarrollar tumores, y la neoplasia endocrina múltiple (MEN) es el prototipo de esta categoría, y en especial la mutación del gen *RET* en el caso de la MEN de tipo 2 y el riesgo de cáncer medular de tiroides. En los segundos, sin embargo, el 'riesgo de cáncer' es un concepto más amplio y multifactorial, que incluye la predisposición genética sumada a diversas condiciones de salud y factores ambientales que van a aumentar la probabilidad de desarrollar cáncer a largo plazo.

La posibilidad de realizar un diagnóstico precoz en estos síndromes gracias al avance de las pruebas genéticas ha permitido pasar de una atención médica reactiva a un modelo preventivo y personalizado de atención. La identificación de mutaciones en genes como *RET* permite identificar a portadores asintomáticos e intervenir antes de que acontezca la proliferación y diferenciación celular maligna. Conocer la correlación genotipo-fenotipo es determinante para establecer estrategias preventivas y terapéuticas adecuadas, máxime en el ámbito pediátrico. Así, en la MEN2, las mutaciones específicas en el gen *RET* no solo confirmaran el diagnóstico, sino que también guiarán las decisiones sobre la edad óptima para realizar una tiroidectomía profiláctica.

La detección de variantes genéticas que confieren riesgo oncógeno es especialmente relevante en la infancia y la adolescencia, pero en este grupo de edad, es también cuando va a existir un mayor grado de incertidumbre en relación con el manejo de estos hallazgos. La rareza de estas afecciones y su variabilidad evolutiva a futuro van a dificultar la implantación de recomendaciones preventivas o terapéuticas claras. Actualmente, la falta de guías universales para el abordaje de estos síndromes en la infancia y la adolescencia, obliga a que la toma de decisiones deba individualizarse siempre, sopesando con cautela el riesgo de cáncer frente a los riesgos de determinadas pruebas diagnósticas e intervenciones terapéuticas en edades tempranas. En el caso de tumores ya establecidos, más allá de la tiroidectomía profiláctica en la MEN2, no disponemos de indicaciones rigurosas en relación con el uso de terapias sistémicas y dirigidas (inhibidores de las tirosincinasas o inhibidores de mTOR). La ausencia de indicaciones claras para establecer estos tratamientos de vanguardia en la población pediátrica relega a niños y adolescentes a limitar su uso dentro de ensayos clínicos o fuera de indicación. Por todo esto, hemos de ser conscientes de que estos síndromes, además de un reto diagnóstico, suponen un reto ético. El consentimiento en un menor sin duda tiene, y ha de tener, una consideración diferente cuando hablamos de establecer el riesgo ante una enfermedad crónica grave.

Estos síndromes son un claro ejemplo del cambio de paradigma que estamos viviendo en la medicina y que no reside únicamente en el desarrollo de nuevas terapias dirigidas. La endocrinología pediátrica, siempre a la vanguardia de los estudios genéticos, no escapa a este cambio de perspectiva.

Hace ya 25 años del inicio de mi andadura en esta especialidad y, en aquel entonces, el hallazgo de una variante genética que explicaba el fenotipo de uno de los niños que acudían a nuestra consulta nos hacía pensar que estábamos ante la resolución de la mayoría de nuestras preguntas clínicas (hablo en plural, pero seguramente esa era mi visión desde la inexperiencia). Hoy me siento orgullosa de organizar este XXXI Curso de Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica de la SEEP para acercar a todos los jóvenes (espero ávidos de conocimiento y esperanza) una visión práctica, pero al tiempo profunda, de los principales 'síndromes de predisposición a tumores endocrinos' y 'síndromes endocrinos con riesgo de cáncer'. Este es un curso participativo en el que creo que es más importante generar preguntas que encontrar respuestas o establecer meros protocolos de tratamiento.

El futuro de nuestra especialidad vive un momento de cambio gracias al avance de la biología molecular y de las terapias dirigidas que posibilitarán una atención personalizada dentro de un modelo de atención holístico y de por vida. Para lograr que los pacientes se beneficien de esta nueva visión se hace necesario que los jóvenes de este curso trabajéis participando en la creación de redes de colaboración global y registros de pacientes, acelerando la investigación traslacional y fomentado la atención integral con programas multidisciplinarios que aborden el diagnóstico, el tratamiento y las secuelas a largo plazo. Espero que este curso os sea de utilidad para alcanzar las metas mencionadas, pero deseo sobre todo, sirva para establecer futuras colaboraciones profesionales, así como profundos lazos de amistad que perduren en el tiempo.

Termino agradeciendo a todos los que hacéis posible este curso con vuestra asistencia, pero muy en especial a los ponentes por su disponibilidad y excelente trabajo. Y como no podría ser menos, a todos los que colaboran para que esta reunión pueda llevarse a cabo y se mantenga en el tiempo, como un referente formativo de nuestra sociedad. A los compañeros de la junta de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, a la secretaría técnica y a las entidades colaboradoras.

Mención aparte merece la publicación, año tras año, del texto que tenéis en vuestras manos y que es posible gracias a la colaboración de Pfizer y a un excelente trabajo editorial.

Dra. Gema Grau Bolado
Coordinadora del XXXI Curso de Actualización en Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario Cruces. CIBERER. Instituto Investigación Sanitaria Biobizkaia. Barakaldo. Bizkaia

Síndromes de predisposición a tumores endocrinos: bases genéticas y su aplicación

Idoia Martínez de Lapiscina[1], Candela Baquero[1], Luis Castaño[1,2]

[1]*Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia. Hospital Universitario Cruces. CIBERER, CIBERDEM, Endo-ERN*
[2] *Departamento de Pediatría. Universidad del País Vasco*

Introducción

Los síndromes de predisposición a tumores endocrinos en la infancia son enfermedades genéticas raras que aumentan el riesgo de desarrollar tumores en glándulas endocrinas, como la tiroides, las suprarrenales, la hipófisis y el páncreas. En general, los síntomas están relacionados con el exceso o la deficiencia de hormonas producidas por los tumores, así como con la presión que ejercen sobre los tejidos circundantes. Estos síndromes suelen tener un patrón de herencia autosómico dominante, lo que significa que solo se necesita una copia del gen alterado para que la enfermedad se manifieste.

El diagnóstico de estos síndromes se basa en la clínica (presencia de múltiples tumores endocrinos en el paciente o la familia) y se confirma mediante pruebas genéticas. El diagnóstico genético o molecular es crucial y se enfoca en identificar alteraciones en los genes que causan estos síndromes. Se utiliza para confirmar un diagnóstico clínico, identificar portadores en riesgo y planificar un seguimiento médico adecuado. Este proceso es especialmente importante en la población pediátrica, ya que un diagnóstico temprano permite iniciar la vigilancia de forma precoz y tomar medidas preventivas, como la extirpación profiláctica de glándulas en riesgo. Por otro lado, el seguimiento del paciente es fundamental y debe ser multidisciplinar, involucrando a endocrinólogos, genetistas, oncólogos y cirujanos. Se recomiendan controles periódicos, que incluyen análisis de sangre y orina, estudios de imagen y exámenes clínicos, para detectar tumores de forma precoz.

En esta revisión abordaremos las bases genéticas de los síndromes de neoplasias endocrinas múltiples y otros síndromes de predisposición a tumores endocrinos, así como el tratamiento clínico.

Síndromes de neoplasias endocrinas múltiples

Los síndromes de neoplasias endocrinas múltiples (MEN, del inglés *multiple endocrine neoplasia*) son trastornos autosómicos dominantes raros que se caracterizan por la aparición de tumores (benignos o malignos) que afectan a dos o más glándulas endocrinas y otros órganos en un mismo paciente. Se

reconocen cinco formas principales de MEN (MEN1-MEN5), cada una de ellas caracterizada por el desarrollo de tumores en glándulas endocrinas específicas (Tabla 1)[1]. Estos síndromes suelen manifestarse en la infancia o la adolescencia, especialmente los tipos MEN1 y MEN2, lo que requiere un diagnóstico y un seguimiento tempranos para prevenir complicaciones graves.

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1

El síndrome de MEN1, también conocido como síndrome de Wermer, se caracteriza por el desarrollo de tumores paratiroideos (90-100%) que provocan hiperparatiroidismo, tumores neuroendocrinos del páncreas y el duodeno (30-80%), y la presencia de adenomas hipofisarios (30-50%)[2]. Los pacientes con MEN1 también pueden desarrollar otros tumores endocrinos y no endocrinos (Tabla 2, Fig. 1)[1]. Muestra una alta penetrancia.

La prevalencia de MEN1 en la población general se estima entre 1 de cada 10.000 y 1 de cada 30.000 personas[3]. Aunque puede presentarse a cualquier edad, su manifestación en la infancia y la adolescencia es menos común que en la edad adulta.

Diagnóstico clínico y genético

Se considera que un paciente tiene el síndrome de MEN1 si presenta al menos dos de los tres tumores principales característicos del síndrome. En la forma familiar (en familias con predisposición conocida a MEN1), el diagnóstico de un solo tumor de los mencionados (paratiroideo, hipofisario o pancreático) es suficiente para la sospecha clínica. El diagnóstico clínico se confirma con un análisis genético que busca alteraciones en el gen *MEN1* (*Menin1*)[2]. Este paso es crucial, ya que permite identificar a otros miembros de la familia en riesgo y comenzar el seguimiento a tiempo.

Tabla 1. Características clínicas y alteraciones genéticas asociadas de los distintos tipos de neoplasias endocrinas múltiples.

	Tumores (penetrancia)	**Gen**	**Locus**
MEN1	Adenoma paratiroideo (90%), tumor duodenopancreático (30-80%), adenoma hipofisario (35-50%), tumores suprarrenales (40%), TNE broncopulmonar (5-30%), TNE tímico (<10%), TNE gástrico (10%), lipomas (30%), angiofibromas (85%), colagenomas (70%), meningioma (<10%)	*MEN1*	11q13
MEN2A	Carcinoma medular de tiroides (90%), feocromocitoma (50%), adenoma paratiroideo (20- 30%)	*RET*	10q11.2
MEN2B	Carcinoma medular de tiroides (>90%), feocromocitoma (40-50%), anomalías asociadas (40- 50%), neuromas mucosos, aspecto marfanoide, fibras nerviosas corneales mielinizadas, megacolon	*RET*	10q11.2
MEN4	Adenoma paratiroideo[a], adenoma hipofisario[a], tumores de órganos reproductivos (por ejemplo, cáncer testicular, carcinoma neuroendocrino cervical)[a], potencialmente tumores suprarrenales y renales[a]	*CDKN1B*	12p13
MEN5	Paraganglioma[a], feocromocitoma[a], adenoma paratiroideo[a], adenoma hipofisario[a], ganglioneuroma[a], ganglioneuroblastoma[a]	*MAX*	14q23

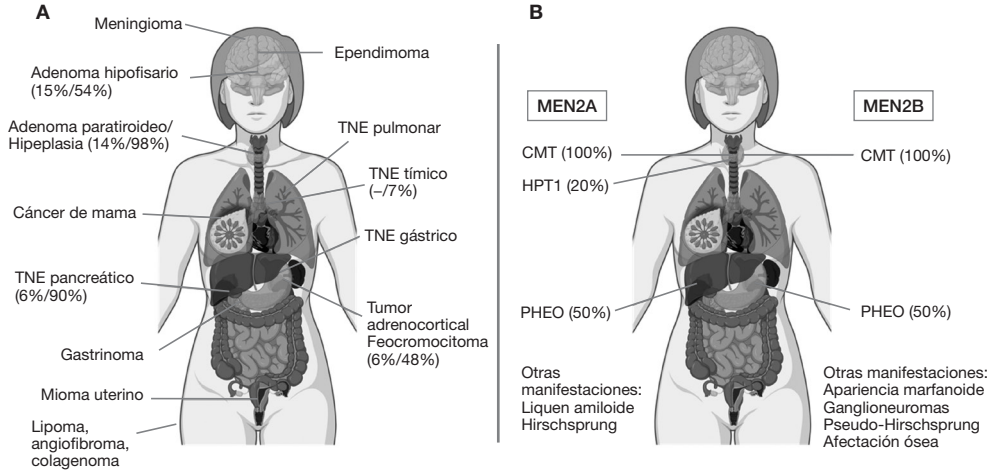
CDKN1B: cyclin dependent kinase inhibitor 1B; MAX: MYC associated factor X; MEN: neoplasia endocrina múltiple; RET: Ret proto-oncogene; TNE: tumor neuroendocrino.
[a]No se han descrito cifras suficientes para proporcionar información sobre la prevalencia.

El gen *MEN1* se encuentra en el cromosoma 11q13 y está formado por 10 exones que codifican una proteína de 610 aminoácidos conocida como menina. La menina se expresa de manera ubicua y es, predominantemente, una proteína nuclear. Se han descrito alre-

Tabla 2. Recomendaciones de vigilancia y manejo de MEN2. Modificado de Wasserman JD., et al[8].

	Codón	CMT	HPT1	PHEO
HST	918	Cirugía antes de los 12 meses	Calcio sérico anualmente a partir de los 11 años	- Metanefrinas en plasma/ orina anualmente a partir de los 11 años - Presión arterial en todas las consultas
H	634 883	Cirugía antes de los 5 años	Calcio sérico anualmente a partir de los 11 años	- Metanefrinas en plasma/ orina anualmente a partir de los 11 años - Presión arterial en todas las consultas
MOD	Todos los demás	- Ct anual a partir de los 5 años - Cirugía cuando la Ct se eleva de forma persistente - Cirugía antes de que la Ct supere los 20 ng/L	Calcio sérico anualmente a partir de los 16 años	- Metanefrinas en plasma/ orina anualmente a partir de los 16 años - Presión arterial en todas las consultas

CMT: carcinoma medular de tiroides; Ct: calcitonina; H: variantes de alto riesgo de desarrollar CMT; HPT1: hiperparatiroidismo primario; HST: variante de mayor riesgo de desarrollar un CMT; MOD: variantes de riesgo moderado de desarrollar un CMT; PHEO: feocromocitoma.



CMT: carcinoma medular de tiroides; HPT1: hiperparatiroidismo primario; MEN: neoplasia endocrina múltiple; PHEO: feocromocitoma; TNE: tumor neuroendocrino.

Figura 1. Manifestaciones clínicas de MEN1 y MEN2. **A.** Manifestaciones tumorales de MEN1 con la incidencia acumulativa de los principales tumores (a los 20 años y 80 años). **B.** Manifestaciones clínicas de MEN2 y su frecuencia. Modificado de Sahakian et al[11].

dedor de 500 alteraciones diferentes que se encuentran dispersas por toda la región codificante y los sitios de *splicing* del gen *MEN1*. Aunque no existen *hot spots,* hay alteraciones más frecuentes que se repiten en varias familias no relacionadas entre sí, por ejemplo, en los codones 83 y 84[2,4]*.* No parecen existir correlaciones entre las alteraciones del gen *MEN1* y las manifestaciones clínicas del trastorno[2].

La mayoría (75%) de las alteraciones del gen *MEN1* son inactivantes, lo que concuerda con lo esperado en un gen supresor de tumores. Además, más del 90% de los tumores en pacientes con MEN1 presentan pérdida de heterocigosidad. Esto es consistente con la teoría del *two-hit* de Knudson, según la cual una persona con una alteración en la línea germinal de *MEN1* necesita una segunda alteración en el alelo normal de un tejido específico o glándula para desarrollar el tumor[2].

Es importante tener en cuenta que entre el 5 y el 10% de los pacientes con MEN1 pueden no tener alteraciones en la región codificante del gen *MEN1.* Estas personas pueden tener deleciones de genes completos o alteraciones en el promotor o en las regiones no traducidas. Aproximadamente el 33% de los pacientes que no tienen alteraciones dentro de la región codificante tienen deleciones grandes que implican exones completos[2]. Estos pacientes con tumores asociados a la MEN1, pero sin alteraciones en el gen *MEN1,* pueden representar fenocopias o tener alteraciones que afectan a otros genes. Una fenocopia se refiere al desarrollo de manifestaciones de una enfermedad que generalmente están asociadas con alteraciones de un gen en particular, pero que en cambio se deben a otra etiología. La aparición de fenocopias se ha descrito en el 5-10% de las familias con MEN1[5].

De acuerdo con la última guía publicada (2025)[1], el análisis genético se debe realizar a:

- Pacientes con dos o más tumores endocrinos clásicos de MEN1.
- Familiares de primer grado de un paciente con una alteración conocida en la línea germinal del gen *MEN1,* un diagnóstico clínico de MEN1 o antecedentes familiares que sugieran la presencia de tumores endocrinos.
- Casos con alta sospecha de MEN1: personas con hiperparatiroidismo primario aparentemente esporádico menores de 30 años, hiperparatiroidismo primario multiglandular, antecedentes familiares de hiperparatiroidismo primario u otros trastornos asociados a la MEN1, individuos con un gastrinoma o múltiples tumores neuroendocrinos pancreáticos a cualquier edad, tumores neuroendocrinos pancreáticos aparentemente esporádicos en menores de 40 años, menores de 30 años con adenomas hipofisarios funcionales aparentemente esporádicos (con la excepción de microprolactinomas en mujeres) o adenoma hipofisario no funcional de más de 1 cm, menores de 19 años con un adenoma hipofisario aparentemente esporádico, individuos con un tumores neuroendocrinos tímico a cualquier edad y presentación atípica para MEN1 (es decir, desarrollo de dos tumores no clásicos; por ejemplo, tumores paratiroideos y suprarrenales).

Si se identifica una alteración, se debe proceder con el asesoramiento genético y la prueba a los familiares de primer grado. La figura 2 muestra el diagrama de flujo para pacientes con un diagnóstico clínico o sospecha de MEN1[1]. En niños, el estudio genético debe realizarse en la primera década de la vida, ya que se ha descrito un tumor hipofisario, un adenoma paratiroideo, un insulinoma y tumores pancreáticos no funcionantes >2 cm en edades de 5, 8, 8 y 12 años, respectivamente[4].

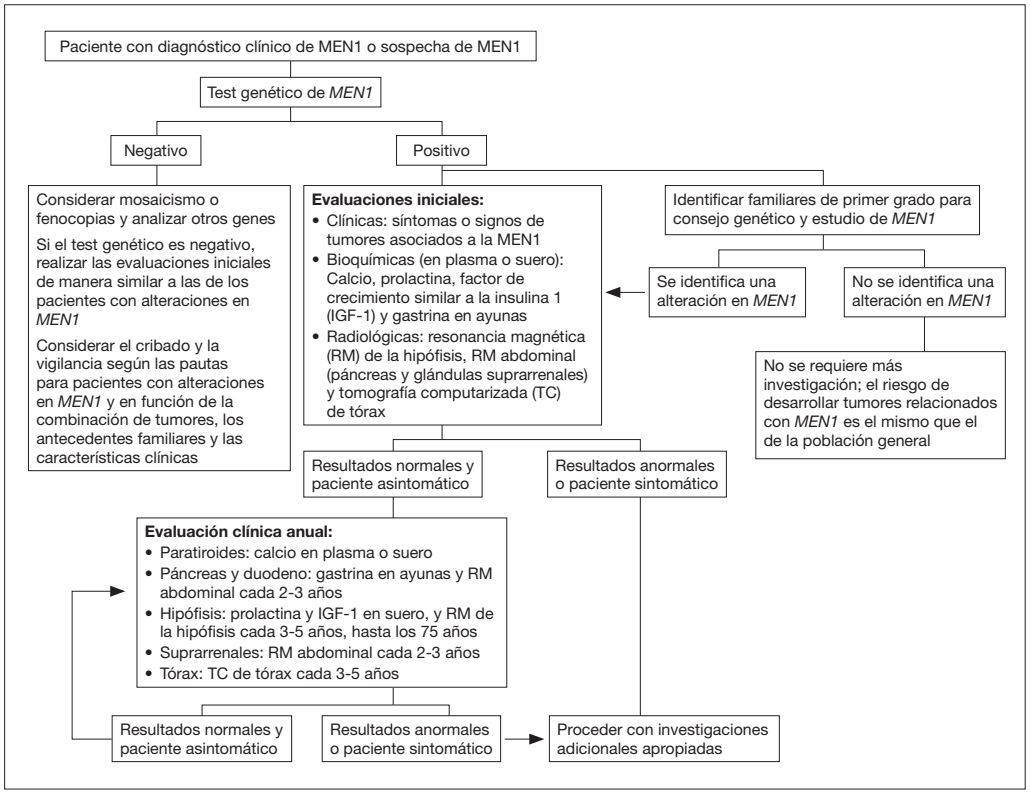


Figura 2. Diagrama de flujo para pacientes con un diagnóstico clínico o sospecha de MEN1. Modificado de Brandi et al[1].

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2

La MEN2 es un síndrome poco común de predisposición genética que consta de dos formas, MEN2A y MEN2B (también denominada MEN3). La prevalencia estimada es de 1 de cada 30.000-35.000 personas en la población general, y MEN2A es el tipo más común (95%).

La MEN2 está asociada a alteraciones activantes en el protooncogén *RET (Rearranged during Transfection).* El gen *RET* se encuentra en el cromosoma 10 (10q11.2), está compuesto por 21 exones y codifica una proteína receptora tirosincinasa. RET consta de un dominio extracelular rico en cisteína, un dominio transmembrana y un dominio intracelular con actividad tirosincinasa. Las alteraciones en *RET* afectan tanto a los dominios intracelulares como a los extracelulares de la proteína (Fig. 3) y conducen a una activación constitutiva del receptor RET independiente del ligando y a la estimulación aberrante de las vías de señalización posteriores[6].

La MEN2 se caracteriza por una alta correlación genotipo-fenotipo:

- MEN2A: se vincula al carcinoma medular de tiroides, al feocromocitoma y al hiperparatiroidismo primario en casos raros (Fig. 1). Ocasionalmente, presenta manifestaciones no tumorales, como la amiloidosis liquenoide cutánea. Princi-

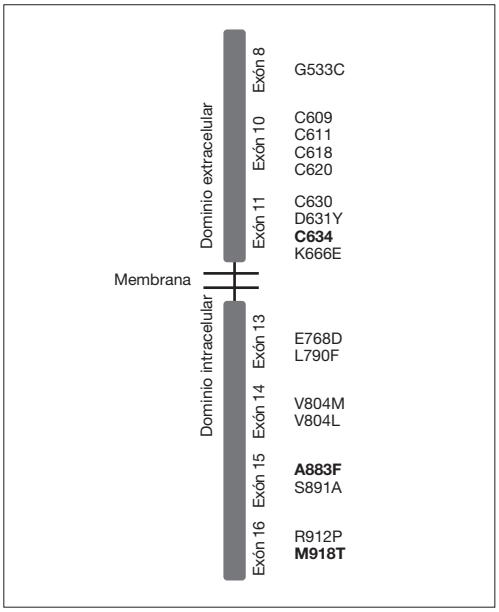


Figura 3. Principales variantes patógenas de *RET* y riesgo de desarrollar un carcinoma medular de tiroides agresivo según las guías internacionales[7]. Aparecen las variantes de alto riesgo (C634 y A883F) y la variante de más riesgo de desarrollar un carcinoma medular de tiroides (M918T). Modificado de Sahakian et al[11].

palmente está asociado a una alteración en el codón 634 de *RET.*

- MEN2B: se presenta con carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma y manifestaciones mucocutáneas, digestivas y óseas. Está vinculado a una alteración en el codón 918 de *RET*.

Esta correlación genotipo-fenotipo se relaciona particularmente con la manifestación principal de la MEN2, el carcinoma medular de tiroides, presente en casi todos los casos. El carcinoma medular de tiroides se considera agresivo, con riesgo de metástasis, lo que implica que el tratamiento adecuado debe comenzar lo antes posible, e incluso puede incluir la tiroidectomía profiláctica. Esta correlación genotipo-fenotipo es la base de las recomendaciones internacionales para el seguimiento y el tratamiento (profiláctico y curativo) de los pacientes portadores de una variante patógena de *RET*[7]. Las recomendaciones de vigilancia y tratamiento de MEN2 según las guías internacionales de la Asociación Americana de Tiroides aparecen en la tabla 2[8].

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 4

La MEN4 afecta a los mismos órganos principales que la MEN1, pero es más infrecuente y tiende a mostrar una progresión lenta. Se debe a una alteración en el gen supresor de tumores *CDKN1B*, lo que provoca una progresión descontrolada del ciclo celular[5].

El hiperparatiroidismo es la manifestación clínica principal de la MEN4, seguido de los adenomas hipofisarios (Tabla 1). El hiperparatiroidismo primario afecta aproximadamente al 80- 90% de los pacientes con MEN4 y se presenta más tarde en comparación con la MEN1, con una prevalencia en mujeres. Los adenomas hipofisarios pueden ser tanto funcionales como no funcionales, y la edad de diagnóstico varía de los 30 a los 79 años. Con menos frecuencia, la MEN4 puede estar asociada con otros tumores neuroendocrinos (Tabla 1)[6].

El gen *CDKN1B (Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1B)* (también conocido como p27) se encuentra en el cromosoma 12p13 y codifica para la proteína p27, un miembro de la familia de inhibidores de la cinasa dependiente de la ciclina. Esta proteína regula la progresión y la detención del ciclo celular a través de su función inhibidora en varios complejos de ciclina/CDK, en particular en la transición de la fase G1 a la fase S[6]. El hallazgo de este gen impulsó el estudio de pacientes con MEN1 que no presentaban alteraciones en el gen *MEN1*, buscando variantes en el *CDKN1B*. Esto reveló que aproximadamente el 3% de estos pacientes con tumores asociados a la MEN1 tienen alteraciones en *CDKN1B*. Has-

ta la fecha, se han identificado cerca de 20 alteraciones heterocigotas diferentes con pérdida de función del *CDKN1B* en pacientes con tumores similares a los de la MEN1. Esto indica que la MEN4 en humanos es un trastorno autosómico dominante. Raramente, se encuentran alteraciones en la línea germinal del *CDKN1B* en pacientes con formas esporádicas de hiperparatiroidismo primario o con adenomas hipofisarios aislados[5,9].

Si se identifica una variante patógena en *CDKN1B*, se recomienda realizar un estudio en cascada para los familiares de primer grado. En análisis de cohortes familiares, se han identificado portadores asintomáticos, lo que sugiere una penetrancia incompleta de este trastorno. Aunque el reducido número de pacientes con MEN4 limita la capacidad de generar guías de consenso para pacientes pediátricos con esta condición, se ha propuesto que el cribado para pacientes con diagnóstico de MEN4 debería comenzar en la adolescencia[8].

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 5

Otro gen implicado en el desarrollo de tumores endocrinos es *MAX (MYC-associated factor X),* conocido por su participación en el desarrollo de feocromocitomas y paragangliomas. *MAX* codifica un factor de transcripción y forma parte del eje MYC/MAX/MXD1, involucrado en la proliferación y la diferenciación celular, la angiogenia y la apoptosis. Alteraciones en *MAX*, que actúa como supresor tumoral, desencadenan la activación del eje MYC/MAX/MXD1, lo que promueve el desarrollo de tumores como los paragangliomas[10].

El gen *MAX* está implicado en el desarrollo de diversas neoplasias endocrinas, como tumores paragangliomas, adenomas hipofisarios, hiperparatiroidismo primario y otros tumores neuroendocrinos (Tabla 1). Debido a su asociación con estas manifestaciones tumorales, los autores propusieron clasificar el fenotipo de las mutaciones en *MAX* como MEN5. Aunque la prevalencia de estas manifestaciones aún es desconocida, se recomienda que los pacientes con una variante patógena en el gen *MAX* sean evaluados específicamente para detectar problemas en la hipófisis y la paratiroides, además de la vigilancia habitual para feocromocitomas y paragangliomas[11].

Otros síndromes

Complejo de Carney

El complejo de Carney se caracteriza por la presencia de mixomas, hiperpigmentación cutánea (lentigos y nevos azules) e hiperactividad endocrina, comúnmente síndrome de Cushing independiente de la hormona adrenocorticótropa debido a enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria, y adenomas hipofisarios, nódulos tiroideos, tumores testiculares o quistes ováricos. La media de edad en el momento del diagnóstico es de 20 años y el diagnóstico clínico se establece en un caso índice que presenta dos o más criterios diagnósticos principales, o el diagnóstico molecular se puede establecer en un caso índice con cualquier hallazgo sugestivo y una variante patógena (heterocigota) en la línea germinal en el gen *PRKAR1A (Protein Kinase CAMP-Dependent Type I Regulatory Subunit Alpha).* La penetrancia general del complejo de Carney en quienes tienen una variante patógena en el gen *PRKAR1A* es superior al 95% a la edad de 50 años[12].

Las alteraciones en *PRKAR1A* conducen a la pérdida de función de la subunidad reguladora 1α de la proteincinasa A, lo que da lugar a una mayor actividad de PKA dependiente de monofosfato de adenosina cíclico. Las deleciones grandes causan una enfermedad más grave y las variaciones *de novo* están presentes en una minoría significativa de casos (30%). Otro *locus* asociado a la enfermedad se encuentra en el cromosoma 2p16, y alteraciones en *PRKACA* y *PRKACB*[12].

Asociación de las 3P

La presencia de un adenoma hipofisario y un paragangliomas en un mismo paciente, también conocida como 'la asociación de las tres P', es muy rara en la práctica clínica. Se debe principalmente a alteraciones en la línea germinal en genes que codifican las subunidades catalíticas de la succinato-ubiquinona oxidorreductasa, un complejo de la cadena respiratoria mitocondrial, que consta de cuatro subunidades (SDHA, B, C y D) y un factor de ensamblaje asociado (SDHAF2). La oncogenia probablemente esté mediada por vías relacionadas con el factor inducible por hipoxia-1 α. Sin embargo, también se han descrito alteraciones en la línea germinal de los genes *MEN1, RET* y *VHL* en estos pacientes. Se ha sugerido que se trate de una enfermedad hereditaria en todos los casos con esta asociación tumoral y realizar un estudio genético completo que incluya el cribado de los genes mencionados anteriormente[13].

Síndrome DICER1

El síndrome DICER1 se presenta con tumores de inicio temprano solo en la primera infancia (<2 años). El trastorno se caracteriza por un mayor riesgo de blastomas pleuropulmonares, tumores de células de Sertoli-Leydig, bocio o tumores tiroideos y, más raramente, sarcomas, displasias y blastomas hipofisarios. Estos últimos tienen una baja penetrancia (<1%), pero son potencialmente letales en la primera infancia. Los lactantes con blastomas hipofisarios presentan tumores grandes secretores de hormona adrenocorticótropa, enfermedad de Cushing y diabetes insípida, y un pronóstico desfavorable.

DICER1 es una condición autosómica dominante causada por variaciones germinales inactivantes en el gen *DICER1 (Dicer 1, Ribonuclease III),* que codifica para la endorribonucleasa de tipo III que escinde los precursores de los micro-ARN en micro-ARN maduros, los cuales a su vez regulan la expresión del ARNm. Recientemente, se han identificado varias alteraciones en la línea germinal en *DICER1* en pacientes con corticotropinomas aislados[14].

Von Hippel-Lindau

La enfermedad de von Hippel-Lindau es un síndrome tumoral hereditario caracterizado por una variedad de tumores endocrinos y no endocrinos. Estos incluyen hemangioblastomas en la retina, el cerebelo y la columna vertebral, carcinomas de células renales claras, feocromocitomas, tumores de los islotes, tumores del saco endolinfático del oído interno, y quistes en el páncreas y los riñones. Tanto los tumores de los islotes como los feocromocitomas pueden ocurrir a una edad temprana en pacientes con enfermedad de von Hippel-Lindau, generalmente después de los 5 años[15].

Esta enfermedad autosómico dominante está causada por anomalías genéticas en el gen *VHL (Von Hippel-Lindau Tumor Suppressor),* localizado en el cromosoma 3p25-26. La proteína VHL tiene una función en la degradación específica y controlada del factor inducible por hipoxia 1α a través de la ubiquitinación. Todavía no existe una buena explicación para la tumorogenia específica de órganos en la enfermedad de von Hippel-Lindau[3].

Existen varios tipos de alteraciones genéticas en este gen que se correlacionan bien con el fenotipo de los pacientes. En la enfermedad de von Hippel-Lindau de tipo 1, a los pacientes se les detectan deleciones (más grandes o más pequeñas) o alteraciones en regiones de corte y empalme, y fenotípicamente no presentan feocromocitomas, mientras que los pacientes con enfermedad de von Hippel-Lindau de tipo 2 presentan alteraciones con cambio de sentido y tienen feocromocitomas[3].

Síndrome de hamartoma tumoral *PTEN*

El síndrome de hamartoma tumoral *PTEN* se caracteriza por tumores hamartomatosos y variantes patógenas de la línea germinal de *PTEN*. Clínicamente, el síndrome de hamartoma tumoral *PTEN* incluye el síndrome de Cowden, el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, el síndrome de Proteus relacionado con *PTEN* y el síndrome tipo Proteus relacionado con *PTEN*.

Ante la sospecha clínica, el diagnóstico de síndrome de hamartoma tumoral *PTEN* se establece mediante la identificación de una variante patógena en heterocigosis en PTEN en la línea germinal. El gen supresor de tumores *PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten)* se encuentra en el cromosoma 10q23.3 y codifica una fosfatasa de doble especificidad de 403 aminoácidos. También se han identificado alteraciones somáticas en *PTEN* en tejidos de una variedad de tumores, incluyendo los de mama, cerebro, próstata y endometrio, y el melanoma[16].

Las dos manifestaciones clínicas más graves en individuos con variantes patógenas de la línea germinal de *PTEN* son los cánceres específicos de órganos y los trastornos del neurodesarrollo, incluido el trastorno del espectro autista. Más del 90% de los individuos con síndrome de Cowden tienen alguna manifestación clínica del trastorno al final de la veintena y, para la cuarta década de vida, el 99% de las personas afectadas desarrollan los estigmas mucocutáneos, principalmente triquilemomas y pápulas papilomatosas, así como queratosis acral y plantar. No hay una relación genotipo- fenotipo[17].

Las nuevas tecnologías en la detección de alteraciones genéticas

En los últimos años, el avance en el conocimiento del genoma humano y el rápido desarrollo tecnológico han logrado determinar las bases genéticas de muchas enfermedades, y con ello abrir una puerta a encontrar los medios para su prevención, diagnóstico y tratamiento.

La llegada de la secuenciación masiva y el desarrollo de otras técnicas de biología molecular, como la hibridación genómica comparativa en *array*, han transformado el estudio de la genética humana, reduciendo los costes en comparación a la secuenciación tradicional o Sanger[18]. Se ha modificado la visión del estudio genético clásico, ampliando considerablemente el número de genes candidatos a analizar para un mismo fenotipo. Estas nuevas tecnologías y los análisis bioinformáticos que requieren se han convertido en el estándar para el cribado de alteraciones que puedan causar enfermedades genéticas, y se ha demostrado su eficacia y rentabilidad[19].

De la secuenciación tradicional a la masiva: ¿qué metodología elegir?

Durante muchos años, la genética clínica partió del estudio de las enfermedades monogénicas, donde se establece el paradigma 'un gen-una enfermedad', es decir, existe una relación causa-efecto entre la alteración de un determinado gen y una enfermedad concreta. El algoritmo diagnóstico consistía en iniciar el estudio del gen más frecuentemente alterado asociado a la enfermedad utilizando la secuenciación Sanger y, en caso de detectar la variante patógena, confirmar el diagnóstico. Si no era así, se continuaba con la secuenciación de diferentes genes candidatos hasta detectar o no la alteración causante de la enfermedad[20]. Posteriormente, se han identificado un número mayor de genes asociados a enfermedades heterogéneas genética y clínicamente, donde un mismo gen está ligado a distintas enfermedades o donde un mismo fenotipo está asociado a varios genes. Por eso, la estrategia del estudio genético ha cambiado.

La tecnología de la secuenciación masiva permite la secuenciación simultánea de miles o millones de fragmentos de ADN en un único proceso. Se han desarrollado distintas técnicas de captura, es decir, de amplificación de ADN[21], que permiten abarcar desde pocas kilobases hasta la captura del exoma completo, y que hacen posible realizar un cribado mutacional en cientos de genes a la vez. Estas distintas técnicas engloban la secuenciación de un panel de genes diana, el genoma entero (WGS, *Whole-Genome Sequencing*) o únicamente su región codificante (WES, *Whole-Exome Sequencing*) en cuestión de días, dependiendo de la tecnología y el protocolo utilizados. Es importante conocer las distintas herramientas y análisis de las que se dispone para aplicarlo al diagnóstico clínico (Tabla 3)[22].

Panel de genes

Esta técnica permite capturar zonas concretas del genoma (en este caso, genes de interés) que son secuenciados simultáneamente de una manera económica. Se plantean como el primer análisis genético por su rapidez y menor coste. Además, la interpretación de las alteraciones que se descubren es más sencilla y se minimizan los hallazgos accidentales[22]. Una de las principales limitaciones de los paneles de genes es la dificultad para detectar determinadas alteraciones, especialmente las variaciones en el número de copias. Por otra parte, de acuerdo con las recomendaciones del Colegio Americano de Genética y Genómica Médica, solo los genes que han sido científicamente asociados con una enfermedad deben ser incluidos en el panel de genes[23]. Por ello, el resultado para un paciente concreto puede no ser concluyente y requerir otro panel de genes, otro método adicional, como la hibridación genómica comparativa en *array* para la detección de variaciones en el número de copias, o el análisis genético mediante WES o WGS.

Secuenciación del exoma completo (WES)

A pesar de que el exoma supone solo alrededor del 2% del genoma humano, el 85%

Tabla 3. Indicaciones y ejemplos del uso de la secuenciación Sanger y la secuenciación masiva. Comparación de las distintas técnicas. Modificado de Caspar et al[22].

Técnica	Indicaciones	Ejemplos	Ventajas	Limitaciones	Coste por muestra (€)
Sanger	Enfermedades monogénicas o con heterogeneidad mínima	MEN2	Precisión	Bajo rendimiento	32
TS	Enfermedades con heterogeneidad genética	MEN1, PPGL	Fácil interpretación, coste-eficacia, rapidez	Pérdida de información	80-250
WES/ WGS	Enfermedades con máxima heterogeneidad genética, varios fenotipos relacionados en un paciente, fenotipo indistinto y causa subyacente no identificada	Síndrome de Cushing	Mayor información, uniformidad, CNV (en la WGS)	Interpretación compleja	395 (WES) 800 (WGS)

CNV: variaciones del número de copias; MEN1: neoplasia endocrina múltiple de tipo 1; MEN2: neoplasia endocrina múltiple de tipo 2; PPGL: feocromocitomas y paragangliomas; TS: panel de genes: WES: secuenciación del exoma entero: WGS: secuenciación del genoma entero.

de las variantes descritas causantes de enfermedad se encuentran en él[24]. El objetivo de la WES es la secuenciación de los exones codificantes de todos los genes conocidos. Existen también variantes de WES comercialmente denominadas 'exoma clínico', que incluyen unos 5.000 genes asociados a enfermedad. Sin embargo, la WES no solo incluye los exones de los genes asociados al fenotipo en estudio, sino que también permite la identificación de nuevos genes en enfermedades con base molecular desconocida. El análisis de datos obtenido por WES puede limitarse a los genes de interés (secuenciación dirigida), y posteriormente ampliarse si es necesario, lo que reduce el hallazgo de alteraciones accidentales o secundarias. La principal desventaja, al igual que en los paneles de genes, es que las herramientas que han sido desarrolladas para la detección de variaciones en el número de copias siguen sin ser tan precisas como las utilizadas para la WGS[25].

Secuenciación del genoma completo (WGS)

La WGS tiene la ventaja de la identificación de variantes a lo largo de todo el genoma, permitiendo detectar variantes no exónicas, mejorar la detección de las variaciones en el número de copias y un mayor rendimiento sobre la WES[25]. La interpretación de resultados, como en la WES, podría dirigirse inicialmente a las regiones de interés, ya que, hoy en día, la interpretación de variantes en regiones intrónicas, intergénicas o reguladoras es difícil a nivel de ADN[26]. La mayor limitación en el uso de la WGS viene determinada por su precio y el tiempo de análisis, lo que limita su implementación en el diagnóstico genético de rutina, ya que se detectan miles de variantes.

Otras tecnologías: hibridación genómica comparativa en *array*

La hibridación genómica comparativa en *array* permite detectar alteraciones en el número de copias de ADN (deleciones o duplicaciones) en todo el genoma. Se comparan muestras fluorescentes de ADN de un paciente y un control sobre un chip con miles de sondas. Esta técnica identifica pérdidas o ganancias de material genético que no son detectadas por el cariotipo convencional. Presenta un análisis de alto rendimiento, con una resolución de diagnóstico de entre 50 y 100 kilobases (kb). Sin embargo, la hibridación genómica comparativa en *array* detecta únicamente cambios de dosis génica, no poliploidías, traslocaciones cromosómicas u otros reordenamientos equilibrados, como las inversiones, ni las alteraciones puntuales. Se utilizan sobre todo en el diagnóstico molecular de discapacidades intelectuales y trastornos del espectro autista.

Interpretación de resultados

La secuenciación masiva da como resultado alrededor de 10.000 y 1.000.000 de variantes en WES y WGS, respectivamente. Un filtrado adecuado reduce estos números mediante la distinción de las alteraciones en patógenas o benignas[23].

La asociación entre una variante y la enfermedad se puede encontrar en la bibliografía y en bases de datos (por ejemplo, Clinvar o HGMD). Además, las variantes de un solo nucleótido e *indels* se priorizan en función de la frecuencia en la población, la conservación filogenética y el potencial efecto en la función o la estructura de la proteína. Para la priorización de variaciones en el número de copias, sin embargo, existen menos herramientas, y se utiliza sobre todo el tamaño y la frecuencia en la población. Por otro lado, aunque se sabe que las variantes en regiones de corte y empalme *(splice sites)* son clínicamente relevantes, su priorización es más complicada y sería necesario el desarrollo de mejores herramientas *in silico*[27].

La interpretación más completa de las alteraciones encontradas se llevará a cabo rea-

lizando los estudios funcionales apropiados que permitan evaluar el efecto de las variantes sobre, por ejemplo, la expresión génica. Además, los análisis de segregación o de tríos proporcionarán evidencia adicional de la asociación de las variantes con la enfermedad y si son *de novo* o heredadas. Sin embargo, a pesar de la interpretación, las variantes de significado incierto permanecerán como una de las entidades más frecuentes[23].

Conclusiones

Los síndromes de neoplasia endocrina hereditaria son un grupo heterogéneo de entidades clínicas con innumerables manifestaciones. A pesar de las mejoras en nuestra comprensión de estos síndromes hereditarios en los últimos años, los síndromes MEN siguen siendo enfermedades raras y complejas que requieren un tratamiento especializado por parte de un equipo multidisciplinario. La genética desempeña un papel central en el manejo de estos síndromes. La secuenciación masiva disminuye el tiempo de estudio, mejorando la efectividad y la eficiencia en el diagnóstico, al identificar un alto número de variantes de ADN que pueden actuar como alteraciones patógenas responsables de la enfermedad. La integración de estos hallazgos genéticos en el tratamiento clínico de los pacientes permitirá en un futuro establecer posibles tratamientos personalizados, sin olvidar el asesoramiento genético familiar sobre las bases moleculares concretas.

Bibliografía

1. Brandi ML, Pieterman CRC, English KA, Lines KE, Shariq OA, Marini F, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): recommendations and guidelines for best practice. Lancet Diabetes Endocrinol 2025; 13: 699-721.

2. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 2990-3011.

3. de Krijger RR. Endocrine tumor syndromes in infancy and childhood. Endocr Pathol 2004; 15: 223-6.

4. Stratakis CA. Clinical genetics of multiple endocrine neoplasias, Carney complex and related syndromes. J Endocrinol Invest 2001; 24: 370-83.

5. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). Mol Cell Endocrinol 2014; 386: 2-15.

6. Lanzaro F, De Biasio D, Cesaro FG, Stampone E, Tartaglione I, Casale M, et al. Childhood multiple endocrine neoplasia (MEN) Syndromes: genetics, clinical heterogeneity and modifying genes. J Clin Med 2024; 13: 5510.

7. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc 2015; 25: 567-610.

8. Wasserman JD, Schneider KW, Achatz MI, Nakano Y, Zelley K, Gallinger B, et al. Updated Recommendations for pediatric surveillance in hereditary endocrine neoplasia syndromes: multiple endocrine neoplasias, hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, and Carney complex. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2025; 31: 3628-37.

9. Martínez de Lapiscina I, Portillo Najera N, Rica I, Gaztambide S, Webb SM, Santos A, et al. Clinical and genetic characteristics in patients under 30 years with sporadic pituitary adenomas. Eur J Endocrinol 2021; 185: 485-96.

10. Cascón A, Robledo M. MAX and MYC: a heritable breakup. Cancer Res 2012; 72: 3119-24.

11. Sahakian N, Castinetti F, Romanet P, Reznik Y, Brue T. Updates on the genetics of multiple endocrine neoplasia. Ann Endocrinol 2024; 85: 127-35.

12. Bertherat J, Horvath A, Groussin L, Grabar S, Boikos S, Cazabat L, et al. Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5′-monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 2085-91.

13. Guerrero-Pérez F, Fajardo C, Torres Vela E, Giménez-Palop O, Lisbona Gil A, Martín T, et al. 3P association (3PAs): Pituitary adenoma and pheochromocytoma/paraganglioma. A heterogeneous clinical syndrome associated with different gene mutations. Eur J Intern Med 2019; 69: 14-9.

14. Martínez de Lapiscina I, Hernández-Ramírez LC, Portillo N, Gómez-Gila AL, Urrutia I, Martínez-Salazar R, et al. Rare germline DICER1 variants in pediatric patients with Cushing's disease: what is their role? Front Endocrinol 2020; 11: 433.

15. Maher ER, Kaelin WG. Von Hippel-Lindau disease. Medicine (Baltimore) 1997; 76: 381-91.

16. Marsh DJ, Coulon V, Lunetta KL, Rocca-Serra P, Dahia PL, Zheng Z, et al. Mutation spectrum and genotype-phenotype analyses in Cowden disease and Bannayan-Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline PTEN mutation. Hum Mol Genet 1998; 7: 507-15.

17. Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, Lin AY, van den Helm B, Frants RR, et al. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. Nat Genet 1996; 13: 114-6.

18. Koboldt DC, Steinberg KM, Larson DE, Wilson RK, Mardis ER. The next-generation sequencing revolution and its impact on genomics. Cell 2013; 155: 27-38.

19. Hu X, Li N, Xu Y, Li G, Yu T, Yao RE, et al. Proband-only medical exome sequencing as a cost-effective first-tier genetic diagnostic test for patients without prior molecular tests and clinical diagnosis in a developing country: the China experience. Genet Med Off J Am Coll Med Genet 2018; 20: 1045-53.

20. Schully SD, Lam TK, Dotson WD, Chang CQ, Aronson N, Birkeland ML, et al. Evidence synthesis and guideline development in genomic medicine: current status and future prospects. Genet Med Off J Am Coll Med Genet 2015; 17: 63-7.

21. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. Nat Rev Genet 2016; 17: 333-51.

22. Caspar SM, Dubacher N, Kopps AM, Meienberg J, Henggeler C, Matyas G. Clinical sequencing: from raw data to diagnosis with lifetime value. Clin Genet 2018; 93: 508-19.

23. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015; 17: 405-24.

24. Clamp M, Fry B, Kamal M, Xie X, Cuff J, Lin MF, et al. Distinguishing protein-co-

ding and noncoding genes in the human genome. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104: 19428-33.

25. Tattini L, D'Aurizio R, Magi A. Detection of genomic structural variants from next-generation sequencing data. Front Bioeng Biotechnol 2015; 3: 92.

26. Kremer LS, Bader DM, Mertes C, Kopajtich R, Pichler G, Iuso A, et al. Genetic diagnosis of Mendelian disorders via RNA sequencing. Nat Commun 2017; 8: 15824.

27. Houdayer C, Caux-Moncoutier V, Krieger S, Barrois M, Bonnet F, Bourdon V, et al. Guidelines for splicing analysis in molecular diagnosis derived from a set of 327 combined in silico/in vitro studies on BRCA1 and BRCA2 variants. Hum Mutat 2012; 33: 1228-38.

Síndromes de predisposición a tumores endocrinos: abordaje clínico

Paula Casano Sancho

Coordinadora de la Unidad de Patología Hipotálamo-hipofisaria.
Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Introducción

El término más utilizado para describir a un paciente que presenta una predisposición a desarrollar cáncer es el de síndrome de predisposición al cáncer (SPC), aunque se utilizan otros términos, como cáncer hereditario o susceptibilidad al cáncer, entre otros. Este término conlleva que el paciente tiene una mayor susceptibilidad a desarrollar tumores tanto benignos como malignos a lo largo de su vida.

En este documento nos centraremos en los síndromes que se asocian a la presentación de tumores endocrinos en la etapa infanto-juvenil. La clasificación de estos síndromes se puede hacer basándose en diferentes criterios: tipo de gen afectado (se han descrito más de 200 genes asociados), fenotipo del paciente, tipo de tumor o tipo de herencia. Si nos centramos en nuestra práctica clínica como endocrinólogos pediátricos, existen tres formas en las que podemos identificar y diagnosticar a estos pacientes en nuestra consulta:

- *Estudio familiar:* tras identificar a familiares afectos con SPC endocrino. Tras el diagnóstico de un paciente adulto/niño se ofrece realizar un asesoramiento genético a familiares y un estudio genético si procede. Ello es de gran importancia en los síndromes que se asocian a cánceres endocrinos de aparición precoz y en los que se recomienda cribado en los portadores, o en los que se puede hacer tratamiento quirúrgico profiláctico.

- *Dismorfología/signos clínicos:* en el niño, a diferencia del adulto, en quien la mayoría de los SPC no presenta signos clínicos asociados, cerca de la mitad de genes asociados a SPC están relacionados con alteraciones en la exploración física del paciente pediátrico que pueden preceder en el diagnóstico a la aparición del tumor; por ejemplo, manchas café con leche en la neurofibromatosis de tipo 1, macrocefalia con alteraciones del neurodesarrollo y lesiones cutáneas en el síndrome de hamartomas múltiples (PTEN) y, síndromes asociados a rasgos dismorfológicos (síndrome de Noonan o síndrome de Klinefelter). En la exploración física podemos considerar signos de sospecha: 1) dermatológicos: manchas café con leche (neurofibromatosis de tipo 1, tuberosis esclerosa), neurinomas mucosos –neoplasia endocrina múltiple (MEN) 2B–, síndrome de Peutz-Jeghers y hamartomas (PTEN); y 2) signos dis-

morfológicos: macrocefalia (PTEN y Gorlin), hábito marfanoide (MEN2B), bocio multinodular (síndrome de predisposición tumoral por DICER1 (DRTP) y PTEN), retraso del crecimiento-fotosensibilidad (Bloom), macroglosia y hemihipertrofia (Beckwith-Wiedemann); retraso psicomotor (Noonan y PTEN) y trastorno del espectro autista (PTEN).

- *Diagnóstico tras el inicio de un primer tumor endocrino en el paciente pediátrico:* en el diagnóstico de cáncer pediátrico, no específicamente endocrino, se estima que, en un 10% de los pacientes con cáncer, este puede estar en relación con una alteración genética en la línea germinal, y este porcentaje puede ser mayor según la historia familiar, el tipo de tumor, la edad de presentación, etc. Por tanto, ante este primer tumor endocrino en un paciente pediátrico debemos tener en cuenta los siguientes factores:

  - *Historia familiar de cáncer* en familiares de primer y segundo grado. Además de realizar una exhaustiva revisión de la historia familiar, debemos recoger con detalle los tumores del adulto considerados poco frecuentes o que se presentaron en la niñez o juventud: cáncer medular de tiroides, feocromocitoma, paraganglioma, tumor células de Sertoli-Leydig, pineoblastoma…

  - *Tumores en edades precoces.* Algunos tumores poco frecuentes que además se presentan en edades precoces pueden ser de alta sospecha: blastoma pleuropulmonar, nefroma quístico (asociado a DRTP), cáncer medular de tiroides en la edad pediátrica (síndromes de MEN), tumor de mama en mujeres jóvenes (PTEN) y carcinoma adrenocortical en menores de 10 años relacionado con mutación en P53 (síndrome de Li-Fraumeni).

  - *Tumores bilaterales o metacrónicos.* Por ejemplo, feocromocitoma o paraganglioma (sospecha de Von Hippel-Lindau (VHL), MEN o síndrome de paraganglioma familiar (PPGL)).

  - *Hallazgos moleculares.* Algunas alteraciones en el tumor, como la alta carga mutacional tumoral, se ha visto que pueden estar asociadas a SPC.

  - *Tumores raros en pediatría.* Algunos tumores considerados raros en pediatría tienen un mayor riesgo de asociarse a SPC: cáncer medular de tiroides, blastoma pleuropulmonar o paraganglioma/feocromocitoma.

Se considera que solo utilizando rasgos clínicos o somáticos no es posible descartar totalmente la asociación con una alteración genética germinal; por tanto algunos centros tienen la estrategia de realizar estudios en todos los pacientes con tumores raros. Otros centros utilizan criterios que nos pueden ayudar a mejorar la identificación de estos pacientes, como los criterios de Jongmans o el algoritmo MIPOGG (Guías Interactivas Pediátricas Oncogenéticas de McGill). Ninguno de ellos tiene, sin embargo, una sensibilidad y especificidad del 100% (Tabla 1).

Síndromes de predisposición al cáncer endocrino

El riesgo de asociación con un SPC en el cáncer infantil, como hemos comentado, se estima alrededor del 10-20%. Sin embargo, este riesgo general es mayor en el caso de los tumores endocrinos en la edad pediátrica, dado que cumplen alguno de los criterios de riesgo de SPC mencionados previamente, como la baja prevalencia del tumor, la agrupación familiar, la bilateralidad o la multifocalidad en muchas ocasiones. Variantes patógenas en línea germinal de diferentes genes supresores tumorales o protooncogenes son

Tabla 1. Criterios de asociación a síndrome de predisposición al cáncer (SPC) (Jongmans et al).

Características que pueden sugerir la asociación con un SPC
Historia familiar de cáncer en parientes de primera o segunda línea
Cáncer del adulto que se presenta en edad temprana
Tumores infrecuentes o de histologías características de SPC
Tumores bilaterales o múltiples
Alta toxicidad a los tratamientos de cáncer
Fenotipos compatibles con SPC

responsables de distintos SPC asociados a tumores endocrinos.

Existen algunos de estos síndromes que tienen criterios diagnósticos propios y, tal como hemos descrito, se caracterizan todos por ser de baja prevalencia; sin embargo, dentro de esta rareza, los más frecuentes en la consulta de predisposición al cáncer endocrino son: los síndromes neurocutáneos (neurofibromatosis de tipo 1 (NF-1)), los síndromes de MEN, síndrome PTEN, síndrome de predisposición tumoral por DICER1 (DRTP) y los síndromes de paragangliomas familiares (PPGLs) (entre otros asociados a alteración de la succinato deshidrogenasa) (Tablas 2-5). Aunque existen otros muchos síndromes que no es posible enumerar, que tienen una prevalencia muy baja y que pueden estar asociados a tumores endocrinos, entre ellos, el síndrome de Von Hipple Lindau (VHL) y el complejo de Carney.

Existen múltiples clasificaciones de los SPC, como hemos mencionado anteriormente. En nuestra especialidad tiene especial relevancia la identificación de nuevos casos índice de SPC tras el diagnóstico de un nuevo tumor endocrino, y en este sentido se está avanzando enormemente gracias a las nuevas técnicas de genérica molecular. Adicionalmente, la realización de estudios genéticos en el tejido tumoral (estudios somáticos) es ya una realidad en las unidades clínicas y nos va a permitir implementar terapias dirigidas y personalizadas en muchos tumores endocrinos, como, por ejemplo, en el cáncer diferenciado de tiroides.

Tumores endocrinos asociados a síndromes de predisposición a cáncer

Hipófisis

Los tumores neuroendocrinos hipofisarios son tumores mucho más infrecuentes en pediatría que en el adulto y suponen un 3% de los tumores supratentoriales, con una incidencia estimada anual de 0,1 por cada millón de niños.

Entre ellos, los prolactinomas son los más frecuentes. En este caso, la presencia de un macroadenoma, la edad precoz de presentación o la co-secreción de hormona del crecimiento nos podría hacer sospechar que pueda estar asociado a un SPC, así como la resistencia a antidopaminérgicos de primera línea. El segundo adenoma en frecuencia es el productor de hormona del crecimiento en la edad pediátrica, que se considera un tumor raro en pediatría; en estos casos se ha descrito que hasta un 50% puede deberse a alteraciones genéticas en la línea germinal, en algunos casos en el contexto de cuadros sindrómicos, como NF-1 o complejo de Carney, o bien asociados a otras alteraciones somáticas, como en el síndrome de McCune-Albright. Es relevante que en los casos con historia familiar de tumores neuroendocrinos hipofisarios se han descrito diversos genes relacionados: adenoma pituitario familiar (FIPA), gen *AIP* (*Aryl Hydrocarbon receptor-ineracting protein)*, MEN, síndromes asociados a SDH, CDKN1B, DICER 1. En los casos esporádicos, los genes implicados con ma-

yor frecuencia hasta en un 40% de casos son el gen *AIP;* otros gen descrito es el *X-linked acrogigantism* (Xq26.3 microduplicación). El tumor neuroendocrino productor de hormona adrenocorticótropa (síndrome de Cushing) se asocia en menor porcentaje a SPC: se ha descrito en <5% de MEN, el 1,4% de FIPA y <1% de DICER1; sin embargo, en un 31-60% de los casos pediátricos se ha descrito la mutación somática en el gen *USP8.*

Tiroides

El cáncer diferenciado de tiroides en el paciente pediátrico es el tumor endocrino más frecuente, pero su incidencia es menor que en el adulto y, sin embargo, a pesar de ser más agresivo que en el adulto, tiene una supervivencia superior. En las guías de cáncer diferenciado de tiroides en el paciente pediátrico no existe un consenso unánime sobre la recomendación de realizar estudios genéticos para descartar SPC en él. Algunos autores, sin embargo, sí que recomiendan realizar estudios genéticos, principalmente en el cáncer diferenciado de tiroides folicular, dada su rareza en pediatría. Probablemente, estas recomendaciones cambien en un futuro próximo, dado que algunos trabajos preliminares sitúan en un 20% a los pacientes con cánceres diferenciados de tiroides pediátricos con alteraciones genéticas asociadas a SPC.

Es relevante conocer que el cáncer diferenciado de tiroides en pediatría puede presentarse con mayor frecuencia en pacientes con determinados síndromes. Algunos síndromes tienen una asociación con la patología tiroidea (tanto nódulos benignos como malignos): entre un 50 y un 75% de los pacientes con el síndrome de predisposición tumoral por DICER1 (DRTP) (Tabla 2) o PTEN (Tabla 3). Aunque parece que el curso del cáncer diferenciado de tiroides en estos casos no es más agresivo, se han descrito algunas formas agresivas de cáncer de tiroides pobremente diferenciado en pacientes con DRTP. Otros SPC asociados a cáncer diferenciado de tiroides son la poliposis adenomatosa familiar (incluye los síndromes de Gardner y Turcot), el complejo de Carney o el síndrome de Werner.

El cáncer medular (CMT) se produce en las células parafoliculares C del tiroides, y son tumores productores de calcitonina. En pediatria el CMT es excepcional, supone 5-10% del cáncer de tiroides en esta edad. En más de un 90% de casos en pediatría se debe a mutaciones del protoncogen RET (ya sea familiar, o mutaciones de novo) como parte del síndrome MEN (2A, 2B, Cáncer medular de tiroides familiar (CMTF), y menos de un 5% se debe a formas esporádicas.

Es por ello imperativo ante un nuevo caso de CMT se haga un estudio genético y familiar exhaustivo. Existe una alta correlación genotipo-fenotipo, por lo que se han establecido guías específicas, en las que se definen tres niveles de riesgo en los portadores (muy alto riesgo, alto riesgo, riesgo moderado). En función de dicho riesgo se recomienda realizar screening y tiroidectomía profiláctica en los pacientes afectos; además de especificar el riesgo de neoplasias asociadas como feocromocitomna, hiperparatiroidismo...

Paratiroides

El diagnóstico de hiperparatiroidismo primario (por hiperplasia o adenoma paratiroideo) es excepcional en pediatría. La causa puede ser esporádica (65-70%) de casos o familiar (27-31%). Ante la presencia de hipercalcemia debida a un hiperparatiroidismo, hemos de hacer una anamnesis exhaustiva de la familia, dado que está descrito como la manifestación más precoz del síndrome de MEN (Tabla 2). En el caso del síndrome de MEN1, se ha descrito en niños menores de 5 años, aunque suele presentarse con mayor frecuencia a partir de los 30 años, pero presenta una alta penetrancia, hasta del 90-100%, a los 50 años; también se ha descrito en pa-

Tabla 2. Síndromes de neoplasias endocrinas múltiples (MEN).

MEN 1	
Prevalencia	1/20.000-40.000 individuos
Genética	Mutación en heterocigosis en el gen *MEN1* en el cromosoma 11q13 Herencia autosómica dominante Alta penetrancia (94%) a los 50 años
Formas de presentación y genética	*Genética*: definida por la identificación de una variante patógena o probablemente patógena en la línea germinal del gen *MEN1*, que produce una pérdida de función de la proteína menina; tiene una herencia autosómica dominante *Clínica*: pacientes con >2 signos cardinales sin confirmación genética *Familiar*: paciente con un tumor relacionado con MEN1 + un familiar afecto de MEN1
Criterios diagnósticos Brandi et al[3,5]	Paciente con estudio genético confirmatorio Paciente con tumores endocrinos relacionados con MEN: adenoma paratiroideo, Tumores neuroendocrinos –de hipófisis (30-60%) y enterohepático– y un pariente de primer grado con MEN1 Paciente con dos tumores endocrinos (de paratiroides, hipófisis o tumores neuroendocrinos enterohepáticos), y estudio genético negativo y sin familia con MEN1
Otros tumores	Otros tumores menos frecuentes: tumores neuroendocrinos del timo (alta mortalidad, más frecuentes en varones y fumadores), pulmón, estómago, tumores adrenocorticales, lesiones cutáneas (angiofibromas o colagenomas), lipomas, leiomas o meningiomas
Tumores neuroendocrinos hipofisarios	Los más frecuentes son los microadenomas, entre ellos, los prolactinomas (50-75%), seguidos de los que producen hormona del crecimiento (8-18%) o plurihormonales (5-18%); el menos frecuente es el productor de corticotropina (5-10%). No funcionantes (28-48%)
Tumores neuroendocrinos duodenopancreáticos	Presentes en el 30-90% de los pacientes a lo largo de su vida. Los más frecuentes en MEN son los tumores no funcionantes, <0,5 cm y múltiples Entre los funcionantes: gastrinoma (el duodenal es el más frecuente/el pancreático es raro; edad: 30-50 años) (30%), insulinoma (el más frecuente en <30 años) (5%); otros: glucagonoma, VIP-oma o somatostatinoma
MEN 2 A	
Prevalencia	1-9/100.000
Genética	Mutaciones en el protooncogén *RET* en el cromosoma 10q11 >100 mutaciones, duplicaciones, inserciones y deleciones relacionadas con *RET* Herencia autosómica dominante
Riesgo de cáncer medular de tiroides (CMT)	*Muy alto riesgo*: *RET* codón 918 (MEN2B) *Alto riesgo*: *RET* codón C634 (MEN2A)/codón A883F *Moderado riesgo*: resto de las alteraciones genéticas en *RET*
MEN 2A, subtipos	*Clásico MEN2A* (CMT ± feocromocitoma o hiperparatiroidismo; riesgo variable según la mutación de *RET*); MEN2A + liquen amiloide ; MEN2A + Hirschsprung (HSP) (hasta en el 50% de HSP familiar/20% del esporádico), CMT familiar: varios miembros con CMT sin feocromocitoma o hiperparatiroidismo (CMT familiar: se considera espectro de MEN2, criterio en revisión)
MEN 2 B	
	RET: en el 95% de los casos, exón 16, codón M918T; y en el 5%, exón 15, codón A883F En un 75% de los casos son esporádicos (en el 25%, familiares)
Prevalencia	0,9-1,6/millón de personas
Fenotipo	Lesiones cutáneas (las más frecuentes, ganglioneuromas en la boca), síntomas digestivos (dolor abdomen, estreñimiento…); oftalmología (falta de lágrimas al llorar, ptosis, ganglioneuromas en los párpados); y signos esqueléticos (hábito marfanoide, *pectum excavatum*, escoliosis…)

Tabla 3. Síndrome de predisposición tumoral por DICER1 (DRTP).

Prevalencia	1 de cada 6.099 a 8.416 individuos	
Genética	*DICER1* localizado en el cromosoma 14q32.13 Codifica la enzima DICER, procesadora de los micro-ARN Herencia autosómica dominante, con penetrancia incompleta	
Criterios diagnósticos de (Schultz et al)	Identificación de una variante patógena o probablemente patógena en DICER1 (germinal)	≥1 familiar de primer grado con diagnóstico confirmado de mutación DICER1 o tumor característico
	Presencia de ≥1 tumores característicos asociados a DICER	- Blastoma pleuropulmonar Otros (ERMS torácico, blastoma pulmonar bien diferenciado adenocarcinoma fetal pulmonar) - Tumor de ovario de tipo Sertoli-Leydig Otros: JGCT, tumor granuloso (especialmente con anaplasia o alto índice mitótico), sarcoma de ovario, uterocervicovaginal ERMS; TENS - Renal: Quistes renales multiloculados - Tumor de Wilms Otros: sarcoma anaplásico renal - Carcinoma diferenciado de tiroides (niños/jóvenes) Otros (bocio multinodular < 25 años, familiar, tiroblastoma, CT pobremente diferenciado joven) - Pineoblastoma, meduloepitelioma ocular, blastoma pituitario Otros: sarcoma intracraneal DICER mutado
Otros signos de sospecha	- Lesiones quísticas pulmonares en la infancia - Quistes ováricos bilaterales antes de la pubertad - Nódulos tiroideos múltiples en <25 años - Macrocefalia	*Hallazgos radiológicos* Sospecha de lesiones pulmonares cavitadas, nódulos tiroideos múltiples, hallazgos bilaterales en ovarios o riñones

cientes con MEN2, pero se presenta con una menor frecuencia (el 20% de MEN2).

En el diagnóstico diferencial debemos plantear también el síndrome de hiperparatiroidismo-tumores de la mandíbula, que presenta una herencia autosómica dominante con alta penetrancia, aunque incompleta, y se debe a una mutación en el gen *CDC73*. Este se ha descrito en pacientes jóvenes con hiperparatiroidismo primario (asociado a tumores paratiroideos) (>70%), fibromas osificantes mandibulares o maxilares (25-50%), o, más infrecuentemente, carcinomas de paratiroides (15%); puede asociarse a otros tumores renales o uterinos.

Tabla 4. Síndrome de hamartomas múltiples (PTEN).

Síndrome de tumor hamartoma asociado a *PTEN*	Los términos síndrome de Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba o Proteus-*like*, Lhermitte-Duclos del adulto y trastornos del espectro del autismo asociados con macrocefalia se han unificado, dado que se consideran diferentes manifestaciones dentro del espectro de Síndromes-PTEN en relación con variantes patógenas de *PTEN*
Prevalencia	Aproximadamente 1 de cada 200.000 individuos
Genética	Sobreactivación de PI3K/AKT/mTOR por deficiencia del gen *PTEN* en el cromosoma 10q23. Herencia autosómica dominante
Manifestaciones clínicas	Es un espectro de múltiples manifestaciones: tumores benignos y malignos, alteraciones del neurodesarrollo, macrocefalia (el 80% en niños); trastorno del espectro autista (hasta el 20%), retraso del desarrollo (>60%)
Tumores asociados	Tiroides (puede afectar hasta el 50-75%, tumores benignos o malignos), sistema gastrointestinal (riesgo de cáncer colorrectal: 9-20%), mama (riesgo de cáncer: 67-85%, edad temprana)
Criterios diagnósticos (NCCN)	**Mayores**: macrocefalia, cáncer de mama, cáncer endometrial, cáncer folicular tiroideo, hamartomas gastrointestinales (>3), pigmentación macular del pene, lesiones cutáneas (triquilemomas, neuromas, papilomas orales) o Lhermitte-Duclos (gangliocitoma displásico del cerebelo en el adulto) **Menores**: trastorno del espectro autista, discapacidad intelectual, cáncer de colon, lipomas, carcinoma renal, tumores tiroideos o lesiones vasculares

Suprarrenal

Feocromocitoma-paraganglioma

Los feocromocitomas y paragangliomas son tumores raros en el adulto, con una incidencia de 0,7-1 caso/100.000 personas-año en la población general. En pediatría esta incidencia es aún inferior, de 0,2 a 0,3 casos/100.000 personas-año. Publicaciones recientes plantean la necesidad de realizar estudios genéticos en el adulto, dado que entre el 30 y el 50% de los casos corresponden a mutaciones germinales; esta recomendación es imperativa en el paciente pediátrico, dado que, según las series publicadas, hasta el 70-90% de los casos pueden estar asociados a alteraciones genéticas (más de 25 genes de susceptibilidad asociados), y con más frecuencia son tumores bilaterales y metastásicos.

En el caso del feocromocitoma hay diversos genes asociados, que además pueden predisponer a otros tumores: MEN2A, MEN2B, MEN1, NF1, VHL y complejo de Carney (Tabla 5).

Los paragangliomas no esporádicos se engloban dentro de los síndromes de paragangliomas familiares PPGLs (Tabla 5); los genes asociados más frecuentes son las variantes patógenas en la succinato deshidrogenasa:

- *SDHB* es el más frecuente (el 50-55% de los casos, aunque se asocian a baja penetrancia). Son paragangliomas de localización abdominal habitualmente, y secretores de catecolaminas y con mayor riesgo de metastatizar (30-60%).
- *SDHD* (el 20-25% de los casos), que presenta una mayor penetrancia, afecta a la cabeza y el cuello, suele ser multifocal y no secretor, y presenta un riesgo bajo (< 5%) de metastatizar.
- Otras variantes son *SDHAF2, SDHC* y *SDHA.*

Tabla 5. Síndromes asociados al feocromocitoma y el paraganglioma familiar.

Feocromocitoma (Feo)	
MEN1	Hiperparatiroidismo, TNEs hipofisarios, TNEs enterohepáticos, Feo
MEN2 (2A/2B)	Carcinoma medular de tiroides, hiperparatiroidismo, Feo
Von Hippel-Lindau	Tumores benignos y malignos; hemangioblastoma (retina, cerebelar y espinal), carcinoma renal, tumores pancreáticos, Feo
Complejo de Carney	Endocrinos: Feo, hiperplasia nodular adrenocortical (hipercortisolismo); TNEs hipofisario (hormona del crecimiento) o hiperplasia, tumores de tiroides o gonadal; Otros tumores: mixoma cardíaco, de mama, schwannomas, osteocondromixomas
Neurofibromatosis tipo 1	Neurofibromas, tumores del sistema nervioso central (glioma de vías ópticas), Feo y otros tumores
Paraganglioma familiar	
Variantes patógenas de la succinato deshidrogenasa (SDH)	*SDHB* (el más frecuente entre los síndromes de SDH, localización abdominal, secretor); *SDHD* (segundo más frecuente, localización en la cabeza y el cuello, no secretor); *SDHAF2*, *SDHC* y *SDHA*
Otros genes asociados	*VHL*, *MEN2*, *NF1*, *TMEM127*, *MYC-associated factor X (MAX)*, *Fumararte-Hidratase (FH)* y *MEN 1*

Sin embargo, existen múltiples genes descritos asociados a los síndromes de paraganglioma familiar, que se han propuesto subdividir en: clúster 1 (*pseudohypoxic cluster*): *SDHx* (grupo más frecuente), *VHL* (9%) , *MDH2*, *FH* y *EPAS1*; clúster 2 (*Activate kinase pathways*): *RET* (5%), *MEN1* (2%), *TMEM127*, *MAX* y *HARAS*; y clúster 3 (*Wnt pathway signal alteration): CSDE1* y variantes de fusión de *MAML3*.

Carcinoma adrenocortical

El carcinoma adrenocortical es muy infrecuente en pediatría y afecta a 0,2-0,3 pacientes por millón de habitantes, con un pico de presentación bimodal antes de los 5 años y después de los 10 años, y es más frecuente en mujeres. El carcinoma adrenocortical puede ser esporádico, pero en el paciente pediátrico se ha asociado en un 50% de pacientes, más frecuentemente que en el adulto, a mutaciones germinales del gen que codifica P53 (supresor tumoral), que está localizado en 17p13.1. La presencia de mutaciones de la línea germinal de *TP53* se asocia al síndrome de Li-Fraumeni, con herencia autosómica dominante, y un alto riesgo de desarrollar diversos tumores a lo largo de la vida (leucemias, tumores del sistema nervioso central, sarcomas, linfomas y cáncer de mama).

La presencia de un carcinoma adrenocortical en menores de 10 años (principalmente menores de 5 años) nos obliga a descartar la asociación con el síndrome de Li-Fraumeni. Se ha descrito, de forma interesante, una prevalencia 10-15 veces mayor de carcinoma adrenocortical en una zona del sur de Brasil en relación con la alta prevalencia de la mutación de P53 –mutación *missense* germinal en TP53 (R337H)– en dicha zona.

Otros SPC asociados al carcinoma adrenocortical son el síndrome de Beckwith-Wiedemann (sobrecrecimiento, macroglosia, macrosomía, organomegalia y onfalocele); la MEN (más frecuentemente presentan adenomas suprarrenales, 20-55%), el síndrome de Lynch, la poliposis adenomatoide familiar y el complejo de Carney.

Conclusión

En los pacientes pediátricos, la presentación de un tumor endocrino puede ser la primera manifestación de un SPC endocrino con una mayor frecuencia que en el adulto. Los SPC asociados a tumores endocrinos no siempre tienen un fenotipo específico o rasgos dismórficos, por lo que es relevante realizar una anamnesis y el árbol genealógico exhaustivo de la familia, así como una exploración física completa buscando signos físicos sutiles asociados a SPC.

Actualmente, gracias al avance en genética molecular y a la posibilidad de realizar estudios con secuenciación masiva, estamos avanzando exponencialmente en el diagnóstico y la identificación de SPC en pacientes pediátricos. El diagnóstico de un SPC en el paciente pediátrico puede suponer la optimización del tratamiento, orienta la estrategia de seguimiento y supervivencia y dirige el cribado de otras neoplasias, lo que permite un diagnóstico precoz que mejora el pronóstico y las complicaciones asociadas al tratamiento; asimismo, facilita un adecuado asesoramiento genético y la identificación de portadores.

Bibliografía

1. Kratz CP, Jongmans MC, Cavé H, Wimmer K, Behjati S, Guerrini-Rousseau L, et al. Predisposition to cancer in children and adolescents. Lancet Child Adolesc Health. 2021 Feb; 5(2): 142-54.

2. Kratz CP, Lupo PJ, Zelley K, Schienda J, Nichols KE, Stewart DR, et al. Adult-onset cancer predisposition syndromes in children and adolescents-to test or not to test? Clin Cancer Res 2024; 30: 1733-8.

3. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, et al. Consensus: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Con Endocrinol Metab 2001; 86: 5658-71.

4. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 2990-3011.

5. Brandi ML, Pieterman CRC, English KA, Lines KE, Shariq OA, Marini F, et al; Delphi Expert Panel. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): recommendations and guidelines for best practice. Lancet Diabetes Endocrinol 2025; 13: 699-721.

6. Del Rivero J, Gangi A, Annes JP, Jasim S, Keller J, Lundholm MD et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement on Management of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. Endocr Pract 2025: S1530-891X(25)00038-2. [Online ahead of print].

7. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 2015, 25: 567-610.

8. van Treijen MJC, de Vries LH, Hertog D, Vriens MR, Verrijn Stuart AA, van Nesselrooij BPM, et al. Endotext. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. South Dartmouth (MA): MD Text.com.

9. Caroleo AM, De Ioris MA, Boccuto L, Alessi I, Del Baldo G, Cacchione A, et al. DICER1 Syndrome and cancer predisposition: from a rare pediatric tumor to lifetime risk. Front Oncol 2021; 10: 614541.

10. Foulkes WD, Priest JR, Duchaine TF. DICER1: mutations, microRNAs and mechanisms. Nat Rev Cancer 2014: 14: 662-72.

11. Schultz KAP, Nelson AT, Mallinger PHR, Harris AK, Kamihara J, Baldinger S, et

al. DICER1-related tumor predisposition: identification of at-risk individuals and recommended surveillance strategies. Clin Cancer Res 2024; 30: 5681-92.

12. Khan NE, Bauer AJ, Schultz KAP, Doros L, Decastro RM, Ling A, et al. Quantification of thyroid cancer and multinodular goiter risk in the DICER1 syndrome: a family-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 1614-22.

13. Hendricks LAJ, Hoogerbrugge N, Venselaar H, Aretz S, Spier I, Legius E, et al; PTEN Study Group. Genotype-phenotype associations in a large PTEN Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS) patient cohort. Eur J Med Genet 2022; 65: 104362.

14. Plamper M , Gohlke B, Woelfle J. *PTEN* hamartoma tumor syndrome in childhood and adolescence—a comprehensive review and presentation of the German pediatric guideline. Mol Cell Pediatr 2022; 9: 3.

15. Amar L, Pacak K, Steichen O, Akker SA, Aylwin SJB, Baudin E, International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers. Nat Rev Endocrinol 2021; 17: 435-44.

16. Casey RT, Hendriks E, Deal C, Waguespack SG, Wiegering V, Redlich A, et al. International consensus statement on the diagnosis and management of phaeochromocytoma and paraganglioma in children and adolescents. Nat Rev Endocrinol 2024; 20: 729-48.

17. Crona J, Lamarca A, Ghosal S, Welin S, Skogseid B, Pacak K. Genotype-phenotype correlations in pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and individual patient meta-analysis. Endocr Relat Cancer 2019; 26: 539-50.

18. de Andrade KC, Khincha PP, Hatton JN, Frone MN, Wegman-Ostrosky T, Mai PL, et al. Cancer incidence, patterns, and genotype-phenotype associations in individuals with pathogenic or likely pathogenic germline TP53 variants: an observational cohort study. Lancet Oncol 2021; 22: 1787-98.

19. Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, Magenheim R, Evans DG; European Reference Network GENTURIS. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. Eur J Hum Genet 2020; 28: 1379-86.

20. Paulson V, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid cancer in the pediatric population. Genes 2019; 10: 723.

21. Lalli E, Figueiredo BC. Pediatric adrenocortical tumors: what they can tell us on adrenal development and comparison with adult adrenal tumors. Front Endocrinol 2015; 6: 23.

22. Jouinot A, Bertherat J. Diseases predisposing to adrenocortical malignancy (Li-Fraumeni syndrome, Beckwith-Wiedemann syndrome, and Carney complex). Genet Endocrine Dis Syndromes 2019; 111: 149-69.

23. Miele E, Di Giannatale A, Crocoli A, Cozza R, Serra A, Castellano A, et al. Clinical, genetic, and prognostic features of adrenocortical tumors in children: A 10-year single-center experience. Front Oncol 2020; 10: 554388.

24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Genetic/ Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic and Prostate. (Version 2.2025). in National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2024. All rights reserve.

Síndromes endocrinológicos y riesgo oncógeno

Atilano Carcavilla Urquí

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción

Los síndromes con riesgo de desarrollar neoplasias endocrinas no son la única situación en la que el pediatra endocrinólogo tiene que tener presente el riesgo de cáncer en sus pacientes. Hay un grupo de síndromes con riesgo de neoplasias múltiples no endocrinas que debe tenerse en cuenta en la práctica asistencial. Estos síndromes constituyen un grupo heterogéneo que requiere una vigilancia especializada. La tabla 1[1,2] reúne algunos de estos síndromes que el pediatra endocrino debe conocer y tener presentes. Este texto revisa las características clínicas, endocrinológicas y oncológicas de síndromes frecuentes en la práctica pediátrica, como las RASopatías, la neurofibromatosis de tipo 1 y algunos síndromes de sobrecrecimiento, como el síndrome de Beckwith-Wiedemann o el síndrome de Sotos.

RASopatías

Las RASopatías son un grupo de trastornos causados por mutaciones germinales en genes que codifican para componentes de la vía de señalización intracelular de las RAS/MAP-kinasas. Estos trastornos, entre los que se incluyen la neurofibromatosis de tipo 1, el síndrome de Noonan, el síndrome cardiofaciocutáneo, el síndrome de Costello y el síndrome de Legius, entre otros, presentan características clínicas solapadas debido a la disfunción de la vía RAS/MAPK. Las características solapadas pueden incluir talla baja, rasgos faciales dismórficos, cardiopatía congénita, disfunción linfática y discapacidad intelectual, además de una predisposición al cáncer de diferente intensidad según el tipo de RASopatía[3]. El síndrome de Noonan y la neurofibromatosis de tipo 1 son trastornos relativamente frecuentes (1:1.000-1:2.500 y 1:2.500-1:3.000 recién nacidos vivos y respectivamente), mientras que el resto de RASopatías son trastornos mucho menos frecuentes.

Síndrome de Noonan

El síndrome de Noonan (OMIM 163950) es un trastorno de origen genético y herencia autosómica dominante, caracterizado por una afectación multisistémica con alta heterogeneidad y expresión clínica variable. Además de la tríada clásica de fenotipo facial característico, cardiopatía congénita y talla baja, puede presentar problemas de alimentación, anomalías linfáticas, manifestaciones musculoesqueléticas, anomalías genitourinarias, trastornos del neurodesarrollo, tendencia al sangrado y predisposición a neoplasias, en-

Tabla 1. Síndromes endocrinológicos con riesgo oncógeno.

Síndrome	Características clínicas	Genes implicados	Neoplasias descritas
RASopatías			
Noonan	Facies típica, talla baja, cardiopatía, criptorquidia	*PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, LZTR1*	LMMJ, leucemias, tumores sólidos
CFC	Problemas de alimentación, anomalías ectodérmicas, afectación neurológica	*BRAF, KRAS, MEK1, MEK2*	Leucemia, linfoma, rabdomiosarcoma, hepatoblastoma
Noonan con lentiginosis múltiple	Miocardiopatía hipertrófica, sordera neurosensorial, talla e inteligencia normales	*PTPN11*	Leucemias, melanoma, neuroblastoma
Costello	Problemas de alimentación, taquicardia atrial multifocal	*HRAS*	Rabdomiosarcoma, neuroblastoma, cáncer vesical
Síndrome CBL	Atrofia óptica, anomalías del SNC, pocos rasgos de RASopatía	*CBL*	LMMJ
NF1	MCL, pecas inguinales/ axilares, neurofibromas, nódulos de Lisch	*NF1*	Glioma del SNC, leucemia, neurofibrosarcoma, rabdomiosarcoma, feocromocitoma
Síndromes de sobrecrecimiento			
Beckwith-Wiedemann	Crecimiento excesivo pre- y posnatal, hipoglucemia neonatal, macroglosia, onfalocele	*IGF2, H19, CDKN1, KCNQ1, KCNQ10T1*	Tumor de Wilms, hepatoblastoma, neuroblastoma, rabdomiosarcoma
Sotos	Crecimiento excesivo con macrocefalia, rasgos faciales característicos, dificultades de aprendizaje y discapacidad intelectual	*NSD1*	Tumor de Wilms, hepatoblastoma, neuroblastoma
Perlman	Macrosomía, macrocefalia, hipotonía, nefromegalia, debilidad de la pared abdominal, criptorquidia	*DIS3L2*	Tumor de Wilms
Simpson-Golabi-Behmel	Crecimiento excesivo pre- y posnatal, rasgos faciales característicos, pezones supernumerarios, pectus *excavatum*, hipotonía	*GPC3* (Xq26.2)	Tumor de Wilms, hepatoblastoma, neuroblastoma
Síndromes asociados a disgenesia gonadal			
Turner	Talla baja, cardiopatía congénita, disgenesia gonadal	Ausencia completa/ parcial del segundo cromosoma sexual	Gonadoblastoma (si hay material de cromosoma Y), tumores del SNC, cáncer vesical, uterino, melanoma

Síndrome	Características clínicas	Genes implicados	Neoplasias descritas
Klinefelter	Talla alta, hipogonadismo, ginecomastia, hábito eunucoide	Varones con uno o más cromosomas X extra	Mama, linfoma, pulmón
Denys-Drash	Disgenesia gonadal en XY, síndrome nefrótico	*WT1*	Tumor de Wilms, gonadoblastoma
Frasier	Disgenesia gonadal completa, síndrome nefrótico	*WT1*	Gonadoblastoma
Síndromes de inestabilidad genética			
Bloom	Hipocrecimiento pre- y posnatal, microcefalia, insulinorresistencia, hipotiroidismo, lesiones cutáneas fotosensibles	*BLM*	Leucemia, linfoma, tumores orofaríngeos, gastrointestinales, genitourinarios, cutáneos, de mama, tumor de Wilms
Anemia de Fanconi	Pancitopenia, talla baja, microcefalia, anomalías esqueléticas y genitales	17 genes *FANC* (*FANA-FANQ*)	Leucemias, carcinoma escamoso de cabeza y cuello, cánceres de hígado, tracto genital y gastrointestinal
Deficiencia de Cernunnos-XLF	Hipocrecimiento pre- y posnatal, microcefalia, inmunodeficiencia	*NHEJ1*	Síndrome mielodisplásico, leucemia, linfoma
Vía PI3K/AKT/mTOR			
Complejo de esclerosis tuberosa	Hamartomas multisistémicos, epilepsia, trastornos neuropsiquiátricos	*TSC1, TSC2*	Tumores pancreáticos neuroendocrinos, angiolipoma, linfangioleiomiomatosis
Hamartoma-PTEN	Hamartomas, sobrecrecimiento, macrocefalia, patología tiroidea benigna, pólipos colónicos, malformaciones vasculares	*PTEN*	CDT, carcinomas de mama, de endometrio, de células renales y colorrectales
Mutaciones en genes supresores de tumores			
DICER1	Síndrome de GLOW, bocio multinodular	*DICER1*	Blastoma pleuropulmonar, CDT, tumores ováricos, nefrona quístico
Complejo de Carney	Enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria, lentiginosis, MCL	*PRKAR1A*	Adenoma productor de hormona del crecimiento, mixoma cardiaco, nódulos tiroideos, tumor testicular de Sertoli
Li-Fraumeni	Aparición temprana de múltiples cánceres primarios	*TP53*	Cáncer de mama, sarcomas de tejidos blandos y hueso, tumores cerebrales, tumor adrenocortical, leucemia, CDT

Síndrome	Características clínicas	Genes implicados	Neoplasias descritas
Adenomatosis poliposis *coli* asociado a gen *APC*	Poliposis adenomatosa familiar, osteomas, anomalías dentales, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina	*APC*	Tumor adrenocortical, carcinoma papilar de tiroides, CDT
Peutz-Jeghers	Pólipos hamartomatosos gastrointestinales, lentiginosis mucocutánea	*STK11*	Tumor testicular de células de Sertoli, tumor ovárico, CDT
Von Hippel-Lindau	Predisposición familiar al cáncer	*VHL, CCND1*	Hemangioblastoma retiniano y del SNC, feocromocitoma, carcinoma renal de células claras, tumores neuroendocrinos del saco endolinfático
Hiperparatiroidismo-tumor de mandíbula	Aparición sincrónica o metacrónica de hiperparatiroidismo primario y fibroma osificante del maxilar y/o mandíbula	*CDC73*	Adenoma/adenocarcinoma paratiroideo, fibroma osificante de mandíbula y maxilar, tumores uterinos
Ribosomopatías			
Anemia de Blackfan-Diamond	Anemia, retraso de crecimiento, malformaciones craneofaciales y esqueléticas	Genes que codifican 10-15 proteínas ribosomales	Síndrome mielodisplásico, carcinoma de colon, osteosarcoma
Síndrome de Shwachman-Diamond	Insuficiencia pancreática exocrina, neutropenia, anomalías esqueléticas y neurocognitivas	*SBDS*	Síndrome mielodisplásico, leucemia, carcinoma de colon, osteosarcoma
Hipoplasia cartílago-pelo	Talla baja, deformidades óseas, anomalías del crecimiento del pelo	*RMRP*	Linfoma, carcinoma de células escamosas, leucemia, carcinoma de células basales

CDT: carcinoma diferenciado de tiroides; CFC: síndrome cardiofaciocutáneo; LMMJ: leucemia mielomonocítica juvenil; MCL: manchas café con leche; NF1: neurofibromatosis de tipo 1; SNC: sistema nervioso central.

tre otras manifestaciones. En la actualidad, se han descrito más de 20 genes asociados al síndrome de Noonan, si bien la asociación de algunos de estos genes al síndrome se encuentra en discusión. Para algunos de estos genes hay documentada una correlación genotipo-fenotipo, como en el caso de *PTPN11* (el 50% de los casos; asocia con más frecuencia facies típica, estenosis pulmonar valvular, tendencia a hematomas, criptorquidia y casos familiares), *SOS1* (11%; manifestaciones cutáneas típicas del síndrome cardiofaciocutáneo –queratosis pilar, pelo escaso y/o rizado, y cejas escasas–, baja frecuencia de talla baja y de discapacidad intelectual), *RAF1* (5%; miocardiopatía hipertrófica –a veces neonatal– y máculas pigmentadas), *KRAS* y *BRAF* (<2%; ambos asocian más frecuencia deterioro cognitivo y alteraciones cutáneas propias del síndrome cardiofaciocutáneo), o *RIT1* (5%; miocardiopatía hipertrófica, baja frecuencia de talla baja, afectación cutánea y

discapacidad intelectual). Aunque la abrumadora mayoría de los casos de síndrome de Noonan tiene una herencia autosómica dominante, se ha descrito que algunas variantes en *LZTR1* y las variantes en *SPRED2* precisan una afectación bialélica para conferir un fenotipo y, por lo tanto, se asocian a una herencia autosómica recesiva. Con una frecuencia mucho menor se han descrito casos asociados a mutaciones en *MAP2K1, NRAS, SOS2, RRAS2, MRAS* y *MPAK1*. La asociación es discutida para genes como *RRAS, RASA2, MAP3K8, MYST4, A2ML1, SPRY1* y *RASA1*.

A pesar del desarrollo de los estudios genotípicos, el diagnóstico del síndrome de Noonan es fundamentalmente clínico y en cerca del 20% de los pacientes se desconoce la causa genética. Los criterios diagnósticos uniformemente aceptados fueron desarrollados por van der Burgt (1994) y revisados en 2007 (Tabla 2).

En el momento actual, las posibilidades de tratamiento en el síndrome de Noonan y otras RASopatías se limitan al tratamiento sintomático. Desde el año 2020 está aprobado en España el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) en el síndrome de Noonan con talla baja (menor de –2,5 DE), por encima de los 2 años de edad. A la hora de iniciar tratamiento con rhGH en el síndrome de Noonan debe tenerse en cuenta la patología asociada (seguimiento estrecho de miocardiopatía hipertrófica y vigilancia de escoliosis) y el genotipo (riesgo de neoplasia y de miocardiopatía hipertrófica asociada a algunos genes/mutaciones específicas)[4]. Algunos autores recomiendan la realización de una resonancia nuclear magnética cerebral antes de iniciar tratamiento, dado el riesgo de tumores sólidos en estos pacientes.

Neurofibromatosis de tipo 1

La neurofibromatosis de tipo 1 (OMIM 162200) es un trastorno multisistémico que afecta principalmente a la piel y al sistema nervioso periférico, si bien se han descrito manifestaciones cardíacas, musculoesqueléticas y neuronales, además de un riesgo aumentado de desarrollar neoplasias, tanto tumores benignos y malignos del sistema nervioso central y el periférico, como feocromocitoma y leucemia mielomonocítica juve-

Tabla 2. Criterios de Van der Burgt.

	Característica	A = criterio mayor	B = criterio menor
1	Facial	**Dismorfología facial típica** (varía con la edad)	**Dismorfología facial sugestiva**
2	Cardíaca	Estenosis pulmonar valvular, cardiomiopatía hipertrófica y/o alteraciones electrocardiográficas típicas	Otras alteraciones
3	Talla[a]	<percentil p3	<percentil p10
4	Pared torácica	*Pectus carinatum/excavatum*	Tórax ancho
5	Historia familiar	Familiar de primer grado con síndrome de Noonan confirmado	Familiar de primer grado con fenotipo sugestivo de Noonan
6	Otras	Todos los siguientes: discapacidad intelectual, criptorquidia y anomalías del sistema linfático	Uno de los siguientes: discapacidad intelectual, criptorquidia o anomalías del sistema linfático

[a]Talla de acuerdo con gráficas para la edad y sexo.
Síndrome de Noonan: 1A (rasgos faciales típicos) más un criterio mayor (2A-6A) o dos criterios menores (2B-6B); 1B (rasgos faciales sugestivos) más dos criterios mayores (2A-6A) o tres criterios menores (2B-6B).

nil. La mayoría de los niños afectados sigue patrones de crecimiento y desarrollo dentro del rango normal, aunque se han descrito problemas de crecimiento, alteraciones tiroideas y disfunción gonadal. Una de las manifestaciones de la neurofibromatosis de tipo 1, los gliomas del sistema nervioso central, está implicada en los casos de pubertad precoz central descritos en la enfermedad.

La neurofibromatosis de tipo 1 se debe a mutaciones de pérdida de función en el gen *NF1*, que codifica para la neurofibromina, una proteína activadora de GTPasa que favorece la conformación inactiva de RAS y, por tanto, disminuye la actividad de la vía de las RAS-MAP-kinasas. Por lo tanto, *NF1* actúa como un gen supresor de tumores en las neuronas. De cualquier manera, el diagnóstico de la neurofibromatosis de tipo 1 es clínico y se basa en los criterios de los National Institutes of Health de 1987, recientemente revisados en 2021 (Tabla 3) para incorporar los hallazgos genéticos[5], entre otras modificaciones menores.

Las anomalías esqueléticas relacionadas con la neurofibromatosis de tipo 1 incluyen macrocefalia, talla baja y osteopenia, así como displasias óseas localizadas. Aunque no se ha observado inducción de tumores a corto plazo en los pacientes tratados con rhGH, la presencia de receptores de IGF1 en las células de Schwann es motivo de preocupación por la posibilidad de inducción de tumores a largo plazo. En general, el tratamiento con rhGH se reserva para pacientes con signos de déficit de hormona del crecimiento (GH). Los niños con neurofibromatosis de tipo 1 que tienen una velocidad de crecimiento acelerada o una estatura alta en la infancia, con o sin pubertad precoz, deben ser evaluados para detectar gliomas asociados de la vía óptica que afectan al quiasma y/o al eje hipotálamo-hipofisario. El crecimiento desproporcionado de las extremidades, incluida la discrepancia en la longitud de las piernas, suele estar asociado a neurofibromas plexiformes que provocan una aceleración local del crecimiento óseo y una hipertrofia de los tejidos blandos. De cualquier manera, también se han descrito casos de microadenomas hipofisarios productores de GH en pacientes con neurofibromatosis de tipo 1, por lo que en casos de hipercrecimiento o rasgos acromegaloides deben evaluarse los factores de crecimiento[6].

Síndrome de Legius

En el síndrome de Legius (OMIM 611431) se observan manchas café con leche parecidas

Tabla 3. Criterios diagnósticos de neurofibromatosis de tipo 1 (NF1).

A. Individuo sin familiar diagnosticado de NF1 con dos de los siguientes:
1. Seis o más manchas café con leche > 5 mm de diámetro en prepuberales y > 15 mm en pospuberales[a] 2. Pecas axilares o inguinales[a] 3. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme 4. Glioma de la vía óptica 5. Dos o más nódulos de Lisch o dos o más anomalías coroideas 6. Displasia de esfenoides[b], incurvación anterolateral de la tibia o pseudoartrosis de hueso largo 7. Variantes patógenas en heterocigosis en NF1
B. El hijo de un progenitor que reúne los criterios especificados en A puede recibir el diagnóstico si cumple uno o más de los criterios A
[a] Si solo están presentes 1 y 2, contemple otros diagnóstico , como el síndrome de Legius o el síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple. Para cumplir 1 y 2 al menos uno de los dos debe ser bilateral; [b] La displasia del ala del esfenoides no es un criterio separado en caso de neurofibroma plexiforme ipsilateral.

a las de la neurofibromatosis de tipo 1, con o sin pecas axilares/inguinales, asociadas a variantes patógenas en *SPRED1*. En estos pacientes no se identifican nódulos de Lisch, neurofibromas ni otras complicaciones de la neurofibromatosis de tipo 1. La frecuencia de talla baja no parece alta, aunque se ha documentado en un 30% de los pacientes, y la frecuencia de características del síndrome de Noonan se documenta en un 15%. Aunque se han descrito casos de cáncer en personas con variantes patógenas en *SPRED1*, se desconoce si existe una relación causal. No hay información del efecto del tratamiento con rhGH en pacientes con síndrome de Legius.

Síndrome cardiofaciocutáneo

Las características distintivas de esta RASopatía (OMIM 115150), descrita originalmente en 1986, son estrechamiento bitemporal, hipoplasia supraorbitaria, anomalías ectodérmicas (piel seca-hiperqueratosis, pelo rizado y friable, y cejas y pestañas poco pobladas), discapacidad intelectual, epilepsia refractaria, hidrocefalia y atrofia cortical, neuropatía, anomalías del nervio óptico y trastornos graves de la alimentación. Las mutaciones en *BRAF, MAP2K1, MAPSK2* y *KRAS* son altamente sugestivas de síndrome cardiofaciocutáneo.

El fallo de medro y las dificultades para la alimentación son prácticamente universales en el síndrome cardiofaciocutáneo, y cerca de un 40-50% de los pacientes precisan alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía. Sin embargo, se estima que cerca de un tercio de los pacientes con síndrome cardiofaciocutáneo tiene talla normal. Se han descrito casos de déficit de GH aislado o en el contexto de displasia septoóptica. El tratamiento con rhGH no se ha estudiado en pacientes con síndrome cardiofaciocutáneo, y no está indicado salvo en casos de déficit documentado de GH[7].

Síndrome de Costello

El síndrome de Costello (OMIM 218040) es una RASopatía causada por mutaciones en *HRAS*. Algunos de sus datos característicos incluyen facies tosca, papilomas perinasales, alopecia frontotemporal con pelo rizado y escaso, cejas pobladas, piel flácida y suave con pliegues palmares y plantares profundos, miocardiopatía hipertrófica o taquicardia auricular multifocal. Las dificultades para la alimentación y el fallo de medro están presentes prácticamente en todos los casos[8]. Un dato distintivo de esta RASopatía es la alta frecuencia de neoplasias malignas asociadas, fundamentalmente el rabdomiosarcoma embrionario en la infancia temprana, el cáncer vesical en la adolescencia y la etapa adulta, y el neuroblastoma[9].

Se han descrito múltiples problemas endocrinológicos en el síndrome de Costello, como el hiperinsulinismo congénito, el déficit de GH (descrito hasta en un 30% de los casos) y los trastornos de la pubertad (tanto retrasada como precoz). El tratamiento con rhGH solo se contempla en casos de déficit de GH, y su propósito fundamental es evitar las hipoglucemias. Durante el tratamiento debe monitorizarse estrechamente la aparición de miocardiopatía hipertrófica, así como seguir las guías de detección de rabdomiosarcoma.

Síndrome similar a Noonan con cabello anágeno suelto

El síndrome similar a Noonan con cabello anágeno suelto (OMIM 607721) o síndrome de Mazzanti se propuso como un nuevo síndrome en 2003, con características como una apariencia craneofacial no completamente típica del síndrome de Noonan, talla baja con o sin déficit de GH, macrocefalia, aumento de los espacios de líquido cefalorraquídeo, retraso psicomotor leve con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, y anomalías cardiovasculares, con mayor frecuencia

de defectos septales y displasia de la válvula mitral. Esta afección se caracteriza por una combinación única de anomalías ectodérmicas que comprenden hiperpigmentación cutánea difusa y cabello escaso y de crecimiento lento, con un aspecto microscópico de cabello anágeno suelto. Con el descubrimiento de que el síndrome similar a Noonan con cabello anágeno suelto está asociado de forma consistente con una variante patógena recurrente en el gen *SHOC2*, se confirmó y delimitó aún más la especificidad de este fenotipo. Posteriormente, se identificaron otras variantes patógenas en *SHOC2* y variantes en *PPP1CB* en pacientes con fenotipo SNCAS, que actualmente tienen valor diagnóstico.

La talla baja es una manifestación común en esta RASopatía, a menudo asociada a déficit de GH. Los datos de series de pacientes tratados con rhGH muestran un buen perfil de seguridad y eficacia del tratamiento, y hay algunos pacientes con variantes en *SHOC2* incluidos en ensayos clínicos que han conducido a la aprobación del tratamiento con rhGH en el síndrome de Noonan.

Síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple

El síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple (OMIM 151100), anteriormente denominado síndrome LEOPARD, se caracteriza por la mayor frecuencia de miocardiopatía hipertrófica e hipoacusia neurosensorial, y el desarrollo de lentiginosis múltiple a partir de la pubertad. Característicamente tienen inteligencia normal y talla conservada, por lo que no hay datos de la respuesta al tratamiento con rhGH. Sin embargo, su perfil de riesgo oncogénico es similar al del síndrome de Noonan, y durante la infancia puede ser indistinguible de este, por lo que no parece haber motivos para no considerarlo candidato a tratamiento con rhGH si presentara hipocrecimiento. En esta RASopatía, variantes específicas en *PTPN11* son diagnósticas, y se discute el papel que pueden tener variantes en otros genes, como *RAF1* o *BRAF*.

Síndrome CBL

El síndrome CBL (OMIM 613563) es una RASopatía asociada a variantes patógenas en el gen *CBL* en la que se observa una fuerte predisposición a leucemia mielomonocítica juvenil y vasculitis, además de atrofia óptica y anomalías estructurales del sistema nervioso central. Se observa una baja frecuencia de rasgos dismórficos propios del síndrome de Noonan, talla baja, cardiopatía, o criptorquidia, por lo que, a pesar de tratarse de una RASopatía, no parece acertada la denominación previa “síndrome similar a Noonan”. En estos pacientes no se ha estudiado el efecto del tratamiento con rhGH y no parece prudente contemplarlo, dado el riesgo de neoplasia asociado al síndrome.

Síndromes de sobrecrecimiento

Espectro Beckwith-Wiedemann

El espectro de Beckwith-Wiedemann (OMIM 130650) es el síndrome de sobrecrecimiento genético más común, con una prevalencia estimada de 1/10.340. Sus características clásicas incluyen hipoglucemia neonatal, macroglosia, onfalocele y/o visceromegalia. Es frecuente que haya antecedentes prenatales de polihidramnios y prematuridad. Otras características incluyen exoftalmos, pliegues inclinados en el trago y hoyuelos en la parte posterior del hélix, diástasis de rectos, *nevus flammeus* facial, hernia inguinal o umbilical, hiperplasia de la corteza suprarrenal y, ocasionalmente, cardiopatía congénita. Es habitual que los niños afectos nazcan con macrosomía y desarrollen un crecimiento rápido desde el nacimiento (se ha documentado hipercrecimiento en un 45-65% de los niños diagnosticados de espectro de Beckwith-Wiedemann), que se estabiliza hacia los 8 años con una talla

adulta en el límite alto de la normalidad. Para facilitar el diagnóstico, la European Network for Congenital Imprinting Disorders estableció un sistema de puntuación basado en los hallazgos clínicos[10].

Se consideran características cardinales (2 puntos) las siguientes: macroglosia, onfalocele, crecimiento excesivo lateralizado, tumor de Wilms multifocal y/o bilateral o nefroblastomatosis, hiperinsulinismo (>1 semana), citomegalia de la corteza suprarrenal, displasia mesenquimal placentaria o adenomatosis pancreática; y se consideran características sugestivas (1 punto): peso al nacer >2 DE, nevo facial simple, polihidramnios y/o placentomegalia, hoyuelos o pliegues en el pabellón auricular, hipoglucemia transitoria (<1 semana), tumor típico del espectro de Beckwith-Wiedemann (neuroblastoma, rabdomiosarcoma, tumor de Wilms unilateral, hepatoblastoma, carcinoma adrenocortical o feocromocitoma), nefromegalia y/o hepatomegalia, hernia umbilical y/o diástasis de rectos. Para un diagnóstico clínico (sin necesidad de confirmación molecular) es necesaria una puntuación ≥4. En pacientes con puntuación ≥2 (incluidos los que tienen una puntuación ≥4) está indicado el estudio genético. En los que tienen una puntuación <2 no está indicado hacer un estudio genético. En los que tienen una puntuación ≥2 y estudio genético negativo se deben considerar otras opciones diagnósticas y/o referir a un centro con experiencia para valoración.

Aunque no existe consenso sobre la definición de este síndrome, actualmente se considera un espectro definido por tres entidades: el espectro de Beckwith-Wiedemann clásico, caracterizado por macroglosia, defectos de la pared abdominal anterior y crecimiento excesivo prenatal y posnatal; el crecimiento excesivo lateralizado aislado (anteriormente denominado hemihiperplasia aislada); y el espectro de Beckwith-Wiedemann atípico, en el que los pacientes presentan la anomalía genética asociada al espectro de Beckwith-Wiedemann, pero no encajan clínicamente en ninguna de las dos entidades anteriores.

Se trata de un trastorno multigénico complejo causado por modificaciones de los elementos reguladores del crecimiento en 11p15.5, lo que puede explicar la variabilidad fenotípica. En esta región hay dos centros de *imprinting,* IC1 e IC2, que son responsables de silenciar la expresión génica heredada por vía materna o paterna mediante la metilación del ADN. IC1 está metilado en el alelo paterno, lo que suprime la expresión del gen *H19*, que regula negativamente el crecimiento reprimiendo la expresión de *IGF2*. IC2 está metilado en el alelo materno, y la pérdida de metilación en el alelo materno o las variantes inactivantes en *CDKN1C* conducen a una expresión disminuida de *CDKN1C* en el alelo materno, que regula negativamente el crecimiento. Los estudios de metilación pueden detectar la alteración responsable en un 75% de los casos, ya que pueden identificar una ganancia de metilación en IC1, una pérdida de metilación en IC2, ambas (que en esencia, sería una disomía uniparental paterna) o una pérdida de un segmento cromosómico en 11p15.5. El estudio mediante MLPA para detectar variaciones en el número de copias y disomía uniparental paterna, y la secuenciación de *CDKN1C* pueden ser necesarios para llegar al diagnóstico, y hasta en un 10% de los pacientes se puede identificar un mosaicismo genético o epigenético de bajo nivel mediante el estudio de muestras de tejidos. El diagnóstico (epi)genético de estos pacientes tiene trascendencia tanto para el consejo genético de recurrencia familiar (menor de un 1% en los casos de alteraciones de la metilación, de un 50% en las mutaciones en CDKN1C), como por el diferente riesgo asociado de neoplasias y otros rasgos fenotípicos en cada uno de los grupos de defectos moleculares[11].

Síndrome de Sotos

El síndrome de Sotos (OMIM 117550) es un síndrome de sobrecrecimiento caracterizado por una tríada de crecimiento excesivo con macrocefalia, rasgos faciales característicos (frente prominente, dolicocefalia, facies alargada y estrecha, oblicuidad palpebral descendente y calvicie frontoparietal) y dificultades de aprendizaje y discapacidad intelectual. Es habitual que tengan un tamaño grande para la edad gestacional al nacer, y, como en otros síndromes de sobrecrecimiento, el crecimiento excesivo tiende a atenuarse a partir de los 4 años, con talla adulta en el p90. Es común que presenten adelanto de la edad ósea, y es posible que el adelanto puberal contribuya a reducir el exceso de talla en la etapa adulta. Entre otros problemas endocrinológicos, se ha descrito criptorquidia, hipoglucemia neonatal e hipotiroidismo.

El síndrome de Sotos es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones en el gen del receptor nuclear SET que contiene el dominio proteína 1 *(NSD1)*, situado en 5q35[12].

Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel

El síndrome de Simpson-Golabi-Behmel (OMIM 312870) es un síndrome de hipercrecimiento prenatal y posnatal ligado al cromosoma X asociado a características dismórficas características. Afecta principalmente a varones y se asocia a variantes con pérdida de función en el proteoglucano modulador del crecimiento *GPC3* en Xq26.2. Se ha descrito macrocefalia en el 70% de los casos; otras características comunes son el hipertelorismo con nariz ancha y respingona, macroglosia y macrostomía (boca grande), pezones supernumerarios, *pectus excavatum* e hipotonía. Las características menos comunes incluyen cardiopatías congénitas (observadas aproximadamente en el 36%), polidactilia con hipoplasia ungueal, maloclusión dental, anomalías costales, labio leporino o paladar hendido (observados aproximadamente en el 13%), visceromegalia, hernia umbilical y anomalías genitourinarias (criptorquidia y disgenesia gonadal). Aunque comparte muchos hallazgos con el espectro de Beckwith-Wiedemann (macrosomía, macroglosia, hernia umbilical e hipoglucemia), algunos datos permiten diferenciarlos (más dismorfia, defectos musculoesqueléticos, anomalías en los pezones, fenotipo que tiende a empeorar con la edad y ausencia de defectos de la pared abdominal)[13].

Otros síndromes endocrinológicos con riesgo oncógeno

Otros síndromes con riesgo oncógeno que pueden tener manifestaciones endocrinológicas, y, por lo tanto, deben tenerse en cuenta por el pediatra endocrinólogo son los síndromes de inestabilidad genética y las ribosomopatías.

Síndromes de inestabilidad genética

Los síndromes de inestabilidad cromosómica son un grupo de trastornos hereditarios poco frecuentes que se caracterizan por una predisposición a la inestabilidad y la rotura cromosómica, ya sea de forma espontánea o en respuesta a agentes que dañan el ADN. Estos síndromes están causados por defectos en proteínas o enzimas esenciales para la reparación del ADN y el mantenimiento cromosómico, lo que conlleva un mayor riesgo de inmunodeficiencia, infecciones y desarrollo de ciertos tipos de cáncer[14].

Los síndromes de inestabilidad genética incluyen un grupo de trastornos debidos a mutaciones en genes que codifican para miembros de la familia de las helicasas RecQ, conocidos como 'cuidadores del genoma', fundamentalmente *BLM*, *WRN* y *RECQL4*[15]. La disfunción de *BLM* se asocia a un trastorno genético autosómico recesivo, el síndrome de Bloom. Las personas con síndro-

me de Bloom presentan característicamente hipocrecimiento de origen prenatal con microcefalia, lesiones cutáneas fotosensibles, poiquilodermia, inmunodeficiencia, riesgo aumentado de diabetes y cáncer. Las alteraciones en la helicasa WRN se asocian al síndrome de Werner, un trastorno autosómico recesivo caracterizado por envejecimiento prematuro, cataratas y talla baja, habitualmente secundaria a estirón puberal ausente. Por su parte, las mutaciones en *RECQL4* se han asociado a tres síndromes diferentes (síndrome de Rothmund-Thomson, síndrome de Baller-Gerold y síndrome RAPADILINO, en los que se ha descrito talla baja y anomalías esqueléticas.

Un trastorno extremadamente infrecuente de inestabilidad genética es la deficiencia de Cernunnos/XLF, un trastorno autosómico recesivo asociado a mutaciones en *NHEJ1*. Sus características clínicas incluyen retraso de crecimiento pre- y posnatal, microcefalia, cara triangular, infecciones recurrentes, sensibilidad excesiva de los fibroblastos a la radiación ionizante gamma e hipogammaglobulinemia[16]. Como en el caso del síndrome de Bloom, las alteraciones de la talla pueden hacerse patentes antes que las manifestaciones hematológicas, con lo que estos pacientes podrían iniciar tratamiento con rhGH por talla baja con antecedente de pequeño para la edad gestacional[17,18]. Sin embargo, dado el riesgo de neoplasias asociado a estos síndromes, el tratamiento con rhGH debería estar limitado a sujetos con déficit documentado de GH[19].

Ribosomopatías

Las ribosomopatías son un grupo de enfermedades infrecuentes causadas por defectos en la biogénesis o la función de los ribosomas, lo que da lugar a fenotipos específicos. La mayoría de estos síndromes presenta anomalías hematológicas considerables, de manera que las manifestaciones endocrinológicas quedan a menudo en un segundo plano[20,21].

La anemia de Blackfan-Diamond se ha asociado a mutaciones en heterocigosis en genes que codifican para riboproteínas de las subunidades 40S *(RPS7-10-17-19-24-26)* y 60S (*RPL3-5-9-10-10A-11-15-18-19-26-34-35-35A* y *RPLP0*), así como a variaciones en el número de copias de algunos de estos genes, y a variantes en *GATA1*. Se caracteriza por anemia normocrómica y macrocítica, reticulocitopenia y ausencia casi total de progenitores eritroides en la médula ósea. La enfermedad se asocia con retraso del crecimiento y, en el 30-50% de los casos, con malformaciones congénitas (craneofaciales, de las extremidades superiores, cardíacas y genitourinarias).

El síndrome de Shwachman-Diamond es un trastorno autosómico recesivo debido a mutaciones en el gen *SBDS*, que codifica para una proteína involucrada en la biogenia ribosómica. Los pacientes presentan trastornos hematológicos como neutropenia, anemia, hipoplasia de la médula ósea, así como anomalías esqueléticas e insuficiencia pancreática exocrina. La afectación ósea se caracteriza por un retraso en la edad ósea y la maduración, con displasia metafisaria que provoca talla baja, *pectus carinatum* y osteopenia generalizada. La insuficiencia pancreática exocrina provoca retraso en el crecimiento, retraso del desarrollo y esteatorrea crónica.

Los trastornos del espectro de hipoplasia del cartílago y el cabello-displasia anauxética son un continuo que incluye los siguientes fenotipos: displasia metafisaria sin hipotricosis, hipoplasia del cartílago y del cabello, y displasia anauxética. Se asocian a variantes bialélicas en el gen *RMRP.* Se caracterizan por hipermovilidad articular, cabello fino y sedoso, inmunodeficiencia, anemia, mayor riesgo de malignidad, disfunción gastrointestinal y alteración de la espermatogenia. En casos menos frecuentes, los pacientes también pueden padecer la enfermedad de Hirschsprung. Como se ha

mencionado, los trastornos del espectro de hipoplasia del cartílago y el cabello-displasia anauxética son un continuo que abarca desde la baja estatura sin hipotricosis, con solo evidencia radiográfica de displasia metafisaria, pasando por la baja estatura con hipotricosis y displasia metafisaria variable de los huesos tubulares, hasta la baja estatura deformante grave con displasia metafisaria, epifisaria y vertebral, la displasia anauxética que puede estar asociada con subluxación atlantoaxial en el recién nacido y puede incluir deficiencia cognitiva. Sus manifestaciones clínicas son muy variables, incluso dentro de la misma familia[22].

Otras ribosomopatías con menor afectación endocrinológica o esquelética son la disqueratosis congénita ligada al cromosoma X, el síndrome de Treacher-Collins, el síndrome 5q o el síndrome de Bowen-Conradi.

Bibliografía

1. El Kadaoui Calvo M, Fernández Menéndez A, Guerrero-Fernández J. Otros síndromes con neoplasia endocrina. En Guerrero-Fernandez J, Gonzalez Casado I. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Pediátrica. Madrid: Ergon; 2021.

2. Sánchez del Pozo J, Cruz Rojo J, Sentochordi Montané L, Carcavilla A. Síndromes de interés endocrinológico. En Guerrero-Fernández J, González Casado I. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Pediátrica. Madrid: Ergon; 2021.

3. Zenker M. Clinical overview on RASopathies. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2022; 190: 414-24.

4. Carcavilla A, Suárez-Ortega L, Rodríguez Sánchez A, Gonzalez-Casado I, Ramón-Krauel M, Labarta JI, et al. Síndrome de Noonan: actualización genética, clínica y de opciones terapéuticas. An Pediatr 2020; 93: 61.e1-14.

5. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, et al; International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC); Huson SM, Evans DG, Plotkin SR. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. Genet Med 2021; 23: 1506-13.

6. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR; Council On Genetics; American College Of Medical Genetics And Genomics. Health supervision for children with neurofibromatosis type 1. Pediatrics 2019; 143: e20190660.

7. Pierpont ME, Magoulas PL, Adi S, Kavamura MI, Neri G, Noonan J, et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. Pediatrics 2014; 134: e1149-62.

8. Gripp KW, Morse LA, Axelrad M, Chatfield KC, Chidekel A, Dobyns W, et al. Costello syndrome: clinical phenotype, genotype, and management guidelines. Am J Med Genet A 2019; 179: 1725-44.

9. Perrino MR, Das A, Scollon SR, Mitchell SG, Greer MC, Yohe ME, et al. Update on pediatric cancer surveillance recommendations for patients with neurofibromatosis type 1, Noonan syndrome, CBL syndrome, Costello syndrome, and related RASopathies. Clin Cancer Res 2024; 30: 4834-43.

10. Brioude F, Kalish JM, Mussa A, Foster AC, Bliek J, Ferrero GB, et al. Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an

international consensus statement. Nat Rev Endocrinol 2018; 14: 229-49.

11. Kalish JM, Becktell KD, Bougeard G, Brodeur GM, Diller LR, Doria AS, et al. Update on surveillance for Wilms tumor and hepatoblastoma in Beckwith-Wiedemann syndrome and other predisposition syndromes. Clin Cancer Res 2024; 30: 5260-9.

12. Ocansey S, Cole TRP, Rahman N, Tatton-Brown K. Sotos Syndrome. 2004 Dec 17 [updated 2025 Jun 5]. In Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025.

13. Manor J, Lalani SR. Overgrowth syndromes-evaluation, diagnosis, and management. Front Pediatr 2020; 8: 574857.

14. Sharma R, Lewis S, Wlodarski MW. DNA Repair syndromes and cancer: insights into genetics and phenotype patterns. Front Pediatr 2020; 8: 570084.

15. Yiu TC, Tu J, Cheung HH. An overview of RecQ helicases and related diseases. Aging (Albany NY) 2025; 17: 1881-907.

16. Buck D, Malivert L, de Chasseval R, Barraud A, Fondanèche MC, Sanal O, et al. Cernunnos, a novel nonhomologous end-joining factor, is mutated in human immunodeficiency with microcephaly. Cell 2006; 124: 287-99.

17. Vanderschueren-Lodeweyckx M, Fryns JP, Van den Berghe H, Eggermont E, Eeckels R. Bloom's syndrome. Possible pitfalls in clinical diagnosis. Am J Dis Child 1984; 138: 812-6.

18. Renes JS, Willemsen RH, Wagner A, Finken MJ, Hokken-Koelega AC. Bloom syndrome in short children born small for gestational age: a challenging diagnosis. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 3932-8.

19. Verpula M, Danda VSR, Paidipally SR, Konda C. Bloom's syndrome with growth hormone deficiency: a rare association. BMJ Case Rep 2020; 13: e235238.

20. Farley-Barnes KI, Ogawa LM, Baserga SJ. Ribosomopathies: old concepts, new controversies. Trends Genet 2019; 35: 754-67.

21. Orgebin E, Lamoureux F, Isidor B, Charrier C, Ory B, Lézot F, et al. Ribosomopathies: new therapeutic perspectives. Cells 2020; 9: 2080.

22. Mäkitie O, Vakkilainen S. Cartilage-hair hypoplasia-anauxetic dysplasia spectrum disorders. 2012 Mar 15 [updated 2025 Aug 7]. In Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025.

Síndromes endocrinológicos con riesgo tumoral en la infancia. Abordaje oncológico

Mercedes Livia Llempén López

Servicio de Oncología Infantil. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

En este apartado se comentarán dos de los principales síndromes del desarrollo con riesgo tumoral no endocrinológico, como las RASopatías y los síndromes de sobrecrecimiento.

RASopatías

Las RASopatías constituyen un grupo de síndromes del desarrollo debidos a mutaciones germinales en genes que codifican componentes de la vía de señalización RAS/MAPK que controla el crecimiento, la diferenciación, la apoptosis, la migración y la senescencia celular[1,2]. En condiciones fisiológicas, la activación de la vía RAS/MAPK es transitoria y se regula por diferentes estímulos externos (factores de crecimiento, receptores tirosincinasa). Sin embargo, en las RASopatías, una mutación germinal produce una activación constitutiva de la vía que conduce a una proliferación sostenida, favoreciendo la inestabilidad celular y la consecuente adquisición de mutaciones secundarias. A diferencia de las mutaciones somáticas ampliamente descritas en el cáncer, las mutaciones germinales de esta vía son hipomórficas o parcialmente activadoras, lo que permite la viabilidad embrionaria con un nivel basal de hiperactivación que predispone al desarrollo tumoral y explica la coexistencia de anomalías del desarrollo y predisposición tumoral en estos síndromes.

Las alteraciones genéticas que provocan la desregulación de la vía RAS constituyen el grupo más frecuente de enfermedades hereditarias con predisposición al cáncer (1 de cada 1.000 individuos). El desarrollo de las RASopatías depende de forma primaria de la pérdida de función en genes supresores tumorales o de la ganancia de función en protooncogenes[2,3]. Las manifestaciones oncológicas incluyen tumores benignos y malignos de ciertos tejidos celulares, en muchos casos característicos de la patología: nevos melanocíticos, gliomas, neurofibromas y leucemias. Sin embargo, las manifestaciones clínicas tan variables entre los diferentes cuadros sindrómicos permiten clasificar las RASopatías como verdaderos trastornos del desarrollo capaces de afectar a cualquier sistema orgánico. Comprender por qué los pacientes manifiestan fenotipos tan distintos requiere responder a preguntas sobre el momento de la mutación durante el desarrollo embriológico, los eventos genéticos coadyuvantes, la epigenética y la influencia de los factores ambientales. Asimismo, dado que las biologías moleculares de las RASopatías y el cáncer están interrelacionadas, el estudio

de estas vías puede contribuir a dilucidar la fisiopatología de las neoplasias malignas.

Riesgo tumoral y vigilancia oncológica

El objetivo de la vigilancia oncológica es detectar de forma precoz la patología oncológica asociada a estos cuadros, reduciendo la mortalidad y morbilidad mediante el seguimiento activo y personalizado. Las recomendaciones de vigilancia deben permanecer actualizadas para optimizar la atención del paciente, procurando una detección temprana de tumores con potencial de intervención, al tiempo que se minimizan los riesgos físicos y psicológicos asociados a los programas de vigilancia[4].

Neurofibromatosis de tipo 1

Es uno de los síndromes de predisposición al cáncer más frecuentes, con una prevalencia de 1/2.000 a 1/3.000 en el nacimiento. Es el resultado de una variante patógena germinal en el gen *NF1,* que codifica la neurofibromina, un regulador negativo de la vía RAS-MAPK. En la mitad de los casos se produce *de novo* y la penetrancia es completa, con una expresividad variable, aunque esta no se puede predecir por la variante patógena. La mayoría de las neoplasias en la neurofibromatosis de tipo 1 afecta al sistema nervioso e incluye gliomas, neurofibromas y tumores de la vaina nerviosa periférica límite y malignos. El glioma de bajo grado es el tumor más común (~20%) y con frecuencia afecta a la vía óptica (glioma de la vía óptica), suele presentarse antes de los 8 años (mediana: 4-5 años). La mayoría no progresa tras el diagnóstico inicial y puede seguir un curso indolente incluso con potencial de detener su crecimiento de manera espontánea. Sin embargo, un 20% de los pacientes precisa tratamiento por deterioro visual, estrabismo, proptosis, papiledema y nistagmo, debido a la progresión tumoral. Otros gliomas, principalmente astrocitomas pilocíticos y difusos, se pueden presentar en el tronco encefálico, los hemisferios cerebrales, el cerebelo y la médula espinal. Está descrita la transformación maligna de forma rara en estos tumores.

Los neurofibromas plexiformes son tumores histológicamente benignos que se presentan aproximadamente en el 50% de los pacientes con neurofibromatosis de tipo 1 y se desarrollan tras la pérdida somática del alelo no mutado, restante, en las células de Schwann. Estas lesiones, probablemente congénitas, presentan un crecimiento más rápido en niños pequeños y pueden causar dolor, compresión y deformación.

La neoplasia neurofibromatosa atípica de potencial biológico incierto es una lesión de grado intermedio que se desarrolla generalmente a partir de un neurofibroma plexiforme. Presenta características clínicas, radiológicas o histológicas atípicas que la diferencian de un neurofibroma benigno clásico, pero sin criterios suficientes de malignidad. El tumor maligno de la vaina del nervio periférico se puede desarrollar en el 8-16% de los neurofibromas plexiformes en pacientes con neurofibromatosis de tipo 1. Habitualmente se diagnostica en la segunda o tercera décadas de vida y suele ser el resultado de la malignización de un neurofibroma plexiforme. Se presenta como crecimiento de una lesión conocida, dolor, síntomas de compresión o clínica neurológica de nueva aparición.

Asimismo, aunque con menor frecuencia, en los pacientes con neurofibromatosis de tipo 1 existe mayor riesgo de tumores sólidos y hematológicos fuera del sistema nervioso central. Los más importantes en la edad pediátrica son la leucemia mielomonocítica juvenil y el rabdomiosarcoma, principalmente genitourinario y en varones.

Finalmente, aunque la edad adulta se encuentra fuera del objetivo de esta revisión, es importante conocer que el riesgo oncógeno

continúa siendo elevado durante toda la vida y los tumores más frecuentes en adultos con neurofibromatosis de tipo 1 son el feocromocitoma/paraganglioma, el tumor estromal gastrointestinal y el cáncer de mama precoz en mujeres jóvenes.

En la tabla 1 se muestran las recomendaciones de cribado en la infancia, actualizadas por la *AACR Childhood Cancer Predisposition Workshop* en 2024[5].

Síndrome de Noonan, KRAS/PTPN11, CBL

El síndrome de Noonan implica un riesgo de cáncer pediátrico mayor con respecto a la población general. El espectro de neoplasias asociadas incluye las leucemias mieloides y linfoblásticas, el rabdomiosarcoma, el neuroblastoma y los gliomas. Determinadas variantes de *PTPN11* se asocian con el desarrollo de un trastorno mieloproliferativo habitualmente autolimitado. No obstante, dicho trastorno mieloproliferativo puede evolucionar hacia leucemia mielomonocítica juvenil; no es posible predecir los pacientes que evolucionarán desfavorablemente. La mutación en el gen *CBL (Casitas B-lineage lymphoma proto-oncogene)* puede causar un síndrome de tipo Noonan; aunque comparte muchas características clínicas con el síndrome de Noonan clásico, tiene algunas diferencias importantes, entre ellas el riesgo elevado de desarrollar enfermedades hematológicas, como la leucemia mielomonocítica juvenil.

Por tanto, todos los pacientes con sospecha de trastorno mieloproliferativo en el contexto de síndrome de Noonan clásico y CBL deben ser evaluados y seguidos por un hematooncólogo pediátrico. No existe evidencia de que la realización de hemogramas seriados en niños asintomáticos aporte beneficio; por tanto, esta prueba se ha eliminado de las recomendaciones de vigilancia rutinaria, de forma similar a otros síndromes de predisposición a leucemia. La exploración clínica sigue siendo la estrategia principal para la detección temprana de hemopatía maligna. El seguimiento estrecho con examen físico dirigido a la detección de hepatomegalia y/o esplenomegalia se recomienda en todos los pacientes, independientemente del genotipo.

Con respecto al riesgo de tumores sólidos, este no lo suficientemente elevado como para justificar pruebas de imagen o de laboratorio de forma rutinaria. Sin embargo, sí se sugiere la educación a las familias con respecto a los signos y síntomas de presentación de rabdomiosarcomas y neuroblastomas.

En la tabla 2 se muestran las recomendaciones de cribado para pacientes con síndrome de Noonan y CBL[5].

Síndrome de Costello

Producido por mutaciones germinales activadoras en el gen *HRAS*, conlleva mayor riesgo cáncer pediátrico.

- *Rabdomiosarcoma:* Se presenta a nivel de abdomen o de la pelvis en el 80% de los casos en edades similares a las de los rabdomiosarcomas esporádicos, por lo que la vigilancia se realiza mediante ecografía centrada en el abdomen y la pelvis. El cribado se inicia tan pronto se identifica la variante de *HRAS* causante y se continúa hasta los 14 años. Los rabdomiosarcomas de cabeza, cuello y extremidades son más raros y se diagnostican por sospecha clínica durante el examen físico.

- *Neuroblastoma:* más del 80% de los neuroblastomas en el síndrome de Costello se localizan en las glándulas suprarrenales y la cadena simpática paravertebral, por lo que la ecografía abdominal es, también, el método principal de vigilancia. Esta debe iniciarse tan pronto se identifique una variante en *HRAS* y con-

Tabla 1. Cribado oncológico en niños y adolescentes con neurofibromatosis de tipo 1.

	Riesgo acumulado	Método de evaluación	Edad de inicio	Frecuencia	Comentario
Glioma de vías ópticas	20%	Evaluación oftalmológica con fondo de ojo, agudeza visual y campimetría Tomografía de coherencia óptica RM craneal o de órbita	6-8 meses Si la evaluación oftalmológica no es fiable, a partir de los 2 años	Anual hasta los 8 años Cuando posible Una vez	Bianual de los 8 a los 18 años Continuar con la evaluación oftalmológica aunque la imagen sea normal
Neurofibroma plexiforme	30-50%	RM espinal *WBMR*	Si precisa cirugía de escoliosis Antes de la transición a adultos Antes del inicio de los inhibidores de MEK	Una basal Una vez Una vez si es precisa	 Objetivo: evaluar los tumores asintomáticos por riesgo de ANNUBP y MPNST
ANNUBP MPNST	Desconocido 10%	RM regional y ^{18}F-FDG PET/RM, ^{18}F-FDG PET/TC	Si cambios clínicos: alteraciones neurológicas, dolor o crecimiento rápido de un neurofibroma plexiforme especialmente durante la adolescencia		
Otros tumores del sistema nervioso central		Ninguno, salvo síntomas			
Leucemia	<2%	Examen físico	Nacimiento o al diagnóstico	Anual	
Feocromocitoma	<5%	Examen físico	Nacimiento o al diagnóstico	Anual	Si hay hipertensión arterial sin feocromocitoma, considerar estenosis de la arteria renal
Rabdomiosarcoma	<1%	Ninguno, salvo síntomas			

ANNUBP: neoplasia neurofibromatosa atípica de potencial biológico incierto; FDG: fluorodesoxiglucosa; MPNST: neoplasia neurofibromatosa atípica de potencial biológico incierto y tumores de la vaina nerviosa periférica límite y malignos; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

Tabla 2. Cribado de cáncer en niños y adolescentes con síndrome de Noonan y CBL.

	Riesgo acumulado	Método de evaluación	Edad de inicio	Frecuencia	Comentario
Trastorno mieloproliferativo	Depende de la variante patógena	Exploración física para descartar hepatomegalia y esplenomegalia	Al nacimiento o al diagnóstico	Cada 3 meses durante el primer año de vida Posteriormente en cada visita médica hasta los 5 años Siempre si hay síntomas	No se hace analítica a un niño sano o asintomático. Hemograma si hay hepato- / esplenomegalia o signos de sospecha Si la analítica es anormal, consultar con el hematólogo
Tumores del sistema nervioso central	<1%	Ninguno, salvo síntomas			
Rabdomiosarcoma, neuroblastoma	Desconocido	Ninguno, salvo síntomas			Educación familiar

tinuar hasta los 6 años, disminuyendo su frecuencia entre los 6 y los 10 años por el menor riesgo de neuroblastoma. Para los neuroblastomas torácicos no existe un método de cribado recomendado y no se recomienda una radiografía de tórax de rutina. Los niveles de catecolaminas en la orina tampoco son útiles para la detección temprana de un neuroblastoma en estos pacientes.

- *Carcinoma de células transicionales de vejiga:* a diferencia del rabdomiosarcoma y el neuroblastoma, el carcinoma de células transicionales de vejiga rara vez se presenta en la infancia y aparece con mayor frecuencia después de los 10 años, manteniendo el riesgo elevado durante la adolescencia y la adultez. Los métodos más sensibles, como la cistoscopia, son muy invasivos y suelen requerir anestesia general. La tira de orina, un método muy poco invasivo para detectar hematuria, tiene datos de sensibilidad y especificidad muy limitados, por lo que no se recomienda de rutina.

En la tabla 3 se muestran las recomendaciones de cribado para pacientes con síndrome de Costello[5].

Síndromes de sobrecrecimiento: espectro de Beckwith-Wiedemann

El espectro de Beckwith-Wiedemann incluye actualmente un espectro clínico en el que se incluyen pacientes con una o varias de estas características: macroglosia, defectos de la pared abdominal, sobrecrecimiento lateralizado (antes hemihipertrofia o hemihiperplasia) y visceromegalia. Estos pacientes presentan un mayor riesgo de desarrollar tumores embrionarios durante la infancia[6].

Se han propuesto diversos protocolos para la vigilancia tumoral en el síndrome de Beckwith-Wiedemann, que habitualmente incluyen ecografía abdominal con o sin medición de los niveles de alfafetoproteína en diferentes edades e intervalos durante la infancia. La mayoría de los protocolos, tradicionalmente, se aplicaba a todos los casos de espectro de Beckwith-Wiedemann; sin embargo, la definición de correlaciones de genotipo, la epige-

Tabla 3. Cribado de cáncer en niños y adolescentes con síndrome de Costello.

	Riesgo acumulado	Método de evaluación	Edad de inicio	Frecuencia	Comentario
Rabdomiosarcoma	7%	Ecografía abdominal	Al nacimiento o al diagnóstico	Cada 3 meses hasta los 14 años	Considerar resonancia magnética si la ecografía es dudosa en niños mayores
Neuroblastoma	2%		Al nacimiento o al diagnóstico	Cada 6 meses hasta los 10 años	No se recomienda catecolaminas en orina de rutina
Carcinoma de vejiga	2,2%	Uroanálisis con citología Considerar cistoscopia	10 años	Anual Cada 2 años si es negativa	Si hay hematuria, cistoscopia

nética y el riesgo tumoral han proporcionado una base para desarrollar protocolos de vigilancia más personalizados[6,7].

Tumor de Wilms

La ecografía abdominal es el método de elección para el cribado del tumor de Wilms y se debe realizar cada 3-4 meses. La detección temprana puede reducir la morbilidad asociada al tratamiento dentro del contexto de un tumor con supervivencia elevada. Si se adapta al subgrupo molecular del síndrome de Beckwith-Wiedemann, los pacientes con ganancia de metilación en IC1 y los que presentan disomía uniparental segmentaria paterna del cromosoma 11 tienen el mayor riesgo tumoral. Por el contrario, los pacientes con pérdida de metilación en IC2 tienen un riesgo bajo, por lo que no deberían ser sometidos a ecografías rutinarias.

Hepatoblastoma

El riesgo de hepatoblastoma en pacientes con espectro de Beckwith-Wiedemann es más de 2.000 veces mayor que en la población general, y el hepatoblastoma es el segundo tipo de tumor más común en el espectro de Beckwith-Wiedemann. Los niveles de alfafetoproteína, muy sensibles para el diagnóstico, varían de forma fisiológica, especialmente durante los primeros 2 años de vida.

Neuroblastoma

No existe evidencia que respalde que el cribado del neuroblastoma en pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann mejore los resultados en la supervivencia de esta enfermedad, al igual que en la población general, en especial en los pacientes de alto riesgo.

Se debe ofrecer cribado oncológico a los subgrupos moleculares de síndrome de Beckwith-Wiedemann con mayor riesgo; a los pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann y pérdida de metilación en IC2 no se les debe ofrecer ecografía abdominal de forma rutinaria. A los otros subgrupos moleculares de síndrome de Beckwith-Wiedemann, así como a pacientes con espectro de Beckwith-Wiedemann clásico y sin anomalías moleculares detectables, se les debe ofrecer ecografía abdominal

cada 3 meses hasta los 7 años. La medición rutinaria de la alfafetoproteína no debe realizarse, porque la incidencia de hepatoblastoma se considera demasiado baja para justificar un cribado específico, la influencia de la vigilancia sobre los pacientes y sus familias no está clara, y las dificultades en la interpretación pueden conducir a resultados falsos positivos. Este protocolo consensuado de vigilancia, publicado en 2018, permite que en el 50% de los niños con síndrome de Beckwith-Wiedemann y bajo riesgo tumoral se eviten ecografías abdominales y analítica cada 3 meses. Aunque el riesgo tumoral en diferentes órganos abdominales no es el mismo en todos los grupos, la aplicación de una modalidad común de vigilancia evita la posible confusión que pueden generar regímenes más complejos.

En la tabla 4 se resumen las recomendaciones de cribado según el defecto molecular causante de espectro de Beckwith-Wiedemann.

Tabla 4. Cribado oncológico recomendado en el espectro de Beckwith-Wiedemann.

	Riesgo tumoral	**Tumor detectable**	**Estudios de cribado**	**Tiempo**
IC1, pérdida de metilación	Riesgo global: 2,6% - Hepatoblastoma: 0,7% - Rabdomiosarcoma: 0,5% - Neuroblastoma: 0,5% - Cáncer de tiroides: 0,3% - Tumor de Wilms: 0,2% - Melanoma: 0,1%	Riesgo bajo	No precisa ecografía de rutina. Realizar evaluación si hay signos o síntomas	
IC1, ganancia de metilación	Riesgo global: 28,1% - Tumor de Wilms: 24% - Neuroblastoma: 0,7% - Pancreatoblastoma: 0,7%	Tumor de Wilms	Ecografía abdominal	Cada 3 meses hasta los 7 años
Isodisomía uniparental upd(11)pat	Riesgo global: 16% - Tumor de Wilms: 7,9% - Hepatoblastoma: 3,5% - Neuroblastoma: 1,4% - Carcinoma adrenocortical: 1,1% - Feocromocitoma: 0,8% - Leucemia linfoblástica: 0,5% - Pancreatoblastoma: 0,3% - Hemangiotelioma: 0,3% - Rabdomiosarcoma: 0,3%	Tumor de Wilms Hepatoblastoma Tumores adrenales	Ecografía abdominal	Cada 3 meses hasta los 7 años
Mutación en *CDKN1C*	Riesgo global: 6,9% - Tumor de Wilms: 1,4% - Neuroblastoma: 4,2% - Leucemia linfoblástica aguda: 1,4%	Neuroblastoma	Ecografía abdominal	Cada 3 meses hasta los 7 años
Espectro de Beckwith-Wiedemann con estudios moleculares negativos	Riesgo global: 6,2% - Tumor de Wilms: 4,1% - Neuroblastoma: 0,6% - Hepatoblastoma: 0,3% - Rabdomiosarcoma: 0,3% - Carcinoma adrenocortical: 0,3%	Tumor de Wilms	Ecografía abdominal	Cada 3 meses hasta los 7 años

Es importante recordar que la toma de decisiones debe ser compartida entre clínicos y familias, ya que existen variantes, familiares y sociales, que pueden influir en el grado de vigilancia que se debe implementar. Es importante considerar, en todos los protocolos de vigilancia, el equilibrio entre la ansiedad familiar y la tranquilidad que puede brindar un calendario de cribado, y más especialmente en síndromes con alta mortalidad temprana o con riesgo tumoral bajo o inespecífico.

Bibliografía

1. Rauen KA. Defining RASopathy. Dis Model Mech 2022; 15: dmm049344.

2. Rauen, KA. The RASopathies. Annu Rev Genomics Hum Genet 2013; 14: 355-69.

3. Tartaglia M, Aoki Y, Gelb BD. The molecular genetics of RASopathies: an update on novel disease genes and new disorders. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2022; 190: 425-39.

4. Hebron KE, Hernandez ER, Yohe ME. The RASopathies: from pathogenetics to therapeutics. Dis Model Mech 2022; 15: dmm049107.

5. Perrino MR, Das A, Scollon SR, Mitchell SG, Greer MC, Yohe ME, et al. Update on pediatric cancer surveillance recommendations for patients with neurofibromatosis type 1, Noonan syndrome, CBL syndrome, Costello syndrome, and related RASopathies. Clin Cancer Res 2024; 30: 4834-43.

6. Brioude F, Kalish JM, Mussa A, Foster AC, Bliek J, Ferrero GB, et al. Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith–Wiedemann syndrome: an international consensus statement. Nat Rev Endocrinol 2018; 14: 229-49.

7. Kalish JM, Becktell KD, Bougeard G. Update on surveillance for Wilms tumor and hepatoblastoma in Beckwith-Wiedemann Syndrome and other predisposition syndromes. Clin Cancer Res 2024; 30: 5260-9.

Cirugía profiláctica en patología endocrinológica. Visión desde la endocrinología pediátrica

Cristina Mora Palma

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla

Introducción

La cirugía profiláctica en la infancia constituye un tema complejo, ya que implica intervenir quirúrgicamente a pacientes pediátricos sanos desde el punto de vista clínico, pero con un riesgo elevado de desarrollar enfermedades graves en el futuro. En pediatría, este enfoque se reserva únicamente para situaciones muy específicas, en las que el beneficio de reducir o eliminar el riesgo de malignidad supera los posibles efectos adversos de una cirugía temprana.

Entre los escenarios en los que se contempla la cirugía profiláctica destacan dos grupos principales. Por un lado, algunos pacientes con trastornos del desarrollo sexual que conservan tejido gonadal, en quienes la presencia de testículos disgenéticos o gónadas con alteraciones del desarrollo se asocia a un riesgo aumentado de tumores de células germinales. En estos casos, la indicación quirúrgica debe equilibrar cuidadosamente el riesgo oncológico con la preservación de la función endocrina y el potencial de fertilidad.

Por otro lado, la tiroidectomía profiláctica está claramente establecida en la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN2), tanto en su variante MEN2A como MEN2B. Estas entidades, producidas por mutaciones en el protooncogén *RET,* confieren un riesgo casi inevitable de desarrollar carcinoma medular de tiroides en edades tempranas. En consecuencia, la cirugía profiláctica en estos pacientes constituye la única medida eficaz para prevenirlo, si bien la edad óptima de intervención depende del tipo de mutación, la categoría de riesgo de la American Thyroid Association (ATA) –alto riesgo (ATA-H), riesgo moderado (ATA-MOD) o muy alto riesgo (ATA-HST)– y los niveles séricos de calcitonina[1].

Cirugía profiláctica en pacientes pediátricos con desarrollo sexual diferente

El desarrollo sexual diferente (DSD) se asocia a un incremento del riesgo de tumores gonadales de células germinales (TCG), principalmente en individuos con material del cromosoma Y. No obstante, la magnitud de dicho riesgo es altamente variable y depende

de múltiples factores genéticos, histológicos y clínicos, lo que complica la decisión sobre la gonadectomía profiláctica como medida preventiva. La evidencia se sustenta principalmente en guías de práctica clínica recientes, como la *Guía de consenso sobre la gonadectomía profiláctica en el desarrollo sexual diferente* publicada en 2022, que aporta criterios actualizados para la toma de decisiones en contextos de riesgo tumoral gonadal[2].

El término DSD abarca un conjunto heterogéneo de entidades, y aunque la mayoría de los DSD no conlleva complicaciones oncológicas, los pacientes con material del cromosoma Y presentan una predisposición significativa al desarrollo de TCG, con una prevalencia estimada del 0,8-40% según la edad y el diagnóstico. En menor medida, se han descrito tumores del estroma gonadal y leiomiomas/hamartomas de músculo liso[2,3].

Desde el punto de vista etiopatógeno, las células germinales primordiales poseen un elevado potencial pluripotencial y, en pacientes con DSD, su persistencia en estado inmaduro puede originar lesiones precursoras de TCG. Este riesgo se incrementa en presencia de material del cromosoma Y, que incluye genes como *TSPY*, *SRY* y *DYZ38*. Por ende, el potencial oncógeno depende principalmente del grado de diferenciación gonadal, que es mayor a medida que aumenta la inmadurez de la gónada.

La probabilidad de desarrollar una lesión precursora de TCG infiltrante es mayor en pacientes con DSD con material Y que además presenten defectos genéticos que conduzcan a un bloqueo precoz del desarrollo gonadal (mutaciones o deleciones en *SRY* o *WT1*), y se estima en un 14,9%. Es menor en individuos con mosaicismo 45,X0/46,XY y significativamente inferior en los DSD en los que se afecta la maduración de las células germinales (por ejemplo, las alteraciones en la acción androgénica) sin modificaciones en el desarrollo gonadal normal[2,4].

Además, el riesgo de transformación maligna se ve potenciado por la acción hormonal (hormona foliculoestimulante, estrógenos y andrógenos), la edad avanzada y la localización intraabdominal de las gónadas, con especial vulnerabilidad en la etapa de la minipubertad y en la pubertad propiamente dicha[5].

Por lo tanto, el grado de diferenciación gonadal, junto con los factores de riesgo mencionados, condiciona la aparición de lesiones precursoras de TCG, menos frecuentes en gónadas completamente desarrolladas. Dichas lesiones, denominadas neoplasia *in situ* de células germinales/gonadoblastoma, se diagnostican mediante hallazgos histopatológicos. Además, en los DSD con tejido testicular se combinan con la expresión de marcadores inmunohistoquímicos de pluripotencialidad, como OCT3/4, c-KIT y PLAP. En contraste, en las gónadas disgenéticas con material del cromosoma Y, pero sin diferenciación testicular (como la cintilla clásica o la cintilla con cordones epiteliales), la evaluación histopatológica resulta generalmente suficiente para establecer el diagnóstico, sin necesidad de recurrir a técnicas inmunohistoquímicas adicionales[2,4,6].

En relación con la gonadectomía profiláctica en pacientes con DSD, solo estaría justificada ante un riesgo significativo de TCG, ya que otras neoplasias, como los tumores del estroma gonadal (hamartomas de Sertoli-Leydig, adenomas de células de Sertoli y leiomiomas/hamartomas de músculo liso característicos del síndrome de insensibilidad completa a andrógenos) son infrecuentes y habitualmente benignos[2].

En los últimos años, los avances en la genética molecular han permitido identificar nuevos genes implicados en los DSD; sin embargo, la estimación individualizada del riesgo de neoplasia gonadal continúa siendo un desafío debido a la influencia de múltiples factores no genéticos.

Por lo tanto, la decisión quirúrgica de llevar a cabo la gonadectomía debe basarse en una

estratificación individual del riesgo que incluya el diagnóstico genético, el sexo de crianza, la edad de presentación, y hallazgos moleculares, histopatológicos e inmunohistoquímicos, además, de otros factores que se deben tener en cuenta, como la localización gonadal, el potencial de fertilidad, la función endocrina gonadal y la congruencia con la identidad de género[2,7-9] (Tablas 1 y 2).

Hay que reseñar que, en la actualidad, los riesgos de malignización en los trastornos del desarrollo sexual son, en gran medida, hipotéticos, ya que se desconoce su historia natural real, las tasas exactas de progresión tumoral y los intervalos de tiempo de desarrollo tumoral. Por otro lado, la gonadectomía profiláctica elimina el riesgo oncológico, pero implica pérdida irreversible de la fertilidad, necesidad de tratamiento hormonal sustitutivo de por vida y posibles efectos adversos sobre la calidad de vida. En este contexto, la estrategia terapéutica debe individualizarse, ponderando cuidadosamente la seguridad oncológica frente a la preservación de la función gonadal, y es imprescindible un programa de vigilancia estricta en los casos en que se opte por la conservación[2,5].

Debido a ello, existe una tendencia a posponer o evitar la gonadectomía en los DSD con actividad gonadal, dando mayor importancia a la preservación de la función hormonal y la fertilidad potencial. Esta decisión busca equilibrar el riesgo potencial de desarrollar un tumor de células germinales frente a la preservación de la función endocrina y la posibilidad de mantener la fertilidad. En este contexto, la biopsia gonadal es el método de referencia para valorar el riesgo, en los casos en que se opte por la conservación gonadal. Asimismo, resulta imprescindible establecer un programa de vigilancia estricta que incluya autoexploración regular, ecografía anual, determinación periódica de marcadores tumorales y la realización de nuevas biopsias durante la pubertad[2,5,10].

En los casos que exista riesgo oncológico de TCG, pero el paciente con DSD o sus progenitores opten por conservar las gónadas pese al riesgo, se sugiere un seguimiento estricto. Este incluye autoexploración gonadal continua y exploración periódica por el pediatra o médico de familia, ecografía gonadal anual desde la pubertad (o antes si existe alto riesgo) y orquidopexia en las gónadas intra-

Tabla 1. Criterios que aconsejan gonadectomía en pacientes con desarrollo sexual diferente (DSD) (Modificado de Guerrero-Fernández et al, 2022).

1. Diagnóstico histopatológico de **lesiones precursoras de TCG (GCNIS/GB)** en pacientes con DSD: - La **GCNIS**, si está presente en la biopsia, se asocia a una progresión hacia TCG infiltrante en prácticamente el 100% de los casos, con un intervalo de latencia entre 5 y 10 años, y posibilidad de evolución metastásica - El **GB**, aunque también implica riesgo de transformación a TCG, se considera de menor magnitud
2. Presencia de **tejido gonadal indiferenciado**, pues ha sido propuesto por algunos autores como lesión precursora de GB
3. En pacientes con **síndrome de Turner**: detección de **material del cromosoma Y** mediante cariotipo/FISH o estudio molecular para genes de la región GBY (*TSPY*, *SRY* y *DYZ3*, entre otros)
4. Individualizar, en los casos en los que el **género sentido** no se corresponde con el **sexo gonadal** o en los que **gónada carece de función endocrina**
GB: gonadoblastoma; GCNIS: neoplasia *in situ* de células germinales; TCG: tumor gonadal de células germinales.

Tabla 2. Tipos de desarrollos sexuales diferentes (DSD), riesgo de tumor de células germinales (TCG) y recomendación de gonadectomía (modificado de Guerrero-Fernández et al, 2022).

DSD	Riesgo de TCG	Recomendación de gonadectomía
45,X0/46,XY Disgenesia gonadal mixta	Intermedio-alto (15-35%)	Recomendada Podría valorar diferirse según el grado de virilización, la identidad de género y el deseo genésico (si existe potencial de fertilidad)
46,XY/46,XX Quimera ovotesticular: cintilla-testículo u ovotestes)	Bajo o muy bajo (2,6-3%)	En la pubertad, si fuera posible solo cirugía de la gónada discordante con el género asignado
45,X0/46,XX Síndrome de Turner	- Sin material Y: casi nulo (0-1%) - Con material Y: intermedio (12-40%)	- Sin material Y: no se indica - Con material Y: se recomienda gonadectomía bilateral al inicio de la pubertad. Otra posibilidad es la toma de biopsia (estudio histopatológico e inmunohistoquímico) para indicar la cirugía
47,XXY Síndrome de Klinefelter	Nulo (solo riesgo extragonadal, muy raro)	No indicada
47,XYY	Nulo	No indicada
46,XX Hipervirilización de origen suprarrenal (por ejemplo, hiperplasia suprarrenal congénita)	Nulo o casi nulo	No indicada Se han descritos casos aislados de TCG en otras formas más raras de hiperplasia suprarrenal congénita por mutaciones en *CYP17A1* y *HSD17B3*
46,XX Hipervirilización de origen gonadal (DSD 46,XX ovotesticular/testicular)	Si *TSPY* (+/– *SRY*) ausente: bajo o muy bajo (2,6-3%) Si *TSPY* (+/– *SRY*) presente: intermedio	Indicado realizar biopsia gonadal (diagnóstico), cariotipo gonadal y estudio del cromosoma Y Se recomienda gonadectomía en la pubertad. Si hay *TSPY* +/– *SRY*, vigilancia estrecha hasta la gonadectomía
46,XY Disgenesia testicular (completa o parcial) **46,XY Ovotesticular** **46,XY Ovárico**	Intermedio-alto (el 12-60% según la alteración genética) Bajo (2,6-3%) No descrito. Bajo	Requiere biopsia para el diagnóstico y estratificar el riesgo. La decisión de gonadectomía es individualizada (presencia de TSPY, posición y estado madurativo de la gónada). Propuesta: - Si se asigna el género femenino o el fenotipo es femenino: gonadectomía bilateral precoz o en pubertad. Si la gónada es indiferenciada, se recomienda la gonadectomía en el momento del diagnóstico - Si existe virilización genital y el género asignado es masculino o dudas sobre el género: decisión de gonadectomía según las biopsias prepuberal y pospuberales con estudio inmunohistoquímico y estudio molecular (por ejemplo, mutaciones del gen *WT1*: gonadectomía bilateral precoz, gen *SRY* con DGC/DGP: gonadectomía bilateral precoz…)

DSD	Riesgo de TCG	Recomendación de gonadectomía
46,XY Síndrome de insensibilidad completa a andrógenos (CAIS)	Muy bajo (riesgo principal: tumores de estroma gonadal y leiomiomas/ hamartomas de músculo liso)	Tendencia a evitar una gonadectomía precoz Puede diferirse hasta después de la pubertad para permitir un desarrollo espontáneo
46,XY Formas parciales del síndrome de insensibilidad a andrógenos y CAIS con actividad residual del receptor AR	Riesgo intermedio-alto (15-20%). Menor, si la localización es escrotal	Gonadectomía bilateral precoz, prepuberal En varones si existe deseo por diferir la cirugía, indicada la orquidopexia para el seguimiento
46,XY Anomalías de la síntesis de andrógenos	Variable según la entidad	Si se asigna género femenino: recomendada gonadectomía bilateral (para evitar virilización en la pubertad). Si se asigna género masculino: - Déficit de 17-cetorreductasa: riesgo intermedio (17-28%), se recomienda gonadectomía bilateral pospuberal - Déficit de 5-α-reductasa y aplasia/hipoplasia de células de Leydig: riesgo posiblemente bajo, se sugiere preservar las gónadas con seguimiento
46,XY Síndrome de persistencia de los conductos müllerianos	Bajo o muy bajo	No indicada

abdominales. Además, se recomienda la monitorización anual de alfa-fetoproteína, beta gonadotropina coriónica humana y lactato deshidrogenasa como marcadores tumorales a partir de la pubertad, mientras que la detección de micro-ARN plasmáticos permanece en fase experimental[2,10].

Cirugía profiláctica en pacientes pediátricos con carcinoma medular de tiroides

La tiroidectomía profiláctica constituye el tratamiento de elección en pacientes con carcinoma medular de tiroides hereditario asociado a mutaciones en el gen *RET*, en el contexto de los síndromes MEN2A y MEN2B. Estos casos cumplen los criterios clásicos de cirugía profiláctica: alta penetrancia de la mutación, confirmación diagnóstica mediante estudio genético, existencia de un órgano diana reemplazable con terapia sustitutiva y bajo riesgo quirúrgico cuando la intervención es realizada por equipos expertos. El carcinoma medular de tiroides hereditario presenta una evolución clínica variable, que puede progresar desde la hiperplasia de células C hasta enfermedad metastásica, curso determinado en gran medida por el tipo específico de mutación en *RET*[1,11].

La tiroidectomía profiláctica, como estrategia preventiva, se basa en la resección temprana de la glándula tiroides en niños portadores de

mutaciones en *RET*, generalmente asintomáticos y con la enfermedad aún confinada a la tiroides. Dicha cirugía realizada en el momento oportuno reduce de manera significativa la morbimortalidad asociada al carcinoma medular de tiroides, y la edad de intervención es dependiente del codón mutado y de los niveles de calcitonina basal o estimulada[12]. Para orientar esta decisión, la ATA ha establecido una clasificación del riesgo relativo de carcinoma medular de tiroides en función de la mutación específica en *RET*[1].

No obstante, en la población pediátrica, la cirugía temprana conlleva un mayor riesgo de complicaciones, mientras que su retraso puede afectar a las posibilidades de curación. En este contexto, el tratamiento debe individualizarse cuidadosamente, equilibrando el riesgo quirúrgico con el pronóstico oncológico, e incluir un seguimiento estrecho y prolongado a lo largo de la infancia y la adolescencia[13].

La tiroidectomía profiláctica en niños con neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A se indica de acuerdo con el tipo de mutación en el gen *RET*

Los pacientes en categoría ATA-H, que corresponde con los cambios amionoacídicos p.C634, suelen desarrollar carcinoma medular de tiroides en los primeros años de vida, por lo que se recomienda iniciar controles clínicos, ecográficos y bioquímicos (medición de calcitonina cada 6-12 meses) desde los 3 años y considerar la tiroidectomía antes de los 5 años si se detecta elevación de los niveles de calcitonina. La disección cervical central debe realizarse ante la sospecha de afectación ganglionar o con niveles de calcitonina por encima de 40 pg/mL.

En la categoría ATA-MOD, la progresión es más variable, con inicio más tardío y heterogeneidad clínica incluso entre familias con la misma mutación, por lo que el seguimiento debe comenzar a los 5 años con exploración física, ecografía cervical y medición de calcitonina cada 6-12 meses. Requieren tiroidectomía total si se detecta elevación de los niveles de calcitonina, habitualmente en la infancia o la edad adulta joven. La disección cervical central debe realizarse ante la sospecha de afectación ganglionar o con niveles de calcitonina por encima de 40 pg/mL. En los casos en que existan dudas acerca de la adherencia futura al seguimiento clínico (años o incluso décadas), o si los padres deciden no participar en dicho programa de vigilancia, se puede considerar la realización de una tiroidectomía total de forma temprana, aproximadamente entre los 5 y los 10.

La tiroidectomía profiláctica en niños con neoplasia endocrina múltiple tipo 2B se indica también en función del tipo de mutación en el gen *RET*

En pacientes con MEN2B y con mutación en *RET* (M918T) (categoría ATA-HST), el carcinoma medular de tiroides presenta un comportamiento altamente agresivo y muy precoz, lo que hace recomendable la tiroidectomía total antes del año de vida, incluso en los primeros meses de vida, debido a la alta tasa de carcinoma medular de tiroides microscópico con metástasis linfáticas en los primeros meses. Existen factores que complican la cirugía en lactantes, como el hecho de que los niveles séricos de calcitonina son extremadamente elevados durante los primeros meses de vida y tienen un valor limitado para determinar el momento de la tiroidectomía. Más importante aún, las glándulas paratiroides pueden ser muy difíciles de identificar intraoperatoriamente, lo que genera un alto riesgo de hipoparatiroidismo. En ausencia de ganglios linfáticos sospechosos, la decisión de realizar una disección central del cuello debe basarse en si las glándulas paratiroides pueden identificarse y preservarse *in situ* o autotrasplantarse.

Los pacientes con fenotipo MEN2B y mutación específica en el gen *RET* (A883F) se incluyen en la categoría ATA-H; el resto, en la categoría ATA-MOD[1] (Tabla 3).

De forma global, la tiroidectomía en la edad pediátrica presenta una incidencia más elevada de efectos adversos en comparación con la población adulta, y los más relevantes son la lesión del nervio laríngeo recurrente y el hipoparatiroidismo transitorio o permanente. En este contexto, se recomienda que el tratamiento quirúrgico de los pacientes pediátricos con MEN2A o MEN2B lo realicen cirujanos con amplia experiencia en centros de referencia, dentro de un abordaje multidisciplinar[1,14].

Conclusiones

La cirugía profiláctica en la infancia constituye una herramienta de prevención oncológica con indicaciones muy específicas. En los trastornos del desarrollo sexual, su aplicación es limitada y debe individualizarse, dado que el riesgo de malignización es variable y, en muchos casos, aún incierto. En estos pacientes, la decisión quirúrgica debe ponderar el beneficio oncológico frente al impacto en la fertilidad, la función endocrina y la calidad de vida, y es fundamental la vigilancia clínica estrecha cuando se opta por la preservación gonadal.

En contraste, en los casos de MEN2, la tiroidectomía profiláctica es un procedimiento bien establecido y respaldado por la evidencia, al representar la única estrategia efectiva para evitar el desarrollo del carcinoma medular de tiroides. La edad y el momento óptimo de la cirugía dependen de la mutación específica del protooncogén *RET* y de los niveles séricos de calcitonina, lo que subraya la relevancia de la estratificación genética y bioquímica en la toma de decisiones.

En ambos contextos, la indicación de cirugía profiláctica debe abordarse en un marco multidisciplinario, que integre endocrinología pediátrica, genética clínica, oncología y cirugía especializada, siempre en estrecha colaboración con las familias. El objetivo último

Tabla 3. Manejo del CMT-MEN2 según grupos de riesgo. Modificado de Wells et al (ATA, 2015).

MEN2B (ATA-HST)	**MEN2A (ATA-H)**	**MEN2A (ATA-MOD)**
Tiroidectomía profiláctica		
Tiroidectomía total el primer año de vida (primeros meses) Disección cervical en caso de sospecha de afectación ganglionar En ausencia de sospecha: disección central según la identificación de la paratiroides	Tiroidectomía total antes de los 5 años de vida o antes según los niveles de calcitonina	Tiroidectomía total si se elevan los niveles de calcitonina Antes si hay decisión paterna
Seguimiento		
EF, eco cervical y niveles séricos de calcitonina y antígeno carcinoembrionario cada 6 meses durante un año, luego anual Cribado de feocromocitoma desde los 11 años	Mismo seguimiento que la MEN2B	Seguimiento cada 6 meses durante 1 año, luego anual si los niveles calcitonina indetectables o normales Cribado de feocromocitoma desde los 16 años

ATA-H: alto riesgo en la categoría de la American Thyroid Association; ATA-HST: muy alto riesgo en la categoría de la American Thyroid Association; ATA-MOD: riesgo moderado en la categoría de la American Thyroid Association; EF: exploración física; MEN: neoplasia endocrina múltiple.

es garantizar un equilibrio entre la seguridad oncológica y la preservación de la calidad de vida a largo plazo.

Bibliografía

1. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 2015; 25: 567-610.

2. Guerrero-Fernández J, González-Peramato P, Rodríguez Estévez A, Alcázar Villar MJ, Audí Parera L, Azcona San Julián MC, et al. Guía de consenso sobre la gonadectomía profiláctica en el desarrollo sexual diferente. Endocrinol Diabetes Nutr. 2022 Oct;69(8):629-645.

3. Slowikowska-Hilczer J, Szarras-Czapnik M, Duranteau L, Rapp M, Walczak-Jedrzejowska R, Marchlewska K, et al. Risk of gonadal neoplasia in patients with disorders/differences of sex development. Cancer Epidemiol 2020; 69: 101800.

4. Cools M, Wolffenbuttel KP, Drop SLS, Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. Gonadal development and tumor formation at the crossroads of male and female sex determination. Sex Dev 2011; 5: 167-80.

5. Van der Zwan YG, Biermann K, Wolffenbuttel KP, Cools M, Looijenga LHJ. Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: towards a clinical decision model. Eur Urol 2015; 67: 692-701.

6. Pyle LC, Nathanson KL. A practical guide for evaluating gonadal germ cell tumor predisposition in differences of sex development. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2017; 175: 304-14.

7. Lucas-Herald AK, Bryce J, Kyriakou A, Ljubicic ML, Arlt W, Audí L, et al. Gonadectomy in conditions affecting sex development. A Registry-Based Cohort Study. Eur J Endocrinol 2021; 184: 791-801.

8. Wolffenbuttel KP, Hersmus R, Stoop H, Biermann K, Hoebeke P, Cools M, et al. Gonadal dysgenesis in disorders of sex development: Diagnosis and surgical management. J Pediatr Urol 2016; 12: 411-6.

9. Spoor JA, Oosterhuis JW, Hersmus R, Biermann K, Wolffenbuttel KP, Cools M, et al. Histological assessment of gonads in DSD: relevance for clinical management. Sex Dev 2018; 12: 106-22.

10. Cools M, Looijenga LHJ, Wolffenbuttel KP, T'Sjoen G. Managing the risk of germ cell tumourigenesis in disorders of sex development patients. understanding differences and disorders of sex development (DSD). Endocr Dev 2014; 27: 185-96.

11. Graves CE, Gosnell JE. Medullary thyroid carcinoma in children. Semin Pediatr Surg 2020; 29: 150921.

12. Eckelt F, Pfaeffle R, Kiess W, Kratzsch J. Calcitonin and complementary biomarkers in the diagnosis of hereditary medullary thyroid carcinoma in children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 2021; 34: 1491-504.

13. Kiriakopoulos A, Dimopoulou A, Nastos C, Dimopoulou D, Dimopoulou K, Menenakos E, et al. Medullary thyroid carcinoma in children: current state of the art and future perspectives. J Pediatr Endocrinol Metab 2021; 35: 1.

14. Kundel A, Thompson GB, Richards ML, Qiu LX, Cai Y, Schwenk FW, et al. Pediatric endocrine surgery: a 20-year experience at the mayo clinic. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 399-406.

Cirugía profiláctica y terapéutica en patología endocrinológica pediátrica hereditaria

Gabriela Guillén Burrieza

Jefa de Sección. Unidad de Cirugía Oncológica, Neonatal y Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitari Vall d´Hebron. Barcelona

Introducción

Los tumores endocrinos pediátricos se consideran tumores raros por su baja incidencia, anualmente inferior a 2 casos por cada 1.000.000[1]. Tienen en común el papel preeminente de la cirugía en su tratamiento, dado que la mayoría son escasamente quimiosensibles (con la excepción de los tumores malignos germinales gonadales) o radiosensibles, y que por lo general aún no existen terapias dirigidas curativas, aunque sí paliativas.

En las últimas décadas, la incorporación a la cirugía pediátrica de numerosos avances técnicos y tecnológicos quirúrgicos ha permitido realizar intervenciones más seguras y menos invasivas, un aspecto especialmente relevante cuando hablamos de procedimientos profilácticos. Las técnicas mínimamente invasivas (laparoscópicas, retroperitoneoscópicas, etc.), la estandarización del uso de la neuromonitorización intraoperatoria en la cirugía tiroidea y paratiroidea, la incorporación de la navegación intraoperatoria con fluorescencia (por ejemplo, para preservar las glándulas paratiroides) o el uso de la radiología intervencionista para embolizar prequirúrgicamente los tumores muy vascularizados (como los paragangliomas) han constituido una revolución en la atención quirúrgica de los pacientes pediátricos por su capacidad de reducir la morbilidad asociada.

Se estima que el 5-10% de los cánceres pediátricos se producen en el contexto de síndromes genéticos predisponentes[2]. Entre los tumores endocrinos tiroideos, suprarrenales y de las glándulas paratiroides, se estima que un 5-30% de los pacientes presenta mutaciones germinales hereditarias[3]. Algunos de los síndromes más frecuentemente relacionados con tumores endocrinos en la edad pediátrica son los siguientes: síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de paraganglioma/feocromocitoma hereditario, síndrome de Von Hippel-Lindau, síndrome DICER1, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, síndromes de hamartoma múltiple asociados a mutaciones en PTEN (Cowden y Bannayan-Riley-Ruvalcaba), complejo de Carney o síndrome de poliposis adenomatosa familiar. A este listado es preciso agregar algunos de los trastornos de la diferenciación sexual, por su predispo-

sición a desarrollar los tumores gonadales germinales malignos.

En este artículo se revisan las indicaciones actualmente establecidas para cirugía profiláctica en tumores endocrinos pediátricos, con especial hincapié en las particularidades que supone llevar a cabo estos procedimientos en niños en desarrollo. Por otro lado, se incluye una breve visión general del tratamiento quirúrgico de los tumores endocrinos más frecuentes en niños.

Cirugía profiláctica o 'de reducción de riesgo' (*risk-reduction surgery*) en tumores endocrinos pediátricos

La cirugía profiláctica, también denominada de 'reducción de riesgo', es un campo en expansión y desarrollo, tanto en pacientes adultos como pediátricos[2]. El conocimiento de las bases genéticas y moleculares de los tumores, así como su historia natural, ha permitido identificar algunas condiciones genéticas y malformativas en las cuales el tratamiento quirúrgico preventivo logra evitar o disminuir muy significativamente la posibilidad de desarrollar un tumor maligno. A medida que estas bases biológicas se conocen con más detalle, podemos llegar no solo a determinar el tipo de cirugía necesaria, sino también el momento idóneo en la vida del paciente y el grado de radicalidad preciso, limitando así la morbilidad asociada. A la hora de identificar un síndrome de cáncer hereditario para el cual esté la justificada la realización de una cirugía profiláctica, se describen una serie de condiciones que, idealmente, deberían cumplirse en su totalidad[4]: que la mutación causante tenga una penetrancia completa o casi completa, que exista un test muy fiable que detecte la mutación, que el órgano que se va a extirpar no sea vital o su función pueda suplirse con un tratamiento sustitutivo, que la cirugía implique una mínima morbilidad y casi nula mortalidad, y que exista un test que determine la efectividad de la cirugía. El ejemplo paradigmático y mejor establecido es el del carcinoma medular de tiroides hereditario. La clasificación del riesgo de las diferentes mutaciones del protooncogén *RET (RE-arranged during Transfection),* cuyo papel etiológico en la enfermedad se descubrió en 1993[5], ha permitido determinar en las últimas décadas el rango de edad idóneo en el que realizar la tiroidectomía profiláctica[4]. La indicación quirúrgica en otras patologías carece aún de un consenso universal, pero merece tenerse en consideración.

Aspectos éticos

Antes de centrarnos en cuestiones más técnicas, es necesario hacer una breve reflexión sobre los aspectos éticos necesariamente vinculados a este tipo de procedimientos quirúrgicos, que a menudo conllevan la extirpación de un órgano en ese momento sano, con los consecuentes riesgos y posibles secuelas. Cuando hablamos del paciente pediátrico, estos factores éticos cobran una particular relevancia, porque la decisión de realizar o no el tratamiento quirúrgico está en manos de sus progenitores o tutores legales, porque las posibles secuelas pueden afectar al propio desarrollo del niño y porque sus efectos definitivos van a afectar a muy largo plazo al paciente, dada su gran esperanza de vida.

Otro factor ético habitual es la posible negativa a someterse a un cribado genético cuando se trata de casos índice, lo que supone un enorme riesgo para todos sus posibles descendientes. Tampoco es infrecuente que haya progenitores que, sabiendo que sus hijos son portadores de la mutación, decidan no someterlos a la cirugía profiláctica[6]; en estos supuestos, el papel de los profesionales sanitarios es clave y debe siempre anteponer el bienestar del menor, incidiendo en aportar una información minuciosa de las posibles consecuencias.

Respecto a los efectos a largo plazo, existe evidencia científica del impacto positivo sobre la calidad de vida de la cirugía de reducción de riesgo en síndromes de cáncer hereditario, principalmente en estudios de pacientes adultos, gracias a la reducción de la ansiedad que conlleva[7]. Sin embargo, en el contexto específico de los pacientes con desarrollo sexual diferente o los trastornos de la diferenciación sexual, las implicaciones pueden afectar a amplias facetas, desde la capacidad reproductiva hasta los caracteres sexuales secundarios, pasando incluso por una calidad de vida inferior, por lo que la decisión debe estar ampliamente justificada basándose en la evidencia científica disponible (limitada, debido a la tendencia histórica a realizar gonadectomías sistemáticas) y a los deseos del paciente[8,9].

Indicaciones más frecuentes

La incidencia real de los tumores endocrinos hereditarios es desconocida, dado que se considera que en muchos casos estos síndromes no llegan a diagnosticarse[10]. En pacientes correctamente diagnosticados con algunos de estos síndromes, las consecuencias de la enfermedad natural dejada a su evolución o la balanza riesgo/beneficio de preservar un órgano justifican la realización de cirugías preventivas.

Esta filosofía, según la cual los riesgos asociados al procedimiento quirúrgico o a la extirpación de un órgano sano se consideran preferibles a la alternativa del seguimiento clínico, se extiende más allá del ámbito de los tumores endocrinos pediátricos; un ejemplo muy relevante y que suscita controversia es la mastectomía bilateral y la ooforectomía en pacientes con mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*.

- *Carcinoma medular de tiroides hereditario: síndromes de neoplasia endocrina múltiple 2A y 2B, y de carcinoma medular de tiroides familiar.* Se trata de la indicación con una evidencia más robusta, dado que prácticamente el 100% de los pacientes desarrollará un carcinoma medular de tiroides a lo largo de su vida. El carcinoma medular de tiroides supone un 17% de los cánceres tiroideos pediátricos y es la principal causa de muerte en pacientes con síndromes de neoplasia endocrina múltiple y carcinoma medular de tiroides familiar [11]. Es, por tanto, esencial transmitir a la familia el hecho de que, hoy por hoy, la tiroidectomía total profiláctica (antes de que el tumor se extienda fuera de la glándula) es el único tratamiento curativo disponible, lo que implica llevar a cabo la cirugía en edades muy precoces, generalmente pediátricas. La clasificación del riesgo de las diferentes mutaciones del protooncogén *RET*, incorporada a las guías de la American Thyroid Association (ATA) y revisadas en el año 2015[4], ha permitido establecer el rango de edad idóneo para cada tipo de mutación, conforme a la evidencia científica disponible (Tabla 1).

En general, la edad idónea se sitúa en torno a los 5 años (ATA de riesgo moderado) o incluso más tardíamente en pacientes de bajo riesgo y que siguen controles estrechos (ATA de bajo riesgo). Sin embargo, las mutaciones de alto riesgo del gen *RET* (ATA de alto riesgo, *C634F/G/R/S/W/Y, A883F*) requieren la realización de la tiroidectomía a edades muy tempranas (menos de 5 años), e incluso antes del año de vida para las mutaciones de muy alto riesgo (ATA de muy alto riesgo, *M918T*). Es nuestra práctica habitual combinar el seguimiento ecográfico con la determinación anual de los marcadores tumorales (calcitonina y antígeno carcinoembrionario) hasta la realización de la tiroidectomía. A pesar de las recomendaciones estándar para el cribado del feocromocitoma, es recomendable realizar al menos una ecografía abdominal previamente a la realización de

Tabla 1. Resumen del tratamiento de pacientes pediátricos con síndrome de neoplasia endocrina múltiple 2 confirmado. Adaptación de *Revised ATA management guidelines for MTC, 2015*.

	Riesgo	**Tiroidectomía**	**Seguimiento inicial**	**Identificación de Recaídas**
Mutación germinal en RET • Exploración física y ECO cervical normales • Ctn y CEA en sangre	MEN2B (ATA-HST)	TT antes del año de vida. Vaciamiento ganglionar del compartimento cervical VI solo si se pueden identificar las paratiroides	Examen físico, ECO cervical, Ctn y CEA cada 6 meses durante un año; después, anualmente Cribado de feocromocitoma a los 11 años	- *Si la Ctn está elevada, pero por debajo de 150 pg/mL*, determinar la Ctn y el CEA cada 3-6 meses para identificar el tiempo de duplicación - *Si la Ctn es ≥ 150 pg/mL*, iniciar pruebas de imagen para detectar metástasis del CMT - *Si se identifican metástasis*, tratar según su localización. Valorar tratamiento sistémico
	MEN2A (ATA-H)	TT a los 5 años o antes, en función de los niveles de Ctn	Igual	
	MEN2A (ATA-MOD)	TT cuando los niveles de Ctn se eleven, o antes si existe deseo familiar	Evaluación cada 6 meses durante 1 año, después anualmente si la Ctn persiste indetectable o normal Cribado de feocromocitoma a los 16 años.	

ATA: American Thyroid Association; CEA: antígeno carcinoembrionario; CMT: carcinoma medular de tiroides; Compartimento VI: compartimento linfático central del cuello; Ctn: calcitonina; ECO: ecografía; H: alto riesgo; HST: muy alto riesgo; MEN: neoplasia endocrina múltiple; MOD: riesgo moderado; TT: tiroidectomía total.

la tiroidectomía en pacientes con neoplasia endocrina múltiple 2A, por sus implicaciones en el tratamiento anestésico y perioperatorio, dado que se han descrito casos de inicio más precoz[12]. Esta precaución es particularmente relevante en pacientes con diagnóstico en edad preadolescente y adolescente, y, de detectarse, el feocromocitoma debe ser intervenido antes de realizar la tiroidectomía[4].

La tiroidectomía en edades tan tempranas supone un reto por su escasa frecuencia, por la pequeña y delicada anatomía del cuello pediátrico, por la dificultad en identificar estructuras críticas (paratiroides y nervios laríngeos recurrentes) y por el tratamiento perioperatorio (desde el control de la calcemia hasta el tratamiento urgente de la vía aérea por personal experto) (Fig. 1).

Estas características se traducen en una mayor tasa de complicaciones que en las tiroidectomías del adulto (especialmente en forma de lesiones de los nervios laríngeos recurrentes y de hipoparatiroidismo transitorio y permanente)[13,14]. Debe considerarse, además, la gran esperanza de vida de los pacientes pediátricos, concediendo un enorme peso a las secuelas a largo plazo sobre la calidad de vida de los pacientes.

Es por estas razones por las que, idealmente, la tiroidectomía pediátrica (y especialmente la profiláctica) debería centralizarse en unos pocos hospitales expertos, con equipos multidisciplinares pediátricos[15]. Actualmente, es

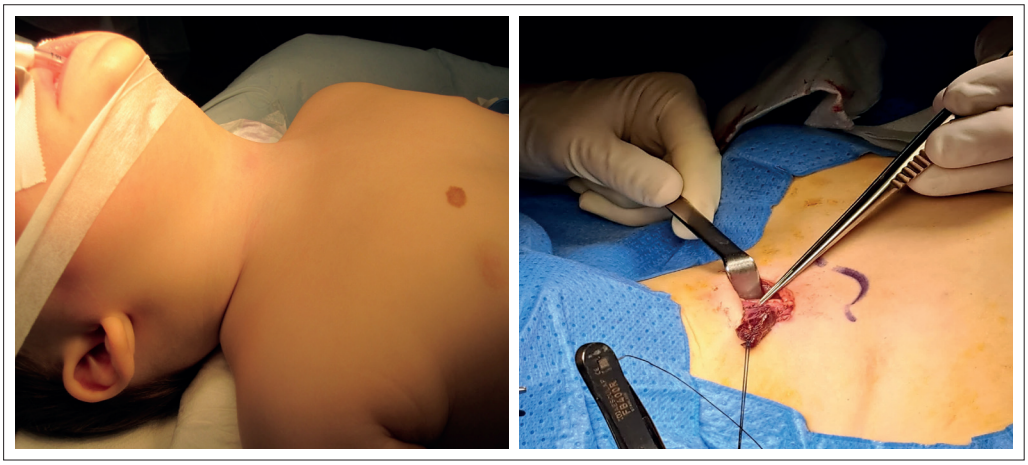


Figura 1. Paciente de 2 años, afecto de neoplasia endocrina múltiple 2A, con mutación de alto riesgo, preparado para la realización de una tiroidectomía profiláctica. Imagen intraoperatoria en la que se aprecia el pequeño tamaño de la glándula (marcada con un punto de seda) en relación con el instrumental y las manos del equipo quirúrgico.

posible neuromonitorizar intraoperatoriamente los nervios laríngeos recurrentes incluso en los pacientes de menor edad, y es una práctica altamente recomendable[16]. Los sistemas de imagen para la detección de fluorescencia intraoperatoria permiten, por un lado, detectar la autofluorescencia de las glándulas paratiroides y, por otro lado, identificar su vascularización y grado de preservación. Su implementación es cada vez más frecuente en pacientes adultos, pero incipiente en pacientes infantiles; de estandarizarse su uso y confirmar su utilidad, podrían convertirse en una herramienta de enorme valor para evitar el hipoparatiroidismo en niños[17].

- *Trastornos de la diferenciación sexual:* hasta hace escasas décadas, la realización de gonadectomías profilácticas era la práctica habitual en pacientes con trastornos de la diferenciación sexual, justificada, por un lado, como prevención de una posible malignización y, por otro, para asignar precozmente un género al paciente. Sin embargo, los avances en el conocimiento de los trastornos de la diferenciación sexual, junto con la imprescindible incorporación de los deseos y el punto de vista del paciente, han conducido a un cambio radical en esta práctica. Actualmente, la decisión de realizar gonadectomías en los pacientes con trastornos de la diferenciación sexual ha de tomar en consideración la combinación teórica del riesgo oncológico para ese trastorno concreto y la asignación de género definitiva, y debe apoyarse en marcadores histológicos –identificación de lesiones precursoras, principalmente el gonadoblastoma y los llamados GN-CIS *(germ cell neoplasia in situ)*–, inmunohistoquímicos y moleculares, todo ello en el contexto de los factores clínicos (edad del paciente y ubicación de la gónada). Este conjunto de datos permite estimar en algunos casos el riesgo de malignización[8] y decidir en función de los intereses del paciente (en cuestión de género, terapia hormonal sustitutiva o deseo reproductivo). En algunos supuestos, la creación de protocolos que incorporen seguimiento clínico, ecográ-

fico y de marcadores tumorales permite posponer o incluso evitar la extirpación gonadal[18]. Por otro lado, es necesario tener en cuenta que las pruebas de detección precoz, incluso las técnicas de imagen avanzadas, como la resonancia magnética, pueden resultar ineficaces para identificar la malignización de la gónada[19]. Este riesgo de malignización, principalmente hacia tumores germinales invasivos –seminomas/disgerminomas y no seminomas (carcinoma embrionario, tumor del seno endodérmico, coriocarcinoma)–[20], es muy bajo (menor al 5%) en pacientes con defectos en la actividad o síntesis de andrógenos (síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos y déficit de 5 α-reductasa)[9], y es mayor en los trastornos de la diferenciación sexual con cromosoma Y, en el síndrome de Turner con mosaicismos y en otras combinaciones en las que existe presencia de material del cromosoma Y (principalmente genes de la región GBY, incluyendo el gen *TSPY*)[10]. El riesgo es máximo en el síndrome de Frasier (60%), en el síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos con teste criptorquídico (50%) y en el síndrome de Denys-Drash Y+ (40%)[9]. Esta complejidad en la toma de decisiones es lo que ocasiona que no exista un consenso internacional similar al del carcinoma medular de tiroides hereditario[2].

Tras analizar la evidencia disponible, la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica propuso en el año 2023 sus propias guías de consenso para el tratamiento de los diferentes tipos de trastornos de la diferenciación sexual[8], que se ha convertido en el documento de referencia para la mayoría de los centros españoles. La tabla 2 resume estas recomendaciones, centrándose únicamente

Tabla 2. DSD con posible indicación de gonadectomía. Adaptación resumida de la tabla propuesta por Guerrero-Fernández et al. (*Consensus guide on prophylactic gonadectomy in different sex development, Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, 2023*).

Grupo	Afección	Riesgo de tumor germinal maligno	Indicación de biopsia gonadal	Indicación de gonadectomía
DSD con alteraciones del cariotipo	45,X0/46,XY	Intermedio-alto (15-35%)	Sí, prepuberal (identificación de lesiones precursoras) y pospuberal si la gonadectomía aún no se ha realizado	Recomendada, pero adaptada en el tiempo a otros condicionantes (grado de virilización, identidad de género y deseos reproductivos)
	46,XY/46,XX (quimerismo: testículos en cintilla u ovotestes)	Bajo o muy bajo (inferior al 3%)		Recomendada en la pubertad solo si hay discordancia con el género asignado
	45,X0/46,XX (síndrome de Turner) *CON* material del *cromosoma Y* en la sangre y/o en la gónada	Intermedio (12-40%)	Valorarla ante la negatividad de material Y en la sangre (riesgo, 6-11%) Es valorable una pregonadectomía	Gonadectomía bilateral al comienzo de la pubertad

Grupo	Afección	Riesgo de tumor germinal maligno	Indicación de biopsia gonadal	Indicación de gonadectomía
DSD XX con hipervirilización	Hipervirilización de origen gonadal (DSD 46,XX ovotesticular y 46,XX testicular)	En presencia de *TSPY*, se estima riesgo intermedio	Sí, para el diagnóstico, cariotipo gonadal y detección de material del cromosoma Y (*TSPY* y *SRY*)	Gonadectomía de la gónada discordante con el género en la pubertad Seguimiento estricto con marcadores tumorales y ecografía para valorar una gonadectomía bilateral
DSD XY	Disgenesia testicular completa o parcial	Intermedio (12-60%), dependiendo de las anomalías moleculares	Sí, prepuberal, necesaria para el diagnóstico y la determinación del riesgo de malignización Valorar una segunda pospuberal	Personalizar en función de factores de riesgo (histológicos, moleculares, localización gonadal y grado de maduración), así como del género y fenotipo asignado
	Anomalías en la síntesis de andrógenos	Mal definido y variable; en general, bajo	Sí, en caso de conservar las gónadas	Personalizar basándose en el diagnóstico molecular y género asignado: - Gonadectomía bilateral si se asigna género femenino - En el género masculino, se recomienda una gonadectomía bilateral pospuberal en el déficit de 17-cetorreductasa
	Síndrome de insensibilidad a los andrógenos	CAIS sin actividad residual: bajo, pero varía entre los estudios (¿acumulativo con la edad?)	Sí, en caso de conservar las gónadas	Gonadectomía al final de la pubertad Valorar la opción de seguimiento estrecho
		PAIS y CAIS con actividad residual: intermedio-alto (15-20%), aunque es menor en testes escrotales	Sí, en caso de varones que quieran retrasar la gonadectomía. Se recomienda en ese caso la orquidopexia	Gonadectomía bilateral precoz, particularmente en mujeres

CAIS: síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos; DSD: trastornos de la diferenciación sexual; PAIS: síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos.

en los trastornos de la diferenciación sexual en los cuales se contempla la indicación de gonadectomía, ya sea bilateral, unilateral o de parte del tejido (como, por ejemplo, en los ovotestes con diferenciación macroscópica entre la parte ovárica y la testicular). Esta gonadectomía estará precedida en la mayoría de los casos de una biopsia gonadal prepuberal y, a veces, también pospuberal, especialmente en gónadas intraabdominales. Desde el punto de vista quirúrgico, debe optarse siempre que sea posible por una técnica mínimamente invasiva. En general, la toma de biopsias no tiene mayor complejidad, pero en pacientes en los que exista evidencia de una lesión maligna (principalmente por elevación de los marcadores tumorales y prueba de imagen compatible) será preferible optar por una gonadectomía total, evitando la realización de biopsias que puedan romper la cápsula tumoral y sobreestadiar al paciente. Este hecho es particularmente relevante en la actualidad como herramienta de reducción de secuelas a largo plazo, ya que los tumores germinales pediátricos en estadio I (confinados a la gónada) y completamente resecados no precisan tratamiento quimioterápico[21].

Debemos, además, tener en cuenta las limitaciones de la biopsia; esta puede no ser representativa de la zona patológica, dada la heterogeneidad de estas gónadas, y pueden existir errores en la muestra y su procesado[9].

Pese a estas recomendaciones generales, el apoyo en la decisión por parte de equipos multidisciplinares continúa siendo esencial y debe individualizarse en cada caso. La práctica de gonadectomías sistemáticas en el pasado ha impedido conocer la historia natural de estas enfermedades, con lo que el riesgo real es desconocido en la mayoría de los casos. Los propios hallazgos quirúrgicos son a menudo sutiles e impiden, por ejemplo, hacer un diagnóstico de malignidad a simple vista (es imprescindible la obtención de biopsias para determinar la naturaleza histológica de la gónada y la presencia de lesiones premalignas o malignas) o haciendo imposible la diferenciación de tejido ovárico del tejido testicular en los ovotestes (Fig. 2).

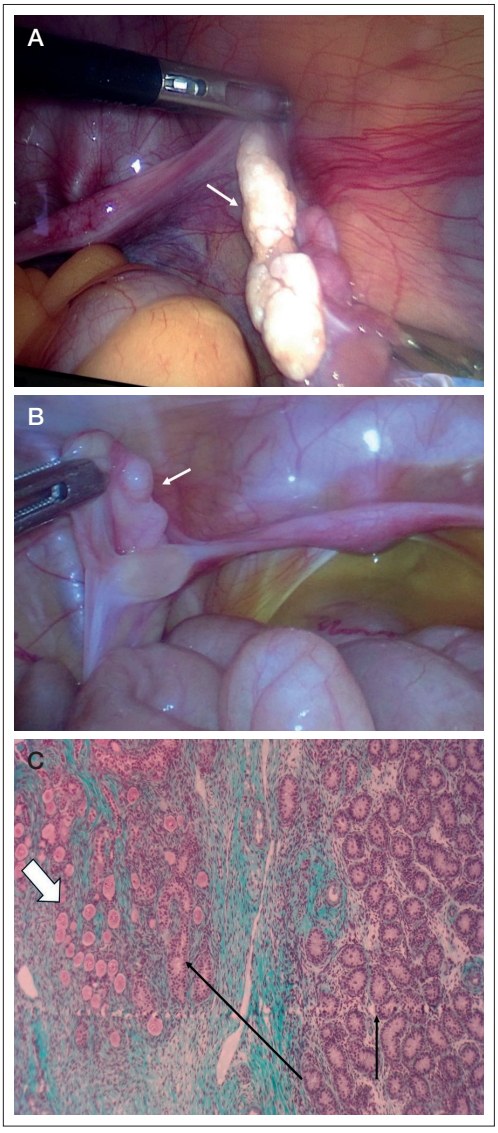


Figura 2. Imágenes intraoperatorias (laparoscopia) (A y B): **A.** Ovario en cintilla, **B.** Ovario disgenésico con gonadoblastoma. Imagen histológica (C): **C.** Ovoteste, tejido ovárico (ovocitos, flecha blanca gruesa) entremezclados con túbulos seminíferos (flechas negras).

Tratamiento quirúrgico de los tumores endocrinos pediátricos

Para concluir, haremos una breve mención a los aspectos quirúrgicos del tratamiento de los tumores endocrinos. En la mayoría de los tumores endocrinos, la cirugía desempeña un papel esencial como tratamiento curativo (a menudo es el único disponible).

Dado que los tumores endocrinos pediátricos se presentan con frecuencia en el contexto de síndromes hereditarios, en muchos casos (como, por ejemplo, en el caso de los feocromocitomas) es particularmente relevante disponer de un estudio genético antes de la cirugía para determinar el tipo de abordaje, seguimiento y necesidad de preservación del órgano afecto, dado que los casos hereditarios son más frecuentemente multifocales y tienen mayores tasas de recidiva[3,22]. Seguidamente, se señalan algunos de los elementos más relevantes del tratamiento quirúrgico de los tumores más comunes, desde el tratamiento preoperatorio hasta las novedades técnicas.

- *Carcinoma diferenciado y medular de tiroides, cirugía de las paratiroides:* como hemos comentado, la cirugía de tiroides en el paciente pediátrico se asocia con mayores tasas de complicación que en el paciente adulto. Es recomendable incorporar el uso de tecnologías que permitan reducir estas complicaciones, como la neuromonitorización y la detección intraoperatoria de las paratiroides (mediante fluorescencia, en el caso de la cirugía tiroidea, o mediante métodos de marcaje perioperatorio, en el caso del abordaje mínimamente invasivo de los adenomas de paratiroides)[23]. Sin embargo, el elemento más relevante para alcanzar unos resultados óptimos continúa siendo la experiencia del equipo quirúrgico y multidisciplinar, y, en el caso de los tumores malignos tiroideos, la correcta indicación de la extensión de la cirugía y del grado de vaciamiento cervical ajustado al riesgo y afectación ganglionar confirmada por imagen y punción-aspiración con aguja fina en cada caso concreto.

- *Carcinoma adrenocortical:* está frecuentemente asociado al síndrome de Li-Fraumeni. El factor clave en el tratamiento quirúrgico del carcinoma adrenocortical no metastásico es la resección completa sin rotura tumoral, lo cual incluye evitar en lo posible la realización de biopsias[24]. El uso de la laparoscopia está, por tanto, desaconsejado, al existir un mayor riesgo de rotura. Se recomienda resecar los ganglios patológicos o biopsiar los ganglios regionales de aspecto normal, sin requerir una linfadenectomía retroperitoneal reglada.

- *Paraganglioma/feocromocitoma:* pueden aparecer en el contexto de varios síndromes, como el de neoplasia endocrina múltiple 2, el de Von Hippel Lindau, la neurofibromatosis de tipo 1 o el de paraganglioma/feocromocitoma familiar. El tratamiento prequirúrgico en los casos con secreción de catecolaminas, estableciendo un adecuado bloqueo α- y β-adrenérgico, y realizando pruebas de función cardíaca (ecocardiografía y electrocardiograma), es un punto clave, así como el tratamiento anestésico, que puede ser enormemente complejo[25]. Se trata de tumores sumamente vascularizados, con gran riesgo de sangrado intraoperatorio (especialmente en el caso de los paragangliomas), por lo que el uso de la embolización prequirúrgica puede ser una herramienta muy útil[26]. El estudio genético es muy relevante ante la posibilidad de presentar lesiones bilaterales. De ser así, se recomienda, en lo posible, realizar cirugías de preservación cortical, aunque a menudo se trata de lesiones de gran tamaño que no permiten preser-

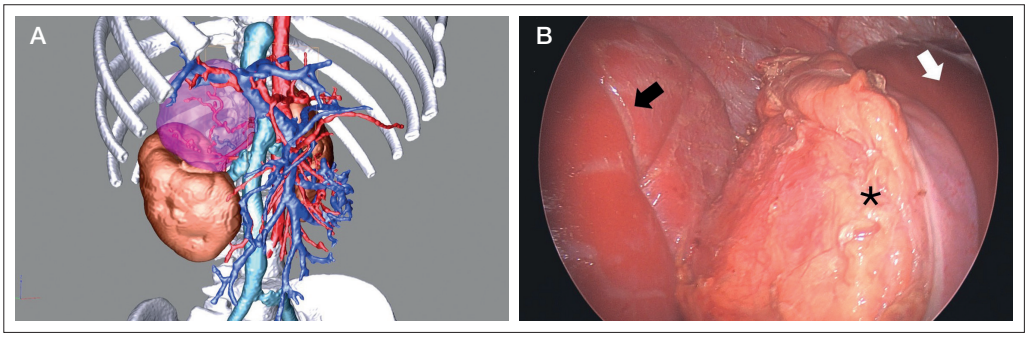


Figura 3. **A.** Reconstrucción en 3D para planificación quirúrgica. Feocromocitoma suprarrenal derecho de grandes dimensiones (en color violeta, 6 × 7 × 8 cm), que condiciona el desplazamiento del riñón derecho hacia abajo y de la vena cava infrahepática hacia la izquierda. El paciente debutó con un cuadro de fallo cardíaco grave (fracción de eyección del ventrículo izquierdo, 23%) en relación con la secreción catecolaminérgica. **B.** Imagen intraoperatoria, laparoscopia. Asterisco, feocromocitoma. Flecha negra, riñón derecho. Flecha blanca, hígado.

var la glándula. Las nuevas tecnologías de planificación preoperatoria, como los modelos 3D virtuales, pueden ayudar a llevar a cabo cirugías complejas en las que las relaciones vasculares pueden ser un reto (Fig. 3).

- *Tumores ováricos y tumores testiculares:* respecto al tratamiento quirúrgico de los tumores malignos gonadales pediátricos, tanto germinales como no germinales, haremos hincapié en la importancia de la resección quirúrgica sin rotura. Por un lado, porque en los tumores germinales puede significar la curación sin requerir tratamiento adyuvante y porque, en determinadas histologías (como los tumores juveniles de células la granulosa), la rotura tumoral puede llegar a hacer el caso incurable. Por eso se desaconseja el uso de la laparoscopia. Es crítico también en las masas ováricas el adecuado estadiaje quirúrgico (citología peritoneal, biopsia de adenopatías sospechosas, inspección de superficies peritoneales, biopsia de implantes y examen de la gónada contralateral). En el caso de las masas testiculares, se optará por un abordaje inguinal, evitando el escrotal.

Conclusiones

Por su baja frecuencia y complejidad de tratamiento, las decisiones quirúrgicas (tanto profilácticas como terapéuticas) en el caso de los tumores endocrinos pediátricos hereditarios deben realizarse en el marco de comités multidisciplinares expertos, que integren la visión endocrinológica, oncológica, genética y quirúrgica. Las facetas éticas, así como el papel central del paciente y su familia en la toma de decisiones, son esenciales en el tratamiento integral del tipo de neoplasias.

Bibliografía

1. Ferrari A, Brecht IB, Gatta G, Schneider DT, Orbach D, Cecchetto G, et al. Defining and listing very rare cancers of paediatric age: consensus of the Joint Action on Rare Cancers in cooperation with the European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors. Eur J Cancer 2019; 110: 120-6.

2. Sandoval JA, Fernandez-Pineda I, Malkan AD. Risk-reduction surgery in pediatric surgical oncology: A perspective. J Pediatr Surg 2016; 51: 675-87.

3. Iacobone M, Citton M, Viel G, Schiavone D, Torresan F. Surgical approaches in hereditary endocrine tumors. Updat Surg 2017; 69: 181-91.

4. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Thyroid 2015; 25: 567-610.

5. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. Nature 1993; 363: 458-60.

6. Rosenthal MS, Diekema D. Pediatric Ethics Guidelines for Hereditary Medullary Thyroid Cancer. Int J Pediatr Endocrinol 2011; 2011: 847603.

7. Altman AM, Hui JYC, Tuttle TM. Quality-of-life implications of risk-reducing cancer surgery. Br J Surg 2018; 105: e121-30.

8. Guerrero-Fernández J, González-Peramato P, Rodríguez Estévez A, Alcázar Villar MJ, Audí Parera L, Azcona San Julián MC, et al. Consensus guide on prophylactic gonadectomy in different sex development. Endocrinol Diabetes Nutr 2022; 69: 629-45.

9. Abacı A, Çatlı G, Berberoğlu M. Gonadal malignancy risk and prophylactic gonadectomy in disorders of sexual development. J Pediatr Endocrinol Metab 2015; 28; 1019-27.

10. Millar S, Bradley L, Donnelly DE, Carson D, Morrison PJ. Familial pediatric endocrine tumors. Oncologist 2011; 16: 1388-96.

11. Nozhat Z, Hedayati M. Medullary thyroid carcinoma: a review on ethical considerations in treatment of children. J Pediatr Endocrinol Metab 2016; 29: 633-9.

12. Rowland KJ, Chernock RD, Moley JF. Pheochromocytoma in an 8-year-old patient with multiple endocrine neoplasia type 2A: implications for screening. J Surg Oncol 2013; 108: 203-6.

13. Kluijfhout WP, Van Beek DJ, Verrijn Stuart AA, Lodewijk L, Valk GD, Van Der Zee DC, et al. Postoperative complications after prophylactic thyroidectomy for very young patients with multiple endocrine neoplasia type 2: retrospective cohort analysis. Medicine (Baltimore) 2015; 94: e1108.

14. Baumgarten HD, Bauer AJ, Isaza A, Mostoufi-Moab S, Kazahaya K, Adzick NS. Surgical management of pediatric thyroid disease: complication rates after thyroidectomy at the Children's Hospital of Philadelphia high-volume Pediatric Thyroid Center. J Pediatr Surg 2019; 54: 1969-75.

15. Bussières V, Roy S, Deladoey J, Rousseau É, St-Vil D, Piché N. Pediatric thyroidectomy: favorable outcomes can be achieved by a multidisciplinary team of pediatric providers. J Pediatr Surg 2019; 54: 527-30.

16. Li Y, Zhang C, Zhang Y, Dionigi G, Zhao Y, Sun H, et al. Paradigms of intraoperative neuromonitoring in paediatric thyroid surgery. Front Endocrinol 2024; 15: 1455217.

17. van de Berg DJ, Schouw HM, Vriens MR, Paul van Trotsenburg AS, Mooij CF, van Santen HM, et al. Quantified Fluorescence Imaging for the Perfusion of the Parathyroid Glands of Children (FLUOPATCH): a multicenter, proof-of-concept study. J Pediatr Surg 2025; 60: 162365.

18. Weidler EM, Linnaus ME, Baratz AB, Goncalves LF, Bailey S, Hernandez SJ, et al. A management protocol for gonad preservation in patients with androgen insensitivity syndrome. J Pediatr Adolesc Gynecol 2019; 32: 605-11.

19. Ebert KM, Hewitt GD, Indyk JA, McCracken KA, Nahata L, Jayanthi VR. Normal pelvic ultrasound or MRI does not rule out neoplasm in patients with gonadal dysgenesis and Y chromosome material. J Pediatr Urol 2018; 14: 154.e1-6.

20. Looijenga LHJ, Hersmus R, de Leeuw BHCGM, Stoop H, Cools M, Oosterhuis JW, et al. Gonadal tumours and DSD. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010; 24: 291-310.

21. Billmire DF, Cullen JW, Rescorla FJ, Davis M, Schlatter MG, Olson TA, et al. Surveillance after initial surgery for pediatric and adolescent girls with stage I ovarian germ cell tumors: report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2014; 32: 465-70.

22. Casey RT, Hendriks E, Deal C, Waguespack SG, Wiegering V, Redlich A, et al. International consensus statement on the diagnosis and management of phaeochromocytoma and paraganglioma in children and adolescents. Nat Rev Endocrinol 2024; 20: 729-48.

23. Mehrabibahar M, Mousavi Z, Sadeghi R, Layegh P, Nouri M, Asadi M. Feasibility and safety of minimally invasive radioguided parathyroidectomy using very low intraoperative dose of Tc-99m MIBI. Int J Surg Lond Engl 2017; 39: 229-33.

24. Virgone C, Roganovic J, Vorwerk P, Redlich A, Schneider DT, Janic D, et al. Adrenocortical tumours in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. Pediatr Blood Cancer 2021; 68 (Suppl 4): e29025.

25. Casey RT, Hendriks E, Deal C, Waguespack SG, Wiegering V, Redlich A, et al. International consensus statement on the diagnosis and management of phaeochromocytoma and paraganglioma in children and adolescents. Nat Rev Endocrinol 2024; 20: 729-48.

26. Mitre LP, Palavani LB, Batista S, Andreão FF, Mitre EI, de Andrade EJ, et al. Friend or foe? Preoperative embolization in jugular paraganglioma surgery-a systematic review and meta-analysis. World Neurosurg 2024; 190: 22-32.

XXXI Curso de Actualización SEEP

14 de noviembre de 2025

SÍNDROMES DE NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES Y OTROS SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN A TUMORES ENDOCRINOS

1
Identificación de un paciente con mutación germinal en *PTEN* tras el diagnóstico de un nódulo tiroideo hiperfuncionante

Maria Teresa Suay Torres, Paula Casano Sancho
Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona

Caso clínico
Presentamos el caso de una paciente de 12,9 años evaluada inicialmente por hipertiroidismo bioquímico, sin clínica asociada. Los anticuerpos antitiroideos (TRAB, anti-TPO y anti-Tg) fueron negativos en dos determinaciones. La ecografía tiroidea reveló un aumento del tamaño de la glándula tiroidea junto a dos nódulos sólidos en el lóbulo derecho, el mayor de 28 × 21 mm, clasificados como TIRADS 3, sin presencia de ganglios patológicos. La gammagrafía tiroidea (Tc^{99}) confirmó que era un nódulo hipercaptante. Dado el tamaño y las características del nódulo, se decidió, antes de la cirugía, realizar una punción-aspiración con aguja fina previa, que resultó no diagnóstica (Bethesda I). Como tratamiento se consensuó realizar una hemitiroidectomía.

El estudio anatomopatológico mostró un cáncer diferenciado de tiroides de tipo folicular de 3 cm mínimamente invasivo (con invasión de un vaso). Ante el diagnóstico de un cáncer de tipo folicular, muy infrecuente en pediatría, se realizó un estudio molecular que identificó una mutación patogénica en el gen *PTEN* (p.Arg130Gln), con un alelo mutado en el 84,82% de las lecturas (frecuencia de alelos variantes), lo que sugería origen germinal. Esta mutación fue posteriormente confirmada como de origen germinal. La paciente fue evaluada por un equipo multidisciplinar, incluyendo endocrinología, oncología, genética clínica y cirugía pediátrica.

A pesar de no presentar un fenotipo clásico de síndrome de hamartomas múltiples (no presentaba retraso del desarrollo, trastorno del espectro autista ni antecedentes familiares conocidos de cáncer), sí que se identificaron signos clínicos sutiles compatibles con el espectro del síndrome de hamartomas múltiples: macrocefalia leve, dos pequeños fibromas gingivales y palmares, y lesiones vasculares intramusculares de bajo flujo en el muslo izquierdo, confirmadas por resonancia magnética corporal. Se completó tiroidectomía total y se inició tratamiento sustitutivo con levotiroxina, con buena evolución clínica y bioquímica.

Actualmente, la paciente se encuentra asintomática, en seguimiento endocrinológico y

vascular. Es controlada en la unidad de predisposición a cáncer y se ha planificado cribado endoscópico a partir de los 16-17 años, dada la predisposición a pólipos gastrointestinales.

Este caso destaca la importancia de considerar síndromes de predisposición genética, como el síndrome de hamartomas múltiples *PTEN* en pacientes pediátricos con nódulos tiroideos y cáncer diferenciado de tiroides. Debemos de tenerlo en cuenta incluso en ausencia de un fenotipo evidente, ya que la patología tiroidea puede estar presente hasta en un 44-75% de los pacientes con mutación en *PTEN*. La identificación precoz de una mutación germinal en *PTEN* permite establecer un plan de seguimiento personalizado, prevenir complicaciones y ofrecer un adecuado consejo genético a la familia. Asimismo, subraya el valor del abordaje multidisciplinar y la importancia del diagnóstico molecular en la evaluación de tumores tiroideos en la infancia.

2
Como hacer el seguimiento de los pacientes pediátricos con neoplasia endocrina múltiple tipo 1

Nagore Ibarzabal-Segui[1], Claudia Cifuentes[1], Amaia Sánchez[1], Nancy Portillo[1,2], Amaya Vela[1,2], Gema Grau[1,2], Nuria Valdés[3], Itxaso Rica[1,2]
[1]Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces. [2]CIBERER, Instituto Investigación Sanitaria Biobizkaia
[3]Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Cruces

Varón de 27 años en seguimiento desde los 11 años por mutación en heterocigosis del gen *MEN1 (Ser226Pro)*, presente en la familia paterna.

Antecedentes familiares
- Familia paterna portadores de la mutación en *MEN1* en el exón 4 (mutación en heterocigosis *Ser226Pro*). Familiares afectos:
  - Padre: hiperparatiroidismo intervenido. Tumor neuroendocrino de cabeza páncreas intervenido. Diabetes mellitus 1.
  - Tía: insulinomas múltiples. Hiperparatiroidismo intervenido. Hiperplasia de células lactótropas.
  - Tía: insulinoma intervenido. Esplenectomía.
  - Primo: insulinoma intervenido.
  - Primo: Múltiples tumores pancreáticos, hiperparatiroidismo primario intervenido y enfermedad de Cushing por microadenoma hipofisario (intervenido).
  - Primo afecto (sin otros datos aportados).
- Madre: hemocromatosis.

Antecedentes personales
No reseñables.

Exploración física inicial
Peso: 44,3 kg (p75-p90). Talla: 147,2 cm (p75).

Fenotipo normal. Sin manchas. Auscultación, abdomen y cuello normales. Pubarquia I. Testes: 2 ml. Sin vello axilar.

Evolución en endocrinología pediátrica
En una primera consulta se solicita analítica hormonal basal (tiroxina libre, tirotropina, factor de crecimiento seudoinsulínico 1, testosterona, lutropina, folitropina, prolactina, cortisol, gastrina, insulina y péptido C) y bioquímica con metabolismo fosfocálcico. Se objetiva, ya en ese momento, datos compatibles con un hiperparatiroidismo primario y se solicitan estudios de imagen: ecografía abdominal, densitometría ósea, serie ósea y MIBI-Tc^{99}, que son normales. Con estos hallazgos se mantiene actitud expectante, y se realizan controles analíticos y de imagen. Durante el seguimiento se realizó analítica

semestral y resonancias magnéticas anuales (abdominal e hipofisaria). Desde el inicio en el control hipofisario se constata una imagen quística de 3 mm en la *pars intermedia* que se mantiene estable. En controles posteriores hay una aparición de una formación quística de 3 mm en la adenohipófisis, sin repercusión clínica ni hormonal.

A los 13 años y 11 meses, con el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario mantenido, aún sin clínica, se consensuó con endocrinología y cirugía endocrinológica la cirugía cervical exploratoria/terapéutica y se realizó la transición a endocrinología.

Evolución en endocrinología de adultos

Hiperparatiroidismo primario

Se realizó una paratiroidectomía subtotal y una tiroidectomía con hallazgos compatibles con hiperplasia multiglandular. Se confirmó anatomopatológicamente adenoma/hiperplasia paratiroidea. Tras la intervención precisó calcio y calcitriol por hipoparatiroidismo posquirúrgico transitorio. Posteriormente, calcemias oscilantes con hormona paratiroidea normal hasta los 23 años, cuando se constataron cifras de hormona paratiroidea elevadas. Se confirmó un adenoma paratiroideo inferior derecho en la gammagrafía, estando pendiente una nueva paratiroidectomía.

Tumores endocrinos pancreáticos: insulinoma y tumores no funcionantes

Con 16 años presentó niveles de cromogranina elevados y una hipoglucemia con insulina elevada. Ante la sospecha de insulinoma, se realizó test de ayuno y resonancia magnética pancreática, que confirmó el diagnóstico. Se realizó exéresis de tumoración unifocal de 2,8 cm en cola que fue etiquetada como tumor neuroendocrino bien diferenciado de grado 2 (intermedio) con Ki67 al 4% sin necrosis. A los 2 años de la cirugía en una RM de control se objetiva discreta atrofia pancreática con focos milimétricos en cola.

Posteriormente, presentó niveles de insulina normales sin nuevas hipoglucemias. Con [19] años, y coincidiendo con un incremento de peso (índice de masa corporal: 28), el paciente presentó glucemias basales alteradas y una curva de sobrecarga patológica. No se inició tratamiento y se indicaron medidas higiénico-dietéticas, que se mantienen hasta la fecha.

Adenoma hipofisario

En controles de resonancia magnética hipofisaria se mantuvieron estables las imágenes ya conocidas en la etapa pediátrica, a las que se sumó una nueva lesión en la vertiente lateral derecha del lóbulo anterior compatible con adenoma quístico. La función hipofisaria actualmente persiste normal, por lo que se mantiene una actitud expectante.

Comentarios

La neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 se caracteriza por tumores de las glándulas paratiroides, tumores neuroendocrinos duodenopancreáticos y de la hipófisis anterior[1]. Las pruebas de mutación germinal pueden proporcionar información útil y deben ofrecerse a los pacientes índice y a sus familiares de primer grado[2,3]. Se debe ofrecer a los familiares asintomáticos un estudio de la mutación germinal de *MEN1,* ya que las manifestaciones pueden aparecer desde los 5 años de edad[3,4].

En la bibliografía se describen pacientes afectos incluso por debajo de los 10 años, por lo que el estudio molecular en familiares de portadores debería realizarse por debajo de esa edad[1,2,4].

Las recomendaciones de seguimiento en portadores en edad pediátrica son controvertidas. La guía de 2012[3] recomendaba el cribado bioquímico, hormonal y radiológico de los principales tumores a partir de los 5 años de edad. La última guía de 2025 y algunos autores valoran la posibilidad de retrasar alguno de estos cribados, ya que en la actua-

lidad no hay estudios que hayan demostrado un beneficio con la detección de la patología antes de la primera década de vida[5-7].

Bibliografía
1. Valdés Gallego N. Neoplasia endocrino múltiple. Manual de Endocrinología y Nutrición. Madrid: SEEN; 2025.
2. Agarwal SK, Ozawa A, Mateo CM, Marx SJ. The MEN1 gene and pituitary tumours. Horm Res Paediatr 2009; 71: 131-8.
3. Thakker RV. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 2990-3011.
4. Stratakis CA, Schussheim DH, Freedman SM, Keil MF, Pack SD, Agarwal SK, et al. Pituitary macroadenoma in a 5-year-old: an early expression of multiple endocrine neoplasia type 1. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4776-80.
5. Newey PJ, Newell-Price J. MEN1 surveillance guidelines: time to (re)think? J Endocr Soc 2022; 6: bvac001.
6. Goudet P. French guidelines from the GTE, AFCE and ENDOCAN-RENATEN (Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines / Association Française de Chirurgie Endocrinienne/ Reseau National de prise en charge des Tumeurs Endocrines) for the screening, diagnosis and management of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. Ann Endocrinol (Paris) 2024; 85: 2-19.
7. Brandi ML, Pieterman CR, English KA, Lines KE, Shariq OA, Marini F. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1): recommendations and guidelines for best practice. Lancet Diabetes Endocrinol 2025; 13: 699-721.

3
Emergencia hipertensiva de etiología endocrinológica

Lola Bernabéu-Lorenzo[1], Gabriel Ángel Martos-Moreno[1,2,3], Jesús Argente[1,2,3,4]

[1]Servicios de Pediatría y Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa. Madrid
[2]Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid
[3]CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III. Madrid
[4]IMDEA Research Institute on Food and Health Sciences. Madrid

Caso clínico

Paciente de 17 años que acude a urgencias por cefalea, mareo y vómitos, junto con palpitaciones y dolor torácico, coincidiendo con hipertensión arterial (176/122 mmHg) y taquicardia (125 lpm) objetivadas en la valoración inicial.

La paciente se encontraba en seguimiento por gastroenterología con diagnóstico molecular confirmado de síndrome de Gardner (variante familiar en *APC* [c.1162del; p. His388THRfs*, patogénica según criterios del American College of Medical Genetics and Genomics], presente en el padre, el abuelo paterno y tres hermanas), y se le había intervenido previamente de pólipos intestinales y tumores dermoides.

A su llegada a urgencias, presentaba alcalosis metabólica (pH, 7,5; HCO_3, 28,1 mmol/L; EB, 4,8 mmol/L; lactato, 8 mg/dL; y pCO_2, 36 mmHg), hipopotasemia (2,5 mEq/L) y normonatremia (142 mEq/L), con natriuria disminuida (49 mEq/L) y kaliuria normal (22 mEq/L). Se realizó un electrocardiograma, que objetivó taquicardia sinusal con alteración de la repolarización (voltajes bajos de onda T), sin datos de crecimiento de cavidades ni isquemia, y radiografía de tórax, que fue normal. Debido a los antecedentes descritos, se completó el estudio con ecografía abdominal, sin datos de afectación renovascular y con hallazgo de lesión nodular hiperecógena en la glándula suprarrenal derecha, de 3 cm, homogénea, bien definida y sin flujo Doppler, y, ante la presencia de visión borrosa, se realizó

asimismo una tomografía computarizada craneal, que fue normal.

Como tratamiento inicial, recibió captopril sublingual y amlodipino oral, y una vez identificada la lesión suprarrenal, se asociaron enalapril y espironolactona vía oral, ingresando en la unidad de cuidados intensivos para la instauración de tratamiento vía intravenosa con nicardipino y urapidil en perfusión continua, hasta lograr un adecuado control de las cifras tensionales y conseguir la resolución de la sintomatología.

En el estudio diagnóstico etiológico se determinaron catecolaminas urinarias y metanefrinas fraccionadas séricas (normales), cortisoluria (normal) y andrógenos suprarrenales (normales). Se objetivó un aumento de la aldosterona (28,6 ng/dL) y una renina plasmática suprimida (<0,5 µUI/mL) lo que, junto con la presencia de alcalosis metabólica, hipopotasemia e hipertensión arterial, llevó a establecer el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario. Se completó el estudio con resonancia magnética abdominal para la mejor caracterización de la masa suprarrenal, que fue compatible con adenoma suprarrenal, en este caso secretor de aldosterona.

Tras establecer el diagnóstico etiológico, se suspendió el tratamiento con enalapril, se incrementó progresivamente la dosis de espironolactona, lo que permitió la retirada del tratamiento antihipertensivo intravenoso, y se estableció la indicación quirúrgica.

Se realizó una suprarrenalectomía derecha laparoscópica, que cursó sin incidencias. Tras la intervención, la paciente mantuvo controles tensionales en rango de normalidad y permaneció asintomática, y se pudo retirar el tratamiento con espironolactona sin complicaciones. El estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica confirmó la resección completa de un adenoma cortical suprarrenal.

4
Seguimiento clínico de portadora asintomática de mutación patógena en el gen MEN1: una oportunidad para la prevención y el tratamiento anticipado en enfermedades de predisposición tumoral endocrina

Teresa Santamaria Barrena, Patricia Peña Torre, María Concepción Fernández Ramos
Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Basurto. Bilbao

Introducción
La neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 es un síndrome de herencia autosómica dominante, causada por variantes patógenas en el gen *MEN1*, que codifica la proteína menina. Se asocia a la aparición de adenomas paratiroideos, tumores pancreáticos neuroendocrinos y adenomas hipofisarios, y otras manifestaciones menos frecuentes, como tumores carcinoides. La mayoría de los portadores de mutación en *MEN1* desarrolla manifestaciones clínicas a lo largo de la vida, aunque la edad de aparición es muy variable; los primeros tumores suelen presentarse en la adolescencia o en la edad adulta joven, y el hiperparatiroidismo primario es la manifestación más precoz y frecuente.

La identificación precoz de portadores asintomáticos en familias afectadas permite establecer programas seguimiento desde la infancia.

Resumen
Se presenta el caso de una paciente pediátrica portadora asintomática de la mutación patógena c.669+3A>G en el gen *MEN1*, identificada en el contexto de estudio familiar. Se describe el protocolo de seguimiento aplicado desde los 6 hasta los 14 años de edad, conforme a las recomendaciones actuales para pacientes con predisposición genética a neoplasias endocrinas múltiples tipo 1. Se reflexiona sobre la utilidad del diagnóstico y

seguimiento precoz, así como los retos en la práctica clínica pediátrica.

Antecedentes y motivo de consulta
Niña que acude a consulta de endocrinología pediátrica a los 6 años de edad por antecedentes familiares de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1). La madre es portadora de la variante patógena c.669+3A>G en el gen *MEN1*. El caso índice familiar es una prima de la madre diagnosticada de tumor carcinoide tímico productor de folitropina a los 28 años.

Estudios realizados
Se realiza estudio genético dirigido, que confirma en la paciente la presencia de la misma variante patógena identificada previamente en la madre.

Plan de seguimiento
Se establece un protocolo de seguimiento conforme a guías internacionales para pacientes portadores de *MEN1*, que incluye:

- Controles clínicos semestrales.
- Evaluación analítica anual: perfil bioquímico general y hormonal (parathormona, calcio, prolactina, factor de crecimiento seudoinsulínico-1, gastrina, insulina, glucosa, cromogranina A, polipéptido intestinal vasoactivo , cortisol, etc.).
- Resonancia magnética abdominal anual.
- Resonancia magnética de la silla turca cada tres años (para cribado de adenomas hipofisarios).

Evolución clínica
La paciente permanece asintomática durante todo el período de seguimiento, desde los 6 hasta los 14 años. En las pruebas realizadas no se identifican alteraciones clínicas, analíticas ni radiológicas sugestivas de neoplasias endocrinas.

Discusión
Este caso ilustra un ejemplo típico de portadora pediátrica de mutación en *MEN1* sin manifestaciones clínicas durante la infancia. Se destaca la importancia del diagnóstico genético precoz en familias con historia de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1, lo cual permite implementar medidas de vigilancia activa antes de la aparición de síntomas o complicaciones. Si bien en la infancia la aparición de tumores MEN1 es infrecuente, el seguimiento sistemático puede facilitar una detección más temprana en etapas posteriores. La variante c.669+3A>G en el gen *MEN1* se ha descrito como patógena y puede afectar el *splicing* del ARN mensajero. Su asociación con tumores tímicos, aunque menos común, también ha sido notificada, como en el caso índice familiar.

Además, con este caso se pone de manifiesto la necesidad de coordinación multidisciplinar con genética clínica, endocrinología de adultos y psicología.

Conclusión
El caso expone la utilidad del seguimiento precoz en portadores de mutaciones en *MEN1*, aun en ausencia de clínica que permitiría la detección precoz de manifestaciones tumorales y la adopción de medidas preventivas. Este tipo de abordaje anticipado podría contribuir a una mejor evolución a largo plazo en casos de predisposición a tumores endocrinos.

La educación familiar, la genética clínica y la coordinación entre equipos pediátricos y de adultos son pilares fundamentales en el manejo de estos síndromes.

5
Síndrome de Cowden en edad pediátrica: vigilancia en zona gris

Rebeca Pérez Moreno[1], Jacobo Pérez Sánchez[2], Paula Ribes Cajas[3]
[1]Residente de pediatría. Hospital Parc Taulí, Sabadell

[2] *Pediatra adjunto de la Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Parc Taulí, Sabadell*
[3]*Pediatra adjunta de la Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Parc Taulí, Sabadell*

Introducción

El síndrome de Cowden es una enfermedad genética autosómica dominante causada por mutaciones patogénicas en el gen *PTEN*, ubicado en el cromosoma 10q23.31. Este gen actúa como supresor tumoral regulando la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR, que controla procesos celulares fundamentales como el crecimiento, la migración y la apoptosis. El síndrome forma parte del grupo de síndromes hamartomatosos asociados a *PTEN* (PHTS).

Los pacientes con alteraciones en *PTEN* tienen mayor riesgo de desarrollar tumores benignos y malignos, con manifestaciones clínicas muy variadas, que incluyen macrocefalia, trastornos del espectro autista, retraso en el desarrollo, lipomas, malformaciones vasculares, máculas pigmentadas, pólipos gastrointestinales y lesiones cutáneas. En niños, la neoplasia maligna más destacada es el carcinoma diferenciado de tiroides, cuya prevalencia en los PHTS se estima entre un 35 y un 38%, aunque la mayoría de estos carcinomas diferenciados de tiroides pediátricos suelen tener un curso clínico poco agresivo.

Caso clínico

Presentamos a una niña de 7 años y 7 meses con diagnóstico confirmado de PHTS desde los 3 años, realizado en el contexto de macrocefalia, rasgos dismórficos, trastorno del espectro autista y leve hirsutismo. El análisis genético reveló una mutación de *novo* en *PTEN* (NM_000314.6: c.389G>C; p.Arg130Pro).

En la exploración, la paciente presenta manifestaciones cutáneas típicas del síndrome de Cowden, como hamartomas fibrosos en las manos y los pies (tres en cada localización). Asimismo, se observan máculas café con leche distribuidas en el tórax y el flanco izquierdo. En la región cervical no se evidencia bocio clínico, aunque en el seguimiento se detectan adenopatías laterocervicales bilaterales de pequeño tamaño.

Desde el momento del diagnóstico se instauró una vigilancia tiroidea ecográfica sistemática. La ecografía inicial reveló un nódulo tiroideo hipoecoico de 2,6 mm en el lóbulo derecho, considerado no accesible para punción en ese momento. En los controles sucesivos, se ha constatado un aumento progresivo del nódulo inicial, junto con la aparición de nuevos nódulos. El mayor nódulo ha alcanzado 10 × 7 mm a los 7 años y 5 meses. A los 5 años se realizó la primera punción-aspiración con aguja fina que fue no concluyente (Bethesda I) y, dado el aumento del nódulo, las características, la aparición de nuevos nódulos y las adenopatías sospechosas, se repitió la prueba un año después, con el mismo resultado.

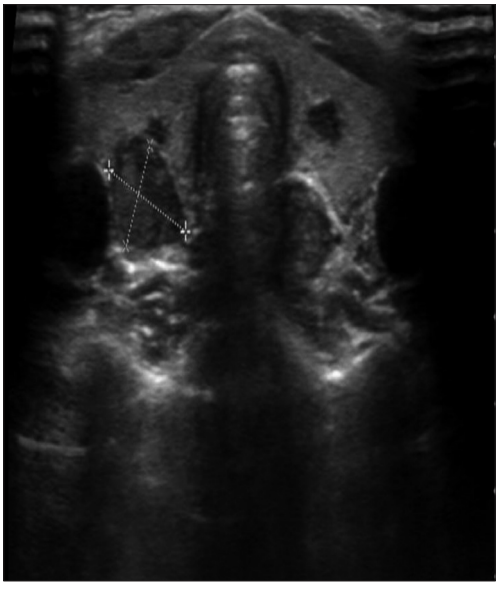


Figura 1.

Discusión

Este caso refleja las dificultades que supone el seguimiento tiroideo en niños con síndrome de Cowden. Aunque los nódulos tiroideos son frecuentes en esta población, la progresión ecográfica sin una confirmación citológica clara plantea un reto diagnóstico. A pesar de que, en general, el carcinoma diferenciado de tiroides asociado a PHTS suele tener un curso poco agresivo, la evolución de nuestra paciente invita a replantear el abordaje terapéutico.

Mientras que las guías clásicas aconsejaban iniciar la ecografía tiroidea a los 7 años, estudios recientes sugieren retrasar este control hasta los 10-12 años si no hay signos clínicos, dada la alta frecuencia de hallazgos benignos en niños. Sin embargo, en casos como el descrito, en el que se documenta una progresión estructural, mantener una vigilancia más precoz y activa está justificado.

Según las guías actuales se debería considerar plantear una nueva punción-aspiración con aguja fina, preferentemente por un equipo con experiencia en patología tiroidea pediátrica, usando técnicas avanzadas o ecografía de alta resolución, y en un entorno que permita sedación si fuera necesario para mejorar la calidad del procedimiento. La cirugía (tiroidectomía) debería contemplarse en casos en los que persista la sospecha de malignidad sin confirmación citológica, cuando no sea posible obtener muestras diagnósticas repetidamente y/o si hay un empeoramiento ecográfico progresivo. Esta opción podría considerarse en el futuro para nuestra paciente, siempre evaluando cuidadosamente el equilibrio entre riesgos quirúrgicos y la naturaleza habitualmente indolente del carcinoma diferenciado de tiroides en el contexto pediátrico de PHTS.

Actualmente, el cuadro clínico (progresión ecográfica, nuevos nódulos y citologías no concluyentes) requiere la revisión y discusión en un comité multidisciplinar para definir las mejores opciones diagnósticas y terapéuticas. También es fundamental informar y acompañar a la familia, explicando con claridad los riesgos y beneficios para facilitar una toma de decisiones conjunta.

Conclusión

Este caso destaca las dificultades en el manejo tiroideo de pacientes pediátricos con PHTS. La coexistencia de hallazgos ecográficos en evolución, citologías repetidamente no diagnósticas y limitaciones técnicas crea un escenario clínico complejo y frecuente. Es imprescindible equilibrar el riesgo de sobretratamiento con la posibilidad de subestimar una lesión maligna, especialmente considerando que, aunque la mayoría de las lesiones tiroideas en pediatría son benignas, en este caso las características clínicas y la evolución requieren plantear sin demora opciones diagnósticas y terapéuticas.

Bibliografía

1. Dhawan A, Baitamouni S, Liu D, Yehia L, Anthony K, McCarther A, et al. Cancer and overgrowth manifestations of PTEN hamartoma tumor syndrome: management recommendations from the International PHTS Consensus Guidelines Working Group. Clin Cancer Res 2025; 31: 1754-65.
2. Macken WL, Tischkowitz M, Lachlan KL. PTEN Hamartoma tumor syndrome in childhood: A review of the clinical literature. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2019; 181: 591-610. Schultz KAP, MacFarland SP, Perrino MR, Mitchell SG, Kamihara J, Nelson AT, et al. Update on Pediatric Surveillance Recommendations for PTEN Hamartoma Tumor Syndrome, DICER1-Related Tumor Predisposition, and Tuberous Sclerosis Complex. Clin Cancer Res 2025; 31: 234-44.
3. Takayama T, Muguruma N, Igarashi M, Ohsumi S, Oka S, Kakuta F, et al. Clinical Guidelines for Diagnosis and Management of Cowden Syndrome/PTEN

Hamartoma Tumor Syndrome in Children and Adults-Secondary Publication. J Anus Rectum Colon 2023; 7: 284-300.

6
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A: a propósito de un caso

Sandra Maeso Méndez[1], Jaione Santiago Garín[1], Ignacio Díez López[1,2]
[1]Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Araba. Vitoria-Gasteiz. Álava
[2]Departamento de Pediatría. Universidad del País Vasco

Motivo de consulta
Niño de 4 años y 2 meses derivado a endocrinología infantil por antecedentes familiares de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A (MEN2A).

Antecedentes familiares
Madre: MEN2A. Mutación en el protooncogén *RET*, exón 11, C634S. Carcinoma medular de tiroides durante la infancia. Hipoparatiroidismo posquirúrgico. Diabetes gestacional. Enfermedad de Ménière.

Familia materna:
- Abuelo materno (padre de la madre): mutación en el protooncogén *RET*, exón 11, C634S. Fallecido a los 67 años por cáncer colorrectal. Se desconocen otros antecedentes.
- Hermanos de la madre: cinco (tres varones y dos mujeres) de los 10 hermanos presentan MEN2A. Mutación en el protooncogén *RET*, exón 11, C634S. Los cinco han presentado carcinoma medular de tiroides. Una hermana ha presentado un feocromocitoma izquierdo.
- Sobrino de la madre: carcinoma medular de tiroides durante la infancia.
- Dos tías y un tío de la madre (hermanos del abuelo materno): carcinoma medular de tiroides durante la infancia/adolescencia.
- Primos de la madre: no se conocen los antecedentes con exactitud, pero refieren varios casos de carcinoma medular de tiroides a edad temprana.

Padre: Síndrome de Gilbert.

Dos hermanos: uno de ellos sano. El otro, MEN2A. Mutación en el protooncogén *RET*, exón 11, C634S. Realizada tiroidectomía profiláctica a los 8 años de edad. En el mismo acto quirúrgico, paratiroidectomía completa con implante de glándula paratiroides en el antebrazo izquierdo. Hallazgo de hiperplasia paratiroidea e hiperplasia de células C tiroideas en la anatomía patológica.

Primo y prima: Mutación en el protooncogén *RET*, exón 11, C634S. Tiroidectomía profiláctica durante la infancia. Sin hallazgos en la anatomía patológica.

Familia en seguimiento en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, tiroidectomías profilácticas realizadas allí.

Antecedentes personales
Embarazo controlado y normoevolutivo. Parto eutócico. Recién nacido a término, 40 semanas de gestación. Peso adecuado para la edad gestacional. Sin incidencias perinatales.

Vacunación correcta según calendario.

Sin alergias.

Foramen oval permeable en seguimiento por cardiología infantil.

Sin otros antecedentes medicoquirúrgicos de interés.

Enfermedad actual
Derivado a endocrinología infantil a los 4 años y 2 meses de edad (año 2016). Presenta exploración física normal.

Se deriva al servicio de genética para estudio de la variante familiar y se inicia seguimiento según las guías de la American Thyroid Association. Se realiza ecografía tiroidea normal y analítica sanguínea con niveles de calcitonina, en rango normal.

Estudio genético positivo para la variante familiar: mutación en el protooncogén *RET*, exón 11, C634S, en heterocigosis.

Clasificación de las guías de la American Thyroid Association: alto riesgo de carcinoma medular de tiroides.

Debido al seguimiento previo de la familia en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, se contacta con este centro y se deriva al paciente para valoración. Se realiza tiroidectomía total profiláctica a los 5 años y 1 mes de edad (año 2017). Se conservan las glándulas paratiroides.

Se inicia tratamiento con levotiroxina vía oral. Metabolismo fosfocálcico de control posquirúrgico normal.

Seguimiento posterior
Valoración clínica cada seis meses. Ecografía cervical y analítica sanguínea con calcitonina anual. Hasta el momento actual (edad actual: 12 años y 10 meses), sin incidencias.

Dosis actual de levotiroxina vía oral: 100 µg/día.

En el último año se ha realizado cribado inicial de hiperparatiroidismo primario, que es negativo.

No presenta prurito ni lesiones compatibles con liquen amiloide cutáneo.

7
Hipercalcemia a estudio

Marina Cid Sainz[1], Laura Escudero Reina[1], Julio Guerrero[2]

[1]Residente 4º año de pediatría y sus áreas específicas, HULP
[2]Adjunto de endocrinología infantil, HULP

Se presenta el caso clínico de un adolescente de 14 años en estudio por litiasis renal e hidronefrosis. En la analítica sanguínea se detectó una hipercalcemia de 11,4 mg/dL, fosfato de 3,5 mg/dL, cociente calcio/citrato elevado con calciuria normal y creatinina de 0,81 mg/dL con filtrado glomerular estimado de 85 mL/min/1,73 m^2. Asimismo, se observó una hormona paratiroidea elevada (154,7) y niveles bajos de vitamina D, de 18 ng/mL, por lo que fue derivado a endocrinología infantil por sospecha de hiperparatiroidismo primario.

La ecografía cervical y la tomografía por emisión de positrones-colina identificaron un nódulo compatible con adenoma paratiroideo en la glándula inferior izquierda. Se solicitó estudio genético mediante un panel de nueve genes, incluyendo el gen *MEN1*, y se programó paratiroidectomía. Antes de la intervención se confirmó una mutación patógena en *MEN1*, por lo que finalmente se realizó una paratiroidectomía subtotal y una timectomía bilateral.

El análisis anatomopatológico confirmó hiperplasia/adenoma en varias glándulas paratiroideas sin alteraciones tímicas. Ante el diagnóstico de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1, se estableció un plan de seguimiento por el riesgo de desarrollar tumores endocrinos múltiples. Se planificó vigilancia con resonancias magnéticas hipofisaria y toracoabdominal bianuales, controles semestrales del metabolismo fosfocálcico y prolactina, así como otros controles hormonales, y se realizó un estudio genético familiar (sin hallazgos patógenos en padres ni hermanos).

Hasta la fecha, el paciente presenta valores de calcio y hormona paratiroidea en rango tras la cirugía. De momento se mantiene una actitud expectante pese a haber encontrado

en el último control de imagen una lesión puntiforme en el páncreas, descrita como inespecífica.

8
Un caso de síndrome hamartomatoso en la infancia

Irene Gil Ángel, Marina Mora Sitjá, María Sanz Fernández, Lucía Carrascón González-Pinto, Amparo Rodríguez Sánchez
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Introducción
El nódulo tiroideo es una lesión focal en la glándula tiroidea con características diferenciadas del resto del parénquima. Su incidencia aumenta con la edad del paciente, y es una entidad poco frecuente en población pediátrica. No obstante, el riesgo de malignidad es mayor que en adultos, sobre todo en menores de 10 años y en el sexo masculino.

Dentro de los distintos factores de riesgo para el desarrollo de nódulo tiroideo se encuentran la deficiencia de yodo, la exposición previa a radiación, la enfermedad tiroidea previa o ciertos síndromes genéticos[1].

Caso clínico
Varón de 9 años derivado a consultas de endocrinología infantil desde otro centro por nódulo tiroideo de dos meses de evolución. Asocia datos ecográficos sugerentes de malignidad con realización de punción-aspiración con aguja fina con hallazgos compatibles con carcinoma papilar de tiroides, clasificado como categoría V de Bethesda.

Como antecedentes personales destaca un seguimiento previo en neurología infantil por macrocefalia hasta los 4 años de edad. Como antecedentes familiares reseñables, la madre presenta varios diagnósticos, que incluyen Ehlers-Danlos, polineuropatía desmielinizante, déficit de B_{12} y lipomas múltiples.

En la exploración presenta nódulo tiroideo derecho de 4 × 3 cm, sin palpación de adenopatías. Además, se observan manchas hipercrómicas a nivel del tronco y los genitales. Se decide repetición de la ecografía cervical, visualizando nódulo tiroideo derecho de 18 × 19 × 25 mm con áreas anecoicas de apariencia necrótica y áreas sólidas hipo- e hiperecoicas con abundante vascularización, lo que confirma la alta agresividad y probabilidad diagnóstica sugerida e indica una tiroidectomía total. La anatomía patológica informa de 'adenoma folicular con márgenes quirúrgicos respetados y presencia de nódulos adenomatoides'.

Ante los hallazgos obtenidos y los antecedentes comentados, se solicita secuenciación del gen *PTEN* en línea terminal para descartar asociación con síndrome hamartomatoso, con confirmación de alteración patológica c.720C>G (p.Tyr240Ter) en el exón 7 del gen *PTEN* en heterocigosis.

En el seguimiento posterior en consultas, se continúan realizando ecografías cervicales sin hallazgos de tumoraciones o afectación ganglionar. Presenta aparición de lipoma subcutáneo en la región abdominal, sin precisar intervención, y un fibroma en la mucosa yugal que precisa extirpación, sin datos de malignidad asociados. A nivel psicosocial, se objetivan en el seguimiento ciertas alteraciones conductuales, que se valoran por parte de psicología y neurología, con diagnóstico probable de trastorno del espectro autista.

Actualmente se encuentra en tratamiento sustitutivo con levotiroxina oral sódica.

Discusión y conclusiones
Las mutaciones en el gen *PTEN* (10q22-23) se pueden asociar con diferentes espectros

fenotípicos del Síndrome hamartomatoso: de Cowden en adultos, de Bannayan-Riley- Ruvalcaba (BRRS) en la infancia y de proteus-Like. Todos asocian mayor riesgo de carcinoma diferenciado de tiroides.

El Síndrome comentado, se incluye dentro de los Síndromes genéticos con riesgo de desarrollo de nódulo tiroideo, donde también se encuentran la poliposis asociada al gen APC, complejo Carney tipo 1, Síndrome de Werner, Síndrome DICER 1 y la Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2.

El Síndrome tumoral hamartomatoso asociado a PTEN (alterado en el 60% de los casos) (PHTS) se asocia a múltiples lesiones hamartomatosas en diversos órganos y se puede acompañar de las siguientes características: sobrecrecimiento de origen prenatal, macrocefalia como rasgo característico, herencia autosómica dominante con penetrancia reducida, discapacidad intelectual o trastorno del espectro autista, tiroiditis de Hashimoto y otros trastornos tiroideos, hipoglucemia, anomalías cutáneas (manchas café con leche, lipomas, máculas hiperpigmentadas en glande), anomalías vasculares, pólipos gastrointestinales[2].

Además, es muy importante un seguimiento estrecho de estos pacientes por su riesgo aumentado de desarrollo de tumores: epitelial de tiroides, células renales, colorrectal, melanoma, mama y endometrial en mujeres[3]. También se recomienda asesoramiento genético a pacientes y familiares.

Bibliografía

1. Guerrero-Fernández J., González Casado I. Manual de diagnóstico y terapéutica en endocrinología pediátrica. Madrid: Ergon; 2018.
2. Takayama T, Muguruma N, et al. Clinical Guidelines for Diagnosis and Management of Cowden Syndrome/ PTEN Hamartoma Tumor Syndrome in Children and Adults- Secondary Publication. J Anus Rectum Colon. 2023 Oct 25;7(4):284-300. doi: 10.23922/jarc.2023-028.
3. Tischkowitz M, Colas C, Pouwels S, Hoogerbrugge N; PHTS Guideline Development Group; European Reference Network GENTURIS. Cancer Surveillance Guideline for individuals with PTEN hamartoma tumour syndrome. Eur J Hum Genet. 2020 Oct;28(10):1387-1393. doi: 10.1038/s41431-020-0651-7.

9
Nódulos tiroideos en paciente con mutación en gen DICER1

María Molina Bañón, Marina Mora Sitjá, María Sanz Fernández, Lucía Carrascón González-Pinto, Amparo Rodríguez Sánchez
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Introducción

El síndrome de predisposición tumoral familiar conocido como DICER1-blastoma pleuropulmonar, o síndrome de predisposición tumoral DICER1, se describió por primera vez en 2009 e implica un mayor riesgo en la aparición de varios tumores, como nefroma quístico, blastoma pleuropulmonar, tumores del estroma ovárico y neoplasia de la glándula tiroides (bocio multinodular, adenoma y cáncer diferenciado de tiroides). Se presenta el caso de una niña con un nefroma quístico, dos lesiones pulmonares quísticas y nódulos tiroideos a la que se diagnosticó mutación en el gen *DICER1*.

Caso clínico

Niña de 2 años remitida a nuestro hospital por su pediatra para valoración de una masa abdominal en el hipocondrio izquierdo. Dentro de su estudio, se realizó una tomografía computarizada toracoabdominal que mostró una gran masa abdominal que se extendía desde el riñón izquierdo, redonda,

multiseptada y con paredes delgadas, y dos lesiones quísticas en el pulmón (una de 8-9 mm de diámetro en el lóbulo superior derecho y otra de 3 cm de diámetro en el lóbulo inferior derecho). Se realizó una nefrectomía parcial derecha, y se diagnosticó por análisis histológico nefroma multiquístico. Por otro lado, la masa quística en el segmento posterosuperior del pulmón fue resecada y se realizó una lobectomía inferior derecha. El diagnóstico de malformación congénita de las vías respiratorias pulmonares fue confirmado por histopatología. Posteriormente, 6 años tras el inicio del cuadro, se realizó análisis del gen *DICER1* mediante secuenciación masiva en la masa tumoral y muestra de sangre periférica del paciente y de ambos padres, y se confirmó una mutación heterocigota en el exón 21 del gen *DICER1* (NM_001271282.1: c.3540C>G; p .Y1180) en la niña y su madre.

A los 11 años de edad se palpó en consultas externas de endocrinología pediátrica aumento de tamaño tiroideo con palpación de un nódulo en el lóbulo tiroideo derecho. Se solicitó ecografía tiroidea que mostró un discreto aumento homogéneo de la glándula tiroidea, y se objetivaron tres lesiones focales: dos en el lóbulo tiroideo derecho de 10 mm y 6 mm, respectivamente, que se mostraban bien definidas, principalmente isoecoicas, rodeadas de halo hipoecoico, parcialmente quística la de mayor tamaño, aunque predominantemente sólida y con vascularización periférica, y sólida con vascularización periférica e intranodal la de menor tamaño. El tercer nódulo presentaba 0,2 × 0,3 mm, era hipoecoico, mal definido y presentaba una calcificación lineal en su interior sin vascularización definida. En dicho estudio no se mostraron adenopatías laterocervicales de tamaño patológico y se concluyó como lesiones nodulares tiroideas de sospecha intermedia. Se revisó la función tiroidea y los niveles de calcitonina en rango de normalidad. Dada la mutación conocida y los datos ecográficos, se presentó en el comité de patología tumoral y se recomendó finalmente una tiroidectomía. Se procedió a la tiroidectomía total sin incidencias, con anatomía patológica de la glándula que no detectó signos histológicos de malignidad, y se diagnosticó hiperplasia nodular. Actualmente, con 16 años de edad, sigue controles ambulatorios a nivel multidisciplinar y recibe tratamiento con levotiroxina sustitutiva.

Discusión y conclusiones

El síndrome de predisposición tumoral familiar DICER1 se asocia con un mayor riesgo de desarrollar nódulos tiroideos o bocio multinodular. De igual manera, los datos también sugieren un riesgo aumentado de cáncer de tiroides diferenciado, tanto papilar como folicular. Por dicho motivo, en el seguimiento multidisciplinar de los pacientes con predisposición tumoral DICER1 se debe incluir examen físico de tiroides de manera anual para detectar asimetría y/o nódulos. Con respecto a las pruebas de imagen, se recomienda ecografía de tiroides a los 8 años de edad y repitirla posteriormente cada 3-5 años si es normal o antes si se evidencia asimetría de la glándula y/o nódulos. Por último, la indicación de tiroidectomía en portadores de mutación DICER1 debe individualizarse y basarse en hallazgos clínicos, ecográficos y citológicos, no en la sola presencia de la mutación.

10
Tratamiento multidisciplinario del portador pediátrico asintomático con mutación en *MEN1*: un caso clínico y reflexiones prácticas

Suviana Sacchi[1], Raúl Hoyos Gurrea[2]
[1]Residente de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España

[2]*Pediatra especialista en Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España*

Introducción

La neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 es un síndrome hereditario de transmisión autosómica dominante, asociado a una alta penetrancia y una expresividad clínica heterogénea. Se caracteriza por el desarrollo de neoplasias endocrinas, predominantemente en las glándulas paratiroides, los islotes pancreáticos y la adenohipófisis, aunque pueden verse afectados otros órganos y tejidos neuroendocrinos.

El tratamiento clínico de individuos portadores de mutaciones patoógenas en el gen *MEN1* en ausencia de manifestaciones fenotípicas representa un desafío significativo en términos de diseño de protocolos de seguimiento, implementación de estrategias de detección precoz y evaluación del impacto sobre la calidad de vida.

Caso clínico

Se presenta el caso de un varón de 5 años remitido por su pediatra de atención primaria tras el diagnóstico de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 en su padre, quien se encontraba asintomático. En la familia paterna se documentaron antecedentes de cáncer pancreático y tumores hipofisarios.

El estudio genético realizado en el paciente identificó la mutación c.249_252delGTCT en el exón 2 del gen *MEN1*, en heterocigosis.

La exploración y la analítica sanguínea completa de iones, paratohormona, prolactina, factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1, gastrina, insulina, glucagón, cromogranina A y péptido intestinal vasoactivo fueron normales.

La ecografía abdominal no mostró alteraciones significativas. Sin embargo, la resonancia magnética hipofisaria detectó una lesión nodular hipercaptante en la cisterna de la lámina cuadrigémina, de aproximadamente 5 mm de diámetro mayor, aparentemente dependiente de la glándula pineal y en posible relación con un pineocitoma, sin poder descartar un tumor pineal parenquimatoso.

Se recomendó repetir la resonancia magnética craneal en tres meses, la cual confirmó la presencia de la lesión, estable e inespecífica.

El seguimiento clínico continuó con revisiones periódicas cada seis meses, incluyendo ecografía abdominal, analítica hormonal y de marcadores tumorales, así como resonancia magnética craneal anual.

A los 9 años, el paciente presentó crisis de ausencias confirmadas mediante electroencefalograma, por lo que se inició tratamiento con ácido valproico.

Hasta la fecha, el seguimiento clínico y radiológico no ha evidenciado lesiones sugestivas de neoplasias.

Discusión

La presencia de una mutación patógena en el gen *MEN1* confiere un riesgo elevado de desarrollar tumores endocrinos a lo largo de la vida, con una mayor incidencia a partir de la tercera década. No obstante, la heterogeneidad en la penetrancia y en la edad de inicio de las manifestaciones clínicas dificulta la predicción del curso individual de la enfermedad.

Este caso clínico pone en evidencia varias cuestiones relevantes en cuanto al tratamiento de los portadores asintomáticos:

- En primer lugar, surge el interrogante sobre el momento oportuno para iniciar el cribado. Las guías internacionales recomiendan comenzar la vigilancia durante la adolescencia en individuos portadores

conocidos, aunque existen variaciones en la frecuencia, el tipo y la extensión de los estudios que se deben realizar.

- En segundo lugar, se plantea la elección de las pruebas y su periodicidad. Se propone generalmente un seguimiento anual mediante estudios bioquímicos y radiológicos dirigidos, incluso en ausencia de síntomas, con el objetivo de detectar de forma precoz la aparición de neoplasias.
- Otra cuestión crítica es el riesgo de sobrediagnóstico y la posible aparición de ansiedad anticipatoria en pacientes jóvenes. En algunos casos, los pacientes pueden expresar inquietud respecto al impacto psicológico y práctico de un diagnóstico genético en ausencia de enfermedad manifiesta, motivo por el cual es importante la incorporación en un programa de acompañamiento y orientación psicológica.
- Por último, se presentan implicaciones éticas y familiares. La confirmación de la mutación implica la recomendación de pruebas genéticas predictivas también para los hermanos del paciente y, eventualmente, en un futuro, para sus hijos, en el marco de un asesoramiento genético integral.

Conclusión

Este caso resalta la importancia de un enfoque multidisciplinario en el tratamiento del portador pediátrico asintomático de una mutación en el gen *MEN1*, que debe incluir al pediatra endocrinólogo, el genetista, el oncólogo y el psicólogo.

Es fundamental equilibrar el riesgo de desarrollo de neoplasias con el riesgo de sobrediagnóstico y la ansiedad relacionada con la enfermedad mediante una vigilancia personalizada y proporcional.

Se requieren protocolos consensuados para optimizar el tratamiento de estos pacientes 'preclínicos', quienes representan una categoría en creciente expansión como consecuencia del aumento en la disponibilidad y el uso de pruebas genéticas.

11
MEN 2B en edad pediátrica: hallazgo inicial de un nódulo tiroideo en un paciente con fenotipo característico

Sandra Ruiz Ramos, Ana García Zarzuela, Jesús Domínguez Riscart, Alfonso María Lechuga Sancho
Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Puerta del Mar

Caso clínico

Paciente mujer de 11 años que consulta para estudio de masa tiroidea, más evidente en los últimos tres meses. Sin antecedentes familiares ni personales de interés, salvo un estreñimiento durante la edad preescolar ya resuelto, y miopía y astigmatismo corregidos con lentes. Afebril. No refiere dolor ni cambios de coloración a nivel local. No hay pérdida de peso llamativa en los últimos meses, ni palpitaciones, sudoración profusa ni astenia. Sin dolor óseo.

En la exploración física presenta hábito marfanoide y tumoraciones mucosas en los labios, la lengua y la cara interna de ambas mejillas, de consistencia dura (sugestivos de neuromas mucosos) de varios años de evolución, así como bocio de grado 3 de consistencia pétrea y heterogénea. Lóbulo derecho de mayor tamaño que el izquierdo.

Se realiza ecografía de tiroides en la que se aprecian formaciones ovaladas bien definidas en ambos lóbulos tiroideos, la mayor de ellas en el derecho, con ecogenicidad heterogénea y aumento difuso de la vascularización, y analítica sanguínea en la que destaca calcitonina 7.860 pg/mL y antígeno carcinoembrionario 42,98 ng/mL, sin otros hallazgos de interés. Análisis de metanefri-

nas y catecolaminas en la orina de 24 horas normal. Se realiza estudio del nódulo tiroideo mediante punción-aspiración de aguja fina compatible con carcinoma medular de tiroides y estudio de extensión de posible afectación metastásica mediante gammagrafía ósea y tomografía axial computarizada con contraste de cuello, mediastino, tórax y abdomen superior, que confirma afectación ganglionar cervical izquierda, nódulo calcificado en el mediastino superior de bajo grado metabólico y lesión suprarrenal de 10 mm sin actividad metabólica. Se realiza estudio genético molecular del protooncogén *RET*, y se detecta una variante patógena c.2753T>C p.Met918Thr(M918T) en el exón 16 del gen *RET*, que se asocia con la neoplasia endocrina múltiple 2B. Se realiza estudio de segregación a ambos padres con resultado negativo.

Se realiza una tiroidectomía total sin incidencias, con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma medular multifocal y bilateral, cuyo nódulo mayor mide 3,8 cm. Se inicia tratamiento sustitutivo con levotiroxina, calcio y vitamina D.

Presenta evolución tórpida. Tras la primera intervención, la calcitonina persiste muy elevada en torno a 700-800 pg/mL, por lo que se realiza tomografía por emisión de positrones en la que se evidencia afectación ganglionar cervical bilateral y mediastínica, así como nódulo calcificado en el mediastino superior con aumento de tamaño y grado metabólico respecto al estudio previo. Se decide vaciamiento ganglionar cervicomediastínico, así como vaciamiento funcional cervical bilateral, y exéresis de las ganglioneuromas orales y de las lesiones nodulares del mediastino superior. Tras ello, mantiene cifras de calcitonina en torno a 337 pg/mL, estables y con buena evolución desde el punto de vista radiológico en los siguientes controles.

SÍNDROMES ENDOCRINOLÓGICOS Y RIESGO ONCOGÉNICO

1
Más allá de un peso en la báscula

Amaia Sánchez Arlegui[1], Claudia Cifuentes Zamalloa[2], Nagore Ibarzabal Segui[2], Maria Jesús Chueca Guindulain[1]
[1]Complejo Universitario de Navarra
[2]Hospital Universitario de Cruces

El síndrome ROHHAD se caracteriza por el desarrollo de obesidad de inicio rápido en la infancia, acompañado de hipoventilación central, disfunción autonómica y alteraciones endocrinas. En una proporción significativa de casos (40-56%) se ha asociado con tumores derivados de la cresta neural, particularmente ganglioneuromas y ganglioneuroblastomas, motivo por el cual se denomina ROHHAD-NET cuando existe esta asociación. Incluso se ha descrito un caso de hamartoma con componentes neurales. La mayoría de estos tumores se diagnostica dentro de los dos años posteriores al inicio de la obesidad. Aunque suelen tener una evolución favorable, se considera recomendable realizar un seguimiento activo mediante metanefrinas plasmáticas, catecolaminas en orina, resonancia magnética corporal completa o gammagrafías tras confirmar el diagnóstico de ROHHAD. No hay consenso sobre la periodicidad de los controles, aunque se sugiere repetir pruebas de imagen cada seis meses durante los dos primeros años y, posteriormente, anualmente. Se indica la extirpación quirúrgica del tumor, seguida de controles periódicos por imagen.

Se presenta el caso clínico de un niño de 2 años y 7 meses, derivado a endocrinología infantil por presentar obesidad, dislipidemia e hiperinsulinemia en ayunas. La analítica inicial mostró: glucosa, 86 mg/dL; hemoglobina glucosilada, 5,2%; insulina, 14,8 µU/mL; colesterol total, 232 mg/dL; HDL, 6 mg/dL;

triglicéridos, 106 mg/dL; y colesterol no HDL, 136 mg/dL. Como antecedentes personales destacaban un peso elevado al nacer –4.000 g a las 37 semanas de gestación, >+2 desviaciones estándar (DE)– y un episodio neonatal de hipoglucemia corregido con aportes orales. En cuanto a antecedentes familiares, la madre había sido diagnosticada de diabetes de tipo 1 a los 25 años, con mal control durante el embarazo. No había antecedentes familiares de cetoacidosis ni de eventos cardiovasculares precoces.

La familia refería un aumento de peso excesivo desde hacía 4-5 meses, acompañado de polifagia, sin polidipsia ni poliuria, así como ronquidos nocturnos y sudoración intensa al dormir y al hacer ejercicio, sin limitación de sus actividades diarias y sin otros síntomas relevantes. En la exploración física se observó un peso de 27,3 kg (+7,73 DE), una talla de 98,8 cm (+1,79 DE) y un índice de masa corporal de 27,97 kg/m^2 (+7,93 DE). No presentaba rasgos dismórficos ni lesiones cutáneas, como acantosis *nigricans*. La auscultación cardiopulmonar y la exploración neurológica fueron normales. No se evaluaron los genitales por falta de colaboración.

Ante los antecedentes familiares de diabetes de tipo 1, se solicitaron anticuerpos antipancreáticos y un estudio genético de obesidad monogénica, y se inició intervención nutricional.

A los 3 años y 2 meses, el niño ingresó en la unidad de cuidados intensivos pediátrica por una insuficiencia respiratoria aguda en el contexto de una posible neumonía por aspiración. Dos meses antes había sido diagnosticado de síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño por hipertrofia amigdalar. Tras 48 horas en la unidad de cuidados intensivos pediátrica, pasó a planta, donde se interconsultó a endocrinología infantil por hiperglucemia y obesidad severa. En ese momento pesaba 41 kg (+11,59 DE), medía 112,7 cm (+4,11 DE) y tenía un índice de masa corporal de 32,28 kg/m^2 (+9,77 DE). La exploración reveló obesidad generalizada y acantosis *nigricans* en el cuello y las axilas. Los genitales eran adecuados para la edad (testículos de 2 mL, pene de tamaño normal) sin vello púbico ni axilar.

Durante el ingreso hospitalario, el paciente presentó fiebre persistente (hasta 41,5 °C) y taquicardia intermitente, independientemente de la temperatura. Las glucemias fluctuaban entre 105 y 213 mg/dL, sin cetonuria ni glucosuria. Los hemocultivos, cultivos respiratorios y estudios virales fueron negativos. Al profundizar en la historia clínica, la familia refirió aumento de la sed en las dos últimas semanas (hasta 3 L de agua al día) con diuresis nocturna frecuente. La dieta era estricta: papilla de plátano y cereales en el desayuno, manzana a media mañana y comidas centradas en pollo y verduras. También mencionaban un rápido aumento en la talla de la ropa, sin cambios conductuales, alteraciones del ánimo ni torpeza motora.

Una analítica mostró hiperosmolaridad e hipernatremia con orina hipoosmolar y sodio urinario bajo. Ante valores compatibles con diabetes insípida, se extrajo analítica con perfil hormonal y se observaron hallazgos compatibles con insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo central y diabetes con resistencia a la insulina.

Cortisol: 1,6 µg/dL; hormona adrenocorticótropa: 9 pg/mL; aldosterona: 1,9 ng/dL; renina: 1,7 ng/mL/hora; insulina: 15,7 µgU/ml; péptido C: 2,2 ng/mL; hemoglobina glucosilada: 7,3%; tirotropina: 0,2 mU/L; tiroxina libre: 0,5 ng/dL; factor de crecimiento seudoinsulínico -1: 97 ng/mL; leptina: 7,1 ng/mL.

Con estos datos se plantearon diagnósticos diferenciales entre lesión del sistema nervioso central, obesidad monogénica o sindrómica y diferentes tipos de diabetes (1, 2 o MODY).

Se solicitó resonancia magnética cerebral e hipofisaria, sin hallazgos patológicos. Tanto los anticuerpos antipancreáticos como el estudio genético de obesidad resultaron negativos.

Actualmente, con 7 años de edad, el niño presenta un peso de 95,9 kg (+14,56 DE), una talla de 133 cm (+1,73 DE) y un índice de masa corporal extremo de 54,21 kg/m^2 (+16,14 DE). El diagnóstico final fue síndrome de ROHHAD, con múltiples comorbilidades endocrinas y respiratorias: obesidad de grado III, diabetes insípida, diabetes mellitus de tipo 2 insulinodependiente, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo central e hipoventilación crónica restrictiva, motivo por el que porta una traqueostomía y utiliza BiPAP nocturno. También ha sido diagnosticado de trastorno por déficit de atención e hiperactividad y fue intervenido quirúrgicamente en abril de 2021 por un neuroblastoma, confirmando la asociación con tumor de cresta neural (ROHHAD-NET). Durante su evolución presentó infecciones recurrentes del catéter venoso central y un episodio de tromboembolismo pulmonar.

Actualmente está ingresado en planta hospitalaria, siguiendo una dieta hipocalórica (1.000 kcal/día) con restricción de hidratos de carbono (30-45 g en comidas, 15 g en aperitivos) e ingesta hídrica controlada (1,2-2,5 L/día). El tratamiento farmacológico incluye desmopresina, espironolactona, losartán, hidrocortisona, glargina, lispro semaglutida, levotiroxina, colecalciferol, dextroanfetamina, albuterol nebulizado, fluticasona inhalada, cloruro sódico nebulizado, bromuro de ipratropio enoxaparina, rituximab e inmunoglobulina.

Dado que no ha mostrado mejoría con semaglutida, se ha solicitado el uso de setmelanotida, y actualmente está pendiente de autorización.

2
Seguimiento paciente con Klinefelter por riesgo oncológico

Claudia Marcela Quiroga Ardila, Natalia Andrea Vargas Farfan
Endocrinología Pediátrica, Hospital Xanta Tecla

Paciente de 8 años, masculino, derivado por talla alta, aparente aumento de segmento inferior, escoliosis, *pectum excavatum*, distribución aumentada de grasa abdominal, testículos pequeños volumen testicular 2/2 mL, longitud peneana normal, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, irritabilidad y llanto frecuente. Se realiza cariotipo 47,XXY Klinefelter. Tiene gonadotropinas normales prepuberales, andrógenos, inhibina, antimülleriana normales, ferropenia ya tratada, perfil hipofisiario completo normal, IGFBP3-IGF-I normal, electrólitos, función hepática, renal, lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina normales.

Ecografía abdominal total y testicular dentro de los límites normales.

Antecedentes
Gestación a término, edad gestacional, 38,5 semanas; cesárea programada, peso al nacer: 3.780 g; talla 51,5 cm; perímetro cefálico, 36 cm.

Talla de la madre: 170 cm; y talla del padre: 187 cm, TDP, 185,5 ± 8,5 cm. Edad ósea: 7,6-8 años.

Estudios de Imágenes
Ecografía abdominal (03/10/2024): hígado, páncreas, bazo y riñones normales. No hay evidencia de líquido libre ni alteraciones abdominales. Testículos sin alteraciones focales.

Ecografía testicular (03/10/2024): testículo derecho: 15,8 × 12 × 6,7 mm, Testículo Izquierdo: 15 × 15 × 7 mm.

Este caso destaca la complejidad de manejar el síndrome de Klinefelter en un niño pequeño, especialmente cuando se asocia con otras condiciones endocrinas y psicológicas, como anemia ferropénica y trastorno por déficit de atención e hiperactividad. El diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado, incluyendo la monitorización del desarrollo puberal y los niveles de hierro, son cruciales para mejorar la calidad de vida y minimizar las complicaciones. Un enfoque multidisciplinario es esencial para optimizar la salud endocrina y el bienestar psicosocial del niño. Estos pacientes se asocian a una mayor predisposición a desarrollar ciertos tipos de cáncer, principalmente de mama y gonadal. La relación no es completamente comprendida, pero se han identificado algunos factores biológicos y genéticos que explican esta predisposición, como cáncer de mama con una tasa estimada entre 20 y 50 veces superior al de los hombres sin Klinefelter, posiblemente asociado a deficiencia de testosterona, lo que puede llevar a un aumento en los niveles relativos de estrógenos y ginecomastia con mayor susceptibilidad hormonal. El síndrome implica una trisomía parcial del cromosoma X, lo que podría alterar la función de los genes relacionados con la reparación del ADN, aumentando riesgo de mutaciones, y la regulación del crecimiento celular, promoviendo un entorno propenso a la formación de tumores. También se asocia a cáncer testicular posible por testículos más pequeños y no descendidos, alteraciones en la espermatogenia y deficiencia de testosterona.

Otras entidades oncológicas que pueden tener mayor predisponían en el síndrome de Klinefelter son las leucemias y los linfomas, aunque la evidencia en estos casos es más limitada.

Las alteraciones genéticas en el síndrome de Klinefelter que podrían estar involucradas son cromosoma X adicional: la presencia de un cromosoma X extra podría alterar los mecanismos de reparación del ADN y la regulación de genes supresores de tumores y la desregulación de los genes de la línea germinal. Las mutaciones y la aneuploidía del cromosoma X podrían desempeñar un papel en la mayor propensión a cánceres testiculares y de mama.

Por todo esto, los pacientes deben ser vigilados de cerca a los largo de su vida, con controles y exámenes mamarios periódicos, y mamografías de forma regular a partir de la adolescencia o la adultez temprana, revisión testicular para detectar masas o anomalías testiculares, además de la evaluación de la función hormonal para detectar cualquier signo temprano de cáncer y garantizar un tratamiento oportuno.

3
Diagnóstico de síndrome de Weaver en una paciente pediátrica con fenotipo peculiar y crecimiento acelerado

Natalia Andrea Vargas Farfan, Claudia Marcela Quiroga Ardila
Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital San Pau y Santa Tecla. Tarragona, España

Resumen del caso clínico
Presentamos el caso de una paciente femenina, nacida a término, valorada desde los 3 meses por fenotipo peculiar y crecimiento acelerado. Con dismorfismos faciales, edad ósea adelantada y bajo factor de crecimiento seudoinsulínico-1, se sospechó patología genética. El estudio molecular identificó mutación de *novo* en el gen *EZH2*, que confirmó síndrome de Weaver. Se estableció seguimiento por riesgo oncológico descrito en mutaciones específicas.

Importancia de la detección para el seguimiento clínico y oncológico

La mutación *EZH2* c.2050C>T (p.Arg684Cys) ha sido asociada con neuroblastoma, justificando vigilancia activa. La detección precoz permite controles periódicos, educación familiar y prevención de complicaciones. Aunque el riesgo absoluto es bajo, el conocimiento del diagnóstico mejora el pronóstico global.

Antecedentes perinatales y personales
La paciente nació el 2 de junio de 2022, con edad gestacional de 39 semanas, producto de una gestación controlada con dieta por diabetes gestacional. Peso al nacer: 3.660 g (p89), talla: 53 cm (p98), perímetro craneal: 35 cm (p69).

Entre los antecedentes personales destacan:

- Alergia a la proteína de la leche de vaca, tratada con fórmula hidrolizada con mejoría clínica.
- Hernia umbilical en regresión.
- Desarrollo psicomotor conservado, pero con irritabilidad frecuente y retraso leve en el lenguaje, en seguimiento por logopeda en un centro de desarrollo infantil y atención precoz.
- Historia de microcefalia sin otras alteraciones neurológicas significativas.
- No hay antecedentes familiares de relevancia.

Exploración física
En la evaluación endocrinológica realizada a los 2 años y 9 meses de edad cronológica (07/03/2025), la paciente presentaba:

- Peso: 18 kg (+2,38 desviaciones estándar).
- Talla: 101.5 cm (+2,12 desviaciones estándar).
- Índice de masa corporal: 17,4 (p86).
- Edad ósea: 4 años y 6 meses → adelantada 1,6-2 años Se observó un fenotipo dismórfico caracterizado por:
  - Puente nasal alto y ancho.
  - Micrognatia y retrognatia.
  - Dedos de manos y pies largos y anchos.
  - Tronco alargado.
  - Doble pliegue lumbar con líneas paralelas (ecografía lumbar normal).
  - Genitales femeninos normoconfigurados, con labios mayores gruesos.

Pruebas complementarias
Estudios hormonales y bioquímicos (2023-2025)
- Perfil tiroideo normal.
- Cortisol y corticotropina dentro de rango.
- IGF-1: muy por debajo de la media para la edad.
- Catecolaminas plasmáticas y urinarias normales.
- Vitamina D, calcio iónico, zinc: normales.

Gasometría venosa (enero de 2023)
Leve acidosis respiratoria, probablemente viral.

Genética (abril de 2024)
Diagnóstico molecular confirmado de síndrome de Weaver mediante detección de mutación de *novo* en *EZH2* (c.2050C>T/p.Arg684Cys), variante descrita previamente en la bibliografía.

Diagnóstico
- Síndrome de Weaver (mutación en *EZH2*).
- Crecimiento acelerado con edad ósea adelantada.
- Retraso leve del lenguaje.
- Vigilancia por riesgo teórico de tumor embrionario.

Discusión
El síndrome de Weaver es una entidad genética rara con herencia autosómica dominante. Se asocia a mutaciones en el gen *EZH2*, un regulador epigenético. Su diagnóstico requiere alta sospecha clínica basada en el fenotipo y la aceleración del crecimiento.

En este caso, el diagnóstico precoz permitió establecer un plan de vigilancia multidisciplinar, incluyendo evaluación periódica del neurodesarrollo y riesgo tumoral. La mutación

específica identificada, p.Arg684Cys, ha sido previamente descrita en una paciente con neuroblastoma, lo que justifica el seguimiento oncológico.

Importancia de la detección para el seguimiento clínico y oncológico
El diagnóstico precoz del síndrome de Weaver permite no solo orientar el tratamiento endocrinológico y del desarrollo, sino también establecer una vigilancia clínica estructurada ante un riesgo oncológico incrementado.

La mutación en *EZH2* c.2050C>T (p.Arg684Cys) ha sido asociada en la bibliografía a casos de neuroblastoma, por lo que se recomienda un seguimiento individualizado. Aunque el riesgo absoluto es bajo, la desregulación epigenética que conlleva esta alteración genética puede facilitar procesos neoplásicos infantiles.

El plan de vigilancia de esta paciente incluye:

- Controles clínicos periódicos.
- Educación familiar sobre signos de alarma.
- Estudios bioquímicos y por imagen si aparece sintomatología sospechosa

Esta estrategia permite una detección temprana ante cualquier eventualidad oncológica y mejora el pronóstico global.

4
Tratamiento con hormona de crecimiento en la anemia de Blackfan-Diamond

Marina Portal Buenaga, Pablo Alonso Rubio, Laura Bertholt Zuber, Cristina Naranjo González, Mónica López Duarte
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

Introducción
La anemia de Blackfan-Diamond es un trastorno genético raro de herencia autosómica dominante causado por mutaciones que afectan a genes que codifican proteínas ribosomales. Clínicamente se caracteriza por aplasia eritrocitaria, anomalías congénitas y un riesgo incrementado de desarrollar tumores. La estatura baja es una característica presente en la mayoría de los pacientes.

Caso clínico
Niña de 10 años y 8 meses remitida a la consulta de endocrinología infantil por talla baja. Mantiene desde el nacimiento percentiles bajos de peso (<p10) y talla (<p3), con curva ponderoestatural estable. Inicio de soporte nutricional con fórmula hipercalórica en el último mes. Realizado estudio de talla baja de primer nivel: perfil bioquímico y hormonal normal; factor de crecimiento similar a la insulina 1: 240 ng/mL (DE –0,06); IGFBP3: 5.420 ng/dL (DE 0,61); cariotipo 46,XX sin anomalías estructurales. Edad ósea retrasada dos años según Greulich y Pyle.

Antecedentes personales: embarazo controlado, ecografías prenatales normales. Parto eutócico en la semana 41; peso, 3.160 g (p32, –0,48 DE); longitud, 48,5 cm (p16, –1,02 DE); cribado metabólico normal. Seguimiento en hematología por eritroblastopenia congénita de Blackfan-Diamond diagnosticada a los 9 años, detección de mutación p.Glu88Argfs*8 en el gen *RPS1*. Recibe tratamiento corticoide crónico (máximo, 195 mg/m^2).

Antecedentes familiares: padre, 173,5 cm; madre, 170 cm. Talla diana, 165,3 ± 5 cm (+0,2 DE). Sin antecedentes de talla baja familiar. No hay enfermedades de interés.

En la exploración inicial destaca talla de 129,4 cm (–2,13 DE), peso de 25,1 kg (–1,43 DE), deformidad dentofacial y braquimesofalangia del segundo y el quinto dedos, sin otras anomalías fenotípicas. Se realiza seguimiento semestral, objetivándose en control a los 12 años hipocrecimiento a pesar de inicio de desarrollo puberal, por lo que se solicitan

pruebas de estímulo de hormona del crecimiento (GH) para descartar déficit hormonal: clonidina (pico, 9,8 ng/mL a los 90 minutos) e insulina-hipoglucemia (pico, 9,6 ng/mL a los 60 minutos). En ese momento, talla de la paciente en –2,2 DE, estadio de Tanner 2 y retraso mantenido de edad ósea; pronóstico de talla final de 156,9 ± 5 cm. Ante el resultado de pruebas complementarias compatible con posible déficit leve de GH se solicita resonancia magnética cerebral, que resulta normal. En controles posteriores se constata mejoría en la velocidad de crecimiento en contexto puberal. Se consensua con la familia, dado el riesgo potencial de malignización derivado de la enfermedad, mantener actitud expectante en cuanto al inicio de tratamiento con GH recombinante humana, pese a cumplir criterios de déficit de GH en nuestra comunidad autónoma. Último control: EC, 12,9 años; talla, 143,6 (DE –2,04); velocidad de crecimiento, 8,2 cm/año (2,38 DE); y estadío de Tanner 2. Desde el punto de vista hematológico, la paciente presenta buena evolución y adherencia terapéutica con dosis corticoide actual de 8 mg/m^2, sin haber precisado hasta el momento otras medidas terapéuticas.

Conclusión

La alteración endocrinológica más frecuente en la anemia de Blackfan-Diamond es la talla baja. Su origen es multifactorial, secundario al propio síndrome y a su tratamiento, sin que pueda descartarse una interferencia en el eje GH factor de crecimiento similar a la insulina 1. Algunos autores han descrito resultados favorables con la utilización de la GH, demostrando una mejora significativa en el percentil de talla cuando el tratamiento se prolongó hasta cuatro años. No obstante, su uso en estos pacientes es controvertido y se precisa una valoración individualizada de los riesgos y beneficios para su administración, dado el riesgo subyacente de malignidad a largo plazo de aproximadamente un 5%, especialmente hacia tumores hematológicos y osteosarcoma[1].

Bibliografía

1. Howell JC, Joshi SA, Hornung L, Khoury J, Harris RE, Rose SR. Growth hormone improves short stature in children with Diamond-Blackfan anemia. Pediatr Blood Cancer 2015; 62: 402-8.

5
Síndrome de Beckwith-Wiedemann en un paciente con hemihiperplasia, nefromegalia y criptorquidia bilateral

Natalia García Sánchez
Especialista en Pediatría dedicado a la Endocrinología Infantil. Hospital Vega Baja, Orihuela (Alicante)

Introducción

El síndrome de Beckwith-Wiedemann es un trastorno genético causado por alteraciones en la metilación de la región cromosómica 11p15, caracterizado por sobrecrecimiento corporal, organomegalias y un riesgo aumentado de tumores embrionarios. La presentación clínica es variable y depende de la alteración genética subyacente, y la hipometilación del centro de *imprinting* centromérico (IC2) es una de las causas más frecuentes.

Presentación del caso

Paciente masculino, lactante de 8 meses, remitido a consulta de endocrinología infantil tras la detección de una criptorquidia bilateral, hemihiperplasia y asimetría renal en la ecografía abdominal realizada por su pediatra. Antecedentes perinatales: nacimiento por cesárea a las 40 + 6 semanas debido a no progresión del parto y macrosomía fetal con peso al nacer de 4.400 g. Antecedentes familiares: tía de la madre con asimetría de las extremidades.

En la evaluación en la consulta se observa criptorquidia bilateral, hemihiperplasia y macroglosia leve, y se confirma nefromegalia en la ecografía de control. Dadas las alteraciones y la sospecha clínica de un síndrome ge-

nético, se realiza un cariotipo con resultado normal, 46,XY. Se completa estudio con secuenciación del gen *CDKN1C* que evidencia hipometilación del centro de *imprinting* centromérico IC2, confirmando el diagnóstico de síndrome de Beckwith-Wiedemann. Se realiza estudio de segregación a los padres sin encontrar alteraciones.

Evolución y actuación
Tras el diagnóstico se completan estudios complementarios, incluyendo analítica sanguínea con marcadores tumorales, analítica urinaria con catecolaminas, tomografía abdominopélvica por la nefromegalia, ecocardiograma y valoración neurológica con desarrollo psicomotor normal, sin encontrar otros hallazgos patológicos. Se estableció seguimiento periódico con las exploraciones complementarias pertinentes conforme a los protocolos para seguimiento de pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann, incluyendo, en este caso, controles endocrinológicos y por traumatología por la hemihiperplasia.

El seguimiento a largo plazo hasta los 15 años fue favorable, con controles periódicos normales y ausencia de complicaciones tumorales, por lo que, una vez completado el seguimiento, fue dado de alta.

Discusión
La hipometilación del IC2 es la alteración molecular más frecuente en el síndrome de Beckwith-Wiedemann y se asocia a un menor riesgo tumoral comparado con otras alteraciones genéticas/epigenéticas de este síndrome. Sin embargo, al igual que el resto de las alteraciones, requiere seguimiento estrecho durante la infancia y la adolescencia temprana para la detección precoz de posibles neoplasias. El caso presentado ilustra la importancia del diagnóstico molecular y el seguimiento protocolizado en pacientes con signos sugestivos de síndrome de Beckwith-Wiedemann, contribuyendo a un tratamiento adecuado y a un buen pronóstico a largo plazo.

Conclusión
El diagnóstico precoz y el seguimiento protocolizado hasta la adolescencia en pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann permiten un tratamiento adecuado e individualizado, y contribuyen a mejorar el pronóstico a largo plazo del paciente.

6
Síndrome de Noonan en tratamiento con hormona del crecimiento

Paloma Ferreiro-Mazón García-Plata
Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz

Paciente varón de 15 años y 6 meses, en seguimiento desde los 2 años de edad por síndrome de Noonan con mutación heterocigota en el gen *PTPN11*, exón 4 (E139D).

Antecedentes personales
- Criptorquidia bilateral, intervenida mediante orquidopexia a los 3 años.
- Retraso ponderal, portador de gastrostomía percutánea hasta los 14 años.
- Trombopenia leve secundaria a alteración en la activación plaquetaria (disminución de la unión de PAC-1 y expresión reducida de P-selectina y CD-63 en la membrana plaquetaria).
- Sin evidencia de cardiopatía estructural.

Antecedentes familiares
- Padre con talla baja en la infancia que precisó tratamiento con hormona del crecimiento. En edad adulta: crisis epilépticas focales (resonancia magnética craneal informada como normal) y diagnóstico de linfoma de Hodgkin tratado con quimioterapia. Portador de la misma variante genética (*PTPN11*), detectada tras el diagnóstico en su hijo.

- Madre sin antecedentes médicos relevantes.

En la exploración física a los 2 años, antes del diagnóstico genético, presenta talla en –5 desviaciones estándar, peso en –4 desviaciones estándar y facies característica (braquicefalia, hipertelorismo discreto, ptosis palpebral y orejas de implantación baja), así como tórax con mamilas separadas y sindactilia cutánea en extremidades inferiores.

Evolución clínica
Inició tratamiento con hormona del crecimiento a los 4 años mediante uso compasivo, con respuesta parcial. Previo al inicio de tratamiento, se realizó una resonancia magnética cerebral sin objetivar hallazgos. La pubertad comenzó de forma espontánea a los 11 años y 6 meses.

A los 12 años presentó una crisis focal afebril. La resonancia magnética cerebral evidenció lesiones hemisféricas izquierdas compatibles con tumor neuroepitelial disembrioplásico. Se inició tratamiento antiepiléptico con lacosamida. Ante este hallazgo, se suspendió temporalmente el tratamiento con hormona del crecimiento durante un año, que se reanudó a los 13 años debido a estancamiento estatural.

Situación actual
El paciente está en seguimiento multidisciplinar (endocrinología, hematooncología, neurología y neurocirugía), con evolución clínica favorable. Las resonancias magnéticas seriadas cada seis meses muestran estabilidad de la lesión tumoral. No ha presentado nuevas crisis convulsivas y mantiene un rendimiento escolar acorde con su edad. Continúa en tratamiento con hormona del crecimiento en dosis de 0,035 mg/kg/día y presenta desarrollo puberal adecuado (Tanner IV).

7
Manejo del riesgo oncológico en el síndrome de Noonan

Claudia Cifuentes[1], Amaia Sánchez[1], Nagore Ibarzabal-Segui[1], Gema Grau[1,2], Nancy Portillo[1,2], Amaya Vela[1,2], Itxaso Rica[1,2]
[1]Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces. Osakidetza
[2]CIBERER, Instituto Investigación Sanitaria Biobizkaia

Introducción
El síndrome de Noonan es un trastorno genético englobado dentro de las denominadas rasopatías. Estas se deben a alteraciones en genes implicados en la vía de las RAS-MAP-cinasas, y las mutaciones en *PTPN11* son las más frecuentes en el síndrome de Noonan. Estas alteraciones conllevan un mayor riesgo oncológico; se estima que la probabilidad de cáncer infantil en niños con síndrome de Noonan es ocho veces superior a la de la población general. El espectro de patología es amplio, e incluye tanto procesos hematológicos como tumores sólidos. Además, variantes específicas de *PTPN11* se han asociado con el desarrollo de procesos mieloproliferativos similares a la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ-like), en su mayoría de curso benigno.

Dado este riesgo oncológico aumentado, se han elaborado guías de práctica clínica para el seguimiento de estos pacientes. En cuanto a la vigilancia de procesos hematológicos, no hay evidencia de que el cribado mediante hemogramas periódicos suponga un beneficio, y se recomienda únicamente monitorización clínica. Además, el riesgo de neoplasias no hematológicas tampoco justifica la realización de pruebas complementarias de manera sistemática.

Otra de las características cardinales de estos pacientes es la talla baja, presente hasta en un 70% de los pacientes. El uso de hormona de crecimiento (GH) ha demostrado

efectividad y seguridad en lo que respecta al riesgo oncológico. En ausencia de clínica, no se recomienda la realización de una resonancia magnética cerebral previa al inicio del tratamiento, aunque sí un estudio ecocardiográfico.

Resumen del caso clínico

Presentamos el caso de un paciente de 12 años con síndrome de Noonan (mutación del gen *PTPN11*), derivado a endocrinología infantil a los 13 meses de edad por retraso del crecimiento, y se inicia tratamiento con GH a los 5 años. Durante su infancia presenta varios procesos oncológicos, incluyendo neuroblastoma suprarrenal neonatal, LMMJ-like y glioma cerebral de bajo grado.

Antecedentes familiares

Ambos padres y hermana mayor están sanos. Se realiza un estudio genético de síndrome de Noonan a los padres con resultado negativo. No hay otros antecedentes familiares de interés.

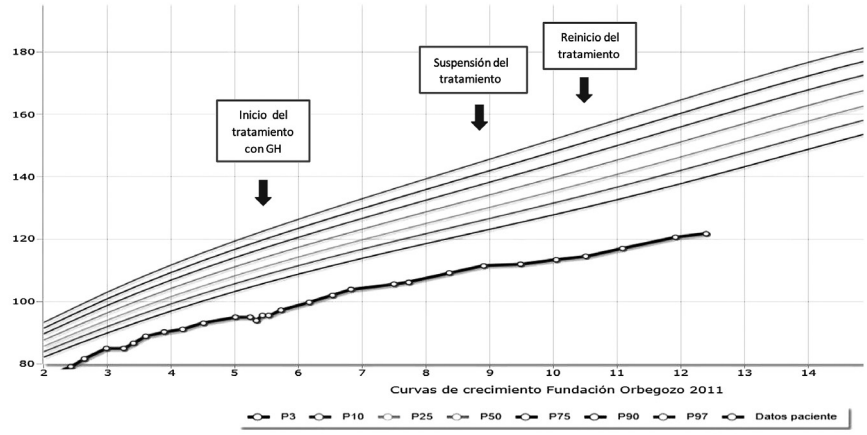
Talla diana: 178 cm –+0,4 desviaciones estándar (DE)–.

Antecedentes personales

- Embarazo controlado. Cribado de cromosomopatías de alto riesgo, cariotipo 46,XY. Diagnóstico prenatal de mutación en heterocigosis de *novo* en el gen *PTPN11*. Parto vaginal a las 39 semanas. Antropometría al nacimiento: peso, 3.210 g (–0,23 DE); longitud, 47,5 cm (–1,48 DE); perímetro craneal, 33 cm (–1,02 DE).
- Ingreso en la unidad neonatal por distrés respiratorio durante 15 días; precisa ventilación no invasiva.
- *Neuroblastoma*: en el nacimiento se objetiva masa suprarrenal derecha de 32 × 27 × 18 mm. Enolasa y catecolaminas en orina elevadas, con captación en MIBG-I^{123}, compatibles con neuroblastoma. No hay metástasis en el estudio de extensión. Actitud expectante inicial, con controles ecográficos, de enolasa y catecolaminas seriados. A los 6 meses se objetiva crecimiento de la lesión en la prueba de imagen, por lo que se decide intervención, y se consigue una resección completa. Controles posteriores sin enfermedad residual.
- *Leucemia mielo-monocítica juvenil-like (LMMJ-like)*: al mes de vida se objetiva en el control analítico leucocitosis hasta 56.900/µL con monocitosis. Se realiza aspirado de médula ósea, con hallazgos compatibles con LMMJ-like. Actitud expectante con analíticas periódicas, leucocitosis en descenso sin precisar tratamiento hasta su resolución espontánea.
- Controlado en cardiología infantil desde el nacimiento por válvula pulmonar displásica y comunicación interauricular-*ostium secundum*. Estenosis pulmonar grave evolutiva, que requiere cirugía correctora a los 11 meses de vida, junto con cierre de la comunicación interauricular-*ostium secundum*. Ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos durante 2 meses con múltiples complicaciones: shock cardiógeno, hidroneumotórax bilateral, ascitis quilosa y sepsis. Membrana subglótica intervenida.
- Estancamiento ponderoestatural y dificultades para la alimentación, que requieren colocación de gastrostomía desde los 6 meses hasta los 7 años de edad.
- Orquidopexia bilateral a los 6 años de edad por criptorquidia.
- Desprendimiento de retina regmatógeno a los 9 años, que requiere cerclaje.
- *Glioma de bajo grado*: a los 8 años se objetiva en una resonancia magnética cerebral, realizada por clínica de estrabismo, lesión corticosubcortical en el lóbulo parietal izquierdo, sugestiva como primera posibilidad de tumoración glioneuronal de bajo grado (gangliocitoma frente a tumor neuronal multinodular vacuolante frente

a tumor neuroepitelial disembrioplásico). Dado el riesgo/beneficio de la intervención, se decide tratamiento conservador, con seguimiento mediante pruebas de imagen. A los 10 años presenta varios episodios de crisis epilépticas, y se inicia tratamiento con levetiracetam. La lesión permanece sin cambios en las resonancias magnéticas seriadas, sin aparición de nuevas lesiones.

- Derivado a endocrinología infantil a los 13 meses por estancamiento ponderoestatural:
  En la primera visita presenta peso y talla inferiores al percentil 3. Controles clínicos y analíticos en los que se objetivan valores de factor de crecimiento seudoinsulínico-1 (IGF-1) bajos con velocidad de crecimiento normal. Se intenta optimización nutricional. A los 4 años persiste la talla baja (91,2 cm, –3,2 DE), con estancamiento de la velocidad de crecimiento, por lo que se realiza prueba de estímulo de GH con clonidina, con resultado normal (pico de GH: 12 ng/mL). Mantiene niveles bajos de IGF-1, por lo que se solicita entonces test de generación de IGF-1, con resultado positivo. A los 5 años, con talla de 97,3 cm (–3,9 DE) y velocidad de crecimiento de 3 cm/año (–3,27 DE), se inicia tratamiento con GH, bajo indicación de GH biológicamente inactiva. Dosis inicial de 0,025 mg/kg/día. Buena respuesta inicial al tratamiento, con aumento de velocidad de crecimiento hasta 5,3 cm/año (–0,8 DE). Tras el inicio de GH, se acuerda con oncología infantil seguimiento analítico y ecografía abdominal semestral.
- A los 8 años y 11 meses, coincidiendo con el diagnóstico de lesión glial, se decide la suspensión del tratamiento.
- A los 10 años y medio, ante la estabilidad de la lesión y el estancamiento estatural, se decide reinicio de la GH con dosis de 0,027 mg/kg/día.
- En última visita, (12 años y medio), presenta talla de 121,9 cm (–4,4 DE), con velocidad de crecimiento de 3,6 cm/año (–2,1 DE). Edad ósea retrasada un año con respecto a la cronológica y la exploración física prepuberal. Véase la evolución de la talla en la Figura 1.



GH: hormona del crecimiento.

Figura 1. Evolución de la talla desde los 2 años hasta la actualidad.

8
Hipocrecimiento de origen prenatal y aumento de riesgo oncógeno, a propósito de un caso

Eduardo Enrique Martínez Rodríguez[1], Atilano Carcavilla[2]
[1]Médico adjunto de endocrinología pediátrica en Hospital General de Villalba, Madrid
[2]Médico adjunto de endocrinología pediátrica en Hospital Universitario La Paz, Madrid

Paciente de 2 años y 3 meses remitida desde el servicio de neonatología para valoración por hipocrecimiento, en contexto de antecedente de bajo peso y talla para la edad gestacional.

Antecedentes personales
Embarazo controlado, se evidenció crecimiento intrauterino retardado a partir de las 28 semanas. Parto a término a las 37 + 1 semanas, inducido por crecimiento intrauterino retardado. Peso al nacimiento: 1.820 g (–2,47 desviaciones estándar); longitud de recién nacido: 44 cm (– 2,05 desviaciones estándar); perímetro cefálico de recién nacido: 30 cm (–2,24 desviaciones estándar).

Previamente en seguimiento en consulta de gastroenterología por fallo de medro, y en consulta de neurología por microcefalia sin significación patológica, con resonancia magnética cerebral y desarrollo psicomotor normales.

Se inició tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante a la edad de 5 años y 8 meses por la indicación de bajo peso y talla para la edad gestacional, sin crecimiento recuperador, con buena respuesta al mismo. Durante el seguimiento de la paciente en la consulta se evidenció bicitopenia persistente, por lo que se derivó a consulta de hematología para completar estudio. Se realizó estudio de inmunodeficiencias, tras el cual fue diagnosticada de inmunodeficiencia primaria combinada por déficit de Cernunnos/XLF por mutación en homocigosis c.169C>T (NM_024782). Esta patología asocia retraso del crecimiento de origen prenatal con microcefalia y rasgos faciales peculiares, mayor riesgo de infecciones por gérmenes oportunistas, citopenias autoinmunitarias que pueden llevar a fallo medular, además de mayor radiosensibilidad e inestabilidad genómica, que conlleva un mayor riesgo de desarrollo de tumores.

La paciente precisó trasplante de progenitores hematopoyéticos a los 7 años y 8 meses de edad. El tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante se suspendió tras el diagnóstico de la inmunodeficiencia y no se reinició. Posteriormente continuó seguimiento en la consulta de endocrinología y tuvo una pubertad normal, espontánea y crecimiento alrededor del percentil 3.

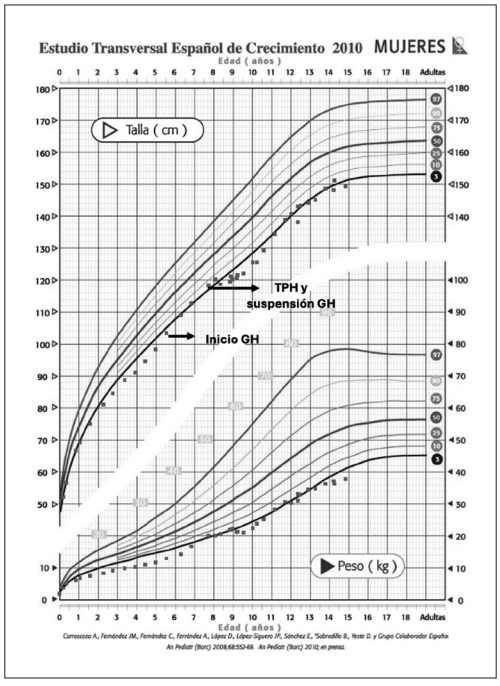


Figura 1.

CIRUGÍA PROFILÁCTICA EN PATOLOGÍA ENDOCRINA

1
Gonadectomía profiláctica en paciente con síndrome de deleción 9p.

Carmen Agustí Barjau, Montserrat Amat Bou
Servicio de Endocrinología pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Introducción
El desarrollo sexual diferente comprende un grupo heterogéneo de condiciones en las que existe una discordancia entre el sexo cromosómico, gonadal o fenotípico. Algunas de estas condiciones, especialmente las que tienen presencia de material del cromosoma Y, presentan un riesgo aumentado de desarrollar tumores gonadales de células germinales, como gonadoblastomas. La gonadectomía profiláctica, pese a ser una intervención dirigida a eliminar este riesgo, no está exenta de efectos adversos permanentes, como la necesidad de uso de terapia hormonal sustitutiva. Además, el riesgo específico de cada condición de desarrollar tumores gonadales de células germinales no es del todo conocido, dada la escasa evidencia científica, por lo que, la toma de decisiones respecto a la gonadectomía profiláctica en estos pacientes debe considerar múltiples factores, entre los cuales destacan el riesgo oncológico, la funcionalidad de las gónadas, la identidad de género y el deseo genésico futuro.

Caso clínico
Paciente afecta de síndrome polimalformativo, derivada a endocrinología por presentar fenotipo femenino con cariotipo 46,XY.

Antecedentes personales:
- Antecedentes perinatológicos: fruto de segunda gestación controlada. Ecografías prenatales normales. Serologías maternas negativas. Cultivo SGB negativo. Parto por cesárea electiva (por cesárea anterior) a las 37 +2 semanas de edad gestacional. Apgar: 9/10. Peso al nacer: 2.800 g (p45, –0,15 desviaciones estándar). Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral: ambos pasan.
- Síndrome polimalformativo: fisura palatina posterior, déficits radiales y tibiales bilaterales, pies equinovaros y foramen oval permeable. Ecografías renal, abdominal y transfontanelar normales.

Realizado estudio genético con hibridación genómica comparativa con microarrays en el que se encuentra deleción de 13,8 Mb en la región 9p24.3p23, que incluye el gen *DMRT1*.

En la exploración física se observaron genitales externos femeninos sin signos de virilización. Se completó estudio con ecografía pélvica y analítica sanguínea con estudio hormonal en minipubertad (a los 5 meses de vida). La ecografía pélvica mostraba un útero de tamaño normal (20 × 14 × 9 mm) para la edad, sin visualización de gónadas. La analítica sanguínea mostraba niveles elevados de folitropina (34 UI/L) y lutropina (4 UI/L), con testosterona, estradiol y hormona antimülleriana indetectables, lo que sugiere gónadas no funcionantes.

Dado el riesgo descrito de gonadoblastoma en pacientes con disgenesia gonadal pura 46,XY y deleción de *DMRT1*, se decidió realizar una gonadectomía profiláctica por vía laparoscópica a los 2 años y 10 meses. Durante la intervención se identificaron dos gónadas con aspecto de cintilla, sin estructuras testiculares u ováricas definidas, y se procedió a su exéresis. El estudio anatomopatológico confirma la presencia de gónadas indiferenciadas (cintilla fibrosa con cordones epiteliales), sin signos de malignidad.

Actualmente la paciente, con 5 años de edad, sigue controles en consultas de endocrinología anuales.

Discusión
La deleción de la región 9p24.3p23 se asocia al llamado síndrome de deleción 9p; un trastorno genético raro caracterizado por dismorfismo craneofacial, retraso en el desarrollo y anomalías congénitas, como cardiopatía congénita. Esta deleción, que incluye el gen *DMRT1*, se ha asociado con un espectro de alteraciones del desarrollo sexual en individuos 46,XY, desde hipospadias y criptorquidia hasta reversión sexual completa con fenotipo femenino. El gen *DMRT1* es esencial para la diferenciación testicular y la supresión de la vía ovárica; su ausencia conduce a un fallo en la formación de testículos funcionales y, en consecuencia, a la persistencia de estructuras müllerianas en pacientes con cariotipo 46,XY. En este contexto, la presencia de gónadas disgenéticas o indiferenciadas, especialmente si son intraabdominales y no funcionantes, representa un riesgo significativo de transformación neoplásica. La bibliografía médica ha documentado casos de gonadoblastoma en edades tempranas, lo que justifica la indicación de gonadectomía profiláctica.

La *Guía de consenso sobre la gonadectomía profiláctica en el desarrollo sexual diferente* de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica establece que la gonadectomía está indicada en pacientes con desarrollo sexual diferente 46,XY y disgenesia gonadal pura cuando se cumplen ciertos criterios: presencia de material Y, gónadas no funcionantes, localización intraabdominal y hallazgos genéticos de alto riesgo, como la deleción de *DMRT1*. En el caso presentado, la paciente presentaba dichos criterios, lo que reforzó la indicación quirúrgica.

Conclusiones
Este caso ilustra la importancia de una evaluación multidisciplinar en pacientes con desarrollo sexual diferente, integrando datos clínicos, genéticos, hormonales y de imagen para una toma de decisiones fundamentada. La deleción del gen *DMRT1* en el cromosoma 9 en individuos 46,XY con fenotipo femenino representa un marcador de alto riesgo para el desarrollo de tumores gonadales, incluso en la infancia, aunque existe poca evidencia en cuanto a cuál es el momento más óptimo para realizar la gonadectomía.

La gonadectomía profiláctica, en este contexto, sería una medida preventiva justificada cuando las gónadas son disgenéticas, no funcionantes e intraabdominales. La intervención permite eliminar el riesgo oncológico sin afectar a la función endocrina ni a la fertilidad, ya que ya se encontraban afectadas por la condición de base.

Es fundamental que estas decisiones se tomen en el marco de un equipo especializado en desarrollo sexual diferente, con participación activa de la familia y, cuando sea posible, del propio paciente. El seguimiento posterior debe incluir apoyo psicológico, evaluación endocrinológica con inicio de terapia hormonal sustitutiva en edad puberal y asesoramiento genético, con el objetivo de garantizar un desarrollo integral y una buena calidad de vida.

2
Disgenesia gonadal completa 46,XY por mutación en *SOX9* y displasia campomélica

Paula Ribes Cajas, Jacobo Pérez Sánchez
Hospital Universitario Parc Taulí, Sabadell

Introducción
La disgenesia gonadal completa 46,XY es una anomalía del desarrollo sexual caracterizada por la presencia de un cariotipo 46,XY con fenotipo femenino, ausencia de virilización, genitales externos femeninos, presencia de estructuras müllerianas y gónadas no funcionales o disgenéticas. Generalmente se diagnostica en la etapa neonatal ante ano-

malías fenotípicas o en la adolescencia por amenorrea primaria. Presentamos un caso poco frecuente asociado a una mutación patógena en el gen *SOX9*, implicado tanto en la diferenciación sexual como en la morfogenia craneofacial, responsable también de la secuencia de Pierre Robin.

Caso clínico

Presentamos el caso clínico de un recién nacido de 1 mes de vida con genitales externos de fenotipo femenino y cariotipo 46,XY, identificado durante el estudio genético de la secuencia Pierre Robin.

Antecedentes perinatológicos

Se trata de una primera gestación de una madre de 33 años, sin antecedentes personales ni familiares relevantes. Embarazo normoevolutivo, bien controlado, con ecografías morfológicas normales, serologías negativas y test de O'Sullivan normal. El parto fue inducido a las 40 semanas y 3 días por sospecha de sufrimiento fetal (líquido amniótico escaso y descensos transitorios de la frecuencia cardíaca fetal).

En el nacimiento fue un parto eutócico de una recién nacida con fenotipo femenino. Apgar 9/10, sin necesidad de reanimación. Antropometría neonatal: 3.120 g (–0,5 desviaciones estándar); longitud: 49,5 cm (–0,2 desviaciones estándar); y perímetro cefálico: 34 cm (–0,5 desviaciones estándar).

Exploración física en el nacimiento

Buen estado general, destaca retrognatia y escotadura en paladar blando (características compatibles con la secuencia de Pierre Robin). Se observa tórax en quilla. Genitales externos femeninos bien normoconfigurados. Exploración neurológica y resto de la exploración sin alteraciones. No se palpan gónadas en el canal inguinal.

Evolución

Ante la presencia de la secuencia de Pierre Robin, se deriva a genética clínica. El estudio inicial incluye cariotipo e hibridación genómica comparativa basada en microarrays, que revelan un cariotipo 46,XY en una criatura con fenotipo femenino. Se contacta con endocrinología pediátrica y se amplían estudios de segundo nivel. Se solicita ecografía pélvica transabdominal que muestra una estructura uterina pequeña (útero de 22 mm de longitud, con cérvix y cuerpo diferenciados), sin visualización clara de anexos (ovarios o testículos). Se realiza perfil hormonal en minipubertad que muestra gonadotropinas elevadas (lutropina: 20 UI/mL; folitropina: 54,2 mU/mL, con niveles bajos de estradiol, <25 pg/mL, y testosterona, 0,4 ng/mL), y se amplía el estudio con secuenciación molecular, identificando una variante patógena en heterocigosis en el gen *SOX9*, lo que apoya el diagnóstico de disgenesia gonadal completa y displasia campomélica. De acuerdo con los padres, y tras un comité multidisciplinar, se confirma la asignación de género femenino acorde al fenotipo y a la bibliografía publicada. Las mutaciones dominantes en *SOX9* pueden desarrollar gonadoblastoma y disgerminoma, por lo que se planificó gonadectomía profiláctica durante la realización de cirugía correctora de la fisura palatina. Durante el acto quirúrgico no se pudo realizar y se tuvo que posponer la gonadectomía a un segundo tiempo. En la espera de la segunda cirugía se detecta elevación de la alfafetoproteína 6,6 UI/mL, con beta-gonadotropina coriónica humana negativa <2 mUI/L, y tras estos hallazgos se realiza una gonadectomía profiláctica a los 22 meses de edad. El estudio histopatológico confirma gónadas disgenéticas tipo cintilla gonadal con estructuras epiteliales similares a 'cordones sexuales' bilaterales, asociadas a gonadoblastoma bilateral.

Actualmente la paciente tiene 8 años de edad, presenta buena evolución clínica y ha

mantenido controles anuales con marcadores tumorales siempre negativos. Aún no ha iniciado terapia hormonal sustitutiva, la cual se iniciará en la pubertad. Durante la adolescencia será fundamental reevaluar su identidad de género.

Conclusión

El gen *SOX9* es un factor de transcripción clave en la diferenciación testicular, al inducir la expresión de *AMH* y otros genes necesarios para la formación de células de Sertoli. Alteraciones en regiones no codificantes, ubicadas hasta 1,5 MB antes del gen, pueden afectar a la expresión del desarrollo mandibular, causando la secuencia de Pierre Robin de forma aislada (micrognatia, glosoptosis y paladar hendido). En cambio, mutaciones en la secuencia codificante de *SOX9* o en regiones cercanas al gen suelen causar displasia campomélica, un síndrome esquelético grave que frecuentemente se asocia a anomalía del desarrollo sexual, debido a la pérdida de función de *SOX9* en la diferenciación testicular. La gravedad del fenotipo dependerá de la localización y el tipo de alteración genética. Además, se conoce que las alteraciones en *SOX9* se asocian a un riesgo elevado de tumor de células germinales.

Este caso evidencia la complejidad del gen *SOX9* en la diferenciación sexual y craneofacial, y pone de manifiesto la necesidad de una evaluación precoz e integral ante fenotipos complejos. La consideración de la gonadectomía bilateral profiláctica en edades tempranas debe individualizarse, considerando el riesgo asociado al tipo de mutación, los hallazgos de una biopsia gonadal y la congruencia con la identidad de género deseada. El tratamiento clínico debe contemplar un abordaje integral y multidisciplinar que incluya a endocrinología pediátrica, psicología, cirugía pediátrica y genética, y que asegure la toma de decisiones compartida con la familia.

3
Más allá del tiempo quirúrgico: aparición de carcinoma medular de tiroides pese a tiroidectomía profiláctica en el síndrome de MEN2A

Inés Ojeda Velázquez, Marina Mora Sitjá, María Sanz Fernández, Lucía Carrascón González-Pinto, Amparo Rodríguez Sánchez
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Introducción

La neoplasia endocrina múltiple (MEN) de tipo 2 se caracteriza por tumores neuroendocrinos que pueden en ocasiones asociar otras manifestaciones no endocrinológicas (liquen amiloideo o enfermedad de Hirschprung). En el caso de la MEN2A, que es la más frecuente, los tumores neuroendocrinos suelen comenzar con carcinoma medular de tiroides en la primera década de vida, y posteriormente pueden desarrollar feocromocitoma en la 3.º-4.º décadas e hiperparatiroidismo en la 4.º década.

Caso clínico

Varón de 3 años que consulta por mutación del protooncogén *RET* (c.19016G>C p.Cys634Ser) que corresponde con síndrome de MEN2A. Se había realizado estudio genético por antecedentes familiares. En la primera consulta se encuentra asintomático salvo hábito estreñido. No presenta dolo óseo ni muscular, astenia, dolor abdominal frecuente, bultomas, afonía, dolor cervical, disfagia, cefaleas frecuentes, episodios de sudoración ni palpitaciones.

Como antecedentes personales tuvo un embarazo controlado y normal. Fue un parto eutócico a término con un peso al nacimiento de 3,8 kg, que no precisó reanimación. Realiza meconiorrexis a las 48 horas de vida. Pruebas metabólicas sin alteraciones. Intervenido a los 8 meses de vida por estenosis anal, en la que se descarta enfermedad de

Hirschprung. Tiene un estreñimiento residual en tratamiento con laxantes. No muestra otros antecedentes de interés.

De acuerdo con los antecedentes familiares, tiene una madre sana con seis gestaciones y tres hijos vivos, y un padre que precisó tiroidectomía por carcinoma medular de tiroides en el que se detectó la mutación inicialmente. Además, tiene dos hermanos de 10 y 8 años, ambos con la mutación presente, en los que se realizó tiroidectomía profiláctica con hallazgos en la misma de microcarcinoma medular (Figura 1). No presenta otros antecedentes familiares de interés.

En la exploración física no se objetivan alteraciones con una talla de 101 cm (+1,1 desviaciones estándar), peso de 19,9 kg (+2,2 desviaciones estándar), buen estado general, armónico, abdomen normal sin masas, sin adenopatías, cuello anterior libre sin nódulos y estadio de Tanner 1.

Se realiza seguimiento del paciente por la susceptibilidad a cáncer endocrino mediante ecografía y análisis de calcitonina, análisis de catecolaminas y metanefrinas en la orina, parathormona y metabolismo fosfocálcico anuales. En el seguimiento no muestra alteraciones en ninguna de estas pruebas.

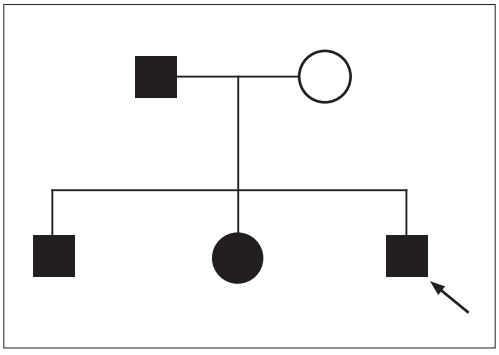


Figura 1. Árbol genealógico que muestra afectación de la misma mutación en el padre y los hijos. Indicado con una flecha el caso presentado.

A los 4 años y 7 meses se decide realizar una tiroidectomía total profiláctica por el riesgo de carcinoma medular de tiroides, con un valor de calcitonina previo a la intervención de 18,9 ng/L (en el límite alto de los valores de referencia, 0-19 ng/L). En la ecografía previa a la misma no se objetivan alteraciones.

Se realiza la intervención sin incidencias, con exéresis de un ganglio, sin observar cambios macroscópicos. Se realizan determinaciones de calcio y parathormona en rangos de normalidad, sin mostrar datos de hipoparatiroidismo posquirúrgico.

En el análisis de la muestra de tiroides total en anatomía patológica se objetivan cambios histológicos compatibles con carcinoma medular de tiroides con dimensiones 0,4 × 0,3 × 0,4 cm, multifocal, bilateral (en el tercio medio derecho y el polo superior izquierdo), intraparenquimatoso, que respeta los bordes quirúrgicos. El estadiaje corresponde con mpT1a pN0a pMx. En dicha muestra se detecta la variante patógena del gen *RET* (c.19016G>C p.Cys634Ser), con una frecuencia alélica del 47%. En el estudio de ganglio linfático se observan datos compatibles con linfadenitis reactiva inespecífica.

Actualmente tiene una edad de 5 años y continúa seguimiento en consultas con controles sin alteraciones. A los 8 años tiene previsto realizar una prueba de imagen para descartar un feocromocitoma.

Discusión

En este caso se expone una MEN2A con una mutación específica, la ocurrida en la posición proteica 634 que afecta al exón 11. Condiciona, por tanto, a una enfermedad genética, de herencia autosómica dominante, como se refleja en la figura.

Dado el antecedente familiar de la mutación (padre), está indicado realizar en los familiares

estudio genético para una detección precoz de la mutación y, en caso de detectarse, actuar según las guías clínicas.

Esta mutación específica en la posición 634 se considera de riesgo alto según la American Thyroid Association para carcinoma medular de tiroides, con una incidencia de alrededor del 50% para feocromocitoma y el 20-30% para hiperparatiroidismo; puede asociar liquen amiloideo y, generalmente, no asocia enfermedad de Hirschprung.

Atendiendo a estos riesgos, está indicado, en relación con el carcinoma medular de tiroides, seguimiento a partir de los 3 años con ecografía cervical y calcitonina cada 6-12 meses, y tiroidectomía total a los 5 años. Además, para el cribado de feocromocitoma e hiperparatiroidismo se recomienda iniciarlos a los 11 años con prueba de imagen abdominal cada 4 años, y metanefrinas y catecolaminas, así como metabolismo fosfocálcico, anuales.

En el caso presentado, pese a seguir los protocolos estandarizados de seguimiento con respecto a la tiroidectomía profiláctica, se objetiva un carcinoma medular de tiroides ya instaurado. Esto es un ejemplo que muestra que, en ocasiones, pese a los cribados realizados, la evolución natural de la enfermedad se adelanta a nuestras actuaciones.

Otra apreciación que cabe destacar en este caso es la relación de la MEN2A con la enfermedad de Hirschprung, que en ocasiones se dan de forma conjunta, ya que la patogenia de ambas enfermedades está supeditada a una alteración del protooncogén *RET*. En este caso se había descartado enfermedad de Hirschprung en la anatomía patológica, pero, además, la mutación descrita no se asocia a dicha entidad, y son más frecuentes alteraciones en el exón 10 en las posiciones 609, 611, 618 y 620.

4
Importancia del tiempo quirúrgico en pacientes con neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A

Patricia López Sánchez[1], Marina Mora Sitjá[2], María Sanz Fernández[2], Lucía Carrascón González-Pinto[2], Amparo Rodríguez Sánchez[2]
[1]Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid
[2]Hospital Universitario Severo Ochoa. Madrid

Introducción
La neoplasia endocrina múltiple (MEN) de tipo 2 se caracteriza por la aparición de tumores neuroendocrinos. En el caso de la MEN2A, que es la más frecuente, los tumores neuroendocrinos suelen comenzar con carcinoma medular de tiroides en la primera década de vida, y posteriormente pueden desarrollar feocromocitoma en la 3.ª-4.ª décadas, e hiperparatiroidismo primario en la 4.ª década. En ocasiones pueden asociar otras manifestaciones no endocrinológicas, como el caso del liquen amiloideo o enfermedad de Hirschprung.

Los pacientes clasificados de alto riesgo en este síndrome deben iniciar seguimiento endocrinológico a los 3 años con ecografía cervical y niveles de calcitonina cada 6-12 meses. La tiroidectomía profiláctica debe realizarse antes de los 5 años de vida.

Caso clínico
Niña de 3 años y 11 meses que consulta por mutación del protooncogén *RET* (c.1902 C>G, p.Cys634Tr) en el exón 11, que corresponde con síndrome de MEN2A. Se había realizado un estudio genético por antecedentes familiares en la rama paterna. En la primera consulta se encuentra asintomática.

Como antecedentes personales tuvo un embarazo controlado y normal. Fue un parto eutócico a término, que no precisó reanimación. La somatometría en el nacimiento presentó peso de 3.250 g (+0,44 desviaciones están-

dar) y longitud de 50 cm (+0,34 desviaciones estándar). Pruebas metabólicas sin alteraciones. Ingresada dos veces en el primer año de vida por pielonefritis aguda y por neumonía. No presentaba otros antecedentes personales de interés.

Como antecedentes familiares de interés, el padre presenta la misma variante patógena, con antecedentes de carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma. Se detectó la misma mutación en su hermana mayor a los 11 años, con tiroidectomía profiláctica no realizada hasta los 12 años, por negación paterna, con hallazgo de microcarcinoma medular *in situ* e hipoparatiroidismo como complicación quirúrgica.

En nuestra paciente, en la exploración física no se objetivan alteraciones, la somatometría presentó talla de 102 cm (–0,22 desviaciones estándar), peso 15,4 g (–0,51 desviaciones estándar), buen estado general, armónica, sin discromías, abdomen normal sin masas, sin adenopatías, cuello anterior libre sin nódulos y estadio de Tanner 1.

Se realizó seguimiento del paciente por la susceptibilidad de cáncer endocrino mediante ecografía y análisis de calcitonina. Además, se señaló a los padres la indicación de tiroidectomía profiláctica a los 5 años, acorde con las guías clínicas. Los padres en primera instancia rechazaron realizar a la paciente dicha cirugía profiláctica. Finalmente, a los 8 años, al plantearles por parte del equipo médico realizarla a pesar de no disponer de su consentimiento, bajo amparo judicial, consintieron finalmente la realización de la tiroidectomía.

Se realizó la intervención sin incidencias. En el análisis de la muestra de tiroides total en anatomía patológica se objetivaron cambios histológicos compatibles con microcarcinoma medular de tiroides multifocal y bilateral en el tercio superior de lóbulo tiroideo derecho y el tercio superior de lóbulo tiroideo izquierdo, que respetaba los bordes quirúrgicos de resección. Estatificación patológica (pTNM AJCC 8ª Edición): mpT1apNxpMx.

En el postoperatorio se instauró tratamiento sustitutivo con levotiroxina sódica y se mantuvo la normofunción tiroidea. Además, presentó hipoparatiroidismo transitorio que requirió tratamiento con carbonato cálcico y calcitriol las primeras semanas, que permitió posteriormente su suspensión.

Actualmente, la paciente tiene una edad de 10 años y 11 meses, y continúa seguimiento en consultas sin incidencias. Mantiene niveles bajos de calcitonina en los controles analíticos. Además, se han realizado determinaciones de catecolaminas en orina de 24 horas sin alteraciones y controles analíticos anuales normales de metabolismo fosfocálcico.

Discusión

Dado el antecedente familiar de la mutación en el padre, está indicado realizar en los familiares estudio genético para establecer el estado de portador y realizar los cribados para poder realizar una detección precoz.

En este caso se expone una MEN2A, que es una enfermedad genética, de herencia autosómica dominante. En nuestra paciente, la mutación está en el codón 634, que se encuentra en el exón 11, la cual clasifica la enfermedad de la paciente como de alto riesgo.

Atendiendo a estos riesgos, está indicado, en relación con el carcinoma medular de tiroides, seguimiento a partir de los 3 años con ecografía cervical y calcitonina cada 6-12 meses, y tiroidectomía total antes de los 5 años, ya que casi la totalidad de los pacientes con MEN2A desarrollará carcinoma medular de tiroides a lo largo de la vida.

Además, en estos pacientes, para el cribado del feocromocitoma y el hiperparatiroidismo, se recomida iniciarlos a los 11 años con prue-

ba de imagen abdominal cada 4 años, metanefrinas y catecolaminas en orina, así como metabolismo fosfocálcico anuales.

5
Tiroidectomía profiláctica en síndrome MEN2B: presentación de dos hermanos gemelos monocoriales con mutación de *novo*

Laura Ponce Chazarri, Ana Olid Ordóñez, Constanza Navarro Moreno, Ana Lucía Gómez Gila
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Introducción
La neoplasia endocrina múltiple de tipo 2B (MEN2B) es un síndrome de predisposición oncológica que se caracteriza por la aparición de tumores de localización multiglandular. Está causada por mutaciones activadoras en el protooncogén *RET*, y la más frecuente es la mutación M918T, con una alta tasa de aparición de *novo* (75-80%). Se hereda de forma autosómica dominante, con penetrancia completa y expresión clínica variable, y puede tener manifestaciones diferentes en miembros de una misma familia.

Los tumores más frecuentes en estos síndromes son el carcinoma medular de tiroides (penetrancia del 100%) y el feocromocitoma (50%). Los pacientes suelen presentar neuromas mucosos acompañados habitualmente de un fenotipo marfanoide. Finalmente, no es infrecuente la ganglioneuromatosis del tracto gastrointestinal, que se manifiesta con alteración de la motilidad o incluso enfermedad de Hirschsprung.

Caso clínico
Presentamos dos hermanos gemelos varones monocoriales diamnióticos, nacidos a las 37 + 1 semanas, sin antecedentes familiares de interés ni consanguinidad parental, que requieren ingresos hospitalarios en el período neonatal.

El segundo gemelo ingresó a las pocas horas de vida por distrés respiratorio complicado posteriormente con sepsis, y precisó ventilación no invasiva y soporte intensivo. Durante el ingreso se evidenció un cuadro polimalformativo complejo, con alteraciones neurológicas (hipoacusia neurosensorial, déficit visual, convulsión neonatal), digestivas (dismotilidad intestinal grave con cuadro de obstrucción intestinal que precisó ileostomía reintervenida en dos ocasiones por prolapso), cardiovasculares (hipertensión arterial y estenosis de las ramas pulmonares) y del desarrollo cerebral (resonancia magnética con adelgazamiento del cuerpo calloso, hipoplasia de la protuberancia y vermis, y retraso de la mielinización).

En el contexto del estudio de un síndrome polimalformativo no filiado, se realizó estudio de errores innatos del metabolismo y perfil de metabolopatías, que fue negativo para enfermedades peroxisómicas, lisosómicas, galactosemia y adrenoleucodistrofia. Finalmente, se realizó exoma completo, que identificó una variante patógena en heterocigosis del gen *RET* (c.2753T>C; p.Met918Thr), descrita como causante del síndrome de MEN2B. A raíz del hallazgo, se amplió el estudio endocrinológico, en el que destaca:

- Calcitonina: 71,1 pg/mL (<18).
- Antígeno carcinoembrionario (CEA): 11,74 ng/mL (1,73-5).

En la ecografía tiroidea se identificó una lesión redondeada hipoecoica bien definida (7 × 5 mm), adyacente a la cara posterior del lóbulo tiroideo izquierdo, sin poder establecer con claridad si se trata de una lesión intraglandular o periglandular. No se observaron otras lesiones focales, sólidas o quísticas en la línea media del triángulo cervical anterior, ni adenopatías cervicales de tamaño o características

relevantes. El único hallazgo ganglionar fue un ganglio yugulodigástrico izquierdo con un eje corto de 6,5 mm, dentro de la normalidad. Previo a su realización se investigó la posible presencia de un feocromocitoma como causa de su hipertensión arterial, y se descartó con la determinación de catecolaminas urinarias de 24 horas, cromogranina A y pruebas de imagen (ecografía abdominal y gammagrafía). Su hipertensión arterial se consideró de causa multifactorial.

Se realizó una tiroidectomía a los seis meses de vida, preservando las glándulas paratiroideas. El valor de la hormona partiroidea preoperatoria fue de 92,2 pg/mL, que descendió a 40,2 pg/mL a los 10 minutos de la extirpación, sin precisar suplementación de calcio o vitamina D. La anatomía patológica confirmó hiperplasia de células C bilateral, sin carcinoma.

El primer gemelo ingresó a los cinco días de vida por sepsis. Evolucionó con distensión abdominal persistente y sospecha de dismotilidad intestinal, sin necesidad de intervención quirúrgica. Los valores de tensión arterial se mantuvieron dentro de la normalidad. En el seguimiento posterior no presentó alteraciones neurológicas relevantes, y su desarrollo psicomotor ha sido adecuado hasta la fecha. Ante el hallazgo genético en su hermano, se amplió el estudio también en él, y se confirmó la misma variante en *RET* (p.Met918Thr). En este caso, el perfil hormonal mostró:

- Calcitonina sérica: 54,5 pg/mL (<18).
- CEA: 1,84 ng/mL (1,73-5).

La ecografía tiroidea mostró una glándula de tamaño y morfología conservada, sin lesiones nodulares, pero con adenopatías cervicales bilaterales de tamaño aumentado (hasta 30 × 11 mm en el lado derecho), sin signos ecográficos de malignidad. El estudio de extensión abdominal y el perfil de catecolaminas fue también normal.

Se realizó una tiroidectomía total profiláctica a los siete meses de vida. En este caso, la hormona paratiroidea basal preoperatoria fue de 20 pg/mL, con ascenso transitorio postoperatorio (145,5 pg/mL), sin síntomas clínicos ni requerimiento terapéutico específico. El estudio anatomopatológico confirmó también hiperplasia bilateral de células C, sin evidencia de neoplasia.

Ambos hermanos recibieron alta con tratamiento sustitutivo con levotiroxina, con buen control clínico y sin signos de hipoparatiroidismo. Se mantienen en seguimiento endocrinológico regular, con monitorización de calcitonina y CEA, y controles bioquímicos y ecográficos periódicos. Se ha descartado la presencia de la mutación en los padres, lo que confirma que sea de *novo* en ambos gemelos.

Conclusión

La sospecha de síndrome MEN2B debe considerarse ante la presencia de signos y síntomas característicos, como dismotilidad intestinal grave o recurrente, rasgos dismórficos sugestivos y/o alteraciones neurosensoriales.

Ante un caso índice, la realización de estudio en familiares es mandatoria. Aunque la herencia es dominante, los fenotipos clínicos pueden ser distintos dentro de una misma familia, de modo que deben existir factores más allá de los genéticos que modulen la expresión del síndrome.

El carcinoma medular de tiroides en el síndrome MEN2B es de aparición precoz, incluso durante el primer año de vida, y altamente agresivo, lo que justifica la tiroidectomía total profiláctica idealmente antes de cumplir un año de edad, incluso antes de los 6 meses. Los casos presentados tenían ya lesiones preneoplásicas a los 6 y 7 meses de vida. La identificación precoz del MEN2B ha permitido que se beneficien de un tratamiento profiláctico y cambiar el pronóstico de su enfermedad.

6
Tiroidectomía profiláctica en paciente con síndrome PTEN

María Camacho Gil
Residente de pediatría. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Caso clínico
Los pacientes con síndrome PTEN tienen riesgo de desarrollar carcinoma diferenciado de tiroides (el más frecuente es el carcinoma papilar), por lo que desde el momento del diagnóstico está indicado realizar ecografías tiroideas anuales de control.

Presentamos el caso de un paciente de 11 años, con antecedente de poliposis juvenil intestinal intervenida mediante colectomía total en 2010. Como otros antecedentes destacan retraso psicomotor, escoliosis, lesiones cutáneas benignas, ferropenia y cardiopatía intervenida (comunicación interventricular y comunicación interauricular).

Dado el conjunto de hallazgos, se realizó estudio genético, con hallazgo de detección de una mutación de tipo detección en el gen *PTEN*, lo que confirmó un síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba. El paciente fue seguido desde entonces en el servicio de endocrinología pediátrica con controles ecográficos tiroideos anuales.

En las primeras ecografías se visualizó un nódulo hipervascularizado en el lóbulo tiroideo izquierdo, de 11 × 7 × 6 mm, y se la decidió realización de una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) sin hallazgos sugestivos de malignidad. En controles sucesivos, se objetivó la aparición de dos nuevos nódulos (uno en el lóbulo derecho y otro más en el izquierdo), de aspecto sólido e hipoecoico, que mantuvieron características similares y no presentaron aumento significativo de tamaño en los dos años posteriores (2,5 × 4 mm y 3 × 2 mm, respectivamente).

A los 15 años, presentó aumento significativo de tamaño en uno de los nódulos izquierdos (9 × 13 mm), con vasos intra- y perilesionales, por lo que se repitió la PAAF y se clasificó como Bethesda III (atipia de significado incierto).

En todo momento el paciente presentó función tiroidea en rango, salvo un hallazgo aislado de hipotirotropinemia transitoria, sin necesidad de tratamiento farmacológico.

Dada la multifocalidad y el crecimiento progresivo de los nódulos tiroideos, junto con los hallazgos citológicos de riesgo intermedio, se consensuó con la familia y el servicio de otorrinolaringología la realización de una tiroidectomía total profiláctica a los 16 años. La cirugía se realizó sin complicaciones. El estudio anatomopatológico mostró nódulos adenomatoides tiroideos y tiroiditis crónica linfocitaria en el parénquima adyacente.

Se inició tratamiento sustitutivo con levotiroxina y el paciente fue dado de alta para seguimiento en la consulta de endocrinología de adultos, con buen control de la función tiroidea.

Discusión
El síndrome PTEN se asocia a un riesgo significativamente aumentado de neoplasias benignas y malignas, entre ellas el carcinoma diferenciado de tiroides, que puede aparecer ya en la infancia. Aunque la tiroidectomía profiláctica no está indicada desde un primer momento, existen situaciones clínicas que pueden justificarla, especialmente ante la aparición de múltiples nódulos, crecimiento progresivo y hallazgos citológicos sugerentes de malignidad.

En este caso, la decisión se apoyó en la evolución ecográfica con nódulos múltiples en crecimiento progresivo, sumado a una citología con riesgo de malignidad intermedio. La cirugía permitió establecer el diagnóstico

histológico definitivo y prevenir potenciales complicaciones futuras.

Conclusión
La vigilancia ecográfica anual es fundamental en pacientes pediátricos con mutación en el gen *PTEN*. La tiroidectomía puede considerarse de forma profiláctica en casos seleccionados con nódulos de evolución progresiva o hallazgos citológicos sugerentes de malignidad. La decisión debe individualizarse y tomarse en el contexto de un equipo multidisciplinar con la participación activa de la familia.

7
Abordaje quirúrgico precoz en un paciente pediátrico portador de mutación en *RET* p.Cys618Gly asociada a neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A

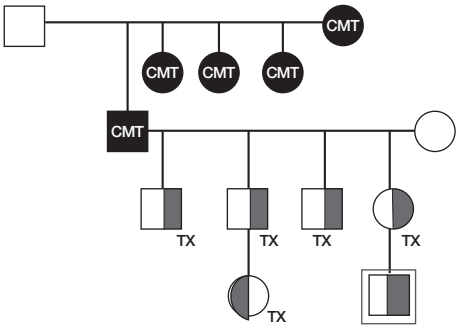
Roberto Tejera Pérez[1], Paloma Cabanas Rodríguez[1], Lidia Castro Feijóo[2]
[1]Unidad de Endocrinología Pediátrica. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España
[2]Unidad de Endocrinología Pediátrica. IDIS. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

Resumen
La neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A (MEN2A) es un síndrome hereditario raro, caracterizado por la predisposición al carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario. Se debe a mutaciones en el protooncogén *RET*, y su detección precoz permite implementar estrategias terapéuticas preventivas en pacientes portadores. Presentamos el caso de un paciente de 6 años, portador de la mutación en *RET* p.Cys618Gly, en quien se realizó tiroidectomía total con vaciamiento central y se evidenció hiperplasia de células C en el estudio histológico.

Presentación del caso
Paciente varón de 6 años. Primera gestación de madre de 37 años, nacido a término por parto instrumental, peso 3.660 g, longitud 49 cm, Apgar 9/10/10. Cribado metabólico normal. Ingresado por infección del tracto urinario por *E. coli* a los 7 meses.

Destaca una historia familiar materna para MEN2A. Su madre es portadora heterocigota de la mutación patógena NM_020630.4:c.1852T>G, p.(Cys618Gly) en el protooncogén *RET*. Fue tiroidectomizada a los 9 años, actualmente en tratamiento sustitutivo con levotiroxina. No ha presentado feocromocitoma ni hiperparatiroidismo primario. Asimismo, en el árbol genealógico familiar (Figura 1) existen casos de tiroidectomía profiláctica, incluyendo una prima a los 7 años y tres tíos. Se describen casos de carcinoma medular de tiroides en la bisabuela materna, el abuelo materno y tres hermanas de la abuela.

En el marco del estudio genético familiar, se identificó en el paciente la misma mutación en *RET*, clasificada como de riesgo moderado (nivel B) según las guías de la American Thyroid Association de 2015. En la exploración física inicial no se observaron signos clí-



CMT: carcinoma medular de tiroides;
TX: tiroidectomía profiláctica.

Figura 1.

nicos relevantes: el paciente no presentaba dismorfias, el examen cardiopulmonar era normal y no se evidenciaron masas abdominales ni bocio.

La ecografía tiroidea reveló una glándula de tamaño y morfología conservadas, con una lesión nodular en el lóbulo tiroideo izquierdo de aproximadamente 3 × 4 mm, con microcalcificaciones, bordes irregulares, y vascularización periférica y central. La ecografía abdominal fue normal y los ganglios laterocervicales visualizados eran morfológicamente benignos.

Se solicitó calcitonina, antígeno carcinoembrionario, y metanefrinas plasmáticas y urinarias sin alteraciones.

En una decisión consensuada entre el equipo médico y la familia, y teniendo en cuenta la mutación específica, el riesgo asociado y la presencia del nódulo, se optó por una tiroidectomía total con vaciamiento central bilateral, sin realizar punción-aspiración con aguja fina previa.

El postoperatorio transcurrió sin complicaciones relevantes. El paciente tuvo una hipocalcemia asintomática en el postoperatorio inmediato (calcemia 8,8 mg/dL). Posteriormente presentó un hipoparatiroidismo transitorio que se manejó con suplementos de calcio, calcitriol y colecalciferol. También se inició tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

El análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica reveló una hiperplasia atípica de células C en ambos lóbulos tiroideos (lesión precursora del carcinoma medular de tiroides). No se encontraron signos de malignidad en los ganglios linfáticos ni extensión a nivel local.

Discusión

La MEN2A es un síndrome autosómico dominante con alta penetrancia del carcinoma medular de tiroides, cuya aparición puede iniciarse en la infancia. La mutación en *RET* Cys618Gly, presente en nuestro paciente, se asocia a un riesgo moderado para carcinoma medular de tiroides según la clasificación de la American Thyroid Association, y se asocia a lesiones invasivas precoces, así como a mayor probabilidad de metástasis ganglionares.

Esta mutación, de tipo *missense*, provoca la pérdida de una cisteína clave en el receptor RET, lo que causa su activación constante sin necesidad de ligando. Esta región es clave para la formación de puentes disulfuro que estabilizan la estructura tridimensional del receptor. Esta activación anormal estimula vías de señalización que promueven la proliferación celular y evitan la apoptosis, lo que lleva al desarrollo de tumores endocrinos.

El hallazgo de un nódulo tiroideo con características ecográficas sospechosas, junto con la presencia de una mutación con potencial clínico relevante, justificó la decisión de realizar una tiroidectomía precoz. Este abordaje se ha mostrado eficaz en la prevención del carcinoma medular de tiroides y sus complicaciones, especialmente cuando se realiza antes de la aparición de enfermedad invasiva o diseminada.

El resultado anatomopatológico confirmó una hiperplasia atípica de células C, considerada una lesión preneoplásica. La ausencia de afectación ganglionar o enfermedad metastásica refuerza la importancia del seguimiento genético familiar y una actitud proactiva quirúrgica.

Actualmente, el paciente se encuentra en seguimiento ambulatorio.

Conclusión

Este caso resalta la importancia del diagnóstico genético precoz y la vigilancia activa en pacientes con predisposición hereditaria a MEN2A. En contextos familiares con alta carga oncológica, la cirugía profiláctica puede

representar una intervención clave para prevenir la progresión hacia enfermedad maligna. La mutación en *RET* Cys618Gly, aunque clasificada como de riesgo moderado, puede asociarse a manifestaciones clínicas relevantes en edades tempranas.

8
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A en tres generaciones: de la detección familiar al tratamiento profiláctico infantil

María Agüero Fenoy[1], Julia Araújo de Castro[2], María de los Ángeles Cuenca Alcaraz[2]
[1]Residente de pediatría en el Hospital Vega Baja de Orihuela
[2]Facultativo adjunto de pediatría en el Hospital Vega Baja de Orihuela

Introducción
El síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN) es un síndrome hereditario que se caracteriza por la presencia en un mismo sujeto de varios tumores endocrinos, asociados a otras manifestaciones no endocrinológicas.

Su incidencia se estima en 1:30.000 personas. Se ha relacionado con mutaciones en el protooncogén *RET*, con una herencia autosómica dominante y de alta penetrancia. Nos encontramos ante un caso de una mutación relacionada con MEN de tipo 2A, con afectación en el codón 634. Está descrito en la bibliografía que el 100% de los portadores de dicha mutación desarrollaran carcinoma medular de tiroides, un 52% feocromocitoma antes de los 50 años y un 30% hiperplasia paratiroidea.

En general, existe una buena correlación genotipo-fenotipo, lo cual nos resulta muy útil para la planificación y el tratamiento tanto diagnóstico como terapéutico de nuestros pacientes.

Descripción del caso
Varón de 3 años en seguimiento por endocrinología pediátrica desde el nacimiento tras el diagnóstico prenatal de MEN2A.

Antecedentes familiares
El abuelo paterno fue el caso índice, al identificarse en él la variante patógena *p.Cys634Arg* en *RET* tras el diagnóstico de carcinoma medular de tiroides en la cuarta década de la vida. Dos años después se sometió a una suprarrenalectomía bilateral por feocromocitoma. Falleció a los 69 años por complicaciones asociadas a metástasis.

A raíz de este diagnóstico, se realizó estudio genético en los familiares y se detectó la mutación únicamente en uno de sus cuatro hijos (Figura 1).

El padre, portador de la variante patógena, se sometió a tiroidectomía a los 18 años, con hallazgo de foco de carcinoma medular de tiroides. A los 23 años requirió suprarrenalectomía bilateral por feocromocitoma y posteriormente fue reintervenido por un nódulo compatible con feocromocitoma en el tejido suprarrenal ectópico. Secundario al tratamiento con corticoides desarrolló necrosis avascular bilateral de cadera y era portador de prótesis. La madre es sana. Las dos primeras gestaciones fueron con-

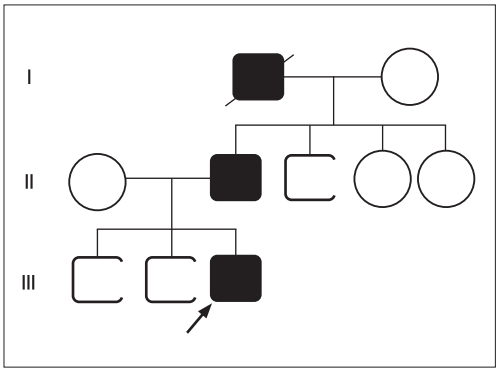


Figura 1. Árbol genealógico del paciente.

cebidas mediante fecundación *in vitro* con selección embrionaria, tras recibir asesoramiento genético, con resultado de dos hijos mayores no portadores. La tercera gestación no fue planificada. Durante la semana 12 de embarazo se realizó biopsia corial y se confirmó en el feto la variante heterocigótica *c.1900T>C (p.Cys634Arg)* en *RET*, heredada del padre.

Evolución clínica
En el nacimiento se realiza ecografía tiroidea y abdominal sin hallazgos. En los controles periódicos de calcitonina se detectó en una ocasión ligera elevación para la edad (18,1 pg/mL), lo que motivó la realización de una tiroidectomía profiláctica a los 2 años y 3 meses.

El estudio histopatológico mostró hiperplasia de células parafoliculares sin lesiones histológicas malignas. Se inició tratamiento sustitutivo con levotiroxina (actualmente 3,5 µg/kg/día), manteniendo la normofunción tiroidea. Ecografías cervicales anuales sin hallazgos.

Siguiendo las recomendaciones de la American Thyroid Association, se realizan cribados periódicos de feocromocitoma e hiperparatiroidismo mediante determinaciones séricas (hormona paratiroidea, hormonas tiroideas) y análisis de metanefrinas/catecolaminas en orina de 24 horas, todos normales hasta la fecha. La calcitonina se mantiene indetectable.

Discusión
Los tumores endocrinos asociados a MEN2A suelen comenzar en edades más tempranas que los de origen esporádico. Dada su herencia autosómica dominante, la identificación de una variante patógena en un caso índice obliga al estudio genético de familiares y al consejo genético de los portadores antes de la concepción.

En nuestro paciente, la mutación patógena *p.Cys634Arg* en *RET* fue diagnosticada prenatalmente mediante biopsia corial. El 95% de los casos de MEN2A clásicos se asocia a mutaciones en los exones 10 y 11, y afectan en un 85% al aminoácido 634; de ellas, un 54% corresponde a Cys634Arg. Este cambio se asocia a mayor incidencia de feocromocitoma e hiperparatiroidismo, motivo por el que el cribado en nuestro paciente comenzó antes de los 11 años, tal como marcan las guías para otros genotipos. También se ha descrito asociación con el liquen cutáneo amiloideo, ausente en los familiares de este caso. No existe relación descrita con la enfermedad de Hirschsprung.

Según la American Thyroid Association, las mutaciones de alto riesgo, como la de este paciente requieren seguimiento desde los 3 años con exploración física, ecografía cervical y determinación de calcitonina, hormona paratiroidea y catecolaminas cada 6-12 meses, y tiroidectomía a los 5 años o antes si la calcitonina supera 40 pg/mL. En nuestro caso, la cirugía se adelantó por la elevación de la calcitonina, pese a la ausencia de clínica, y se confirmó la presencia de hiperplasia de células parafoliculares en el estudio histológico.

Los avances en genética y el cribado protocolizado han permitido un diagnóstico precoz y la profilaxis quirúrgica de los tumores más frecuentes en MEN2A, mejorando la esperanza y la calidad de vida de los pacientes, y reduciendo la morbilidad asociada.

9
El valor de la tiroidectomía profiláctica en la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A (NEM2A)

Marta de Peralta Domínguez[1], Pilar Pérez Segura[2], Lucía Garzón Lorenzo[2]

[1] R4 de pediatría. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid)
[2]Adjunta de pediatría, Hospital 12 de Octubre (Madrid)

Introducción

La neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (NEM2) incluye los siguientes fenotipos: NEM2A, carcinoma medular tiroideo familiar (que puede ser una variante de la NEM2A) y NEM2B. Los tres conllevan un alto riesgo de desarrollar carcinoma medular de tiroides; la NEM2A y la NEM2B un mayor riesgo de feocromocitoma; y la NEM2A también implica un mayor riesgo de adenoma o hiperplasia paratiroidea. El carcinoma medular de tiroides suele presentarse en la primera infancia en el caso de la NEM2B, en la adultez temprana en el caso de la NEM2A y en la mediana edad en el caso del carcinoma medular tiroideo familiar.

La NEM2 está causada por una mutación activadora en heterocigosis de la línea germinal del protooncogén *RET* (10q11.2), que codifica un receptor tirosincinasa de membrana. Los subtipos clínicos dependen del dominio funcional al que afecten las mutaciones. Todos los fenotipos de NEM2 se heredan de forma autosómica dominante.

Caso clínico

Presentamos el caso de un niño en seguimiento en consultas de endocrinología pediátrica desde los 10 meses de edad por ser portador de la variante patógena p.C634Y en el protooncogén *RET* (exón 11 10q11.2), de alto riesgo según la clasificación de la American Thyroid Association de 2015.

El paciente presenta desarrollo psicomotor y ponderoestatural normal. Se realiza seguimiento cada seis meses con ecografías cervicales, sin alteraciones reseñables y con monitorización de los niveles de calcitonina, en rango de normalidad. En sesión multidisciplinar con cirugía pediátrica y oncología pediátrica se decide una tiroidectomía profiláctica a los 5 años de edad. Previa a la intervención se realiza cribado de feocromocitoma con catecolaminas en orina, que es negativo. El procedimiento transcurre sin incidencias. Se evidencia una glándula tiroidea de pequeño tamaño y aparentemente normal, sin adenopatías y se identifica al menos una glándula paratiroidea. Se realiza determinación de la hormona paratiroidea intraoperatoria, que es de 3,4 pg/mL. Desarrolla hipocalcemia posquirúrgica y se inicia tratamiento con carbonato cálcico oral y calcitriol, además de tratamiento sustitutivo con levotiroxina. En la anatomía patológica se visualiza tejido tiroideo con diagnóstico histológico de hiperplasia de células C parafoliculares.

Su hermano pequeño es remitido a los 12 meses a consulta por ser portador de la misma mutación. Se mantiene asintomático y con ecografías normales. Se le practica tiroidectomía a los 7 años (no realizada con anterioridad debido a la pandemia) y en la anatomía patológica se aprecian dos focos de carcinoma medular de bajo grado –estadio tumoral: pT1a(m)Nx–. Presenta hiperplasia de células C parafoliculares en el resto del parénquima.

Como antecedentes familiares, su madre es portadora de la misma mutación. Se le realizó tiroidectomía profiláctica a los 18 años y fue intervenida de feocromocitoma derecho a los 21. El abuelo materno es portador de la misma mutación. Presentó feocromocitoma, hiperparatiroidismo y carcinoma medular de tiroides, y se le realizó una tiroidectomía y una adrenalectomía bilateral a los 47 años.

Conclusión

La mutación de *RET* predice el fenotipo clínico y guía el tratamiento. Según recomendaciones de la American Thyroid Association, el manejo y el tratamiento se estratifican según el riesgo de carcinoma medular de tiroides agresivo (Tabla 1).

Tabla 1.

Riesgo de carcinoma medular de tiroides	Variantes patógenas	Edad recomendada para la tiroidectomía profiláctica
ATA H Riesgo muy alto, agresivo	p.Met918Thr (MEN2B)	Antes de los 12 meses (ideal en los primeros meses)
ATA H Riesgo alto, casi inevitable en la infancia	p.Cys634Arg p.Cys634Gly p.Cys634Phe p.Cys634Ser p.Cys634Trp p.Cys634Tyr p.Ala883Phe	Antes de los 5 años Adelantar si la calcitonina está elevada o la ecografía alterada
ATA MOD Riesgo alto, pero progresión más lenta	Cualquier otra RET	5-10 años Puede diferirse según la calcitonina y la ecografía
ATA L Riesgo bajo	Mutaciones raras	Individualizar Vigilancia activa

En pacientes portadores de mutaciones de *RET* asociadas a la NEM2A, la tiroidectomía profiláctica temprana evita la aparición del carcinoma medular de tiroides antes de que sea clínicamente detectable, disminuyendo la morbimortalidad asociada. La prevención primaria y un diagnóstico genético precoz es fundamental, ya que la identificación temprana de mutaciones de *RET* permite establecer el momento óptimo de la cirugía, según el riesgo específico de cada mutación.

Cuanto más precoz sea la tiroidectomía (especialmente en edades pediátricas indicadas por el genotipo), menor es la probabilidad de metástasis ganglionares o a distancia, lo que se traduce en mejor pronóstico y menor necesidad de cirugías de rescate.

La cirugía en estadios tempranos, con glándula no infiltrada, facilita un abordaje quirúrgico menos complejo y con menor riesgo de lesiones en el nervio laríngeo recurrente o hipoparatiroidismo.

La decisión quirúrgica debe basarse en un trabajo coordinado entre endocrinología, cirugía pediátrica y genética, asegurando el momento óptimo y el seguimiento postoperatorio adecuado. Siempre hay que descartar un feocromocitoma antes de la cirugía.

La tiroidectomía precoz en la NEM2A, guiada por el riesgo genético, no solo mejora la supervivencia, sino que mantiene la calidad de vida, evitando las complicaciones del carcinoma avanzado y tratamientos más agresivos.

10
Extirpar para salvar: la paradoja de una glándula sana

María Cristina Palma Conesa, Ana Belén Ariza Jiménez
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía

Introducción
Las neoplasias endocrinas múltiples (MEN) son síndromes genéticos hereditarios caracterizados por la aparición de tumores en dos o más glándulas endocrinas. Se transmiten de forma autonómica dominante, tienen alta penetrancia y se clasifican según en qué genes se localicen las mutaciones germinales.

Las mutaciones activadoras del protooncogén *RET* dan lugar a la MEN de tipo 2, caracterizada por la aparición combinada de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario. El carcinoma medular de tiroides está presente casi en el 100% de los casos.

Caso clínico

Nos encontramos ante dos hermanos de 5 y 7 años derivados a la consulta de endocrinología pediátrica por mutación en Cys634Tyr en el gen *RET*.

Como antecedentes familiares destaca su padre, diagnosticado de feocromocitoma bilateral y tiroidectomizado por bocio multinodular tóxico, estudiado genéticamente con mutación Cys634Tyr en el gen *RET* compatible con MEN2A.

Ante la edad de los pacientes y el riesgo de la American Thyroid Association, se programan ambas tiroidectomías profilácticas y se estudia la anatomía patológica de las muestras, que es normal. Ambas analíticas prequirúrgicas presentan metabolismo fosfocálcico y tiroideo sin alteraciones, metanefrinas negativas y calcitonina normal. Sin embargo, el paciente de 7 años desarrolla hipoparatiroidismo e hipocalcemia posquirúrgica, que precisa tratamiento con calcio, calcitriol (calcio, hormona paratiroidea…). Tras dos meses de terapia, el perfil fosfocálcico se ha normalizado y ambos pacientes únicamente precisan tratamiento con levotiroxina.

Aún deben continuar seguimiento por endocrinología para prevenir el desarrollo de hiperparatiroidismo y feocromocitoma asociado a la MEN2A.

Conclusiones

La MEN2 ejemplifica cómo la integración de la genética en la práctica clínica ha revolucionado el tratamiento de las enfermedades endocrinas hereditarias. El conocimiento preciso de la mutación de *RET* permite no solo confirmar el diagnóstico, sino también establecer un calendario quirúrgico y un plan de vigilancia adaptados al riesgo individual.

En el caso clínico presentado, la detección de la mutación Cys634Tyr en un contexto de antecedente familiar permitió una tiroidectomía profiláctica minimizando la morbimortalidad asociada al carcinoma medular de tiroides.