

Síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN) 2b: indicaciones de tiroidectomía y disección cervical profiláctica en la infancia

Multiple endocrine neoplasia type 2b (MEN2b) syndrome: indications for prophylactic thyroidectomy and cervical dissection during childhood

Laura Granel Villach¹, José Manuel Laguna Sastre¹, Homero Alfredo Beltrán Herrera¹, Marta Oliveres Muñoz², José Luís Salvador Sanchís¹

¹Cirugía General. Hospital General de Castellón. Castellón de la Plana, Castellón (España)

²Cirugía Pediátrica. Hospital General de Castellón. Castellón de la Plana, Castellón (España)

Resumen

Introducción: Revisión del manejo quirúrgico del síndrome MEN2b a partir de un caso clínico, diagnosticado y tratado recientemente en nuestro centro. **Caso clínico:** Presentamos el caso de un paciente varón de 3 años de edad ingresado en el servicio de pediatría de nuestro hospital por presentar oclusión intestinal secundaria a displasia de células ganglionares. Ante los hallazgos clínicos se completó el estudio genético resultando el gen RET positivo, mutación M918T, lo que confirmó el diagnóstico de síndrome MEN2b. Tras detectar niveles elevados de calcitonina se realizó tiroidectomía total profiláctica de inicio que fue completada con vaciamiento ganglionar cervical central en un segundo tiempo quirúrgico. El estudio anatomopatológico informó de microcarcinoma medular multifocal bilateral con ganglios negativos para malignidad. Actualmente mantiene controles endocrinológicos ambulatorios cada 3 meses. **Conclusiones:** Resulta muy importante la sospecha clínica para llevar a cabo un diag-

nóstico y tratamiento adecuados debido a que se trata de una entidad clínica que puede resultar potencialmente mortal.

Palabras clave: MEN2b, carcinoma medular tiroides, linfadenectomía profiláctica.

Resumen

Introduction: Review of surgical management of MEN2b syndrome from a clinical case recently diagnosed and treated in our center. **Clinical case:** We report the case of a male patient admitted at 3 years of age in the pediatric ward of our hospital with intestinal obstruction secondary to ganglion cells dysplasia. Given the clinical findings, genetic study was completed resulting in the RET gene being positive for the M918T mutation, which confirmed the diagnosis of MEN2b syndrome. After detecting high levels of calcitonin, prophylactic total thyroidectomy was completed with central cervical lymphadenectomy in a second surgical procedure. Pathologic study reported bilateral multifocal medullary microcarcinoma and node-negative for malignancy. Currently, the patient follows outpatient endocrinological controls every 3 months. **Conclusions:** The clinical suspicion is very important to reach a correct

Correspondencia:

Laura Granel Villach
Avda Benicassim s/n, 12004, Castellón de la Plana
E-mail: laura_9487@yahoo.es

diagnosis and treatment because it is a clinical entity that can be life threatening.

Key Words: *MEN2b, medullary thyroid carcinoma, prophylactic lymphadenectomy*

Introducción

El síndrome MEN2 (Neoplasia Endocrina Múltiple) es un síndrome hereditario neoplásico caracterizado por el desarrollo de tumores endocrinos o de otros tejidos derivados embriológicamente de la cresta neural. Los tumores más frecuentes en estos síndromes son el carcinoma medular de tiroides con una penetrancia del 100% de los casos y el feocromocitoma con el 50%^(1, 2). El síndrome MEN2 incluye a su vez dos subtipos, MEN2a y MEN2b. El síndrome MEN2a, además de las características comunes, presenta en un 20 % de los casos un hiperparatiroidismo, secundario a hiperplasia paratiroidea o, más raramente, a adenomas. Los pacientes con síndrome MEN2b presentan un fenotipo concreto, con hábito corporal marfanoide cada vez más evidente con la edad, así como pequeñas tumoraciones mucosas y neuromas en región orolabial, conjuntivas e incluso intestino⁽³⁾. El carcinoma medular en este último subtipo se considera particularmente precoz y agresivo. Existe también una forma familiar de carcinoma medular de tiroides en la que no se presentan neoplasias de otra localización⁽⁴⁾.

Todas estas variables se asocian a la mutación del protooncogén RET, que se halla localizado en el cromosoma 10, en la región 10q11.2, cerca del centrómero e incluye 21 exones. Codifica el receptor RET, una proteína ubicada en la membrana citoplasmática y con actividad tirosinacinasas.

La expresividad del gen RET es variable, al igual que la penetrancia sobre los distintos tejidos. Más del 95% de los portadores desarrollará un cáncer medular. La variabilidad del fenotipo depende de las mutaciones de RET. La más frecuente afecta codón 634 y suele relacionarse con el síndrome MEN2a clásico, asociado o no liquen cutáneo amiloide. La aparición de feocromocitoma y de hiperparatiroidismo, es igualmente más frecuente en familias con errores en esta región genética. Menos comunes son las mutaciones en los codones 609, 611, 618, 620 y 804, las cuales coinciden con carcinoma medular de tiroides familiar, aunque en ocasiones también con MEN2a. Mutaciones en los codones 609, 618 y 620 se han identificado en familias con MEN2a asociado a enfermedad de Hirschsprung. Las mutaciones en los codones 768 y 891 son específicas para el carcinoma medular de tiroides familiar, mientras que los causantes del MEN2b son en su mayoría las que afectan al codón 918 y, en ocasiones, a los codones 883 y 9225.

En el presente trabajo se realiza una revisión del manejo quirúrgico del síndrome MEN2b en relación a un caso clínico tratado en nuestro hospital, destacando la importancia del diagnóstico precoz para poder realizar el tratamiento adecuado evitando así el desarrollo de la enfermedad.

Caso clínico

Varón de 3 años de edad que acudió a urgencias por un cuadro de suboclusión intestinal presentando vómitos y rechazo de la alimentación oral. A la exploración presentaba un abdomen distendido, blando y depresible, sin focalización del dolor a la palpación. Se realizó una radiografía de abdomen, que evidenció asas intestinales distendidas con líquido en su interior sin encontrar causa obstructiva (Figura 1). Bajo la sospecha de oclusión intestinal se sometió a laparotomía media exploradora en la cual no se objetivó causa mecánica de obstrucción, por lo que se practicó apendicetomía con lavado retrógrado y revisión de asas intestinales sin encontrar interrupción del tránsito intestinal en ningún punto. El postoperatorio transcurrió favorablemente, por lo que el paciente fue dado de alta a los 14 días. El estudio anatomopatológico del apéndice evidenció hiperplasia de plexos mientéricos con displasia de células ganglionares (Figura 2).

Dicho hallazgo junto a otros signos clínicos apreciados en una exploración física más rigurosa (hábito marfanoide, macroglosia, labios gruesos y prominentes, neuromas mucosos bucales...) llevó a realizar el estudio genético del paciente demostrando la presencia de una mutación en el codón 918 del exón 16 (transición ATG>ACG: metionina a treonina) del protooncogén RET, diagnosticándose de síndrome MEN2b.

En la analítica destacaban cifras de calcitonina de 35 pg/mL, siendo los valores normales de la misma en niños, entre 0,4 y 18,9 pg/mL. Los valores séricos de calcio, parathormona y catecolaminas se encontraban dentro de los límites de normalidad. La ecografía abdominal y tiroidea, no evidenciaron hallazgos patológicos.

El estudio genético del protooncogén RET en ambos progenitores resultó negativo.

Transcurridos tres meses del diagnóstico se decidió realizar tiroidectomía total sin linfadenectomía, ya que ni en la ecografía cervical preoperatoria ni en la exploración intraoperatoria se objetivaron adenopatías sugestivas de malignidad. El postoperatorio transcurrió sin incidencias siendo alta hospitalaria al quinto día con tratamiento sustitutivo con levotiroxina 37,5 mcg cada 24 horas. El calcio iónico se encontraba en el límite inferior de la normali-

Figura 1. Radiografía abdominal.



dad pautándose 285 mg/ 24 horas de calcio oral para posteriormente mantener pauta de 135 mg/24 horas por normalización del mismo. Los valores séricos de calcitonina preoperatorios apenas se modificaron tras la cirugía.

El informe anatomopatológico describió la presencia de microcarcinoma medular multifocal bilateral de tiroides estadificándose como un pT (m) 1a. En el lóbulo derecho el tumor se localizó en tercio medio con 1,7 mm de diámetro con patrón túbulo-glandular. Mientras que en el lóbulo izquierdo el tumor se localizó en tercio superior con 0,8 mm de diámetro con el mismo patrón glandular. No se observó embolización linfo-vascular, infiltración perineural ni actividad mitótica, con ausencia de necrosis y márgenes libres de tumor (Figuras 3 y 4).

Dados los hallazgos de la anatomía patológica y la persistencia de los niveles altos de calcitonina en controles posteriores, se decidió, tras discusión y decisión por grupo multidisciplinar, realizar linfadenectomía bilateral del grupo VI, timectomía y linfadenectomía bilateral modificada del grupo IV. Tras un ingreso de 7 días, se dio el alta sin complicaciones inmediatas.

La anatomía patológica de los ganglios estudiados evidenció linfadenitis reactiva sin signos de infiltración neoplásica; en el timo se apreciaba hiperplasia linfoide.

Actualmente, el paciente permanece asintomático, con controles regulares cada tres meses, manteniendo niveles de calcitonina en torno a 30-35 pg/

Figura 2. Hiperplasia de plexos mientéricos con displasia de células ganglionares.

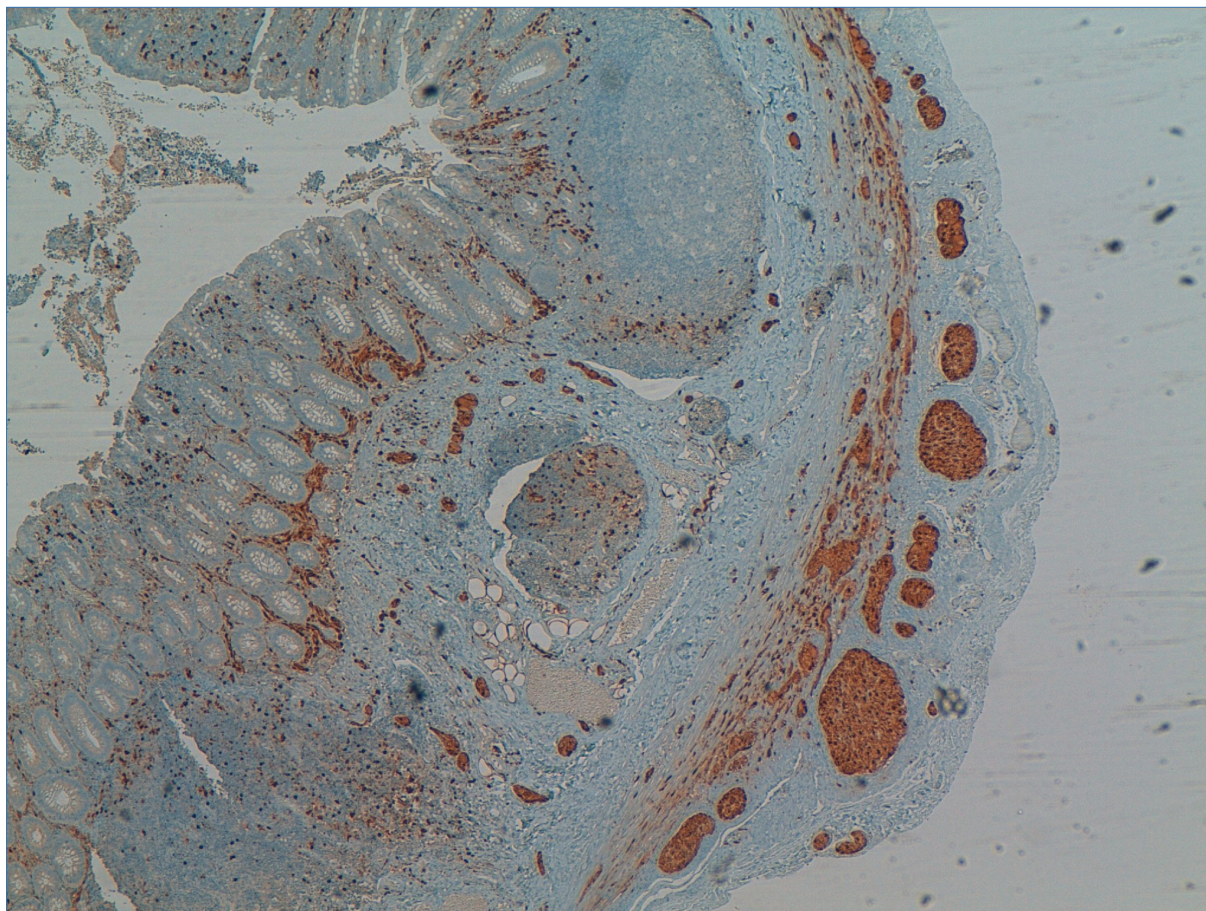


Figura 3. Carcinoma medular en polo superior tiroideo.

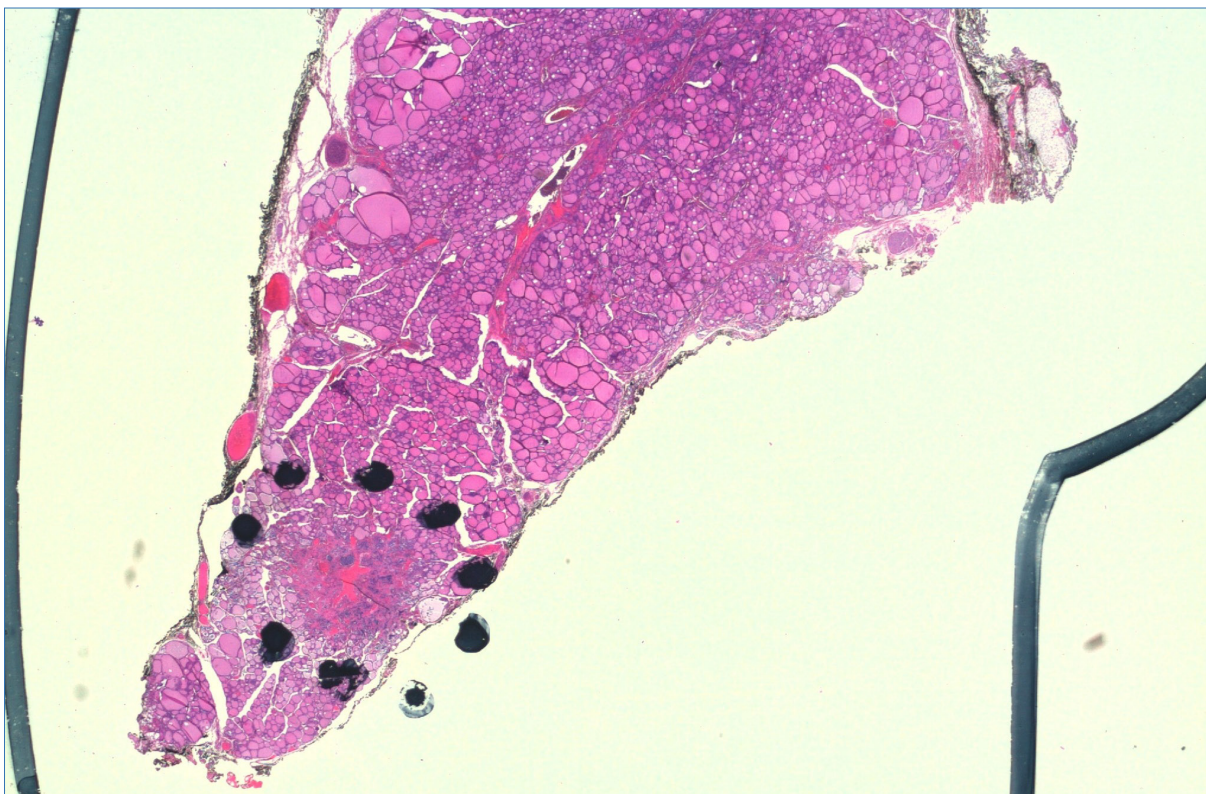
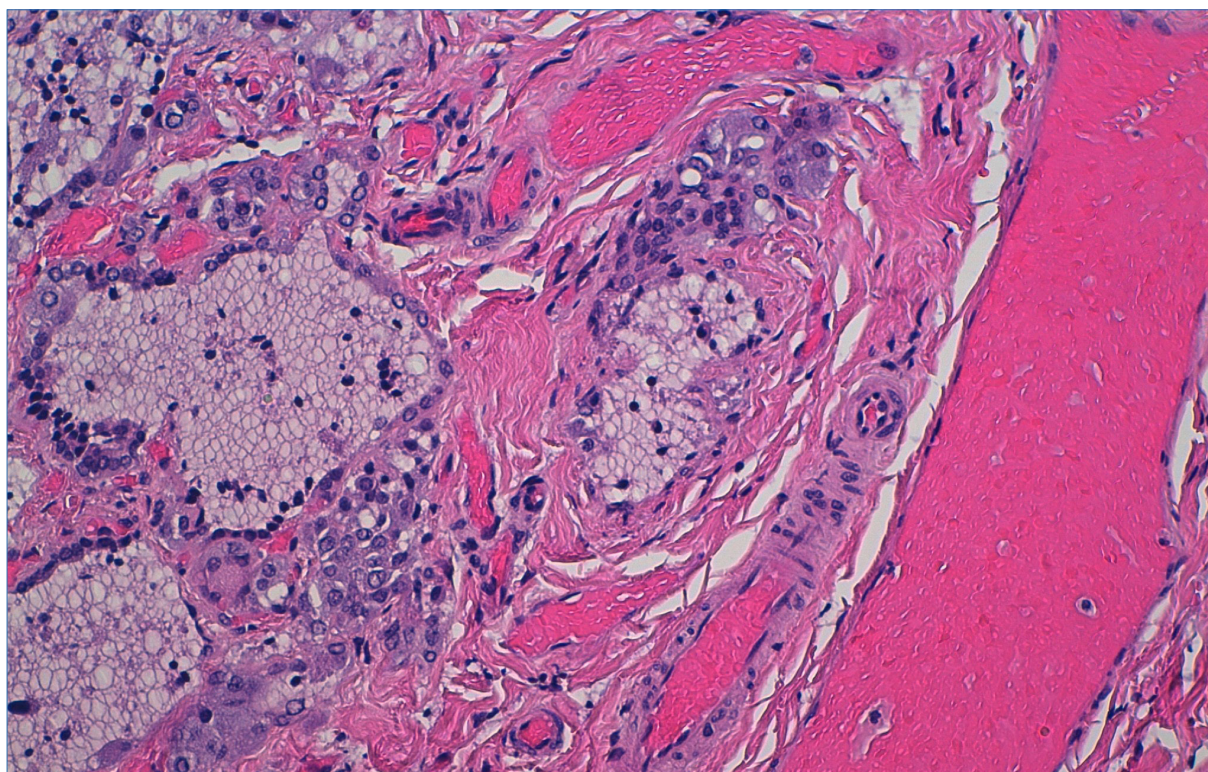


Figura 4. Carcinoma medular tiroideo constituido por proliferación celular con disposición en forma de nidos y cordones (HE * 40).



ml, similares a los previos y no modificados tras la cirugía ganglionar.

Discusión

El síndrome MEN2B es una entidad muy poco frecuente (5 % de los casos de MEN2). Aunque se trata de un síndrome autosómico dominante, en la mayoría de los pacientes, la mutación del protooncogen RET suele presentarse de novo, a diferencia del MEN2a. Este hecho dificulta en gran medida el diagnóstico precoz del síndrome⁽⁶⁾. En nuestro caso no existía evidencia de antecedentes familiares y el estudio genético de ambos progenitores fue negativo.

El análisis fenotípico es muy importante en estos casos, ya que se trata de pacientes de muy corta edad en los que apreciar ciertos rasgos clínicos es complejo. Durante el primer año de vida, en el caso de las formas y mutaciones más agresivas, pueden ya aparecer focos de carcinoma medular de tiroides y, por lo tanto, una actuación quirúrgica temprana es fundamental⁽⁷⁾. En nuestro caso se diagnosticó a los tres años de edad ya que no había antecedentes familiares y el diagnóstico fue posible gracias a los hallazgos encontrados en el estudio anatómo-patológico apendicular tras la intervención abdominal. El hallazgo de displasia de células ganglionares resultó fundamental para la sospecha diagnóstica de síndrome MEN2b.

El carcinoma medular de tiroides tiene una penetrancia del 100% de los casos en el síndrome MEN 2b y, dentro de los diferentes síndromes MEN, es en el que se presenta de una forma más precoz y agresiva⁽⁸⁾.

El protocolo diagnóstico de este síndrome en la infancia, tras la confirmación de la mutación asociada, incluye la determinación de los niveles séricos de calcitonina y CEA y la ultrasonografía glandular y cervical. El despistaje de otras neoplasias endocrinas tales como feocromocitoma no es necesario a edades tempranas ya que su presentación suele acontecer en edades posteriores. En el carcinoma medular, los niveles séricos de calcitonina y CEA suelen estar elevados de forma proporcional a la masa tumoral, siendo la calcitonina un marcador muy sensible y específico y el CEA sensible pero no específico⁽⁹⁾. En nuestro caso se registraron niveles elevados de calcitonina 35 pg/ml (normal entre 0,4 y 18,9 pg/mL) mientras que los niveles séricos de calcio, PTH y catecolaminas se encontraban dentro de los límites de la normalidad. Es necesario mencionar que los niveles séricos normales de calcitonina y CEA no deben condicionar la actitud quirúrgica si la mutación está confirmada, ya que la presencia de la mutación obliga a realizar, al menos, una tiroidectomía. La cirugía con intención profiláctica sólo está indicada en el caso del tiroides dado que el carcinoma medular se presenta de forma constante. No deben plantearse adrenalectomías.

mías con intención profiláctica por lo que estas técnicas deben realizarse cuando se diagnostica la enfermedad (feocromocitoma) lo que obliga al control periódico, con determinaciones analíticas y mediante pruebas de imagen, en estos pacientes. En el caso del síndrome MEN 2 b las recomendaciones de la Asociación Americana de tiroides aconsejan la realización de tiroidectomía total antes del año de vida ⁽¹⁰⁾.

El tratamiento del carcinoma medular de tiroides es quirúrgico e incluye necesariamente la realización de tiroidectomía y disección cervical central (grupo VI) y selectiva si existe afectación ganglionar de otros grupos ganglionares cervicales. Más controvertida es la realización de disección central profiláctica en niños aunque en algunas series publicadas se recomienda tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar del compartimento central y lateral ante la confirmación de un síndrome MEN 2b ⁽¹¹⁾. Las recomendaciones de la ATA en este sentido aconsejan la realización de tiroidectomía total antes del primer año de vida y disección cervical central profiláctica añadida cuando el diagnóstico se realiza después del primer año de vida, siempre que se asegure la función paratiroidea y la cirugía se realice en un centro experimentado ⁽¹²⁾. En nuestro caso se realizó tiroidectomía sin linfadenectomía en primera instancia debido a que no existió evidencia radiológica ni quirúrgica sugestiva de malignidad. Posteriormente se completó la linfadenectomía debido a la persistencia de niveles elevados de calcitonina, tras decisión de comité multidisciplinar, a pesar de que los hallazgos anatomo-patológicos confirmaron dos focos tumorales muy pequeños y, desde el punto de vista teórico, con poca capacidad metastásica. Llama la atención, también, el hecho de que tras realización de tiroidectomía los niveles séricos de calcitonina y calcio apenas se alteraron lo que viene a sugerir que la causa de estos niveles alterados no estaba en la enfermedad tiroidea ni en la afectación ganglionar, descartada tras la disección cervical. Debido a los pocos datos disponibles acerca del rango normal de la calcitonina sérica en niños menores de 3 años de edad y la probabilidad de que estos valores puedan ser mayores que en los adultos, se debe tener precaución a la hora de interpretar estos valores en los niños pequeños.

Otra cuestión controvertida es la edad a la que se debe realizar la tiroidectomía y depende de la posición del codón mutado en el gen RET. En los pacientes portadores de la mutación en los codones 883, 918 o 922, parece condicionar una mayor agresividad y el desarrollo de tumores invasivos antes del primer año de vida, por lo que la tiroidectomía profiláctica debería realizarse en los 6 primeros meses de edad según algunos autores o antes del primer año de vida según otros consensos¹². En

nuestro paciente se encontró la mutación en el codón 918, siendo ésta la mutación que con mayor frecuencia se asocia al síndrome MEN 2b ya que está presente en más de un 95 % de los casos.

Concluimos que el síndrome MEN2b es una entidad muy poco prevalente pero lastrada con una elevada mortalidad si el diagnóstico y el tratamiento quirúrgico se demoran en el tiempo. Se debe sospechar en todo paciente que presente ganglioneuromatosis orolabiales, conjuntivales o intestinales, especialmente si se asocian a hábito marfanoide. Si están presentes estos hallazgos, debe solicitarse estudio genético del gen RET aunque no existan antecedentes familiares, ya que la mayoría de mutaciones se presentan de novo. Es fundamental la tiroidectomía total profiláctica antes de que se desarrolle el tumor, ya que si se retrasa, la esperanza de vida se limita a los 21 años de edad aproximadamente.

En cuanto a la linfadenectomía acompañante en un primer tiempo quirúrgico, hacen falta más estudios randomizados que demuestren la necesidad de realizarla aunque lo infrecuente de esta entidad dificulta la realización de estos estudios. La disección cervical no debería realizarse de forma innecesaria si tenemos en cuenta lo que puede suponer en un niño una lesión recurrencial o un hipoparatiroidismo persistente. En este momento no existe ninguna prueba diagnóstica que nos permita tener argumentos para apoyar la decisión de realizar una linfadenectomía central o no. En nuestro paciente, a pesar de completar la linfadenectomía en un segundo tiempo, el resultado anatomopatológico del análisis de los ganglios extirpados resultó negativo para malignidad.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

Referencias Bibliográficas

1. Gutiérrez- Pascual L, De La Puente- Arévalo A, Bermúdez- De Castro E, Molina MA, González-Casado I, Gracia- Bouthelier R. Carcinoma medular de tiroides en paciente con MEN 2B. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2012; 3 (1):68-71.
2. Raue F, Frank- Raue K. Update multiple endocrine neoplasia type 2. *Fam Cancer*. 2010 Sep; 9(3):449-57.
3. Frank- Raue K, Rondot S, Raue F. Molecular genetics and phenomics of RET mutations: Impact on prognosis of MTC. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Jun 30; 322 (1-2): 2-7.

4. Wiesner G and Snow-Bailey K. GeneReviews: Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. Update Mar 7, 2005.
5. Sanchez C, Martínez P, Sánchez C, Martínez P, Moreno A, Santiago P et al. Un nuevo caso de NEM2B. *Endocrinol Nutr.* 2005; 52:139–42.
6. Alpera- Lacruz R, Castellanos- Gómez ME, López- García MJ, Ferrando- Valls F, Estañ- Capell M. Síndrome de neoplasia multiple tipo 2B: A propósito de un caso. *An Esp Pediatr* 1996; 45: 421-424.
7. Martucciello G, Lerone M, Bricco L, Tonini GP, Lomardi L, Del Rossi CG et al. Multiple Endocrine Neoplasias Type 2B and RET proto-oncogen. *Italian Journal of Pediatrics* 2012, 38:9.
8. O'Riordain DS, O'Brien T, Weaven AL, Gharib H, Hay ID, Grant CS et al. Medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. *Surgery* 1994; 116: 1017-1023.
9. Vasen HF, van der Feltz M, Raue F, Kruseman AN, Koppeschaar HP, Pieters G, et al. The natural course of multiple endocrine neoplasia type 2B. A study of 18 cases. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1250-1252.
10. Dralle H, Scheumann GFW, Kotzerke J. Surgical management of MEN 2B. Recent results. *Cancer Research* 1992; 125: 167-195.
11. Gómez I Gavara C, Ponce Marco JL, Belda Ibañez T, Boscà Robledo A, Sebastian Pastor C, Navarro Milla R, et al. The optimal age performing surgery on patients with MEN2B syndrome. *Oncology letters* 2011; 2: 929-930.
12. Kloos R.T, Charis Eng Ch., Evans D.B, Francis G.L, Gagel R.F., Gharib H. et al. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. *THYROID* 2009; 19 (6): 565-612