

R. Alpera Lacruz, M^a. E. Castellanos
Gómez, M^a J. López García, F. Ferrando
Valls, M. Estañ Capell

An Esp Pediatr 1996;45:421-424.

Introducción

El síndrome MEN IIB es una rara entidad clínica, descrita por primera vez en 1966 por Williams et al., caracterizado por la asociación de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma y ganglioneuromatosis en el tracto gastrointestinal⁽¹⁾. Este síndrome puede ser esporádico en un 50% de los casos o familiar. Los casos familiares presentan un patrón de herencia autosómica dominante, con un alto grado de penetrancia y expresión variable⁽²⁾. El defecto génico se ha localizado, gracias a la utilización de técnicas de biología molecular, en la región centromérica del cromosoma 10⁽¹⁾.

Caso clínico

Mujer de 13 años y 10 meses de edad remitida para estudio por presentar una tumoración en región laterocervical izquierda.

Antecedentes personales

Embarazo controlado y a término. Parto vaginal sin complicaciones. Peso al nacimiento de 3.800 g. No precisó reanimación. Desde el nacimiento advirtieron "abultamientos" en lengua, labios y párpados, a los que no se les dió importancia asesorados por profesionales. Desarrollo psicomotor normal. Hábito estreñido. Infecciones de vías aéreas recidivantes. Rinitis alérgica. Rubéola y varicela sin complicaciones. A los 11 años fue intervenida en el Departamento de Cirugía Maxilofacial de una tumoración en el frenillo de la lengua, tipificado de neurofibroma. Pasados 14 meses advierten una tumoración laterocervical izquierda que conlleva a la práctica de punción-biopsia, con el diagnóstico anatomopatológico de frotis compatible con neurofibromatosis.

Antecedentes familiares

Madre con ulcus duodenal e hipertensión arterial. Padre colecistectomizado y afecto de enfermedad de Horton. Abuela materna fue intervenida de un fibroma intestinal. Hermano de la enferma vive sano.

Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Valencia. Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia.
Correspondencia: M.E. Castellanos Gómez
C/ Bilbao, 44-16. 46009 Valencia
Recibido: Noviembre 1995
Aceptado: Abril 1996

Síndrome de neoplasia múltiple tipo IIB (MEN IIB): A propósito de un caso

Exploración física

Peso: 50 kg. (P75-90); talla: 158 cm. (P50-75); temperatura: 36°C; frecuencia cardíaca: 100 ppm.; frecuencia respiratoria: 26 rpm.; tensión arterial: 123/72. Hábito marfanoide. Voz disfónica desde siempre. Facies tosca con labios gruesos y protruyentes. Neuromas en labios, bordes libres de párpados y lengua (Fig. 1). Tumoración laterocervical izquierda, dura y dolorosa a la palpación. Abdomen blando y depresible sin hepatomegalia. Escoliosis. Caracteres sexuales secundarios completos (menarquia a los 12 años). No manchas café con leche.

Ante la asociación de: hábito marfanoide, neurofibromas y tumoración laterocervical se plantea la sospecha diagnóstica de carcinoma medular de tiroides en el contexto de un síndrome MEN IIB.

Exploraciones complementarias

Hemograma y química hemática dentro de la normalidad. VSG: 9 mm/h. Hormonas tiroideas normales. Calcitonina: 3.956 ng/ml (normal: 0-75). Tiroglobulina: 12,17 ng/ml (normal: 0-2 ng/ml). Antígeno carcinoembrionario (CEA): 16,8 ng/ml (normal: 0-6 ng/ml). Anticuerpos antitiroideos negativos. Cariotipo normal. Ecografía tiroidea: nódulo en lóbulo tiroideo izquierdo (16 x 15 mm), nódulo en lóbulo tiroideo derecho (2 x 3 mm), masas nodulares hiperecoicas, con calcio en el interior, en cadena laterocervical izquierda (Fig. 2). Punción aspiración con aguja fina de la tumoración para estudio anatomopatológico demuestra la existencia de un carcinoma medular de tiroides con infiltración ganglionar.

Confirmado el diagnóstico de MEN IIB se plantean nuevas pruebas complementarias para descartar: metástasis, patología suprarrenal y objetivación de neuromas en otras localizaciones. TAC torácico y abdominal normal; rastreo óseo con TC 99 normal; catecolaminas, metanefrinas y ác. vanilmandélico dentro de la normalidad; laringoscopia muestra la existencia de cuerdas vocales edematosas con pólipos de pequeño tamaño (corditis polipoide); colonoscopia no objetiva la existencia de neuromas en mucosa intestinal; fondo de ojo y ecografía ocular: nervios corneales prominentes.

Se practica tiroidectomía radical con linfadenectomía incompleta por afectación radicular; se respetan paratiroides. La ampliación del estudio anatomopatológico mediante inmunohistoquímica muestra positividad a nivel de las células tumorales fren-



Figura 1. Detalle de los neuromas en lengua y labios.



Figura 2. Ecografía de tiroides: Nódulo en lóbulo tiroideo izquierdo.

te a CEA, calcitonina y cromogramina, siendo negativa la tiroglobulina.

Se inicia tratamiento sustitutivo con L-tiroxina (125 $\mu\text{g}/\text{día}$) y calcitriol por la existencia de un hipoparatiroidismo. Se somete a un segundo tiempo quirúrgico para resección completa de adenopatías del compartimento cervical lateral izquierdo, no pudiendo completar la exéresis completa, quedando un casquete tumoral de un 10%.

En la actualidad, a los tres años de evolución, la paciente se encuentra asintomática salvo un aumento de neuromas en lengua. Sigue tratamiento sustitutivo con L-tiroxina, así como con calcio y calcitriol por un hipoparatiroidismo persistente. Se somete a controles periódicos en los que destacan unos niveles de calcitonina (1.954 ng/ml) y CEA (12,4 ng/ml) permanentemente elevados; mantiene niveles normales de catecolaminas y metanefrinas en orina. Las exploraciones radiológicas: gammagrafía con metaiodobencilguanidina (MIBG-I) 131 de suprarrenales y RMN torácica ambas dentro de la normalidad hasta el momento actual.

Discusión

MEN IIB es una rara entidad clínica de difícil diagnóstico, salvo que se presente con el fenotipo habitual y/o existan antecedentes familiares. Presenta una herencia autosómica dominante en el 50% de los casos, habiéndose localizado el defecto génico en la región centromérica del cromosoma 10. Hofstra describe en un reciente estudio una mutación puntual del protooncogén RET en 9 pacientes MEN IIB estudiados; que consiste en una sustitución de treonina por metionina en el dominio de la proteína tirosina kinasa en el codón 664⁽³⁾. Carlson encuentra la misma mutación en 25 pacientes MEN IIB, siendo en todos los casos estudiados la nueva mutación de origen paterno⁽⁴⁾. El fenotipo precede a las otras manifestaciones de la enfermedad, en ocasiones está presente ya desde el nacimiento dando al paciente un aspecto característico: hábito marfanoides y labios abultados. Como es el caso de nuestra paciente.

Este fenotipo debe alertar al médico y dirigir la sospecha clínica de un síndrome MEN IIB, permitiendo de esta forma un diagnóstico precoz^(2,5).

Los labios suelen estar engrosados, y la causa de este abultamiento es la existencia de neuromas a dicho nivel. Los neuromas se presentan con una distribución centroracial: lengua, labios, conjuntiva tarsal y bulbar de los ojos⁽⁵⁾; aquellos localizados en la superficie de la lengua y mucosa bucal pueden estar presentes desde el nacimiento⁽⁶⁾. Los neuromas pueden encontrarse en todo el tracto gastrointestinal en combinación con otras alteraciones del sistema ganglionar autónomo en la pared intestinal⁽⁵⁾, como la existencia de un desorden neuropático difuso de la motilidad intestinal, ausente en nuestro caso. La ganglioneuromatosis en el tracto gastrointestinal da una sintomatología clínica de cólicos, obstrucción, dolor abdominal y/o diarrea^(1,7). Se debe considerar el síndrome MEN IIB en el diagnóstico diferencial en niños con estreñimiento crónico o pseudobstrucción intestinal⁽⁶⁾. Los neuromas también pueden manifestarse a nivel ocular, como es el caso descrito, como engrosamiento de los nervios corneales, situación que no suele aparecer antes de los 2 años de edad⁽⁸⁾. En el estudio de 4 generaciones de una misma familia se ha descrito una posible variante MEN IIA, caracterizada por la presencia de nervios corneales prominentes y asociación en algunos casos a carcinoma medular de tiroides que no cumple las características de agresividad y debut a temprana edad que caracterizan al asociado al MEN IIB⁽⁹⁾.

El CMT que se asocia a un síndrome MEN IIB presenta una mayor agresividad que cuando se asocia a un síndrome MEN IIA, puesto que invade con rapidez estructuras del área cervical⁽²⁾. En este sentido la importancia de un diagnóstico precoz para la efectividad del tratamiento es fundamental. El diagnóstico de MEN IIB en menores de 3 años de edad sin historia familiar es infrecuente y raramente ocurre antes de que el carcinoma haya metastatizado⁽⁸⁾. El CMT constituye la manifestación más constante del MEN IIB; presente en el 100% de los casos. Es bilateral y multicéntrico, clínicamente inexpresivo, perma-

nece silente durante largo tiempo siendo la primera manifestación una tumoración en el área cervical⁽²⁾. Dada su agresividad, la mayoría de los clínicos con experiencia en el manejo de este desorden recomiendan una tiroidectomía total a una corta edad con o sin resultados positivos en el test de pentagastrina. Un reciente estudio en recién nacidos de madres con un síndrome MEN IIB, sin fenotipo característico, demostró en ellos la existencia de CMT microscópico⁽¹⁾. Consecuentemente el despistaje de un síndrome MEN IIB debe realizarse poco después del nacimiento⁽¹⁰⁾ ya que incluso puede metastatizar a los 3 años de edad⁽⁶⁾. El CMT está constituido por células parafoliculares C del tiroides, originadas en la cresta neural, tiene capacidad secretora hormonal, siendo la secreción de calcitonina la más característica, aunque también secreta prostaglandinas, ACTH, CEA, somatostatina, neurotensina, sustancia P, histamina^(2,11). Como consecuencia de esta producción hormonal la diarrea es el síntoma más frecuente, en el 30% de los casos⁽¹¹⁾. La calcitonina basal está elevada inicialmente en el CMT en la mayoría de los casos, aunque puede ser necesaria la realización de un test de pentagastrina que ponga de manifiesto un incremento patológico de la misma (triple de la determinación basal)⁽²⁾. El diagnóstico de certeza de un CMT se realiza mediante el estudio anatomopatológico, bien tras un aspirado con aguja fina o mediante el estudio de la pieza extirpada mediante inmunohistoquímica⁽¹¹⁾. Las metástasis ocurren pronto y presentan una alta incidencia de recurrencia⁽¹²⁾. El aspecto de las metástasis de un CMT a nivel hepático o pulmonar se corresponde a pequeñas microcalcificaciones, difíciles de reconocer en otras situaciones patológicas que plantean problemas de diagnóstico diferencial a nivel pulmonar con la microlitiasis alveolar⁽¹³⁾.

El feocromocitoma aparece más tardíamente. Se identifica en el 50% de los pacientes, es bilateral y multicéntrico⁽¹⁾, siendo su expresión clínica mínima. El despistaje del mismo se realiza mediante la determinación de catecolaminas libres en orina de 24 horas; en el despistaje periódico no se aconseja la utilización de gammagrafía suprarrenal con MBGI habitualmente, dado que la repetitiva exposición a la radiación aumenta el potencial de malignización de la lesión⁽¹²⁾.

La producción paraneoplásica de ACTH, CRH o ambos es responsable del síndrome de Cushing que también puede aparecer. La afectación de las glándulas paratiroides es infrecuente⁽¹⁾. Estos pacientes también asocian deformidades esqueléticas, por la debilidad muscular; pies cavos, coxa valga, cifoescoliosis. Nuestra paciente presentaba escoliosis. Otro síntoma común en estos pacientes es la depresión aunque la causa no es conocida⁽¹⁾.

Con respecto al tratamiento la rápida formación de metástasis en los ganglios linfáticos del cuello y mediastino proximal es de particular importancia en el desarrollo de regímenes terapéuticos. Se debe realizar una tiroidectomía con linfadenectomía sistemática central en todos los estadios del CMT. Se recomienda la linfadenectomía cervicolateral ipsilateral cuando el tumor es mayor de 10 mm de diámetro, y bilateral en caso de existir metástasis (que es la situación más frecuente en un MEN

IIB). Se realizará, así mismo, una linfadenectomía mediastínica transesternal cuando exista infiltración mediastínica del propio tumor o afectación de los ganglios linfáticos a este nivel⁽¹⁴⁾. En las ocasiones en las que no se localizan las metástasis mediante técnicas radiográficas, puede ser necesario realizar cateterización de las venas del cuello con determinaciones de calcitonina separadas para su localización. Se deben preservar las glándulas paratiroides. Si pese a una correcta cirugía la calcitonina se mantiene elevada está indicada una reintervención, e inclusive utilizar microcirugía. En el caso que nos ocupa la existencia de un resto tumoral, irreseccable por la localización, responsable de las cifras permanentemente elevadas de calcitonina y CEA, ensombrece el pronóstico de la enferma puesto que puede ser origen de futuras metástasis.

Existen otras posibilidades de tratamiento como son la utilización de radioterapia, cuyo uso es muy controvertido, solamente utilizada para disminuir el tamaño tumoral o en situaciones en que está afectada la tráquea, esófago o carótida⁽⁷⁾. El inconveniente de la radioterapia es la fibrosis que produce en la zona de irradiación, que dificulta posibles intervenciones quirúrgicas posteriores. La quimioterapia que también ha sido utilizada como tratamiento paliativo mediante mono o poliquimioterapia, con ella se han conseguido respuestas parciales con disminución del tamaño tumoral en un 30% en algunas series de pacientes. La somatostatina o su análogo SMS 201-995 producen un efecto paradójico reduciendo la secreción de calcitonina a un 40-70 % de los niveles basales; el mecanismo de producción de este efecto es desconocido⁽¹⁵⁾ Ninguna de ellas se ha comunicado como curativa.

La evaluación postquirúrgica consistirá en la determinación de calcitonina a las 6 semanas con controles semestrales del paciente y test de estimulación con pentagastrina anual⁽¹⁵⁾. También está indicada la valoración ecográfica y la cateterización de las venas del cuello⁽¹⁴⁾.

El screening familiar debe de considerarse ante todo paciente con CMT, aunque parezcan casos esporádicos. La determinación de calcitonina tras la estimulación con pentagastrina es el mejor método estándar para la práctica de un screening familiar en la detección de lesiones premalignas. El screening anual ha reducido la edad de diagnóstico del CMT familiar a los 15 años. En familias MEN IIB el screening permite reducir la morbimortalidad puesto que una pronta tiroidectomía es curativa en determinados estadios⁽⁵⁾. El screening bioquímico combinado con el genético, mediante secuencias polimórficas de DNA, aumenta la sensibilidad y agudeza del proceso de screening.

Bibliografía

- 1 Grauer A, Raue F, Gagel RF. Changing concepts in the management of hereditary and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1990;**19**:613-634.
- 2 Guerrero E, Fernández D, Miranda M, Oñate JM, Alonso JL. Síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo IIB (MEN IIB): comunicación de un caso. *Endocrinología*, 1993;**40**:85-88.
- 3 Hofstra RMW, Landsvater RM, Ceccherini Y, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y, Pasini B, et al. A mutation in the RET proto-oncogene as-

- sociated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature*, 1994;**367**:375-376.
- 4 Carlson KM, Bracamontes J, Jackson CE, Clark R, Lacroix A, Wells SA, Goodfellow PJ. Parent-of-origin effects in multiple endocrinoneoplasia type 2B. *Am J Hum Genet*, 1994;**55**:1076-1082.
 - 5 Raue F, Zink A. Clinical features of multiple endocrine neoplasia type I and type 2. *Horm Res* 1992; **38**(suppl 2):31-35.
 - 6 GriffithsAM, Mack DR, Byard RW, Stringer DA, Shandling B. Multiple neoplasia endocrinoneoplasia IIb, an unusual cause of chronic constipation. *Journal of Pediatrics*, 1990;**116**:285-288.
 - 7 Gagel RF, Robinson MF, Donovan DT, Alford BR. Medullary thyroid carcinoma: Recent progress. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993;**76**:809-814.
 - 8 Samaan NA, Draznin MB, Halpin RE, Bloss RS, Hawkins E, Lewis RA. Multiple endocrine syndrome type IIb in early childhood. *Cancer*, 1991;**68**:1832-1834.
 - 9 Kane LA, Tsai MS, Gharib H, Khosla S, Robertson DM, Schaid DJ, et al. Familial medullary thyroid cancer and prominent corneal nerves: clinical and genetic analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995;**80**: 289-293.
 - 10 Telander RL, Zimmerman D, Sizemore GW, Van Heerden JA, Grant CS. Medullary carcinoma in children. *Arch Surg*, 1989;**124**:841-843.
 - 11 Barreiro F, Fernández JA, Pintos E, Lado FL, Rodríguez-Segade F, Forteza J, et al. Carcinoma medular de tiroides: a proposito de 2 casos. *Endocrinología*, 1993;**40**:114-117.
 - 12 Robinson MF, Gagel RF, Raue F. Screening for MEN 2. En: Raue F, editor. *Medullary Thyroid Carcinoma*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1992.
 - 13 Russo R, Trippi D, Falaschi F, Orsitto E, Cioni R, Elisei R. MEN 2B. Presentazione di un caso. *Radiol Med*, 1994;**87**:168-171.
 - 14 Buhr HJ, Kallinoswki F, Herfarth C. Surgical Strategies and methods for the treatment of metastasizing medullary thyroid carcinoma. En: Raue F, editor. *Medullary Thyroid Carcinoma*. Berlin Heidelberg: SpringerVerla, 1992.
 - 15 Raue F. Postsurgical follow-up and management En: Raue F, editor. *Medullary Thyroid Carcinoma*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1992.