

Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA



Asociación para Evitar
la Ceguera en México I.A.P.
HOSPITAL "DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES"

TESIS DE TITULACIÓN

***FOTOFOBIA Y NERVIOS CORNEALES PROMINENTES COMO MANIFESTACIÓN
INICIAL DE NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLE. PRESENTACIÓN DE UN CASO***

DRA. NOEMI VICTORIA DEL CARMEN GONZALEZ CHAVEZ

AGOSTO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ASESOR DE TESIS

DRA. CRISTINA VILLANUEVA MENDOZA

JEFED E ENSEÑANZA

DR. DANIEL OCHOA CONTRERAS

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi asesora de Tesis; la Dra. Cristina Villanueva Mendoza por su generosidad al brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia en un marco de confianza, afecto y amistad, fundamentales para la concreción de este trabajo.

Gracias al Dr. Igal Meir Zand, al Dr. Germán Villagomez y a la Dra. Karla L. Robles por sus valiosas sugerencias y acertados aportes durante el desarrollo de este trabajo.

Gracias a mis maestros y compañeros de la Asociación Para Evitar la Ceguera en México quienes día a día me dejaron valiosas enseñanzas

Agradezco a mis padres por su apoyo y amor, por enseñarme que la perseverancia y el esfuerzo son el camino para lograr objetivos.

Gracias a mi hermana por acompañarme siempre en los buenos y malos momentos y por el precioso y amado sobrino Miguel quien le da nueva alegría a cada día.

Gracias a Moises Esquivel Villanueva por haber estado a mi lado, siempre lo estará ya que le llevo en el corazón.

INDICE

1. AGRADECIMIENTOS	3
2. INDICE	4
3. GENERALIDADES NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLE	5
4. NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLE TIPO 1	5
5. CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS NEM 2.....	7
6. USO CLÍNICO DEL EXAMEN GENÉTICO EN NEM2B	8
7. HALLAZGOS OFTALMOLOGICOS EN NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLE 2B	9
8. PRESENTACION DE CASO CLINICO	10
9. DISCUSION	13
10. CONCLUSIONES	15
11. REFERENCIAS	17

NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLE

Las neoplasias endocrinas múltiples (NEM) son entidades genéticamente determinadas que se caracterizan por la presencia de tumores que involucran dos o más glándulas endocrinas en un mismo paciente. Su prevalencia se estima entre 20 y 200 por 1 millón de habitantes, sin embargo dado que su expresión es variable y los síntomas muchas veces son leves, es probable que esta prevalencia pueda ser mayor. Los tipos celulares implicados en estos tumores tienen un precursor embriológico común en el neuroectodermo, con capacidad para captar y decarboxilar precursores amínicos: de ahí el nombre de células APUD (del inglés "Amine Precursor Uptake and Decarboxylation").¹

Estas entidades clínicas se han revelado como un modelo de patologías en él que la aplicación de técnicas de biología molecular (especialmente de genética molecular) ha perfeccionado su diagnóstico y tratamiento.

Existen 2 formas principales de NEM, denominadas como tipos 1 y 2, ambas se heredan en forma autosómica dominante.

NEM 1

Es la asociación de tumores de paratiroides, hipófisis y páncreas. Además de esta triada, se ha descrito la asociación de tumores corticales adrenales, carcinoides, angiofibromas faciales, colagenomas y lipomas. La manifestación más frecuente es el hiperparatiroidismo (95%). Los pacientes pueden presentar hipercalcemia e hipercalciuria, a veces litiasis urinaria y daño óseo caracterizado por osteoporosis y osteítis fibrosa quística.

Los tumores pancreáticos comprenden la segunda manifestación más frecuente. Los más comunes son los gastrinomas (50%) e insulinomas (33%) y, menos frecuentes, el glucagonoma, tumores productores de VIP (péptido intestinal vasoactivo) o de PP (polipéptido pancreático). Los gastrinomas son la principal causa de morbi-mortalidad. Casi 60 % de ellos son malignos y la mitad de los pacientes ya tienen metástasis en el momento del diagnóstico. La presencia de este tumor junto con la asociación de hipersecreción gástrica de ácido clorhídrico, con úlceras pépticas únicas o múltiples recurrentes, diarrea secretora e hipergastrinemia, se denomina "síndrome de Zollinger-Ellison", pero sólo un tercio de ellos tienen un cuadro de NEM 1.

El tumor hipofisario se presenta en el 65% de NEM 1. Aproximadamente 60% de estos tumores secretan prolactina, 25% hormona de crecimiento (GH), 3% ACTH y el resto parecieran ser no funcionantes. Las manifestaciones clínicas dependerán del tamaño del tumor y de las hormonas secretadas.

CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE NEM 2:

La manifestación más común y característica de NEM 2 es la hiperplasia de las células C de la tiroides (parafoliculares), la cual evoluciona hasta desarrollar finalmente el cáncer medular de esta glándula (CMT). Sin embargo esta neoplasia se presenta en la mayoría de los casos (75%) en forma esporádica y sólo el 25% se asocia a NEM 2².

Se han identificado 3 formas diferentes de NEM 2 (Tabla 1): NEM 2A, es la variedad más frecuente (75%), además de CMT se caracteriza por la presencia de feocromocitoma (30-50%) e hiperparatiroidismo (15-30%). La segunda forma es el Cáncer Medular Tiroideo Familiar (CMTF) cuya única manifestación es el CMT. La tercera forma clínica se denomina NEM 2B, es considerada la de peor pronóstico, siendo el CMT de aparición mucho más precoz que en las otras formas, presenta feocromocitoma en 30-50%, al igual que en NEM 2A y, no hay compromiso de paratiroides; a diferencia de las otras variedades existen anomalías esqueléticas (hábito marfanoide), alteraciones oftalmológicas (prominencia corneal, engrosamiento palpebral, neuromas subconjuntivales), neuromas bucales y ganglioneuromatosis gastrointestinal².

Clínicamente el diagnóstico de CMT familiar no difiere de la forma esporádica, se presenta como un nódulo uni o bilateral. Bioquímicamente el diagnóstico de hiperplasia de las células C o CMT se basa en la detección de cifras elevadas de calcitonina sérica basal, o después de la estimulación con pentagastrina.

Las características de NEM1, NEM2A y NEM 2B se observan en la Tabla 1

Tabla 1

	NEM 1	NEM 2A	NEM 2B
TUMORES PANCREATICOS	GASTRINOMA 50% INSULINOMA 20%	-	-
ADENOMA PITUITARIO	66%	-	-
CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES	-	100%	85%
FEOCROMOCITOMA	-	>33%	50%
HABITO MARFANOIDE	-	-	80%

HIPERPLASIA DE NERVIOS CORNEALES	-	10%	50%
NEURINOMA DE MUCOSAS	-	-	100%
GEN INVOLUCRADO (#CATÁLOGO OMIM)	<i>MEN 1</i> (131100)	<i>RET</i> (164761)	<i>RET</i> (164761)
PREVALENCIA	1 en 35,000	1 en 40,000	1 en 40,000

Los estudios iniciados en la década de los 80 sobre la patogenia de estos síndromes ha permitido identificar los defectos moleculares específicos en NEM 1 y 2³⁻⁵.

CARACTERÍSTICAS MOLECULARES DE NEM 2

La aplicación de técnicas de biología molecular permitió el descubrimiento del proto-oncogen Ret (c-Ret) como causante de NEM 2^{4,5}. Este gen se ubica en el cromosoma 10q11.2 y su importancia derivó de estudios que demostraron que sus formas reordenadas (Ret/PTC) eran responsables del 30% de los Cánceres Papilares Tiroideos¹⁰. El c-Ret está compuesto de 21 exones, los cuales codifican un receptor del tipo tirosina kinasa. Este receptor se caracteriza por una región caderina-símil en el dominio extracelular, una región rica en cisteína inmediatamente externa a la membrana y un dominio tirosina kinasa intracelular (Figura 1). Las proteínas Ret y GFR a (GDNF Family Receptor Alpha) forman un receptor para una serie de factores neurotróficos que juegan un papel clave en el control y diferenciación del sistema nervioso, entre ellos GDNF ("glial cell line- derived neurotrophic factor") y los péptidos neurturin y persephin, estos últimos con funciones biológicas similares al GDNF y considerados, junto con éste, miembros de una nueva familia de factores neurotróficos, lejanamente relacionados a los TGF- β (Transforming growth factor β)¹¹.

Síndrome	Codón mutado
NEM 2A	609
CMTF	611
	618
	620
	630
	634
	790
CMTF	768
	791
	804
	891
NEM 2A/ACL	634
NEM 2A/ Hirschsprung	609
	618
	620
NEM 2B	883
	918
	922

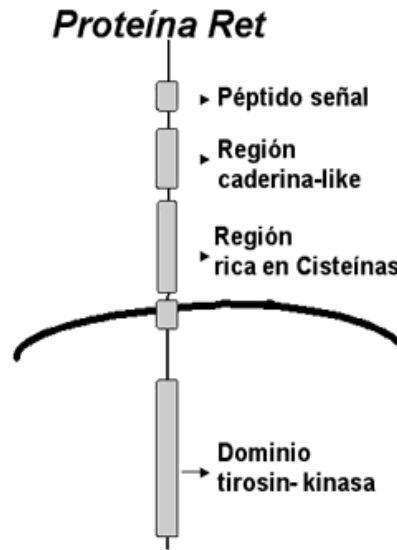


FIGURA 1. Mutaciones del proto-oncogen RET asociadas a cáncer medular tiroideo hereditario.

NEM 2A, neoplasia endocrina múltiple tipo 2A; CMTF, cáncer medular tiroideo familiar; NEM 2A/ACL, NEM 2A y amiloidosis cutánea liquenificada; NEM 2A/Hirschsprung, NEM 2A en asociación con enfermedad de Hirschsprung; NEM 2B, neoplasia endocrina múltiple tipo 2B.

El evento inicial de NEM 2 es una mutación activante del c-Ret^{3,4}. Esta mutación afecta una de las tantas cisteínas ubicadas en la porción extracelular del c-Ret (NEM 2A-CMTF) o a la región catalítica del dominio tirosina kinasa (NEM 2B). En ambos casos, la activación de un proto-oncogen lo transforma en un oncogen, conduciendo a la transformación de las células que contienen la mutación. En estas condiciones, se requiere sólo una copia del gen mutado para lograr el efecto fenotípico.

USO CLÍNICO DEL EXAMEN GENÉTICO EN NEM2B

Las técnicas de biología molecular han permitido la identificación de los genes responsables de NEM tipo 1 y 2 y, desde el punto de vista clínico, ha significado un avance en el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de estas patologías.

Un individuo con un examen genético negativo, en una familia con una mutación conocida, podrá ser excluido de otros estudios en búsqueda de las otras manifestaciones de la enfermedad.

Durante los primeros años después que se reconoció al c-Ret como el responsable de NEM 2 hubo inquietud respecto al uso de una prueba genética positiva como única determinante para decidir la tiroidectomía total (TX) debido al significado incierto de estas mutaciones en ese momento. La experiencia acumulada ha sido tal que existe consenso en que el test genético debería realizarse antes de los 5 años, y la TX preferentemente antes de los 6 años. Hay varias razones para elegir esta edad, siendo la más importante la identificación de niños de 6 años con metástasis. Hasta ahora todas las series publicadas con TX profilácticas, han mostrado a lo menos hiperplasia de las células C (considerada la etapa inicial en el desarrollo de CMT), indicando que ya se ha iniciado la transformación

maligna. Con respecto a la extensión de la cirugía, las recurrencias que han aparecido 10 a 20 años después de la tiroidectomía pueden ser el resultado de una enfermedad metastásica preexistente en el momento de la cirugía o a una transformación neoplásica de las células C como resultado de una tiroidectomía incompleta. Por esto no se aconseja otra cirugía que la TX.

Un manejo distinto debe realizarse en individuos con NEM 2B, ya que las metástasis pueden aparecer en los primeros años de vida, por lo que existe acuerdo en que la cirugía deba realizarse en los primeros meses de vida, incluyendo TX y disección linfonodal completa. Aunque 50% de las NEM 2B corresponden a mutaciones de novo, muchas veces el fenotipo clínico puede ser tan sutil que se recomienda realizar un estudio genético en los padres y hermanos.

HALLAZGOS OFTALMOLOGICOS EN NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLE 2B

Como MEN2B es una entidad rara, la incidencia exacta de las manifestaciones oftalmológicas se desconoce. Existen series de casos publicadas, la mayor con quince pacientes donde reportan las siguientes frecuencias: nervios corneales prominentes en el 100%, neuromas conjuntivales en 87%, neuromas de los párpados en 80%, síndrome de ojo seco 67%. Es importante destacar que los nervios corneales prominentes son un hallazgo constante en MEN2B. En algunos pacientes se ha reportado iris con aspecto alterado. Estudios histológicos con microscopía de luz y electrónica de barrido han demostrado que los nervios corneales prominentes están compuestos por nervios no mielinizados con paquetes de axones asociados a células de Schwann. Estos nervios engrosados en el cuerpo ciliar, iris y limbo corneo-escleral se observan como una mezcla de fibras nerviosas mielinizadas y no mielinizadas. En el cuerpo ciliar se encuentra un número inusualmente elevado de células ganglionares. El tejido subconjuntival demuestra neuromas con un mínimo de material fibroso. La glándula lagrimal aparece sin compromiso, reforzando la teoría de que los síntomas de ojo seco, observados con frecuencia, se deben a un desorden autonómico secundario a los neuromas¹⁴.

PRESENTACION DE CASO CLINICO

Paciente femenino de 21 años de edad, que acude por presentar fotofobia intensa, mala agudeza visual, lagrimeo y sensación de cuerpo extraño, síntomas que se intensificaron los últimos tres meses.

A la exploración oftalmológica ojo derecho con agudeza visual de 20/150 que mejora a 20/80, y ojo izquierdo con agudeza visual de 20/30 y capacidad visual de 20/25

En ambos ojos presión intraocular de 14mm Hg, en ortoposición, movimientos oculares normales, bordes palpebrales irregulares a expensas de múltiples nódulos conjuntivales que afectan el margen palpebral; córnea con nervios prominentes, cámara anterior amplia, iris regular y reactivo, cristalino transparente. Nervio óptico con excavación de 4/10, mácula con brillo normal, retina aplicada. (Figuras 2, 3 y 4)

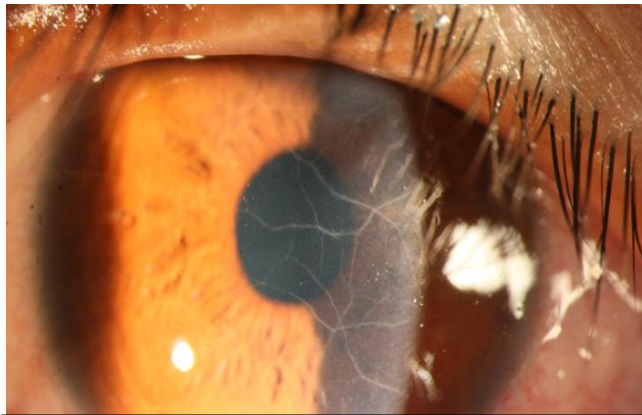


Figura 2. Nervios corneales prominentes

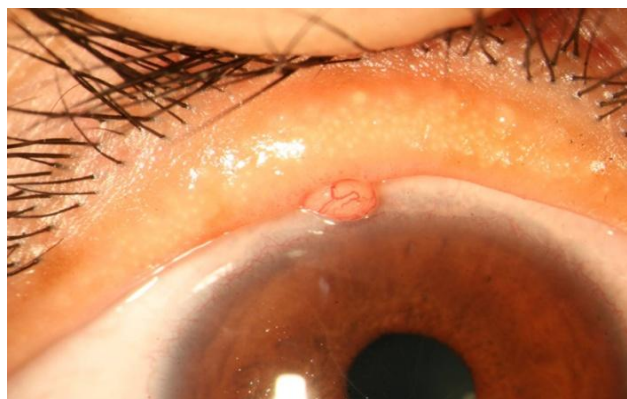


Figura 3. Nódulos conjuntivales

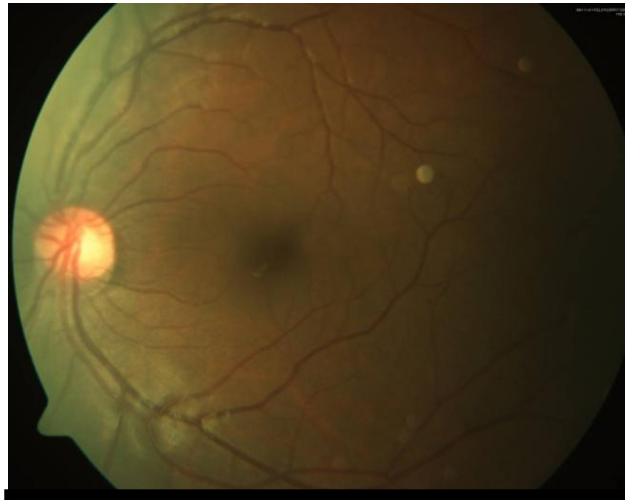


Figura 4. Polo posterior de características normales

A la exploración sistémica se encuentra facies peculiar a expensas de labios gruesos y prominentes, múltiples nódulos linguales, hábito marfanoide, crecimiento tiroideo, escoliosis y pie cavo. (Figuras 5 y 6)



Figura 4. Labios prominentes.

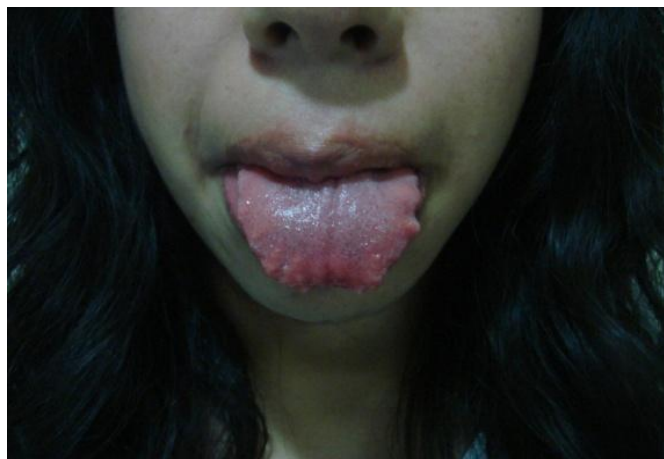


Figura 5. Nódulos linguales

Como estudios complementarios se le realizó Ultrasonido de tiroides de alta resolución el cual reportó imágenes compatibles con bocio mixto que ocupa la totalidad de la glándula.

Gammagrama tiroideo con Tc-99m: bocio multinodular. (Figura 7)

Anticuerpos antitiroglobulina elevados: 164 UI/ml (menor a 40). Anticuerpos antiperoxidasa de tiroides: 167 U/ml (menor a 35)

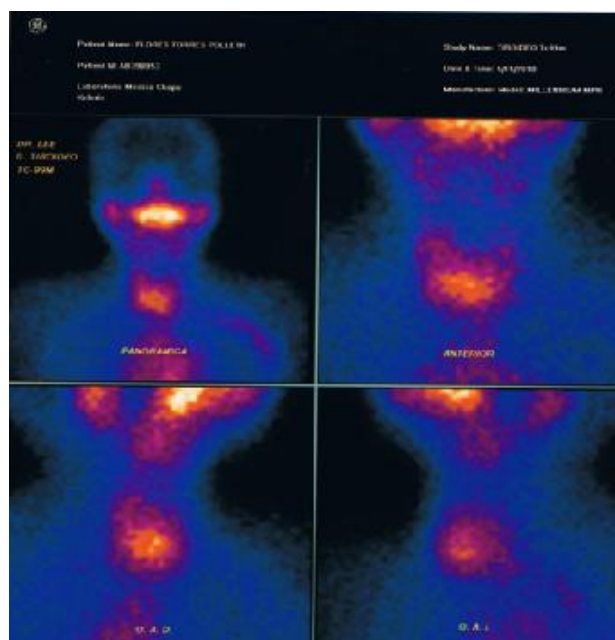


Figura 7. Gammagrama tiroideo que demuestra hipercaptación del medio.

Las características oculares y sistémicas fueron compatibles con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple 2B (MEN2B).

La paciente fue canalizada a un centro de especialidades para el manejo integral.

Se realizó tiroidectomía y está en un esquema de radioterapia por Cáncer Medular de Tiroides (32 sesiones).

DISCUSIÓN

La Neoplasia Endócrina Múltiple fue descrita por primera vez en la literatura alemana por Wagenmann en 1922, posteriormente Williams y Pollock en 1966 fueron los primeros en identificar MEN 2B como una entidad distinta.

Aunque los signos oftalmológicos no son de gran significancia visual la aparición temprana de los mismos y la asociación con MEN2B permite la detección y manejo oportunos del carcinoma medular y feocromocitoma, como se presentó en este caso. Por otro lado el diagnóstico y tratamiento tempranos de carcinoma medular de tiroides puede salvar la vida del paciente.

El hallazgo de nervios corneales prominentes es muy característico de MEN2B, sin embargo también han sido reportados como hallazgo en MEN2A aunque no son tan evidentes. Otra característica oftalmológica reportada es el aspecto diferente del iris, este dato no se encontró en el caso descrito.

Otros diagnósticos diferenciales que deben considerarse son los siguientes: neurofibromatosis 1, queratocono, distrofias corneales, mieloma múltiple e infecciones estromales.

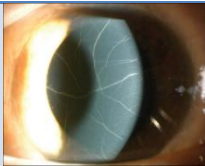
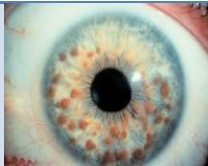
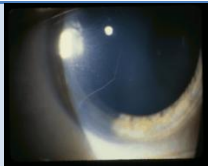
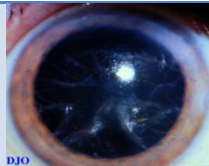
Los neurofibromas son tumores que se originan en los nervios periféricos a partir de las células de Schwann, células perrineurales y fibroblastos. Cuando son múltiples pueden ser parte de neurofibromatosis 1. Por lo general son benignos, aunque en ocasiones puede malignizarse, recibiendo el nombre de tumor maligno de la vaina nerviosa periférica o MPNST (“malignant peripheral nerve sheath tumor”).

La neurofibromatosis 1 se caracteriza por la presencia de manchas café con leche, neurofibromas periféricos y nódulos de Lisch en el iris. Los nervios corneales prominentes se encontraran en aproximadamente el 10% de los pacientes y son ocasionados por hiperplasia de las vainas de las terminaciones nerviosas gracias a las células de Schwan. Es un padecimiento autosómico dominante con una prevalencia de 1 en 4000 individuos.¹⁹

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas que produce paraproteínas monoclonales. Constituye el 10% de las neoplasias hematológicas, con una incidencia de 5,5 casos en 100, 000 habitantes (1). El MM no secretor representa el 1-4% de los casos de mieloma, con una edad media de diagnóstico inferior en 10 años a la de las formas clásicas de MM. Las manifestaciones oculares del MM involucran conjuntiva, córnea, iris, cuerpo ciliar, coroides y esclerótica. La afectación orbitaria es rara, con unos 50 casos publicados en la literatura (1). La afectación orbitaria es generalmente unilateral y afecta con más frecuencia al esfenoides . En la mayoría de los casos la sintomatología inicial es insidiosa con exoftalmos de progresión lenta acompañado de dolor, diplopía y disminución de AV. La expansión intracraneal se manifiesta por papiledema y parálisis de los pares craneales. También son frecuentes los síntomas inespecíficos, como fiebre, malestar y anorexia. El hallazgo de nervios corneales prominentes ocurre en menos del 1% de los pacientes y se debe al depósito de inmunoglobulinas en el espacio perineural.²⁰

La distrofia corneal lattice fue descrita por *Biber, Haab y Dimmer* en 1890. Es una entidad autosómica dominante, bilateral, simétrica que se manifiesta con erosiones recidivantes y disminución progresiva de la agudeza visual. La córnea presenta líneas cristalinas que pueden formar un verdadero enrejado. En esta patología el patrón reticular simularía nervios corneales pero se debe a depósitos de material amiloide.

En la siguiente tabla se resumen las principales características clínicas de los diagnósticos diferenciales ante el hallazgo de nervios corneales prominentes.

PATOLOGÍA	NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLE TIPO 2B	NEUROFIBROMATOSIS TIPO I	MIELOMA MULTIPLE	DISTROFIA CORNEAL EN LATTICE
IMAGEN				
EDAD	ADOLESCENCIA	PEDIATRICOS	SEXTA DECADA DE LA VIDA	CUARTA DECADA DE LA VIDA
SINTOMAS Oculares	FOTOFOBIA EPITELIO INTEGRO	ASINTOMÁTICOS GENERALMENTE	FOTOFOBIA LEVE	FOTOFOBIA, EROSIONES EPITELIALES RECURRENTES
SIGNOS Oculares	NERVIOS CORNEALES PROMINENTES (CELULAS DE SCHWAN) NEUROMAS CONJUNTIVALES	NERVIOS CORNEALES PROMINENTES (CELULAS DE SCHWAN) NODULOS DE LISCH	CELULAS PLASMATICAS, ANTICUERPOS MONOCLONALES EN FORMA DE CRISTALES	DEPOSITOS DE AMILIOIDE EN ESTROMA ANTERIOR

PATRÓN DE HERENCIA	AUTOSOMICO DOMINANTE	AUTOSOMICO DOMINANTE	SIN PATRON DE HERENCIA	AUTOSOMICO DOMINANTE
ASOCIACIONES	CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES,	NEUROFIBROMAS CUTANEOS, GLIOMA DEL N.O., MANCHAS CAFÉ CON LECHE	MULTIPLES LESIONES ESQUELETICAS LITICAS	AMILOIDOSIS SISTEMICA
SISTÉMICAS	NODULOS CONJUNTIVALES, HABITO MARFANOIDE			

CONCLUSIONES

La Neoplasia Endócrina Múltiple tipo 2B es una entidad rara con herencia autosómica dominante con 100% de penetrancia y expresividad variable, caracterizada por carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, nervios corneales prominentes, múltiples neuromas de mucosas conjuntival y oral (labios y lengua), síndrome de ojo seco, ganglioneuromatosis intestinal con desordenes de la motilidad intestinal; facies característica y anomalías esqueléticas como hábito marfanoide, displasia congénita de cadera; pie cavo o plano, pectus excavatum y xifosis ¹⁵.

El hiperparatiroidismo, frecuente en la variedad MEN 2A no se considera tan común en MEN 2B.

El cuadro clínico de la paciente fue muy característico de la entidad por lo que el diagnóstico es clínico.

El gen responsable de NEM2B se encuentra en la región pericentromérica del cromosoma 10. Éste gen se denomina RET protooncogen.

El carcinoma medular de tiroides es bilateral y ocurre prácticamente en todos los pacientes ¹⁶. Puede desarrollarse tan temprano como al año de vida y generalmente el pronóstico es malo con fallecimiento en la segunda o tercera década de la vida, aunque existen algunos reportes de pacientes que han tenido sobrevida a largo plazo; la tasa de supervivencia a diez años se ha calculado en aproximadamente 65%. El carcinoma medular de tiroides confinado a la glándula se trata con tiroidectomía. ¹⁶

Se recomienda realizar niveles de calcitonina anualmente iniciando a la edad de 5 años. ¹⁶ El estudio genético se ha colocado como el método más efectivo para detectar pacientes asintomáticos con MEN2B. En familias con la mutación conocida los individuos en quienes se descarte la mutación no tienen riesgo mientras que los positivos deberán mantenerse en observación e incluso en algunos casos se recomienda realizar tiroidectomía profiláctica a temprana edad. ¹⁵

El feocromocitoma se encuentran en aproximadamente la mitad de los pacientes, típicamente en la segunda o tercera década de la vida y a su vez el 50% será unilateral. Casi siempre son benignos y se manifiestan con sintomatología como episodios de cefalea, palpitaciones, ansiedad y hipertensión paroxística. Se recomiendan estudios anuales en pacientes que están en riesgo de desarrollarlo, como es la medición de catecolaminas en orina de 24 horas, RMN o tomografía axial computada.¹⁶

En resumen se presenta el caso de una paciente que se presenta con fotofobia como primera manifestación clínica así como nervios corneales prominentes y neuromas conjuntivales como hallazgos a la exploración oftalmológica los cuales nos orientaron hacia el diagnóstico de MEN 2B, a la exploración sistémica se encontró hábito marfanoide, pie cavo, labios prominentes y crecimiento de la glandula tiroides. Estudios ulteriores (gammagrama tiroideo y niveles séricos de hormonas) permitieron diagnosticar un carcinoma medualr de tiroides aparentemente sin metástasis que fue tratado con tiroidectomía y radioterapia.

La neoplasia endócrina múltiple 2B es una entidad rara y potencialmente letal ya que hasta el 85% de los pacientes tendrán carcinoma medular de tiroides y 45% feocromocitoma. El diagnóstico temprano y tratamiento oportuno permiten a los pacientes una mayor esperanza de vida.¹⁸

El oftalmólogo puede desempeñar un papel importante en el diagnóstico temprano de esta patología al identificar los nódulos conjuntivales, ectropion palpebral y nervios corneales prominentes.

REFERENCIAS

1. SKOGSEID B, RASTAD J, OBERG K. Multiple Endocrine Neoplasia type 1. Clinical features and screening. *Endocr Metab Clin North Am* 1994; 23: 1-18.
2. RAHUE F, FRENK-RAUE K, GRAUER A. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: Clinical Features and Screening. *Endocr Metab Clin North Am* 1994; 23: 137- 56.
3. MULLIGAN LM, KWOK JBL, HEALEY C, ELSDON MJ, ENG C, GARDNER E, ET AL. Germ-line mutations of the RET proto- oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993; 363: 458- 60.
4. DONIS-KELLER H, SHENSHEN D, CHI D, CARLSON KM, TOSHIMA K, LAIMORE TC, ET AL. Mutations in the Ret proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 851- 6.
5. GRIECO M, SANTORO M, BERLINGIERI MT, MELILLO RM, DONGHI R, BONGERZONE I, ET AL. PTC is a novel rearranged form of the ret proto- oncogene and is frequently detected in vivo in human thyroid papillary carcinomas. *Cell* 1990; 60: 557- 63.
6. ENG C, MULLIGAN LM. Mutations of the RET Proto-Oncogene in the Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 Syndromes, Related Sporadic Tumours and Hirschsprung Disease. *Hum Mutat* 1997; 9: 97- 109.
7. CAMPUSANO C, CARDENAS IE, OLEA E, BERTIN P. Neoplasia endocrina múltiple tipo 2A. Presentación de un caso de evolución inhabitualmente agresiva. *Rev Méd Chile* 1996; 124: 1100- 106.
8. SANTORO M, CARLOMAGNO F, ROMANO R, BOTTARO D, DATHAN NA, GRIECO M, FUSCO A, ET AL. Activation of RET as a Dominant Transforming Gene by Germline Mutations of MEN2A and MEN2B. *Science* 1995; 267: 381- 3.
9. WOHLK N, COTE GJ, EVANS DB, GOEPFERT H, ORDONEZ NG, GAGEL RF. Application of genetic screening information to the management of medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocr Metab Clin North Am* 1996; 25: 1-25.
10. WELLS SA JR, SKINNER MA. Prophylactic thyroidectomy, based on direct genetic testing in patients at risk for the multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106: 29-34.
11. GAGEL RF, TASHIAN AH, CUMMINGS T, PAPATHANASAPOULOS N, KAPLAN MM, DELELLIS RA, ET AL. The clinical outcome of prospective screening for Multiple Endocrine Neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 1988; 318: 478- 84.
12. WOHLK N, COTE GJ, BUGALHO MMJ, ORDONEZ N, EVANS DB, GOEPFERT H, ET AL. Relevance of RET Proto-Oncogene Mutations in Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3740
13. ZEDENIUS J, LARSSON C, BERGHOLM U, BOVEE J, SVENSSON A, HALLEGREN B, ET AL. Mutations of codon 918 in the RET proto- oncogene correlate to poor

- prognosis in sporadic medullary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3088- 90.
14. MAHNAZ MAJIDI ET AL. A family presenting with multiple endocrine neoplasia type 2B: A case report. *Endocrinology & Metabolism Research Center, Tehran, Iran. J Med Case Reports*. 2011 Dec 20;5(1):587.
 15. YU USAMI, DDS ET AL. Neural hyperplasia in maxillary bone of multiple endocrine neoplasia type 2B patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011 Dec;112(6):783-90.
 16. DENEHEY, J.P. ET AL. Relationship of familial prominent corneal nerves and lesions of the tongue resembling neuromas to multiple endocrine neoplasia type 2B. Department of Ophthalmology, Henry Ford Health Science Center, Detroit, Michigan, USA. *Am J Ophthal*. 1995 Oct;120(4):456-61.
 17. TAKAI, S. ET AL. Prominent corneal nerves in patients with MEN 2A: diagnostic implications. *World J. Surg* 1992; 16:620-4.
 18. JASON M. JACOBS, M.D. AND MICHAEL J. HAWES, M.D. From Eyelid Bumps to Thyroid Lumps: Report of a MEN type IIb Family and Review of the Literature. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery* Vol. 17, No. 3, pp 195–201
 19. GAONKER CH, MUKHERJEE AK, POKLE M. Involvement of the eye and orbit in neurofibromatosis type 1. *Indian J Ophthalmol* 1992;40:2-4
 20. KNAPP AJ, GARTNER S, HENEKIND P. Multiple myeloma and its ocular manifestations. *Surv Ophthalmol* 1987; 31: 343-351.