

CARTA AL EDITOR

Carcinoma medular de tiroides en paciente con MEN2B: a propósito de un caso de diagnóstico tardío

Medullary thyroid cancer in a patient with MEN2B: Presentation of a delayed-diagnosis case

Sr. Editor,

El síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2B (MEN2B) es la forma menos frecuente pero más agresiva de MEN2 por el precoz desarrollo de carcinoma medular de tiroides (CMT), presente en todos los casos. Asocia feocromocitoma y un fenotipo muy característico^{1,2}. Está producido por una mutación activadora del protooncogén RET de herencia autosómica dominante, aunque en > 50% no tiene asociación familiar². El 95% de los pacientes presenta la mutación M918T³. En relación con el genotipo, la Asociación Americana de Tiroides clasifica 4 grupos de riesgo para desarrollar neoplasias que determinarán el seguimiento y el tratamiento profiláctico¹. En los pacientes con riesgo elevado, que son la mayoría por estar M918T incluida, se recomienda cirugía profiláctica antes del año de edad^{1,4}.

Presentamos a una niña de 13 años con un bocio multinodular detectado 6 meses antes, función tiroidea normal y una ecografía compatible. Antecedentes: dismetría de extremidades y alteración de los vasos retinianos. Presenta hábito marfanoide, labios gruesos, nódulos linguales (fig. 1) y un bocio visible de consistencia pétreo. Antropometría: 162 cm (+0,67 SDS), 42 kg (-1 SDS) e IMC 16 kg/m² (-1,26 SDS). Destacan niveles de calcitonina de 9.581 ng/ml, con PTH y catecolaminas urinarias normales. La ecografía con punción-aspiración con aguja fina (PAAF) evidencia 3 nódulos con microcalcificaciones y un patrón vascular mixto (uno en el lóbulo tiroideo izquierdo [2,4 × 2,7 × 3,9] y dos en el lóbulo tiroideo derecho [1,2 × 0,8 × 1 y 1,7 × 1,2 × 2,6]). La PAAF confirma el CMT y la TC, nódulos tiroideos con probable extensión local. El estudio del protooncogén RET confirma la mutación M918T, con estudio familiar negativo. Se realiza una tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar bilateral. Se objetiva extensión local tumoral a recurrente derecho, pared de tráquea y esófago, que son reseccionados parcialmente en un segundo tiempo quirúrgico, quedando mucosa esofágica infiltrada residual. Postoperatoriamente,

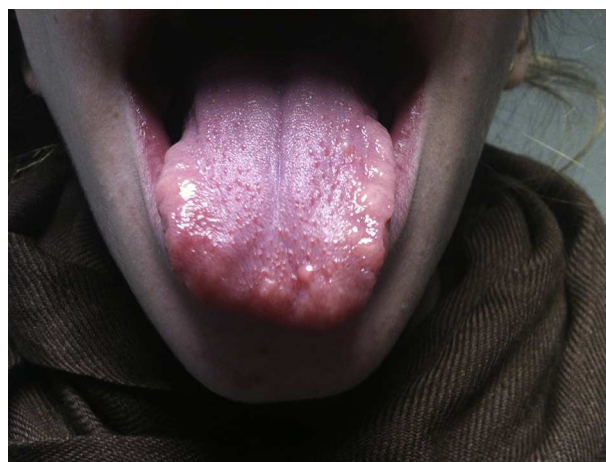


Figura 1 Neuromas mucosos linguales, que forman parte del fenotipo típico de MEN2B.

se inicia tratamiento con L-tiroxina, así como calcitriol y calcio por hipocalcemia. Tres semanas tras la cirugía, al tratarse de una resección incompleta y teniendo en cuenta un caso descrito de similares características con buena respuesta a sorafenib⁵, se decide iniciar tratamiento paliativo a 10 mg/kg/día cada 12 h. En controles posteriores, la calcitonina desciende hasta 133 ng/ml y las ecografías no presentan signos de recidiva. Durante el tratamiento con sorafenib asocia pérdida ponderal, diarrea y síndrome mano-pie (fig. 2) por lo que, tras 8 meses, se suspende.

El reconocimiento clínico será la única forma de pensar en MEN2B esporádico. Debemos sospecharlo ante todo paciente con neuromas, principalmente si asocia hábito marfanoide (cara alargada, extremidades alargadas y manos y pies grandes). Los neuromas mucosos afectan a todo el tracto gastrointestinal, especialmente boca, lengua y labios, y acostumbra a aparecer a partir de los 2 años. Antes pueden presentar alteraciones inespecíficas del hábito intestinal. También asocian anomalías esqueléticas, sequedad ocular o conjuntivitis, etc.^{1,2,6}. Aunque se ha descrito el CMT en menores de 6 meses, se diagnostica frecuentemente por una tumoración cervical a edades mayores y en un estadio avanzado¹. El 50% de los pacientes asocian feocromocitoma, que frecuentemente aparece entre la 2ª y la 3ª décadas, es intraadrenal y de curso benigno¹.



Figura 2 Reacción cutánea al tratamiento con sorafenib en la mano de la paciente. Véase también la longitud de los dedos de las manos y la separación entre el primer metacarpiano y el resto.

Ante la sospecha de MEN2B, se deberá solicitar un estudio que incluya calcio iónico, calcitonina y antígeno carcinoembrionario (CEA). Se estudiará el protooncogén RET y se realizará una ecografía de cuello. Si se evidencia tumoración, se practicará una PAAF para descartar CMT. En los mayores de 8 años con MEN2B, se deberán realizar controles anuales de catecolaminas en sangre/orina, que se completarán con ecografía abdominal si hay sospecha clínica o bioquímica^{1,2}.

El CMT determinará el pronóstico^{1,2,4}. Presenta niveles de CEA y calcitonina elevados, siendo el segundo más específico y de mayor valor pronóstico⁷. El diagnóstico definitivo es histológico y es preciso realizar estudios de extensión^{1,2}. Es resistente a quimioterapia y radioterapia, y el único tratamiento curativo es la resección completa^{1,2,7-9}. Si se evidencia enfermedad metastásica, estará indicado el tratamiento paliativo^{1,2}. Destacan los inhibidores de la tirosinasa porque, a pesar de estar en fase de estudio, sí parecen inducir una respuesta, al menos parcial^{2,5,7-9}. Asociar efectos adversos como hipertensión, diarrea, pérdida de peso o reacción cutánea mano-pie^{5,7-9}. Dado que muchos pacientes pueden estar asintomáticos largo tiempo y que no existe evidencia de mayor respuesta si se inician precozmente, se recomienda posponerlos hasta progresión de la enfermedad⁹.

Presentamos a una paciente que desde la primera infancia presenta rasgos compatibles con MEN2B y que al diagnóstico ya presentaba un CMT en estadio avanzado. Este caso ilustra la necesidad de los pediatras de conocer el

fenotipo propio del síndrome para poder hacer un diagnóstico precoz y un tratamiento profiláctico.

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. Raue F, Frank-Raue K. Update multiple endocrine neoplasia type 2. *Familial Cancer*. 2010;9:449-57.
3. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2: international RET mutation consortium analysis. *JAMA*. 1996;276:1575-9.
4. Leboulleux S, Travagli JP, Caillou B, Laplanche A, Bidart JM, Sclumberger M, et al. Medullary thyroid carcinoma as part of a multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome, influence of the stage on the clinical course. *Cancer*. 2002;94:44-50.
5. Aller S, Popescu A, Rao S, Morgan E, Gosiengfiao YL. Transient partial response to sorafenib treatment in an adolescent patient with MEN2B syndrome and end-stage medullary thyroid carcinoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58:98-100.
6. Brauckhoff M, Machens A, Hess S, Lorenz K, Gimm O, Brauckhoff K, et al. Premonitory symptoms preceding metastatic medullary thyroid cancer in MEN2B: An exploratory analysis. *Surgery*. 2008;144:1044-50.
7. Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, Hickey J, Newbold KL, Viros A, et al. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: A phase II study in a UK based population. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:315-22.
8. Giuffrida D, Prestifilippo A, Scarfia A, Martino D, Marchisotta S. New treatment in advanced thyroid cancer. *J Oncol*. 2012;2012:1-10.
9. Schlumberger M, Massicotte MH, Nascimento CL, Chougte C, Baudin E, Leboulleux S. Kinase inhibitors for advanced medullary thyroid carcinoma. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67:125-9.

E. Puerto-Carranza^{a,*}, M. Caimari Jaume^a, J.A. Salinas Sanz^b y C. Marhuenda Irastorza^c

^a Servicio de Pediatría, Sección Endocrinología infantil, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España

^b Servicio de Pediatría, Sección Oncohematología infantil, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España

^c Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: elsa.puerto@ssib.es, elsapuerto@gmail.com (E. Puerto-Carranza).