

Tiroidectomía total profiláctica en un niño de 5 años, asintomático, con neoplasia endocrina múltiple tipo 2A

C. Sánchez-Villares Lorenzo¹, M.A. Arias Consuegra², C. Moreno³, P. Prieto Matos⁴

¹Residente Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. ²Adjunto Pediatría. Unidad de Endocrinología Infantil. Hospital de Ponferrada. ³Adjunto Cirugía Pediátrica. ⁴Adjunto Pediatría. Unidad de Endocrinología Infantil. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Resumen

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2A se caracteriza por la presencia de cáncer medular de tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo. Se debe a una mutación germinal del protooncogén *RET* situado en el cromosoma 10. Presentamos el caso de un niño de 5 años de edad, asintomático, con antecedentes familiares de cáncer medular de tiroides y mutación en el codón 634 del protooncogén *RET*, en el que se realizó un estudio genético que confirmó la misma mutación. Se encontraba asintomático, con niveles normales de calcio, paratohormona, calcitonina, función tiroidea, ecografía tiroidea y catecolaminas. Se realizó una tiroidectomía total profiláctica, sin que el paciente presentara complicaciones durante ni después de la cirugía, y sin otras manifestaciones del síndrome hasta ahora. Todos los casos de mutación en el gen *RET* precisan la realización de una tiroidectomía total profiláctica, para evitar el desarrollo del cáncer medular de tiroides. Se recomienda efectuar un seguimiento posquirúrgico de los pacientes por las posibles complicaciones derivadas de la cirugía, así como de la función tiroidea por el riesgo de aparición de hiperparatiroidismo y feocromocitoma.

Palabras clave: Cáncer medular de tiroides, gen *RET*, neoplasia endocrina múltiple tipo 2A, tiroidectomía.

Fecha de recepción: 19/01/15. Fecha de aceptación: 24/02/15.

Correspondencia: C. Sánchez-Villares Lorenzo. Cepeda, 9, 4.º A. 37007 Salamanca. Correo electrónico: claudiasanchezvillares@hotmail.com

Cómo citar este artículo: C. Sánchez-Villares Lorenzo, M.A. Arias Consuegra, C. Moreno, P. Prieto Matos. Tiroidectomía total profiláctica en un niño de 5 años, asintomático, con neoplasia endocrina múltiple tipo 2A Acta PEDIATR Esp. 2015; 73(7): e183-e190.

Abstract

Title: Prophylactic total thyroidectomy in asymptomatic five-year-old child with multiple endocrine neoplasia type 2A

The multiple endocrine neoplasia type 2A is characterized by the presence of medullary thyroid cancer, pheochromocytoma and hyperparathyroidism. Is due to a germline mutation in the *RET* proto-oncogene located on chromosome 10. We report the case of an asymptomatic 5 year old, with family history of medullary thyroid cancer and mutation at codon 634 of the *RET* proto-oncogene. In his genetic study was confirmed the same mutation. He was asymptomatic, with levels of calcium, parathyroid hormone, calcitonin, catecholamines, thyroid function and thyroid ultrasound all of them normal. Prophylactic total thyroidectomy was made without complications during or after surgery and without other manifestations of the syndrome until now. All cases of mutation in the *RET* gene need prophylactic total thyroidectomy to prevent the development of medullary thyroid cancer. Monitoring of post-surgical complications, thyroid function and risk of hyperparathyroidism and pheochromocytoma is recommended.

Keywords: *RET* mutation, medullary thyroid carcinoma, multiple endocrine neoplasia type 2A, thyroidectomy.

Introducción

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (*multiple endocrine neoplasia type 2A* [MEN2A]) se caracteriza por la presencia de cáncer medular de tiroides (CMT), feocromocitoma e hiperparatiroidismo, y se debe a una mutación germinal del protooncogén *RET* situado en el cromosoma 10. Tiene una herencia autosómica dominante y afecta por igual a ambos sexos. Tiene una prevalencia de 1/30.000 en la población general¹. El CMT supone la primera causa de mortalidad en la MEN2A, con una penetrancia cercana al 100%. La ventaja de conocer el riesgo de desarrollar un determinado tumor ha mejorado el pronóstico de la enfermedad, al poder realizar el diagnóstico y el tratamiento profiláctico de forma más precoz². Presentamos el caso de un niño de 5 años de edad, asintomático, con una mutación en el protooncogén *RET*, en el que se realizó una tiroidectomía total profiláctica, sin que presentara complicaciones posteriores ni manifestaciones del síndrome hasta ahora.

Caso clínico

Varón de 5 años de edad, que fue derivado a las consultas de endocrinología infantil por antecedentes familiares de MEN2A por una mutación en el protooncogén *RET* (codón 634). El padre, la abuela paterna, 2 tíos y 3 primos paternos del paciente estaban afectados (figura 1). En su hospital de referencia se realizó un estudio genético, que confirmó la mutación en el codón C634Y, exón 11, del protooncogén *RET*. Era un niño

sano, sin sintomatología de distiroidismo o de alteraciones en los niveles del calcio. Presentaba una presión arterial de 101/68 mmHg, una frecuencia cardiaca de 120 lat/min, un peso de 18,9 kg (con una desviación estándar de -0,7) y un estadio I de Tanner; en la palpación tiroidea se notaba una consistencia normal, sin bocio ni nódulos, y el resto de exploración física también fue normal; las cifras de calcitonina eran de 12,5 pg/mL (valores normales para su edad y sexo <12 pg/mL); otros marcadores tumorales resultaron negativos (antígeno carcinoembrionario y gastrina); los valores de paratohormona eran de 29,7 pg/mL y los de calcio de 9,8 mg/dL; la función tiroidea era normal (TSH 3,02 μ UI/mL y T4L 1,39 ng/mL), así como las cifras de catecolaminas en orina y los resultados de la ecografía tiroidea. Un mes después del diagnóstico, tras haber descartado un feocromocitoma, se realizó cirugía profiláctica, que consistió en una tiroidectomía total sin linfadenectomía, la localización y preservación de los nervios recurrentes laríngeos mediante neuroestimulación, y la localización de las glándulas paratiroides. La anatomía patológica demostró la presencia de una hiperplasia de células C, sin criterios histológicos de infiltración, y un fragmento de paratiroides normal. El postoperatorio transcurrió sin incidencias, con normalidad en los niveles de calcio en todo momento. Se comenzó el tratamiento sustitutivo con 75 μ g de levotiroxina el día después de la cirugía, y al cabo de 1 mes se ajustó la dosis a 100 μ g por un aumento de la TSH. Los niveles de calcitonina se mantuvieron indetectables en todo momento tras la cirugía. Hasta el momento el paciente no ha presentado manifestaciones clínicas ni analíticas de MEN2A. Continúa en periodo de seguimiento por parte del servicio de endocrinología en su hospital de origen para el control de la función tiroidea y de la calcitonina, así como para la determinación anual de los valores de paratohormona, calcio y catecolaminas en orina de 24 horas, para descartar la presencia de un hiperparatiroidismo primario y un feocromocitoma, respectivamente.

Discusión

Los avances en genética molecular han hecho posible el diagnóstico de muchas enfermedades hereditarias, entre ellas las neoplasias endocrinas múltiples, como la MEN2A. Conocer el riesgo genético de desarrollar un determinado tumor permite realizar un diagnóstico y un tratamiento profiláctico precoces, lo que mejora el pronóstico².

El CMT supone el 5-10% del total de cáncer de tiroides y se desarrolla tras la hiperplasia multicéntrica de las células C del tiroides, que secretan calcitonina. En la MEN2A tiene una penetrancia cercana al 100%, y con frecuencia suele metastatizar y aparecer en niños pequeños, incluso antes del año de vida. Su único tratamiento es la cirugía, ya que no responde a la quimioterapia ni a la radioterapia. Por ello, ante un caso de CMT, es imprescindible realizar un estudio del gen *RET* y ampliar el estudio genético en familiares si éste está alterado^{1,2}. Clásicamente se utilizaban métodos bioquímicos para determinar el riesgo de CMT, como la determinación de los valores de calcitonina basal tras la estimulación con calcio y pentagastrina; sin embargo, éstos se elevan cuando el tumor ya ha comenzado a desarrollarse. Conocer el riesgo de padecer

CMT antes de desarrollar la enfermedad mediante el estudio genético ha desplazado a los métodos bioquímicos, que ya apenas se usan para el diagnóstico. Sin embargo, los valores de calcitonina sí se correlacionan bien con la masa tumoral, por lo que su determinación se emplea como factor pronóstico: unos niveles prequirúrgicos >500 pg/mL se asocian a un mayor riesgo de metástasis, y unos niveles posquirúrgicos <10 pg/mL se asocian a un buen pronóstico^{3,4}.

El feocromocitoma en la MEN2A tiene una penetrancia variable, en torno al 40%, según el tipo de mutación *RET* (la más frecuente es la mutación del codón 634). Aparece de forma más temprana que en los casos esporádicos y de forma bilateral. Es raro que sea la primera manifestación de la MEN2A, pero hay que descartarlo y tratarlo antes de la cirugía de tiroides, para evitar crisis catecolaminérgicas⁵.

El hiperparatiroidismo primario también tiene una penetrancia variable en la MEN2A, en torno al 10-25%, y es más frecuente en la mutación del codón 634. Puede aparecer como primera manifestación del síndrome y hay que sospecharlo ante la presencia de hipercalcemia con cifras elevadas de paratohormona^{6,7}. El tratamiento es quirúrgico.

Entre otras manifestaciones menos frecuentes de la MEN2A está el liquen amiloideo cutáneo⁸, que aparece más en la mutación del codón 634. También se asocia de manera excepcional a la enfermedad de Hirschsprung, cuya prevalencia aumenta en familias con una mutación en el codón 620⁹.

La mutación en el *RET* provoca una activación del protooncogén, causando una hiperplasia de las células diana con transformación secundaria a tumores. La mutación del codón 634, como en este caso, es la más frecuente en la MEN2A, ya que aparece hasta en el 80-90% de los casos^{2,10,11}. El estudio genético hay que realizarlo en caso de manifestación de MEN2A, en todos los casos de CMT esporádico y en el caso de los familiares de primer y segundo grado de pacientes con MEN2A. Actualmente el diagnóstico genético también se puede hacer de forma prenatal y preimplantación^{10,12}.

La identificación genética del tipo de mutación ha permitido establecer una relación genotipo-fenotipo que permite conocer la edad de presentación del CMT, la predisposición a padecer otras neoplasias, la agresividad y el momento oportuno de realizar la tiroidectomía profiláctica¹⁻¹⁰. En cuanto a la agresividad, la guía de manejo del CMT de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) ha establecido 4 niveles: riesgo bajo (A), intermedio (B), alto (C) y muy alto (D) (tabla 1). La mutación 634 se sitúa en el nivel C (de alto riesgo)¹.

Existe abundante evidencia científica que recomienda realizar una tiroidectomía total profiláctica en caso de riesgo de CMT en la MEN2A antes de que se desarrolle la enfermedad¹³⁻¹⁵. No hay consenso internacional sobre el momento más adecuado para realizar la cirugía, aunque la ATA en 2009 estableció ciertas recomendaciones en función de la agresividad de la mutación (tabla 2).

Durante la cirugía, se localizan las paratiroides y se resecan si macroscópicamente están alteradas o si se ha diagnosticado previamente un hiperparatiroidismo primario. En el supuesto de resección por accidente, se realiza un autoinjerto en el músculo esternocleidomastoideo o en el antebrazo para tener una localización más accesible en caso de reintervención. Además, durante la cirugía se localizan los nervios recurrentes laríngeos para intentar preservarlos. Las complicaciones más frecuentes son la lesión de dichos nervios y la hipocalcemia secundaria a un hipoparatiroidismo por resección de las paratiroides, por lo que es necesario monitorizar los niveles de calcio tras la intervención¹⁶⁻¹⁸.

El hipotiroidismo provocado por la cirugía precisa tratamiento con levotiroxina de manera precoz para mantener un estado eutiroideo, con controles periódicos de la función tiroidea^{2,16}.

Tras la cirugía se recomienda realizar un seguimiento de los pacientes para valorar la posible aparición de nuevas manifestaciones de MEN2A. Para ello, se realiza un control periódico de las cifras de calcitonina, que pueden elevarse hasta 5-7 años tras la cirugía, y una ecografía tiroidea para detectar posibles nódulos o metástasis linfáticas. También se determinan los niveles de calcio, parathormona y catecolaminas en orina de 24 horas, para descartar un hiperparatiroidismo y un feocromocitoma, respectivamente, y de forma anual en el caso concreto de la mutación 634¹⁶⁻¹⁸.

Conclusiones

El estudio genético de la mutación en el protooncogén *RET* en personas sanas permite realizar un diagnóstico y un tratamiento precoces de la MEN2A y, por tanto, mejorar su pronóstico. Se recomienda en todos los casos de mutación realizar una tiroidectomía total profiláctica, para evitar el desarrollo de CMT. Conocer la mutación concreta nos orientará, en función de la gravedad, sobre el momento oportuno de realizar la tiroidectomía total profiláctica y el riesgo de presentar otras neoplasias. Se recomienda realizar un seguimiento posquirúrgico de las complicaciones de la cirugía, así como de la función tiroidea y el riesgo de aparición de hiperparatiroidismo y feocromocitoma.

Bibliografía

1. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009; 19: 565-612.
2. Gálvez I, Espino R, Vargas de los Monteros MT, Trigo I. Aportaciones de los estudios moleculares en el manejo de las neoplasias endocrinas múltiples en el niño. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2014; 5: 48-53.
3. Pusiol E, Roqué M, Perinetti HA, Mayorga LS. Combined provocative test with calcium and pentagastrin for calcitonin secretion in the diagnosis and surveillance of medullar thyroid carcinoma. *Endocrinol Nutr*. 2001; 48: 63-69.

4. Rodríguez-Sánchez A, López-Menchero JC, Rodríguez-Arno D. Neoplasia endocrina múltiple: perspectiva pediátrica. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005; 18: 1.237-1.244.
5. Neumann HP, Berger DP, Sigmund G, et al. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and Von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med*. 1993; 329: 1.531.
6. Kollars J, Zarroug AE, Van Heerden J, Lteif A, Stavio P, Suárez L, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics*. 2005; 115: 974-980.
7. Vierhapper H, Rondot S, Schulze E, Wagner L, Hanslik S, Niederle B, et al. Primary hyperparathyroidism as the leading symptom in a patient with a Y791F RET mutation. *Thyroid*. 2005; 15: 1.303-1.308.
8. Verga U, Fugazzola L, Cambiaghi S, Pritelli C, Alessi E, Cortelazzi D, et al. Frequent association between MEN2A and cutaneous lichen amyloidosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 59:156-161.
9. Bütter A, Gagné J, Al-Jazaeri A, Emran MA, Deal C, St-Vil D. Prophylactic thyroidectomy in pediatric carriers of multiple endocrine neoplasia type 2A or familial medullary thyroid carcinoma: mutation in C620 is associated with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg*. 2007; 42: 203-206.
10. Cornelis J. Clinical manifestations and diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 2 [internet]. En: Drezner MK, Mulder JE, eds. *UptoDate*. 2014 [citado en septiembre de 2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
11. Cornelis J. Classification and genetics of multiple endocrine neoplasia type 2 [internet]. En: Drezner MK, Mulder JE, eds. *UptoDate*. 2014 [citado en septiembre de 2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
12. Salehian B, Samoa R. RET gene abnormalities and thyroid disease: who should be screened and when. *J Clin Res Endocrinol*. 2013; 5 Supl 1: 70-78.
13. Sippel RS, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Current management of medullary thyroid cancer. *Oncologist*. 2008; 3: 539-547.
14. Ukkat J, Lorenz K, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Importance of early screening and thyroidectomy in asymptomatic nonindex RET germline carriers. *World J Surg*. 2001; 125: 713-117.
15. Torres de Aguirre A, Martínez Caro A, Cabello Laureano R, García Valles C, Gómez Gila A, Del Valle Núñez J. Tiroidectomía profiláctica en pacientes pediátricos con riesgo de carcinoma medular tiroideo. *Cir Pediatr*. 2005; 18: 106-108.
16. Niederle B, Sebag F, Brauckhoff M. Timing and extend of thyroid surgery for gene carriers of hereditary C cell disease: a consensus statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg*. 2014; 399: 185-197.
17. Chen H, Sippel RS, Sue O'Dorisio M, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2010; 39: 775-783.
18. Tavares MR, Toledo MPA, Montenegro FLM, Moyses RA, Toledo RA, Sekyia T, et al. Surgical approach to medullary thyroid carcinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2. *Clinics*. 2012; 67 Supl 1: 149-154.

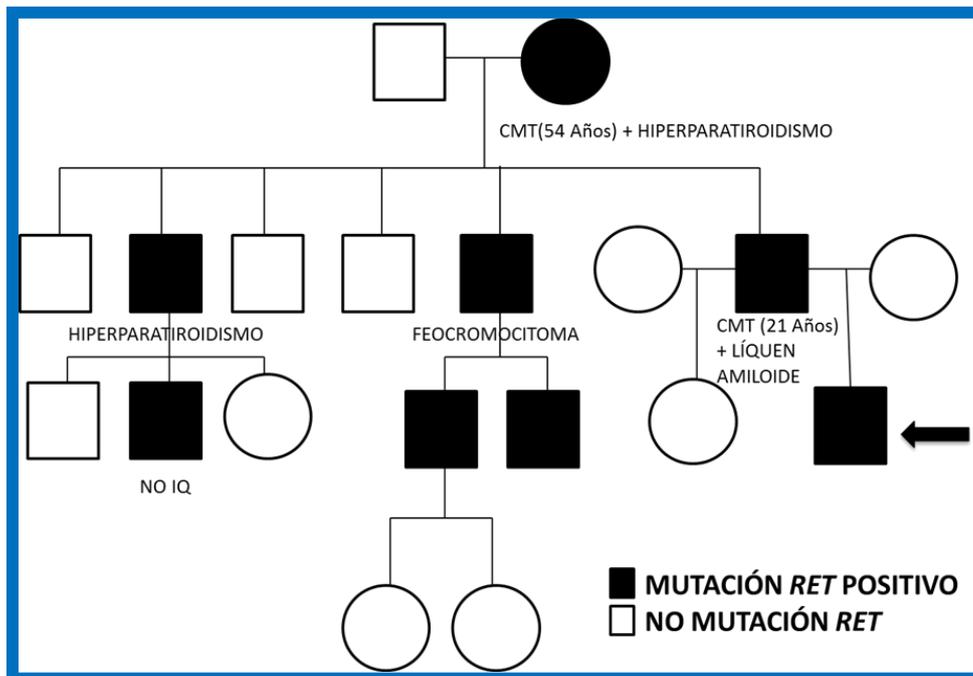


Figura 1. Árbol genealógico de la familia paterna. En todos los pacientes con mutación *RET* positivo se ha realizado tiroidectomía por CMT o profiláctica, salvo en uno que se señala. CMT: cáncer medular de tiroides; IQ: intervención quirúrgica

TABLA 1

Mutaciones germinales del protooncogén *RET* en MEN2A. Categoría de riesgo según la Asociación Americana de Tiroides (ATA) ^{1,12}

Codón afecto	Clínica	Porcentaje de las mutaciones MEN2A (%)	Consenso de riesgo según categoría	Categoría de riesgo
609	MEN2A/CMTF	0-1	Alto	B
611	MEN2A/CMTF	2-3	Alto	B
618	MEN2A/CMTF	3-5	Alto	B
620	MEN2A/CMTF	6-8	Alto	B
630	CMTF	<0,1		B
634	MEN2A	80-90	Alto	C
768	CMTF	0-1	Intermedio	C
790	MEN2A/CMTF	<0,1	Intermedio	A
791	CMTF	<0,1	Intermedio	A
804	CMTF	0-1	Intermedio	B
883	MEN2B		Muy alto	D
894	CMTF	0-1	Intermedio	A
918	MEN2B	10-20	Muy alto	D
920			Muy alto	
922	Esporádico/MEN2B			

MEN2A: neoplasia endocrina múltiple 2A. MEN2B: neoplasia endocrina múltiple 2B. CMTF: cáncer medular de tiroides familiar.

TABLA 2

Momento de tiroidectomía profiláctica en MEN 2 A según la Asociación Americana de Tiroides (ATA)^{1,12}

Categoría de riesgo	Edad de cirugía profiláctica
A	Considerar antes de los 5 años. Se puede retrasar si: <ul style="list-style-type: none"> • Niveles anuales calcitonina normales, y • Ecografía tiroides anual normal, y • Historia familiar no agresiva • Elección de la familia
B	Considerar antes de los 5 años. Se puede retrasar si: <ul style="list-style-type: none"> • Niveles anuales calcitonina normales, y • Ecografía tiroides anual normal, y • Historia familiar no agresiva • Elección de la familia
C	Antes de los 5 años
D	Antes del mes de vida