

---

## Trabajo que obtuvo el Segundo PREMIO en las XXIX Jornadas HNRG

# Carcinoma diferenciado de tiroides (CDT): presentación y seguimiento en niños y adolescentes

PAPENDIECK P<sup>1</sup>, VENARA M<sup>1</sup>, ACHA O<sup>2</sup>, MAGLIO S<sup>3</sup>, GRUÑEIRO-PAPENDIECK L<sup>1</sup>, CHIESA A<sup>1</sup>

---

### RESUMEN

**Introducción:** El CDT es el tercer cáncer sólido de la infancia y el cáncer pediátrico endócrino más frecuente, con una incidencia global creciente en las últimas décadas.

**Objetivos:** describir las características de un grupo de pacientes pediátricos con CDT, su diagnóstico, tratamiento y evolución en 20 años de seguimiento.

**Material y métodos:** Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas y los informes anatomopatológicos de los pacientes con diagnóstico de CDT que fueron atendidos en nuestra Institución entre 6/1988 y 6/2008.

**Resultados:** se diagnosticaron 45 pacientes con CDT: 9 varones, 36 mujeres, 38 puberales, con una edad mediana de 13.7 años (r: 6,2- 19,6). Al momento del diagnóstico el examen físico reveló 25 pacientes con un nódulo tiroideo solitario, 9 con un nódulo tiroideo y adenopatía cervical y 11 con bocio multinodular. Los signos ecográficos más frecuentes fueron la presencia de un nódulo sólido, único y heterogéneo. Todos fueron hipocaptantes en el centellograma con <sup>99m</sup>Tc. En 39 pacientes se realizó PAAF prequirúrgica siendo maligna en 14, indeterminada en 14, benigna en 8 e inadecuada en 2. Todos los pacientes fueron sometidos a tiroidectomía total con exéresis

de los ganglios cervicales sospechosos. El estudio anatomopatológico reveló 40 carcinomas papilares (88,9%) y 5 carcinomas foliculares. En el 59% el CDT fue multicéntrico y en el 44% presentó extensión extratiroidea. Se constató compromiso ganglionar cervical en 20 pacientes, metástasis ganglionar a distancia (mediastinal o supraclavicular) en 5 y metástasis pulmonares en 6. En 12 pacientes se constató además la presencia de tiroiditis linfocitaria crónica. En todos se realizó ablación del remanente con <sup>131</sup>I y tratamiento supresivo con LT4. La duración promedio del seguimiento fue de 5,12 años (r: 0,16 - 13,10). El número promedio de dosis de <sup>131</sup>I recibida fue 2.3 (r: 1-6). Cinco pacientes (4 puberales) con CDT papilar presentaron recurrencias: 3 en ganglios cervicales, 1 en mediastino y 1 en pulmón. El tiempo mediano transcurrido desde la tiroidectomía fue de 3,32 años (r: 3 - 5). El análisis estadístico mediante la curva de supervivencia de Kaplan Meier mostró una probabilidad de estado de no evidencia de enfermedad del 70% a 5 años de seguimiento.

**Conclusiones:** La experiencia de esta Institución demuestra que el CDT es una patología que posee una forma de presentación característica, afectando al niño en la infancia tardía y adolescencia. La ecografía, la centellografía con <sup>99m</sup>Tc y la PAAF son herramientas útiles para orientar el diagnóstico. El tratamiento quirúrgico, la administración de <sup>131</sup>I y

---

1 División de Endocrinología - Centro de investigaciones Endocrinológicas (CEDIE),  
2 Departamento de Cirugía, 3 Anatomía Patológica  
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

un seguimiento adecuado logran una buena sobrevida sin evidencia de enfermedad, corroborando la efectividad del esquema terapéutico propuesto.

## INTRODUCCIÓN

Los nódulos tiroideos en la infancia son menos frecuentes que en la población adulta (3-5%)<sup>(1-2)</sup>, sin embargo la probabilidad de malignidad es 5 veces mayor<sup>(3-5)</sup>.

El cáncer de tiroides es el cáncer pediátrico endócrino más frecuente con una incidencia global creciente en las últimas décadas y variable de acuerdo a las diferentes series publicadas afectando a 0,5 a 10 casos/100000 habitantes<sup>(3-6)</sup>.

Más del 95% de los casos de neoplasias tiroideas tienen su origen en las células epiteliales foliculares, derivadas del endodermo y responsables de la captación de yodo y de la síntesis hormonal. Sólo, una minoría (<3%) proviene de las células parafoliculares o células C, derivadas del neuroectodermo y productoras de calcitonina, que dan origen al denominado carcinoma medular de tiroides<sup>(7)</sup>.

Los carcinomas tiroideos derivados de las células foliculares se clasifican de acuerdo a parámetros clínicos en dos tipos histológicos: 1) diferenciados (carcinoma diferenciado de tiroides o CDT), de comportamiento indolente y pronóstico excelente con el tratamiento adecuado y oportuno, y 2) pobremente diferenciados e indiferenciados, muy agresivos y rápidamente letales. A su vez, el CDT comprende el tipo histológico papilar, que se caracteriza por la diseminación linfática, y el folicular de diseminación hemática.

El CDT generalmente se presenta en forma esporádica, si bien en algunos pacientes puede tener naturaleza familiar y estar asociado a síndromes producidos por mutaciones germinales conocidas como la poliposis colónica familiar (mutación en gen APC), la Enfermedad de Cowden (mutación en PTEN) y el Síndrome Werner (mutación en WRN)<sup>(8)</sup>.

La exposición a radiaciones, la deficiencia de yodo en la dieta, la tiroiditis linfocitaria crónica y la historia familiar de carcinoma tiroideo son factores de riesgo para el desarrollo de esta patología tumoral<sup>(9-14)</sup>.

El CDT se presenta como una masa cervical indolora con función tiroidea habitualmente normal y se asocia a tiroiditis linfocitaria crónica en el 1 al 30 % de los casos<sup>(14)</sup>.

El diagnóstico diferencial de un nódulo

tiroideo en pediatría incluye anomalías en la embriogénesis tiroidea, abscesos, tiroiditis, quistes, adenomas y carcinomas tiroideos<sup>(1-15-16)</sup>.

Tal como se mencionó, la importancia del reconocimiento de la patología nodular tiroidea en pediatría radica en la mayor probabilidad de malignidad en la infancia. Por ello, todo nódulo tiroideo una vez descubierto debe ser sometido a una evaluación diagnóstica completa, cuya finalidad será seleccionar los pacientes con nódulos malignos o sospechosos que deben ser sometidos a cirugía y una vez realizado el diagnóstico, completar el tratamiento adecuado según corresponda.

La elección de una estrategia adecuada de diagnóstico y tratamiento para los pacientes con CDT reviste suma importancia, dado que la implementación de la misma reduce la mortalidad inherente a la enfermedad no tratada.

El tratamiento de elección es el quirúrgico y, dado que el CDT posee la característica única de captar el radioyodo, el mismo se convierte en una herramienta fundamental para lograr la remisión de la enfermedad<sup>(1-5)</sup>.

## OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es describir las características de un grupo de pacientes pediátricos con CDT, su diagnóstico, tratamiento y evolución en 20 años de seguimiento.

## MATERIAL Y METODOS

Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas y los informes anatomo-patológicos de los pacientes con diagnóstico de CDT que fueron atendidos en nuestra Institución entre 6/1988 y 6/2008.

Se registraron los datos demográficos de los pacientes al momento del diagnóstico, incluyendo, género, edad, estadio puberal, factores predisponentes, hallazgos clínicos, función tiroidea -realizada mediante las determinaciones de tirotrófina o TSH (VN:0,5-5 mUI/L), tiroxina total o T4 (VN:6-16 ug/dl), tiroxina libre o T4L (VN:0,8-2 ng/dl) por metodología EQLIA (Roche), tiroglobulina o Tg por IFMA Delfia, y los anticuerpos antitiroideos (antitiroperoxidasa o ATPO y antitiroglobulina o ATG) realizados con Immulite DPC Los Ángeles-. También se consignaron los procedimientos diagnósticos realizados como ecografía, centellograma tiroideo con <sup>99m</sup>Tc y

punción aspirativa con aguja fina (PAAF).

La interpretación de la PAAF fue realizada por un citopatólogo entrenado en la citología tiroidea. Los resultados citológicos fueron categorizados en cuatro tipos: 1) maligno (positivo para carcinoma papilar) 2) indeterminado (neoplasia folicular o de células de Hürthle y sospechoso de malignidad) 3) benigno (células foliculares de características conservadas, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis subaguda, quiste coloidal) o 4) no diagnóstico o insatisfactorio (muestra insuficiente, hemorragia).

En todos los pacientes, una vez confirmado el diagnóstico, el tratamiento consistió en la tiroidectomía total (en uno o dos pasos) con linfadenectomía regional (de acuerdo a la presencia de adenomegalias), ablación del remanente tiroideo con radioyodo ( $^{131}\text{I}$ ) y posteriormente tratamiento supresivo con levotiroxina.

Se recabaron los datos de complicaciones quirúrgicas.

Se relevaron las características anatomopatológicas del tumor como tipo histológico, tamaño, uni o multifocalidad, infiltración vascular, capsular y de tejidos peritiroideos (tejido adiposo y muscular).

La extensión de la enfermedad se determinó por la presencia de metástasis ganglionar cervical o a distancia con los datos anatomopatológicos complementados con el rastreo corporal total post dosis ablativo de  $^{131}\text{I}$  (RCT) y en algunos casos TAC de tórax sin contraste.

Se completó el estudio en búsqueda de restos tiroideos con RCT y en caso de positividad se procedió al tratamiento ablativo con  $^{131}\text{I}$  con una dosis prescrita de acuerdo a la extensión de la enfermedad (100mCi para CDT limitado a la glándula tiroidea, 150mCi en caso de invasión capsular, de tejidos peritiroideos o metástasis ganglionar cervical y 200mCi para metástasis a distancia), ajustadas a la superficie corporal de cada niño. Todos los pacientes recibieron este tratamiento aproximadamente 4-6 semanas después de la cirugía.

El seguimiento consistió en la evaluación clínica periódica minuciosa, el control de la inhibición de la TSH y la determinación de la tiroglobulina bajo tratamiento con hormona tiroidea (LT4) cada 3 a 6 meses. Cada seis meses los primeros 2 años y luego anualmente se suspendió la LT4 para evaluar la concentración de tiroglobulina (TG estimulada por TSH) como marcador de tejido tiroideo. Un

valor de TG superior a la esperada para un paciente tiroidectomizado fue uno de los parámetros marcadores de persistencia de enfermedad.

Se definió como estado de no evidencia de enfermedad (NEE) al caracterizado por a) ausencia de evidencia clínica de enfermedad b) ausencia de evidencia imagenológica de enfermedad (RCT y ecografía cervical) y c) tiroglobulina (TG) sérica no detectable (basal y estimulada) en ausencia de anticuerpos antitiroglobulina.

La recurrencia de la enfermedad se definió como un resultado de TG estimulada elevada y/o un RCT positivo en un paciente en NEE los 6 meses previos.

Se recabaron el número de dosis de  $^{131}\text{I}$  utilizadas para alcanzar el NEE, las complicaciones del  $^{131}\text{I}$  (tempranas y tardías), las recurrencias y su evolución.

Además se analizaron separadamente y en comparación con el resto del grupo la presentación clínica, las características anatomopatológicas al diagnóstico y el seguimiento de aquellos pacientes que presentaron diagnóstico histológico de tiroiditis linfocitaria crónica (TLC) coexistente.

### Métodos estadísticos

Se utilizó estadística descriptiva simple para las variables demográficas.

Se analizó la probabilidad de NEE a 5 años de seguimiento con el análisis de sobrevivencia de Kaplan Meier. El punto final del análisis fue el estado de no evidencia de enfermedad (NEE).

La comparación de las características entre los dos tipos histológicos de CDT y entre los grupos de pacientes con y sin tiroiditis linfocitaria crónica (TLC) fue analizada mediante el Test de Chi-cuadrado. Las diferencias observadas fueron consideradas estadísticamente significativas cuando la probabilidad de ocurrencia fue menor a 0.05.

## RESULTADOS

En el período 1998-2008 consultaron 45 pacientes en quienes se diagnosticó CDT. En la Tabla 1 se muestran las características demográficas y clínicas. (Tabla1)

Consultaron 36 mujeres (80%) y 9 varones (20%), con una edad mediana de 13.7 años (rango: 6,2- 19,6). En la Figura 1 se observa la distribución por edad y género al momento de

la consulta. De ellos 38 (84.4%) pacientes (31 mujeres) habían comenzado su pubertad y 7 se encontraban prepuberales. (Figura 1)

Considerando los factores predisponentes del grupo de pacientes estudiados, se hallaron 12 pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune (11 con TLC y 1 con antecedente de Enfermedad de Graves), 1 paciente con antecedente de radioterapia cervical por linfoma no Hodgkin y 4 en los que el CDT fue el segundo tumor (2 Leucemia linfoblástica aguda, 1 Linfoma no Hodgkin, 1 rhabdomyosarcoma).

Los hallazgos al examen físico al momento del diagnóstico fueron la presencia de un nódulo tiroideo solitario en 25 pacientes, nódulo tiroideo y adenopatía cervical en 9 y bocio multinodular en 11.

La función tiroidea al diagnóstico fue normal (eutiroidismo) en 31 pacientes (88.6%) y hallamos hipotiroidismo en 2 e hipertiroidismo subclínico (TSH inhibida con hormonas periféricas normales) en 2 (n: 35). La TSH media fue de 2.21 mUI/L.

A la mayoría de los pacientes se les realizó ecografía cervical y centellografía con <sup>99m</sup>Tc. La ecografía fue convencional y realizada por distintos operadores en 39 pacientes. Los

signos ecográficos hallados fueron nódulo sólido en 32 pacientes (82%), nódulo único en 27 (69,2%), nódulo heterogéneo en 11 (28,2%), bocio multinodular en 10 (25,6%), nódulo hipoecogénico en 9 (23%), nódulo mixto (predominio sólido) y límites mal definidos en 5 (12.8%), adenopatías patológicas en 5 (12.8%), microcalcificaciones intranodulares en 3 (7,7%) y bocio difuso en 2 (5,1%) (Figura 2).

Todos los nódulos fueron hipocaptantes en la centellografía.

En 6 pacientes la cirugía fue indicada inmediatamente, mientras que en 39 pacientes se realizó PAAF prequirúrgica, siendo el resultado de la misma: maligno en 14, indeterminado en 14 (neoplasia folicular en 10 y sospechoso en 3), benigno en 8 (falsos negativos) e inadecuado en 2.

Todos los pacientes fueron sometidos a tiroidectomía total con exéresis de los ganglios cervicales sospechosos.

Las complicaciones postquirúrgicas fueron parálisis recurrencial en 3 pacientes e hipoparatiroidismo definitivo en 8.

Analizamos las características histopatológicas del tumor (Tabla 2).

El estudio anatomopatológico reveló 40 carcinomas papilares (88,9%) y 5 carcinomas foliculares. El tamaño del tumor fue menor a 1cm en 3 pacientes, entre 1 y 4 cm en 31 y mayor a 4 cm en 10. En el 59% fue multicéntrico y el 44% presentó extensión extratiroidea.

Comparamos las características entre los dos tipos histológicos: papilar y folicular. No hallamos diferencias significativas entre los 2 grupos; la mayor extensión regional y a distancia al diagnóstico del tipo papilar si bien predominante no fue significativa, debido al número menor de pacientes y escaso poder del tratamiento estadístico.

La extensión de la enfermedad al momento del tratamiento inicial, establecida con la ecografía, radiografía de tórax y/o TAC de tórax sin contraste, el informe anatomopatológico y el rastreo corporal total post primera dosis <sup>131</sup>I reveló compromiso ganglionar cervical en 20 pacientes, metástasis ganglionar a distancia (mediastinal o supraclavicular) en 5 y metástasis pulmonares en 6. En 12 pacientes se constató la presencia de tiroiditis linfocitaria crónica.

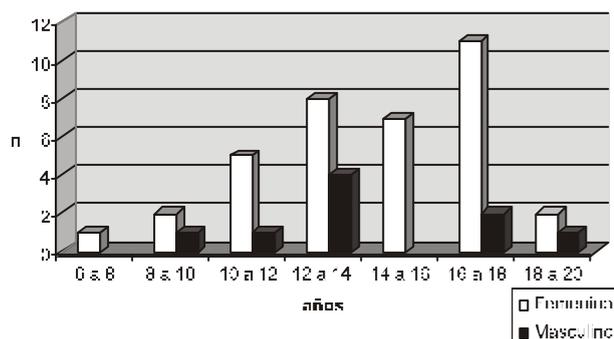
La duración promedio del seguimiento fue de 5,12 años (rango: 0,16 - 13,10).

La dosis absoluta de <sup>131</sup>I recibida fue de 100 mCi hasta 650 mCi y el número promedio de dosis de <sup>131</sup>I recibida para alcanzar el estado de NEE fue 2.3 (r: 1-6). En la Figura 3 se

Tabla 1: Características demográficas y clínicas de los 45 pacientes pediátricos con CDT

Género	♀/♂	36/9
Edad (años, mediana-rango)		13.7 (6.2 -19.6)
Puberal		84.4 % (38)
Antecedentes		
Enfermedad tiroidea autoinmune		26.6 % (12)
Radioterapia previa		4.6 % (2)
Neoplasia previa		9.3 % (4)
Presentación		
Nódulo solitario		55.5% (25)
Nódulo + adenopatía		20% (9)
Bocio multinodular		24.5% (11)
TSH (mediana) (n:35)		2.21 mUI/L
Eutiroidismo		88.6% (31)
Hipotiroidismo		5.7% (2)
Hipertiroidismo subclínico		5.7% (2)

Figura 1: Distribución por género y edad



muestra el número de dosis de <sup>131</sup>I recibida hasta alcanzar el estado de NEE (Figura3)

El tratamiento con <sup>131</sup>I fue en general bien tolerado. No se observaron efectos adversos tempranos (náuseas y vómitos, dolor cervical y pérdida transitoria del gusto), a excepción de una paciente que presentó sialoadenitis crónica y xerostomía, ni tardíos (mielosupresión).

Cinco pacientes (4 puberales) presentaron recurrencias. El tipo histológico de las recurrencias fue el papilar en todos los casos y el tiempo mediano transcurrido desde el tratamiento inicial (tiroidectomía) fue de 3,32 años (rango: 3 - 5). En 3 pacientes la recurrencia se diagnosticó en ganglios cervicales, mientras que en 1 ocurrió en mediastino y en el restante en pulmón (Tabla 3).

El análisis estadístico mediante la curva de sobrevivida de Kaplan Meier mostró una probabilidad de NEE del 70% a 5 años de seguimiento (Figura 4).

Doce pacientes presentaron evidencia histopatológica de coexistencia de TLC (Tabla 4). En todos ellos, el tipo histológico fue papilar, siendo multicéntrico en el 66%. Siete pacientes tuvieron un seguimiento de tres o más años con un 87.5% de NEE y un paciente presentó recurrencia de la enfermedad.

## DISCUSIÓN

El CDT constituye entre el 3-5% de todos los cánceres en pediatría (el 1% en niños prepuberales y aproximadamente el 7% en adolescentes de 15 a 19 años) y ocupa el tercer lugar en frecuencia entre los cánceres sólidos en la infancia (18-20, 22- 24, 27).

Aproximadamente un 5% de los nódulos únicos en adultos corresponden a cáncer, sin embargo este porcentaje asciende hasta el 20% en aquellos hallados en la infancia (28).

De acuerdo a la base de datos SEER (33), la relación femenino: masculino (F/M) en CDT es de 1:6 para la edad de 5-9 años, 1:1 para 10-14 y 5:2 para 15-19 años.

La edad promedio de nuestro grupo de pacientes fue de 13.7 años y la relación femenino: masculino global de 4.1. Sin embargo, analizando esta relación por grupos etáreos encontramos siempre predominancia femenina. Así, en los niños de 5 a 9 años (n: 6) la misma fue de 5:1, de 10 a 14 años (n: 20) de 3:1 y en los mayores de 15 años (n: 19) 5,3:1.

Con relación a los antecedentes, la irradiación de cabeza y cuello, la deficiencia

Figura 2: Signos ecográficos en 39 pacientes con CDT

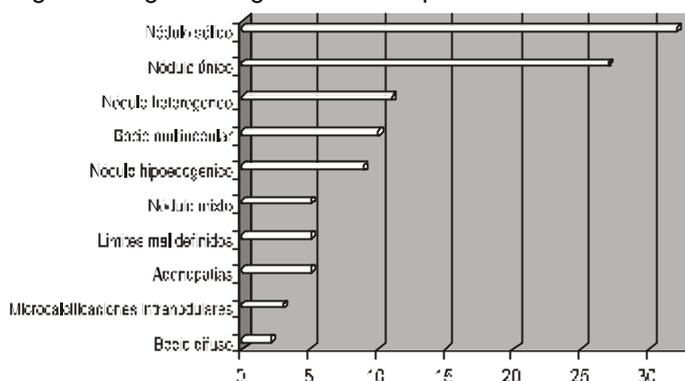


Tabla 2: Características histopatológicas del CDT en 45 pacientes pediátricos

Tipo histológico	% (n)
Papilar	88.9 (40)
Folicular	11.1 (5)
<b>Tamaño tumoral (cm)</b>	
≤ 1	6,6 (3)
> 1-4	68,9 (31)
> 4	22,2 (10)
Desconocido	2,2 (1)
<b>Multicentricidad</b>	59
<b>Invasión extratiroidea</b>	44
<b>Met. ganglionares cervicales</b>	45.4 (20)
<b>Metástasis a distancia</b>	25 (11)
Mediastino	11.3 (5)
Pulmón	13.6 (6)
<b>Tiroiditis linfocitaria</b>	26.6 (12)

Figura 3: Número de dosis de I<sup>131</sup> recibida hasta alcanzar el estado de NEE

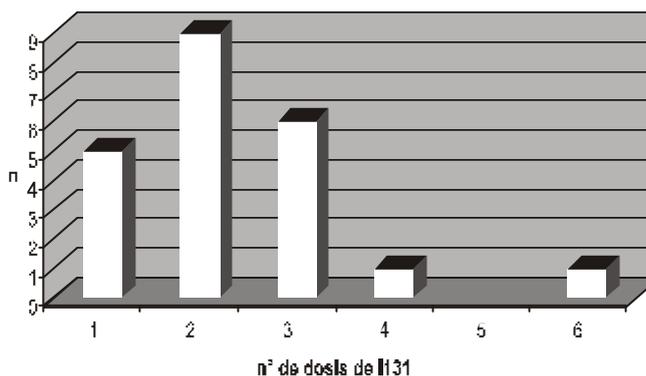
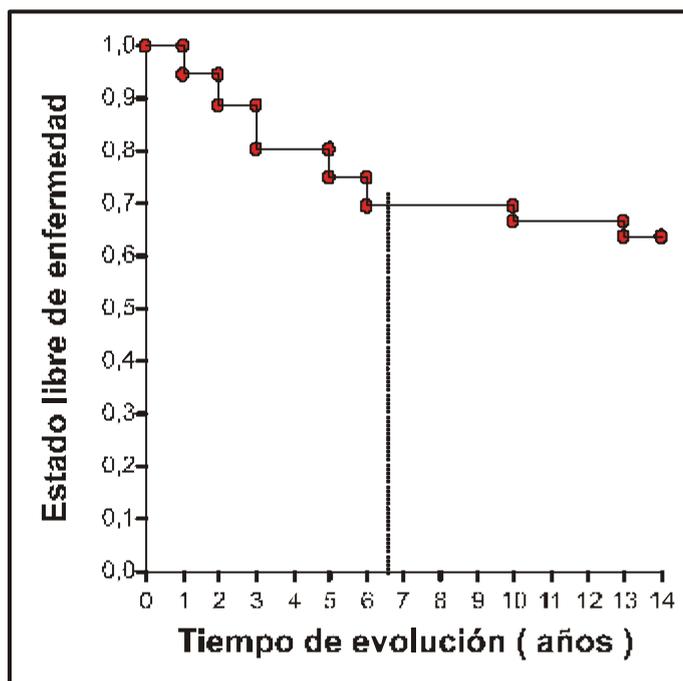


Tabla 3: Características de las recurrencias de CDT

n	5
Tipo histológico	papilar
Puberales	4
<b>Localización</b>	
Cervical	3
Mediastino	1
Pulmón	1
Tiempo desde tratamiento inicial (Años, mediana y rango)	3,32 (3 - 5)

Figura 4: Curva de supervivencia de Kaplan Meier para probabilidad de estado NEE o libre de enfermedad



\*Estado libre de enfermedad = no evidencia de enfermedad (NEE)

Tabla 4: Características CDT asociado a TLC

TLC	presente	ausente
n	12	33
Edad (años)	11,82	12,72
Rango	(8 -19,6)	(0,24-19)
Función tiroidea		
Eutiroidismo	75%	96%
Hipotiroidismo	16,7%	-
Hipertiroidismo subclínico	0,3%	3%
Anticuerpos ATPO/ATG	87,5%	-
Tipo histológico		
Carcinoma papilar	100%	84%
Carcinoma folicular	-	16%
Multicentricidad	66%	51%
Seguimiento a 3 años	87,5% NEE (n: 7)	69,5% NEE (n: 23)
Recurrencias	8,3% (*)	13% (4)

de iodo o haber padecido Linfoma de Hodgkin o leucemia aumentan el riesgo de padecer CDT (11, 29). CDT es la segunda neoplasia más frecuente en niños con historia de Linfoma de Hodgkin y la tercera en sobrevivientes de leucemia. Aquellos niños tratados por cáncer antes de los 10 años de edad tienen el riesgo más elevado de desarrollar CDT. El riesgo aumenta linealmente con dosis de radiación de hasta 30 Gy y declina con dosis mayores, probablemente debido al efecto citotóxico de estas últimas (11). Tres pacientes de nuestra

serie presentaron CDT como segunda neoplasia ocurriendo después de un rhabdiosarcoma (11 años previos) y 2 leucemias linfoblásticas agudas (7 años previos). Un paciente con linfoma no Hodgkin de cavum con antecedente de radioterapia cervical (30 Gy) presentó 10 años más tarde CDT.

El nódulo único de consistencia firme o dura, especialmente si se encuentra fijo a las estructuras circundantes (no excursiona con la deglución), de crecimiento rápido, los signos o síntomas de compresión u obstrucción (disfonía, disfagia) y la adenopatía regional son signos sugestivos de malignidad. Nosotros hallamos al examen físico al momento de la primera consulta una masa tiroidea en el 75,5% acompañado de adenomegalia/s en el 20%, mientras que en el 24,4% de los pacientes se palpaba un bocio difuso multinodular.

El estado funcional tiroideo debe ser evaluado con un perfil hormonal. El hallazgo de un 5,7% de pacientes con hipotiroidismo coincide con los datos proporcionados por la literatura, así como un 5,7% de hipertiroidismo subclínico. Todos los otros pacientes evaluados prequirúrgicamente presentaron eutiroidismo (TSH sérica media de 2.21 mUI/L). Esto último debe ser tenido en cuenta pues, si bien la disfunción tiroidea aleja la sospecha diagnóstica de CDT, no la excluye totalmente y el paciente con un nódulo tiroideo persistente debe continuar la evaluación diagnóstica para descartar malignidad.

Once pacientes presentaron además anticuerpos antitiroideos positivos y todos ellos tuvieron confirmación histológica de tiroiditis linfocitaria.

Con relación a los métodos de imágenes, si bien la ecografía no puede distinguir entre benignidad y malignidad de un nódulo tiroideo, permite confirmar la presencia de una o más lesiones focales, sus características y límites, así como las características del resto de la glándula y la presencia de adenopatías cervicales. Se han descrito características ecográficas sugestivas de malignidad, que incluyen predominancia sólida, hipocogenicidad, microcalcificaciones intranodulares, límites mal definidos, ausencia de halo, hipervascularización, y adenomegalias cervicales. Sin embargo, la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivo y negativo para estos criterios varían en gran medida entre los diferentes estudios, en parte debido al solapamiento de los signos en lesiones benignas y malignas (30-34). Este

método requiere además un operador entrenado en ecografía tiroidea. Las ecografías realizadas a nuestros pacientes fueron realizadas por distintos operadores y en distintos centros de diagnóstico, lo cual ha dificultado la comparación de los resultados por la falta de consenso y estilo en el informe. Los hallazgos ecográficos más frecuentes fueron la presencia de un nódulo sólido (82%), único (69%), de ecogenicidad heterogénea (28,2%) o hipoecogénica (23%) y bocio multinodular (25,6%). Otros hallazgos menos frecuentes pudieron observarse de acuerdo a lo descripto. Recientemente Ji-young Park y col. han propuesto una categorización de los signos ecográficos de acuerdo a la probabilidad de malignidad, que deberá ser confirmado por estudios prospectivos <sup>(35)</sup>.

Otro estudio complementario, el centellograma con <sup>99m</sup>Tc está fundamentado en la capacidad de este radioisótopo de ser captado por la glándula tiroidea y iodado, lo que permite su empleo como marcador de tejido tiroideo. La mayoría de los nódulos tiroideos (tanto benignos como malignos) son hipofuncionantes, por lo que en la centellografía se observan como lesiones hipocaptantes. Como era de esperar, todos los pacientes en quienes se realizó centellografía con <sup>99m</sup>Tc mostraron lesiones hipocaptantes, no detectándose ningún caso de autonomía (nódulo caliente), ni siquiera en los 2 casos con hipertiroidismo subclínico.

La PAAF es una herramienta muy valiosa para detectar malignidad en un nódulo tiroideo, permite orientar el diagnóstico y decidir el alcance de la cirugía. Sin embargo, no distingue entre adenoma y carcinoma folicular, ya que esta distinción se realiza en base a la invasión vascular y capsular, información que no puede ser obtenida con el material de la PAAF. Los reportes de PAAF en la población pediátrica son escasos, pero sugieren una sensibilidad y especificidad similar a los adultos <sup>(11, 25-26)</sup>. En 39 de nuestros pacientes se realizó PAAF prequirúrgica y esto ayudó a orientar el diagnóstico en el 75,6% de los pacientes. Se procedió a la cirugía en los 28 casos positivos e indeterminados, guiados en 14 por la alta sospecha diagnóstica de malignidad y en 14 por la incertidumbre de un patrón folicular imposible de caracterizar por PAAF. En 8 casos a pesar de un resultado benigno, se decidió la cirugía teniendo en cuenta el tamaño, la persistencia y la presencia de factores de riesgo como la asociación con

tiroiditis linfocitaria y la edad de presentación. El 20% de falsos negativos, es una tasa alta comparada con otras series, explicable probablemente por el número restringido de punciones realizadas (habitualmente una sola) sumado a la carencia de guía ecográfica y a la falta de anatomopatólogo presente en el procedimiento, lo que probablemente disminuya la posibilidad de obtener una muestra representativa. Gharib y col. reportan un 13% de PAAF no diagnósticas en niños <sup>(36)</sup>.

En relación al tratamiento, la tiroidectomía total es el tratamiento primario del CDT en niños y debe ser realizada por un cirujano experto en cirugía de cabeza y cuello, lo que disminuye significativamente las complicaciones postquirúrgicas y la necesidad de reintervenir en caso de persistencia de la enfermedad. La tiroidectomía total está justificada por la alta probabilidad de multifocalidad del CDT en niños <sup>(2, 9, 16-17)</sup> y porque la resección de la mayor cantidad posible de tejido tiroideo posibilita la utilización de la tiroglobulina sérica - proteína de síntesis exclusiva en las células foliculares tiroideas - como marcador en el seguimiento. En el grupo de estudio se pudo constatar multifocalidad el 59% de los casos.

Existe controversia en la extensión de la resección ganglionar regional. En nuestros pacientes se realizó la extirpación de los ganglios macroscópicamente sospechosos de malignidad.

Las complicaciones de la tiroidectomía total comprenden el hematoma (puede ocasionar asfixia por compresión), el daño del nervio laríngeo recurrente (disfonía) y el hipoparatiroidismo transitorio o definitivo. Entre los 45 pacientes sometidos a tiroidectomía total con resección ganglionar, 3 (6,6%) presentaron parálisis recurrencial y 8 (17,8%) hipoparatiroidismo definitivo. La Quaglia MP y col. sobre 83 pacientes menores de 21 años sometidos a tiroidectomía reportan un 11% de pacientes con parálisis recurrencial transitoria, finalmente definitiva en el 1%, mientras que el hipoparatiroidismo fue definitivo en el 12% de sus pacientes. Sin embargo, en esta serie, sólo en el 66% de los pacientes se realizó tiroidectomía total <sup>(9)</sup>. Schlumberger M y col reporta el seguimiento a largo plazo de 72 pacientes menores de 16 años con diagnóstico de CDT, de los cuales el 29% fue sometido a tiroidectomía total con una prevalencia de hipoparatiroidismo definitivo del 17,2% <sup>(37)</sup>. Si bien consideramos que 17,8% de

hipoparatiroidismo definitivo observado en nuestros pacientes es una proporción elevada, cabe resaltar que esta complicación se ha presentado cada vez con menor frecuencia en los últimos años, seguramente debido a la mayor experiencia del equipo quirúrgico.

Coincidiendo con reportes de otras series de CDT en la infancia y adolescencia, el tipo histológico más frecuente fue el papilar (88.9%), el 59% fue multifocal y en el 44% se constató extensión extracapsular (1, 2, 3, 37-38).

No hallamos diferencias histológicas significativas entre los dos tipos histológicos.

Si bien el CDT de la infancia presenta al momento del diagnóstico una mayor extensión de la enfermedad que la comunicada en adultos (1-4), el pronóstico a largo plazo es favorable. En el momento del diagnóstico el compromiso de los ganglios cervicales se observa en el 40-80 % y un 10-20 % presenta metástasis a distancia (1, 2, 37-38). Las adenopatías mediastinales y el pulmón son los sitios más frecuentes de estas metástasis. En nuestros pacientes con CDT hallamos un 45 % de compromiso ganglionar cervical y un 24.4% de metástasis a distancia al momento del diagnóstico.

El <sup>131</sup>I completa el tratamiento ablativo y es una terapéutica efectiva y específica. Sin embargo, no hay consenso en la dosis de <sup>131</sup>I que debe ser utilizado en niños. Muchos autores sugieren el empleo de dosis de <sup>131</sup>I fijas según la extensión de la enfermedad, calculadas de acuerdo a la superficie corporal. El objetivo es destruir el remanente tiroideo, disminuir el riesgo de recurrencias locales, aumentar la sensibilidad del rastreo corporal total/les posteriores y permitir la utilización de la tiroglobulina sérica como marcador altamente sensible de enfermedad recurrente o residual durante el seguimiento a largo plazo (11, 16-17, 39). En nuestros pacientes utilizamos el esquema de dosis fijas adaptadas a la superficie corporal.

Las complicaciones del tratamiento ablativo con <sup>131</sup>I pueden ser: a) tempranas: dolor por inflamación de tejido tiroideo remanente, náuseas y vómitos, sialoadenitis y pérdida transitoria del gusto y olfato o b) tardías: supresión de médula ósea (21). La única complicación relevante entre nuestros pacientes fue una paciente que presentó sialoadenitis crónica y xerostomía definitiva.

Considerando la evolución a largo plazo, Lazar y col. hallaron recurrencias de CDT en 4/27 pacientes pediátricos (80 % puberal), con

un tiempo medio desde la tiroidectomía de 3,5 años (3). Coincidentemente en nuestro grupo, 5 pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad, (el 80% era puberal) en todos ellos el tipo histológico fue papilar y el tiempo mediano desde el tratamiento inicial fue de 3,32 años.

La probabilidad de NEE a 5 años de seguimiento fue del 70%, que es similar a la observada en otras series (1-5, 9).

Desde la primera documentación de Dailay y col. en 1955, la coexistencia de tiroiditis linfocitaria crónica y CDT, principalmente papilar, se ha comunicado en una frecuencia variable entre el 0,3 y 38%, debido a diferencias étnicas, geográficas y de género, y muy probablemente debido a diferencias en la interpretación histopatológica de la TLC. La ocurrencia de esta asociación parece predecir un pronóstico más favorable (12-14). Encontramos coexistencia de TLC en el 26,6% de nuestros pacientes (n: 12). El tipo histológico fue papilar en todos los casos y sólo una paciente presentó recurrencia. No hallamos diferencias estadísticamente significativas cuando comparamos este subgrupo de pacientes con los 33 pacientes sin evidencia histológica de tiroiditis, si bien esto podría deberse al bajo número de casos.

## CONCLUSIONES

La importancia del reconocimiento clínico de un nódulo tiroideo en la infancia y adolescencia radica en la necesidad de excluir el carcinoma tiroideo, que ocurre en hasta el 20% de los casos, dependiendo de la edad, género y diversos factores de riesgo.

La experiencia de nuestra Institución demuestra que el CDT es una patología que posee una forma de presentación característica, afectando al niño en la infancia tardía y adolescencia con franco predominio en el género femenino en todas las edades. La coexistencia de tiroiditis y/o el hipo o hipertiroidismo al diagnóstico si bien son hallazgos menos frecuentes, no descartan el diagnóstico de CDT, que cobra relevancia en un nódulo persistente en el seguimiento de estas condiciones.

La ecografía, la centellografía con <sup>99m</sup>Tc y la PAAF son herramientas útiles para orientar el diagnóstico. Por su parte, el tratamiento quirúrgico en manos expertas y la administración de <sup>131</sup>I en dosis fijas de acuerdo

---

a la extensión de la enfermedad, así como un seguimiento adecuado, logran una supervivencia sin evidencia de enfermedad del 70% de los pacientes en 5 años de seguimiento, corroborando la efectividad del esquema terapéutico propuesto.

#### REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

---

- 1)I. Halac y D. Zimmerman en «Thyroid Nodules and Cancers in Children». *Endocrinol Metab Clin N Am* 34(2005):725-744.
- 2)C. Dinauer, C. Breuer y S. Rivkees en "Differentiated Thyroid cancer in Children: Diagnosis and Management". *Current Opinion in Oncol* 2008, 20:59-65.
- 3)L. Lazar, Y. Lebenthal, A., A. Steinmetz, M. y M. Phillip en "Differentiated thyroid carcinoma in pediatric patients: comparison of presentation and course between pre-pubertal children and adolescents". *J. Pediatr.* 2009 May;154(5):708-14.
- 4)R. W. Miller, J. L. Young y B. Novakovic. "Childhood cancer" en *Cancer* 1995; 75:395-405.
- 5)S. Lebouleux, E. Baudin, D. W. Hartl, J. P. Travagli y M. Schlumberger en "Follicular cell-derived thyroid cancer in children". *Horm Res* 2005; 63:145-51.
- 6)E. Steliarova-Foucher, C. A. Stiller, E. Pukkala, B. Lacour, I. Plesko y D. M. Parkin en "Thyroid cancer incidence and survival among European children and adolescents (1978-1997): Report from the automated Childhood Cancer Information System project". *Eur J Cancer* 2006; 42:2150-69.
- 7)T. Kuondo, S. Ezzat y S. L. Asa en "Pathogenic Mechanisms in Thyroid Follicular-cell Neoplasia". *Nature* april 2006 Vol 6:292-306.
- 8)M. R. Vriens, I. Suh, W. Moses y E. Kebebew en "Clinical features and genetic predisposition to hereditary nonmedullary thyroid cancer Thyroid". 2009 Dec;19(12):1343-9.
- 9)M. La Quaglia, T. Black y G. Holcomb et al. en "Differentiated thyroid cancer: clinical characteristics, treatment and outcome in patients under 21 years of age who present with distant metastases: a report from the surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group- *J Pediatr Surg* 2000;35(6):955-9.
- 10)M. Rutter y S. Rose en "Long Term Sequelae of Childhood Cancer". *Curr Opin Pediatr*200719:480-487.
- 11)C. Dinauer, G. L. Francis en "Thyroid Cancer in Children". *Endocrinol Metab Clin N Am* 36(2007):779-806.
- 12)S. Matsubayashi, K. Kawai et al. en "The Correlation between Papillary Thyroid carcinoma and Lymphocytic Infiltration in the Thyroid Gland". *JCEM* 1999 84(2):3421-3424.
- 13)K. Loh, F.S. Greenspan, F. Dong, T. R. Miller y P. P. B. Yeo en "Influence of Lymphocytic Thyroiditis on the prognostic Outcome of Patients with Papillary Thyroid Carcinoma". *JCEM* 1999 84(2):458-463.
- 14)A. Corrias, A. Cassio et al en "Thyroid Nodules and Cancer in Children and adolescents Affected by Autoimmune Thyroiditis". *Arch Pediatr Adolesc Med* June 2008 Vol 162 (6):526-531.
- 15)The American Thyroid Association Guidelines Taskforce Management "Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Thyroid" 2006,16(2):109-141.
- 16)J. Josefson, D. Zimmerman en "Thyroid nodules and cancers in children". *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008 Sep;6(1):14-23.
- 17)M. Rachimiel, M. Charron, A. Gupta, J. Hamilton, D. Wherret, V. Forte y D. Daneman en "Evidence-based Review of Treatment and Follow-up of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma". *JCEM*2006 19:1377-1393.
- 18)W. Hung y N. Sarlis en "Current Controversies in the Manage-

- ment of Pediatric Patients with Well-Differentiated Nonmedullary Thyroid Cancer": A Review. *Thyroid* 2002 (12)Number 8:683-701.
- 19)C. Gingalewski, K. D. Newman seminars en "Controversies in the Management of Pediatric thyroid Malignancy". *J Surgical Oncol* 2006;94:748-752.
- 20)S. Benvenega en "Update on Thyroid Cancer". *Horm Metab Res* 2008;40:323-328.
- 21)A. Kumagai, C. Reiners, V. Drozd y S. Yamashita en "Childhood thyroid cancers and radioactive iodine".
- 22)V. Vasko, A. J. Bauer, R. M. Tuttle y G. L. Francis en "Papillary and follicular thyroid cancers children". *EndocrDev*.2007;10:140-72.
- 23)P. Collini, F. Mattavelli, C. Spinelli y M. Massimino en "Treatment of sporadic nonmedullary thyroid carcinomas in pediatric age". *Expert Rev Anticancer Ther*. 2007 Jan; 7(1):23-30.
- 24)C. A. Gingalewski y K. D. Newman en "Seminars: controversies in the management of pediatric thyroid malignancy". *J Surg Oncol*. 2006 Dec 15; 94(8):748-52.
- 25)L. Gruñeiro-Papendieck, M. Cohen, C. Navari, B. Diez y C. Bergadá en "Punción aspiración con aguja fina de tiroides en pediatría". *Revista del Hospital de Niños, Buenos Aires, Vol. XXXV- Nº 152, marzo de 1993*.
- 26)L. J. Layfield, E. S. Cibas, H. Gharib, S. J. Mandel en "Thyroid aspiration cytology: current status". *CA Cancer J Clin*. 2009 Mar-Apr; 59(2):99-110.
- 27)L. A. G. Ries, D. Melbert, M. Krapcho et al. en *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004*. Bethesda: National Cancer Institute; 2007. Based on Nov 2006 SEER Data submission.
- 28)W. Hung en "Solitary thyroid nodules in 93 children and adolescents, a 35 year experience".
- 29)S. M. Davies en "Subsequent malignant neoplasms in survivors of childhood cancer: Childhood Cancer Survival Study (CCSS) studies". *Pediatr Blood Cancer*, 2007;48:727-730.
- 30)B. Brkljacic et al. en "Ultrasonic evaluation of benign and malignant nodules in echographically multinodular thyroids", 1994. *J Clin Ultrasound* 22:71-76.
- 31)B. Chan, T. Desser et al. en "Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma", 2003 *J Ultrasound Med* 22:1083-1090.
- 32)E. Kim, C. Park et al. en "New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of non palpable solid nodules of the thyroid" 2002, *AJR* 178:687-691.
- 33)J. Katz et al. en "Thyroid nodules: sonographic-pathologic correlation". 1984 *Radiol* 151:741-745.
- 34)M. Frates, C. Benson, J. Charbonneau et al en "Management of thyroid nodules detected at ultrasound: Society of Radiologists in US consensus conference statement" 2005, *Radiol* 237:794-800.
- 35)Ji-Young Park et al. "A proposal for thyroid imaging reporting and data system for US features of thyroid carcinoma", 2009 *Thyroid* 19 (11):1257-1264.
- 36)H. Gharib en "FNAB of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect". *Mayo Clin Proc* 1994;69(1):44-49.
- 37)M. Schlumberger, F. De Vathaire, J. P. Travagli, G. Vassal, J. Lemerle, C. Parmentier y M. Tubiana en "Differentiated Thyroid Carcinoma in Childhood: Long Term Follow-up of 72 patients", *JCEM*65(6):1088-1094.
- 38)M. E. Dottorini, A. Vignati, L. Mazzucchelli, G. Lomuscio y L. Colombo en "Differentiated Thyroid carcinoma in Children and Adolescents:A 37 Year Experience", *J Nucl Med* 1997; 38:669-675.
- 39)D. Handkiewicz-Junak, J. Wloch, J. Roskosz, J. Krajewska, A. Kropinska, L. Pomorski, A. Kukuiska, A. Prokurat, Z. Wygoda y B. Jarzab en "Total thyroidectomy and adjuvant radioiodine treatment independently decrease locoregional recurrence risk in childhood and adolescent differentiated thyroid cancer". *J Nucl Med.*, 2007 junio; 48(6):879-88.