

## CANCER PAPILAR DE TIROIDES INFANTO-JUVENIL: Re-evaluación de los factores pronósticos y nueva propuesta de estadificación

Dres. S. Iorcansky, V. C. Herzovich, D. Zantleifer, R. Rubio, V. Wacholder, G. E. Gallo

### RESUMEN

El cáncer papilar de tiroide (CaP) es el tumor tiroideo más frecuente en la población infanto-juvenil. Sin embargo no están definidos en este grupo etario los factores predictivos de agresividad. Estudiamos 24 pacientes con CaP entre 1988 y 1999. Edades 4.2 a 20 años (19 mujeres, 5 varones). En el mismo lapso se operaron 20 pacientes con adenomas tiroideos, demostrando una altísima frecuencia de malignidad del 55% dentro de las neoplasias tiroideas. Los pacientes fueron divididos en dos grupos según la edad al diagnóstico: G1 < 9 años, n=8 y G2 > 9 años, n=16. Evaluamos edad, sexo, tamaño del nódulo, adenopatías regionales, infiltración a tejidos vecinos, metástasis hematógenas a distancia, demora diagnóstica, función tiroidea, anticuerpos antitiroideos y tiroglobulina sérica. Veinte pacientes fueron seguidos de 2 a 13 años (X + DS: 4.8 + 3.4). El 33% del grupo total tuvieron invasión a tejidos vecinos y en todos se constató simultáneamente metástasis pulmonares: 5 eran del G1 y 3 del G2. La relación inversa entre agresividad y edad se avaló por la presencia de metástasis pulmonares en 62% del G1 vs. 18% del G2 (Fisher Exact Test  $p < 0,03$ ). Un varón del G1 murió en insuficiencia respiratoria y 7 persisten con metástasis pulmonares. De los 12 restantes 8 presentaron tumor tiroideo y metástasis en ganglios del cuello y 4 nódulo único: actualmente están libres de tumor o tienen sólo pequeños restos localizados en cuello. La demora entre el primer signo y el diagnóstico varió entre 1 mes y 5,7 años. Todos presentaron la forma convencional papilar diseminada en ambos lóbulos, menos uno con la variante encapsulada macrofoliolar. Se realizó tiroidectomía total, excepto en la forma encapsulada, y linfadenectomía regional, seguidas de dosis terapéuticas de I-131. Conclusiones: la presencia de adenopatías regionales no modifica la evolución favorable del tumor. En cambio la infiltración a tejidos vecinos sería un dato clínico de gran peso como predictor de la presencia de metástasis a distancia. Nuestros datos apoyan la propuesta de una nueva estadificación del CaP unificando invasión local y metástasis pulmonares como estadio IV y establecen como los factores pronósticos adversos de mayor peso a la edad y a la invasión local. De esta forma, el examen clínico permitiría la predicción de la existencia de las metástasis pulmonares y adecuar el tratamiento a la agresividad del tumor.

**Palabras Clave:** Tiroides, cáncer, estadificación, niños, adolescentes.

Medicina Infantil 2000; VII: 173 - 179.

Servicios de Endocrinología, Cirugía General  
y Anatomía Patológica  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan  
Correspondencia a: Dra. Sonia Iorcansky  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan  
Combate de los Pozos 1881 (1245) Buenos Aires

### ABSTRACT

*Papillary carcinoma is the most frequent thyroid carcinoma in infants and youngsters. Although it is considered as a tumor of a low malignancy in young adults, the predictors of aggressiveness are not well defined in this age group. We studied 24 patients treated between 1988 and 1999; their ages were 4.5 to 20 years at diagnosis (19 females, 5 males). Patients were divided in two groups according to the age at diagnosis: G1 <9y., n=8 and G2 > 9 y., n=16. In the same period 20 patients with thyroid adenomas were submitted to surgery, resulting in a high prevalence of malignancy (55%) in thyroid neoplasias. We determined age, sex, infiltration of adjacent tissues, metastatic spread, thyroid function including antithyroid antibodies. Twenty patients were followed up from 2 to 13 years (X + SD: 4.8 + 3.4 y). Massive infiltration of the gland with invasion of adjacent tissues were found in 8/24 (33%), all of them had pulmonary metastases. The inverse relationship between aggressive behavior and age is shown by the presence of lung metastases in 62% of G1 vs. 18% of G2 (Fisher exact test  $p < 0,03$ ). One male of G1 died in respiratory failure and metastases persists in the remaining 7. From the 12 remaining patients, 8 showed metastases in cervical nodes and 4 presented solitary nodules at diagnosis; five of them are living without tumor and 7 still have scarcely remaining thyroid tissue in thyroid bed. All patients had the conventional infiltrating papillary form, except one who had the macrofoliolar encapsulated variant. Total thyroidectomy was performed in all, except this last one, with regional lymphadenectomy followed by therapeutic doses of I-131. Conclusions: our findings support the proposal of a new staging system unifying local invasiveness and lung metastases as stage IV for PTC in patients younger than 20 years and establish age and local invasion as adverse prognostic factors. Thus clinical examination would define malignancy degree and permit the prediction of pulmonary metastases in order to adjust the treatment to the aggressiveness of the tumor.*

**Key Words:** Thyroid, carcinoma, stage system, children, adolescents.

Medicina Infantil 2000; VII: 173 - 179.

### INTRODUCCION

El cáncer de tiroides es un tumor poco frecuente en la población infanto-juvenil. Dentro de sus formas diferenciadas la variedad histológica más frecuente en este grupo etario es el carcinoma papilífero.

La tasa de aparición de nuevos casos en nuestro país es de 0.8/1.000.000 por año en relación con la población de menores de 19 años<sup>1</sup> y coincide con datos mundiales que dan una incidencia de 0.5 por millón por año<sup>2</sup>.

El comportamiento de este tumor es diferente en niños y en adultos; en los pacientes más jóvenes los tumores tienden a ser más grandes, más penetrantes en los tejidos vecinos, metastatizan rápidamente en los ganglios del cuello y tienen un alto riesgo de metástasis pulmonares<sup>3-5</sup>.

A pesar de estas características, en la abundante bibliografía existente sobre este tema en estudios de sobrevivencia que abarcan población general, se dice que el cáncer de tiroides tiende a ser menos letal en niños, con alta tendencia a las metástasis ganglionares regionales pero con menor tendencia a la diseminación hematógena al pulmón. El sesgo en estos trabajos es que la edad de la población juvenil que se analizó comprende desde los 17 a los 20 años, no incluyendo a toda la población infantojuvenil menor de 20 años que evaluamos en este trabajo. Esto ha creado un concepto equivocado de "benignidad"<sup>6,7</sup>.

### Conceptos histopatológicos

Los carcinomas tiroideos pueden derivarse de las células epiteliales foliculares o de las células C. Los primeros se clasifican en papilares, foliculares, de células de Hürthle e indiferenciados.

Los carcinomas papilares fueron denominados así por formar papilas verdaderas con eje conectivo-vascular<sup>8</sup>. Ahora se sabe que las papilas pueden aparecer en lesiones benignas y que el carcinoma papilífero puede rara vez carecer de ellas, y se lo identifica por otras características: núcleos en "vidrio esmerilado" por el aspecto finamente puntiforme de su cromatina, hendiduras o surcos nucleares que les dan aspecto de grano de café, aparición focal de inclusiones citoplasmáticas intranucleares con desplazamiento a la periferia de la cromatina, pseudoestratificación o superposición de los núcleos, retracción del coloide, y presencia de cuerpos psamomatosos (calcificaciones laminares concéntricas); estos últimos se hallan frecuentemente en esta neoplasia, pero no son constantes ni exclusivos de ella. Algunas de estas características facilitan el diagnóstico por punción-aspiración con aguja fina (PAAF), método de gran valor para orientar la resección quirúrgica; pero la PAAF debe ser siempre corroborada por la biopsia por congelación intraoperatoria.

El hallazgo de papilas por lo menos zonal es muy frecuente, pero no obligatorio para hacer el diagnóstico, ya que existen formas raras de arquitectura puramente folicular. Pese a esto las clasificaciones recientes mantienen la denominación de "papilares" por estar impuesta por la práctica<sup>8,9</sup>.

Se acepta que este tumor es el de mejor pro-

nóstico dentro de los carcinomas tiroideos. El nuevo enfoque histopatológico reconoce dentro de él algunas variantes de peor pronóstico que el promedio: la presencia de células columnares o altas<sup>10</sup>, la forma esclerosante difusa y la insular, y otras de mejor pronóstico que las habituales: la forma totalmente encapsulada sin invasión de dicha cápsula<sup>11</sup>, y el microcarcinoma, tumor circunscripto de diámetro menor a 1.0-1.5cm sin diseminación.

Otros tumores malignos derivados de las células foliculares son el carcinoma folicular y el de células de Hürthle (muy raros en este grupo etario y más agresivos) y los carcinomas indiferenciados (exclusivos de los adultos y rápidamente mortales). Otro tipo de carcinoma tiroideo, mucho menos frecuente que el papilar en menores de 20 años, es el medular, que no deriva de las células foliculares sino de las células C o parafoliculares, productoras de calcitonina.

### OBJETIVO

El objetivo de esta comunicación fue definir factores pronósticos de agresividad a través de la evaluación de las características clínicas, de laboratorio y la evolución de 24 pacientes con cáncer de tiroides diagnosticados en el Servicio de Endocrinología del Hospital Garrahan.

### PACIENTES Y METODOS

Entre los años 88-99 se realizaron en el Hospital Garrahan 44 operaciones por tumores tiroideos siendo diagnosticados 24 pacientes con cáncer papilífero de tiroides quienes constituyen la población en estudio.

Los criterios clínicos considerados en el momento del diagnóstico fueron edad, sexo, estadio del tumor (nódulo intraglandular, metástasis en adenopatías regionales, infiltración en tejidos vecinos y metástasis hematógenas a distancia), tamaño del tumor así como el tiempo de latencia estimado entre la aparición de los síntomas/signos y el diagnóstico de la enfermedad.

Los pacientes fueron agrupados según la edad en 2 grupos: G1: n=8, prepuberales, menores de 9 años y G2: n=16, mayores de 9 años.

Los restantes 20 pacientes operados en el mismo período presentaron nódulos tiroideos benignos; algunas de sus características clínicas se utilizaron como elemento de comparación con los pacientes con cáncer.

Antes de la cirugía y durante el seguimiento se realizaron dosajes de tirotrófina (TSH), tiroxina (T4), triiodotironina (T3) y tiroglobulina (Tg) por quimioluminiscencia. Los anticuerpos antitiroideos, anti-fracción microsomal (AFM) y antitiroglobulina (Atg), fueron medidos por métodos de aglutinación de partículas de gelatina y los anticuerpos ultrasensibles antiperoxidasa tiroidea (ATPO) y antitiroglobulina (ATgUS) por RIE.

En todos los pacientes con cáncer se realizó tiroidectomía total completada con linfedectomía regional cuando existían ganglios con metástasis, excepto en una joven que presentó un tumor completamente encapsulado, en la que la tiroidectomía fue parcial. El diagnóstico se confirmó por biopsia por congelación intraoperatoria de tiroides o de un ganglio. El seguimiento se completó con dosis terapéuticas de I-131. Todos los pacientes en los que se realizó tiroidectomía total, recibieron posteriormente 1 a 4 dosis de I-131 de 100 a 200 mCi cada una.

El tiempo de seguimiento fue de 2 a 13 años ( $X \pm Ds: 4.8 \pm 3.36$ ); 4 mujeres del G2 no concurren más a la consulta luego de 2 a 4 años de seguimiento, 2 de ellas por emigrar a otros países.

## RESULTADOS

De los 24 pacientes con cáncer de tiroides, 19 fueron mujeres, 5 varones. El rango de edades en el momento de la consulta estaba entre 4.2 y 20.2 años ( $X \pm Ds: 11.7 \text{ años} \pm 4.6$ ; mediana: 13.2 años)

Los 20 pacientes en los que se diagnosticó tumor tiroideo benigno fueron 16 mujeres y 4 varones. El rango de edades al diagnóstico fue de 6 a 19 años ( $X \pm DS: 13.5 \text{ años} \pm 3.1$ ; mediana: 14 años).

La Figura 1 muestra la distribución por edad y sexo de los pacientes con tumores malignos (cuadro superior) y con tumores benignos. Se observa que por debajo de los 9 años, 8 niños tuvieron cáncer y sólo 1 presentó un nódulo benigno, demostrando la mayor frecuencia de cáncer en este grupo etario. A partir de esa edad la distribución es semejante.

La Figura 2 muestra la distribución de los nuevos casos en relación con el año de aparición y la presencia de anticuerpos antitiroideos. Se observa un llamativo incremento en el número de pacientes en los 2 últimos años así como una inusual frecuencia de altos títulos de anticuerpos antitiroideos circulantes comparado con los años anteriores.

La mayor parte de los pacientes se presentaron con nódulos y metástasis en ganglios regionales. Todos los pacientes del G1 (menores de 9 años) mostraron desde el inicio nódulos y adenopatías regionales mientras que en el G2 (mayores de 9 años) 5/16 (31%) presentaron nódulo único. Los nódulos únicos alcanzaron tamaños de 4 cm y no fueron diferentes del tamaño que tuvieron los nódulos benignos.

Ocho pacientes del grupo total (33%) tuvieron invasión en tejidos vecinos mostrando masas infiltrantes en cuello, duras, fijas, que englobaban a los ganglios y semejaban un escudo abollonado y duro. La infiltración a tejidos vecinos siempre se acompañó de metástasis en pulmón y se observó en 5/8 (62%) menores de 9 años y en 3/16 (19%) mayores de 9 años (Grupos 1 vs. G2:  $p < 0.03$ . Fisher exact test) Tabla 1.

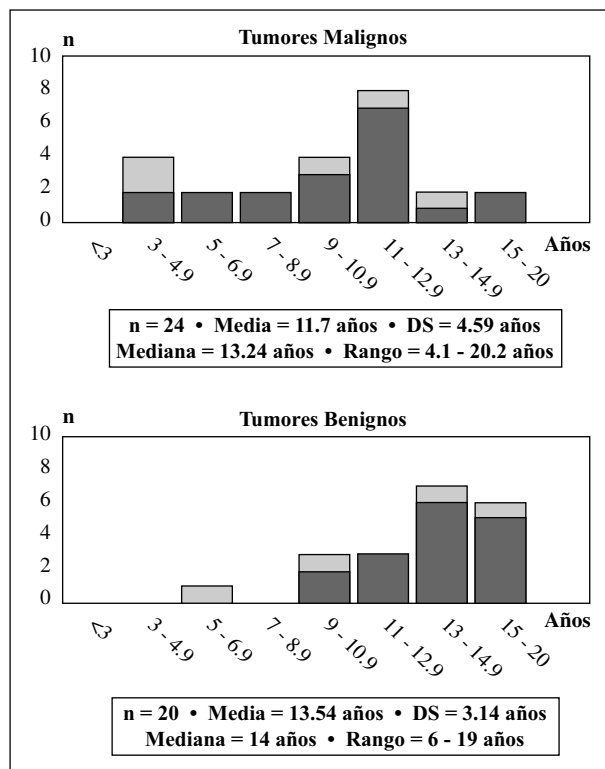


Figura 1: Edad y sexo al diagnóstico.

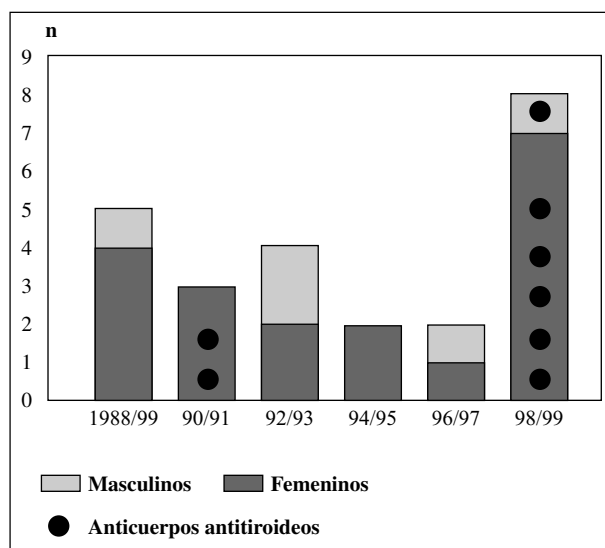


Figura 2: Sexo y presencia de anticuerpos antitiroideos elevados en relación al año de aparición de nuevos cánceres.

TABLA 1: INCIDENCIA DE INFILTRACION LOCAL Y METASTASIS EN PULMON SEGUN EL GRUPO ETARIO.

	n	Infiltración local	Metástasis Pulmonar	%
G1	8	5	5	62
G2	16	3	3	18

G1 vs G2:  $p < 0.03$  Fisher Exact Test

En el grupo total la demora entre la aparición de los signos y la sospecha diagnóstica fue de  $X \pm DS$ : 1.08 años  $\pm$  1.28.

En los pacientes más jóvenes el retardo en el diagnóstico fue más prolongado (1.5 años  $\pm$  1.8) que en los mayores (0.82 años  $\pm$  0.9) sin ser significativa la diferencia. El tiempo máximo de demora fue de 5.8 años en una joven del G2 con nódulos en tiroides y metástasis limitadas a ganglios del cuello sin progresión de las mismas a zonas distantes.

Dos pacientes del G2 desarrollaron el cáncer de tiroides como segundo tumor, 6 y 9 años después de recibir tratamiento radiante por el tumor primitivo y 1 niña del G1 presentó el tumor en una tiroides ectópica situada en la base de la lengua.

En 10 (41%) pacientes no hubo correlación entre el motivo de derivación (adenopatías en cuello) y los hallazgos en nuestra clínica donde encontramos nódulos palpables y visibles en la glándula.

En 10 pacientes se utilizó la punción con aguja fina y en sólo 5 (50%) se pudo sospechar el diagnóstico de cáncer.

Todos los pacientes presentaron la forma papilífera convencional con diseminación en ambos lóbulos, excepto una joven del G2 que presentó la variante macrofolicular encapsulada sin infiltración fuera de la cápsula.

Excepto la presencia de anticuerpos antitiroideos en el 31% de los pacientes, el resto de los dosajes hormonales fueron normales.

En el último control 7/8 pacientes con diseminación pulmonar seguían con metástasis en pulmón, 5 con disfunción pulmonar de distinto grado. El restante de los portadores de diseminación pulmonar, un varón que se diagnosticó a los 4.2 años de vida, murió por severa insuficiencia respiratoria a los 10 años de edad.

De los 12 pacientes sin metástasis en pulmón, con nódulos con o sin adenopatías regionales, 5 viven sin tumor y 7 con pequeños restos en cuello que se tratan con I-131 y llevan una vida totalmente normal.

Los nódulos benignos se presentaron como nódulos tiroideos de tamaño entre 2 y 4 cm, de consistencia elástica, superficie lisa y sin adenopatías regionales. Fueron a cirugía presumiéndose su benignidad por la clínica y todos resultaron ser adenomas foliculares.

## DISCUSION

Si bien se considera el cáncer de tiroides juvenil como un tumor de baja malignidad, nuestro estudio muestra la altísima frecuencia de metástasis pulmonares que ensombrece totalmente el pronóstico en los más jóvenes. Sin embargo, el hecho de que los pacientes con nódulos rápidamente operados no muestren metástasis en pulmón indicaría la

extrema importancia del diagnóstico temprano, aunque no puede descartarse que podrían ser formas de evolución más benignas.

Harach<sup>2</sup> observó un rápido incremento después de los 5 años y en nuestros pacientes esto se observó a partir de los 4 años (Figura 1). Sin embargo en estos pacientes muy jóvenes se infiere por la anamnesis que los signos o síntomas fueron evidentes ya alrededor de los 3 años de edad.

Los factores que se han relacionado con la sobrevida son la edad y el sexo, el tipo histológico, el estadio de la enfermedad y el tamaño del nódulo tumoral, con los que se realizan los scores de agresividad en adultos<sup>12,13</sup>. Otros factores que influyen en la sobrevida son: la cirugía amplia que extirpe la mayor cantidad de tumor y de ganglios comprometidos y la aplicación del I-131<sup>14</sup>.

La evolución tan agresiva en los pacientes más pequeños se avala porque en el G1, 5/8 (62%) tuvieron masas infiltrantes en los tejidos vecinos y metástasis a distancia en pulmón. En cambio en los mayores de 9 años las metástasis pulmonares se observaron en el 19%. (G1 vs. G2:  $p < 0.03$ . Fisher exact test).

Pese a ser todos de la misma estirpe histológica, la mayor agresividad de la enfermedad en los menores se expresa en la alta frecuencia de diseminación miliar en pulmón en el G1 así como por la morbimortalidad en este grupo. Harach<sup>2</sup> sugiere que los pacientes menores de 10 años tienen un espectro histológico altamente agresivo y diferente tanto de los niños mayores como de los que se observan en adultos y sugiere que la pubertad y las hormonas sexuales podrían jugar un rol en la carcinogénesis tiroidea.

Siempre se atribuyó al sexo un papel importante ya que la enfermedad tiroidea en general es 4 ó 5 veces más frecuente en mujeres que en hombres, si bien se considera que en el hombre el cáncer es mucho más agresivo. En nuestro grupo total la relación f/m fue de 3.8/1. Sin embargo, en nuestros pacientes menores, en especial por debajo de los 6 años, la relación f/m fue 1:1 y la agresividad fue similar en ambos sexos.

En el grupo mayor de 9 años, la frecuencia en las mujeres aumenta con una relación f/m de 5:1; sin embargo sólo 1/3 varones y 3/9 mujeres mostraron desde el inicio invasión miliar en pulmón, no constatándose, por lo tanto, una tendencia más agresiva en los varones.

Por estos datos podríamos inferir que, hasta este momento, en nuestros pacientes la edad (menor de 9 años y aun más, menor de 6 años) y no el sexo sería el marcador pronóstico de más peso.

Más del 40% de nuestros pacientes fueron erróneamente evaluados no coincidiendo con los hallazgos de nuestros clínicos. La diferencia más evidente entre el motivo de derivación y nuestros hallazgos

fue la falta del registro de los nódulos en tiroides, ya que en 10/24 el tumor era claramente visible y palpable en la glándula. Las adenopatías cervicales fueron el motivo de derivación más frecuente, aunque en la mayoría de los casos no fueron tenidas en cuenta hasta mucho tiempo después de su aparición.

Los nódulos de tiroides en niños son muy poco frecuentes y por eso quizás no haya experiencia semiológica en su detección. Estudios de población han establecido que la manifestación clínica de nódulos palpables en niños es muy baja mientras que su prevalencia en la población adulta es mucho mayor, alrededor del 7% de la población de USA y Europa<sup>15</sup>. Rallison<sup>16</sup> y más recientemente Raab<sup>17</sup> mostraron datos coincidentes de prevalencia de nódulos en niños entre 0.2 y 1.8%. Pero a pesar de su menor incidencia la probabilidad de ser malignos es mucho mayor en niños y adolescentes que en adultos.

Examinando diferentes casuísticas de niños con nódulos tiroideos se encontraron tumores malignos en 3 al 28%, sensiblemente inferior al porcentaje de 55% que encontramos en nuestros pacientes<sup>18,19</sup>. Aun más, en nuestro grupo, los nódulos por debajo de los 8-9 años mostraron una alta probabilidad de ser malignos mientras que los benignos se manifestaron, excepto en un niño, por arriba de los 10 años.

En nuestro grupo 8/24 (33%) tuvieron invasión local y todos ellos tuvieron metástasis miliares en pulmón. Tollefson et al.<sup>20</sup> publicaron que alrededor del 85% de los adultos con cánceres diferenciados que mueren tenían tumores invasivos locales. Fujimoto y Yanaka<sup>21,22</sup> demandan una cirugía más radical en los pacientes adultos, mayores de 45 años, que presentan la forma clínica de invasión local, demostrando la mayor frecuencia de recidivas y muertes en esta forma de presentación.

Existen muy pocas referencias de tumores infiltrantes en niños y adolescentes. De acuerdo a nuestros datos la infiltración local define clínicamente las formas más agresivas de rápida diseminación y son "predictores" de las metástasis a distancia.

El manejo del nódulo solitario y su diferenciación en benigno o maligno es un tema de mucha trascendencia. En los scores de agresividad de adultos se da mucho valor al tamaño del nódulo, siendo 4 cm el valor que se considera de riesgo. En nuestros pacientes el tamaño no fue un signo de valor. Aun más, los nódulos solitarios de mayor tamaño fueron los benignos, los que nunca se acompañaron de adenopatías vecinas.

El estadio clínico del tumor en el momento del diagnóstico es un dato importantísimo para predecir la agresividad y la terapéutica apropiada. De Groot<sup>23</sup> definió la estadificación clínica más usada en estadios y subgrupos de agresividad creciente: Estadio I: tumor intraglandular - a) unilateral, b)

multifocal; Estadio II: metástasis en ganglios regionales - a) uni o ipsilateral, b) bilateral o ganglios de mediastino; Estadio III: invasión a estructuras vecinas; Estadio IV: metástasis a distancia.

Aplicando esta estadificación a nuestros pacientes observamos que los que presentaron los estadios I y hasta el IIa tuvieron muy buena evolución y buen pronóstico. Todos los pacientes que tuvieron nódulos intraglandulares solos o con metástasis en los ganglios del cuello tuvieron muy buena evolución, viven sin tumor o siguen con restos que se tratan con I-131 hasta su desaparición. Ninguno de estos pacientes hizo a posteriori metástasis a distancia por lo que las metástasis en ganglios regionales no significan un pronóstico adverso y no afectarían la sobrevida, como también lo avala la experiencia de Mazzaferri y otros<sup>5,6,24</sup>.

El estadio IIb no se podría asimilar a lo observado en nuestros pacientes con metástasis en los ganglios de mediastino ya que todos tenían metástasis en pulmón. Schlumberger et al<sup>25</sup> mostraron que los niños que tuvieron metástasis en pulmón presentaron invadidos los ganglios pretraqueales y mediastinales como el paso previo a la diseminación pulmonar. Por lo tanto este punto evaluado como estadio IIb representa en los niños un score más agresivo.

Los tumores que invadieron los tejidos vecinos (estadio III) fueron los tumores más agresivos y siempre coexistieron con el estadio IV, con marcada morbimortalidad.

En los pacientes más jóvenes el retardo en la orientación diagnóstica fue de hasta 2.6 años en niños con edad de 5 años. Los argumentos fueron desde anginas a trastornos de conducta; en 2 niños las metástasis en pulmón se diagnosticaron como TBC por lo que recibieron el tratamiento específico por 6 meses antes de sospechar el diagnóstico de cáncer de tiroides pese a que su cuello era un plastrón duro y fijo.

El retardo en el diagnóstico pudo haber condicionado la evolución. Si bien la velocidad de progresión de este tumor es muy alta, el hecho que 3/8 niños menores de 9 años que fueron diagnosticados y tratados en un corto tiempo no presentaron metástasis en pulmón, podría sugerir que el diagnóstico temprano podría haber evitado en los otros la tórpida evolución que sufrieron. (Tabla 1)

Este tumor que se considera de baja malignidad no sería tal ya que un niño murió a los 10 años de edad después de 6 años de tratamiento. Otro niño (datos no mostrados en este estudio) murió a los 5 años de edad con todo su pulmón reemplazado por tejido tiroideo y cuyos síntomas fueron referidos por la madre desde los 2.5 años de vida. Nunca llegó a recibir tratamiento alguno ni I-131 por lo que la muerte estaría relacionada con el espacio ocupado por las metástasis.

Sin embargo, el hecho que los adolescentes mayores tuvieran en algunos casos retardo en el tratamiento de hasta 5.7 años sin mostrar diseminación a distancia, sugeriría que quizás haya definitivamente formas más agresivas que otras. En cualquier forma el tratamiento rápido tendría que mejorar el pronóstico.

Dos mujeres del G2 desarrollaron cáncer de tiroides como segundo tumor a los 13 y 17 años de edad respectivamente, 6 y 9 años después de recibir tratamiento radiante (una por histiocitosis a los 7 años de edad y la otra operada a los 8 años por un gliopitelioma parieto-occipital) complementado con 37 aplicaciones de Cobalto.

Es conocida la estrecha relación que existe entre radiación en la zona del cuello y cáncer de tiroides. La exposición a radiación ionizante aumenta la ocurrencia de enfermedad tiroidea maligna. Se ha descrito que en niños previamente irradiados el cáncer es más agresivo que en los que no lo fueron<sup>2,26</sup>.

Esto no se ha dado en nuestra experiencia ya que las 2 jóvenes citadas presentaron tumores localizados en cuello, tuvieron excelente evolución y viven sin tumor.

Respecto de la histología, en nuestros pacientes, salvo una, solo se observó la forma papilífera convencional y no otras formas de peor pronóstico.

Otro hallazgo inesperado fue la sorprendente frecuencia de títulos altos de anticuerpos antitiroideos en los últimos años. La enfermedad tiroidea autoinmune que abarca en sus extremos a la Tiroiditis Linfocitaria Crónica (TLC) y al hipertiroidismo (enfermedad de Graves) es la causa más común de bocio en niños y adolescentes y diversos trabajos en adultos sugieren que es un factor inducido localmente en respuesta al cáncer y que tendría un efecto limitante. Kamma et al<sup>27</sup> demostraron infiltración linfocítica adyacente al cáncer en 7/9 pacientes juveniles. Hung et al<sup>28</sup> encontraron que más del 30% de los cánceres juveniles se asociaban con TLC.

Sin embargo en nuestros pacientes éste no era un hallazgo habitual antes del año 98. Sólo 1 paciente del G2 mostró una débil infiltración linfoplasmocitaria que no se acompañó con señalización en sangre periférica. Por otro lado, los cánceres que tuvieron anticuerpos fueron formas muy graves y 5/6 tenían metástasis en pulmón. Tampoco se puede aducir diferencias metodológicas ya que los pacientes de los años anteriores se revalúan continuamente y no hemos hallado diferencias con el estado previo.

La presencia de los Ac ATg implica 2 serios inconvenientes. Uno de ellos es que pierde valor el dosaje de tiroglobulina que es el producto de secreción primario y exclusivo de la célula folicular tiroidea por lo que es el marcador específico de la existencia de restos tumorales<sup>29</sup>. El otro grave pro-

blema es la confusión con el diagnóstico de TLC, enfermedad que es muy frecuente en estas edades.

## CONCLUSIONES

La evaluación de las características clínicas en el momento del diagnóstico así como su evolución durante el seguimiento permitió esbozar una estadiificación de este tumor e identificar los factores pronósticos de agresividad así como enfatizar la importancia de la semiología.

Los estadios fueron definidos de esta manera:

- I. tumor intratiroideo;
- II. adenopatías cervicales uni o bilaterales;
- III. metástasis en ganglios pretraqueales y mediastinales;
- IV. infiltración en tejidos vecinos y metástasis en pulmón.

Los factores pronósticos de agresividad de mayor peso resultaron ser: 1) la edad, que tendría un importante rol en el comportamiento biológico del cáncer y 2) la infiltración a tejidos vecinos, que resultó ser el marcador predictor de la existencia de las metástasis hematógenas a distancia.

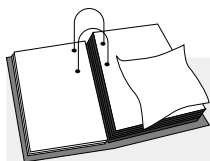
Es de destacar la importancia del diagnóstico precoz basado en una apropiada semiología para detectar la presencia de los nódulos tiroideos así como la cuidadosa palpación de los ganglios regionales. Ante la persistencia de adenopatías altamente sospechosas en la zona del cuello no se debe postergar el diagnóstico por punción del ganglio o por su exéresis.

Una mayor jerarquización de la semiología tiroidea podría evitar la morbimortalidad que sufren los pacientes más jóvenes no diagnosticados tempranamente así como definir el grado de malignidad por la predicción de las metástasis hematógenas a distancia y poder entonces ajustar el tratamiento de acuerdo con la agresividad del tumor.

## REFERENCIAS

1. Estudio sobre la epidemiología de patologías endocrinológicas en la población pediátrica de la Republica Argentina. Ferrari P, Bergada I, Fabiano de Bruno L et al. Anales de la Fundación Alberto J. Roemmers. 1997. Vol VIII:203-223.
2. Harach HR and Williams ED. Childhood thyroid cancer in England and Wales. *British Journal of Cancer*, 1995; 72:777-783.
3. Becker D. Treatment of thyroid cancer in childhood. *Proceedings of the workshop*. Ed.: Jacob Robbins. NIH. Bethesda. Maryland. (1992). pag. 61.
4. Bogdanova T. Treatment of thyroid cancer in childhood. *Proceedings of the workshop*. Ed.: Jacob Robbins. NIH. Bethesda. Maryland. (1992). pag. 51.
5. Zimmerman D, Hay ID, Gough IR y col. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long term follow up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery*. 1988; 104:1157-1166.
6. Mazzaferri EL, Young RL 1981. Papillary thyroid carcinoma: A 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Amer J Med* 70: 511-518.
7. Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999; 9:421-27.
8. Rosai J, Zampi G, Carcangiu ML. Papillary carcinoma of the thyroid: a discussion of its several morphologic expressions, with particular emphasis on the follicular variant. *Am J Surg Pathol*. 1983; 7:809-817.

9. Franssila KO. Is the differentiation between papillary and follicular thyroid carcinoma valid?. *Cancer*. 1983; 32:853-864.
10. Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW y col. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1988; 12(1):22-27.
11. Albores-Saavedra J, Gould E, Vardaman C y col. The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma: a study of 17 cases. *Hum Pathol*. 1991; 22:1195-1205.
12. Mazzaferri EL. En: "Werner and Ingbar's. The Thyroid: a fundamental and clinical text" 8° ed. Ed. Braverman LE, Utiger RD. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000; 904-929.
13. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR. et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1,779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993;114:1050-1058.
14. Mazzaferri EL, Jhiang SM: Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Amer J Med*. 1994; 97:418-28.
15. Charib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118:282-289.
16. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FM Jr y col. Thyroid nodularity in children. *JAMA*. 1975; 233:1069-1072.
17. Raab, Silberman JF, Elsheikh TM, Thomas PA, Wakely PE. Pediatric thyroid nodules: disease demographics and clinical management as determined by fine needle aspiration biopsy. *Pediatrics*, 1995; 95:46-49.
18. Hung W, Anderson KD, Chandra RS et al. Solitary thyroid nodules in 71 children and adolescents. *J Pediatr Surg* 1992; 27:1407-1409.
19. McHenry CH, Smith M, Lawrence AM y col. Nodular thyroid disease in children and adolescents: a high incidence of carcinoma. *Am Surgeon*. 1988; 54:444-447.
20. Tollefson HR, DeCosse JJ, Hutter RVP. Papillary carcinoma of the thyroid: A clinical and pathological study of 70 fatal cases, *Cancer* 1964; 17:1035-1044.
21. Fujimoto Y, Obara T, Ito Y. et al. Aggressive surgical approach for locally invasive papillary carcinoma of the thyroid in patients over forty-five years of age. *Surgery*. 1986; 100:1098-1106.
22. Yanaka K, Sonoo H, Yamamoto Y et al. Analyses of the outcome of locally invasive papillary thyroid carcinomas. *Thyroid* 1999. 10:1017-1022.
23. DeGroot MJ, Stanbury JB: "The thyroid and its diseases". Ed. John Wiley & Sons, NY 4th ed, 1975.
24. Pasualini T, Iorcansky S, Gruñeiro L, Gallo G et al. Thyroid cancer in children and adolescents. *Thyroideology*. 1982. Ed. Médica Panamericana Bs. As. Argentina. 1982; 356-358
25. Schlumberger M, de Vathaine F, Travagli JP et al. Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long term follow up of 72 patients. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1987; 65:1088-1094.
26. Nikiforov Y, Gnepp DR, Fagin JA: thyroid lesions in children and adolescents after the Chernobyl disaster: implications for the study of radiation carcinogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:9-14.
27. Kamma Y, Fujii K, Ogata T et al. Metastasis in children thyroid cancer. *Jap J Cancer Clin*. 1989. 35:270-274.
28. Hung W. Well differentiated thyroid carcinomas in children and adolescents: a review. *Endocrinologist*. 1994; 4: 117-126.
29. Spencer CA; Takeuchi M, Kazaroxyan M et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 1121-1127.



*Entre el 12 y 16 de noviembre de 2000, se realizará el XXXIV Congreso Argentino de Cirugía Pediátrica en los Salones Palais Rouge, Jerónimo Salguero 1433, Buenos Aires. Conjuntamente con el mismo se llevarán a cabo los cursos de Endocirugía Pediátrica, Cirugía Percutánea y Cirugía Plástica Pediátrica. Presidente: Dr. Raúl Korman; Secretario General: Dr. Horacio Cuesta; Secretaria Científica: Dra. Silvia Soler. Organiza Asociación Argentina de Cirugía Infantil. Informes e inscripción: Secretaría: Sarmiento 1562, 4º Piso "F"; (C1042ABD) Buenos Aires, Tel: (54-11) 4381-1777/4382/1874 • 4384-6411/5376 • Fax: 4382-6703, E-mail: anajuan@anajuan.com.*