

Mutación de *novo* del gen *RET* en un paciente con miopatía miotubular (centronuclear) ligada a X. Tiroidectomía profiláctica precoz

De novo mutation of the *RET* gene in a patient with X-linked myotubular (centronuclear) myopathy. Early prophylactic thyroidectomy

M.^a Teresa Llorente Cereza, Feliciano Ramos Fuentes, M.^a Purificación Ventura Faci,
M.^a Gloria Bueno Lozano

Servicio de Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza (España)

1. Motivo de consulta

Hipotonía neonatal y mutación genética con riesgo neoplásico.

Lactante de 3 meses en seguimiento desde el período neonatal por hipotonía grave de origen central en cuyo estudio genético se confirma mutación en homocigosis del gen *MTM1*: c.141_144del (p.Glu48Leufs*24), además de hallazgo de mutación en heterocigosis en el gen *RET*: c.2753T>C (p.Met918Thr). Esta mutación está descrita en pacientes con neoplasia endocrina múltiple (MEN) 2B, con elevado riesgo de carcinoma medular de tiroides de alta agresividad, y se recomienda cirugía profiláctica dentro del primer año de vida¹. A los 6 meses de vida, por su enfermedad neurológica grave, precisa la realización de una traqueostomía. Ante la presencia de niveles elevados de calcitonina para su edad, se indica una tiroidectomía profiláctica en el mismo acto quirúrgico. Se inicia en el postoperatorio tratamiento sustitutivo con levotiroxina, vitamina D₃ y carbonato cálcico.

2. Antecedentes familiares

Primer hijo de padres no consanguíneos. No refieren antecedentes de patología oncológica familiar ni de patología tiroidea. El padre presenta un genotipo nor-

mal, sin detectarse alteraciones en la región analizada del gen *RET*. La madre es portadora de la mutación c.141_144del en el gen *MTM1*. No se detectan alteraciones en la región analizada del gen *RET*.

3. Antecedentes personales

Embarazo controlado con diagnóstico prenatal de polihidramnios y macrosomía. Parto eutócico a las 32 + 5 semanas de edad gestacional. Nace hipotónico con esfuerzo respiratorio ineficaz y precisa IPPV para su recuperación, y persiste una marcada hipotonía y arreflexia, con Apgar 4/6/6. Antropometría en el nacimiento: peso, 2.355 g (>p95, +1,71 DE para p50); longitud, 49,8 cm (>p99, +4,19 DE para p50); y perímetro cefálico, 34 cm (>p99, +2,41 DE para p50).

Ingres a al nacimiento en el servicio de neonatología y precisa ventilación mecánica durante 33 días, continuando con ventilación no invasiva por insuficiencia respiratoria restrictiva, por lo que a los 6 meses se realiza una traqueostomía. En el mismo acto quirúrgico se indica una tiroidectomía profiláctica. No presenta reflejo de succión ni deglutorio y necesita alimentación enteral por sonda, por lo que se realiza una gastrostomía y técnica antirreflujo a los 6 meses de vida. Hemorragia digestiva alta a los 3 meses de vida que precisa laparotomía exploradora. Presenta en los primeros días de vida una hemorragia intraventricular, que deriva en hidrocefalia posthemorrágica. Se objetiva en estudio de resonancia magnética cerebral, además, una atrofia de cuerpo calloso e hipoplasia del vermis cerebeloso.

Correspondencia:

M.^a Teresa Llorente Cereza

E-mail: mtllorente@salud.aragon.es

4. Exploración física

A los 3 meses de vida:

- Peso: 4.760 g (p2, -2,12 DE para p50); longitud: 65,5 cm (p81, +0,88 DE para p50); y perímetro cefálico: 40,7 cm (p18, -0,95 DE para p50).
- PA: 94/57 mmHg. Frecuencia cardíaca: 100 lpm. SatO₂ basal: 98%.
- Facies miopática. Turricefalia. Pabellones auriculares de baja implantación. Boca en carpa, paladar ojival. Dedos largos. Tórax normoconfigurado.

En la auscultación cardiopulmonar presenta una normoventilación bilateral, sin signos de dificultad respiratoria, conectado a respirador. Sin soplos audibles. Tonos rítmicos.

En la exploración abdominal presenta un abdomen blando, depresible, sin palpase masas ni hepatoesplenomegalia. Genitales masculinos normoconfigurados, criptorquidia bilateral.

5. Exploraciones complementarias

- Hemograma y metabolismo del hierro normales. Bioquímica general normal. CK: 42 U/L (20-203); y LDH: 172 U/L (120-300).
- Función tiroidea previa a la tiroidectomía: TSH: 2,9 mUI/mL (0,7-5,97) con T₄ libre de 1,6 ng/dL (0,96-1,77); calcitonina: 55,9 pg/mL (0-8,4); CEA: 9,09 ng/mL (< 4,7); y calcio iónico: 1,33 mmol/L.
- Ecografía tiroidea previa a la tiroidectomía: glándula tiroidea en posición normal, sin alteraciones en su morfología ni ecoestructura. Lóbulo derecho de 9 × 6 mm de diámetros transversos y lóbulo izquierdo de 8 × 8 mm. Istmo de espesor normal. Esófago en posición normal, sin hallazgos destacables. No se identifican adenomegalias regionales. Ejes yugulo-carotídeos permeables y de calibre normal. Diagnóstico sin alteraciones reseñables.
- Informe anatomopatológico de pieza de tiroidectomía total: dos microcarcinomas medulares de tiroides; uno en el lóbulo izquierdo de 2,6 mm y otro en el lóbulo derecho de 2,4 mm de diámetro. Infiltración linfovascular negativa. Infiltración perineural negativa. Extensión extratiroidea negativa. Márgenes negativos. pT1a. Hiperplasia de células C.
- Función tiroidea tras la tiroidectomía: TSH, 3,27 mUI/mL (0,7-5,97) con T₄ libre de 1,63 ng/dL (0,96-1,77); T₃ libre, 4,28 pg/mL (2,41-5,5); y calcitonina, 3,67 pg/mL (0-8,4).

- Función tiroidea, último control 18 meses tras la tiroidectomía: TSH, 7,83 mUI/mL (0,7-5,97) con T₄ libre de 2,01 ng/dL (0,96-1,77); T₃ libre, 3,15 pg/mL (2,41-5,5); calcitonina, 7,39 pg/mL (0-8,4); CEA, 0,68 ng/mL (<4,7); tiroglobulina, 8,6 ng/mL (0-55); PTH, 9,8 pg/mL (15-65); 25-OH-D₃, 33,9 ng/mL (30-150); calcio, 9 mg/dL (9-11); fósforo, 7,14 mg/dL (3,1-6); y calcio/creatinina en la orina, 0,54 mg/mg (0-0,5).
- Ecografía de cuello, 18 meses tras la tiroidectomía: no se reconocen restos de glándula tiroidea, adenopatías prevasculares en paciente portador de traqueostomía.
- Resonancia magnética cerebral: importante aumento del tamaño de ambos ventrículos laterales y del tercer ventrículo en relación con hidrocefalia. Importante atrofia del cuerpo caloso. Se visualiza glándula hipofisaria sin desplazamiento significativo del tallo hipofisario. Buena diferenciación sustancia blanca/sustancia gris.
- Ecografía abdominal: riñones de tamaño y morfología normal con índice corticomedular conservado y sin ectasias en ninguno de los sistemas excretores. No se aprecian quistes en el parénquima hepático ni renal. Sin otros hallazgos de interés.
- Biopsia de músculo estriado de cuádriceps: cambios compatibles con miopatía miotubular/centronuclear.
- Estudio genético de distrofia miotónica de Steinert: no presenta la expansión dinámica CTG responsable de la enfermedad.
- Estudio genético (exoma): mutación identificada en el gen *MTM1* c.141_144del (p.Glu48Leufs*24) compatible con miopatía miotubular (centronuclear) ligada a X y mutación en heterocigosis en el gen *RET* C.2753T>C (p.Met918Thr).

6. Aproximación diagnóstica

Con todos estos datos, los diagnósticos de nuestro paciente son:

- Miopatía miotubular (centronuclear) ligada a X.
- Hipotiroidismo primario tras tiroidectomía (mutación en el gen *RET*).
- Microcarcinoma medular de tiroides.
- Hipocalcemia por hipoparatiroidismo primario posquirúrgico.

7. Aproximación terapéutica

Tras la actitud terapéutica de realizar tiroidectomía profiláctica a los 6 meses de vida, requiere:

- Dosis sustitutiva de levotiroxina (5-6 µg/kg/día), que se modifica según controles analíticos.
- Precisa suplementos de calcio (carbonato cálcico), 60 mg/kg/día de calcio elemental, y vitamina D (alfacalcidol) por hipocalcemia e hipoparatiroidismo secundario a la cirugía.

Otros tratamientos:

- Trihexifenidilo para la sialorrea.
- Alimentación enteral (mediante sonda de gastrostomía).
- Ventilación asistida/controlada mediante respirador (traqueostomía).

8. Seguimiento de la evolución

Actualmente el paciente tiene 2 años.

Peso, 16 kg (p98, +2,16 DE para p50), y longitud, 93 cm (p95, +1,66 DE para p50).

Portador de traqueostomía que precisa soporte respiratorio con BiPAP. Colonizado por *Pseudomonas aeruginosa* y por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina.

Alimentación enteral mediante botón gástrico.

En tratamiento con levotiroxina en dosis de 100 µg al día de lunes a viernes y 150 µg sábado y domingo (7 µg/kg/día, aproximadamente), con buen control de la función tiroidea.

Precisa suplementos de calcio (carbonato cálcico), 60 mg/kg/día de calcio elemental y alfacalcidol 1 µg al día, por un hipoparatiroidismo posquirugía.

Presenta niveles normales en los controles analíticos de calcitonina y CEA.

Se presenta la asociación clínica en un mismo paciente de dos entidades poco frecuentes en pediatría. Una mutación asociada a formas graves de miopatía miotubular (centronuclear) ligada a X, con la madre del paciente portadora, y la mutación del gen *RET*, probablemente un evento *de novo*, al no detectarse la mutación en los progenitores.

Este tipo de mutación se asocia a formas agresivas de carcinoma medular de tiroides, determinante del

pronóstico de estos pacientes, y se recomienda una tiroidectomía profiláctica antes del año de vida¹. Dado los riesgos de una tiroidectomía en estas edades, con un mayor riesgo de hipoparatiroidismo posquirugía, se sugiere la posibilidad, en mutaciones *de novo* del gen *RET*, de retrasar la intervención con controles de calcitonina hasta una edad máxima de 4 años².

En nuestro paciente se ha realizado la tiroidectomía a una edad muy precoz, a los 6 meses de vida, y presenta ya a esta edad niveles elevados de calcitonina³ y evidencia histológica de malignización.

Se recomienda un seguimiento postoperatorio con niveles de calcitonina y CEA⁴, que se encuentran desde la intervención dentro de los rangos normales, lo que indica la evolución satisfactoria del proceso tiroideo.

En los niños con la mutación *de novo* del gen *RET* detectada en nuestro paciente, el diagnóstico de MEN2B se realiza habitualmente por rasgos característicos en el fenotipo, que no presenta este paciente, o más tardíamente con la aparición de un nódulo tiroideo o un feocromocitoma⁵. En este caso fue un hallazgo dentro del estudio genético por su hipotonía central grave. Aproximadamente un 50% de los pacientes con MEN2B van a presentar un feocromocitoma. Se recomienda iniciar el cribado de feocromocitoma a los 11 años de edad¹.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidenze Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Wells Jr SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al; The 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.
2. Brauckhoff M, Machens A, Lorenz K, Bjoro T, Varhaug JE, Dralle H. Surgical curability of medullary thyroid cancer in multiple endocrine neoplasia 2B. *An Surg* 2014; 259: 800-6.

3. Basuyau JP, Mallet E, Leroy M, Brunelle P. Reference intervals for serum calcitonin in men, women and children. *Clin Chem* 2004; 50: 1828-30.
4. Wells SA Jr, Haagensen DE Jr, Linehan WM, Farrell RE, Dilley WG. The detection of elevated plasma levels of carcinoembryonic antigen in patients with suspected or established medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1978; 42: 1498-503.
5. Brauckhoff M, Gimm O, Weiss CL, Ukkat J, Sekulla C, Brauckhoff K, et al. Multiple endocrine neoplasia 2B síndrome due to codon 918 mutation: clinical manifestation and course in early and late onset disease. *World J Surg* 2004; 28: 1305-11.