

# Hábito marfanoide y megacolon gangliónico como forma de expresión de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple 2b (men2b)

Marfanoid habitus and ganglionic megacolon as a form of expression of multiple endocrine neoplasia syndrome 2b (men2b)

Santiago Rodríguez Suárez<sup>1</sup>, Jose Salvador García Morillo<sup>1</sup>, Aurora González Estrada<sup>1</sup>, Paula García Ocaña<sup>1</sup>, Marta Pérez Quintana<sup>1</sup>, Victor Manuel Sáñez Montagut<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen Macarena y Virgen del Rocío. Sevilla, Sevilla (España)

<sup>2</sup>Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen Macarena y Virgen del Rocío. Sevilla, Sevilla

## Resumen

El síndrome de neoplasia endocrina múltiple 2B (MEN2B) es una entidad poco frecuente, que se debe a un trastorno genético autosómico dominante por mutación en el proto-oncogen RET, condicionándole una ganancia funcional, que se caracterizada por la asociación de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma y ganglioneuromatosis intestinal debido a una alteración genética en el proto-oncogen RET (10q11.2), siendo la más frecuente la que condiciona una sustitución en posición 918 de metionina por treonina (M918T), otorgándole una ganancia funcional. Se presenta el caso de un paciente varón de 28 años que, habiendo sido diagnosticado y tratado mediante cirugía de megacolon gangliónico en la infancia, acude a nuestra consulta por estreñimiento pertinaz y decaimiento generalizado. Durante la exploración física se detecta un hábito marfanoide, lo que añadido a sus antecedentes de megacolon gangliónico nos pone en la pista de la posibilidad padecer un síndrome de MEN2B. Tras realizar una búsqueda dirigida se llega al diagnóstico de carcinoma medular de tiroides avanzado, feocromocitoma bilateral y se confirma el diagnóstico de MEN2B mediante estudio genético. Se realiza adrenalectomía con fines terapéuticos, siendo la evolución postquirúrgica desfavorable y concurriendo con la muerte del paciente. Se revisa el manejo diagnóstico-terapéutico de la

entidad, centrándose en el cribado y estudio genético, de cara a un diagnóstico precoz, una correcta estratificación del riesgo que matice el manejo del paciente así como la identificación de familiares afectos.

**Palabras clave:** MEN2B; megacolon gangliónico; cáncer medular de tiroides; carcinoma de tiroides familiar; feocromocitoma; hábito marfanoide.

## Abstract

The multiple endocrine neoplasia 2 B (MEN2B) syndrome is a rare entity, due to an autosomal dominant genetic disorder in RET proto-oncogene, with functional gain, which is characterized by an association of medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma and intestinal ganglioneuromatosis secondary to a mutation in RET gene (10q11.2), the most frequent being the substitution at 918 position of methionine by threonine (M918T), with a gain of function. We present a patient 28 years-old who after being diagnosed and treated with surgery during childhood of a ganglionic megacolon, consulted our department because he had severe constipation and asthenia. During the physical examination we detected a marfanoid habitus that, added to his personal history of ganglionic megacolon, oriented the possibility of a MEN2B syndrome. After a targeted investigation we reached the diagnosis of advanced medullary thyroid carcinoma, bilateral pheochromocytoma and MEN2B diagnosis was confirmed following a genetic test. An adrenalectomy was performed as a therapeutic target but the surgical procedure was complicated with a peritonitis and the

## Correspondencia:

Santiago Rodríguez Suárez  
santiagorodriguezes@gmail.com

patient died. We review the diagnostic and therapeutic management, specially the screening and genetic studies, aiming at an early diagnosis, a correct risk assessment/stratification for the patient management and affected family members identification.

**Keywords:** *MEN2B, ganglionic megacolon: medullary thyroid cancer; familial medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, marfanoid habitus.*

## Introducción

El síndrome de neoplasia endocrina múltiple 2 (MEN2) es un trastorno genético autosómico dominante debido a una mutación en el proto-oncogen RET (10q11.2), que codifica una proteína tirosín kinasa anómala que condiciona una ganancia funcional (aumento de la división y crecimiento celular), con una penetrancia variable de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario. Engloba 2 subtipos: MEN2A y MEN2B, entendiéndose actualmente el cáncer medular de tiroides familiar como una variante de MEN2A con baja penetrancia para feocromocitoma e hiperparatiroidismo<sup>1</sup>. El síndrome de MEN2B, o síndrome de Williams-Pollock, es una entidad clínica poco frecuente, descrita por primera vez en 1966 por Williams y Pollock<sup>2</sup> que se caracteriza por la asociación de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma y ganglioneuromatosis intestinal con megacolon. La mutación más frecuente codifica una sustitución en posición 918 de metionina por treonina (M918T). Actualmente, el cribado y estudio genético está sustituyendo al bioquímico. La existencia de una relación entre el genotipo y el fenotipo nos va a permitir un diagnóstico precoz, una correcta estratificación del riesgo de cara a planificar maniobras curativas y preventivas (especialmente la tiroidectomía profiláctica) e identificar a familiares afectos. Se presenta el caso de un paciente con síndrome de MEN2B diagnosticado y tratado en nuestro centro, cuya primera manifestación fue estreñimiento en relación con un megacolon gangliónico.

## Caso clínico

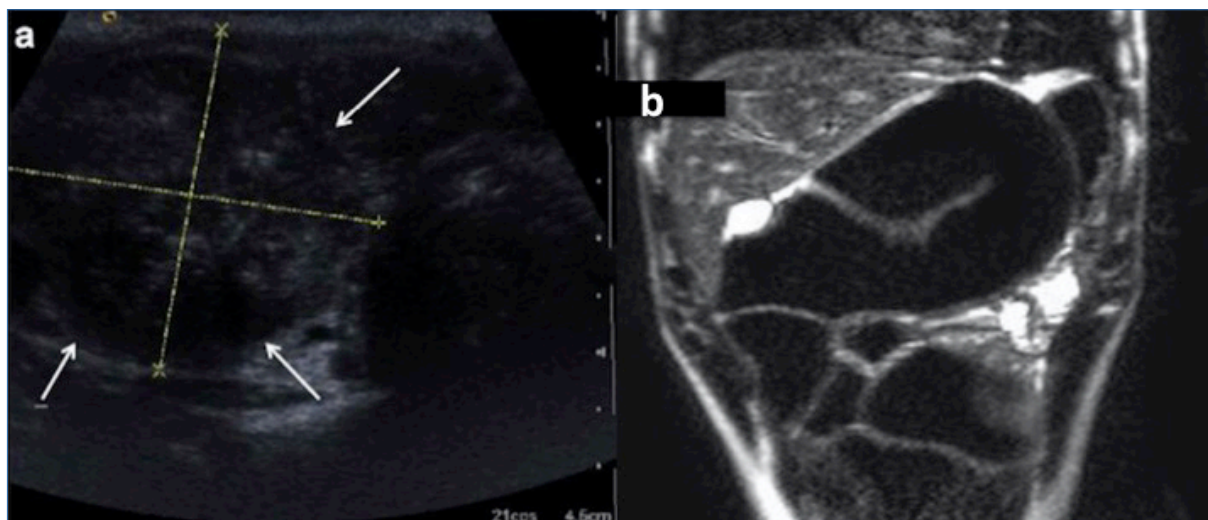
Se trata de un varón de 28 años derivado al Servicio de Medicina Interna por hábito marfanoide y estreñimiento. Entre sus antecedentes personales destacaba que el paciente había sido sometido a colectomía subtotal a la edad de 6 meses debido a un megacolon gangliónico (diagnóstico radiológico e histológico). Desde entonces, venía presentando alternancia de estreñimiento y diarrea crónica. La exploración física revelaba un hábito marfanoide con implantación baja de los pabellones auriculares, aracnodactilia, aumento de longitud de brazos y piernas (longitud de los brazos extendidos), pectum

excavatum, neurofibromas mucosos múltiples en lengua y labios, aumento tiroideo a expensas del lóbulo derecho, presión arterial de 110/70 mmHg, frecuencia cardíaca 80 s.p.m. y abdomen distendido y timpánico. Ante la existencia de megacolon por ganglioneuromatosis intestinal y hábito marfanoide se sospechó la existencia de un síndrome de MEN2B, solicitándose estudio genético (mutación del gen RET), bioquímico y radiológico (inicialmente determinación de calcitonina, catecolaminas en orina y ecografía tiroidea y, posteriormente TAC y gammagrafía). En los hallazgos de laboratorio destacaba: AST 249 IU/L (10-37 IU/L), ALT 69 IU/L (10-40 IU/L), calcitonina 3740 pg/mL (8,4-18 pg/mL), metanefrinas 9,1 nmol/mgCr (0-0,90 nmol/mgCr), serotonina 1,40 nmol/mgCr (0-0,80 nmol/mgCr) y ácido vanilil-mandélico (AVM) en orina de 24 de 36 mg (< 8mg/24 h). La TC de tórax, abdomen y pelvis mostró un lóbulo tiroideo derecho aumentado de tamaño con microcalcificaciones, aumento de la glándula suprarrenal derecha y una significativa distensión del colon o megacolon (Figura 1b). En la colonoscopia se apreciaron divertículos, megacolon proximal a la unión recto-sigmoidea, sin hallazgo anómalo en la biopsia. Una ecografía tiroidea mostró una lesión focal hipoecogénica en lóbulo tiroideo derecho de 3.5 x 3 x 5.5 cm sugestiva de carcinoma medular (Figura 1a). La gammagrafía con I-131 metayodobenzilguanidina mostró un aumento focal con captación patológica de ambas glándulas suprarrenales con un predominio focal de la concentración a nivel de la glándula suprarrenal izquierda (Figura 2), que junto con los resultados de metanefrinas en orina permitió el diagnóstico de feocromocitoma. Ante este fenotipo clínico, aún en ausencia de los resultados en este momento del estudio del gen RET, la posibilidad de un síndrome de MEN2B era muy alta. Se programó para cirugía, en primer tiempo quirúrgico el feocromocitoma y posteriormente el cáncer medular de tiroides. Tras el bloqueo farmacológico alfa y beta el paciente fue sometido a adrenalectomía bilateral laparoscópica. La evolución postquirúrgica fue desfavorable y el paciente falleció en el día undécimo tras la cirugía debido a un fracaso multiorgánico secundario a shock séptico por peritonitis postquirúrgica. El estudio genético confirmó posteriormente la presencia de una mutación en RET (M918T) en relación con un síndrome MEN2B. Los estudios realizados posteriormente a sus padres fueron negativos, tratándose por lo tanto de una mutación "de novo".

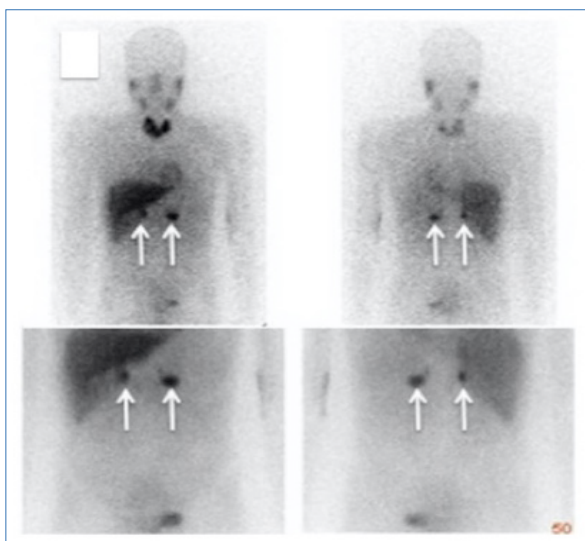
## Discusión

El síndrome de MEN2 es un trastorno genético autosómico dominante con alta penetrancia debido a una mutación en el proto-oncogen RET (10q11.2) que codifica una proteína tirosín kinasa anómala. Se produce cambio estructural de su dominio intracelu-

**Figura 1.** 1a. Ecografía de tiroides mostrando un carcinoma medular en el lóbulo tiroideo derecho (flecha). 1b. corte coronal de TC con megacolon.



**Figura 2.** Gammagrafía con metayodobencilguanidina mostrando una captación patológica focal en la zona adrenal izquierda y epigástrica derecha en relación con tumor adrenal (flechas).



lar TK2 que le dota de una ganancia funcional (aumento de la división y crecimiento celular) en los lugares donde ésta se expresa (células parafoliculares tiroideas, paratiroides, cromafines de la médula adrenal y de los plexos autonómicos intestinales). Difiere de la enfermedad de Hirschprung, en la que la mutación supone una pérdida funcional o agangliososis. Su prevalencia global se estima en 1/35.000, de los cuales la variante MEN2B es la más rara (5%).

Los hallazgos clínicos más característicos son neuromas mucosos en lengua y labios con engrosamiento labial (100%), ganglioneuromas intestinales que se expresan como megacolon gangliónico y estreñimiento crónico (100%), carcinoma medular de tiroides (90%; principal causa de muerte en es-

tos pacientes), hábito marfanoide (65-75%) y feocromocitoma (45-50%).

Aunque puede afectar a los codones 883 o al 804, hasta en el 95% de las ocasiones se traduce en una sustitución en posición 918 de metionina por treonina<sup>3</sup>, que en la mitad de los casos se produce "de novo", tal y como sucede en nuestro paciente<sup>4</sup>. Gracias a la existencia de una correlación entre genotipo y fenotipo esto permite clasificar la mutación que porta el paciente en riesgo muy alto, alto, medio o bajo en virtud del riesgo potencial de metástasis asociado a la misma y adaptar el tiempo de la tiroidectomía profiláctica en base a ello<sup>5</sup>. Así, el caso que se presenta corresponde a una mutación perteneciente al grupo de riesgo muy alto y por lo tanto se recomienda la tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar cervical profiláctica en el primer año de vida una vez descartada la existencia de feocromocitoma que pudiera complicar la cirugía y seguimiento posterior con determinación de calcitonina plasmática cada 6 meses y metanefrinas en orina anuales a partir del quinto año de vida. En caso de existencia de feocromocitoma se recomienda adrenalectomía unilateral posponiendo la extirpación de la remanente si en el seguimiento se evidencia afectación neoplásica contralateral como sucede en un tercio de los pacientes<sup>6</sup>, reservando la bilateral en caso de feocromocitoma bilateral.

Aunque a día de hoy el estudio genético ha desplazado al cribado bioquímico para el diagnóstico, la calcitonina continúa siendo un marcador tumoral excelente para CMT debido a su correlación positiva con la clínica y su elevación temprana. Unos niveles plasmáticos basales mayores a 100 pg/ml, como sucede en nuestro paciente, indican invasión nodular prácticamente de forma constante y se asocia a CMT macroscópico en el 50% de los casos<sup>7</sup>. En

caso de duda es útil su determinación tras estimulación con pentagastrina que está aumentada si hay enfermedad de las células parafoliculares hasta el 92%<sup>8</sup>, permitiendo detección en fases preclínicas. Es importante la determinación de metanefrinas en orina de 24 horas aun en ausencia de semiología adrenérgica o de hipertensión arterial ya que, al igual que sucede en nuestro caso, hasta dos tercios de los pacientes no presentan hipertensión al diagnóstico<sup>9</sup>.

El diagnóstico del síndrome de MEN2B es frecuentemente tardío, especialmente cuando no existe una historia familiar. Ya en estudios previos se describe que el 93% de los pacientes con MEN2B tenían síntomas gastrointestinales hasta 24 años antes del diagnóstico<sup>10</sup>. Si a ello le añadimos que el CMT puede desarrollarse en el primer año de vida<sup>11</sup>, metastatizar antes del tercero, o lo que es lo mismo, que su curso es más temprano y agresivo que en el síndrome de MEN2A o el carcinoma medular de tiroides familiar<sup>12</sup>, concluimos que es de vital importancia pensar en esta entidad ante la presencia de estreñimiento por megacolon gangliónico y fenotipo característico en la edad pediátrica para lograr un diagnóstico precoz, estratificar el riesgo de cara a adoptar actitudes curativas y preventivas (especialmente la tiroidectomía profiláctica) e identificar familiares afectos.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

### Referencias Bibliográficas

- Lodish M. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Front Horm Res.* 2013;41:16-29.
- Williams ED, Pollock DJ. Multiple mucosal neuromata with endocrine tumours: a syndrome allied to von Recklinghausen's disease. *J Pathol Bacteriol.* 1966 Jan;91(1):71-80.
- Clayman GL and El-Baradie TS. Medullary thyroid cancer. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2003; 36(1), 91-105.
- Carlson KM, Bracamontes J, Jackson CE, Clark R, Lacroix A, Wells SA Jr et al. Parent-of-origin effects in multiple endocrine neoplasia type 2B. *Am J Hum Genet.* 1994 Dec;55(6):1076-82.
- Machens A, Ukat J, Brauckhoff M, Gimme O, Dralle H. Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. *Journal of Internal Medicine* 2005; 257 50-59.
- Evans DB, Lee JE, Merrell RC, Hickey RC. Adrenal medullary disease in multiple endocrine neoplasia type 2. Appropriate management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:167-176.
- Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V, Gibelin H, Chabrier G, Conte-Devolx B et al. When should thyroidectomy be performed in familial medullary thyroid carcinoma gene carriers with non-cysteine RET mutations? *Surgery* 2003; 134 1029-1036.
- Heizmann O, Haecker FM, Zumsteg U, Müller B, Oberholzer M, Oertli D. Presymptomatic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia 2a. *European Journal of Surgical Oncology.* 2006;32(1):98-102
- Pomares FJ, Cañas R, Rodríguez JM, Hernandez AM, Parrilla P, Tebar FJ. Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2A pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48:195.
- Cohen MS, Phay JE, Albinson C, DeBenedetti MK, Skinner MA, Lairmore TC et al. Gastrointestinal manifestations of multiple endocrine neoplasia type 2. *Ann Surg.* 2002; 235:648-54.
- Sanso GE, Domene HM, Garcia R, Pusiol E, De M, Roque M, Ring A et al. Very early detection of RET proto-oncogene mutation is crucial for preventive thyroidectomy in MEN type 2 children: presence of C-cell malignant disease in asymptomatic carriers. *Cancer* 2005; 94: 323-330.
- Skinner MA, DeBenedetti MK, Moley JF, Norton JA, Wells SA Jr. Medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. *Journal of Pediatric Surgery* 1996; 31: 177-182.