



CASO CLÍNICO

Nervios corneales prominentes como manifestación inicial en el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2B



Vianney Cortés-González^a, Victoria González-Chávez^a,
Karla L. Robles-López^b y Cristina Villanueva-Mendoza^{a,*}

^a Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes, Asociación para Evitar la Ceguera en México, IAP, México, D.F., México

^b Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F., México

Recibido el 22 de enero de 2015; aceptado el 23 de abril de 2015

Disponible en Internet el 10 de junio de 2015

PALABRAS CLAVE

Nervios corneales prominentes;
Neuromas palpebrales;
MEN2B;
Neoplasia endocrina múltiple

Resumen

Introducción: El síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2B (MEN2B) es una entidad particular dentro de los síndromes de neoplasias endocrinas por la presencia de las características sistémicas. Se caracteriza por neuromas palpebrales, labiales y linguales, carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, nervios corneales prominentes, hábito marfanoide, escoliosis y pie cavo. El objetivo de este trabajo es presentar un caso clínico con neuromas palpebrales y nervios corneales prominentes como manifestación inicial en MEN2B.

Caso clínico: Paciente femenina de 22 años, que acude por sensación de ardor ocular, lagrimeo y fotofobia bilateral. En la exploración oftalmológica se encontraron bordes palpebrales hiperplásicos con lesiones nodulares y nervios corneales prominentes. También presentaba hábito marfanoide, labios gruesos, múltiples nódulos linguales, bocio, escoliosis dorsolumbar y pie cavo. Se integra el diagnóstico de MEN2B y se refiere a centro de especialidades para manejo integral.

Conclusiones: La identificación de las características oculares, tanto los nervios corneales como los neuromas palpebrales, puede ayudar a un diagnóstico temprano del síndrome MEN2B. El oftalmólogo debe identificar las características oftalmológicas de la enfermedad y diferenciarlas de otras afecciones como las distrofias corneales. Los nervios corneales prominentes consisten en numerosos axones desmielinizados y múltiples células de Schwann.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Vicente García Torres 46, Barrio San Lucas, Coyoacán, México, D. F., México. Teléfono: +5255 10841400. Ext. 1179.

Correo electrónico: villanuevacristina@hotmail.com (C. Villanueva-Mendoza).

KEYWORDS

Prominent corneal nerves;
Eyelid neuromas;
MEN2B;
Multiple endocrine neoplasia

Prominent corneal nerves is an early sign in multiple endocrine neoplasia syndrome type 2B

Abstract

Introduction: Multiple endocrine neoplasia syndrome type 2B (MEN2B) is an inherited cancer syndrome characterized by multiple neuromas of the conjunctiva, lips and tongue, medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, prominent corneal nerves, marfanoid habitus, scoliosis and pes cavus. We present a case report with ocular abnormalities typical of MEN2B.

Clinical case: A 22-year old female patient presents ocular pain, epiphora and bilateral photophobia. Ophthalmic examination revealed thickened eyelid margins with nodular lesions and prominent corneal nerves. In addition the patient had enlarged lips and tongue with multiple mucosal nodules, marfanoid habitus, goitre, scoliosis and pes cavus. Ophthalmic and systemic abnormalities were typical of multiple endocrine neoplasia syndrome or MEN2B.

Conclusions: Ophthalmologists must recognize prominent corneal nerves and eyelid neuromas as an early sign of MEN2B reducing morbimortality of associated conditions as medullary thyroid carcinoma. Prominent corneal nerves must be differentiated from other conditions as corneal dystrophies. These nerves are composed of multiple demyelinated axons and Schwann cells.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2B (MEN2B) es un síndrome de cáncer hereditario. Fue descrita por primera vez en 1922 por Wagenmann. Posteriormente, en 1966, Williams y Pollock fueron los primeros en identificar la MEN2B como una entidad distinta, dada la asociación de carcinoma medular de tiroides (CMT) con feocromocitoma y neurinomas de mucosas^{1,2}. Otras características son ausencia de hiperparatiroidismo, hábito marfanoide, escoliosis, laxitud ligamentaria y pie cavo.

Es una entidad con patrón de herencia autosómico dominante que es causada por mutaciones en el protooncogén *RET*, localizado en el cromosoma 10q11.2. Se considera una penetrancia del 100% con expresividad variable; en cerca de la mitad de los casos ocurren mutaciones *de novo*. En el 95% de los casos se encuentra la mutación en el exón 16 (p.M918T); del 2 al 3% son ocasionados por una mutación en el exón 15 (p.A883F)²⁻⁴.

En los casos familiares se recomienda la tiroidectomía profiláctica, ya que el pronóstico del CMT es malo, considerándose una supervivencia a 10 años solo del 50%^{1,5}. En los casos no familiares por mutaciones *de novo* (50%), el diagnóstico puede ser tardío y presentan mayor número de complicaciones.

Los signos oftalmológicos no tienen mayor repercusión visual, sin embargo, por su aparición temprana son de gran importancia para el diagnóstico. La identificación por parte del oftalmólogo puede dar la oportunidad de un diagnóstico temprano y un manejo oportuno de las enfermedades asociadas potencialmente letales.

Las características oftalmológicas más frecuentes son los neuromas palpebrales y los nervios corneales prominentes. Otras características descritas son engrosamiento de los párpados, ptosis y ectropión de párpado superior e inferior. El hallazgo de nervios corneales prominentes es muy característico y se reporta en el 100% de los casos¹⁻³.

Caso clínico

Se trata de una paciente de 22 años, quien solicita valoración oftalmológica por presentar ardor, lagrimeo y fotofobia intensa en los últimos 4 años. Como antecedentes refiere manejo ortopédico por pie cavo y escoliosis. En el último año se ha estudiado por crecimiento tiroideo y pérdida de peso. También menciona estreñimiento ocasional. No hay antecedentes heredofamiliares de importancia.

En ambos ojos se observaron bordes palpebrales engrosados e irregulares a expensas de múltiples nódulos conjuntivales; córnea con nervios prominentes; no se encontraron otras alteraciones corneales, tampoco en segmento anterior ni polo posterior (figs. 1 y 2).

En la exploración sistémica se encontró facies con labios gruesos y prominentes, múltiples nódulos linguales, bocio, hábito marfanoide, escoliosis dorsolumbar y pie cavo (figs. 3-5).

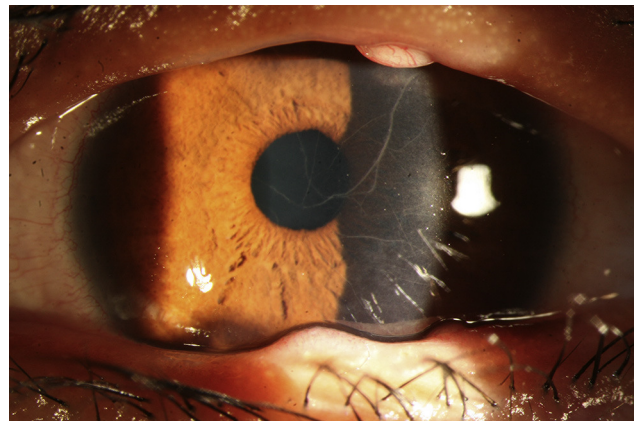


Figura 1 Bordes palpebrales irregulares con nódulos; en córnea, trayecto de nervios.

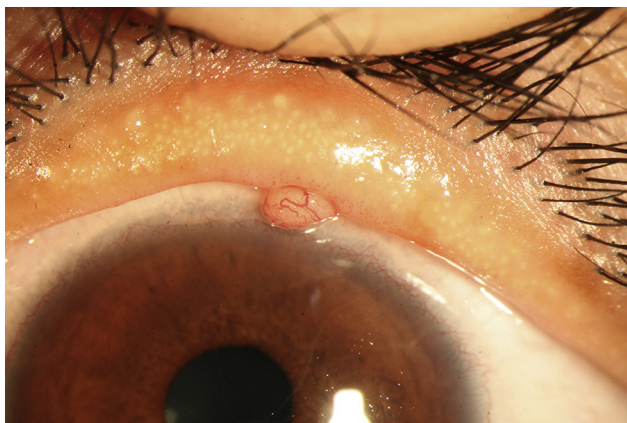


Figura 2 Nódulo en el párpado superior.



Figura 3 Labios gruesos, prominentes, con bordes irregulares.

El ultrasonido de tiroides de alta resolución reportó bocio mixto ocupando la totalidad de la glándula; el gammagrama tiroideo con pertechnetato de sodio-Tc99m reportó bocio multinodular. La determinación de los anticuerpos antitiroglobulina fue de 164 UI/ml (<40 UI/ml) y la de los

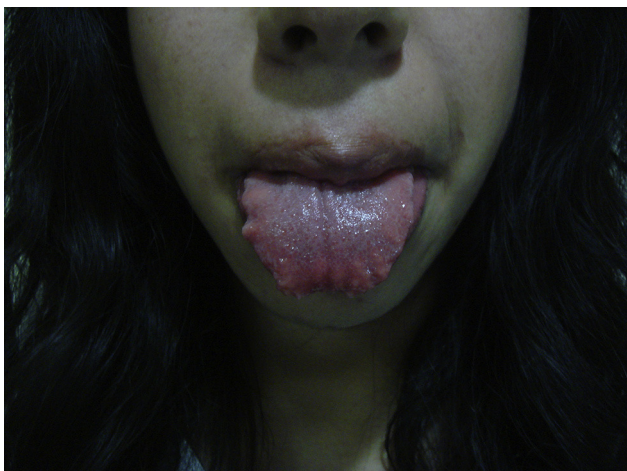


Figura 4 Lengua gruesa con múltiples nódulos.



Figura 5 Pie cavo.

anticuerpos antiperoxidasa de tiroides fue de 167 UI/ml (<35 UI/ml).

Las características oculares y sistémicas fueron compatibles con el síndrome de MEN2B. La paciente fue canalizada a un centro de especialidades para el manejo integral. Se realizó tiroidectomía y recibió radioterapia por CMT.

Discusión

El síndrome de MEN2B es una enfermedad rara con herencia autosómica dominante, siendo la forma más agresiva de las variantes de MEN2. La identificación de las características oculares puede ayudar a un diagnóstico temprano, reduciendo la morbimortalidad del padecimiento principalmente por el CMT.

El CMT es de inicio temprano, con un rango entre 15 meses y 47 años; en promedio se diagnostica a los 19.2 años de edad. El pronóstico de esta neoplasia es malo, considerándose solo en un 40 a un 50% de los casos sobrevivida a 10 años. En los pacientes con diagnóstico temprano por antecedente familiar se realiza tiroidectomía profiláctica, así como extirpación de la cadena ganglionar^{1,2,5,6}.

El feocromocitoma se presenta en el 50% de los casos entre la segunda y tercera década de la vida; aproximadamente en la mitad de los casos es de focos múltiples y bilateral. Usualmente es benigno, y aunque puede no presentar sintomatología, en algunos casos se manifiesta con palpitaciones, crisis hipertensiva, sensación de ansiedad y cefalea. El seguimiento de los pacientes se recomienda que sea anual mediante la determinación de niveles de catecolaminas y ultrasonido suprarrenal².

Otra característica sistémica son los ganglioneuromas intestinales causantes de megacolon. Estos pueden ocasionar dolor abdominal, estreñimiento, episodios de diarrea, o bien complicaciones que requieran de cirugía^{7,8}.

Las características oftalmológicas identificadas a tiempo pueden ser de gran ayuda, ya que se presentan en etapas precancerosas. Las más típicas son los nervios corneales prominentes, descritos en el 100% de los casos, y les siguen los neuromas o engrosamiento palpebral en un 88%, así como los neuromas conjuntivales en un 79%. Otras alteraciones oftalmológicas descritas son ptosis, ectropión de párpado superior e inferior, pobre dilatación pupilar y disminución

de la lágrima, con una frecuencia variable entre el 48 y el 86%^{1,9}.

Los nervios corneales también han sido reportados en MEN2A, aunque no con la misma frecuencia; cuando son identificados y se observan con un estroma corneal claro se puede presumir el diagnóstico de MEN2B. Otras afecciones con nervios corneales prominentes son: enfermedad de Refsum, ictiosis laminar congénita, queratocono, distrofias corneales, mieloma múltiple e infecciones estromales. También se han mencionado en la neurofibromatosis tipo 1, sin embargo, los casos reportados con esta alteración pudieron corresponder a MEN2B^{2,3}. Los estudios histopatológicos demuestran que los nervios corneales prominentes están compuestos de numerosos axones desmielinizados y múltiples células de Schwann^{2,9}.

El estudio molecular que demuestra la mutación en *RET* permite la identificación de casos con antecedente familiar, sin embargo, en los casos aislados con mutaciones *de novo* el diagnóstico depende de las manifestaciones clínicas, por lo tanto, pueden implicar estadios avanzados de la enfermedad y mal pronóstico.

En este caso el diagnóstico de CMT fue tardío; sin embargo, se sospechó MEN2B por el hallazgo de los nervios corneales prominentes, los neuromas palpebrales y las características sistémicas ya mencionadas, por lo que se pudo canalizar a un centro de alta especialidad para su tratamiento y seguimiento.

Conclusiones

Los nervios corneales y los neuromas palpebrales son hallazgos oftalmológicos distintivos para el diagnóstico del síndrome MEN2B, por lo que es importante identificar estos hallazgos y diferenciarlos de otras afecciones como las distrofias corneales.

El oftalmólogo tiene un papel importante en la identificación temprana de los signos oculares característicos de la enfermedad, incluso antes del diagnóstico del CMT y del feocromocitoma.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Puvanachandra N, Aroichane M. Diffuse corneoscleral limbal neuromas with prominent corneal nerves in multiple endocrine neoplasia syndrome type 1B. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2010;47:171-3.
2. Jacobs JM, Hawes MJ. From eyelid bumps to thyroid lumps: Report of a MEN type 1B family and review of the literature. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2001;17:195-201.
3. Parker DG, Robinson BG, O'Donnell BA. External ophthalmic findings in multiple endocrine neoplasia type 2B. *Clin Experimental Ophthalmol*. 2004;32:420-3.
4. Martucciello G, Lerone M, Bricco L, et al. Multiple endocrine neoplasias type 2B and RET proto-oncogene. *Ital J Pediatr*. 2012;19:38-9.
5. Raue F, Frank-Raue K. Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67 Suppl 1:69-75.
6. Chen JY, Taranath DA, Chappell AJ, et al. Classic features of multiple endocrine neoplasia type 2B. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:280-1.
7. Barrows FP, Shockley WW, Wright JD, et al. Metastatic medullary thyroid cancer in a pediatric patient with MEN 2B: Emphasis on the need for the early recognition of extrathyroid clinical findings associated with MEN 2B. *Clin Pediatr (Phila)*. 2006;45:463-7.
8. Sondergaard Pedersen JH, Schaffalitzky de Muckadell O. Choroidal metastasis in multiple endocrine neoplasia type 2B. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85:120-1.
9. Fink A, Lapidot M, Spierer A. Ocular manifestations in multiple endocrine neoplasia type 2B. *Am J Ophthalmol*. 1998;126:305-7.