

¹Ana Bahena-García, ¹Cynthia Saldívar,
¹Pedro Siller, ²Sonia Lorcansky,
³Fabián Pitoia, ⁴Héctor Eloy Tamez-Pérez

¹Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Especialidades 25,
Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey,
Nuevo León, México

²Servicio de Endocrinología, Hospital de Pediatría
"Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina

³Servicio de Endocrinología, Hospital de Clínicas,
Universidad de Buenos Aires, Argentina

⁴Subdirección de Investigación, Facultad de Medicina,
Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México

Tirotropina recombinante humana para cáncer tiroideo en niños

Comunicación con: Héctor Eloy Tamez-Pérez

Tel y fax: (81) 8329 4050, extensiones 2870 a 2874

Correo electrónico: hectorloytamez@aol.com

Resumen

De manera habitual, el tratamiento del cáncer de tiroides en niños incluye tiroidectomía total, ablación de tejido residual con yodo radiactivo y terapia supresora de la tirotropina (TSH) con levotiroxina. El seguimiento se realiza mediante estudios de laboratorio e imagen, para lo cual existe la necesidad de retirar el tratamiento, lo que en muchas ocasiones produce efectos adversos que influyen en la calidad de vida. Predominantemente en adultos se ha demostrado que el uso de TSH recombinante humana es una herramienta diagnóstica efectiva para la búsqueda de recurrencia sin descartar la hormona tiroidea. Damos a conocer nuestra experiencia con la administración de TSH recombinante humana en la evaluación diagnóstica terapéutica en una serie de cuatro niños con cáncer de tiroides. El procedimiento fue efectivo sin efectos adversos secundarios. De tal forma, el uso de TSH recombinante humana representa una alternativa segura y práctica para este grupo de enfermos, sin los efectos desfavorables de suspender el tratamiento.

Palabras clave

nódulo tiroideo
tirotropina
proteínas recombinantes
neoplasias de la tiroides

Summary

The treatment of pediatric thyroid cancer usually includes thyroid surgery, therapeutic radioactive iodine ablation and TSH suppression with levotiroxine. Thyroid hormone withdrawal in the usual follow-up of thyroid cancer has adverse effects on patients. Rh TSH has the advantage of avoiding both hypothyroidism, with a major impact on the patient's quality of life, and the side effects on tumor growth related to the long-lasting TSH increase. Rh TSH has proven to be effective and safe, but the majority of publications are based on adult population. In this report we present our experience with the administration of rh TSH in the diagnostic evaluation for treatment in a series of four cases of thyroid cancer in children. In all cases we observed clinical benefits without secondary effects. In conclusion rh TSH is an appropriate treatment option for the disease and represents a valuable alternative to thyroxin withdrawal.

Key words

thyroid nodule
thyrotropin
recombinant proteins
thyroid neoplasms

Introducción

El nódulo tiroideo es un problema clínico frecuente con una prevalencia que varía de 5 a 67 % según el método diagnóstico utilizado, y aun cuando la mayoría es de naturaleza benigna, su presentación no deja de plantear un dilema diagnóstico-terapéutico.¹

El hallazgo de un nódulo tiroideo en niños y adolescentes es menor que en los adultos, si bien la proporción de cáncer de tiroides es similar. Una publicación mostró que el

diagnóstico se establece en periodos avanzados y en muchas ocasiones con metástasis ganglionares y a distancia.²

El cáncer de tiroides más común es el bien diferenciado, cuyo tratamiento incluye tiroidectomía total o casi total, ablación del tejido tiroideo residual con yodo radiactivo y hormona tiroidea a dosis que suprima la cuantificación de la hormona estimulante de la tiroides o tirotropina (TSH), y si bien la mortalidad es baja, la recurrencia es alta, lo que obliga a un seguimiento clínico y paraclínico estrecho, para lo cual a la evaluación se requieren determinaciones de TSH

elevadas, sin embargo, en algunos pacientes esto no se logra o el hipotiroidismo resultante condiciona labilidad emocional y deterioro cognitivo con pobre calidad de vida.³

Lo anterior ha llevado a buscar opciones que permitan no retirar el manejo con hormona tiroidea. Con este fin, a partir de 1998 se aprobó una TSH recombinante humana como herramienta diagnóstica terapéutica en los enfermos con cáncer de tiroides.

La evidencia de su utilidad cada día es más amplia e incluso se elaboraron guías para su administración que generalmente consideraban solo a pacientes adultos, pero en fechas recientes una publicación dio a conocer su eficacia y seguridad en pacientes menores de 18 años.⁴

Por lo tanto, el motivo del presente reporte es dar a conocer nuestra experiencia con los primeros cuatro casos pediátricos con cáncer de tiroides en quienes utilizamos esta opción.

Métodos

Se incluyeron cuatro pacientes atendidos en el Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Especialidades 25 de Monterrey, Nuevo León, México, durante 2008, en quienes fue imposible elevar la TSH durante el seguimiento de un cáncer de tiroides tratado con tiroidectomía total, yodo radiactivo y terapia supresora de TSH con hormona tiroidea. Los cuatro se encontraban en etapa de seguimiento con determinaciones de tiroglobulina y ecografías o gammagramas de rastreo de cuello. Al grupo se le administró TSH recombinante humana según el protocolo establecido por la doctora Iorcansky, descrito por el doctor Fabián Pitoia en una publicación previa.⁵

Resultados

Fueron evaluados cuatro pacientes, tres del sexo masculino y uno del femenino, todos menores de 18 años, con un rango de edad de nueve a 15 años.

El tratamiento previo fue tiroidectomía total y dosis ablativa con yodo radiactivo, en promedio 18 meses antes de su valoración. Las cuantificaciones de la TSH fueron realiza-

das en forma basal, seis, 10, 24 y 48 horas después de la aplicación de la TSH recombinante humana. No se identificaron complicaciones con el procedimiento. En el cuadro I se muestran los datos demográficos y los resultados de TSH en los diferentes tiempos.

Discusión

La prevalencia del cáncer de tiroides en pacientes menores de 18 años es baja y representa 0.4 a 3.0 % de todos los casos de cáncer.⁶ Similar a lo que sucede en adultos, la forma más común corresponde al cáncer de tiroides papilar y si bien en algunos casos existen factores predictivos ambientales o genéticos, en la práctica clínica cotidiana su diagnóstico frecuentemente se establece en estadios avanzados, pero a pesar de ello el pronóstico es bueno con un tratamiento adecuado. Con anterioridad reseñamos el curso clínico de 15 pacientes con cáncer de tiroides atendidos en nuestra institución, prácticamente la mitad con metástasis ganglionares al momento de la evaluación inicial,² de ahí que el seguimiento debe ser estrecho e indefinido para no modificar la expectativa de morbimortalidad.

Una publicación reciente refiere la necesidad de estudios prospectivos multicéntricos para responder a las múltiples interrogantes que pudieran surgir sobre el diagnóstico, tratamiento y evolución del paciente con cáncer de tiroides en individuos jóvenes.⁷

En las guías actuales publicadas por grupos de trabajo en cáncer de tiroides se exponen las indicaciones para las determinaciones de laboratorio como tiroglobulina, estudios de imagen y marcadores cada vez más sensibles que ayudan a evaluar la presencia o recurrencia del cáncer de tiroides.¹ Si bien muchas de estas recomendaciones fueron establecidas para pacientes adultos, han sido adaptadas a poblaciones jóvenes.⁸ Generalmente para estas técnicas se requiere una elevación de la TSH, que en edades pediátricas debe ser mayor de 25 $\mu\text{UI/mL}$. Con esta finalidad se puede descontinuar el tratamiento con levotiroxina, medida que como efectos adversos puede provocar deterioro cognitivo, trastornos emocionales y perturbaciones socioambientales por el hipotiroidismo

Cuadro I | Características demográficas y cuantificaciones de hormona estimulante de la tiroides

Casos	Edad (años)	Sexo	Basal	PostTSH recombinante humana (horas)			
				6	10	24	48
1	9	Femenino	0.10	347	300	97	400
2	13	Masculino	0.44	201	97	103	100
3	15	Masculino	0.13	103	90	99	100
4	13	Masculino	0.74	228	206	86	452

F = femenino, M = masculino, TSH = hormona estimulante de la tiroides ($\mu\text{UI/mL}$)

secundario, si bien existen pacientes en quienes a pesar del tiempo prolongado sin suplemento hormonal no se logra la elevación de TSH en forma convincente.¹

Una alternativa que cayó en desuso rápidamente fue la aplicación de TSH bovina, por la gran cantidad de efectos adversos como dolor en la zona donde se inyectaba, reacciones alérgicas y disminución de la eficacia después de la administración repetida por el desarrollo de anticuerpos antiTSH.

Un avance tecnológico fue la obtención de TSH humana purificada, pero el informe de algunos casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en pacientes tratados con hormona de crecimiento obtenida por el mismo procedimiento fue uno de los factores determinantes para que se interrumpiera su uso.

A partir de 1998 fue aprobada para uso en humanos una forma altamente purificada de TSH obtenida por tecnología de ADN recombinante con propiedades bioquímicas comparables a las de la TSH hipofisaria humana.⁵ Desde entonces se han desarrollado numerosas investigaciones clínicas que demuestran su utilidad como diagnóstico y como adyuvante terapéutico en casos seleccionados.^{1,3,4-8}

Las publicaciones más recientes han establecido la eficacia y seguridad de esta TSH, además de que proporciona una mayor calidad de vida al paciente con cáncer de tiroides.^{1,3}

La mayoría de los datos proviene de adultos, pero recientemente un grupo de trabajo multicéntrico dio a conocer los beneficios de esta estrategia de seguimiento en niños y adolescentes: el objetivo primario de elevar la TSH se logró en 98 % de los casos, sin complicaciones graves y solo con efectos adversos gastrointestinales leves como náusea y vómito. La conclusión de ese grupo de trabajo fue que el procedimiento es bien tolerado y que los resultados en adultos son similares para

esta población,⁴ como había sido previamente referido para América Latina en estudios argentinos.⁵

Conclusiones

Por lo anterior, los pacientes con cáncer de tiroides deberían conocer esta alternativa a la suspensión de la terapia hormonal y al hipotiroidismo clínico subsecuente, y la estrategia sería obligada para aquellos en los cuales no se pueda conseguir la elevación de la TSH endógena como hipotiroidismo central, con restos tiroideos grandes, metástasis con producción hormonal, suspensión hormonal con deficiente calidad de vida, en ancianos y en los enfermos en quienes existan metástasis cerebrales o en columna vertebral en los que la elevación de la TSH por periodos prolongados podría determinar el desarrollo de complicaciones como hipertensión endocraneana o compresión medular.

Así, nuestro trabajo tiene múltiples limitaciones debido a que se aboca a una serie pequeña de casos en la que no es posible obtener conclusiones sobre otros factores demográficos de riesgo o de efectos secundarios, sin embargo, incrementa nuestro conocimiento y nos ha permitido poner a disposición un método eficaz, rápido y seguro para el seguimiento en este tipo de pacientes.

A pesar de no ser un objetivo de este trabajo, nuevamente —como lo recomendamos en una publicación previa—² es imprescindible destacar la importancia del diagnóstico precoz del cáncer de tiroides por el pediatra o el médico general, ya que una identificación correcta de la semiología del cuello evita la elevada morbilidad que sufren los pacientes jóvenes no diagnosticados tempranamente.

Referencias

1. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer; Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-1214.
2. Tamez-Pérez HE, Saavedra-Castillo E, Oliveros-Rodríguez A, Gómez-de Ossio MD, Hernández-Coria MI, Tamez-Peña AL, et al. Cáncer de tiroides en niños y adolescentes. *Rev Invest Clin* 2004;56(4):449-453.
3. Hartl DM, Travagli JP. The updated American Thyroid Association guidelines for management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: a surgical perspective. *Thyroid* 2009;19(11):1149-1151.
4. Luster M, Handkiewicz-Junak D, Grossi A, Zacharin M, Taïeb D, Cruz O, et al. Recombinant thyrotropin use in children and adolescents with differentiated thyroid cancer: a multicenter retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(10):3948-3953. Disponible en <http://jcem.endojournals.org/content/94/10/3948.full.pdf+html>
5. Pitoia F. Uso de TSH recombinante humana en el seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides. *Glándulas Tiroideas y Paratiroides* 2002;3(8):4-5.
6. Khara L, Silverman A, Bethel C, D'cruz C, Sun X. Thyroid papillary carcinoma in a 3-year-old American boy with a family of thyroid cancer: a case report and literature review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32(3):e118-e121.
7. O'Gorman CS, Hamilton J, Rachmiel M, Gupta A, Ngan BY, Daneman D. Thyroid cancer in childhood: a retrospective review of childhood course. *Thyroid* 2010;20(4):375-380.
8. Dinauer CA, Breuer C, Rivkees SA. Differentiated thyroid cancer in children: diagnosis and management. *Curr Opin Oncol* 2008;20(1):59-65.