

## CARTAS CIENTÍFICAS

### Mutación en gen *RET*: tiroidectomía profiláctica y valoración postoperatoria



### Mutation in *RET* gene: Prophylactic thyroidectomy and postoperative follow-up

Sra. Editora:

El carcinoma medular (CM) de tiroides forma parte de la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN2). El subtipo A (MEN2A) incluye: CM, feocromocitoma (50%, habitualmente bilateral) y, ocasionalmente, hiperplasia o adenoma de las paratiroides (20-30%). Se trata de una enfermedad hereditaria, autosómica dominante, resultado, en el 98% de los casos, de mutaciones germinales en el protooncogén *RET* (10q11.2.).<sup>1</sup>

Niña de 4 años y 10 meses, remitida por presentar mutación Cys634Arg en el exón 11 del protooncogén *RET*. La madre había sido diagnosticada hace 5 años de MEN2A (CM de tiroides, feocromocitoma suprarrenal bilateral e hiperparatiroidismo). Se realizó estudio genético a los familiares, siendo positivo en nuestra paciente. El tío materno falleció a los 27 años por carcinoma de tiroides, y la abuela materna falleció durante el parto (edad: 38 años), por causas no conocidas. Entre los antecedentes personales, destacar que es portadora de audífonos por hipoacusia neurosensorial en relación con un cuadro hipóxico-isquémico al nacimiento.

Se realizó tiroidectomía total profiláctica a los 4 años y 11 meses. En el preoperatorio, la función tiroidea fue normal; los anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales negativos; calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y PTH normales; y la determinación de calcitonina basal elevada (16,4 pg/ml; vn: 1-4,8). El estudio de catecolaminas y metanefrinas en orina, así como los niveles de tiroglobulina y CEA fueron normales. Las ecografías abdominal y tiroidea resultaron normales. En el estudio anatomopatológico del tiroides, se encontraron distintos focos de microcarcinoma medular. El estudio inmunohistoquímico mostró positividad en la población neoplásica para calcitonina, cromogranina y CEA. El índice proliferativo (Ki-67), marcador de proliferación, fue inferior al 1%, lo que indica un comportamiento benigno.

En el postoperatorio, la paciente no presentó alteraciones en el metabolismo fosfocálcico, se normalizaron los niveles de calcitonina: 1,4 pg/ml (vn: 1-4,8), y se instauró

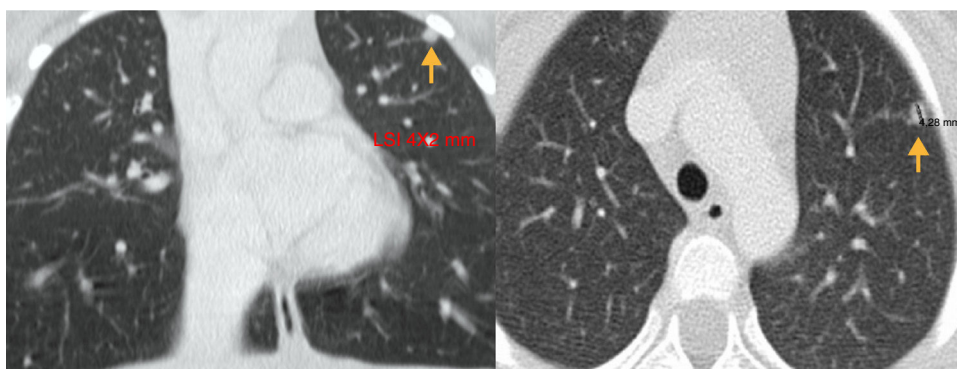
tratamiento de sustitución con L-tiroxina. En la TC toraco-abdominal, realizada en el postoperatorio para el estudio de extensión, se objetivó un nódulo pulmonar de 4 x 2 mm, localizado en el lóbulo superior izquierdo (fig. 1). Este hallazgo, en el contexto de un CM asociado a una mutación en el *RET*, considerada de alto riesgo, hizo pensar en una lesión metastásica como primera posibilidad, procediéndose a la resección de la lesión guiada por TC. El estudio anatomopatológico mostró que se trataba de un granuloma epiteliode necrosante. Se completó el diagnóstico de tuberculosis pulmonar con la realización de un Mantoux que resultó positivo (20 mm), y la recogida de muestras de jugo gástrico y esputo inducido. Se inició tratamiento con isoniazida, pirazinamida y rifampicina. Además, se identificó al padre como caso índice, con tuberculosis pulmonar activa, indicándose también tratamiento antituberculoso.

Actualmente, la paciente se encuentra asintomática, está en tratamiento sustitutivo con levotiroxina 150 µg/día. Los niveles de calcitonina y metanefrinas en sangre son normales, así como los de CEA.

Ante la presencia de un caso índice de CM de tiroides, es imprescindible el estudio genético familiar. La tiroidectomía profiláctica es el único tratamiento curativo, estando supeeditada la cirugía al tipo de mutación (genotipo *RET*)<sup>1,2</sup>, dado que, la concordancia entre la presencia de la enfermedad y el estado del portador de la mutación es del 100%<sup>3</sup>.

La mutación Cys634Arg en el exón 11 del protooncogén *RET*, que presenta nuestra paciente y su madre, se considera de alto riesgo, y se recomienda realizar la tiroidectomía total tan pronto como se realice el diagnóstico, preferiblemente antes de los 4 años de edad<sup>2</sup>. Antes de la tiroidectomía, los pacientes deben ser evaluados para descartar la presencia de feocromocitoma (determinación anual de metanefrinas en sangre y orina) e hiperparatiroidismo (niveles de calcio y PTH) a partir de los 10 años de edad, y los portadores de la mutación 634 en los que deberá realizarse el estudio desde el diagnóstico<sup>4</sup>.

El seguimiento postoperatorio conlleva la determinación periódica de los niveles séricos de calcitonina junto con ecografías tiroideas de alta resolución<sup>4</sup>. Niveles detectables de calcitonina indican la presencia de metástasis a distancia, debiéndose realizar TC de cuello, mediastino, pulmón e hígado, y ante la presencia de un nódulo sospechoso, realizar una punción aspiración con aguja fina (PAAF) ecoguiada<sup>5</sup>. En nuestro caso, ante la presencia de un nódulo pulmonar, se procedió a la resección de la lesión guiada por TC,



**Figura 1** Imágenes de las TC torácica (axial y coronal), que muestran un nódulo de 4 × 2 mm en el lóbulo superior izquierdo.

que resultó tratarse de un granuloma epitelioides necrosante tuberculoso.

En presencia de metástasis aisladas, se realizará cirugía, ya que la radioterapia y quimioterapia son utilizadas como medidas paliativas. Los fármacos inhibidores de la tirosina cinasa<sup>6</sup> han sido aprobados por la FDA para el tratamiento del CM metastásico en la población adulta, pero sin aprobación para la población pediátrica.

## Bibliografía

1. Krampitz GW, Norton JA. RET gene mutations (genotype and phenotype) of multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2014;120:1920–31.
2. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, 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.
3. Viola D, Romei C, Elisei R. Medullary thyroid carcinoma in children. *Endocr Dev*. 2014;26:202–13.
4. Wells SA Jr, Pacini F, Robinson BG, Santoro M. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: An update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3149–64.
5. Berdelou A, Hartl D, Al Ghuzlan A, Mirghani H, Chougnat C, Baudin E, et al. Medullary thyroid carcinoma in children. *Bull Cancer*. 2013;100:780–8.
6. Lodish M, Gkourogianni A, Bornstein E, Sinaii N, Fox E, Chuk M, et al. Patterns of thyroid hormone levels in pediatric medullary thyroid carcinoma patients on vandetanib therapy. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2015;2015:3.

Raquel Villamayor Martín<sup>a,b,c</sup>, Andrea Bartucci<sup>a,b,c</sup>,  
María Teresa Muñoz Calvo<sup>a,b,c,\*</sup>, Jesús Pozo Román<sup>a,b,c</sup>  
y Jesús Argente<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

<sup>b</sup> Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>c</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [munozmaite@yahoo.es](mailto:munozmaite@yahoo.es)  
(M.T. Muñoz Calvo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.12.005>

## Afectación hepática de paciente portadora en heterocigosis de una mutación en el gen *PHKA2*



### Hepatic involvement in a female carrier heterozygous for a mutation in the *PHKA2* gene

Sra. Editora:

Las glucogenosis (GSD) son un grupo de enfermedades hereditarias, caracterizadas por una alteración en el metabolismo del glucógeno. La GSD tipo IX, por déficit de glucógeno-fosforilasa quinasa (PHK), supone el 25% de los casos, siendo el más frecuente el subtipo *PHKA2* (GSDIXa; MIM: 306000) con herencia recesiva ligada al cromosoma X<sup>1</sup>. El fenotipo de estos pacientes varía desde formas leves con

hepatomegalia y elevación de enzimas hepáticas, a presentaciones más graves con hipoglucemia, talla baja y retraso motor grueso leve<sup>2</sup>. Puede objetivarse además, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y cetosis tras ayuno<sup>3</sup>. La sintomatología mejora generalmente con la edad, aunque en algunos casos puede aparecer fibrosis hepática y evolucionar a cirrosis<sup>1</sup>.

Apenas hay descripciones de mujeres afectas de GSDIXa, pero aquellas que son heterocigotas pueden presentar manifestaciones variables de la enfermedad<sup>4</sup>. En estos casos, la inactivación del cromosoma X podría jugar un papel importante en la expresión de la enfermedad, aunque existirían otros numerosos eventos biológicos que también podrían influir sobre ella<sup>5</sup>.

Presentamos el caso clínico de una niña con antecedentes de un hermano afecto de GSD tipo IXa, y consanguinidad familiar (el padre es hijo de la prima hermana de la madre). El hermano comenzó a los 14 meses de edad con