

# Tiroidectomía profiláctica en el síndrome de neoplasia endocrina múltiple

V. Marijuán, S. León, F. Moreno, C. Carles, A. Roca, C. García-Sala, J.L. Ponce

Hospital Materno-Infantil La Fe. Valencia.

## RESUMEN

La neoplasia endocrina múltiple (MEN) 2A se caracteriza por la asociación de carcinoma medular de tiroides (CMT), feocromocitoma e hiperparatiroidismo, ser hereditaria y tener una transferencia autosómica dominante. La identificación del protooncogen RET en 1993 ha cambiado el pronóstico de esta enfermedad.

El objetivo del presente trabajo es realizar un estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de síndrome MEN2a en nuestro centro en los últimos 7 años para establecer la edad más apropiada para la cirugía. Presentamos 10 casos diagnosticados de MEN2a entre 1,5 y 11 años; estos se han intervenido con una edad media a la cirugía de 6,4 años.

En el preoperatorio se realiza ecografía cervical, determinación de calcitonina, catecolaminas y metanefrinas en orina.

El tratamiento quirúrgico consiste en todos los casos en tiroidectomía total y en casos seleccionados (mayores de 5 años) vaciamiento ganglionar central. La mutación del protooncogen RET más frecuentemente encontrada en 8 de los casos es la que afecta al codón 634 (exón 10); los otros dos pacientes son familiares de primer grado y muestran la alteración del codón 611 (exón 11).

En todos los casos, la evolución en el postoperatorio inmediato fue favorable, procediéndose al alta entre el 2º-4º día postoperatorio.

De los pacientes intervenidos, en 3 casos (30%) la anatomía patológica de la pieza determinó microcarcinoma medular de tiroides (MCMT); dos de estos pacientes presentaban calcitonina normal y solo en un caso se presentó elevada. En los ganglios analizados no se observó presencia de células tumorales.

En el seguimiento realizado a 9 de los 10 pacientes intervenidos se mantienen controles de calcitonina, antígeno carcinoembrionario (CEA), hormona paratiroidea (PTH), calcio, catecolaminas y metanefrinas en orina normales.

Puesto que en nuestra serie hay 3 casos de CMT, en pacientes de 3, 4 y 6 años, recomendamos la tiroidectomía profiláctica basada en la identificación de la mutación a edades cada vez más tempranas, entre 3 y 4 años.

**PALABRAS CLAVE:** MEN2a; Tiroidectomía profiláctica; Carcinoma medular de tiroides.

## PROPHYLACTIC THYROIDECTOMY IN MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA SYNDROME

### ABSTRACT

Multiple endocrine neoplasia (MEN) 2a consists on medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma and hyperparathyroidism. The identification of the RET proto-oncogene in 1993 has changed the prognosis of the disease. We have retrospectively studied the patients diagnosed of MEN 2a in our centre for the last 7 years in order to establish the most adequate age to undergo surgery. We present ten patients diagnosed with MEN 2a, whose ages ranged from 1'5 to 11 years old. Mean age at time of operation: 6,4 years

An ultrasound study, calcitonin determinations and catecholamines and urinary metanephrine levels were obtained before surgery.

The surgical treatment is based on total total thyroidectomy, in selected cases lymph node resection in the central zone of the neck.

The most frequent RET mutation is the one affecting codon 634 (exon 10), which was found in children. Both of them had an alteration in codon 611 (exon 11). No complications appeared after surgery and hospital discharge took place in the 2nd-4th day after surgery.

Pathological findings were medullary thyroid microcarcinoma (MTMC) in 3 out of 10 patients, calcitonin preoperative tests were high in one of them. No tumoral cells were found in the lymph nodes.

During the follow up period, 9 out of 10 from the operated patients, maintained normal calcitonin, CEA, PTH, calcium, catecholamines and urinary metanephrine levels.

Since there are 3 cases of MTC in patients between 3 and 6 years old, and diagnostic test data are not conclusive, we thoroughly recommend prophylactic thyroidectomy at early ages, from 3 to 4 years old.

**KEY WORDS:** MEN2a; Prophylactic thyroidectomy; Medullary thyroid carcinoma.

**Correspondencia:** Verónica Marijuán Sahuquillo. C/ Pintor Navarro Llorens Nº6, 14. 46008 Valencia.  
E-mail: aliena1981@hotmail.com

*Este trabajo ha sido presentado en su totalidad en el IV Congreso Ibérico de Cirugía Pediátrica, celebrado en Zaragoza los días 25, 26, 27 y 28 de Junio de 2008.*

Recibido: Junio 2008

Aceptado: Diciembre 2009

## INTRODUCCIÓN

La neoplasia endocrina múltiple (MEN) 2a se caracteriza por la asociación de carcinoma medular de tiroides (CMT), feocromocitoma e hiperparatiroidismo. Este síndrome se rela-

**Tabla I Relación de pacientes intervenidos y sus principales características.**

	<i>Edad (años)</i>	<i>Mutación</i>	<i>Calcitonina</i>	<i>Eco cervical</i>	<i>A.P. tiroidea</i>
Paciente 1	5	c634	Normal	Normal	Hiperplasia
Paciente 2	11	c634	Elevada	Hipodensidad	Hiperplasia
Paciente 3	6	c611	Normal	ALBC	Hiperplasia
Paciente 4	8	c611	Normal	Normal	Hiperplasia
Paciente 5	10	c634	Normal	ALCB	Fibrosis
Paciente 6	7	c634	Normal	Normal	Hiperplasia
Paciente 7	4	c634	Normal	Normal	MCMT
Paciente 8	6	c634	Normal	ALCB	MCMT
Paciente 9	4	c634	Elevada	ALCB	Hiperplasia
Paciente 10	3	C634	Elevada	Normal	MCMT

*ALCB: Adenopatías latero-cervicales bilaterales; MCMT: Microcarcinoma medular de tiroides.*

ción con mutaciones del protooncogen RET en los exones 10 y 11 en un 96% de casos, aunque recientemente se han identificado otras mutaciones infrecuentes como la del exon 8<sup>(1)</sup>. Desde que se identificó el protooncogen RET en 1993 ha cambiado el pronóstico de esta enfermedad, utilizando para el diagnóstico técnicas de biología molecular y realizando tiroidectomía total profiláctica para impedir el CMT, que afecta a estos pacientes en la primera década de su vida y es la causa más común de muerte<sup>(2,3)</sup>.

El CMT supone el 5-10% de todos los carcinomas tiroideos, y aproximadamente el 30% de estos se presentan asociados a MEN2a<sup>(4,5)</sup>; su tratamiento es predominantemente quirúrgico, ya que el impacto de la radioterapia y la quimioterapia es limitado.

El objetivo de este trabajo es analizar retrospectivamente la terapéutica de los pacientes diagnosticados de MEN2a en nuestro centro en los últimos 7 años.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Presentamos 10 casos diagnosticados de MEN2a entre 1,5 y 11 años mediante estudio genético, el 50% de ellos varones, todos ellos intervenidos con una edad media de 6,4 años (rango 3-11 años).

En el preoperatorio se realiza ecografía cervical y determinación de calcitonina, como cribado de CMT; catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 horas para descartar un posible feocromocitoma antes de la intervención; función hormonal tiroidea y determinación de PTH.

El criterio para la cirugía fue el diagnóstico genético y la edad, siendo siempre si el diagnóstico lo permite previa a los 5 años.

El tratamiento quirúrgico consiste en todos los casos en tiroidectomía total; durante la intervención también se extirpan algunos ganglios de la zona.

Solo en casos seleccionados (mayores de 5 años) realizamos vaciamiento ganglionar central (cadena recurrencial dere-

cha, izquierda y ganglios pretraqueales). Las paratiroides se preservan habitualmente en su localización original pero en algunos casos puede ser necesaria su reimplantación en el antebrazo izquierdo tras biopsia intraoperatoria que confirma su histología.

Si se realiza reimplantación de paratiroides, se administran suplementos de calcio y vitamina D hasta la revascularización de las mismas (20-30 días).

## RESULTADOS

La mutación del protooncogen RET más frecuentemente encontrada en 8 de los 10 casos es la que afecta al codón 634 (exón 10); los otros dos pacientes son familiares de primer grado y muestran la alteración del codón 611 (exón 11).

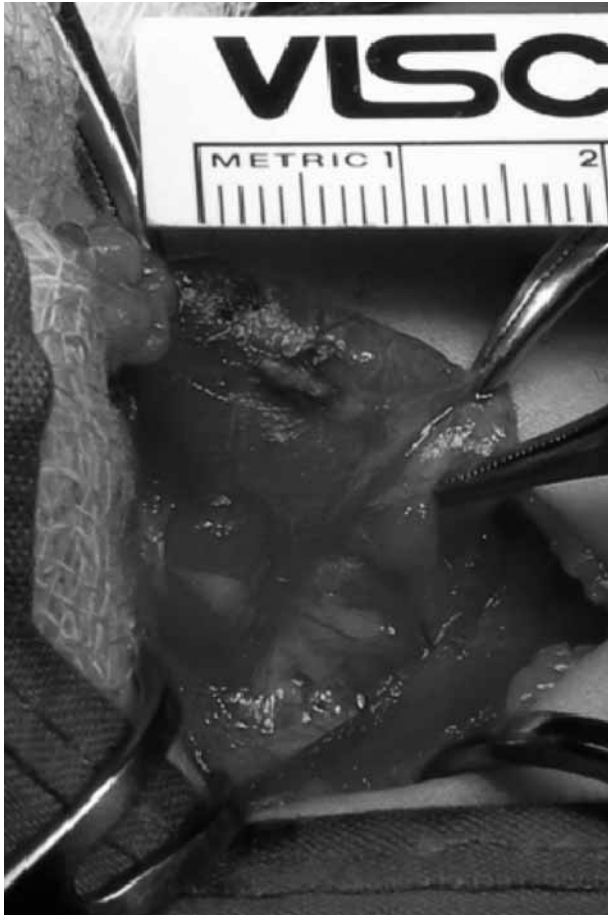
En las pruebas preoperatorias hemos observado que de los pacientes intervenidos, 7 han presentado calcitoninas normales y en solo tres casos han estado elevadas. La ecografía cervical en 5 pacientes ha sido normal y en otros 4 se han apreciado adenopatías latero-cervicales bilaterales (ALCB) de carácter inespecífico, la mayoría menores de 1 cm; en 1 caso se observó una zona de hipodensa (Tabla I).

La cirugía, en 7 de los casos, se ha realizado al diagnóstico por presentar edades comprendidas entre 5 y 11 años. Los 3 casos restantes se han diagnosticado entre el año y dos años de vida; se han mantenido en seguimiento con controles de calcitonina y ecografía cervical, interviniéndose entre los 3 y 4 años.

El resultado anatomopatológico de la pieza quirúrgica en un caso ha presentado zonas de fibrosis, en 6 zonas hiperplásicas, y en 3 casos microcarcinoma medular de tiroides, en pacientes de 3, 4 y 6 años (presentando ecografías con tiroides de tamaño y ecoestructura normal, dos de ellos con calcitoninas preoperatorias normales y en un caso elevada).

En ningún caso se observó presencia de células tumorales en los ganglios analizados.

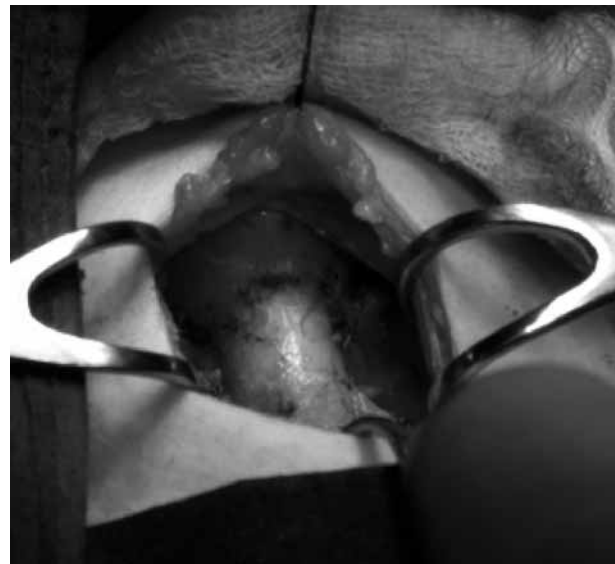
Las paratiroides se preservaron en su localización original en 7 de los 10 casos, mientras en 3 de ellos se reimplan-



**Figura 1.** Exposición del hemitiroides derecho. Se indica con la pinza la localización de la paratiroides inferior derecha.



**Figura 2.** Resección completa del tiroides.



**Figura 3.** Campo quirúrgico tras tiroidectomía.

taron en el antebrazo izquierdo tras biopsia intraoperatoria que confirmaba su histología.

En ningún caso se ha producido lesión recurrencial ni hipoparatiroidismo.

En todos los casos, la evolución en el postoperatorio inmediato fue favorable, iniciando tolerancia el día de la intervención, retirando el tratamiento antibiótico a las 24 h y procediéndose al alta entre el 2º y 4º día postoperatorio.

Durante el ingreso se realizan diariamente controles de calcemia.

Todos los pacientes mantienen tratamiento hormonal sustitutivo con levotiroxina de manera individualizada, con dosis que varían entre 100 y 175 µg/ día según los controles de TSH y T4.

En el seguimiento se ha perdido un paciente que actualmente se controla en otro hospital. En los 9 pacientes restantes se mantienen controles por el servicio de endocrinología de nuestro centro de calcitonina, función tiroidea, CEA, PTH y calcio cada 6 meses y ecografía suprarrenal, catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 horas anualmente, todos ellos asintomáticos.

## DISCUSIÓN

En la actualidad existen dos estrategias para plantear la cirugía en pacientes diagnosticados de MEN2a, uno basado en controles periódicos de calcitonina y otro en la identificación de mutación en el proto-oncogen RET; la edad<sup>(5)</sup>, en este caso, se recomienda no superar los 5 años.

Las posturas más conservadoras se basan en la dificultad de la preservación de los nervios recurrentes y las paratiroides en niños pequeños. El riesgo de lesión de los nervios recu-

rrentes descrito en la literatura varía del 0 al 10% y del hipoparatiroidismo del 3 al 18%<sup>(5)</sup>, complicaciones que en nuestra serie no se han presentado. Además, está indicado el auto-trasplante de las paratiroides tras la comprobación anatomopatológica si existen dudas diagnósticas<sup>(5)</sup>.

Algún artículo recomienda la tiroidectomía profiláctica entre los 5 y los 8 años<sup>(3)</sup>. La mayoría de los autores proponen los 5 años como edad máxima para la cirugía; algunos grupos, los 4<sup>(5)</sup> y una minoría la realizan entre los 2 y 3 años<sup>(6)</sup>. Nuestra variabilidad en la edad de la cirugía depende fundamentalmente del momento del diagnóstico; los pacientes con edades superiores a 5 años se intervienen al diagnóstico; y en menores de 5 años se realiza un seguimiento con controles de calcitonina, ecografía cervical, CEA, PTH, catecolaminas y metanefrinas en orina hasta los 3-4 años de edad.

En algunos artículos se ha propuesto que las diferentes mutaciones del protooncogen RET se asocian a enfermedad tiroidea dependiente de la edad. En 2001 se publicó una guía de práctica clínica<sup>(8)</sup> en la que se establecían por consenso unas edades óptimas para la tiroidectomía profiláctica según el tipo de mutación, y en ella se establecían tres niveles de riesgo:

- Nivel 3 (Muy alto riesgo): c883, c918 y c922, mutaciones asociadas al MEN2b, en las que se recomienda la tiroidectomía profiláctica en los primeros 6 meses de vida.
- Nivel 2 (Alto riesgo): c611, c618, c620 y c634. Recomendación de cirugía antes de los 5 años.
- Nivel 1 (Riesgo intermedio): c609, c768, c790, c791, c804 y c891. Estas mutaciones ocasionan controversia por la variabilidad de expresión para CMT, por lo que algunos autores recomiendan la tiroidectomía previa a los 5 años y otros optan por los 10 años como edad máxima.

Puesto que los casos de CMT de nuestra serie fueron en pacientes de 3, 4 y 6 años, la determinación de calcitonina fue normal en 2 casos y elevada; las ecografías cervicales mostraban tiroides de ecoestructura y tamaño normal, y se pue-

den encontrar nódulos cervicales afectados en MCMT menores de 1 cm<sup>(5)</sup>. Recomendamos la tiroidectomía profiláctica a edades cada vez más tempranas entre 3 y 4 años principalmente si tienen mutaciones de riesgo y sin superar en ningún caso los 5 años.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bethanis S, Koutsodontis G, Palouka T, Avgoustis C, Yannoukakis D, Bei T, Papadopoulos S, Linos D, Tsagarakis S. A newly detected mutation of the RET protooncogene in exon 8 as a cause of multiple endocrine neoplasia type 2a. *Hormones (Athens)*. 2007; 6(2): 152-156.
2. Szinnai G, Sarnacki S, Polak M. Hereditary medullary thyroid carcinoma: how molecular genetics made multiple endocrine neoplasia type 2a paediatric disease. *Endocr Dev*. 2007; 10: 173-187.
3. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, Debenedetti MK, Wells SA. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med*. 2005; 353(11): 1105-1113.
4. Hoff AO, Hoff PM. Medullary thyroid carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007; 21(3): 475-488.
5. Kahraman T, Groot JW, Rouwe C, Hofstra RM, Links TP, Sijmons RH, Plukker JT. Acceptable age for prophylactic surgery in children with multiple endocrine neoplasia type 2a. *Eur J Surg Oncol*. 2003; 29(4): 331-335.
6. Iler MA, King DR, Ginn-Pease ME, O'Dorisio TM, Sotos JF. Multiple endocrine neoplasia type 2A: a 25-year review. *J Pediatr Surg*. 1999; 34: 92-97.
7. Szinnai G, Meier C, Komminoth P, Zumsteg UW. Review of multiple endocrine neoplasia type 2A in children: therapeutic results of early thyroidectomy and prognostic value of codon analysis. *Pediatrics*. 2003; 111(2): 132-139.
8. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Consensus. Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(12): 5658-5671.