

# PRESENTACIÓN DE CASOS

## NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO-2B

*Guido Lastra L.<sup>1</sup>, Roberto Franco v.<sup>2</sup>  
Pedro Nel Rueda P<sup>3</sup>, Lina P. Pradilla S.<sup>4</sup>, Oscar Paz C.<sup>5</sup>*

1. *Profesor Titular, Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá.*
  2. *Profesor Asistente, Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá.*
  3. *Profesor Asistente, Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá.*
  4. *Residente, Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá.*
  5. *Residente, Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá.*
- \*Correspondencia: glastra@bacata.usc.unal.edu.co*

### Resumen

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2 comprende tres síndromes: la neoplasia endocrina múltiple 2A con predisposición genética para desarrollar carcinoma medular del tiroides, feocromocitoma e hiperplasia primaria de paratiroides. La neoplasia endocrina múltiple 2B, desorden autosómico dominante con feocromocitoma y carcinoma medular del tiroides que generalmente se presenta a una edad más temprana y es más agresivo que la de tipo 2A, por lo que su diagnóstico precoz es crítico; estos pacientes, que también presentan neuromas mucosos, ganglioneuromas intestinales y hámato marfanoide, no desarrollan hiperparatiroidismo. Y el carcinoma medular familiar del tiroides, sin ninguna otra manifestación clínica de neoplasia endocrina múltiple 2A o 2B.

Se han identificado mutaciones activadoras del

proto-oncogene RET en todas las variantes de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2. Las mutaciones del RET en la neoplasia endocrina múltiple 2B ocurren principalmente (95%) en las regiones que codifican para el dominio de tirosina cinasa, en los codones 883 y 918.

No obstante las múltiples modalidades de tratamiento para los cánceres tiroideos, especialmente para el carcinoma medular, la supervivencia de los pacientes afectados no ha mejorado. Por tanto el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento, incluida la terapia génica, parece esperanzador para estos pacientes. La clonación de los cotransportadores sodio-yoduro, ha abierto una nueva puerta para la terapia génica citorréductiva basada en la transferencia genética de los cotransportadores, seguida por la ablación con yodo radiactivo (131I).

Presentamos un caso esporádico de neoplasia

endocrina múltiple 2B en una niña asociado a una mutación en el codón 918 del exón 16 del proto-oncogene RET.

**Palabras clave:** neoplasia endocrina múltiple, neoplasia endocrina múltiple tipo 2b, neoplasma de la tiroides.

### Summary

Multiple endocrine neoplasia type 2 includes three different syndromes: multiple endocrine neoplasia 2A type, a heritable predisposition to medullar thyroid carcinoma, pheochromocytoma and primary parathyroid hyperplasia. A multiple endocrine neoplasia 2B type, also an autosomal dominant disorder encompassing pheochromocytoma and medullar thyroid carcinoma, developed in earlier age and more aggressive than in multiple endocrine neoplasia 2A type, without primary hyperparathyroidism and with additional mucus neuromas, intestinal ganglioneuromas and marfanoid body habitus. And, familiar medullar thyroid carcinoma, without others clinical manifestations of the multiple endocrine neoplasia 2A or 2B type.

Activated mutations of the RET protooncogene has been identified in all variants of multiple endocrine neoplasia type 2 and familiar medullar thyroid carcinoma. RET mutations in multiple endocrine neoplasia 2B type has been found to occur primarily in regions encoding the tyrosine kinase domain of the RET in codons 883 and 918 (95%).

Despite multiple treatment options for thyroid cancer, especially medullar thyroid carcinoma, survival rates have not improved. Therefore, development of novel treatment strategies is critical, and includes gene therapy. Promising strategies, such corrective gene therapy by expression of a negative dominant RET mutant,

will bring hope to affected individuals. Cloning the sodium iodide symporter has opened the way for a novel cyto-reductive gene therapy based gene transfer, followed by radioiodine ablation therapy (131 I).

We report a case of multiple endocrine neoplasia 2B type in a girl, associated with a mutation in the 918 codon of the 16 exon in RET protooncogene.

**Key words:** multiple endocrine neoplasia, multiple endocrine neoplasia type 2b, thyroid neoplasms.

### Introducción

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN-2) comprende tres distintos síndromes: MEN-2A, MEN-2B y el cáncer medular familiar del tiroides (FMTC) (1-3).

Estas neoplasias que comprometen el tiroides son muy poco frecuentes, sin embargo en tanto las conocemos más fácil será detectarlas y ofrecer tratamiento que en algunos casos puede preservar la vida del paciente o de sus familiares. Con esta intención presentamos un caso visto en la consulta de endocrinología, a propósito de él se hace una revisión de estas enfermedades que comprometen simultáneamente varias glándulas endocrinas.

### Caso clínico

Se trata de una paciente femenina de 11 años de edad vista por primera vez en julio de 2003 en nuestra consulta externa de endocrinología, posterior a una cirugía de tiroides y sin resultado de patología, se prescribió transitoriamente con L-tiroxina 50 µg/día.

La historia clínica de la paciente comenzó a la



**Figura 1.** Gamagrafía de tiroides



**Figura 2.** Neuromas mucosos en lengua

edad de ocho años cuando fue llevada a consulta médica por primera vez por presentar una masa en el cuello, la cual fue interpretada como adenomegalia.

Ante el aumento de la masa nuevamente fue llevada a consulta pediátrica en mayo de 2002 en cuyo momento se practicó gammagrafía de tiroides que mostró nódulo frío en el polo superior derecho (Figura 1), la biopsia por aspiración con aguja fina (BACAF) fue informada como adenoma folicular en junio de 2003, sin embargo una nueva BACAF fue interpretada como “benigna”. Se practicó hemitiroidectomía derecha en septiembre de 2003. El informe de anatomía patológica demostró carcinoma medular de tiroides. Al analizar el informe se procedió a una tiroidectomía total y fue reintervenida en octubre de 2003. Se confirmó Ca medular, con cápsula libre de tumor. Una glándula paratiroides y el timo fueron normales.

El examen genético practicado en enero de 2004: (Instituto Nacional de Cancerología) para oncogen RET en paciente (+) y madre (-). Transición timina > citosina, codón 918 del exón 16 del oncogen RET en cadena sentido como antisentido, responsable de fenotipo MEN 2B. Ca medular de tiroides y neurinomas en lengua y cavidad oral. Mutación nueva, riesgo de 50%



**Figura 3.** Neuromas mucosos en cavidad oral

para transmitir la mutación y la enfermedad a la descendencia.

Con el propósito de descartar feocromocitoma y enfermedad de Hirshprung fue remitida nuevamente a la consulta de endocrinología en abril 2004. Encontramos una paciente con cicatriz de cervicotomía, tiroides no palpable no se encontraron adenomegalias cervicales, neurinomas en mucosa oral y lengua (Figuras 2 y 3), negó cefalea intermitente, sudoración, palpitaciones u otros síntomas hiperadrenérgicos. Traía: calcemia 9.4mg/dl, ecografía renal normal, TSH 13.6 uU/ml, T4 7.8 ug/dl, calcitonina <5.0 pg/ml (VN hasta 11.5 pg/ml). Se solicitaron niveles de epinefrina

y norepinefrina, se prescribió dosis supresiva de L-tiroxina.

### Discusión

La MEN-2A es una entidad autosómica dominante caracterizada por carcinoma medular del tiroides (CMT), feocromocitoma e hiperplasia primaria de paratiroides (4,5). De acuerdo con su patrón de herencia autosómica dominante, afecta en igual proporción a ambos géneros. Mientras que la penetrancia para el CMT es casi del 100 por ciento, existe gran variabilidad inter e intra familiar en las otras manifestaciones del MEN-2A.

La MEN-2B también es un síndrome autosómico dominante que igualmente presenta CMT en todos los pacientes, el cual se desarrolla a una edad más temprana siendo también más agresivo que en la MEN-2A, de modo que el diagnóstico y tratamiento tempranos son de capital importancia (6,7); el síndrome también incluye feocromocitoma, neuromas mucosos usualmente en labios y lengua, ganglioneuromas y hábito marfanoide. Las alteraciones de la función colónica son frecuentes, incluyendo constipación crónica y megacolon, los pacientes a diferencia de los afectados por el síndrome de Marfán no presentan *ectopia lentis* ni anomalías aórticas. No hay hiperplasia paratiroidea en este síndrome.

El FCMT (8) es una variedad de MEN-2A en el cual se presenta únicamente el CMT en forma familiar. Suele ser difícil distinguir el FMTC de la MEN-2A de modo que debe practicarse un estudio muy cuidadoso para no dejar pasar inadvertidamente el feocromocitoma.

### Carcinoma medular del tiroides

Es una hiperplasia multicéntrica de las células

foliculares que afecta a todos los pacientes con MEN-2, la hiperplasia de las células "c" precede al carcinoma.

La mayoría de los CMT son esporádicos (9,10), se han considerado como familiares cerca de 25%. En la MEN-2A y en el FCMT el pico de incidencia se encuentra hacia los treinta años, su aparición es más temprana en la MEN-2B. Debe hacerse un tamizaje bioquímico de los parientes del caso índice para descubrir posibles familiares afectados y confirmación posterior con análisis genético, para diferenciar entre casos esporádicos con mutaciones somáticas de aquellos familiares con mutaciones germinales que se han detectado en 6% de pacientes previamente clasificados como casos esporádicos.

**Manifestaciones clínicas y diagnóstico.** Generalmente los pacientes consultan por un nódulo tiroideo o adenopatías cervicales, ocasionalmente por los síntomas de feocromocitoma o hiperparatiroidismo (11). Se pueden presentar diarreas por secreción gastrointestinal de fluidos y electrolitos o "flushing" debido a la secreción de otros péptidos por el tumor, en muy raros casos síndrome de Cushing por secreción ectópica de ACTH.

Las concentraciones basales de calcitonina guardan paralelo con el tamaño del tumor, siendo generalmente altas en pacientes con nódulos palpables, en tumores pequeños puede evidenciarse un aumento exagerado de la calcitonina al practicar infusión de calcio, sin embargo algunos pacientes con hiperplasia de células c en casos de enfermedad autoinmune del tiroides o tumores foliculares del tiroides pueden presentar este tipo de respuesta al calcio, sin que evolucionen a CMT, de modo que el diagnóstico definitivo debe ser hecho con base a los exámenes de biología molecular.

En la MEN-2B la aparición del cáncer es mas temprana y mas agresiva, la cirugía a menudo no es curativa. En un estudio se demostró muerte por CMT en 50% de pacientes con MEN-2B contra 9.7% con MEN-2A, de modo que la tiroidectomía, en la primera entidad se ha recomendado de manera temprana, aún en período neonatal si se ha confirmado la MEN-2B(6,7). La búsqueda y tratamiento de un feocromocitoma se aconseja antes del tratamiento quirúrgico del CMT o del hiperparatiroidismo.

### Feocromocitoma

El feocromocitoma se encuentra en alrededor de 40% de los pacientes con MEN-2A y probablemente en la misma proporción en la MEN-2B(12).

El feocromocitoma esporádico es generalmente unilateral, en contraste con un tercio de pacientes que lo presentan bilateralmente en la MEN-2A, el feocromocitoma extra adrenal es muy raro en la MEN-2. El feocromocitoma esporádico ha mostrado una malignidad del 10%, mayor que la encontrada en la MEN-2A(13).

**Manifestaciones Clínicas.** En general el feocromocitoma se expresa después de otras manifestaciones de la MEN-2, algunos estudios han mostrado su aparición en los 10 años posteriores a la hiperplasia de células C ó CMT. Suele encontrarse en estudios encaminados a detectarlo en pacientes con MEN-2. El paciente puede presentar ansiedad, cefalea, diaforesis, taquicardia, en un estudio se encontró hipertensión en un tercio de los pacientes al momento del diagnóstico. Los pacientes son más sintomáticos que los que presentan el síndrome de von Hippel Lindau.

**Estudios Bioquímicos.** Los estudios se practican midiendo niveles de epinefrina,

norepinefrina o metabolitos de éstas en la orina, las mediciones de metanefrinas o ácido vanililmandélico en orina no ofrecen mayores ventajas. Para la localización puede utilizarse CT, MR, <sup>131</sup>I-Metaiodobencilguanidina (MIBG)(14). Los estudios de alteraciones del RET en pacientes con feocromocitoma esporádico, sin historia familiar y sin signos o síntomas de MEN-2 son pocos (15).

Otras causas de feocromocitoma familiar incluyen el síndrome de von Hippel-Lindau, la Neurofibromatosis tipo 1 y los síndromes de paragangliomas.

### Genética

La MEN-2A, MEN-2B y el FMTC se heredan en forma autosómica dominante con alta penetrancia. El defecto genético compromete el oncogene RET en el cromosoma 10 (16,17). La proteína ret es un receptor tirosina kinasa transductora de señales de crecimiento y diferenciación celular de varios tejidos incluyendo derivados de la cresta neural. Sus ligandos parecen ser el factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF) y la neurturina. Existen dos co-receptores para GDNF, llamados GFR-±1 y GFR±2 que parecen unir los ligandos antes de que éstos activen al ret (18).

Existen muchas diferencias y sobreposiciones en las mutaciones que ocasionan MEN-2A y FCMT, sin embargo la MEN-2B es ocasionada por mutaciones diferentes, así: la mayoría de la mutaciones de MEN-2A y FCMT comprometen uno de los cinco residuos de cisteína situados en el dominio extracelular del receptor codificados en el exon 10 (codones 609,611,618,620) o en el exon 11(codon 634), esta última se asocia con hiperparatiroidismo y feocromotoma y es el defecto más común en la MEN-2A con penetrancia de cerca de 20%. No se han detec-



tado alteraciones del RET en los adenomas paratiroides esporádicos. Mutaciones menos comunes de la MEN-2A ocurren en el exon 13 (codones 790, 791) (19).

La MEN-2B es debida a una mutación en el exon 16 que cambia una metionina por treonina es responsable de 95% de la enfermedad, esta metionina 918 es un componente crítico del sitio catalítico del receptor tirosina kinasa ret(17). En algunos casos también se ha visto afectado el codón 883 del exon 15 en la cual se cambia una alanina por fenilalanina.

Se han descrito mutaciones en el codon 768 del exon 13, 804 del exon 14 y 891 del exon 15 en pocos casos del CMTF, estos se encuentran en el dominio intracelular de la tirosina kinasa.

Las mutaciones germinales que ocurren la MEN-2 y CMTF resultan en **ganancia** de funciones, contrariamente a lo que ocurre en otras neoplasias hereditarias que se acompañan de **pérdida** de función de proteínas supresoras de tumores.

Las mutaciones somáticas en el RET se han identificado en cerca de la mitad de carcinomas medulares del tiroides esporádicos, la mayoría son mutaciones en el exon 16 codon 918, estas mutaciones afectan por supuesto sólo el tiroides y no son hereditarias.

La mayoría de las muertes por neoplasias endocrinas malignas son debidas a cánceres de origen tiroideo; los tumores diferenciados (Papilar y Folicular) representan 94% con una sobrevida de 92-98%, 5% son carcinomas medulares con sobrevida de 80% y los cánceres anaplásicos comprenden el 1% con sobrevida de 13%. Estas cifras de sobrevida no se han modificado en los últimos diez años a pesar de las diferentes estrategias de tratamiento.

Actualmente la *terapia génica* (20) basada en nuevos conocimientos sobre la carcinogénesis, la fisiología tiroidea y las modernas técnicas de biología molecular parece abrir una estrategia esperanzadora en este sentido, muy selectiva sobre las células tumorales, evitando el daño colateral a células sanas y quedando la posibilidad de complementar esta terapia para una erradicación total de remanentes tumorales o de metástasis. Así la terapia génica *correctiva* al bloquear el efecto del oncogene impediría su expresión, igualmente la terapia génica *citoreductiva* con la transfección de un gen - por ejemplo de los transportadores de yoduro- (Sodium Iodide Symporter NIS) y su sobre expresión permitiría la acumulación selectiva de <sup>131</sup>I en las células derivadas del tiroides.

## Referencias

1. **Arnold A.** Polyendocrine Disorders. Pathogenesis of Endocrine Tumors. Larsen PR, Kröenberg HM, Shlomo M, Polonsky KS. eds. Williams Textbook of Endocrinology 10ª Ed. Philadelphia: Saunders. 2003:1707-1716
2. **Gagel PF, Stephen JM.** Polyendocrine Disorders. Pathogenesis of Endocrine Tumors. Williams Textbook of Endocrinology 10ª Ed. Larsen PR, Kröenberg HM, Shlomo M, Polonsky KS. eds. Philadelphia Saunders, pp.1717-1762.
3. **Steiner AL, Goodman AD, Powers SR.** Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma and Cushing's disease: MEN type II. Medicine(Baltimore). 1968;47:371-409.
4. **Eng C, Clayton D, Schuffenecker I,** 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; 276:1575-1579.
5. **Arnold A.** Classification and pathogenesis of the multiple endocrine neoplasia syndromes. Uptodate 2004.
6. **Wells SA Jr, Ontjes DA, Cooper CW et al.** The early diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland in patients with multiple endocrine neoplasia type II. Ann Surg 1975; 182:362-370.
7. **Wells SA Jr, Dilley WG, Farndon JA, et al.** Early diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma.

- noma. Arch Intern Med 1985; 145:1248-1252.
8. **Farndon JR, Leight GS, Dilley WG, et al.** Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: a distinct clinical entity. Br J Surg 1986 73:278-281
  9. **Marsh DJ, Learoyd DL, Andrew SD, et al.** Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma. Clin Endocrinol 1996; 44:249-257.
  10. **Wohlk N, Cote GJ, Bugalho MMJ, et al.** Relevance of RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:3740-3745.
  11. **Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al.** Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:5658-5671.
  12. **Bravo EL, Tagle R.** Pheochromocytoma: State-of-the-Art and Future Prospects. Endocrine Reviews, 2003, 24:539-553.
  13. **Sheps SG, Jiang NS, Klee GG.** Diagnostic evaluation of pheochromocytoma. Endocrinol Metab Clin North Am. 1988;17:397-414.
  14. **Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al.** Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? JAMA 2002;287:1427-1434
  15. **Liebert MA.** Pheochromocytoma: Thyroid Tests for the Clinical Biochemist and Physician. Calcitonin (CT) and RET Proto-Oncogene Measurement. State-of-the-Art and Future Prospects. Thyroid 2003;13:68-74.
  16. **Takahashi M, Ritz J, Cooper GM.** Activation of a novel human transforming gene, RET by DNA rearrangement. Cell 1985; 42:581-588
  17. **Carlson KM, Dou S, Chi D, et al.** Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET protooncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91:1579-1583
  18. **Takahashi M.** The GDNF/RET signaling pathway and human diseases. Cytokine Growth Factor Rev. 2001;12:361-363
  19. **Malchoff CD, Arnold A.** Oncogenes and tumor suppressor genes in thyroid nodules and thyroid cancer. Uptodate 2004. Rev. 2001;12:361-373.
  20. **Spitzweg C, Morris JC.** Gene Therapy for Thyroid Cancer: Current Status and Future Prospects. Thyroid 2004;14:424-434.