

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2: INTEGRACIÓN DE LA MEDICINA MOLECULAR EN LA ATENCIÓN AL PACIENTE.

Elizabeth Gazzotti, María Esperanza Velásquez, Néstor Villegas, Rocelyn Palma.

Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Niños José Manuel de los Ríos (HNJMR). Caracas, Dto. Capital, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2025;23(3): 154-163.

RESUMEN

Objetivo: Presentar el caso de una preescolar femenina de 3 años con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2) resaltando la importancia de los estudios genéticos moleculares en la prevención de desarrollo de tumores malignos, así como de la indicación oportuna de la tiroidectomía profiláctica.

Caso Clínico: Preescolar femenina de 3 años de edad remitida a consulta por antecedentes familiares de MEN2. Al momento de su evaluación se encontraba asintomática y los exámenes complementarios fueron normales. Se realizó estudio genético y se localizó la mutación familiar del protooncogén *RET*C634Y del exón 11 con sugerencia de tiroidectomía profiláctica, no siendo ésta aceptada por los familiares. A los 11 años se realiza tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar central encontrándose carcinoma medular de tiroides multifocal en la pieza quirúrgica. Actualmente se encuentra con niveles elevados de calcitonina y evidencia, en estudio tomográfico contrastado de cuello, de imagen sugestiva de tejido tiroideo remanente.

Conclusión: El estudio genético de *RET* ha conseguido el diagnóstico y tratamiento precoces orientándose sobre el momento y tipo de cirugía adecuados y permitiendo correlacionar fenotipo-genotipo, ejemplificando como una alteración genética se asocia a una patología que se puede prever y manejar, mejorando así el pronóstico de nuestros pacientes. Las pruebas genéticas tardías, la tiroidectomía después de la edad recomendada y la calcitonina basal elevada se asocian a una mayor tasa de carcinoma medular de tiroides.

Palabras clave: Neoplasia endocrina múltiple tipo 2; protooncogén *RET*; carcinoma medular de tiroides; tiroidectomía profiláctica.

MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 2: INTEGRATION OF MOLECULAR MEDICINE IN PATIENT CARE.

ABSTRACT

Objective: To present the case of a 3-year-old female preschooler with multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2), highlighting the importance of molecular genetic studies in the prevention of the development of malignant tumors as well as the timely indication of prophylactic thyroidectomy.

Clinical Case: Three-year-old female preschooler referred for consultation due to a family history of MEN2. At the time of her evaluation, she was asymptomatic and complementary tests were normal. A genetic study was performed and the familial mutation of the *RET* proto-oncogene C634Y of exon 11 was located with a suggestion of prophylactic thyroidectomy, which was not accepted by the family members. At 11 years of age, a total thyroidectomy was performed with central lymph node dissection, and multifocal medullary thyroid carcinoma was found in the surgical specimen. Currently, he has elevated calcitonin levels and evidence, in a contrast-enhanced tomographic study of the neck, of an image suggestive of remaining thyroid tissue.

Artículo recibido en: julio 2025. Aceptado para publicación en: septiembre 2025.

Dirigir correspondencia a: Elizabeth Gazzotti. Email: elizabeth.gazzotti@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4193-4200.

Conclusions: The genetic study of RET has achieved early diagnosis and treatment by guiding the appropriate time and type of surgery and allowing phenotype-genotype correlation, exemplifying how a genetic alteration is associated with a pathology that can be predicted and managed, thus improving the prognosis of our patients. Late genetic testing, thyroidectomy after the recommended age, and elevated baseline calcitonin are associated with a higher rate of medullary thyroid carcinoma.

Key words: Multiple endocrine neoplasia type 2; *RET* proto-oncogene; medullary thyroid carcinoma; prophylactic thyroidectomy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad entre niños y adolescentes en todo el mundo; cada año se diagnostica cáncer a aproximadamente 274.000 niños de entre 0 y 19 años. El impacto del cáncer infantil se traduce en años de vida perdidos, en mayores desigualdades y en dificultades económicas. Esto puede y debe cambiar¹.

Por lo general, en el cáncer infantil no existe la prevención primaria, ni detección mediante cribado, sin embargo, como resultado de extensas investigaciones clínicas en desórdenes genéticos, hay un importante incremento en el conocimiento de los aspectos hereditarios del cáncer. El hecho de poder establecer genéticamente el riesgo de desarrollar un determinado tumor ha dado lugar a una mejoría importante en el pronóstico de estos síndromes familiares, al realizar un diagnóstico y tratamiento más precoces².

Los tumores neuroendocrinos (TNE) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias con un precursor celular común derivado del neuroectodermo con una prevalencia estimada de 2-20 casos/100.000 habitantes³. Estos tumores se presentan de forma esporádica o en su mayoría agrupados en un contexto familiar, como en el caso de la neoplasia endocrina múltiple (MEN, por sus siglas en inglés), relacionados con mutaciones en la línea germinal en el protooncogén reordenado durante la transfección (*RET*), localizado en el cromosoma 10, región 10q11.2. Dicho gen se expresa en células neurales y neuroendocrinas, incluidas las células

C tiroideas, las de médula adrenal, ganglios simpáticos, parasimpáticos y de colon, células del tracto urogenital y paratiroides derivadas de los arcos branquiales^{3,4}.

El MEN se divide en diferentes tipos según las presentaciones clínicas y la mutación genética. Existen 3 tipos de síndromes MEN: El MEN tipo 1 (MEN 1), el MEN tipo 2 (MEN 2), y el miembro más reciente el MEN tipo 4 (MEN4)^{5,6}. Sin embargo, actualmente se prefiere una concepción más amplia, conocida como “síndromes de neoplasias múltiples” englobando algunas entidades predominantemente no endocrinológicas como el síndrome de tumor mandíbula-hiperparatiroidismo, la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, el síndrome de Von Hippel-Lindau, la neurofibromatosis tipo 1, la polipomatosis adenomatosa familiar, entre otros³.

El MEN 1 o síndrome de Wermer, afecta a las glándulas paratiroides, islotes pancreáticos endocrinos y adenohipófisis, siendo excepcional en la infancia. A diferencia del MEN 1, el MEN 2 suele debutar en la edad pediátrica con una prevalencia estimada, incluidos sus subtipos, de 1 en 30.000, distinguiéndose 3 formas clínicas con la característica común de asociarse a carcinoma medular tiroideo (CMT)^{3,4}.

El MEN 2A o síndrome de Sipple es el más común de los síndromes, representando el 95% de los casos de MEN2 y se caracteriza por la triada CMT (100%), feocromocitoma (50%) e hiperparatiroidismo primario (20%). El MEN 2B o Síndrome de Gorlin (5%) es el más agresivo; se caracteriza por la aparición de neuromas cutáneo mucosos y gastrointestinales múltiples

(90%), junto a rasgos fenotípicos marfanoides, CMT (>95%) y feocromocitoma (50%). Por último, el CMT familiar (CMTF), que constituye el 10% de los MEN 2, y cuya única manifestación es el CMT, que suele aparecer en edades más tardías, con una penetrancia menor⁵⁻⁷.

EL MEN4 es causado por mutaciones en el gen supresor tumoral putativo, un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina (CDNK1B). Similar al MEN1, los pacientes afectados presentan hiperparatiroidismo primario y adenoma hipofisario (el fenotipo más común), tumores neuroendocrinos pancreáticos en asociación con tumores gonadales, tumores suprarrenales, renales y tiroideos⁵⁻⁷.

En nuestro país es poco el registro disponible con respecto a los MEN, siendo reportado un caso en el año 2016 por García y cols., de una paciente femenina de 14 años con MEN 2B⁸. Posteriormente en el año 2021 Hernández y cols., presentaron el caso de una paciente femenina de 23 años con diagnóstico de Insulinoma cómo primera manifestación de MEN 1⁹.

Se destaca la importancia que los avances en los estudios moleculares realizados en los últimos años han supuesto para estas entidades, al poder realizar un diagnóstico y tratamiento precoz. Esto cobra especial relevancia en el caso de los pacientes con MEN por su asociación al CMT donde la tiroidectomía profiláctica en los portadores de la mutación ha cambiado la historia natural de la enfermedad, constituyendo el caso más representativo de prevención primaria de un cáncer genético¹⁰.

A continuación, se presenta el caso de una preescolar femenina de 3 años con antecedente familiar de MEN 2 a quien se realizó estudio genético y se localizó la mutación familiar del protooncogen *RET* C634Y del exón 11. Esta paciente constituye la primera en Venezuela con valoración genética realizada de nuestro conocimiento. Se describen y se discuten las características del estudio genético, así como también el enfoque clínico y terapéutico.

CASO CLÍNICO

Preescolar femenina de 3 años, natural y procedente del estado Guárico, derivada a nuestra consulta por antecedente familiar de padre con diagnóstico clínico de MEN 2. La paciente es producto de unión no consanguínea, 1era gestación de madre de 34 años sana, obtenida a término por cesárea segmentaria anterior, sin complicaciones perinatales.

Se encontraba asintomática y con pruebas complementarias negativas (Tabla I). A la exploración física presentó peso: 14 Kg (P10-25), Talla: 96,6 cm (P25) en buenas condiciones generales, armónica, sin evidencia de manifestaciones cutáneas o neuromas, tiroides de adecuado tamaño y consistencia, Tanner 1.

Se solicita determinación del protooncogen *RET* con hallazgos en el análisis de la secuencia de nucleótidos (exones 10, 11, 13, 14, 15 y 16) que nuestra paciente era positiva para una copia de una mutación asociada con MEN2 o cáncer familiar medular de tiroides (CFMT). La mutación detectada fue la p.C634Y, en la cual se encuentra sustituida la cisteína de la posición 634 de la proteína RET por tirosina. Es causada por un cambio G > A en el nucleótido c.1901 (c. 1901G > A) en el exón 11 del gen RET. Esta mutación se encuentra en uno de los puntos críticos de mutaciones asociadas con CFMT y MEN2A. El estudio fue realizado en The Quest Diagnostics Nichols Institute, California, Estados Unidos.

Como parte del plan de trabajo se indica realización de metanefrinas séricas y urinarias, calcitonina, ecografía y tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen y se refiere a servicio de cirugía para tiroidectomía profiláctica. Sin embargo, la madre decide no cumplir con la conducta quirúrgica indicada con abandono de la consulta manteniéndose en control durante 5 años con cirujano oncólogo tratante del padre, con solicitud de determinaciones periódicas de calcitonina no documentadas, referidas por madre “dentro de los límites normales”.

A los 11 años, por evidenciar bocio solicitan ecografía tiroidea, referida con evidencia de nódulo con “características de sospecha” según informe médico consignado por la madre. Por este motivo, indican la realización de tiroidectomía total más vaciamiento cervical central nivel VI con colocación de dren de Penrose, sin complicaciones aparentes. El hallazgo anatómopatológico reportó la presencia de Carcinoma medular multifocal en lóbulo derecho (LD) y lóbulo izquierdo (LI) con patrón de crecimiento sólido, trabecular y escasa formación tubular, con diferenciación oncocítica salpicada y degeneración quística, en tercio medio de cada lóbulo de 1,1 x 0,8 y 1,1 x 0,9 cm. Conteo mitótico: 1 x 2 mm. No se identifica necrosis tumoral, embolismo tumoral vascular sanguíneo, linfático ni infiltración perineural. No se observó infiltración a la cápsula. Patología asociada: Hiperplasia de células parafoliculares salpicadas en LI. Bordes de resección libres de neoplasia. Parénquima tímico con áreas de hemorragia reciente y 3 ganglios linfáticos con hiperplasia folicular reactiva inespecífica sin evidencia de metástasis (MT), concluyendo $T_2N_0M_0$.

Madre refiere control regular por oncología y endocrinología con determinaciones periódicas

de calcitonina refiriendo valores dentro del rango normal recibiendo tratamiento con levotiroxina a razón de 150 mcg/día. Adicional a ello, ecografía abdominal (2023) sin alteraciones; TAC de cuello sin contraste (2023) con presencia de adenopatías menores a 1 cm en zonas II a V de ambos hemicuellos, y en zonas IB y IA mayores de 1 cm. TAC de tórax sin contraste (2023) sin imágenes sugestivas de lesiones ni MT.

En 2024 indican rastreo con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) V-T99 (15 mCi) concluyendo negativo para enfermedad local, regional o a distancia. Posterior a dicho estudio solicitan calcitonina control no documentada con reporte de 38,1 pg/ml siendo referida nuevamente a nuestro centro para manejo multidisciplinario.

Paciente acude a los 13 años para reevaluación y seguimiento multidisciplinario por nuestro centro. Refiere 1 mes antes de la consulta la presencia de cansancio, astenia y fatiga muscular. Negaba parestesias, tetania y temblores, así como palpitaciones, diaforesis, cambios de peso o caída del cabello. Evacuaciones diarias referidas como normales, Bristol 2-3. Sueño nocturno normal. Menarquia en julio de 2024, ciclos referidos como regulares.

Tabla I. Evolución paraclínica.

| | Inicio de control (2015) 3 años | Reevaluación (2025) 13 años |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| Calcitonina | | 195 pg/ml (VR: 0-28) |
| CEA | | 2,25 ng/ml (VR: 0-5) |
| PTH | 56,5 pg/ml (VR: 15-65) | 47,8 pg/ml (VR: 9,1-94) |
| Calcio | 9,4 mg/dl (VR: 8,5-10,5) | 8,9 mg/dl (VR: 8,5-10,5) |
| Fósforo | 4,8 mg/dl (VR: 2,7-4,5) | 4,35 mg/dl (VR: 2,7-4,5) |
| Magnesio | | 1,8 mg/dl (VR: 1,3-2,5) |
| LDH | 152 U/L (VR: 90-250) | |
| TSH | 2,9 µUI/ml (VR: 0,4-5,5) | 3,25 µUI/ml (VR: 0,3-4,5) |
| T4 Libre | 1 ng/dl (VR: 0,9-2,6) | 1,4 ng/dl (VR: 0,9-1,68) |
| Cortisol am | 249,4 ng/ml (499-249,78) | |
| DHEA-S | 0,1 ng/ml (VR:0-0,5) | |
| Metanefrinas séricas | | 5,5 mg/dl (VR: 1,3-7) |

CEA: Antígeno carcino embrionario, PTH: Hormona paratiroidea, LDH: Lactato deshidrogenasa, TSH: Hormona estimulante de la tiroides, T4 Libre: Tiroxina, DHEA-S: Sulfato de deshidroepiandrosterona.

Padre fallecido hace 1 año asociado a complicaciones inherentes a patología de base por Mt pulmonares. Madre refiere hija de 3 años de edad producto de la misma unión familiar quien se encuentra actualmente asintomática. Se le indicó realizar a la brevedad determinación del Ret-Proto Oncogen, calcitonina, Ag carcinoembrionaria, las cuales a la fecha no ha consignado. Ver árbol genealógico (Fig 1).

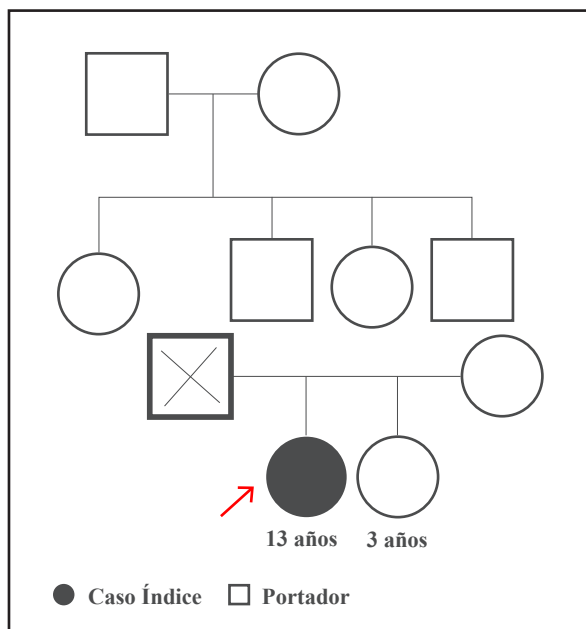


Fig. 1. Árbol genealógico.

En la evaluación clínica presenta TA 120/80 mmHg (P90-95), FC= 75 lpm, FR= 14 rpm. Talla: 154,5 cm (P25-50), Peso: 46,1 kg (P25-50), Brazada 159 cm. Brazada/Talla: 1, SS/SI: 0,9. Armónica, piel morena sin evidencia de neuromas o lesiones cutáneas, celda tiroidea vacía sin adenopatías palpables, Tanner V.

Se solicitó la determinación de Calcitonina, Antígeno carcino embrionario (CEA), Parathormona (PTH), calcio, fósforo, magnesio, metanefrinas séricas y ecografía tiroidea y se disminuyó la dosis de levotiroxina a 100 mcg/día por el hallazgo de valores de TSH en 0,2 mUI/ml.

La ecografía tiroidea reporta la ausencia de glándula tiroides y de adenopatías cervicales.

(Figuras 2 y 3). Trae pruebas tiroideas, PTH, calcio, fósforo, magnesio y metanefrinas séricas con resultados dentro del rango, sin embargo, llama la atención valores de calcitonina en 195 pg/ml. (Tabla I).

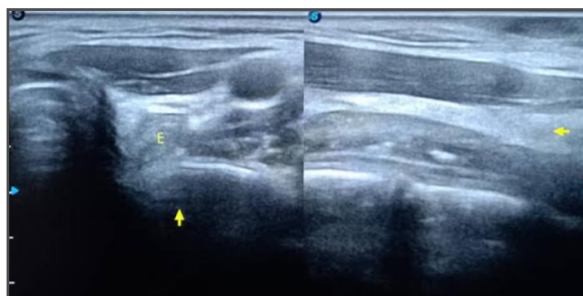


Fig. 2. Celda tiroidea izquierda.

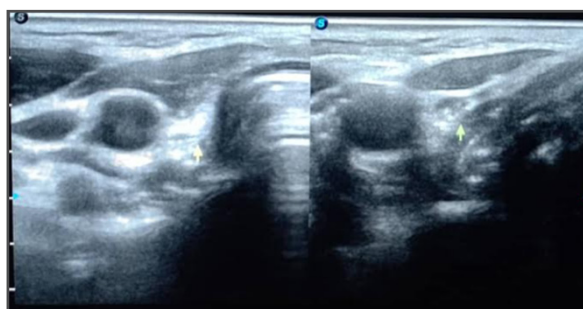


Fig. 3. Cervicolateral de celda tiroidea.

Ante valores elevados de calcitonina se solicitó nueva ecografía tiroidea con reporte de ausencia de glándula tiroides, así como adenopatías. A pesar de ecografías tiroideas sin hallazgos patológicos pero paciente con valores elevados de calcitonina se indica TAC con contraste de cabeza, cuello, tórax, abdomen y pelvis con evidencia en corte axial de cuello de imagen paratraqueal bilateral con realce post contraste sugestivo de tejido tiroideo remanente. (Figuras 4 y 5). Resto del estudio sin alteraciones.

En vista de hallazgos tomográficos se discute caso con medicina nuclear y oncología médica sugiriendo nuevo rastreo con Tecnecio-99 que permitirá esclarecer la presencia de enfermedad local, regional o a distancia para la toma de decisiones terapéuticas oportunas.

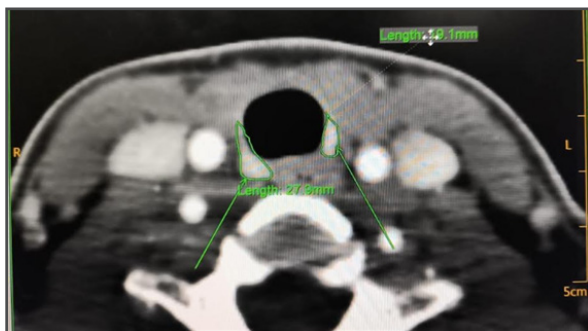


Fig. 4. TAC con contraste de cuello. Corte Axial con evidencia de imagen para traqueal bilateral. Imagen derecha: 27,3 mm, Imagen izquierda: 19,1 mm.

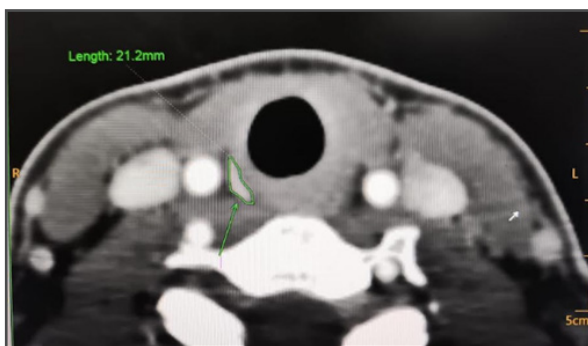


Fig. 5. TAC con contraste de cuello. Corte Axial con evidencia de imagen para traqueal derecha con realce post contraste homogéneo con medidas de 21,2 mm.

DISCUSIÓN

El desarrollo de la genética molecular ha supuesto un gran avance para numerosas enfermedades hereditarias. Esto cobra especial relevancia en el caso del MEN tipo 2 por su asociación al CMT, cuyo tratamiento precoz constituye el paradigma de la prevención primaria del cáncer hereditario en seres humanos³.

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 2A¹¹. En nuestro caso

el padre de la paciente tenía antecedente de MEN 2B sin embargo la misma fue referida a nuestra consulta a los 3 años en donde se solicitó de forma inmediata análisis genético para determinación de la presencia de la mutación del protooncogén *RET*.

La mutación detectada fue p.C634Y en el exón 11 del gen *RET*. Esta mutación se encuentra en uno de los puntos críticos de mutaciones asociadas con CFMT y MEN2A. Las mutaciones puntuales activadoras de la línea germinal del protooncogén *RET* están presentes en el 98% de los MEN 2A, 95% de los MEN 2 y en el 88% de los carcinomas medulares familiares¹², coincidiendo esto con el evidenciado en el estudio molecular de nuestra paciente.

Estos hallazgos coinciden con los reportados ampliamente en la bibliografía tales como los estudios de Belli y col, donde se estudiaron 57 pacientes pertenecientes a 7 familias con el objeto de detectar la mutación familiar e identificar a los portadores asintomáticos. De los 57 pacientes, 32 se encontraban asintomáticos y 5 de estos eran pacientes pediátricos con un rango de edad de 5 a 15 años. En todas las familias evaluadas, resultaron 2 con MEN 2A y 5 con CMTF, identificándose la mutación del protooncogén *RET* en el exón 11, en la región que codifica para el dominio extracelular. La mutación en el residuo cisteína del codón 634 fue el hallazgo más frecuente comprendiendo a 6 de las 7 familias estudiadas¹².

Otros estudios como la extensa revisión de Eng y col en la cual la mayoría de los casos presentaron la mutación en el codón 634 (85% de los MEN 2A y el 30% de los CMTF) coinciden con la paciente presentada¹³. Las mutaciones tipo transiciones (cambio de bases entre sí): G>A son características de MEN 2A y CMTF coincidiendo con el cambio de nucleótido en el estudio genético de nuestro caso.

Las mutaciones en el codón 634 (exón 11) son las que se encuentran con mayor frecuencia en las familias típicas de MEN 2A (87%)¹⁴ pudiendo

sugerir que nuestra paciente corresponde a dicho grupo sin embargo actualmente únicamente ha manifestado el CMT de las 3 endocrinopatías clásicas (CMT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario).

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, su apariencia microscópica es idéntica en los casos hereditarios y 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 células C que pueden estar presentes por todo el tejido tiroideo¹¹, coincidiendo esto con el hallazgo anatomopatológico de nuestra paciente en donde describen un carcinoma medular multifocal en LD y LI así como hiperplasia de células foliculares salpicadas en LI.

La sensibilidad a la activación de *RET* es distinta en cada tejido, existiendo una fuerte correlación genotipo-fenotipo la cual, si bien es útil para el CMT, no predice con precisión el desarrollo de hiperparatiroidismo o feocromocitoma ni la edad de aparición de los mismos¹⁵. Aunque nuestra paciente no cumple los restantes criterios clínicos, es previsible que con los años acabe desarrollando dichas manifestaciones clínicas las cuales se tienden a presentar entre la segunda y tercera década de la vida, siendo indispensable un seguimiento clínico y paraclínico estrecho.

El feocromocitoma es más frecuente en aquellos pacientes con mutación 634⁶. Generalmente se presentan en la tercera o cuarta década de la vida, aunque en grupos de alto riesgo se han descrito casos entre 8 y 10 años¹⁶. Característicamente son bilaterales, no malignizan y no se encuentran en localizaciones extra adrenales. Este tipo de tumores son la primera manifestación de MEN en el 25% de los casos, es concomitante con el CMT en el 35% y posterior a este en el 40%⁶. La

paciente actualmente se encuentra clínicamente asintomática con paraclínicos controles negativos.

El hiperparatiroidismo primario (HPP) se presenta en el 20-30% de los casos del síndrome MEN2A típico. Se diagnostica con mayor frecuencia en asociación con la mutación del exón 11, codón 634 del gen *RET*. Las manifestaciones clínicas del HPP en MEN 2 suelen ser leves y la edad pico de diagnóstico es después de la tercera década con una edad media de 33,7 años^{16,17}. Nuestra paciente actualmente no ha presentado manifestaciones clínicas o paraclínicas sugestivas de HPP.

En las últimas guías internacionales para el manejo y seguimiento de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) se recogen 4 grupos en base a la correlación fenotipo-genotipo seguimiento y momento idóneo para tiroidectomía profiláctica. 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)^{18,19}.

Para el nivel C, en el cual se clasifica a nuestra paciente, es considerado de alto riesgo y se debe comenzar el cribado del CMT con un examen físico anual, ecografía de cuello y calcitonina sérica a partir de los 3 años. Los niveles elevados de calcitonina deben motivar la cirugía. Sin niveles elevados de calcitonina, los pacientes deben someterse a tiroidectomía antes de los 5 años. Se recomienda la disección central del cuello en caso de presencia de ganglios linfáticos sospechosos. Las pruebas genéticas tardías, la tiroidectomía después de la edad recomendada y la calcitonina basal elevada se asocian a una mayor tasa de CMT¹⁶.

El objetivo de prevenir o curar el CMT antes de que se extienda, se contrapone a la necesidad de una terapia de sustitución de la hormona tiroidea de por vida para fomentar el crecimiento y desarrollo normales, así como el mayor riesgo de complicaciones en niños pequeños y lactantes,

en particular, el hipoparatiroidismo, influyendo esto en las decisiones paternas. En el caso presentado, la tiroidectomía no se hizo de forma profiláctica ya que dicho procedimiento quirúrgico no fue aceptado por los padres, los cuales mantuvieron a la paciente en observación decidiéndose planificar tiroidectomía total con vaciamiento de compartimiento central a los 11 años, 6 años por encima de los tiempos sugeridos en la bibliografía, y con la paciente ya con manifestaciones clínicas y hallazgos ecográficos patológicos.

Una gran serie de casos de Alemania de 167 niños y adolescentes menores de 18 años con mutaciones de la línea germinal *RET* que se sometieron a tiroidectomía profiláctica a una edad media de 6,8 años entre 1994 y 2017, encontró excelentes resultados. De los 149 pacientes con información de seguimiento (mediana de 72 meses), la tasa de curación bioquímica, definida como la normalización postoperatoria de los niveles elevados de calcitonina, fue del 99,1%¹⁶.

En los extensos estudios realizados en MEN 2B por Castinetti y col, una cohorte multicéntrica de 345 pacientes de los cuales 338 (98%) tuvieron tiroidectomía. Si bien no hubo una diferencia significativa con respecto a la supervivencia en relación a la tiroidectomía temprana o tardía si hubo una diferencia significativa en el estado de remisión entre los pacientes que se sometieron a tiroidectomía antes y después de 1 año de edad ($p < 0,0001$). En aquellos sometidos antes del año de vida la remisión a largo plazo (es decir, nivel de calcitonina indetectable) fue en 15 pacientes (83%) de los 20 pacientes, en los otros 318 pacientes sometidos a tiroidectomía después de 1 año de edad, se obtuvo remisión bioquímica y estructural solo en 47 pacientes (15%)²⁰. Si bien es conocido que el MEN 2B es la forma más grave y agresiva de la neoplasia de los MEN 2 con indicaciones más tempranas de la tiroidectomía profiláctica en comparación con el MEN 2A, dicho estudio es extrapolable a nuestro caso ya que pone en evidencia que la conducta quirúrgica

precoz se asocia con una alta probabilidad de curación.

Tras la cirugía se deben hacer mediciones anuales de calcitonina basal. Las células C de la tiroides producen múltiples productos, entre ellos la hormona polipeptídica calcitonina y la glicoproteína antígeno carcinoembrionario (CEA). Tanto la calcitonina como el CEA tienen concentraciones séricas directamente relacionadas con la masa de células C, lo que los convierte en valiosos marcadores tumorales en pacientes con CMT¹⁶.

Las directrices revisadas de la ATA de 2015 recomiendan medir simultáneamente la calcitonina y el ACE, ya que la elevación simultánea de ambos marcadores indica progresión de la enfermedad. Los pacientes con calcitonina elevada > 150 pg/mL deben someterse a pruebas de imagen que incluyan la evaluación de la sospecha de metástasis a distancia, como ecografía del cuello, TC torácica, RM o TC hepática con contraste, gammagrafía ósea y RM de la pelvis y el esqueleto axial¹⁹. Ante nuestro hallazgo de valores de calcitonina en 195 pg/mL se realizaron ecografías de cuello por dos especialistas distintos para evitar sesgos, coincidiendo ambos estudios sin evidencia de glándula tiroidea o adenopatías. Posterior a esto se realiza TAC de cabeza, cuello, tórax, abdomen y pelvis con contraste, con hallazgo de imagen en cuello paratraqueal bilateral que realiza posterior a la administración de contraste que no descarta la posibilidad de restos de tejido tiroideo.

En los pacientes con CMT post cirugía según la ATA¹⁹ no está indicada la terapia de supresión tiroidea. A nuestra paciente le fueron indicadas dosis elevadas de levotiroxina con la finalidad de suprimir los valores de TSH hasta nuestra valoración, en donde, en vista del diagnóstico se disminuyeron las mismas con controles posteriores dentro del rango. Se sugiere el screening para descartar de feocromocitoma con determinación de metanefrinas y normetanefrinas libres en plasma o metanefrinas y normetanefrinas uri-

narias de 24 horas a partir de los 11 años en la categoría de alto riesgo. El seguimiento analítico para hiperparatiroidismo en pacientes con MEN 2A y CMFT se realiza en conjunto con el screening de feocromocitoma¹⁶. En nuestra paciente dicho screening se inició a los 13 años cuando reinicia control por nuestra consulta ya que los mismos no habían sido solicitados previamente.

Tradicionalmente se realizaba una monitorización de los niveles de calcitonina y el test de pentagastrina, asociando unos niveles elevados de aquella con hiperplasia de células C, indicando entonces la intervención. Actualmente se ha abandonado esta práctica debido al desarrollo de pruebas genéticas, así como la evidencia de la elevación de los niveles de calcitonina en pacientes que ya presentaban CMT metastásico³. Sin embargo, ante la imposibilidad actual de realizar el protooncogén *RET* a la hermana de la paciente, se solicitaron niveles de calcitonina y CAE como manejo preventivo hasta poder ser canalizado.

CONCLUSIÓN

Las familias con antecedentes de síndromes de neoplasias endocrinas múltiples se han beneficiado enormemente de los avances en genética molecular de los últimos años, pudiendo realizarse un diagnóstico precoz de los casos índice. El momento de la tiroidectomía se basa en la mutación *RET* específica, así como en los niveles de calcitonina sérica basal o estimulada, los hallazgos ecográficos y la edad más temprana del diagnóstico de CMT en la familia. Un retraso en la misma se asocia con una mayor tasa de CMT y sus posibles MT, tal como es evidenciado en la paciente reportada. Tras la tiroidectomía, los pacientes deben someterse a vigilancia de por vida para detectar posibles recidivas, así como trastornos asociados, en función de su mutación. Ante niveles elevados de calcitonina se deben realizar estudios de imagen de extensión para identificación de una posible metástasis. La experiencia con esta paciente subraya la importancia de realizar una tiroidectomía pro-

filáctica antes de los 5 años de edad, lo que requiere una derivación a la consulta de endocrinología temprana así como el manejo multidisciplinario de esta patología.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Cáncer en la niñez y la adolescencia. Consultado: en Enero 2025. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer-ninez-adolescencia>.
2. Ochoa-Carrillo FJ, Millán SV. Importancia del asesoramiento genético en familias con alta susceptibilidad a cáncer que serán sometidas a pruebas moleculares. Medigraphic.com 2006. Consultado: Enero 2025. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2006/cc062m.pdf>.
3. Gálves Aguilar I, Espino Aguilar R, Vargas de los Monteros MT, Trigo Sánchez I. Aportaciones de los estudios moleculares en el manejo de las neoplasias endocrinas múltiples en el niño. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2014;5:48-53. doi: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2013.Oct.158.
4. Porcel Chacón R, Tapia Ceballos L, Ranchal Pérez P. Neoplasias endocrinas múltiples: 2 casos de diagnóstico familiar y espontáneo. Ann Pediatr (Barcelona, Spain) 2014;81:195-196. DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.10.050
5. Ahmed FW, Majeed MS, Kirresh O. Multiple endocrine neoplasias type 4. StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Consultado Febrero 2025. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568728/>
6. Sánchez Sobrino P, Páramo Fernández C, Gil Gil P, Mantiñán Gil B, Pérez Pedrosa A, Palmeiro Carballeira R, García-Mayor RV. Fenotipo de la mutación C634Y del protooncogén *RET* en el MEN2A: a propósito de una familia. Endocrinol Nutr 2011;58:229-235. DOI: 10.1016/j.endonu.2011.03.003
7. Cote GJ, Gagel RF. Lessons learned from the management of a rare genetic cancer. N Engl J Med 2003;349:1566-1568.
8. García F, Fung L, Torres L, Hernández E. Neoplasia endocrina múltiple tipo 2b: un caso excepcional. Rev Venez Endocrinol Metab 2016;14:162.
9. Hernández E, Corzo G, González M, García F, De Jesus Henriques L, De Oliveira-Gomes D, Rosales-Pereira KA, Iglesias-Fortes R, Dávila A, Erik L. Tumores neuroendocrinos múltiples tipo Insulinoma como primera manifestación de múltiple tipo 1. Med Interna (Caracas) 2021;37:22-25. Consultado: Febrero 2025. Disponible en: https://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_svmi/article/view/22644.
10. Sánchez Sobrino P, Páramo Fernández C, Gil Gil P, Mantiñán Gil B, Pérez Pedrosa A, Palmeiro Carballeira R, García-Mayor RV. Fenotipo de la mutación C634Y del protooncogén *RET* en el MEN2A: a propósito de una

- familia. *Endocrinol Nutr* 2011;58:229-235. Doi: 10.1016/j.endonu.2011.03.003
11. Roldán Pérez S, Cabello Laureano R, Fernández-Pineda I, Aspiazu Salinas D, Martínez Criado Y, De Agustín Asensio JC. Hallazgos histológicos y seguimiento clínico de pacientes con MEN 2 tras tiroidectomía profiláctica. *Cir Pediatr* 2012;25:159-162.
 12. Belli S, Storani ME, Dourisboure RJ, Podesta EJ, Solano AR. Estudio del protooncogen Ret en neoplasia endocrina multiple 2A y en carcinoma medular en tiroides familiar: Hallazgos clínico-patológicos en portadores asintomáticos. *Medicina (Buenos Aires)* 2023; 63:41-45.
 13. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, van Amstel HK, Lips CJ, Nishisho I, Takai SI, et al. The relationship between specific ret proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET consortium analysis. *JAMA* 1996;276:1575-1579.
 14. Romei C, Pardi E, Cetani F, Elisei R. Genetic and clinical features of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *J Oncol* 2012;2012:705036. doi: 10.1155/2012/705036.
 15. Martínez-Castillo MA, Medrano-Ortiz de Zárate ME, Valenzuela-Pérez A, Ruiz-Romero JA, Quijano-Castro FO, Salcedo M. Diagnóstico mutacional del gen RET y la medicina de precisión en México. *Gaceta Med Mex* 2022;158:160-166. Doi: 10.24875/gmm.22000052.
 16. Graves CE, Gosnell JE. Carcinoma medular de tiroides en niños. *Semin Pediatr Surg* 2020:150921. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2020.150921.
 17. Alevizaki M, Saltiki K. Primary hyperparathyroidism in MEN2 Syndromes. *Recent results cancer res.* 2015;204:179-186. doi: 10.1007/978-3-319-22542-5_8.
 18. Gimm O. Multiple endocrine neoplasia type 2: clinical aspects. *Front Horm Res* 2001;28:103-130. doi: 10.1159/000061050. PMID: 11443849.
 19. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2015;25:567-610. doi:10.1089/thy.2014.0335.
 20. Castinetti F, Waguespack SG, Machens A, Uchino S, Hasse-Lazar K, Sanso G, Else T, Dvorakova S, Ping Qi X, Elisei R, et al. Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:213-220. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30336-X.