



Artículo original

Cáncer diferenciado de tiroides en población pediátrica: Experiencia en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Aleida Rivera-Hernández,* Ana Laura López-Beltrán,* Elisa Nishimura-Meguro,*
Eulalia Garrido-Magaña*

Resumen

Antecedentes y objetivo: El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) representa el 90 a 95% de los casos de cáncer de tiroides, su incidencia es del 2% en menores de 20 años, con una supervivencia > 90% a 20 años de seguimiento. El objetivo del estudio fue describir el comportamiento clínico del CDT al diagnóstico y su seguimiento. **Material y métodos:** Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de CDT que acudieron al Servicio de Endocrinología del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, en el período comprendido de enero de 2000 a febrero de 2010, se recolectaron los datos clínicos al diagnóstico, dosis de ^{131}I y evolución. **Resultados:** Se incluyeron 10 mujeres y 6 varones, con edad promedio de 11.5 años y nódulo tiroideo al momento del diagnóstico en el 68.75%, con adenopatías regionales en el 90% de los casos. El resultado histopatológico en el 94% fue carcinoma papilar, 13.5% con variedades de mal pronóstico y un caso con carcinoma folicular de tiroides, el 50% presentó metástasis. Durante el seguimiento se encontró actividad en el 75% de los pacientes, por lo que se administraron dosis terapéuticas de radioyodo (dosis acumulada promedio 235 mCi). Se logró la supresión de TSH en el 70% de los casos. **Conclusiones:** Al diagnóstico, nuestro grupo de pacientes mostró mayor invasión local y metástasis que lo reportado en la literatura, probablemente por retraso en el diagnóstico y envío, lo que se reflejó en su comportamiento clínico.

Palabras clave: Cáncer de tiroides, población pediátrica.

Abstract

Background and objective: Differentiated thyroid carcinoma (DTC) represents 90-95% of cases of thyroid cancer. Approximately 2% of newly diagnosed patients are less than 20 years of age. The objective of this study was to report the clinical behavior of DTC in our pediatric population. **Material and methods:** We reviewed the files of patients with DTC followed at the Endocrinology Department of Hospital de Pediatría of CMN Siglo XXI, from January 2000 to February 2010. We recollected demographic data, clinical features at the moment of diagnosis, treatment with radioiodine and outcome. **Results:** We included 10 female and 6 male patients; the median age at diagnosis was 11.5 years. The most common clinical presentation was thyroid nodule (68.75%) and regional lymph nodes in 90% of the cases. The histopathology was papillary carcinoma in 94% (13.5% had subtypes with worse prognosis) with only one case of follicular carcinoma; 50% presented metastases. During follow-up we found residual disease in 75% of the patients, additional RAI therapy was necessary (^{131}I average cumulative doses was of 235 mCi). TSH was suppressed in 70% of the cases. **Conclusion:** The clinical behavior of these patients, compared with other series reported in literature, shows a higher incidence of local invasion and metastases at the moment of diagnosis, probably due to the delay in referral to our hospital.

Key words: Thyroid cancer, pediatric population.

Introducción

El cáncer de tiroides (CT) es poco frecuente en niños, en Estados Unidos de Norteamérica representa sólo el 2% de las neoplasias en menores de 20 años,¹ con mayor riesgo de presentación en pacientes sobrevivientes de linfoma o

leucemia con exposición a radiación.²⁻⁴ En nuestro país no existen estadísticas al respecto. El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) representa el 90 a 95% de los casos de cáncer de tiroides, el medular 5 a 8 % y los tumores indiferenciados son muy raros. El 15% de los casos de CDT se presenta en menores de 18 años⁵ y cerca del 1% en me-

No hay conflicto de interés de los autores.
Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Fecha de recepción: 01-Febrero-2010
Fecha de aceptación: 05-Abril-2010

nores de 10 años.^{6,7} Este cáncer inicia en la mayoría de los casos como un nódulo, en niños esto implica un riesgo del 15 a 20% de ser maligno y en algunas series hasta un 50%, en comparación con los adultos en donde el riesgo es de 5 a 10%,⁸ así como adenopatías regionales en el 40 a 80% de los casos.^{8,9} Las metástasis, generalmente a pulmón se presentan hasta en un 20 a 30% de casos al momento del diagnóstico. A pesar de lo anterior, la sobrevida se reporta de 90 a 99% a 20 años de seguimiento,⁷ lo cual podría explicarse por la mayor prevalencia de re-arreglos del ret/PTC.^{10,11} El abordaje diagnóstico de un paciente pediátrico con nódulo o sospecha de CDT, así como los objetivos del tratamiento y seguimiento del CDT, son similares al de la población adulta^{12,14-18} e incluyen tiroidectomía total con exploración del compartimiento central y en algunos casos del área supraclavicular.^{13,15}

Material y métodos

Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides que ingresaron entre enero del 2000 y febrero del 2010. Se recabó la información clínica, así como los resultados de laboratorio, gabinete, tratamiento y seguimiento pertinentes al estudio. El protocolo de manejo del CDT en niños en nuestro hospital se basa en las recomendaciones de la Asociación Americana de Tiroides. Se realizó estadística descriptiva.

Resultados

Se detectaron 16 pacientes con diagnóstico de CDT, de los cuales el motivo de consulta fue nódulo en el 68.75% de los casos, bocio en 12.5% y adenopatía cervical en 18.75%. El promedio de evolución entre la detección clínica y el procedimiento quirúrgico fue de 12 meses (3-48 meses), esto principalmente por retraso en la referencia a este hospital. El promedio de edad al diagnóstico fue 11.5 años (6-16 años), con predominio en el sexo femenino 1.6:1. Todos los casos fueron sometidos a tiroidectomía total y el diagnóstico histopatológico fue carcinoma papilar en el 94% con variedades de mal pronóstico en 2 casos (células columnares y esclerosante difuso) y un caso con carcinoma folicular (6%). Las intervenciones fueron realizadas por el mismo cirujano y se presentó hipoparatiroidismo transitorio en el 43.75%, permanente en 25% y disfonía en 6.25%. El rastreo postdosis ablativa con 100 mCi de ¹³¹I mostró captación positiva a nivel del lecho quirúrgico en todos los pacientes. Se identificaron metástasis en el 50% de los casos (mediastino, campos pulmonares y región retroesternal). Al diagnóstico y de acuerdo a la clasificación TNM, fueron estadio II en 50% de los casos y el resto I.

El segundo rastreo fue positivo en el 75% de los casos. La dosis de ¹³¹I acumulada promedio fue de 235 mCi (100-800 mCi). Durante el seguimiento se confirmó actividad con tiroglobulina (Tg) detectada, de acuerdo al protocolo recomendado por la ATA, en 6 de 16 pacientes y que correlacionó con rastreo positivo en 83.3% de los casos. En el ultrasonido (US) se identificó recurrencia a nivel ganglionar en 60% de los casos y que requirieron resección quirúrgica. Nueve pacientes tienen un período de observación de 3 a 5 años, de éstos el 33% continúa con actividad tumoral bioquímica o por imagen. En el caso 15 (con datos de presencia de tejido neoplásico por elevación de Tg, mas no por imagen) la administración de 100 mCi de ¹³¹I no evidenció zonas captantes en el rastreo tardío aunque la Tg descendió de 40 a 2 ng/mL. En el caso 14, este paciente tenía trasplante renal, recibía inmunosupresores y su apego al tratamiento con LT4 era irregular.

Algunos pacientes no tienen mediciones de Tg, esto debido a que hace 10 años la Tg no formaba parte del seguimiento del CDT o por egreso de nuestro hospital por edad (> 17 años y transferencia a otro hospital). Los pacientes recibieron tratamiento supresivo de TSH con LT4 (2.0 a 4.2 µg/kg/día) y se logró TSH < 0.1 mU/mL en el 70% de los casos. La evolución se muestra en el *cuadro I*.

Discusión

En nuestro estudio encontramos que en 50% de los casos el CDT se presentó en niños prepúberes, con una relación femenino:masculino de 1:1, mientras que en púberes fue 3:1, comparado con 4:1 en población adulta, lo que concuerda con lo reportado en la literatura.¹⁸ El hallazgo de nódulo tiroideo en población pediátrica implica un riesgo de 15 a 20% de ser maligno y en algunas series hasta un 50%, en contraste con población adulta en donde el riesgo estimado es de 5 a 10%.¹⁰ Este riesgo se incrementa si hay antecedente de radioterapia externa a cabeza y cuello. En múltiples estudios se ha descrito una mayor radiosensibilidad de la glándula tiroides para desarrollar CDT con un promedio de 10 años entre la exposición y el diagnóstico, tal como sucedió en el caso 3 de nuestra serie; una adolescente con antecedente de leucemia y RT a los 4 años de edad. En los casos presentados el nódulo tiroideo fue el dato más común, por lo que en el paciente pediátrico un NT único o dominante obliga a una búsqueda de CDT, que incluye determinación de TSH, US de tiroides y realización de una BAAF, procedimiento con especificidad del 86.3% y sensibilidad del 95%.¹⁰ Se ha sugerido la búsqueda de marcadores moleculares como galectina-3, citoqueratina, B-RAF para mejorar el resultado diagnóstico en aquellos casos donde la BAAF se reporta como indeterminada, sin

Cuadro I. Características y evolución de los pacientes con diagnóstico de CDT.

Sexo/edad	Diagnóstico	1er Rastreo	2o Rastreo	Última Tg ng/dL/Ac vs TG	No. dosis ablative/ ¹³¹ I mCi total	Último rastreo	No. cirugías por adenopatía
1. ♀ 15	CP	LQ y ME	LQ y ME	33/N	3/305	PC	0
2. ♀ 15	CP	LQ	LQ, M y CsPs	ND/ND	8/800	N	2
3. ♀ 15 RTE (leucemia)	CP	LQ y RC	NA	30/N	1/100	PC	0
4. ♀ 14	CP	LQ y CsPs	M	0.2/N	2/200	N	2
5. ♀ 13	CP	LQ y retroesternal	LQ	15/N	2/200	PC	0
6. ♀ 12	CP	LQ	ND	1.2/N	1/100	N	0
7. ♀ 9	CP	LQ	N	0.2/N	1/100	N	0
8. ♀ 9	CP	LQ	LQ y RC	0.01/N	2/200	N	1
9. ♀ 7	CP esclerosante difuso	LQ y M	LQ y M	1.4/N	2/200	PC	1
10. ♀ 6	CF	CsPs	NA	NA/NA	1/150	NA	NA
11. ♂ 16	CP	LQ	N	0.8/N	1/100	NA	0
12. ♂ 13	CP	LQ	LQ, RC, CsPs	0.2/N	3/300	N	2
13. ♂ 12	CP células columnares	LQ, RC, M y CsPs	LQ, RC	10.05/N	3/316	PC	1
14. ♂ 10 TR	CP	LQ y RC	LQ y RC	134/N	4/500	PC	2
15. ♂ 10	CP	LQ	N	40.0/N	1/100	N	1
16. ♂ 8	CP	LQ	N	0.2/N	1/100	N	1

RTE: Radioterapia externa, TR: Trasplante renal, Ac: anticuerpos, CP: Carcinoma papilar, CF: Carcinoma folicular, LQ: lecho quirúrgico, ME: manubrio esternal, RC: región cervical, CsPs: Campos pulmonares, M: Mediastino, Tg: tiroglobulina, ND: no disponible, N: negativo, PC: Positivo cuello, NA: No aplica.

embargo estas técnicas aún no se utilizan en la práctica clínica rutinaria.¹²

En el 90% de los casos se encontró invasión locorregional al diagnóstico comparado contra el 40 a 80% reportado también en población pediátrica por algunos autores^{1,5,7} y en el 50% de los casos metástasis, lo que puede reflejar el diagnóstico y referencia tardíos, ya que son pacientes de manejo en 3er nivel de atención. En un plazo de 3 a 6 años, el 33% de nuestros casos no tuvo evidencia bioquímica ni de gabinete de actividad neoplásica. No contamos con seguimiento a largo plazo que permita comparar la sobrevida libre de enfermedad (SLE). En el grupo etario de 10 a 18 años la SLE se reporta del 48.3 al 67% después de un seguimiento de 10 a 20 años; sin embargo, desciende hasta el 25% en adolescentes con metástasis al diagnóstico, como fue el caso en la mitad de nuestros pacientes.¹⁶⁻¹⁷ Los prepúberes con CDT (que en este estudio representó el 18% de los casos), muestran una evolución diferente a los púberes, ya que su SLE puede ser tan baja como del

10% en menores de 10 años, aunque algunos estudios no han encontrado tal diferencia entre estos grupos.¹⁹ Las complicaciones postquirúrgicas fueron más frecuentes de lo reportado, probablemente por el grado de invasión locorregional, aunque no podemos descartar una limitada experiencia del cirujano por el bajo número de casos tratados. Es importante señalar que en el 60% de los casos se necesitó otro procedimiento quirúrgico temprano para la remoción de adenopatía, lo que sugiere que la exploración quirúrgica inicial fue incompleta. La piedra angular del tratamiento del CDT es la cirugía complementada con la ablación del tejido remanente con ¹³¹I. La dosis recomendada va desde 30 hasta 100 mCi, algunos centros recomiendan administrar 1 mCi de ¹³¹I/kg de acuerdo al riesgo al diagnóstico. En nuestro Servicio, debido a invasión locorregional y metastásica, la dosis ablativa administrada ha sido de por lo menos 100 mCi. Hasta el momento en nuestros pacientes no tenemos complicaciones crónicas por el radioyodo. Así también, se observó un mayor grado

de dificultad para alcanzar la supresión de TSH pese a emplear dosis altas de LT4, esto probablemente por falta de apego al tratamiento, en reportes internacionales se informan datos similares.

En conclusión; el comportamiento clínico de nuestros pacientes con CDT se caracteriza por invasión extensa del tumor al momento del diagnóstico, una mayor proporción de pacientes pre-púberes, así como presencia de CPT con variantes de mal pronóstico. Es importante insistir en la necesidad de la exploración sistemática de la glándula tiroides en la etapa pediátrica como parte de la valoración de rutina del niño sano, con el objetivo de detectar oportunamente cualquier patología tiroidea y en el caso del cáncer de tiroides, disminuir las probabilidades de invasión locorregional y a distancia atribuibles a un retardo diagnóstico.

Bibliografía

1. Dinauer CA, Breuer C, Rivkees SA. Differentiated thyroid cancer in children: diagnosis and management. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 59-65.
2. Tucker MA, Jones PH, Boice JD et al. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. The Late Effects Study Group. *Cancer Res* 1991; 51: 2885-2888.
3. De Vathaire F, Hardiman C, Shamsaldin A, Campbell S, Grimaud E et al. Thyroid carcinomas after irradiation for a first cancer during childhood. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2713-2719.
4. Pacini F, Vorontsova T, Demidchik EP, Molinaro E, Agate L, Romei C et al. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3563-3569.
5. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocr Related Cancer* 2005; 12: 773-803.
6. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: 553-559.
7. Schlumberger M, De Vathaire F, Travagli JP, Vassal G, Lemerle J, Parmentier C, Tubiana N. Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long term follow-up of 72 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1088-1094.
8. Corrias A, Einaudi S, Chiorboli EE, Weber GA, Crino A, Andreo M, Cesaretti G et al. Accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: comparison with conventional clinical, laboratory, and imaging approaches. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4644-4648.
9. Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, Ryan JJ, Grant CS, McConahey WM. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1,039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery* 1988; 104: 1157-1166.
10. Nikiforova M, Kimura ET, Gandhi MJ, Biddinge PW, Knauf JA et al. BRAF Mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinoma an anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5399-5404.
11. Mazzaferri E. Tumor histology is not an independent determinant of the prognosis of differentiated thyroid cancer. *Clinical Thyroidology* 2009; 21: 16-17.
12. Cooper DS, Doherty G, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri E, McIver B et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-1214.
13. Leboulleux S, Baudin E, Hartl DW, Travegli JP, Schlumberger M. Follicular cell-derived thyroid cancer in children. *Hormone Research* 2005; 63: 145-151.
14. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W & the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787-803.
15. Burman KD. Prophylactic neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Clinical Thyroidology* 2010; 22: 3-5.
16. Mazzaferri E. Initial near-total thyroidectomy and central compartment lymph-node metastases have the greatest impact on recurrence in children with papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic. *Clinical Thyroidology* 2010; 22: 6-11.
17. Hung W, Sarlis NJ. Current controversies in the management of pediatric patients with well-differentiated nonmedullary thyroid cancer: a review. *Thyroid* 2002; 12: 683-702.
18. Mazzaferri E. The incidence of pediatric thyroid cancer is increasing and is higher in girls than in boys and may have an adverse outcome. *Clinical Thyroidology* 2009; 21: 10-12.
19. Mazzaferri E. Differentiated thyroid cancer is more aggressive in prepubertal children, but the short-term outcomes are similar in prepubertal and pubertal children. *Clinical Thyroidology* 2009; 21: 17-19.

Correspondencia:
Elisa Nishimura Meguro
Hospital de Pediatría, CMN S XXI, IMSS
E-mail: erinishimura@prodigy.net.mx