

Tiroidectomía profiláctica en pacientes pediátricos con riesgo de carcinoma medular tiroideo

A. Torres de Aguirre¹, A. Martínez Caro¹, R. Cabello Laureano¹, C. García Valles¹,
A. Gómez Gila², J. del Valle Núñez²

¹Departamento de Cirugía Pediátrica. ²Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil «Virgen del Rocío», Sevilla.

RESUMEN: El carcinoma medular de tiroides (CMT) es una rara neoplasia en la infancia. En la actualidad el estudio molecular del proto-oncogén RET, relacionado con los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN II) y carcinoma medular familiar de tiroides (CMFT) permiten identificar pacientes con riesgo de padecer carcinoma medular de tiroides en edades precoces, antes de que se manifieste la enfermedad clínicamente.

Niños con antecedentes familiares de MEN II o CMFT fueron estudiados bioquímica (test de pentagastrina) y genéticamente con el fin de determinar el riesgo de padecer CMT y evaluar la posibilidad de realizar tiroidectomía profiláctica.

PALABRAS CLAVE: Test genético; Carcinoma medular de tiroides; Neoplasia endocrina múltiple; RET proto-oncogén; Tiroidectomía.

PROPHYLACTIC THYROIDECTOMY IN CHILDREN AT RISK FOR MEDULLARY THYROID CARCINOMA

ABSTRACT: The medullary thyroid carcinoma (MTC) is a rare neoplasia occurring during childhood. At present time the molecular examination of the proto-oncogene RET, related to syndromes of multiple endocrine neoplasia (MEN II) and familial medullary thyroid carcinoma (FMTC) allows identify patients with risk of suffering of medullary thyroid carcinoma in early ages, before the disease becomes clinically pronounced. Children with familial antecedents of MEN II or FMTC were biochemically (pentagastrin-stimulated) and genetically studied with the purpose of determining the risk of developing a MTC and in order to assess the possibilities of making a prophylactic thyroidectomy.

KEY WORDS: Genetic testing; Medullary thyroid carcinoma; Multiple endocrine neoplasia; RET proto-oncogene; Thyroidectomy.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma medular de tiroides (CMT), tumor de células parafoliculares o células C secretoras de calcitonina, supone el 5-10% de todos los tumores tiroideos malignos pediá-

tricos⁽¹⁻³⁾. El carcinoma medular de tiroides hereditario puede acompañarse de otros tumores conformando los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN II A y B) que se caracterizan por CMT en el 100% de los casos. El MEN IIA, además presenta feocromocitoma en el 20-50% e hiperparatiroidismo primario en el 20%⁽¹⁾. El síndrome MEN IIB se caracteriza por feocromocitoma en 20-50%, ganglioneuromas mucosos y hábito marfanoide. En la forma familiar el CMT es la única manifestación⁽¹⁾.

El CMT es la primera manifestación en pacientes con MEN II y la causa más común de muerte⁽¹⁾. Las otras manifestaciones ocurren a edades más avanzadas y no suelen complicarse con transformación maligna, por lo que el seguimiento es clínico⁽²⁾.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hasta ahora el diagnóstico del CMT requería la determinación de los niveles séricos de calcitonina basales y estimulados con calcio y/o pentagastrina para detectarlo⁽⁴⁻⁷⁾, pero desafortunadamente, aproximadamente un 15% de pacientes mostraban enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico. Los estudios genéticos han mapeado el loci para el MEN IIA, MEN IIB y CMFT en un intervalo del cromosoma 10q11.22. Esta región comprende el proto-oncogén RET, un gen que codifica para un receptor tirosina quinasa que se expresa en el carcinoma medular de tiroides^(4, 5, 8-10).

La importancia de la detención temprana de alteraciones en el proto-oncogén RET reside en la posibilidad de prevenir el desarrollo del cáncer medular de tiroides altamente agresivo y para el cual no se dispone de tratamiento efectivo cuando se extienden fuera de la glándula⁽¹¹⁾. Además evita los controles clínicos y bioquímicos en aquellos que no sean portadores de la mutación^(2, 4, 12-14).

La importancia del estudio genético radica en:

- Diagnóstico precoz en los portadores.
- El alta definitiva de los familiares no portadores⁽¹⁴⁾.

Correspondencia: Ana Torres de Aguirre. Hospital Infantil «Virgen del Rocío». Avda. Manuel Siurot s/n, 41013 Sevilla.

Recibido: Febrero 2004

Aceptado: Abril 2004

Tabla I Detalles y resultados de los pacientes intervenidos

Casos	Edad	AF	TP	RET	AP	Histoquímica
1	8	MEN IIA		+	CMT	+
2	6	MEN IIA		+	HC	+
3	8	CMTF	+	-	TL	+
4	6	CMTF	+	-	N	+
5	4	MEN IIA		+	N	+
6	5	MEN IIA		+	HC	+

AF: Antecedentes familiares; TP: Test de pentagastrina;
 AP: Anatomía patológica; CMT: Carcinoma medular de tiroides;
 HC: Hiperplasia de células C; TL: Tiroiditis linfocitaria.

Durante los primeros tiempos del descubrimiento del proto-oncogén RET hubo vacilación en cuanto a la utilidad del análisis genético como determinante de la elección, pero fue en 1997 cuando hubo consenso acerca de la validez del análisis genético, debiendo realizarse tanto en los pacientes adultos como en los niños^(2, 15).

El único tratamiento eficaz es la tiroidectomía profiláctica, pero existen diferentes opiniones sobre la edad a la que debe practicarse^(1, 12).

PRESENTAMOS SEIS CASOS

Caso 1

Niña de 8 años con antecedentes familiares de padre con MEN IIA, con mutación C634Y intervenido de CMT. Antecedentes personales: portadora de mutación. Tiroidectomía profiláctica.

AP: carcinoma medular invasor respetando la cápsula, hiperplasia de células C (HCC) y ganglios linfáticos normales. Histoquímica: reacción positiva en las células tumorales para calcitonina y ausencia para reacción paratiroglobulina.

Caso 2

Niña de 6 años con antecedentes familiares de madre con MEN IIA, portadora de C634Y, intervenida de carcinoma medular y feocromocitoma. Antecedentes personales: portadora de C634Y. Tiroidectomía.

AP: hiperplasia de células C. Histoquímica: reacción positiva a la calcitonina en células aisladas y en nódulos de células C.

Casos 3 y 4

Hermanas de 8 y 6 años con antecedentes familiares de abuela fallecida por CMT, padre intervenido de CMT y madre con nódulo tiroideo, hipotiroidea en tratamiento. No presentan mutación genética.

Caso 3. Niña de 8 años sin antecedentes personales de interés con test de pentagastrina patológico, ABTO y ABTG ele-

vadas, calcitonina basal normal. Eco tiroidea normal. Tiroidectomía. AP: tiroiditis linfocitaria, compatible con tiroiditis autoinmune. Histoquímica: hiperplasia difusa de células C.

Caso 4. Niña de 6 años con antecedentes personales de síndrome de Down, test de pentagastrina patológico y eco normal. Tiroidectomía profiláctica. AP: tiroides sin alteraciones. Histoquímica: hiperplasia difusa de células C.

Caso 5

Niña de 4 años con antecedentes familiares de madre con MEN IIA, portadora de C634Y, tiroidectomía y feocromocitoma; abuela materna con CMT; tío abuelo con CMT. Antecedentes personales: diabetes mellitus; portadora de mutación. Tiroidectomía profiláctica. AP: tiroides sin alteraciones. Histoquímica: hiperplasia difusa de células C.

Caso 6

Niño de 5 años con antecedentes familiares de padre con tiroidectomía por carcinoma medular de tiroides (MEN IIA), portador de mutación. Antecedentes personales: portador de mutación. Tiroidectomía. AP: hiperplasia difusa de células C. Histoquímica: hiperplasia difusa de células C.

RESULTADOS

Presentamos 6 casos (Tabla I) de los cuatro de 8, 6, 5 y 4 años tenían antecedentes familiares MEN IIA y eran portadores del RET proto-oncogén con la mutación C634Y; las otras dos pacientes, hermanas de 8 y 6, años presentaban test de pentagastrina patológico. Se les practicó tiroidectomía profiláctica y el estudio anatomopatológico mostró carcinoma medular multicéntrico con hiperplasia de células C en una paciente e hiperplasia de células C en las otras cinco.

DISCUSIÓN

Desde el descubrimiento del RET proto-oncogén⁽¹⁾ se puede establecer genéticamente el riesgo que tiene un paciente de padecer CMT, bien asociado a MEN o de forma familiar aislada.

En la mayoría de los pacientes afectados de MEN IIA y CMTF (carcinoma medular de tiroides familiar) se presenta mutación en el codón 634, exon 10 u 11⁽⁹⁾. En cambio, en el MEN IIB la mutación está presente en el 95% de los casos en el codón 918, exon 16. Pueden existir otras mutaciones menos frecuentes⁽¹⁶⁾.

Estas diferentes mutaciones determinan la mayor o menor agresividad del CMT en estos síndromes. La mayor agresividad se ha asociado a los MEN IIB, por lo que se preconiza en estos casos la tiroidectomía profiláctica a menores de un año, ya que existen estudios en los que se ha detectado CMT en piezas extirpadas con estas edades^(1, 17, 18). Estos auto-

res también indican la tiroidectomía profiláctica a la edad de 2 años en MEN IIA.

El fin de la tiroidectomía profiláctica es la extirpación de la glándula antes que aparezca la enfermedad. En todos nuestros casos existía HCC, lo que algunos estudios consideran estadio inicial del tumor^(9, 14, 19, 20). Por esto, y dada la baja incidencia de complicaciones en nuestros pacientes, proponemos la precocidad del procedimiento como prevención de esta enfermedad.

Por el contrario, otros autores⁽⁹⁾, ante los posibles riesgos del tratamiento quirúrgico, no preconizan la pentagastrina y si éste se positiviza se realiza la tiroidectomía, que en cualquier caso no demoran más allá de los 12-13 años⁽¹⁴⁾.

En cuanto al diagnóstico, se realizó test de pentagastrina sólo en los casos en los que no se demostró la mutación, dada la alta especificidad y sensibilidad del estudio genético⁽⁹⁾.

Hacemos el seguimiento de nuestros pacientes con determinaciones de calcitonina y enolasa aún en los casos en los que no se ha detectado CM, ya que en todos se ha detectado HCC⁽²¹⁾.

En nuestras pacientes con CMTF, aunque no se ha demostrado la mutación, existen criterios para establecer el diagnóstico, como la historia familiar y niveles aumentados de calcitonina basal o tras estimulación⁽⁶⁾, y en sus tiroides la HCC por histoquímica se determinó de origen neoplásico⁽²⁰⁾. La tiroidectomía profiláctica tiene una buena aceptación por parte de profesionales y familiares dado que ofrece un tratamiento preventivo para una enfermedad potencialmente mortal⁽²²⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Ernest van Heur LW, Schaap C, Sie G, Haagen A, Gerver W, Freling G, Polos van Amstel H, Heineman E. Predictive DNA for multiple endocrine neoplasia 2: a therapeutic challenge of prophylactic thyroidectomy in very young children. *J Pediatric Surgery* 1999;**34**:568-571.
- Fainstein Day P. Uso combinado de calcio y pentagastrina en el diagnóstico y seguimiento del cáncer medular de tiroides. *Endocrinología y Nutrición* 2001;**48**(3):63-69.
- Bartolomé Albistegui MJ, Rodrigo Palacios J, Schüffemann Gutiérrez S, Merino Arribas JM, Ardela Díaz E, Camino Fernández AL. Carcinoma medular de tiroides familiar. *An Esp Pediatr* 2002;**57**:177-178.
- Sansoi G, Domenei H, Iorcansky S, Barontini M. Diagnóstico precoz de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 por la detección de portadores de mutaciones en el proto-oncogén RET. *Medicina* (Buenos Aires) 1988;**58**:179-184.
- Wells A, Chi D, Toshima K, Dehner L, Coffin C, Dowton B, Ivanovich J. Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2 A. *Annals of Surgery* 1994;**220**:237-250.
- Krueger J, Maitra A, Albores-Saavedra J. Inherited medullary microcarcinoma of the thyroid. A study of 11 cases. *Am J Pathol* 2000;**24**(6):853-858.
- Skinner A, De Benedetti M, Moley J, Norton J, Wells S. Medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia types 2 and 2 B. *J Pediatr Surg* 1996;**31**:177-182.
- Pigny P, Bauters C, Wemeau J, Lecomte M, Crepin M, Caron P, Giraud S, Calender A, Buisine M, Kerckaert J, Porchet N. A novel 9-base pair duplication in RET exon 8 in familial medullary thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology* 1999;**84**:1700-1704.
- Cornelis JM, Lips M, Rudy M, Landsvater M, Höppener P. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2 A. *N Engl J Med* 1994;**331**:828-835.
- Lips CJM, Landsvater R, Höppener J, Geerdink R, Blijham G, Jansen-Schillhorn J, Feldberg M, Van Gils A, Hoogenboom H, Berends M, Beemer F, Ploos van Gils H, Van Vroonhoven T, Vroom T. From medical history an biochemical test to presymptomatic treatment in a large MEN IIA family. *J Intern Med* 1995;**238**:347-356.
- Utiger R. *The New England Journal of Medicine*. Editorial. Sept 1994;29.
- Skinner MA, Wells A. *Seminars in Pediatric Surgery* 1997;**6**:134-140.
- Libroia A, Verga U, Vecchi G, Banfi F, Zurleni F, Quadro L, Scurini C, Fattoruso O, Colantuoni V. Seventeen-years-long follow-up of a family affected by type 2. A multiple endocrine neoplasia (MEN IIA). *J Endocrinol Invest* 1998;**21**:87-92.
- Rafecas A, Ribas Y, Villabona C, Viladrach M, Figueras J, Fabregat J, Torras J, Gómez J, Jaurieta E. Utilidad del estudio genético en el diagnóstico del carcinoma medular de tiroides. *Med Clin (Barc)* 1998;**111**:619-622.
- Telander R, Zimmerman D, Van Heerden J, Sizemore G. Results of early thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia type 2. *J Pediatr Surg* 1986;**21**:1190-1194.
- Chieffari E, Russo D, Giuffrida D, Zampa G, Meringolo D, Arturi F, Chiodini I, Bianchi D, Attard M, Trischitta V, Bruno R, Gianasio P, Pontecorvi A, Filetti S. Analysis of RET proto-oncogene abnormalities in patients with MEN IIA, MEN IIB, familial or sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1998;**21**:358-364.
- Hassett S, Costigan C, McDermott M, Fitzgerald R. Prophylactic thyroidectomy in the treatment of thyroid medullary carcinoma. Age for surgery? *Eur J Pediatr Surg* 2000;**10**:334-336.
- Heshmati HM, Gharib H, Van Heerden J, Sizemore G. Advances and controversies in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *The American Journal of Medicine* 1997;**103**:60-69.
- Iller M, King D, Ginn-Pease M, O'Dorisio T, Sotos J. Multiple endocrine neoplasia type 2A: a 25-year review. *J Pediatr Surg* 1999;**34**:92-97.
- Decker R, Toyama W, O'Neal L, Telander R, Wells S. Evaluation of children with multiple endocrine neoplasia type 2B following thyroidectomy. *J Pediatr Surg* 1990;**25**:939-943.
- Perry A, Molberg K, Albores-Saavedra J. Physiologic versus neoplastic C-cell hyperplasia of the thyroid. *Cancer* 1996;**177**:750-756.
- Dralle H, Scheumann G, Proye C, Bacourt F, Frilling A, Limbert F, Gheri G, Henry J, Berner M, Niederle B, Vasenss H. The value of lymph node dissection in hereditary medullary thyroid carcinoma: a retrospective, European, multicentre study. *Journal of Internal Medicine* 1995;**238**:357-361.