

NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLE Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL DE INICIO MUY TEMPRANO. UNA ASOCIACIÓN INESPERADA

SANTIAGO I. ROSSI¹, SILVIA BALEANI¹, XIMENA PRADO¹, CAROLINA PASCUAL¹,
CECILIA TENNINA², PABLO MALAGRINO², ANA VIEITES³, ALEJANDRO PARRA⁴,
MARIO CAZALLA⁴, JAIR TENORIO CASTANO⁴, PABLO LAPUNZINA⁴

¹Unidad 5, Clínica Médica, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina, ²Sección de Gastroenterología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina, ³Centro de Investigaciones Endocrinológicas Dr. César Bergadá (CONICET-FEI- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez), Buenos Aires, Argentina, ⁴Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM)-IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma, CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, Madrid, España

Dirección postal: Santiago I. Rossi, Unidad 5, Clínica Médica, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Gallo 1330, 1425 Buenos Aires, Argentina

E-mail: santiagorossi.pediatria@gmail.com

Recibido: 1-XI-2023

Aceptado: 22-XI-2023

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano (VEOIBD) es una entidad rara en pediatría. Es conocida su asociación con inmunodeficiencias primarias de origen monogénico. Presentamos el caso de una paciente con diagnóstico de VEOIBD a quien se le realizó una secuenciación masiva del exoma. El resultado del estudio permitió identificar una variante patogénica en el proto oncogen *RET*, asociada con enfermedad neoplasia endocrina múltiple tipo 2A. No hay reportes de asociación de variantes en el proto oncogen *RET* con VEOIBD. No se puede adjudicar la presencia de estas dos entidades clínicas a una única causa genética.

Palabras clave: enfermedad inflamatoria de inicio muy temprano, proto oncogen *RET*, neoplasia endócrina múltiple 2A, inmunodeficiencia primaria

Abstract

Multiple endocrine neoplasia and very early onset inflammatory bowel disease. An unexpected association

Very early onset inflammatory bowel disease (VEOIBD) is a rare entity in pediatrics. Its association with primary immunodeficiencies of monogenic origin is known.

We present the case of a patient diagnosed with VEOIBD who underwent massive paralleled exome sequencing. The result of the study showed a pathogenic variant in the *RET* proto-oncogene, associated with multiple endocrine neoplasia type 2A disease. There are no previous reports of association of *RET* proto-oncogene variants with VEOIBD. The presence of these two clinical entities cannot be attributed to a single genetic cause.

Key words: very early onset inflammatory bowel disease, *RET* proto-oncogene, multiple endocrine neoplasia 2A, primary immunodeficiency

La enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano (*Very early onset inflammatory bowel disease* - VEOIBD) es una entidad poco frecuente en pediatría. Es conocida su asociación con inmunodeficiencias primarias (IDP), algunas de ellas de origen monogénico^{1,2}. Se presenta el caso de una paciente con diagnóstico de VEOIBD a quien se le realizó una secuenciación masiva del exoma con el objetivo de detectar un defecto monogénico causal de dicha enfermedad. El resultado del estudio permitió la identificación de una variante patogénica en el proto oncogén

RET (PO RET), asociada con enfermedad neoplasia endocrina múltiple 2A (NEM 2A)^{3,4}, sin asociación causal descrita para VEOIBD.

Caso clínico

Niña de 2 meses de vida sin antecedentes perinatales a destacar, se internó en el Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez por síndrome febril y deshidratación grave secundaria a diarrea acuosa de una semana de evolución. Evolucionó tórpidamente con shock hipovolémico y estatus convulsivo. En la unidad de cuidados intensivos pediátricos se realizó la estabilización hemodinámica y manejo de las convulsiones. Se rescató adenovirus en materia fecal, orina, aspirado de secreciones nasofaríngeas, sangre y líquido cefalorraquídeo. Se asumió enfermedad invasiva por adenovirus, con persistencia del virus en materia fecal durante 56 días. Continuó con diarrea secretora grave luego de la negativización del examen virológico en materia fecal. Debido a su insuficiencia intestinal requirió nutrición parenteral. Presentó infecciones graves: sepsis, infección asociada a catéter, diarrea viral e infección urinaria.

A los 4 meses de vida se realizó una endoscopia digestiva donde se informó patrón de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) inespecífica. Una nueva endoscopia cuatro semanas más tarde evidenció un patrón histológico compatible con VEOIBD. La microscopia electrónica descartó causas de diarrea secretora congénita (displasia epitelial intestinal ("Tufting") y enfermedad por inclusión de microvellosidades). Se indicaron tratamientos inmunomoduladores de primera línea (metilprednisolona 1.5 mg/kg/d), segunda línea (infliximab 10 mg/kg), y tercera línea (sirolimus enteral). No presentó respuesta clínica ni histológica al tratamiento, con persistencia de requerimiento de nutrición parenteral.

Se realizó estudio inmunológico para descartar IDP: dosaje de Ig G-A-M-E, recuento, poblaciones y cultivo de poblaciones linfocitarias, que resultaron acordes a la edad. No se realizó estudio de funcionalidad humoral por no tener vacunas aplicadas. Dosaje de anticuerpos ANA y anti *Saccharomyces cerevisiae* IgA e IgG negativos. ANCA C positivo (+++) con anti mieloperoxidasa negativo y anti proteinasa 3 negativo, se interpretó como hallazgo inespecífico. Con estos resultados se desestimó el diagnóstico de IDP.

Por la sospecha de enfermedad de origen monogénico se realizó un estudio genético mediante secuenciación masiva del exoma que permitió identificar la variante patogénica en heterocigosis en el PO RET "NM_020975.6:c.1900T>C: p.Cys634Arg (chr10:43114500, hg38)".

Debido a la asociación de la variante con síndrome NEM 2A, se realizaron estudios para la detección de carcinoma medular de tiroides (CMT) y feocromocitoma (Feo), con resultados negativos. Dado que esta variante puede asociarse además con enfermedad de Hirschsprung, se realizó biopsia transmural de recto con resultado negativo.

Teniendo en cuenta la herencia mendeliana autosómica dominante de la variante, se amplió el estudio a sus familiares de primer grado. Se diagnosticó CMT a la madre, a la abuela materna, y al tío materno de la niña. Se realizó tiroidectomía total a la madre de la niña, y continúa con controles ambulatorios sin signos de remanencia tumoral. La abuela de la niña falleció por enfermedad metastásica, antes de poder realizar intervención terapéutica. El tío materno se encuentra en plan de tiroidectomía. Se realizó estudio molecular a gen único a un segundo tío materno asintomático, sin variantes en el PO RET.

Se obtuvo consentimiento informado para la publicación del caso.

Discusión

La EII se puede clasificar de acuerdo a la edad en la que se manifiesta. La VEOIBD se presenta en niños menores de 6 años de edad. Dentro de este grupo, se encuentra la forma neonatal, que se inicia en los primeros 28 días de vida y la forma infantil, que se desarrolla en niños menores de 2 años. Se denomina EII de inicio temprano a la que debuta entre los 6 y los 10 años de vida, y pediátrica antes de los 17 años⁵.

La VEOIBD es una entidad rara que conforma tan solo el 4% de las EII. Su incidencia se encuentra en aumento y es fundamental su reconocimiento para un diagnóstico temprano⁶. Un 15-20% de las VEOIBD son de etiología monogénica, en contraste con la herencia poligénica observada en las EII de poblaciones de mayor edad. Se han descrito mutaciones asociadas a la enfermedad en genes reguladores de la inmunidad (IL-10, NADPH, XIAP, entre otros), lo cual facilita la comprensión de su patogenia y permite intervenciones terapéuticas específicas. Algunas de ellas son pasibles de tratamiento con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas^{5,7,8}.

Se describen como factores de riesgo de sospecha de origen monogénico de la enfermedad: menor edad del inicio de síntomas, presencia de infecciones a repetición o sintomatología sugerente de autoinmunidad (trombocitopenia, anemia hemolítica, esplenomegalia, enfermedad

mucocutánea), historia familiar de consanguinidad, enfermedades inflamatorias o autoinmunes. La proporción de pacientes con familiares afectados es significativamente mayor en el grupo de inicio infantil (menores de 2 años)^{5,7,9}.

El fenotipo de la VEOIBD es heterogéneo. En su mayoría presentan un compromiso colónico extenso, refractariedad al tratamiento y una evolución tórpida^{6,10}. Suelen presentar hallazgos histológicos iniciales de EII no clasificada, con un alto índice de apoptosis, y mayor infiltración eosinofílica⁵. Las herramientas terapéuticas incluyen la nutrición enteral exclusiva, tratamiento con esteroides, tiopurinas, metotrexate y medicamentos biológicos (anti TNF-Infliximab). Es frecuente la refractariedad al tratamiento^{6,11}. Nuestra paciente presentó biopsia inicial inespecífica y refractariedad a los tratamientos indicados.

La NEM 2 es un síndrome autosómico dominante, que se caracteriza por una predisposición al desarrollo de tumores endócrinos. Su prevalencia es de 1-10/100 000. Se produce por variantes en el PO RET localizado en el cromosoma 10q11.2. Este proto-oncogén codifica una proteína tirosina quinasa que se expresa principalmente en tejido neuroendocrino y tiene una función fundamental en el crecimiento y diferenciación celular. En el gen que produce el desarrollo de NEM 2 se han identificado variantes que producen una ganancia de función. Si bien hay múltiples hallazgos patológicos relacionados con la NEM 2, la lesión característica es el CMT¹².

De los subtipos de NEM 2, el más frecuente es el NEM 2A. Representa más del 80% de los casos de NEM 2 y el codón más frecuentemente afectado es el 634 que se encuentra dentro del exón 11. Se asocia al CMT en un 80%, al Feo en un 50%, y al hiperparatiroidismo en el 30% de los casos^{13,14}.

El conocimiento de la variación de secuencia que presente un paciente nos permitirá realizar el estudio de los familiares afectados, comenzando por los de primer grado. En nuestro caso, esta pesquisa nos permitió realizar una intervención temprana en la madre de la niña.

La Asociación Americana de Tiroides ha estratificado a los pacientes, según la alteración genética presente, de bajo a muy alto riesgo, según la gravedad en la progresión del CMT. La variante que presentó nuestra paciente (alteración en el codón 634) es considerada de alto riesgo, y se indica la realización de la tiroidectomía dentro de los primeros 5 años de vida¹⁵, se le realizan controles semestrales de calcitonina, que hasta el momento de la publicación se encuentran dentro de los límites de la normalidad, en plan de tiroidectomía profiláctica.

Hasta la actualidad, no hay reportes de asociación de las variantes patogénicas en el PO RET con VEOIBD. No se puede adjudicar la presencia de estas dos entidades clínicas a una única causa genética. Periódicamente se re evalúan las variantes con significado de valor incierto sobre genes accionables, con el fin de definir su real asociación con enfermedades.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar

Bibliografía

1. Kelsen JR, Russo P, Sullivan KE. Early-onset inflammatory bowel disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2019; 39: 63-79.
2. Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, et al. Very early onset inflammatory bowel disease: a clinical approach with a focus on the role of genetics and underlying immune deficiencies. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 820-42.
3. Cosci B, Vivaldi A, Romei C, et al. In silico and in vitro analysis of rare germline allelic variants of RET oncogene associated with medullary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18: 603-12.
4. Valdés N, Navarro E, Mesa J, et al. RET Cys634Arg mutation confers a more aggressive multiple endocrine neoplasia type 2A phenotype than Cys634Tyr mutation. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: 301-7.
5. Arai K. Very early-onset inflammatory bowel disease: a challenging field for pediatric gastroenterologists. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2020; 23: 411-22.
6. Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, et al. North American Society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition position paper on the evaluation and management for patients with very

- early-onset inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70: 389-403.
7. Crowley E, Muise A. Inflammatory bowel disease: what very early onset disease teaches us. *Gastroenterol Clin North Am* 2018; 47: 755-72.
 8. Uhlig HH, Charbit-Henrion F, Kotlarz D, et al. Clinical genomics for the diagnosis of monogenic forms of inflammatory bowel disease: a position paper from the paediatric IBD porto group of european society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021; 72: 456-73.
 9. Arcucci MS, Contreras MB, Gallo J, et al. Pediatric inflammatory bowel disease: a multicenter study of changing trends in Argentina over the past 30 years. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2022; 25: 218-27.
 10. González MY, Ossa JC, Alliende GF, et al. Enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría (EII): revisión. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterol Latinoam* 2018; 48: 226-41.
 11. Dipasquale V, Romano C. Genes vs environment in inflammatory bowel disease: an update. *Expert Rev Clin Immunol* 2022; 18: 1005-13.
 12. Mathiesen JS, Effraimidis G, Rossing M, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2: a review. *Semin Cancer Biol* 2022; 79: 163-79.
 13. Sanso GE, Domene HM, Garcia R, et al. Very early detection of RET proto-oncogene mutation is crucial for preventive thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2 children: presence of C-cell malignant disease in asymptomatic carriers. *Cancer* 2002; 94: 323-30.
 14. Accardo G, Conzo G, Esposito D, et al. Genetics of medullary thyroid cancer: an overview. *Int J Surg* 2017; 41 Suppl 1: S2-S6.
 15. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised american thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25: 567-610.