

Carcinoma medular de tiroides asociado a una mutación del protooncogén RET con presentación y evolución poco frecuente

M.M. Martínez López, J. Cruz Rojo, L. Garzón Lorenzo, J. Sánchez del Pozo
Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital 12 de Octubre. Madrid

Resumen

El carcinoma medular de tiroides (CMT) es un tumor derivado de las células parafoliculares de la glándula tiroides productoras de calcitonina. Es una neoplasia muy infrecuente en niños y adolescentes. La calcitonina es un marcador tumoral fundamental en el diagnóstico y el seguimiento de estos tumores. Sin embargo, se han descrito algunos casos de CMT no productores de calcitonina, hecho que dificulta el manejo de estos pacientes.

Presentamos el caso de un CMT en una paciente portadora de una mutación en el protooncogén RET de riesgo moderado, según la clasificación de la Asociación Americana de Tiroides de 2015. Se trata de una presentación más precoz y agresiva de lo que cabría esperar, con la peculiaridad añadida de que los marcadores tumorales estaban dentro de los límites de la normalidad. Además, realizamos una revisión del tema y analizamos las posibles causas descritas para este caso, así como formas alternativas para el manejo de estos pacientes.

Palabras clave

Carcinoma medular de tiroides, calcitonina, niños.

Abstract

Title: Medullary thyroid carcinoma associated with a RET protooncogene mutation with an infrequent presentation and evolution

Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a malignant tumor of the parafollicular C cells of the thyroid, which produces calcitonin (CT). It's very infrequent in children and adolescents. CT is a well-recognized tool in the diagnosis and the follow up of these tumors. However, few cases of CT-negative MTCs have been reported in literature. This fact makes more difficult to manage these patients.

We present a patient with a moderate risk mutation in RET protooncogene, according to the ATA classification of 2015 who develops a MTC. This case is more precocious and aggressive than what we would normally expect, and it has the peculiarity that tumor markers were between normal limits. We review the literature and analyze possible causes for this event. We also show alternative ways to manage these kind of patients.

Keywords

Medullary thyroid carcinoma, calcitonin, children.

Introducción

El carcinoma medular de tiroides (CMT) es un tumor neuroendocrino derivado de las células parafoliculares de la glándula tiroides. Es una neoplasia muy infrecuente en niños y adolescentes, responsable de aproximadamente un 5% de las neoplasias tiroideas malignas a esta edad. La forma de presentación más común en niños es la hereditaria. Aparece formando parte de las denominadas neoplasias endocrinas múltiples (*multiple endocrine neoplasia* [MEN]) y asociado a mutaciones en el protooncogén RET¹.

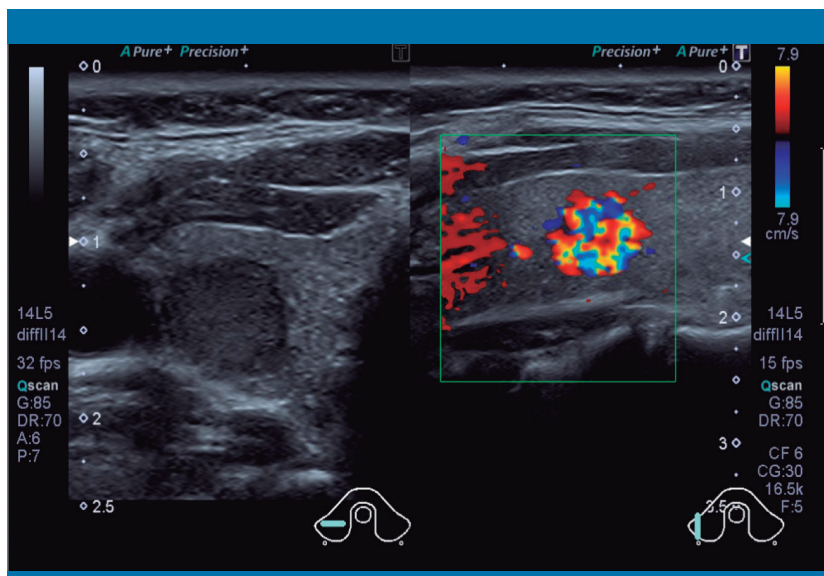


Figura 1. Ecografía cervical. Nódulo sólido de $7 \times 6 \times 9$ mm, localizado en el tercio medio del lóbulo tiroideo derecho, de ecogenicidad heterogénea e hipervascularizado

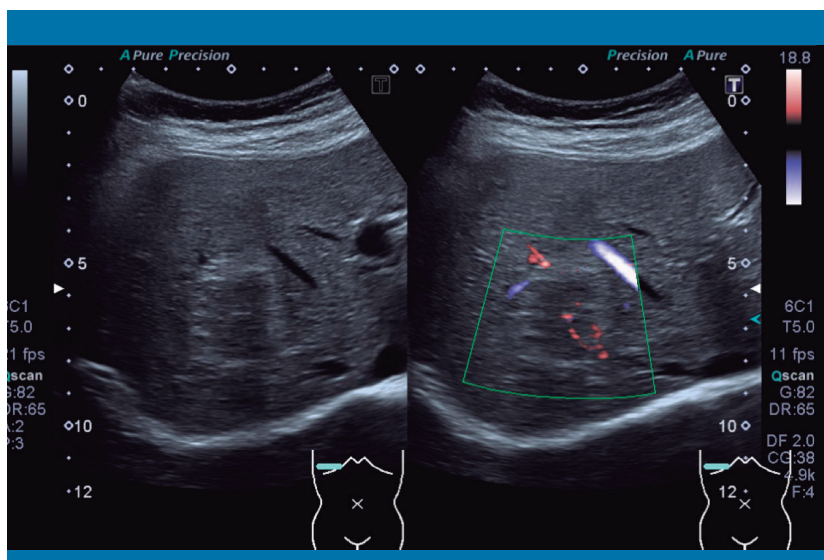


Figura 2. Ecografía abdominal. Lesión de 30×35 mm, en el segmento VIII del hígado

En 2015, la Asociación Americana de Tiroides (ATA) publicó una guía para el manejo del CMT en la que establece 3 grupos de riesgo según la mutación detectada (riesgo moderado, alto y muy alto) e indica la realización de una tiroidectomía profiláctica, tanto más precoz cuanto mayor riesgo entrañe. Todos los miembros de una familia que sean portadores de una mutación precisan un seguimiento, que incluye un estudio ecográfico y la determinación de marcadores tumorales. La calcitonina (CT), sintetizada por las células parafoliculares, es el marcador tumoral fundamental en el diagnóstico y el control posterior de estos tumores^{2,3}.

Caso clínico

Presentamos el caso de una niña de 11 años de edad portadora de la mutación p.C609F en el exón 10 del protooncogén RET, de riesgo moderado según la clasificación de la ATA³ y asintomática en el momento del diagnóstico. Es derivada desde la consulta de cáncer familiar, donde había sido estudiada por presentar antecedentes familiares en la rama materna de MEN tipo 2A; la madre y la abuela de la niña eran portadoras de la misma mutación. La ecografía de tiroides detectó un nódulo sólido de $7 \times 6 \times 9$ mm de tamaño, localizado en el tercio medio del lóbulo tiroideo derecho, de ecogenicidad heterogénea e hipervascularizado, sin masas ni adenopatías cervicales (figura 1). Los marcadores tumorales fueron negativos (CT: 4,80 pg/mL [rango: 0-5]; antígeno carcinoembrionario [CEA]: 3,09 ng/mL [rango: 0-5]). Se realizó una punción-aspiración con aguja fina de la lesión guiada por ecografía, que confirmó el diagnóstico de CMT, tanto desde el punto de vista morfológico como inmunocitoquímico (positivo para CK AE1-AE3, sinaptofisina y CT). El metabolismo fosfocálcico fue normal y la determinación de catecolaminas en orina resultó negativa.

En el estudio de extensión se realizó una ecografía abdominal, que detectó una lesión de 30×35 mm de tamaño en el segmento VIII del hígado (figura 2). Este hallazgo fue confirmado en la resonancia magnética (RM) abdominal, que parecía sugestiva de hiperplasia nodular focal. Dicho diagnóstico se confirmó mediante biopsia hepática. Se realizó un tomografía computarizada (TC) torácica, que mostró la presencia de un nódulo pulmonar inespecífico de 4 mm en el lóbulo superior derecho (figura 3). Dada la poca accesibilidad del mismo, para la realización de una biopsia y/o una resección, se decidió efectuar una TC de control para el seguimiento de dicha lesión. La gammagrafía ósea no presentó alteraciones.

Ante estos datos, se llevó a cabo una tiroidectomía total con linfadenectomía central, y se inició tratamiento sustitutivo con levotiroxina. El estudio anatomopatológico confirmó la presencia de un microcarcinoma medular de $0,7 \times 0,6$ cm de tamaño y áreas focales periféricas de hiperplasia de células C, con discreta hiperplasia multinodular y sin afectación ganglionar. El postoperatorio trans-



Figura 3. TC torácica. Nódulo pulmonar inespecífico de 4 mm en el lóbulo superior derecho

establecido diversas teorías. Desde el punto de vista molecular, la vida media de la CT (15-40 min en condiciones fisiológicas), su inestabilidad (precisa frío para su transporte y conservación), la variabilidad de su secreción (en forma de pulsos) y la dificultad para establecer los rangos de normalidad (ya que dependen de la técnica de laboratorio utilizada para su determinación) podrían explicar este fenómeno. Otras teorías hacen referencia al efecto «gancho» (*hook*), que aparece asociado a grandes masas tumorales, o a los defectos en la producción y la secreción de CT atribuibles a tumores indiferenciados^{5,6}.

Se han propuesto otros marcadores alternativos para el diagnóstico y el seguimiento del CMT no productor de CT⁵. El más comúnmente utilizado es el CEA que, aunque no es específico de este tumor, aparece frecuentemente elevado en el momento del diagnóstico. Además, al igual que la CT, puede elevarse en caso de recidiva a pesar de no estar elevado en un inicio. La cromogranina A, aunque se utiliza como marcador en tumores neuroendocrinos, sólo se encuentra elevada en un 50% de los pacientes con CMT; por tanto, carece de utilidad para el caso que nos ocupa^{5,7}. Por último, la procalcitonina empieza a cobrar interés en el diagnóstico y el seguimiento del CMT, aunque se necesitan más estudios para su estandarización. Es una molécula más estable que la CT, con una vida media mayor (20-24 h) y no precisa transporte en frío⁵.

Como conclusión, el CMT no productor de CT es una entidad muy infrecuente en pediatría. Sin embargo, es fundamental conocer su existencia, ya que el diagnóstico precoz del CMT es el arma primordial de que disponemos para mejorar el pronóstico de estos pacientes. El seguimiento del CMT no productor de CT se basa fundamentalmente en las pruebas de imagen (ecografía cervical, TC torácica, RM abdominal y gammagrafía ósea). Dada la posible elevación de CT y CEA en las recidivas, aunque los valores inicialmente sean normales, se recomienda realizar determinaciones periódicas para su monitorización en el seguimiento de estos pacientes^{3,7}. La existencia de más casos similares a este sugeriría la necesidad de revisar las guías actuales para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de estos pacientes. Actualmente se han publicado diversos trabajos que proponen posibles cambios que deberían recoger las sucesivas ediciones de estas guías⁸.

currió sin incidencias y actualmente la paciente se mantiene asintomática. La lesión torácica permanece también estable.

Discusión

El caso que presentamos es extremadamente infrecuente. Se trata de una presentación más precoz y agresiva de lo que cabría esperar, asociada a una mutación de riesgo moderado, con la peculiaridad añadida de presentar marcadores tumorales dentro de los límites de la normalidad³.

Se han descrito pocos casos en la literatura de CMT no productores de CT, todos ellos en individuos mayores de 16 años⁴. Se desconoce cuál es el mecanismo etiopatogénico de esta entidad, por lo que se han

Bibliografía

- Viola D, Romei C, Elisei R. Medullary thyroid carcinoma in children. *Endocr Dev*. 2014; 26: 202-213.
- Qi XP, Zhao JQ, Du ZF, Yang RR, Ma JM, Fei J, et al. Prophylactic thyroidectomy for MEN 2-related medullary thyroid carcinoma based on predictive testing for RET proto-oncogene mutation and basal serum calcitonin in China. *Eur J Surg Oncol*. 2013; 39: 1.007-1.012.
- Wells SA Jr, 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.
- Samà MT, Rossetto Giaccherino R, Gallo M, Felicetti F, Maletta F, Bonelli N, et al. Clinical challenges with calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016; 142: 2.023-2.029.
- Trimboli P, Giovanella L. Serum calcitonin negative medullary thyroid carcinoma: a systematic review of the literature. *Clin Chem Lab Med*. 2015; 53: 1.507-1.514.
- Lim SK, Guéchet J, Vaubourdolle M. Negative predictive value of procalcitonin in medullary thyroid carcinoma. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2016; 74: 213-218.
- Brutsaert EF, Gersten AJ, Tassler AB, Surks MI. Medullary thyroid cancer with undetectable serum calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100: 337-341.
- Voss RK, Feng L, Lee JE, Perrier ND, Graham PH, Hyde SM, et al. Medullary thyroid carcinoma in MEN 2A: ATA moderate- or high-risk RET mutations do not predict disease aggressiveness. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102: 2.807-2.813.