



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



## CASO CLÍNICO

# Neoplasia endocrina múltiple IIa (síndrome de Sipple) de diagnóstico incidental con feocromocitoma bilateral y carcinoma medular de tiroides

Vera Eunice Robles-Pérez<sup>1,\*</sup>, Jeannette Liliana Córdova-López<sup>2</sup>, Carlos Alejandro Hernández-González<sup>3</sup>, Jorge Alberto Medina-Medina<sup>4</sup>, Víctor Hugo Ramos-Cano<sup>5</sup> y Eurídice Robles-Pérez<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cirugía Oncológica, Hospital Regional 1.o de Octubre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE); <sup>2</sup>Departamento de Cardiología Pediátrica, Hospital Pediátrico de Azcapotzalco, SS; <sup>3</sup>Departamento de Patología; <sup>4</sup>Departamento de Cirugía General, Hospital Regional 1.o de Octubre, ISSSTE; <sup>5</sup>Departamento de Cirugía Cardiovascular; <sup>6</sup>Departamento de Cirugía Torácica, Hospital Juárez de México, SS; Ciudad de México, México

Recibido el 17 de enero de 2017; aceptado el 25 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 14 de julio de 2017

### PALABRAS CLAVE

Neoplasia endocrina múltiple IIa;  
Carcinoma medular de tiroides;  
Feocromocitoma;  
Protooncogén *RET*

**Resumen** La neoplasia endocrina múltiple IIA, conocida también como síndrome de Sipple, es una entidad rara, de difícil sospecha diagnóstica y potencialmente mortal, ocasionada por mutaciones en el protooncogén *RET*. La importancia de su diagnóstico y de la determinación de esta mutación en el paciente y en sus familiares consanguíneos radica en evitar la aparición de cáncer medular de tiroides mediante la extirpación profiláctica de esta glándula y el seguimiento ante la aparición de feocromocitoma o adenoma paratiroideo. Presentamos el caso de una paciente asintomática con la mutación TGC634AGC-Cys634Arg diagnosticada de carcinoma medular de tiroides, con feocromocitoma bilateral e historia familiar de decesos por tumores de tiroides y suprarrenales; se trató con fines curativos y el diagnóstico se sospechó mediante estudios de tamizaje. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [roblesvera@yahoo.com](mailto:roblesvera@yahoo.com) (V.E. Robles-Pérez)

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sipple, epónimo con el que se designa la neoplasia endocrina múltiple tipo IIa (OMIM #171400)<sup>1</sup>, es una enfermedad rara pero potencialmente mortal que afecta a una de cada 40,000 personas. Es un padecimiento autosómico dominante cuyo espectro clínico incluye la presencia de feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides, y adenomas paratiroides<sup>2</sup>.

La descripción de esta enfermedad data de 1961, año en el que el Dr. John H. Sipple presentó una serie de 537 casos de feocromocitoma, cinco de los cuales se encontraban fuertemente asociados con carcinoma de la glándula tiroidea<sup>3</sup>. Posteriormente, Schimke, en 1965<sup>4</sup>, demostró la asociación del feocromocitoma con el carcinoma medular de tiroides. Finalmente, esta dupla y la presencia de adenomas paratiroides han distinguido esta entidad.

El diagnóstico clínico es de sospecha baja y ocurre en su mayoría durante protocolos de estudio de pacientes que pueden presentar: hipertensión arterial secundaria a un feocromocitoma; hipercalcemia, en el estudio causal de una litiasis pieloureteral, o bien, durante el cribado de un nódulo tiroideo que da como resultado un cáncer medular e historia familiar de neoplasias de este tipo. Sin embargo, muchas veces el síndrome pasa desapercibido y el paciente fallece sin diagnóstico, lo que ocasiona riesgos a la integridad familiar, ya que la transmisión de la enfermedad se presenta hasta en el 50% de la descendencia. Si, por otra parte, tomamos en cuenta que el diagnóstico de este síndrome obliga a considerar la extirpación profiláctica de la glándula tiroidea a edades tan tempranas como los cinco años, debido a que estos pacientes desarrollarán, hasta en el 95% de los casos, cáncer medular de tiroides, podemos considerar el síndrome de Sipple como una entidad de gran importancia.

El protooncogén *RET* se ha asociado desde 1998 al carcinoma medular de tiroides mediante los estudios realizados por Shirahama, et al.<sup>5</sup>. En el año 2000 Huang, et al.<sup>6</sup> y Koch, et al.<sup>7</sup> descubrieron los mecanismos moleculares probablemente involucrados en el desarrollo de tumores por mutaciones en este protooncogén. Actualmente se acepta que la causal del síndrome de Sipple es una mutación en el protooncogén *RET*, que cifra para un receptor de la cinasa de tirosina localizado en el cromosoma 10q11.21. Se han documentado 52 variantes alélicas<sup>8</sup>, 17 de las cuales corresponden con el desarrollo del síndrome de Sipple. El 73-85% se encuentran en el codón 634 del exón 11 (C634R y C634Y) y el 10-20%, en los codones 609, 611, 618 y 620 del exón 10.

El diagnóstico molecular de este síndrome se puede realizar mediante la demostración de mutaciones en el gen *RET*; esto constituye el estándar de oro, pero el diagnóstico también puede integrarse con la demostración de dos neoplasias en un mismo individuo o bien en un pariente de primera línea. El estudio genético, cuando no es posible hacerlo; no debe retrasar el diagnóstico y tratamiento<sup>9,10</sup>.

Wells, et al.<sup>11</sup> demostraron que la tiroidectomía total en pacientes asintomáticos con mutaciones en el protooncogén *RET* puede prevenir o curar el carcinoma medular de tiroides, neoplasia de presentación multifocal y bilateral que se extiende tempranamente a los ganglios linfáticos. Actualmente existen protocolos que justifican esta cirugía en cierto tipo de mutaciones en *RET*<sup>12-14</sup>.

Este síndrome regularmente se acompaña de feocromocitoma y adenoma paratiroides. Otras características que se pueden incluir son la enfermedad de Hirschsprung y el síndrome de Cushing<sup>15</sup>.

Presentamos el caso de una paciente con el diagnóstico de síndrome de Sipple (neoplasia endocrina múltiple IIA) asintomática con carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma bilateral, con historia familiar de decesos por tumores de tiroides y suprarrenales, que se trató con fines curativos.

## CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente del sexo femenino de 50 años de edad con antecedentes familiares de tumores tiroideos (bisabuela, abuelo, tía y madre, todos por línea materna) (Figs. 1-6 y Tabla 1). Presentó una elevación de la deshidrogenasa láctica y de la aspartato y la alanina aminotransferasas en un estudio de rutina anual, motivo por el cual se tomó una sonografía hepática, que detectó lesiones en los espacios hepato y esplenorrenales. Se tomó una tomografía trifásica de hígado, en donde se observaron tumores dependientes de las dos glándulas suprarrenales. Se tomaron los niveles plasmáticos de metanefrinas, que resultaron elevados. Finalmente, se realizó un estudio para la captación de metayodobenzil guanidina I<sup>131</sup>; generó evidencia suficiente para considerar el diagnóstico de feocromocitomas bilaterales, y la cirugía estaba indicada.

En el preoperatorio se realizó un bloqueo de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos y después un  $\beta$ -bloqueo para la extirpación quirúrgica por vía laparoscópica, que se realizó sin accidentes ni incidentes; se encontraron tumoraciones suprarrenales derecha e izquierda, de 3 y 5 cm de diámetro mayor, respectivamente. El resultado del estudio histopatológico fue de feocromocitoma bilateral.

Si bien la tomografía, el gammagrama óseo y el estudio para la captación de metayodobenzil guanidina I<sup>131</sup> permitieron descartar la presencia de tejido productor de catecolaminas distinto al evidenciado en las suprarrenales, en conjunto con los niveles elevados de calcio y calcitonina séricos, permitieron detectar una lesión en el lóbulo derecho de la glándula tiroidea; las pruebas de función tiroidea resultaron normales.

Se decidió protocolizar con una tomografía del cuello, y se encontraron nódulos tiroideos bilaterales y adenomegalias en el hemicuello derecho, por lo que se tomó una biopsia de tiroides por aspiración con aguja fina y guiada por ultrasonido, que resultó altamente sospechosa de malignidad.

Con estos hallazgos se realizó una tiroidectomía total, una disección radical del cuello tipo III del lado derecho y del compartimiento central; la cirugía abarcó la escisión de dos glándulas paratiroides. El resultado histopatológico mostró un carcinoma bilateral medular de tiroides metastásico a los linfonodos del lado derecho y dos paratiroides sin alteraciones. Con estos hallazgos se realizó el diagnóstico de síndrome de Sipple y se mandó a consejo genético con la finalidad de protocolizar a la familia para determinar la realización de tiroidectomía profiláctica.

Los estudios de secuenciación para el gen *RET* mostraron una mutación timina-adenina en la posición 634 (TGC634AGC → Cys634Arg) heterocigótica.

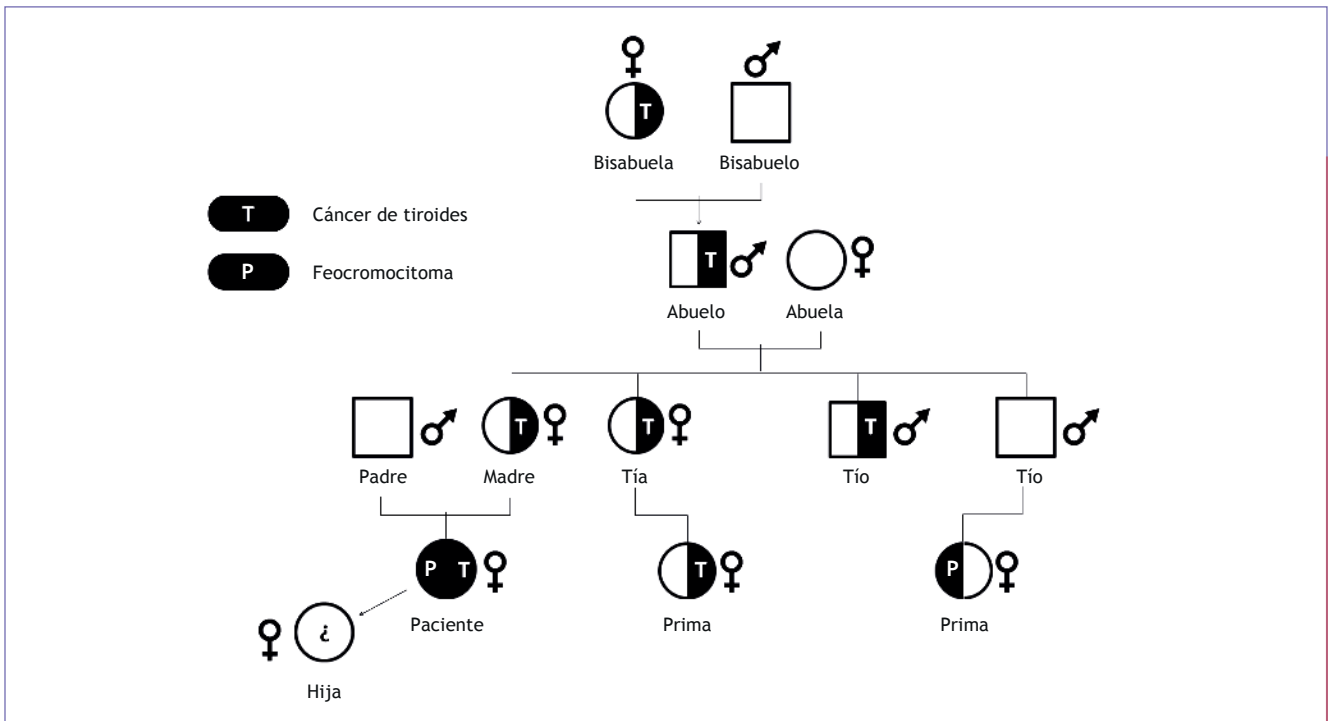


Figura 1. Árbol genealógico que muestra la recurrencia de feocromocitoma y cáncer medular de tiroides.

Actualmente la paciente se encuentra asintomática con tratamiento tiroideo sustitutivo, esteroideo complementario y manejo por enfermedad tiroidea. Los niveles de calcitonina actualmente son de 137 pg/ml, y se realizará el estudio genético de secuenciación en sus familiares consanguíneos.

**DISCUSIÓN**

El síndrome de Sipple, o neoplasia endocrina múltiple tipo Ila, es un padecimiento raro, que frecuentemente produce en un inicio datos clínicos que en su mayoría pueden agruparse en cuatro tipos de presentación.

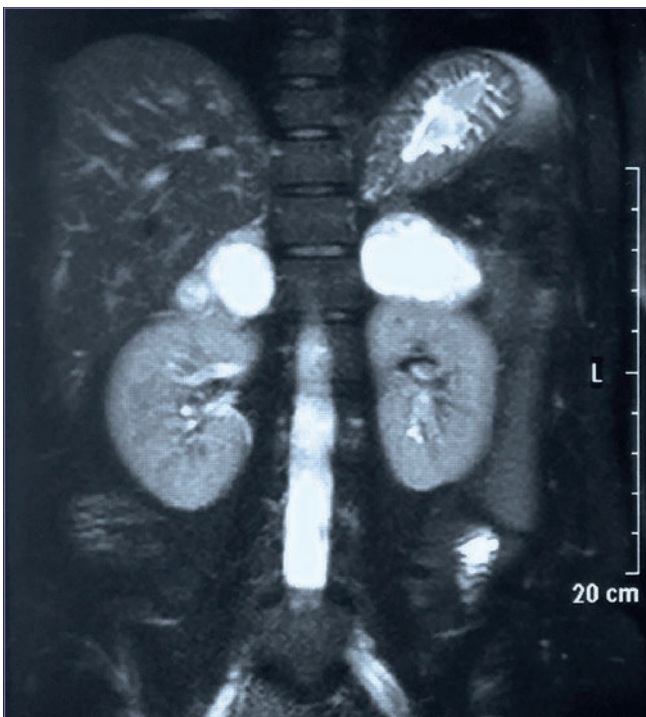


Figura 2. Resonancia magnética que evidencia la presencia de tumoraciones bilaterales suprarenales.

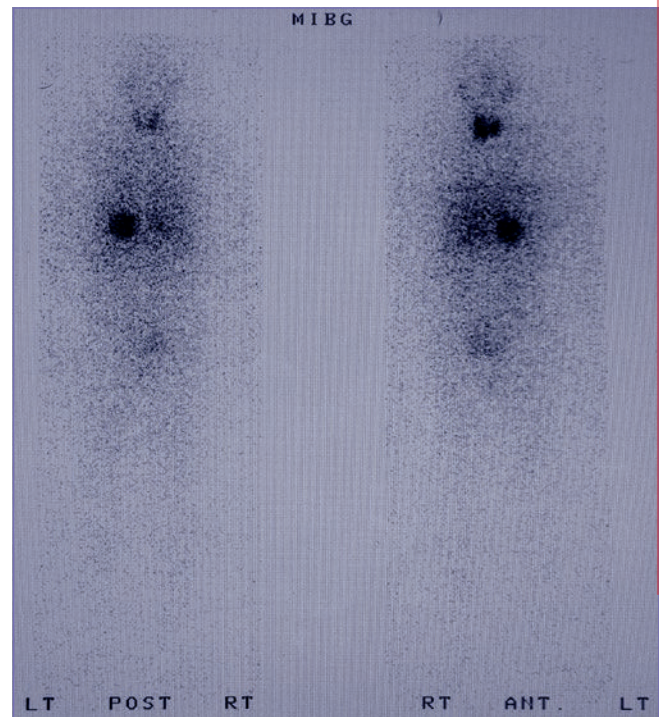
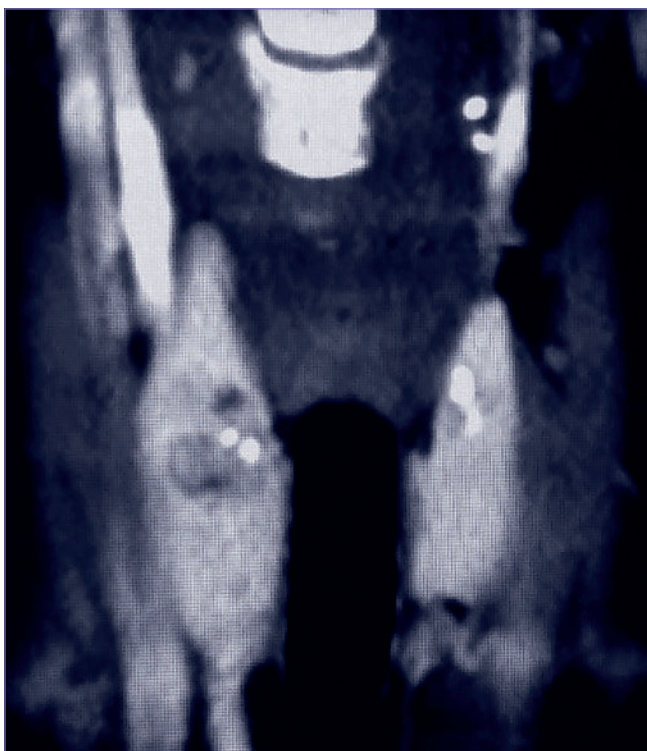


Figura 3. Gammagrafía con metayodobenzil guanidina I<sup>131</sup> que muestra captación en la región suprarenal bilateral y la tiroides.

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer México 2017





**Figura 4.** Tomografía del cuello que muestra un nódulo heterogéneo vascularizado en el lóbulo tiroideo derecho, así como calcificaciones bilaterales.

El primer tipo corresponde a aquellos síntomas derivados del aumento de la cantidad de catecolaminas circulando en sangre debido a tumores funcionantes derivados de la proliferación de las células cromafines. Los pacientes debutan con cefalea, sudoración, taquicardia, nerviosismo e irritabilidad, pérdida de peso y en ocasiones dolor abdominal o torácico. Muchos de ellos son diagnosticados con hipertensión

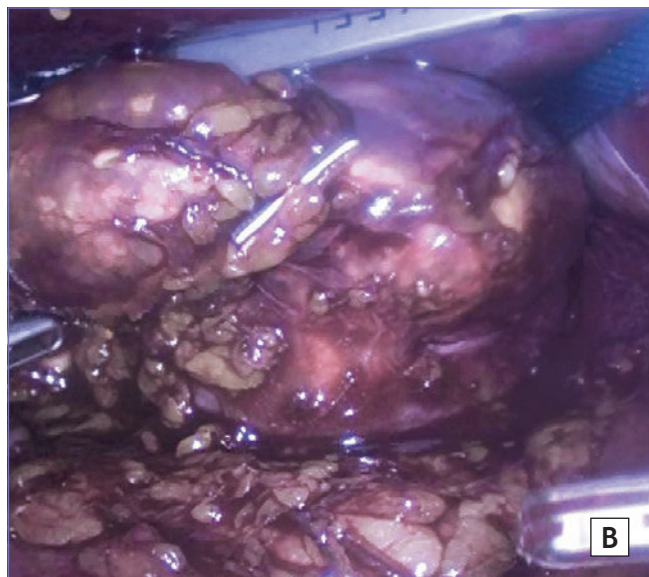
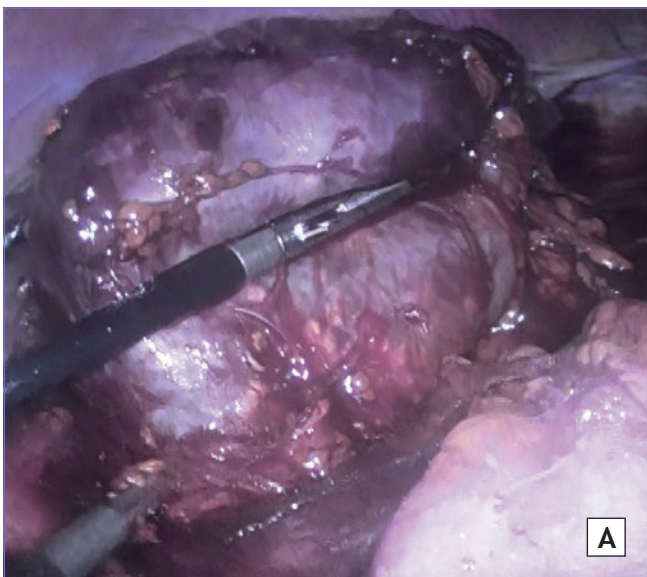
arterial, y no son raros los casos que pueden ser confundidos con crisis de pánico, síndrome de ansiedad generalizada u otros trastornos similares que finalmente, de forma tardía, se diagnostican como feocromocitomas<sup>16</sup>, en el caso de este síndrome, a veces cuando ya han desarrollado un cáncer medular de tiroides.

Un segundo espectro corresponde al paciente que, asintomático, de forma accidental, siente un crecimiento cervical o palpa uno o varios linfonodos que crecen en número y tamaño con el tiempo y en los que se evidencia un nódulo tiroideo que, después del protocolo correspondiente, se diagnostica como cáncer medular de tiroides<sup>17</sup>.

El tercer tipo de manifestaciones se corresponde con aquel paciente con dolores articulares generalizados, dolor abdominal, depresión o urolitiasis en que el protocolo delata la presencia de hipercalcemia, que lleva a la sospecha de hiperparatiroidismo y adenoma paratiroideo<sup>18</sup>.

Finalmente, encontramos un tipo de pacientes en los que, de forma indirecta, uno o más de los tres componentes principales del síndrome de Sipple desarrollan manifestaciones que dirigen el protocolo diagnóstico hacia otras entidades como úlcera péptica<sup>19</sup>, liquen cutáneo amiloidótico<sup>20</sup>, síndrome de Cushing<sup>21</sup> o cardiomiopatía inducida por catecolaminas<sup>22</sup>, e incluso se ha reportado que la tiroidectomía por una causa ajena al cáncer medular de tiroides arroja como resultado una hiperplasia de las células parafoliculares, lo que desencadena la sospecha y posteriormente el diagnóstico<sup>23</sup>. Incluso existe un caso reportado por Casey, et al.<sup>24</sup> de una paciente de 35 años de edad con fatiga y pérdida de peso, en la que decidieron realizar un protocolo diagnóstico que descubrió masas hepáticas, que dieron como resultado metástasis de carcinoma de cáncer medular de tiroides; se diferencia de nuestro caso en que no se demostraron metástasis a distancia. Aún no se ha reportado en la literatura un caso completamente asintomático.

La presencia de feocromocitoma bilateral y cáncer medular de tiroides en el momento del diagnóstico es infrecuente; pero es necesario integrar el diagnóstico de neoplasia



**Figura 5.** Supradrenalectomía izquierda (A) y derecha (B).

Tabla 1. Exámenes de laboratorio al inicio y al final del tratamiento

	Inicial	Final (tras las cirugías)	Valores de referencia
Alanino aminotransferasa	234 UI/l	29 UI/l	10-40 UI/l
Aspartato aminotransferasa	154 UI/l	23 UI/l	10-42 UI/l
Deshidrogenasa láctica	259 UI/l	196 UI/l	0-248 UI/l
Metanefrinas urinarias:			
Metanefrinas totales	1,609.49 µg/24 h	204 µg/24 h	< 900 µg/24 h
Metanefrinas urinarias	638.60 µg/24 h	74 µg/24 h	< 350 µg/24 h
Normetanefrinas	970.89 µg/24 h	130 µg/24 h	< 600 µg/24 h
Noradrenalina	109.2 µg/24 h	80 µg/24 h	0-90 µg/24 h
Adrenalina	27 µg/24 h	23 µg/24 h	0-20 µg/24 h
Dopamina	1,050.59 µg/24 h	115 µg/24 h	0-600 µg/24 h
Metanefrinas plasmáticas	93.46 pg/ml	40 pg/ml	< 90 pg/ml
Metanefrinas libres en plasma	83.0 pg/ml	56 pg/ml	0-62 pg/ml
Normetanefrinas libre en plasma	445 pg/ml	120 pg/ml	0-145 pg/ml
Calcitonina	4,010 pg/ml	137 pg/ml	0-11.5 pg/ml
Pruebas de función tiroidea:			
TSH	1.68 µUI/ml	0.02 µUI/ml	0.30-4.67 µUI/ml
T3 total	0.96 ng/ml	0.86 ng/ml	0.76-2.2 ng/ml
T4 total	8.26 µg/dl	13.20 µg/dl	4.5-12.60 µg/dl
T4 libre	1.30 ng/dl	2.51 ng/dl	0.71-1.85 ng/dl

TSH: *thyroid-stimulating hormone*.

endocrina múltiple tipo IIa, razón por la cual se llevó a cabo una exéresis de los feocromocitomas y una tiroidectomía total.

Ante la presencia de un caso índice de cáncer medular de tiroides, es imprescindible realizar un estudio genético familiar. La tiroidectomía profiláctica es el único tratamiento curativo, y está supeditada al tipo de mutación<sup>25,26</sup>, dado que la concordancia entre la presencia de la enfermedad y el estado del portador de la mutación es de más del 95%; el estudio debe realizarse también a los familiares consanguíneos.

## CONCLUSIONES

El síndrome de Sipple es una enfermedad rara, de presentación diversa, potencialmente mortal y cuyo diagnóstico oportuno tiene consecuencias no sólo para la vida del paciente, sino también para la de sus familiares, porque es un síndrome familiar autosómico dominante.

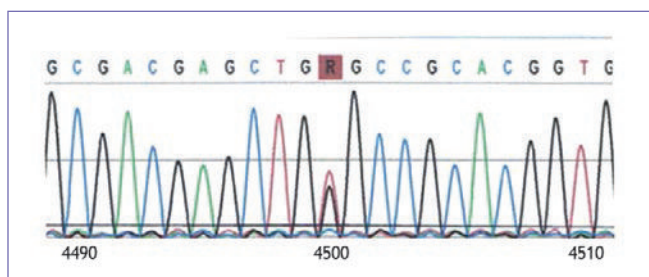


Figura 6. Electroferograma que muestra la mutación timina-adenina en la posición 634 (TGC634AGC→Cys634Arg) heterocigótica.

En la mayoría de los casos el diagnóstico se basa en la sospecha o se establece ante la presencia de feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides y/o adenoma paratiroideo, más aún si cualquiera de estas enfermedades tiene recurrencia familiar.

La demostración de una mutación específica en el protooncogén *RET*, aun cuando es el estándar de oro, no debe retrasar el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad en pacientes en los que no se pueda realizar.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses de tipo social, económico ético y/o moral en lo referente a la investigación, desarrollo y presentación del presente trabajo.

## REFERENCES

1. Omim.org. (2017). OMIM Entry - # 171400 - MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA, TYPE IIA; MEN2A. Available at: <http://omim.org/entry/171400> (Accessed 22 Jan. 2017).
2. Marquard J, Eng C. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. 1999 Sep 27 [Updated 2015 Jun 25]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1257/> (Accessed 22 Jan. 2017).
3. Sipple J. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med.* 1961;31:163-6.
4. Schimke, R. Familial amyloid-producing medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma. *Ann Intern Med.* 1965;63:1027-39.
5. Shirahama S, Ogura K, Takami H, et al. Mutational analysis of the RET proto-oncogene in 71 Japanese patients with medullary thyroid carcinoma. *J Hum Genet.* 1998;43:101-6.

6. Huang SC, Koch CA, Vortmeyer AO, et al. Duplication of the mutant RET allele in trisomy 10 or loss of the wild-type allele in multiple endocrine neoplasia type 2-associated pheochromocytomas. *Cancer Res.* 2000;60:6223-6.
7. Koch C, Huang SC, Moley JF, et al. Allelic imbalance of the mutant and wild-type RET allele in MEN 2A-associated medullary thyroid carcinoma. *Oncogene.* 2001;20:7809-11.
8. Omim.org. (2017). OMIM RET Allelic Variants - 164761. Available at: <http://omim.org/allelicVariant/164761> (Accessed 22 Jan. 2017).
9. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009;19:565-612.
10. Moline J, Eng C. Multiple endocrine neoplasia type 2: An overview. *Genet Med.* 2011;13:755-64.
11. Wells SA, Chi DD, Toshima K, et al. Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. *Ann Surg.* 1994;220:237-50.
12. Skinner M, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, Debenedetti MK, Wells SA, et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia Type 2A. *N Engl J Med.* 2005;353:1105-13.
13. Fahey T. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Yearbook of Surgery.* 2006;144.
14. Glynn RW, Cashman EC, Doody J, Phelan E, Russell JD, Timon C. et al. Prophylactic total thyroidectomy using the minimally invasive video-assisted approach in children with multiple endocrine neoplasia type 2. *Head Neck.* 2014;36:768-71.
15. Opsahl EM, Brauckhoff M, Schlichting E, et al. A nationwide study of multiple endocrine neoplasia type 2A in Norway: predictive and prognostic factors for the clinical course of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2016;26:1225-38.
16. Tsang V, Tacon L, Learoyd D, Robinson B. Pheochromocytomas in multiple endocrine neoplasia Type 2. *Recent Results Cancer Res.* 2015;204:157-78.
17. Morlán Herrador L, de Arriba A, Miguel G, Ferrera M, Labarta JI. [Study of medullary thyroid carcinoma from a proband]. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114:e421-4.
18. Alevizaki M, Saltiki K. Primary hyperparathyroidism in MEN2 syndromes. *Recent Results Cancer Res.* 2015;204:179-86.
19. Weledji E. A rare presentation of multiple endocrine neoplasia (MEN) type 2A syndrome. *Ann Med Surg.* 2016;5:35-7.
20. Birla S, Singla R, Sharma A, Tandon N. Rare manifestation of multiple endocrine neoplasia type 2A & cutaneous lichen amyloidosis in a family with RET gene mutation. *Indian J Med Res.* 2014;139:779-81.
21. Borzouei S, Mousavi Bahar SH, Fereydouni MA, Salimbahrami SA, Taghipour M. Multiple endocrine neoplasia type IIa associated with Cushing's syndrome. *Arch Iran Med.* 2014;17:451-4.
22. Gómez RM, González VF, Sánchez AM. Sipple's syndrome presenting acutely as severe heart failure. *Eur J Emerg Med.* 2002;9:171-4.
23. Sakorafas G, Nasikas D, Thanos D, Gantzoulas S. Incidental thyroid cell hyperplasia: clinical significance and implications in practice. *Oncol Res Treat.* 2015;38:249-52.
24. Casey R, Bell M, Keane M, Smyth A. An unusual presentation of MEN2A. *BMJ Case Rep.* 2013;2013.
25. Krampitz G, Norton J. RET gene mutations (genotype and phenotype) of multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma. *Cancer.* 2014;120:1920-31.
26. Wells SA, Asa SL, Dralle H, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2015;25:567-610.