Gaceta Mexicana de Oncologia. 2017;16(5):295-298

Check for updates

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA
www.gamo-smeo.com
PERMANYER

CASO CLÍNICO

Neoplasia endocrina múltiple tipo IIa (síndrome de Sipple) de diagnóstico incidental con feocromocitoma bilateral y carcinoma medular de tiroides. Reporte de un caso

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

[1]Cirujano oncólogo, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE; [2]Cardiólogo pediatra, Hospital Pediátrico de Azcapotzalco, [3]Patólogo, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE; [4]Residente de Cirugía General, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE; [5]Cardiocirujano, Hospital Juárez de México; [6]Cirujano de tórax, Hospital Juárez de México. Ciudad de México, México

Recibido el 23 de junio de 2017; aceptado el 9 septiembre de 2017
Disponible en Internet el 19 de diciembre de 2017

PALABRAS CLAVE
Neoplasia endócrina múltiple tipo IIa; Carcinoma medular de tiroides; Feocromocitoma; Protooncogén *RET*

KEY WORDS
Multiple endocrine neoplasia IIa; Medullary thyroid carcinoma; Pheochromocytom; Proto-ongogen-RET

Resumen La neoplasia endocrina múltiple tipo IIA, conocida también como síndrome de Sipple, es una entidad rara, de difícil sospecha diagnóstica, potencialmente mortal y ocasionada por abmutaciones 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. Nosotros presentamos el caso de una paciente asintomática con mutación TGC634AGC-Cys634Arg, en la cual se diagnosticó carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma bilateral, historia familiar de decesos por tumores de tiroides y suprarrenales, que fue tratada con fines curativos y en la que el diagnóstico se sospechó mediante estudios de tamizaje. (creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Abstract Múltiple endocrine neoplasia IIA, also know as sipple syndrome, is a rare entity, difficult to diagnose and potentially fatal, caused by RET proto-oncogene mutations. The importance of diagnosis and determination of this mutation in the patient and their consanguineous relatives lies in avoiding the appearance of medullary thyroid cancer by prophylactic thyroidectomy and the follow up before development of pheochromocytoma and/or parathyroid adenoma. We present the case of an asymptomatic patient with a tail gut cyst 634 AGC (Cys 634 Arg) mutation who was diagnosed with medullary thyroid carcinoma, bilateral pheocromocytoma, family history of deaths from thyroid and adrenal tumors who was treated for curative purposes and in whom the diagnosis was suspected through screening studies.

*Email para correspondencia: robleswera@yahoo.com (V.E. Robles-Pérez)

doi: 10.24875/j.gamo.M17000090
1665-9201 / © 2017 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sipple, epónimo con el que se designa a la neoplasia endocrina múltiple tipo IIa (OMIM #171400)[1], 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 paratiroideos[2].

La descripción de esta enfermedad data de 1961, año en el que Sipple presentó una serie de 537 casos de feocromocitoma, cinco de los cuales se encontraban fuertemente asociados con carcinoma de la glándula tiroides[3]. Posteriormente, Schimke, en 1965[4], demostró la asociación de feocromocitoma con carcinoma medular de tiroides. Finalmente, esta dupla y la presencia de adenomas paratiroideos 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: *a)* hipertensión arterial secundaria a un feocromocitoma; *b)* hipercalcemia, en el estudio causal de una litiasis pieloureteral, o *c)* durante el cribado de un nódulo tiroideo que resulta en 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 tiroides 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* fue asociado en 1998 al carcinoma medular de tiroides mediante estudios realizados por Shirahama, et al.[5]. En el año 2000, Huang[6] y Koch[7] descubrieron los mecanismos moleculares probablemente involucrados en el desarrollo de tumores por mutaciones en este protooncogén. Actualmente se acepta que el 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. Existen documentadas 52 variantes alélicas[8], 17 de ellas se corresponden con el desarrollo del síndrome de Sipple. El 73-85% se encuentran en el codón 634 del exón 11(C634R y C634Y) y un 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*, lo cual constituye el estándar de oro; sin embargo, 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 sea posible hacerlo, no debe retrasar el diagnóstico y el tratamiento[9,10].

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

Este síndrome regularmente se acompaña de feocromocitoma y adenoma paratiroideo. Otras características que se pueden incluir son la enfermedad de Hirschsprung y el síndrome de Cushing[15].

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

CASO CLÍNICO

Mujer de 50 años de edad con antecedentes familiares de tumores tiroideos en bisabuela, abuelo, tía y madre, todos por línea materna, que presentó elevación de deshidrogenasa láctica, aspartato y alanino aminotransferasa en un estudio de rutina anual, siendo éste el motivo por el que se toma sonografía hepática, que detecta lesiones en los espacios hepatorrenales y esplenorrenales. Se realiza una tomografía trifásica de hígado, en la cual se observan tumores dependientes de ambas glándulas suprarrenales. Se toman niveles plasmáticos de metanefrinas, que resultan elevados. Finalmente, se realiza estudio para captación de metayodobenzilguanidina-I^{131}, generando la suficiente evidencia para considerar el diagnóstico de feocromocitomas bilaterales, por lo que la cirugía estaba indicada.

En el preoperatorio se realizó un bloqueo de los receptores α-adrenérgicos y después ß-bloqueo para la extirpación quirúrgica por vía laparoscópica, la cual se realizó sin accidentes ni incidentes, encontrando tumoración suprarrenal derecha e izquierda de 3 y 5 cm de diámetro mayor, respectivamente. El resultado del estudio histopatológico fue el de feocromocitoma bilateral.

Si bien la tomografía, el gammagrama óseo y el estudio para captación de metayodobenzilguanidina-I^{131} permitieron descartar la presencia de tejido productor de catecolaminas distinto al evidenciado en las suprarrenales, éstos, junto con los niveles elevados de calcio y calcitonina séricos, permitieron detectar una lesión en el lóbulo derecho de la glándula tiroides. Las pruebas de función tiroideas resultaron normales.

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

Con estos hallazgos se llevó a tiroidectomía total, disección radical de cuello tipo III del lado derecho y del compartimiento central. La cirugía abarcó la escisión de dos glándulas paratiroides. El resultado histopatológico mostró carcinoma bilateral medular de tiroides metastásico a 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 (TGC634A-GC → Cys634Arg) heterocigótica.

Actualmente la paciente se encuentra asintomática con tratamiento tiroideo sustitutivo, esteroideo complementario y manejo por enfermedad tiroidea. Los niveles de calcitoni-

na 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 endócrina múltiple tipo IIa es un padecimiento raro y que frecuentemente produce en un inicio datos clínicos que, en su mayoría, pueden agruparse en cuatro tipos de presentación.

El primero de ellos se 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 en los 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[16], en el caso de este síndrome, a veces cuando ya han desarrollado cáncer medular de tiroides.

Un segundo espectro corresponde al paciente que, asintomático, de forma accidental percibe 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[17].

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

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

La presencia en el momento del diagnóstico de feocromocitoma bilateral y cáncer medular de tiroides es infrecuente, pero por sí mismo es necesario para integrar el diagnóstico de neoplasia endocrina múltiple tipo IIa, por lo que se llevó a excéresis de los feocromocitomas y tiroidectomía total.

Ante la presencia de un caso índice de cáncer medular de tiroides, es imprescindible el estudio genético familiar. La tiroidectomía profiláctica es el único tratamiento curativo, estando supeditada al tipo de mutación[25,26]. 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 ser realizado también a los familiares consanguíneos.

CONCLUSIONES

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

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 de retrasar el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad en pacientes en los que no se pueda realizar.

Los autores declaramos que no tenemos ningún conflicto de interés de tipo social, económico, ético y/o moral en lo referente a la investigación, desarrollo y presentación del presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Omim.org. (2017). OMIM Entry - # 171400 - Multiple endocrine neoplasia, type IIA; MEN2A. [online]. Disponible en: http://omim.org/entry/171400. [Acceso el 22 de enero de 2017].
2. Marquard J, Eng C. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1257/. [Acceso el 22 de enero de 2017].
3. Sipple J. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. Am J Med. 1961;31(1):163-6.
4. Schimke R. Familial Amyloid-producing Medullary Thyroid Carcinoma and Pheochromocytoma. Ann Internal Med. 1965;63(6):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 Gen. 1998;43(2):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(22):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(53):7809-11.
8. Omim.org. (2017). OMIM RET Allelic Variants - 164761. [online]. Disponible en: http://omim.org/allelicVariant/164761 [Acceso el 22 de enero de 2017].
9. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid. 2009;19(6):565-612.
10. Moline J, Eng C. Multiple endocrine neoplasia type 2: An overview. Genet Med. 2011;13(9):755-64.
11. Wells SA Jr, 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(3):237-50.
12. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. N Engl J Med. 2005;353(11):1105-13.
13. Fahey T. Prophylactic Thyroidectomy in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A. Yearbook of Surgery. 2006. p.144.
14. Glynn R, Cashman EC, Doody J, Phelan E, Russell JD, Timon C. Prophylactic total thyroidectomy using the minimally invasive video-assisted approach in children with multiple endocrine neoplasia type 2. Head Neck. 2014;36(6):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(9):1225-38.
16. Tsang V, Tacon L, Learoyd D, Robinson B. Pheochromocytomas in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. Medullary Thyroid Carcinoma. 2015;157-78.
17. Morlán Herrador L, de arriba A, Miguel G, Ferrera M, Labarta JI. Estudio de carcinoma medular de tiroides a partir de un caso índice. Arch Argent Pediatr. 2016;114(6):e421-4.
18. Alevizaki M, Saltiki K. Primary Hyperparathyroidism in MEN2 Syndromes. Medullary Thyroid Carcinoma, 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(5):779-81.
21. Borzouei S, Mousavi Bahar SH, Fereydouni MA, et al. Multiple endocrine neoplasia type IIa associated with Cushing's syndrome. Arch Iran Med. 2014;17(6):451-4.
22. Gómez Ramos MJ, Gonzáez Valverde FM, Sánchez Álvarez MC. Sipple's syndrome presenting acutely as severe heart failure. Eur J Emerg Med. 2202;9(2):171-4.
23. Sakorafas G, Nasikas D, Thanos D, Gantzoulas S. Incidental Thyroid C Cell Hyperplasia: Clinical Significance and Implications in Practice. Oncol Res Treat. 2015;38(5):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(13):1920-31.
26. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. Thyroid. 2015;25(6):567-610.