

# Un nuevo caso de NEM 2B

C. SÁNCHEZ<sup>a</sup>, P. MARTÍNEZ<sup>a</sup>, A. MORENO<sup>a</sup>, P. SANTIAGO<sup>a</sup>,  
F.J. RAMÍREZ<sup>a</sup> Y R. LUQUE<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Endocrinología. Complejo Hospitalario. Jaén.

<sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario. Jaén. España.

### A NEW CASE OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA (MEN)-2B SYNDROME

Multiple endocrine neoplasia (MEN) syndrome is an autosomal dominantly inherited disease characterized by the development of endocrine tumors. The most common component of MEN 2 is medullary thyroid carcinoma. This syndrome is associated with proto-oncogene RET (chromosome 10) mutation. Genetic screening of members of patients' families is crucial due to its potential severity. We describe a patient with NEM 2B syndrome who presented with a thyroid tumor and morphological changes in his lips. We highlight the importance of clinical suspicion for correct diagnosis and appropriate treatment.

*Key words:* Multiple endocrine neoplasia. Medullary thyroid cancer.

La neoplasia endocrina múltiple es un síndrome de herencia autosómica dominante caracterizado por el desarrollo de tumores endocrinos, cuyo componente más común es el carcinoma medular de tiroides (CMT). Este síndrome se asocia a mutaciones en el protooncogén *RET* (cromosoma 10). El cribado genético de familiares de enfermos con esta entidad es clave, ya que se trata de una entidad potencialmente mortal. Presentamos un caso de neoplasia endocrina múltiple 2B que acudió a consulta por una tumoración tiroidea y anomalías morfológicas en los labios. Destacamos la importancia de la sospecha clínica de esta enfermedad para un diagnóstico y un tratamiento adecuados.

*Palabras clave:* Neoplasia endocrina múltiple 2. Carcinoma medular de tiroides.

## INTRODUCCIÓN

La neoplasia endocrina múltiple de tipo 2B (NEM 2B) se incluye dentro del grupo de neoplasias endocrinas múltiples. Se trata de un grupo de enfermedades hereditarias con carácter autosómico dominante en las que se desarrollan tumores multicéntricos con producción hormonal. La sintomatología predominante es la endocrinológica, aunque suele haber manifestaciones no endocrinas<sup>1,2</sup>.

El denominador común del NEM 2 es el carcinoma medular de tiroides (CMT), que supone el 10% de los tumores tiroideos<sup>3</sup>. En el 50% de los casos de NEM 2 aparecen tumores derivados de las células cromafines (feocromocitoma). El hiperparatiroidismo primario (HPP) se asocia al NEM 2A, y los neuromas mucocutáneos al NEM 2B.

La neoplasia endocrina múltiple NEM 2 y el carcinoma medular familiar de tiroides se asocian a la mutación del protooncogén *RET*. Se trata de un gen que, en condiciones normales, codifica un receptor transmembrana con actividad tirosincinasa, se localiza en el cromosoma 10q 11,2 y activa la proliferación de células derivadas de la cresta neural. Existe una correlación fenotipo-genotipo, de manera que la mutación en el codón 918 aparece en la mayoría de los casos de NEM 2B, y la mutación 632 se asocia al desarrollo de HPP y feocromocitoma<sup>3-6</sup>.

Presentamos a continuación un caso de NEM 2B que consulta por tumoración cervical y anomalías morfológicas en los labios y la lengua.

Correspondencia: Dra. Carolina Sánchez.  
Sección de Endocrinología. Complejo Hospitalario de Jaén.  
Avda. del Ejército Español. 1023007 Jaén. España.

Manuscrito recibido el 17-5-2004; aceptado para su publicación el 27-9-2004.

## CASO CLÍNICO

Varón de 18 años que acudió a consulta por una tumora-ción en la región cervical anterior de 1 año de evolución, de crecimiento lento pero continuo, sin clínica compresiva local. No presentaba clínica sugestiva de disfunción tiroidea salvo diarrea diaria de varios años de evolución, que relacionaba con intolerancia al chocolate. No presentaba otros datos de enfermedad sistémica. Cuando acudió a la consulta de endocrinología estaba pendiente del resultado de una biopsia de labios y lengua.

El enfermo no tenía antecedentes personales de tiroidopatía, excepto bocio intervenido en un tío paterno que vivía sano. No presentaba antecedentes patológicos destacables en sus padres ni en sus 2 hermanas.

Como antecedentes personales refería nefrectomía por hidronefrosis a los 18 meses de edad y miopatía a los 2 años, sin diagnóstico etiológico claro (al parecer, se realizó biopsia, pero no constaba ningún dato al respecto en su historia clínica).

En la exploración física era evidente su fenotipo marfanoide (extremidades largas y delgadas, hiperlaxitud articular, tórax en quilla, pies pequeños y cavos), la prominencia de los labios y lesiones en los bordes de la lengua, de aspecto verrugoso (figs. 1 y 2). Además, se palpaba bocio de grado II (clasificación de la Organización Mun-



Fig. 1. Aspecto general del paciente.



Fig. 2. Imagen que muestra los labios prominentes y lesiones verrugosas de la lengua.

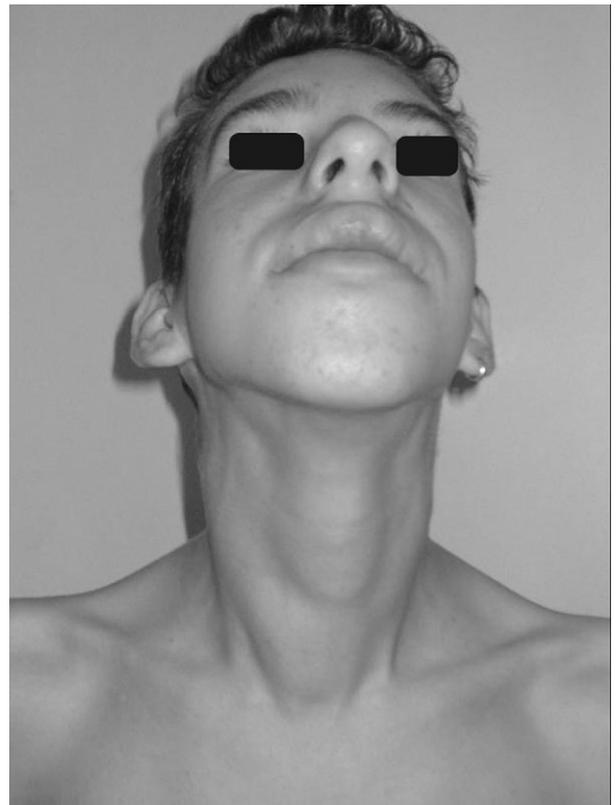


Fig. 3. Aspecto general del cuello con bocio visible especialmente el lóbulo derecho.

dial de la Salud [OMS]), a expensas del lóbulo tiroideo derecho (fig. 3).

Entre las pruebas complementarias solicitadas inicialmente destacaban: calcemia de 9,9 mg/dl, fosforemia de 4,28 mg/dl, tirotropina [TSH] de 1,87  $\mu$ U/ml, tiroxina libre ( $T_4$ -L) de 1,1 ng/dl y anticuerpos antitiroideos negativos. La ecografía de tiroides era compatible con bocio multinodular a expensas del lóbulo tiroideo derecho con calcificaciones.

La biopsia de los labios y la lengua solicitada mostró neuroomas con patrón de crecimiento plexiforme, que se extendían de forma difusa tanto por los labios como por la lengua, lo que sugería el diagnóstico de neuromatosis mucosa. Se llevó a cabo el estudio genético, dado que estas lesiones se consideran marcadores precoces de NEM 2B.

Se realizó, asimismo, una punción-aspiración con aguja fina del lóbulo tiroideo derecho, que fue compatible con CMT (inmunohistoquímica positiva para calcitonina y cromogranina). La calcitonina era de 13.539 pg/ml (valores normales [VN] < 11,5 pg/ml); el antígeno carcinoembrionario (CEA), de 240 ng/ml (VN < 5 ng/ml), y las catecolaminas y las metanefrinas fraccionadas en orina de 24 h, normales. En el estudio genético se detectó una mutación en el codón 918 del protooncogén *RET*. La tomografía computarizada (TC) toracoabdominal detectó únicamente una dilatación de colon importante.

Con el diagnóstico de síndrome NEM 2B con CMT el enfermo fue remitido a cirugía, donde se le practicó una tiroidectomía total y un vaciamiento ganglionar del compartimiento central del cuello y de las cadenas cervicales laterales. El examen anatomopatológico de la pieza quirúrgica mostraba lóbulo tiroideo derecho de 60 × 40 × 50 mm, sustituido por una tumoración no encapsulada, con áreas hemorrágicas y de aspecto coloide. Microscópicamente, el diagnóstico fue CMT multifocal, con inmunohistoquímica positiva para calcitonina, citoqueratina AE3 y AE1, y negativa para tiroglobulina. Se aislaron 17 adenopatías, 7 de ellas con afección metastásica microscópica. La evolución tras la cirugía fue favorable, con desaparición de la diarrea, y valores de CEA de 0,9 ng/ml (VN < 5 ng/ml) y de calcitonina de 13 pg/ml (VN < 11,5 pg/ml) a los 4 meses de la intervención. El enfermo desarrolló hipotiroidismo e hipoparatiroidismo posquirúrgicos, que se recontrolaron con tratamiento con levotiroxina, calcitriol y calcio.

## DISCUSIÓN

El síndrome NEM 2B es una entidad poco frecuente, caracterizada por la presencia de CMT en el 100% de los casos y feocromocitoma asociado en el 50% de los enfermos. El fenotipo de este síndrome se caracteriza por la presencia de rasgos marfanoides y neuroomas mucocutáneos. Los neuroomas cutáneos en los labios, la lengua y la mucosa bucal proporcionan el aspecto característico que presentaba nuestro paciente, con labios prominentes y engrosados. El hábito marfanoides, a diferencia de lo que ocurre en el síndrome de Marfan, se acompaña de pies cavos en lugar de planos<sup>7,8</sup>.

Las concentraciones elevadas de calcitonina son consecuencia de su producción por parte del CMT y pueden acompañarse, como en este caso, de concentraciones elevadas de CEA, sin que exista correlación entre ambos marcadores. El tratamiento del CMT es quirúrgico, con tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar del compartimiento central y lateral cervical. El pronóstico está determinado por las características en el momento del diagnóstico (tamaño, extensión extracapsular, existencia de adenopatías y metástasis a distancia), el tipo de CMT (familiar o esporádico), el

sexo y la edad del enfermo. El peor pronóstico corresponde a varones de más de 45 años, con CMT esporádico y, sobre todo, a los asociados al NEM 2B<sup>9</sup>. El seguimiento tras la cirugía implica la determinación periódica de calcitonina y CEA. Las concentraciones elevadas de calcitonina indican persistencia del tumor o de metástasis a distancia y hacen necesaria la utilización de técnicas de imagen para plantear las opciones terapéuticas adecuadas<sup>10-14</sup>. Elevaciones bruscas del CEA indican progresión de la enfermedad y un mal pronóstico. En relación con el diagnóstico genético, el 95% de los pacientes con NEM 2B tiene la mutación M918T en el exón 16 del cromosoma 10, que transforma la metionina en treonina<sup>15,16</sup>.

Existe una correlación genotipo-fenotipo, de manera que la mutación 918 es diagnóstica de NEM 2B, y la 632 se relaciona con HPP y feocromocitoma. El 50% de las mutaciones son *de novo* (como en este paciente), ya que el tumor es tan agresivo que la mayoría de enfermos no alcanza la edad reproductiva. En casos como el descrito, está indicada la realización de estudio genético de sus hijos en sangre del cordón umbilical para el diagnóstico temprano y poder realizar la tiroidectomía antes de los 6 meses de vida si se detectase la mutación<sup>17-19</sup>.

En conclusión, los síndromes NEM son una enfermedad de prevalencia muy baja pero con una mortalidad elevada si no se establece un diagnóstico temprano. Los síndromes NEM 2, especialmente el NEM 2B, en el que el CMT puede aparecer en los primeros años de vida, son el paradigma de enfermedades en las que el diagnóstico genético permite un tratamiento preventivo antes de que se desarrolle el tumor. Se hace imprescindible, por tanto, la sospecha clínica ante el morfotipo característico de estos pacientes, ilustrado en las imágenes que acompañan el caso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. De Lellis RA. Biology of disease, multiple endocrine neoplasia syndromes revisited. Clinical, morfológic and molecular features. Lab Invest. 1995;72:494-505.
2. Carney JA. Familial multiple endocrine neoplasia syndromes: components, clasificación and nomenclature. J Intern Med. 1998;243:425-32.
3. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid. 2003;13:3-126.
4. Mulligan LM, Kwok JBJ, Healy CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, et al. Germline mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. Nature. 1993;363:458-60.
5. Ullrich A, Schlessinger J. Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. Cell. 1990;61:203-12.
6. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutation and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2: international RET Mutation Consortium Analysis. JAMA. 1996;276:1575-9.

**Sánchez C, et al. Un nuevo caso de NEM 2B**

7. Vasen HF, Van der Feltz M, Raue F, Kruseman AN, Koppeschar HPF, Pieters G, et al. The natural course of multiple endocrine neoplasia type IIb. A study of 18 cases. *Arch Intern Med.* 1992;152:1250-2.
8. Tsao H. Update on familial cancer syndromes and the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:939-69.
9. Schlumberger M, Pacini F. Medullary thyroid carcinoma. En: Schlumberger M, Pacini F, editores. *Thyroid tumors.* Paris: Nucleon; 2003.
10. Torre M, Martucciello G, Ceccherini I, Lerone M, Aicardi M, Gambini C, et al. Diagnostic and therapeutic approach to multiple endocrine neoplasia type 2B in pediatric patients. *Pediatr Surg Int.* 2002;18:378-83.
11. Vitale G, Caraglia M, Ciccarelli A, Lupoli G, Abbruzzese A, Tagliaferri P, et al. Current approaches and perspectives in the therapy of medullary thyroid carcinoma. *Cancer.* 2001; 91:1797-808.
12. Orlandi F, Caraci P, Mussa A, Saggiorato E, Pancani G, Angeli A. Treatment of medullary thyroid carcinoma: an update. *Endocr Relat Cancer.* 2001;8:135-47.
13. Tisell LE, Dilley WG, Wells SA Jr. Progression of postoperative medullary thyroid carcinoma as monitored by plasma calcitonin levels. *Surgery.* 1996;119:34-9.
14. Van Heerden JA, Grant CS, Gharib H, Hay I, Ilstrup DM. Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg.* 1990;204:395-401.
15. Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y, et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:4176-8.
16. Rossel M, Schuffenecker I, Schlumberger M, Bonnardel C, Modigliani E, Gardet P, et al. A single point mutation in the RET proto-oncogene is associated with the majority of NEM 2B. *Hum Genet.* 1995;35:403-6.
17. Carlson KM, Bracamontes J, Jackson CE, Clark R, Lacroix A, Wells SA Jr, et al. Parent-of-origin effects in multiple endocrine neoplasia type 2B. *Am J Hum Genet.* 1994;55:1076-82.
18. Leboulleux S, Travagli JP, Caillou B, Laplanche A, Bidar JM, Schlumberger M, et al. Medullary thyroid carcinoma as a part of a multiple endocrine neoplasia type 2B syndrome, influence of the stage on the clinical course. *Cancer.* 2002;94:44-50.
19. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of NEM type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5658-71.