

Hallazgos histológicos y seguimiento clínico de pacientes con MEN 2 tras tiroidectomía profiláctica

S. Roldán Pérez, R. Cabello Laureano, I. Fernández-Pineda, D. Aspiazu Salinas, Y. Martínez Criado, J.C. De Agustín Asensio

Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

RESUMEN

Objetivo. Presentar nuestra experiencia en el manejo profiláctico mediante tiroidectomía del carcinoma medular tiroideo, revisando la correlación entre los hallazgos clínicos, analíticos, histopatológicos y genéticos en sujetos con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (MEN 2A) y carcinoma medular familiar de tiroides (CMFT).

Materiales y Métodos. Estudio retrospectivo mediante revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de MEN 2A o CMFT, derivados a nuestra consulta tras consejo genético desde 1997 hasta 2011. Se analizaron las variables sexo, edad al diagnóstico y a la cirugía, valores pre y postoperatorios de calcitonina (y metanefrinas en pacientes con MEN 2A), hallazgos histopatológicos, seguimiento y supervivencia.

Resultados. Se identificaron 13 pacientes con antecedentes familiares de CMT, 9 mujeres y 4 varones, 11 portadores de mutación en protooncogén RET para MEN 2A y 2 no portadores (CMFT). La edad media al diagnóstico fue 4,2 años (rango: 1,8-8,2). Todos los pacientes fueron tratados mediante tiroidectomía total con una edad media de 6 años (rango: 4,1-8,5). Los hallazgos histopatológicos demostraron 7 casos de hiperplasia nodular de células C, 2 microcarcinomas, 1 carcinoma multicéntrico, 1 tiroiditis linfocitaria y 2 sin evidencia de enfermedad. La calcitonina preoperatoria estaba elevada en 3 casos, coincidiendo en uno con histopatología de microcarcinoma. Todos los pacientes se encuentran libres de enfermedad.

Conclusiones. La tiroidectomía profiláctica precoz es la única herramienta preventiva y curativa para el CMT en pacientes susceptibles genéticamente de padecerlo.

Es imprescindible la creación de equipos multidisciplinarios (Endocrinología, Genética Clínica y Cirugía Pediátrica) para el estudio, manejo y seguimiento de los pacientes con MEN 2A y sus familias.

PALABRAS CLAVE: Neoplasia endocrina múltiple tipo 2; Carcinoma medular tiroideo; Tiroidectomía profiláctica; Protooncogén RET.

CLINICAL FOLLOW UP AND HISTOLOGICAL FINDINGS OF PATIENTS WITH MEN2 TREATED WITH PROPHYLACTIC THYROIDECTOMY

ABSTRACT

Objective. To present our experience in the prophylactic management of the medullary thyroid carcinoma (MTC), reviewing the correlation between clinical, analytical, histopathological, and genetic findings on subjects with type 2A multiple endocrine neoplasia (MEN 2A) and familial MTC.

Material and methods. A retrospective study was done by reviewing the medical records of patients diagnosed with MEN 2A or familial MTC, between 1997 and 2011. The variables studied were sex, age at the time of diagnosis, age at the time of surgery, pre and post operative Calcitonin levels, pre and post op Metanephrine levels in patients with MEN 2A, histopathological findings, follow up and overall survival.

Results. Thirteen patients were identified with family history of MTC, 9 females and 4 males. Eleven carriers of mutation on RET proto-oncogene for MEN 2A and no carriers for Familial MTC. The median age at the time of diagnosis was 4.2 years (range: 1.8 to 8.2). All patients were treated with total thyroidectomy, with a median age of 6 years (range: 4.08 to 8.5). The histopathological findings demonstrated 7 cases of C-Cells nodular hyperplasia, 2 micro-carcinomas, 1 multicentric carcinoma, 1 lymphocytic thyroiditis and 2 without evidence of disease. Elevated pre operative Calcitonin levels were found in 3 cases, correlated with one histopathological finding of micro-carcinoma. All patients are disease free.

Conclusion. In patients with genetic predisposition to suffer the disease, early prophylactic thyroidectomy is the only current available approach to prevent and cure MTC.

The creation of a multidisciplinary team (Endocrinology, clinical genetics, and pediatric surgery), is necessary to study, manage and follow up patients with MEN 2A and their families.

KEY WORDS: Type 2 multiple endocrine neoplasia; Medullary thyroid; Prophylactic thyroidectomy; RET Proto-oncogene.

Correspondencia: Dr. Sebastián Roldán Pérez. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Av. Manuel Siurot s/n. 41013 Sevilla. E-mail: sebasroldanp@gmail.com

Trabajo presentado en el LI Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica, Córdoba 2012.

Recibido: Mayo 2012

Aceptado: Enero 2013

INTRODUCCIÓN

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2) es un síndrome autosómico dominante caracterizado principalmente por carcinoma medular tiroideo (CMT), feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario en pacientes con mutaciones

Tabla I. Recomendaciones para el seguimiento y tiempo de tiroidectomía profiláctica⁽⁷⁾.

Tipo de mutación	A Exones 13,14, 15	B Exón 10	C Exón 11	D MEN 2B (Exón 16)
Edad para tiroidectomía profiláctica	Después de los 5 años solo si se cumplen todos los criterios*	Antes de los 5 años o después solo si se cumplen todos los criterios *	Antes de los 5 años	Lo antes posible durante el primer año de vida
Progresión de CMT a N1 (edad)	10 años	21 años	5 años	2,7 años
Progresión de CMT a M1 (edad)	56 años	22 años	15 años	5 años
Screening para CMT con calcitonina y ecografía	> 3-5 años	> 3-5 años	> 3-5 años	6 meses si aún no está operado
Screening para feocromocitoma	Iniciar a los 20 años y cada 2 años	Iniciar a los 20 años y cada 2 años	Iniciar a los 20 años, anualmente	Iniciar a los 8 años, anualmente
Screening para hiperparatiroidismo primario	Iniciar a los 20 años y cada 2 años	Iniciar a los 20 años y cada 2 años	Iniciar a los 20 años y cada 2 años	

Adaptada de Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association, Thyroid. 2009; 19: 565-613.

**Valores normales de calcitonina basal y postestimulación en controles anuales. Ecografía cervical anual normal. Historia familiar de CMT de baja agresividad. Preferencia familiar.*

específicas del protooncogén RET que codifica el receptor transmembrana para la tirosina quinasa en el cromosoma 10q11.2⁽¹⁾. Su espectro clínico incluye los subtipos 2A (CMT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo), 2B (CMT, feocromocitoma, hábito marfanoide y ganglioneuromas de mucosas) y el carcinoma medular familiar de tiroides (CMFT)⁽²⁾.

El CMT, tumor de las células parafoliculares tiroideas, es una rara neoplasia en la infancia. Supone el 5-10% de todos los tumores tiroideos malignos pediátricos⁽³⁻⁵⁾, presentándose como primera manifestación de los síndromes MEN 2, afectando a ambos sexos por igual y siendo la primera causa de muerte en pacientes afectados⁽²⁾.

En la actualidad disponemos del estudio genético del protooncogén RET como herramienta fundamental para el diagnóstico y tratamiento quirúrgico precoz mediante tiroidectomía, única estrategia curativa en pacientes susceptibles^(1-3,6). El test de estimulación con pentagastrina carece de validez diagnóstica en la actualidad para los casos de MEN 2A y 2B, manteniéndose su uso en el seguimiento y en el CMFT, donde el estudio genético es negativo. La edad de la cirugía (generalmente antes de los 5 años de vida) es el principal factor pronóstico de supervivencia y depende del tipo de mutación (Tabla I)^(1,7), siendo la C634Y Exón 11 la más frecuente en nuestro medio. Recientemente se han propuesto los niveles preoperatorios de calcitonina como factor pronóstico independiente de supervivencia libre de enfermedad, recomendándose la tiroidectomía en todos los pacientes con concentraciones séricas mayores de 10 pg/ml sin importar el tipo de mutación⁽⁶⁾.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo mediante revisión de historias clínicas de 13 pacientes con antecedentes familiares

de MEN 2, derivados a nuestra consulta tras consejo genético desde 1997 hasta 2011. Se analizaron las variables sexo, edad al diagnóstico y a la cirugía, tipo de mutación, hallazgos histopatológicos de las piezas de tiroidectomía, valores pre y postoperatorios de calcitonina (valor de referencia 5-11,5 pg/ml), seguimiento clínico y supervivencia. Se recogieron, además, los valores pre y postoperatorios de metanefrinas en pacientes con MEN 2A y los resultados del test de estimulación con pentagastrina en pacientes con CMFT.

RESULTADOS

De los 13 pacientes, 9 son mujeres y 4 hombres. Once portadores de mutación en el protooncogén RET para MEN 2A, (C634Y exón 11 en todos los casos) y 2 no portadores con test de pentagastrina patológico diagnosticados de CMFT. La media de edad al diagnóstico fue de 4,2 años (rango: 1,83-8,25). Todos los pacientes fueron tratados mediante tiroidectomía total con una edad media de 6 años (rango: 4,08-8,5). Los hallazgos histopatológicos de las piezas de tiroidectomía demostraron 7 casos de hiperplasia nodular de células C, 2 microcarcinomas, 1 carcinoma multicéntrico, 1 tiroiditis linfocitaria y 2 sin evidencia de enfermedad. Los valores preoperatorios de calcitonina estaban elevados en 3 casos, asociándose en uno de ellos con histopatología de microcarcinoma nodular bifocal del lóbulo izquierdo y observándose hiperplasia nodular de células C en los dos restantes. Los controles postoperatorios de calcitonina han permanecido dentro de los límites normales en todos los casos en el seguimiento a uno, cinco o diez años. Tras diez años de seguimiento se objetivó aumento de catecolaminas y metanefrinas urinarias en una paciente, precisando adrenalectomía bilateral por parte del servicio de cirugía general a los 18 años de edad y

Tabla II. Características demográficas y resultados.

Caso	Sexo	Edad diag.	Edad cirugía (años)	Edad actual	Síndrome	Mutación RET	Calcitonina preoperatoria VR. 5-11,5 pg/ml	Histopatología	Duración seguimiento	Calcit. 1 año (Pg/ml)	Calcit. 5 años (Pg/ml)	Calcit. 10 años (Pg/ml)
1	M	5	8,5 (00)	20	MEN IIA	C634Y Exón 11	<2	CMT multicéntrico	12 años	<2	<2	<2
2	M	2,5	6,2 (00)	17,4	MEN IIA	C634Y Exón 11	5,0	Hiperplasia nodular de Células C	15 años	<2	<2	<2
3	M	8,2	8,4 (00)	19	CMFT	NEG.	<2	Tiroiditis linfocitaria autoinmune	10 años	<2	<2	<2
4	M	6	6,1 (01)	17,3	CMFT	NEG.	2,2	Sin evidencia de enfermedad	10 años	<2	<2	<2
5	M	3,9	4,3 (05)	14,5	MEN IIA	C634Y Exón 11	33,7	Hiperplasia nodular de células C	10 años	<2	<2	<2
6	M	5,3	5,6 (03)	12,2	MEN IIA	C634Y Exón 11	16,6	Microcarcinoma medular bifocal	7 años	<2	<2	N/D
7	H	5	5,4 (07)	14,1	MEN IIA	C634Y Exón 11	<2	Hiperplasia nodular de células C	8 años	<2	<2	N/D
8	H	6	6,3 (08)	10,9	MEN IIA	C634Y Exón 11	4,0	Hiperplasia nodular de células C	5 años	<2	<2	N/D
9	H	5,9	6,1 (10)	9,5	MEN IIA	C634Y Exón 11	<2	Sin evidencia de enfermedad	3 años	<2	N/D	N/D
10	M	3	6,6 (11)	8	MEN IIA	C634Y Exón 11	5,39	Hiperplasia nodular de células C	2 años	<2	N/D	N/D
11	M	2,8	5,2 (11)	6	MEN IIA	C634Y Exón 11	13,10	Hiperplasia nodular de células C	1 año	2,5	N/D	N/D
12	M	1,8	4 (11)	4,4	MEN IIA	C634Y Exón 11	10,5	Hiperplasia nodular de células C	4 meses	N/D	N/D	N/D
13	H	3,6	6 (11)	6,4	MEN IIA	C634Y Exón 11	<2	Microcarcinoma medular bifocal	4 meses	N/D	N/D	N/D

demostrándose hiperplasia bilateral en la pieza de anatomía patológica. No se han presentado complicaciones derivadas de la tiroidectomía. Durante el seguimiento clínico todos los pacientes han permanecido asintomáticos y la supervivencia ha sido del 100%. El tiempo medio de seguimiento fue de 6,4 años (rango, 0,33=15).

En la tabla II se resumen las características demográficas y los resultados.

DISCUSIÓN

El CMT es la manifestación más precoz y la primera causa de muerte en pacientes con síndrome MEN 2. Aparece en el 100% de los casos, pero a edades variables según el tipo de mutación. Histológicamente, el CMT es un tumor de morfología variable, lo que hace imprescindible para su identificación la realización de pruebas inmunohistoquímicas utilizando anticuerpos marcados para células C. Su apariencia microscópica es idéntica en los casos hereditarios y en los esporádicos; sin embargo, el CMT asociado a MEN2 aparece en edades más tempranas, suele ser multicéntrico y afectar a ambos lóbulos, además de asociar zonas de hiperplasia de cé-

lulas C que pueden estar presentes por todo el tejido tiroideo⁽¹⁾. Dicha hiperplasia suele ser progresiva, iniciando desde las áreas periféricas (fase difusa) del folículo hasta obliterarlo por completo (fase nodular). La hiperplasia nodular fue el hallazgo histopatológico más frecuente en nuestra serie (54%). La ruptura de la lámina basal y la invasión del intersticio tiroideo por las células C son los marcadores más importantes de conversión a microcarcinoma⁽⁷⁾. Este proceso ocurre generalmente durante el primer año de vida en portadores de mutación para MEN 2B y entre el quinto y décimo año de vida para MEN 2A según el tipo de mutación, aunque en uno de los dos casos de microcarcinoma identificados en nuestra serie la edad de aparición fue de 3,6 años. La reciente publicación en 2009 de las guías de manejo de la *American Thyroid Association*⁽⁸⁾ ha permitido delinear pautas de diagnóstico, seguimiento y establecer la edad ideal para la realización de la tiroidectomía profiláctica, lo que redundará a largo plazo en una menor incidencia de CMT invasor, mejorando la supervivencia^(9,10). En cuanto al diagnóstico, todos los pacientes con antecedentes familiares o personales de hiperplasia de células C, CMT o MEN2 deben realizarse un estudio genético para mutaciones en el protooncogén RET, idealmente antes del primer año de vida para MEN 2B y entre los 3 y los 5 años para MEN 2A

y CMFT. Se establecen, además, cuatro niveles de riesgo: en el nivel A se encuentran las mutaciones en los exones 13, 14 y 15 principalmente, en el B las mutaciones del exón 10, en el C las del exón 11 (C634Y entre ellas) y en el D se agrupan las mutaciones específicas para MEN 2B (exón 16). Para el nivel D se recomienda realizar tiroidectomía profiláctica lo antes posible durante el primer año de vida; para el nivel C se debe realizar antes del quinto. Para los niveles A y B la edad de la cirugía puede postergarse por encima de los cinco años siempre que se realicen controles anuales de calcitonina basal y/o postestimulación y ecografía cervical con resultados normales, exista historia familiar de CMT de baja agresividad o preferencia familiar. No se recomienda la linfadenectomía profiláctica en pacientes asintomáticos sin evidencia ecográfica de nódulo tiroideo. Todos los pacientes, previo a la tiroidectomía, deberán realizarse ecografía cervical y niveles de calcitonina basal como estudio preoperatorio.

En el seguimiento a largo plazo de los pacientes con MEN 2, tras la cirugía se deben hacer mediciones anuales de calcitonina basal. Se iniciará el *screening* para feocromocitoma, con medición anual de metanefrinas urinarias a partir de los 8 años en los casos de MEN 2B y a los 20 en MEN 2A. No se recomienda realizar estudios de imagen en ausencia de síntomas que sugieran exceso de catecolaminas. Dado el alto riesgo para la madre y el feto, todas las mujeres con MEN2 deben tener un estudio bioquímico completo para feocromocitoma previo a la gestación o bien lo antes posible durante gestaciones no planeadas. El seguimiento analítico para hiperparatiroidismo en pacientes con MEN 2A y CMFT se realiza mediante mediciones anuales de calcio iónico en plasma y se debe iniciar a los 8 años en portadores de mutaciones del nivel C de riesgo y a los 20 en el resto⁽⁸⁾. Cabe resaltar que aunque en nuestra serie no se han observado casos de CMT invasor, la presencia de una mutación “de riesgo” (C634Y) en la totalidad de la muestra nos obliga a realizar tiroidectomías profilácticas más precoces, ya que en nuestra casuística la edad media de intervención es de 6 años, uno por encima de las recomendaciones actuales. Dicho objetivo implica una rápida captación de los sujetos susceptibles con la colaboración de

otras especialidades, principalmente endocrinología y genética clínica, en el diagnóstico y seguimiento a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wohlk N, Schweizer H, Erlic Z, Schmid K, Walz M, Raue F. et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010; 24: 371-87.
2. Szinnai G, Meier C, Komminoth P, Zumsteg W. Review of multiple endocrine neoplasia type 2A in children: therapeutic results of early thyroidectomy and prognostic value of codon analysis. Pediatrics. 2003; 111: e132-9.
3. Van Heur E, Schaap C, Sie G, Haagen A, Gerver W, Freling G, et al. Predictive DNA testing for multiple endocrine neoplasia 2: a therapeutic challenge of prophylactic thyroidectomy in very young children. J Pediatr Surg. 1999; 34: 568-71.
4. Bartolomé Albistegui MJ, Rodrigo Palacios J, Schüffeman Gutiérrez S, Merino Arribasa JM, Ardela Díaz E, Camino Fernández AL. Carcinoma medular de tiroides familiar. An Esp Pediatr. 2002; 57: 177-9.
5. Wells A, Chi D, Toshima K, Dehner L, Coffin C, Dowton B, et al. Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2 A. Ann Surg. 1994; 220: 237-50.
6. Danko M, Skinner M. Surgical intervention in children with multiple endocrine neoplasia type 2. Curr Opin Pediatr. 2006; 18: 312-5.
7. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. Cancer. 2006; 107: 2134-42.
8. Kloos R, Eng C, Evans D, Francis G, Gagel R, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American thyroid association. Thyroid. 2009; 19: 565-612.
9. Rohmer V, Vidal-Trecan G, Bourdelot A, Niccoli P, Murat A, Wehmeau JL, et al. Prognostic factors of disease-free survival after thyroidectomy in 170 young patients with a RET germline mutation: a multicenter study of the Groupe Française d'Etude des Tumeurs Endocrines. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: e509-18.
10. Skinner M, Moley J, Dilley W, Owzar K, DeBenedetti M, Wells S. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. N Engl J Med. 2005; 353: 1105-13.