

Contribuciones Originales.

## Adenomatosis Endocrina Múltiple Tipo IIb

E. BOZON, F. CAVANZO

Se revisa el síndrome de Adenomatosis Endocrina Múltiple Tipo IIb, el cual está constituido por carcinoma medular del tiroides, neuromas mucosos múltiples, feocromocitoma y un hábito marfanoide característico. Este síndrome al igual que el Tipo I y el Tipo IIa son considerados actualmente como apudomas.

El diagnóstico se hace por las características clínicas marfanoides descritas, por la dosificación de calcitonina y por los hallazgos histopatológicos que muestran carcinoma medular, neuromas y feocromocitoma.

El tratamiento es quirúrgico y consiste en la tiroidectomía total y en la extirpación de los feocromocitomas, cuando éstos existen.

El pronóstico es sombrío y los pacientes invariablemente fallecen, considerándose el tratamiento quirúrgico como de tipo paliativo; la radioterapia y la quimioterapia no evitan las metástasis ni las recurrencias.

Se presenta un caso clínico con este curioso pero letal síndrome.

### INTRODUCCION

Se han descrito dos tipos de adenomatosis endocrinas múltiples, a saber: El tipo I o síndrome de Werner (1), también se conoce con los sinónimos de síndrome pluriglandular, neoplasia endocrina múltiple I, o síndrome pluriglandular heredado. Afecta las glándulas paratiroides y da lugar a hiperparatiroidismo; a los islotes de Langerhans determinando el síndrome de Zollinger-Ellison, hiperinsulinismo, o el síndrome de diarrea acuosa. (DAHA). También puede comprometer la hipófisis anterior. El síndrome de Zollinger-Ellison, consiste en la presencia de un tumor no beta de las células insulares del páncreas con hipersecreción masiva gastrointestinal de ácido clorhídrico, y úlcera péptica virulenta. Fue descrito

inicialmente en 1955 (2). También ocurre como consecuencia de una exagerada producción de gastrina en el antro gástrico (hiperplasia o carcinoma de células G), en el duodeno o aun en células ectópicas en el hilio del bazo. Una excelente revisión de este síndrome fue publicada por Friesen en 1972 (2).

Luego de la descripción del carcinoma medular del tiroides como una entidad clínica distinta, una segunda neoplasia endocrina múltiple, MEN II, fue descrita por Sipple en 1961 (5) y Finegold en 1963 (6). La asociación de carcinoma medular del tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo es denominada MEN IIa. La poco frecuente pero muy virulenta MEN IIb o MEN III, consiste de un carcinoma medular del tiroides de tipo familiar, neuromas mucosos múltiples, feocromocitomas, ganglioneuromatosis intestinal, y un hábito marfanoide característico. Harrison y Thompson (7) hicieron una excelente revisión del tema en 1975 y más recientemente Cance y Wells (8).

Hoy por hoy estos tumores son considerados como apudomas, o sea, como neoplasias derivadas de las células APUD, término propuesto por Pearse (9) y que unifica en un sistema endocrino a todos los tejidos que secretan aminas y polipéptidos. Una excelente monografía publicada por Patiño (10) en nuestro medio analiza el concepto APUD y los apudomas.

La siguiente presentación corresponde a un caso con las características clínicas y citoquímicas del síndrome MEA Tipo IIb.

### CASO CLINICO:

Paciente M. C. A., sexo femenino, 26 años, consultó por masa tiroidea de 7 años de evolución, en tratamiento con tireoglobulina durante 5 años. Ocho meses antes experimentó la aparición de diarrea, con carácter acuoso, en número de 5 a 10 deposiciones y que no mejoró con los antidiarréicos convencionales.

Dentro de los antecedentes familiares, su madre de 52 años es aparentemente sana y es la menor de dos hermanas. Se le practicó nefrectomía por reflujo

vésico-ureteral y fue tratada para desluzamiento epifisario coxofemoral izquierdo y escoliosis lumbar dextroconvexa.

Al examen físico se encontró una paciente con hábito marfanoide, delgada, con poco desarrollo muscular, extremidades largas y delgadas. Peso de 46 Kg., pulso 84, TA = 11 x 6 mm.; en la cara se apreció prognatismo mandibular, base de la nariz ancha, labios gruesos "como hinchados" (Fig. 1 y 2), hipertrofia gingival y lesiones papilares múltiples que cubrían la superficie superior de la lengua (Fig. 3). Al explorar el cuello, se evidenció hipertrofia irregular y asimétrica de la glándula tiroides; el lóbulo izquierdo ocupado por una nodulación firme de unos 4 cms. de diámetro mayor, el istmo estaba reemplazado por una masa de características similares a la del lóbulo previamente descrito, medía 3 cms. de diámetro, y el lóbulo derecho, 1 cm. Existían ganglios cervicales bilaterales agrandados, sobre to-

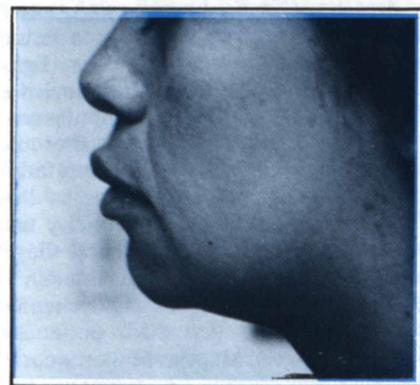
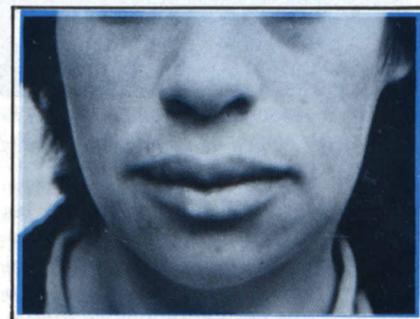


Fig. 1 y 2 Vista frontal y lateral en la cual se puede apreciar el prognatismo y los labios gruesos.

Dr. Erix Bozón: Profesor Asociado de Cirugía U. N.; Presidente de la Soc. Col. de Cirugía Dr. Francisco Cavanzo: Jefe Departamento de Patología. Centro Médico los Andes, Bogotá-Colombia.

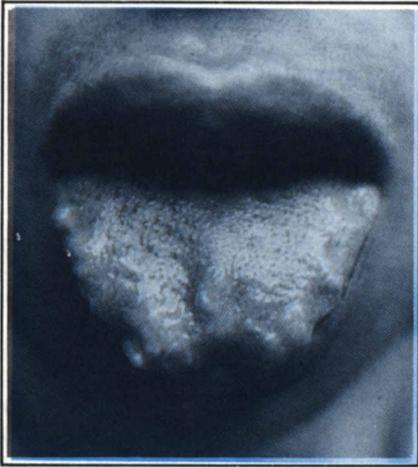


Fig. 3 Formaciones de tipo "papilar" en la superficie superior y en los bordes de la lengua.

do en la región submaxilar y yugular alta izquierda (ver figura 4). Se halló además cifosis dorsal, pectus excavatum, escoliosis lumbar dextroconveja,

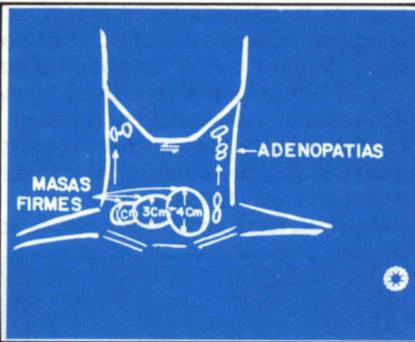


Fig. 4 Esquema que indica hipertrofia a la exploración clínica de la glándula tiroides y algunas adenopatías cervicales.

lordosis, deformidad en valgus de las rodillas y curvatura excesiva de la planta del pie (fig. 5). La gammagrafía del tiroides practicada con Tc 99 señaló nódulos fríos en los lóbulos izquierdo y derecho. (fig. 6). La radiografía convencional del tórax mostró una masa en el mediastino antero-superior (figs. 7 y 8) y una ecografía abdominal no registró patología en las glándulas supra-renales. Otros exámenes fueron: Un tránsito intestinal interpretado como sospechoso de un proceso infiltrativo de la mucosa intestinal, y un examen endoscópico colorrectal diagnosticó yejunización del intestino grueso, divertículo en el angulo hepático del colon y dermatitis perianal. Sin embargo, la biopsia de la mucosa del colon fue normal. Los exámenes de laboratorio, un C. H. normal, glicemia sin alteraciones. Los niveles de calcio sérico estuvieron en 9,4 mg/ml y el

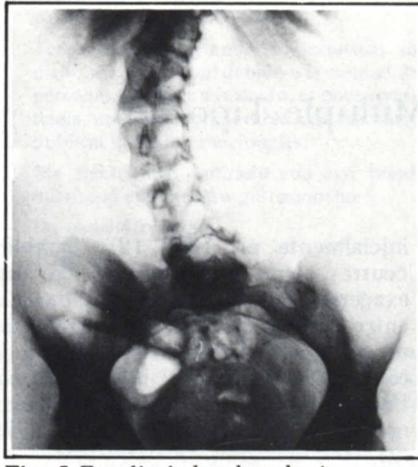


Fig. 5 Escoliosis lumbar dextro-conveja.

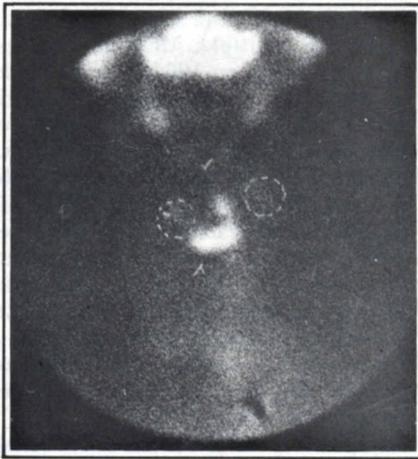


Fig. 6 Scanning con Tc 99 que señala nódulos fríos en ambos lóbulos.

fósforo en 2.5 mg/ml. Los estudios hormonales en el Centro Médico de los Andes fueron informados dentro de los parámetros normales (febrero 15/84), y por su importancia se transcriben:

Catecolaminas 132 mgrs en orina de 24 horas (U. N.: 15-180); Acido hidroxindolacético: 14.2 mgr en orina de 24 horas (U.N.: 1.0 - 16); Acido vanil mandélico: 2.8 mgrs/24 hs (U.N.: 1.8-8.4). La determinación de Calcitonina realizada en Roche Biomedical Burlington, N.C. se informó alta: 99.746 pg/ml (U.N.: 0.0 - 110.0).

Se diagnosticó CA medular del tiroides y MEA Tipo IIb.

En marzo 9/84 se practicó tiroidectomía total en el C. M. A. y durante la intervención el tiroides parecía infiltrar la tráquea y todos los tejidos vecinos de manera que la extirpación quirúrgica fue muy laboriosa. También se reseco para estudio anatomopatológico algunas lesiones de la superficie de la lengua.

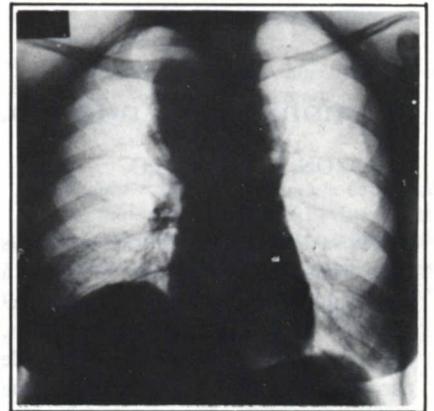
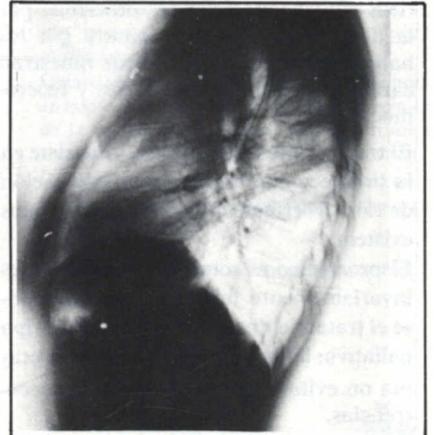


Fig. 7 y 8 Rx de tórax P.A. (7) y lateral (8) que demuestran masa mediastinal.



La convalecencia post-operatoria fue buena y al segundo día los niveles de calcio y fósforo fueron normales. Se observó una disminución importante en el número de deposiciones, reduciéndose inicialmente a 2 diarias, pero luego aumentó la frecuencia nuevamente en forma tal que 4 meses después de la intervención quirúrgica presentaba de 4 a 6 deposiciones diarias. Al sexto mes de la operación había aumentado 1 kg de peso pero se palpó una adenopatía cervical derecha que se acentuó un año después de operada y para esta época la adenopatía submaxilar derecha había crecido hasta un tamaño de unos 3 cms. de diámetro y la radiografía del tórax evidenció opacidad mediastinal. Una TAC del tórax señaló que las masas mediastinales infiltraban los vasos innominados, por lo cual, se canceló cualquier proyecto de re-intervención quirúrgica. La paciente es controlada hasta el décimoquinto mes del post-operatorio, y por esta época el estado general es satisfactorio a pesar de que se espera un pronóstico sombrío hacia el futuro. Pocos meses después, la paciente abandona el país y se interrumpe su control clínico.

HALLAZGOS ANATOMO-PATOLOGICOS

El tiroides resecado pesó 15.5 gms. y mostraba múltiples nodulaciones blanquecinas, elásticas y mal delimitadas del parenquima circundante, con un diámetro de 1.5 cms (fig. 9). Al examen microscópico la glándula aparece



Fig. 9 Las lesiones blanquecinas tumorales comprometen extensamente la glándula.

extensamente infiltrada por un tumor de patrón insular o trabecular, (fig. 10) y compuesto por células pequeñas, poligonales. Las estructuras tumorales están rodeadas por un material amorfo,

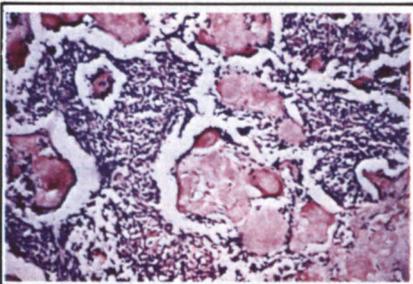


Fig. 10 El patrón clásico del carcinoma medular y el material amiloide circundante se aprecian bien en este campo (H&E x 50)

eosinofílico, muy abundante. Este material colorea rojo ladrillo con el Rojo Congo y muestra birrefringencia verde con luz polarizada, características que lo identifican como amiloide (fig. 11).

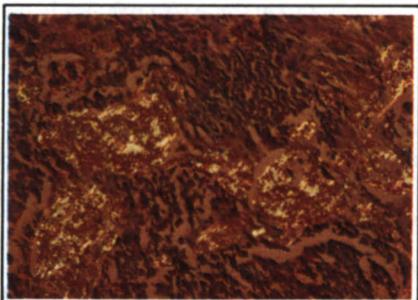


Fig. 11 LA birrefringencia del material depositado en el intersticio tumoral ayuda a su identificación como amiloide (Rojo Congo x 125)

El cuadro histológico descrito es típico del carcinoma medular del tiroides. Los estudios de inmunohistoquímica practicados mediante la técnica PAP (peroxidasa antiperoxidasa), usando anticuerpos específicos para tirocalcitonina, demuestran numerosas células tumorales en cuyos citoplasmas se identifica la hormona (fig. 12). En los

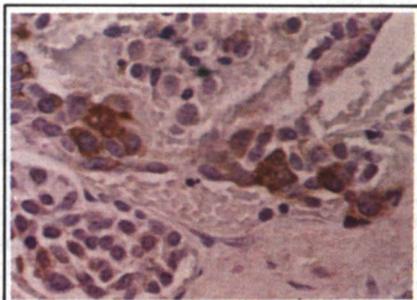


Fig. 12 Numerosas células tumorales contienen Tirocalcitonina, evidenciada aquí por la coloración carmelita en los citoplasmas (PAP x 320).

cortes de las lesiones linguales se observan haces y bandas de tipo neural periférico muy prominentes e hipertróficas, localizadas por debajo del epitelio, conformando la imagen de los llamados neuromas mucosos múltiples, (fig. 13)

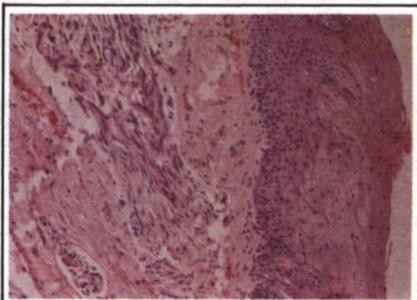


Fig. 13 Haces neurales periféricos que conforman las neuronas, se aprecian en el estroma ligal (H&E x 50).

DISCUSION CLINICA:

Si bien el carcinoma medular del tiroides ha sido descrito ampliamente como una entidad separada por Hazard Hamk y Crile desde 1959, puede hacer parte importante de los síndromes de adenomatosis endocrina múltiple Tipo IIa. y IIb. En el primer caso, la enfermedad es hereditaria, con rasgo dominante autosómico y se acompaña de hiperplasia de las paratiroides y de feocromocitoma. La neoplasia múltiple tipo IIb, fue descrita en detalle por Gorling y colaboradores (11) y puede surgir con carácter familiar y esporádicamente, y en ella se combinan carci-

noma medular del tiroides, neuromas mucosos y feocromocitoma, este último con una incidencia de 56 % (12) y casi siempre aparece de una manera tardía.

También se denomina neoplasia endocrina múltiple tipo III o síndrome de neuroma mucoso. Los primeros en describir la asociación de neuromas mucosos, feocromocitoma y CA medular del tiroides, fueron Williams y Pollock (13), y Schimke (14) fue el primero en describir el síndrome de neuroma mucoso. Los rasgos descritos por Gorling y Schimke para los pacientes con el síndrome de adenomatosis endocrina múltiple corresponden a este caso, lo cual se corroboró ampliamente por el informe anatómico-patológico al demostrar el CA medular del tiroides y los neuromas mucosos de la mucosa lingual. Las características tales como prognatismo, labios gruesos, cifosis, escoliosis, pectus excavatum, deformidad en valgus de las rodillas, también se encontraron presentes. El feocromocitoma no se evidenció ni por estudio ecográfico ni con las mediciones de catecolaminas, pero como hemos señalado previamente, no siempre es obligatoria su presencia. En los casos informados por Khairi (12), se identifican feocromocitomas en 23% de los pacientes menores de 20 años, y en 90% de los mayores de esta edad. Las lesiones son bilaterales y raramente extra-adrenales.

No es raro que un feocromocitoma permanezca sin diagnóstico y súbitamente se presente una crisis hipertensiva.

En el caso que estamos analizando no logramos demostrar hiperparatiroidismo. Barlett (15) informó un caso con hipercalcemia, la cual asoció un adenoma de paratiroides. Black (16) documentó un caso con demostración histológica de hiperplasia paratiroidea. Barlett (1) ha diagnosticado la entidad en niños y el gran interrogante que surge es si existe desde la niñez carcinoma medular del tiroides en este síndrome.

La medición de los niveles de calcitonina tiene importancia diagnóstica y pronóstica. En el caso que presentamos se encontró un valor preoperatorio de 99.746 pg/ml. (V.N = 0.0 - 110.0). Desafortunadamente no disponemos de la realización de esta técnica fácilmente. La calcitonina debe dosificarse en condiciones basales y su elevación interpretarse correlacionada con carcinoma medular tiroideo. Incluso la infusión I. V. de calcio o la estimulación con pentagastrina, cuando incre-

mentan las cifras basales, deben hacer sospechar carcinoma medular, como lo demostró Carney (17). La medición de calcitonina estimulada es utilizada en el post-operatorio para evaluar el índice de curabilidad de la tiroidectomía. Se ha informado en la literatura un promedio de edad de 19.6 años (12) para el CA medular en el síndrome tipo IIb, el cual es muy bajo si se compara con el informado para el mismo tumor en el síndrome IIa, el cual es de 53 años.

La curación por tiroidectomía es muy baja, y los pacientes están condenados a morir de su enfermedad.

Carney y asociados (17) en una valoración de 15 pacientes anotan que sólo dos niños quedaron libres de la enfermedad después de la tiroidectomía. Según informes de la literatura el 40% o más, mueren, bien de CA medular metastásico o por feocromocitoma (18). No ocurre lo mismo con el síndrome tipo IIa, el cual es menos agresivo y en una serie de 103 pacientes (18) la mortalidad por CA medular fue del 8%.

El único tratamiento disponible para el síndrome de adenomatosis endocrina múltiple tipo II b es la tiroidectomía total; y la adrenalectomía uni ó bilateral para el feocromocitoma. El iodo 131 y la radioterapia son ineficaces. La quimioterapia con doxorubicina, estrep-tozotocina y cisplatinum, ha fracasado para el manejo de las metástasis o recurrencias.

La mayor virulencia biológica del carcinoma medular del tiroides como componente del síndrome de adenomatosis endocrina múltiple, se mani-

fiesta por su aparición en edades tempranas, su prontitud en dar metástasis, su alta recurrencia y su mortalidad muy alta, hechos que contrastan con el síndrome de adenomatosis endocrina múltiple tipo IIa. La cirugía, a tiempo, es paliativa y rara vez es curativa.

#### ABSTRACT

The multiple endocrine adenomatosis type IIb syndrome is reviewed; this syndrome is made up medullary carcinoma of the thyroid gland, multiple mucosal neuromas, pheochromocytoma and a characteristic marfanoid habitus. The syndrome, together with MEA types I and IIa, are currently considered as apudomas. Diagnosis is made base on the marfanoid clinical features, the determination of serum calcitonin levels and the pathological findings of medullary carcinoma, neuromas and pheochromocytoma. Best therapeutic approach is surgical, consisting of total thyroidectomy and extirpation existing pheochromocytoma.

Prognosis is sombre since patients invariably die of disease, surgical treatment is considered as palliative. Radiation therapy or chemotherapy do not prevent metastases or recurrences.

One patient with this curious but lethal syndrome is reported.

#### BIBLIOGRAFIA

1. WERNER P: Endocrine Adenomatosis and Peptic Ulcer in a Large Kindred: Inherited multiple tumors and mosaic pleiotropism in man. *Am. J. Med.* 35:205, 1963.
2. ZOLLINGER, R. M., and ELLISON, E.: Primary Peptic Ulceration of Jejunum associated with islet cell tumor of pancreas. *Ann. Surg.* 142: 709, 1955.
3. FRIESEN, S.R.: Effect of total gastrectomy on the Zollinger-Ellison tumor: Observations by second-look procedures, *Surgery* 62: 609, 1967.
4. HAZARD J.B., HAWK W.A., CRILE G. JR.: Medullary (solid) Carcinoma of the thyroid: A Clinipathologic entity. *J. Clin. Endocrinol. Metabol* 19:152 - 161, 1959.
5. SIPPLE J.H.: The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland.
6. FINEGOLD M. J., HADDAD J.R. Multiple

endocrine tumors: Report of an unusual triad in a family. *Arch. Pathol.* 76:449-455, 1963.

7. HARRISON, T.S., THOMPSON N.W.: Multiple endocrine adenomatosis I and II. *Current Problems in Surgery*, August/75.
8. CANCE, W.G. WELLS S.A.: Multiple endocrine neoplasia type IIa. *Current Problems in Surgery*, May/1985.
9. PEARSE, A. G.E.: The cytochemistry and ultra structure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and their embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J. Histochem. Cytochem.* 17:303, 1969.
10. PATIÑO, J.F.: El concepto APUD y los Apudomas: Unificación patobiológica de diversas neoplasias endocrinas. *Oct./79.*
11. GORLING, R.J., SEDANO, H.O., VICKERS, R.A., et al.: Multiple Mucosal neuromas, pheochromocytoma and medullary carcinoma of the thyroid syndrome. *Cancer*, 22: 293, 1968.
12. KHAIRI, M.R., DEXTER, R.N., BURZYNSKY, N.J., et al: Mucosal neuroma, pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: Multiple endocrine neoplasia type III. *Medicine (Baltimore)*, 54: 89, 1975.
13. WILLIAMS, E.D., and POLLOK, D.J.: Multiple Mucosal neuromata with endocrine tumors: A syndrome allied to Von Reckinghausen's disease. *J. Pathol. Bacteriol.*, 91: 71, 1966.
14. SHIMKE, R.N.: Phenotype of malignancy: The mucosal neuroma syndrome. *Pediatrics*, 52: 283, 1973.
15. BARLETT, R.C., MYALL, R.W.T., BEAN, L.R., et al: A neuropolyendocrine syndrome: Mucosal neuromas, pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma. *Oral Surg.*, 31: 206, 1971.
16. BLOCK, M.B., ROBERTS, J.P., KADAIK, R.G., et al: Multiple endocrine adenomatosis type IIb. *J.A.M.A.*, 234: 710, 1975.
17. CARNEY, J.A., G.,V.,W., SIZEMORE, G.W., et al: Alimentary tract ganglioneuromatosis: A mayor component of the syndrome of multiple endocrine neoplasia, type IIb. *New Engl. J. Med.*, 295: 1287, 1976.
18. NORTON, J.A., FROOME L.C., FARRELL, R.E., WELLS, S.A.: Neoplasia endocrina múltiple tipo IIb. La forma más agresiva de carcinoma tiroideo medular. *Clin. Quir. de N.A.*, 1:111, 1979.