

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

TESIS

FRECUENCIA DE CANCER DE TIROIDES
EN PACIENTES DEL HOSPITAL
INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO
GOMEZ" EN EL PERÍODO DE 1990 - 2005

PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

PRESENTA

DRA. CECILIA RODRÍGUEZ CASTILLEJOS

TUTOR:
DRA. NINEL COYOTE ESTRADA
JEFA DE DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA

ASESOR:
DRA. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA

MEXICO DF, AGOSTO 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme llegar a este momento.

A mis Padres, Inocente y Gladys, por haberme regalado la vida con todo su amor, por enseñarme los valores para ser mejor persona, ser mis mejores amigos y sobretodo por ser esa columna detrás de mí que nunca me ha dejado caer.
Los amo.

A mis hermanos, Víctor, Tomasita y Raúl, por que han estado junto a mí en las buenas y en la malas.

A la Doctoras Ninel Coyote y Patricia Medina por su confianza y todo el apoyo.

A mis compañeros por haberme aceptado.

Y a todos los niños del Hospital Infantil de México, por permitirnos aprender de ustedes.

Cecy

INDICE

	PAGINA
INTRODUCCIÓN	1
CLASIFICACION	5
HISTOLOGIA	6
PATOGENESIS	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
JUSTIFICACIÓN	13
OBJETIVOS	13
MATERIAL Y METODOS	14
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES	14
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	18
CONCLUSIÓN	20
REFERENCIAS	21
ANEXOS	23

INTRODUCCION

Los cánceres de cabeza y cuello son poco frecuentes en la edad pediátrica; entre estos se incluyen el carcinoma nasofaríngeo, cáncer de la boca o de las glándulas salivales, el carcinoma laríngeo y el cáncer de tiroides, siendo este último nuestro objetivo de estudio¹.

Los tumores malignos de la glándula tiroides representan alrededor del 1% de las patologías malignas en el niño, una pequeña pero importante fracción de las neoplasias en pediatría y al igual que en adultos predomina el carcinoma tipo papilar. La edad más frecuente es entre los 13 y 16 años, sin embargo se ha reportado en todas las edades pediátricas, incluyendo en el recién nacido².

El cáncer de tiroides representa entre el 1.5 a 2% de todas las neoplasias malignas en la edad pediátrica, y es dos veces más frecuente en el sexo femenino respecto al masculino. Estos tumores habitualmente se presentan como un nódulo solitario^(3,4).

ETIOLOGÍA

El factor de riesgo mejor fundamentado relacionado con el cáncer de tiroides diferenciado es una historia de exposición a radiación. Las fuentes de exposición más significativas son la radiación terapéutica y la contaminación ambiental por accidentes industriales o por detonaciones nucleares. La asociación entre la exposición de la glándula tiroidea a la radiación y el desarrollo subsiguiente de cáncer tiroideo fue descrita por primera vez en 1950, en niños que habían recibido terapia con rayos X como tratamiento de la hiperplasia del timo². Desde entonces se ha documentado un aumento en la incidencia de neoplasias en pacientes con historia previa de radiación debida a enfermedades benignas de la cabeza, cuello y tórax. Un metaanálisis de 878 pacientes pediátricos con cáncer de tiroides entre 1946 y 1959 mostró que el 76% de los pacientes recibieron radioterapia en cabeza y cuello, debido a hiperplasia del timo, de las amígdalas o adenoides; otros habían sido tratados por hemangiomas, acné, eczema, tiña de la cabeza u otras enfermedades benignas^(5,6). Después de 1965 no se recomendó más el uso de radioterapia como tratamiento de las enfermedades benignas mencionadas, y la incidencia de tumores tiroideos malignos en la infancia disminuyó drásticamente. El seguimiento a largo plazo de pacientes sometidos a radiación en la infancia demuestra que los carcinomas tiroideos comienzan a desarrollarse 5 a 10 años después de la exposición, alcanzando un máximo entre los 25-29 años y la incidencia continua siendo alta 40-50 años después del evento. En un análisis combinado de siete estudios independientes, se determinó que el riesgo relativo (RR) de cáncer de tiroides era dosis-dependiente en niños menores de 15 años. El aumento de incidencia ya es detectable con dosis de 0.1 Gy. Cuanto más pequeño es el niño al momento de la exposición más elevado es el RR.

En el 2000 Sklar⁷ reportó en base a un estudio con 1791 pacientes que los pacientes con Enfermedad de Hodgkin tratados con radiación tienen un riesgo alto no solo de desarrollar nódulos o cáncer tiroideo sino también hipo e hipertiroidismo, y el riesgo relativo para desarrollar cáncer de tiroides es 18.3 mayor que en la población general.

El tumor más comunmente asociado con exposición a radiación es el carcinoma papilar de tiroides⁸. La conducta biológica y el pronóstico del carcinoma papilar tiroideo inducido por radiación es similar al de pacientes sin historia previa de exposición a radiación ionizante. Afortunadamente se ha abandonado la práctica de administrar radioterapia a pacientes que presentan las condiciones benignas ya mencionadas. Sin embargo la radioterapia continúa siendo un recurso importante para el tratamiento de algunas enfermedades malignas⁹. Aquellos pacientes que reciben radioterapia cuando son muy jóvenes, también están en riesgo de desarrollar carcinoma de tiroides. Varios investigadores han tratado de demostrar la posible asociación entre la administración de yodo radioactivo utilizado para diagnóstico o tratamiento de enfermedades tiroideas y el carcinoma de tiroides. Existe evidencia de un pequeño incremento en el RR de cáncer de tiroides en pacientes que reciben I¹³¹ en dosis diagnosticas aunque el significado de este aumento es cuestionable. En las últimas décadas debido a la práctica generalizada de

utilizar I^{123} en lugar de I^{131} para la realización de estudios gammagráficos, se expone a la glándula tiroides a dosis menores de radiación; sin embargo no se ha demostrado ningún efecto sobre la incidencia de cáncer de tiroides. Con respecto a dosis de I^{131} utilizada para el tratamiento del hipertiroidismo, los resultados no son concluyentes; aunque en general se puede concluir que el riesgo de cáncer de tiroides después de la terapia con I^{131} es muy bajo. Es posible que el aumento en la incidencia de cáncer de tiroides, sea debido a la condición tiroidea subyacente y no a la exposición a la radiación¹⁰.

Desde el punto de vista genético algunos carcinomas de tiroides se han relacionado con la presencia de proto-oncogenes. El proto-oncogen RET/PTC es el más estudiado, hay reportes en la literatura que mencionan que en pacientes con carcinoma papilar de tiroides relacionados al proto-oncogen RET, los cambios histológicos pueden presentarse en aquellos pacientes con antecedentes de radiación y también de manera espontánea¹¹.

El proto-oncogen RET, está localizado en el cromosoma 10q11, no se expresa normalmente en las células foliculares de tiroides; codifica un receptor de membrana, que interactúa con una familia de ligandos, incluyendo el GDNF (factor neurotrófico derivado de células gliales). El grupo de receptores al que pertenece el proto-oncogen RET, es parte de la vía de señalización de las células, para llevar a cabo sus funciones como son: proliferación, diferenciación y anti-apoptosis. La mutación o sobreexpresión de estos receptores causa alteraciones y con ello varias formas de cáncer¹².

Se ha relacionado íntimamente al proto-oncogen RET con la exposición a radiaciones y carcinoma de tiroides. Hace aproximadamente una década, fueron descubiertas mutaciones del proto-oncogen RET que se relacionan con carcinoma papilar de tiroides (RET/PTC1-10), el grupo de genes mutados generados por recombinaciones cromosómicas, da lugar a la expresión atípica de un fragmento roto del receptor, el cual es capaz de generar señales intracelulares de una manera descontrolada. Las mutaciones RET/PTC se encuentran en un porcentaje relativamente bajo de carcinomas papilares en pacientes adultos, pero también es posible encontrarlo en pacientes jóvenes. Por otro lado aún cuando se ha encontrado RET/PTC en aproximadamente 10% de los pacientes con carcinoma poco diferenciado, hay estudios que apoyan que este último es la evolución de un carcinoma papilar bien diferenciado y aquellos carcinomas poco diferenciados en los que se ha encontrado RET/PTC tienen características de carcinoma papilar, con lo que se ha concluido que en aquellos carcinomas poco diferenciados el encontrar RET/PTC podría ser un marcador biológico de carcinoma papilar^(13,14).

Se han realizado estudios en los que se observa un incremento de la mutación en el gen RET/PTC o su activación, posterior al desastre de Chernobil, ocurrido en una planta nuclear el 26 de abril de 1986^(7,13,15). En este accidente nuclear millones de Curies de yodo radiactivo fueron descargados en la atmósfera, originando zonas radioactivas en las regiones de Bielorrusia, Ucrania y Rusia. En este caso la glándula tiroides fue expuesta particularmente a yodo radiactivo de vida corta (I^{131} , I^{132} , I^{133} , I^{135}) y en cierta medida a la acción de radiación externa de rayos gamma que han generado un aumento de

incidencia de cáncer de tiroides 10 años después de la exposición. La absorción de radioisótopos de yodo se debió en gran parte a la ingesta de comida y agua contaminadas y a través de su inhalación, resultando en niveles altos de radiación interna en la glándula tiroides, la cual fue de 3 a 10 veces mayor en niños que en adultos, con dosis de entre 0 y >1.000 cGy. Asimismo se observó un aumento en la incidencia de cáncer de tiroides en niños de las regiones más contaminadas de Belarus (la región de Gomel) cuando sólo habían pasado 4 años del accidente^(15,16,17). Entre 1991 y 1992 la incidencia de cáncer tiroideo en niños en Belarus fue 60 veces mayor que antes del desastre. Se encontró una correlación inversa entre el riesgo de carcinoma tiroideo y la distancia entre el lugar de residencia y la fuente de contaminación radioactiva. La edad en el momento de la exposición fue un factor importante, la mayor cantidad de niños que posteriormente desarrollaron cáncer de tiroides tenían menos de 4 años de edad en el momento del accidente.

Existe el gen RET relacionado con el carcinoma medular, localizado en el cromosoma 10q11.2., en un estudio internacional realizado por Eng y cols. se demuestra que en el grupo de Neoplasia endocrina múltiple tipo II (MEN II) las características de la neoplasia dependen del sitio donde ocurre la mutación. Se han reconocido 3 mutaciones más características, la más frecuente que se presenta en el 85% de los casos de MEN IIA se localiza en el codón 634. Otras mutaciones menos frecuentes se encuentran en los codones 606, 611, 618 y 620. En el carcinoma medular familiar se han encontrado mutaciones en los codones 10 y 11. La mutación en el codón 918 se ha relacionado con MEN IIB^(7,17,18).

El oncogen RAS, es una proteína que regula procesos de crecimiento, diferenciación y apoptosis, también influye en los procesos de migración y actividad neuronal. Una mutación de la guanosina en los codones G12 y G13, en el dominio GTP y en los codones G59 y G61 en el dominio GTPasa activa el gen RAS. Esta mutación del gen RAS se ha encontrado en nódulos tiroideos fríos, adenoma tóxico tiroideo, carcinoma papilar, folicular y anaplásico en el 7 a 92% de los casos^(7,18).

La proteína BRAF forma parte del grupo RAF, estas proteínas son serotonina-treonina-quinasa y transmiten señales mitogénicas a los núcleos, algunas mutaciones pueden causar una activación y con ello una división celular descontrolada. Fukushima y cols. demostraron que el 53% de los carcinomas papilares presentan mutaciones de dicha proteína especialmente en el codón 599.

El PAX8 es un regulador importante para la diferenciación, crecimiento y función de la tiroides, también se ha relacionado con el carcinoma y el adenoma folicular en combinación con el receptor PPAR γ .

La mutación del gen supresor p53, no sólo se ha encontrado en los tumores tiroideos sino en otro tipo de tumores, se ha relacionado con el carcinoma papilar hasta en un 75%.

El complejo de Carney es un síndrome autosómico dominante producido por una mutación en la proteína-kinasa A de tipo Ia del gen (*PPKAR1A*), en el cual múltiples órganos endocrinos son afectados. Entre las patologías tiroideas se han detectado hipertiroidismo, nódulos tiroideos y cáncer de tiroides, este último con una frecuencia de 3.8% .

Otro síndrome es la poliposis adenomatosa familiar, enfermedad autosómica dominante, se relaciona con una mutación del gen *APC* localizado en el cromosoma 5 (5q21-q22), el cual es un gen supresor. La poliposis adenomatosa familiar se caracteriza por múltiples pólipos en colon y recto, presentan quiste epidermoides, tumores en la pared abdominal e hipertrofia congénita del epitelio pigmentado de la retina. Si se presenta osteoma, corresponde a un subtipo llamado síndrome de Gardner. Aproximadamente el 1 al 2% de los pacientes con poliposis adenomatosa familiar también tienen cáncer de tiroides.

La Enfermedad de Cowden autosómica dominante, se caracteriza por hamartomas, tumores benignos de la piel y tumores de tiroides, mama, colon, endometrio y cerebro. Es causado por una mutación del gen supresor de tumores localizado en el cromosoma 10q23. El 85% de los pacientes con Enfermedad de Cowden y afectación tiroidea presentan bocio multinodular. Los tumores generalmente son benignos, bien delimitados; pero también pueden ser multicéntricos, recurrentes y progresar al carcinoma.

Actualmente existen diversos estudios en busca de genes relacionados con el carcinoma de tiroides. En pacientes con carcinoma folicular se han encontrado alteraciones a nivel del cromosoma 10q y 3p y se atribuye la aparición del carcinoma a la activación de oncogenes o a la inactivación de genes supresores, sin embargo los estudios de mapeo no han sido concluyentes por lo que se continúan estudiando otros cromosomas como 17p3, 3p25 y genes como *VHL*^(7,15,18,19,20).

CLASIFICACION

Los tumores malignos de tiroides incluyen distintos tipos de enfermedad, desde el carcinoma papilar localizado no doloroso hasta el tumor anaplásico fulminante y letal. Chan en el 2001 realizó modificaciones a la clasificación de la OMS, la cual se muestra en el Cuadro 1^(7,20).

Cuadro 1

Tumores foliculares de tiroides o epitelio metaplásico

- Adenoma folicular (incluyendo adenoma de células de Hürthle)
- Carcinoma folicular (incluyendo el carcinoma de células de Hürthle)
 - Poco invasivo
 - Altamente invasivo
- Carcinoma papilar
- Carcinoma poco diferenciado incluyendo el carcinoma insular

<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tumor anaplásico (indiferenciado) y carcinoma de células escamosas incluyendo el denomina carcinosarcoma ➤ Carcinoma de célula columnar ➤ Carcinoma mucoepidermoide ➤ Carcinoma mucoepidermoide esclerosante con eosinofilia ➤ Carcinoma mucinoso
<p><i>Tumor diferenciado de células C</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Carcinoma de tiroides medular
<p><i>Tumor diferenciado folicular y de células C</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Carcinoma foliculo-papilar y medular ➤ Carcinoma folicular-parafolicular (carcinoma diferenciado tipo intermedio)
<p><i>Tumores de células linfoides</i></p>
<p><i>Tumor paratifoideo intratiroideo</i></p>
<p><i>Tumor mesenquimatoso y otros tumores</i></p>

Otra clasificación del carcinoma de tiroides descrita por Gagel en 1996, se muestra en el Cuadro 2

Cuadro 2

<p><i>Carcinomas de tiroides derivados de células foliculares</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Carcinoma papilar ➤ Carcinoma papilar-folicular ➤ Carcinoma de células de Hürthle ➤ Carcinoma folicular ➤ Carcinoma anaplásico
<p><i>Carcinoma de tiroides derivado de células parafoliculares o células C</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Carcinoma medular ➤ Carcinoma medular hereditario <ul style="list-style-type: none"> ▪ Neoplasia endocrina múltiple tipo 2A ▪ Neoplasia endocrina múltiple tipo 2B ▪ Carcinoma medular familiar

HISTOLOGIA

El carcinoma diferenciado de la tiroides es el tipo histológico más frecuente. De estos el carcinoma papilar ocurre en un 90% de todos los

tumores. Después del carcinoma papilar el carcinoma folicular representa del 10 al 20%, el medular del 5 al 10% y menos del 1% corresponde al anaplásico. En México como parte del grupo de neoplasias, el carcinoma de tiroides ocupa el lugar número doce en los adolescentes, reportándose al carcinoma papilar como el más frecuente.

Carcinoma Papilar

Es el tipo histológico más frecuente. Aproximadamente del 60 al 80% de los cánceres de tiroides, se presenta generalmente en pacientes jóvenes, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) se clasifica como tumor epitelial maligno. Macroscópicamente puede ser una masa sólida o quística con nódulos o papilas; las lesiones sólidas pueden ser bien circunscritas con o sin una cápsula fibrosa, o bien pueden estar pobremente definidas e infiltradae. En niños es frecuente que se presente con infiltración a ganglios linfáticos cervicales. Este carcinoma crece de remanentes del conducto tirogloso. El carcinoma papilar clásico está compuesto por cúmulos de células neoplásicas a lo largo de trayectos vasculares. Dichas células, tienen núcleos grandes, pálidos, de bordes irregulares, con surcos o pliegues prominentes, que presentan áreas claras en la cromatina (denominado “limpio”); en las células se observan también los llamados cuerpos de Psammoma e “inclusiones” eosinofílicas (que son protrusiones intranucleares en el citoplasma). La metaplasia escamosa es una característica común del carcinoma papilar de tiroides en la edad pediátrica, esta característica puede dificultar ee establecimiento del diagnóstico correcto, cuando la presentación inicial de la enfermedad ocurre en ganglios linfáticos cervicales^(17,21,22).

Carcinoma folicular

Este tipo de tumor presenta varios problemas en el diagnóstico, ya que la diferenciación entre adenoma folicular, nódulo solitario o hiperplasia adenomatosa puede ser difícil, sobre todo si la biopsia obtenida para el estudio no es suficiente.

Generalmente los adenomas tienen desarrollada una cápsula fibrosa bien definida que separa grupos foliculares en racimos dentro de la cápsula. El diagnóstico de carcinoma folicular moderadamente o poco diferenciado incluyendo la variante insular, se realiza mediante la identificación de núcleos atípicos hiper cromáticos, con nucleolos prominentes y con fases de mitosis fácilmente identificables. El diagnóstico de carcinoma folicular bien diferenciado se realiza cuando existe invasión de la cápsula fibrosa por células tumorales. El observar áreas invadidas por vasos en la cápsula del tumor puede confirmar el diagnóstico, pero las células tumorales deben estar adheridas al endotelio de los vasos; si se observan células tumorales libres se considera sospecha pero no es diagnóstico de invasión vascular. Las características ópticas de núcleo “limpio” del carcinoma papilar no se observan y aunque los surcos nucleares son útiles, estas características no son específicas para el diagnóstico. El diagnóstico de carcinoma folicular bien diferenciado requiere varios bloques de tejido procesado y observar al microscopio diversas secciones del tejido en bloques individuales^(17,22).

Carcinoma Medular

Los carcinomas medulares son neoplasias sólidas y mal definidas, que en el caso de enfermedad familiar pueden presentarse multicéntricos. Macroscópicamente se observa una masa que puede ser delimitada o invasiva, y el color puede ir de un gris claro a gris oscuro. Microscópicamente es un tumor sólido compuesto por células de características neuroendocrinas, las cuales son fusiformes y tienen un núcleo pequeño redondeado. Podemos observar variantes histológicas como células gigantes, células claras, células en huso, escamosas, papilares y células pequeñas, pero en su mayoría no tienen mayor importancia en el diagnóstico. La microscopía electrónica es de gran utilidad para establecer el diagnóstico.

Carcinoma Anaplásico

Las características histológicas del carcinoma anaplásico son variables; microscópicamente presenta un patrón celular aberrante, se observan células en forma de huso y células gigantes, con núcleos poliploides e incremento importante de células en mitosis. Asimismo puede haber tejido necrótico y fibroso. El diagnóstico se realiza observando células en huso y células gigantes.

PATOGENESIS

Así como en otros tumores, la patogénesis del tumor de tiroides se puede explicar por dos mecanismos: la activación de proto-oncogenes y la inactivación de genes supresores de tumor. Entre los proto-oncogenes se menciona el gen RET en el carcinoma papilar y en el carcinoma medular de tiroides, los genes supresores de tumor y el gen p53 en el carcinoma folicular de tiroides.

CUADRO CLINICO

La sospecha de cáncer de tiroides se realiza en presencia de una masa palpable en cuello a expensas de la glándula, puede haber uno o varios nódulos palpables y adenopatías las cuales son mucho más frecuentes en el niño que en el adulto. La masa cervical generalmente es de tamaño pequeño y puede ser confundida con un quiste branquial congénito o linfadenitis. El segundo signo de presentación es un nódulo tiroideo. Los nódulos pueden ser únicos o múltiples. En estos últimos el riesgo de malignidad es bajo,

comparado con los nódulos solitarios de los cuales hasta el 30% pueden ser malignos.

Se describe un síndrome de robo de la subclavia sus siglas SSS (en inglés Subclavian steal síndrome), se caracteriza por datos de insuficiencia arterial braquial y esto es secundario a la oclusión o estenosis proximal de la arteria subclavia, reportándose en pacientes que presentan un nódulo tiroideo gigante hipervasculare^(21,22).

El carcinoma medular ocurre esporádicamente, como carcinoma familiar y en el contexto de síndromes de neoplasia endocrina múltiple, específicamente MEN IIa (en el cual se encuentran carcinoma medular de tiroides, hiperplasia paratiroidea y feocromocitoma) y MEN IIb (carcinoma medular de tiroides, poliposis intestinal y el habitus externo del paciente es muy parecido al síndrome de Marfan). En pediatría son tumores raros, asociados a hiperplasia de células C. La determinación del antígeno carcinoembrionario puede ser positiva y este dato nos habla de un carcinoma potencialmente más agresivo. Para el diagnóstico y pronóstico se utiliza el sistema de estadificación TNM (tumor-nódulos-metástasis), y feocromocitoma (uni o bilateral)^(17,24).

El carcinoma anaplásico representa aproximadamente el 1% de los cánceres de tiroides, algunos autores reportan del 3 al 5%, generalmente deriva de células indiferenciadas de un carcinoma diferenciado. En las áreas endémicas de bocio la incidencia es 10 veces más en comparación con las que no lo son. Se caracteriza por ser de rápido crecimiento presentándose una masa en cuello densa, formada de tejido granular, este carcinoma es de los más agresivos y se presenta en mujeres mayores, el rápido crecimiento con metástasis regional o a distancia es el comportamiento típico de este tipo de tumor, el cual comúnmente se desarrolla en pacientes con bocio preexistente con o sin un carcinoma diferenciado previo. Generalmente al momento del diagnóstico se encuentran metástasis, las cuales son a pleura, pulmón, hueso y cerebro. La supervivencia de estos pacientes con tratamiento intensivo es de 3 a 4 meses.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de carcinoma de tiroides, se realiza mediante el estudio histopatológico, la muestra puede ser obtenida del nódulo con una biopsia por aspiración con aguja fina, o bien mediante el estudio del tejido tiroideo, tras la tiroidectomía total.

La biopsia por aspiración con aguja fina, guiada por ultrasonido es el estudio inicial de los nódulos tiroideos. En Europa es utilizada como técnica diagnóstica estándar, generalmente con aguja número 22. El reporte de invasión a la cápsula o invasión vascular son los únicos criterios confiables para un diagnóstico de malignidad. La distinción entre un adenoma y un carcinoma folicular por este método es muy difícil, a menos que se cumpla los criterios previamente mencionados. Es una prueba rápida y fácil en comparación a la biopsia quirúrgica y es el método ideal para pacientes con sospecha de neoplasia benigna, sin embargo el riesgo de subdiagnosticar

lesiones malignas la hace para algunos autores poco confiable, sobre todo tratándose de lesiones de tipo folicular, cuando se reporta neoplasia folicular con células atípicas se sugiere realizar biopsia quirúrgica. Se han realizado estudios en pacientes pediátricos en los cuales se reporta una sensibilidad del 96% y una especificidad del 83% para el diagnóstico de carcinoma de tiroides mediante biopsia por aspiración con aguja fina^(24,25).

El ultrasonido tiroideo es de utilidad para evaluar lesiones menores de 0.5 cms, también es útil para diferenciar lesiones sólidas de aquellas quísticas.

La gammagrafía es un estudio que nos permite valorar la captación del radioisótopo en la glándula tiroides. En el caso de un nódulo frío (ausencia de captación del marcador) o de uno caliente (hipercaptación del marcador), este estudio puede precisar el carácter sólido o quístico de la lesión y su extensión regional. Nos permite visualizar lesiones mayores a 0.5 cms. Asimismo se utiliza en el control postquirúrgico para saber si existen o no metástasis o restos de tejido tiroideo. Se realiza 4 a 6 semanas posteriores a la tiroidectomía y si el paciente está recibiendo terapia sustitutiva con hormonas tiroideas, estas se suspenden previo a la realización del estudio.

La gammagrafía es indispensable para el seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides, se puede realizar utilizando yodo radioactivo (I^{131}), TI-201 y Tc-99m-MIBI (hexa-2metoxi-isobutil-isonitrilo). Existen estudios en los cuales se ha comparado el uso de yodo radioactivo (I^{131}) para rastreo corporal, con TI-201 (un trazador que igual que para el carcinoma diferenciado de tiroides se utiliza en tumores malignos pulmonares, linfomas, tumores de paratiroides) y Tc-99m-MIBI (que refleja el metabolismo mitocondrial y se acumula en los sitios con metástasis de carcinoma tiroideo); dichos estudios reportan que para un rastreo corporal antes de la ablación con yodo, la sensibilidad y especificidad con TI-201 y Tc-99m-MIBI son más altos, pero para los rastreos corporales posteriores a la ablación con yodo la sensibilidad con (I^{131}) incrementa y con TI-201 y Tc-99m-MIBI disminuye, la especificidad es igual para los tres marcadores, lo que nos lleva a la conclusión que idealmente debemos realizar rastreo previo a la ablación con TI-201 o Tc-99m-MIBI, y posteriormente con (I^{131}).

Los tumores malignos generalmente se acompañan de un estado de eutiroidismo. La presencia de anticuerpos antitiroideos asociados ha sido descrita y este hallazgo no excluye el diagnóstico^(17,24,25).

Otros estudios que apoyan en la búsqueda de metástasis son el ultrasonido de cuello que sirve para valorar ganglios cervicales y la tomografía computarizada nos ayudan a confirmar metástasis pulmonares o a detectarlas cuando no se cuenta con el gammagrama. Si se sospecha de metástasis a nivel cerebral la resonancia magnética es el estudio de elección.

En los pacientes con carcinoma medular de tiroides, es importante recordar que estos se originan de las células C y por lo tanto son productores de calcitonina, la cual se encuentra elevada. La determinación de esta hormona es una prueba diagnóstica de apoyo. Al incrementarse los niveles de

calcitonina, pueden activarse otros péptidos como las hormonas adrenocorticotrópicas, presentándose cuadros de diarrea o en etapas avanzadas rash facial y síntomas de síndrome de Cushing.

TRATAMIENTO

El tratamiento para todo tipo de carcinoma de tiroides es la cirugía. El mejor procedimiento quirúrgico para el carcinoma de tiroides originado de células foliculares es la tiroidectomía total (con disección de los ganglios linfáticos) o casi total (hemitiroidectomía total del lado donde se encuentre la lesión y casi total del lado contralateral).

Las complicaciones de la tiroidectomía pueden ser: sangrado importante, hipoparatioidismo transitorio o permanente, lesión del nervio laríngeo recurrente, parálisis facial, síndrome de Horner y compromiso de las vías aéreas. El riesgo de que se presenten complicaciones es más alto en niños, sobre todo en aquellos menores de 4 años. La tiroidectomía total incrementa la especificidad del seguimiento con niveles de tiroglobulina y la sensibilidad del rastreo con yodo radiactivo. En un estudio multicéntrico reciente en el cual se estudiaron 303 pacientes con carcinoma papilar, Taylor y cols. reportan que con la cirugía total o casi total mejora en general la supervivencia y la interpretación de los niveles de tiroglobulina y el rastreo con yodo radiactivo fue menos problemático en pacientes con tiroidectomía total o con cirugía extensa^(21,26).

Cuando el diagnóstico de tumor maligno es probable o cuando existen dudas se indica la intervención quirúrgica, en los niños se recomienda efectuar la exéresis sistemática de todo nódulo tiroideo frío.

El estudio de los ganglios linfáticos sobre todo en los carcinomas papilar e insular es crucial. Clínicamente la presencia de ganglios linfáticos se observa en un 29% y el estudio histológico de ganglios linfáticos cervicales metastáticos se ha reportado del 73 al 90%. De 6 a 8 semanas después de la cirugía, se inicia el tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas para suprimir los niveles de TSH y esto posterior a la realización del rastreo corporal total con I 131. Este rastreo corporal por medio del gammagrama utilizando yodo radioactivo ya sea con I¹³¹ o con I¹²³ a dosis de 1 a 5 (milicurios) mCi, se utiliza para buscar tejido tiroideo residual o metástasis, antes de este rastreo puede utilizarse la terapia sustitutiva con T3. La vida media de T3 es de 24hrs. y de T4 es de 1 semana, con esto el período de suspensión de la terapia sustitutiva y la exposición a los niveles de TSH elevados es más corto si se utiliza T3. La terapia debe ser suspendida 2 semanas antes del rastreo. Si el rastreo es positivo se observa una imagen con hipercaptación, esta imagen puede observarse en el lecho de la tiroides. Se recomienda realizar una biopsia por aspiración con aguja fina ya que puede tratarse de un crecimiento benigno o recurrencia de tumor e incluso remanente del previo; pero si las zonas con hipercaptación están fuera del lecho de la tiroides es con mucha frecuencia metástasis del tumor inicial. Si se tratara de un tumor, se valora la cirugía pero

en el caso que no fuera quirúrgico el tratamiento debe hacerse con sesiones de yodo radiactivo^(27,28).

Se ha descrito que la respuesta terapéutica al yodo radiactivo I^{131} puede ser afectada por la utilización de este mismo elemento para fines diagnósticos. Este fenómeno denomina "stunning", por lo que a veces se prefiere utilizar I^{123} , que aparentemente disminuye dicho fenómeno, sin embargo no se ha comprobado totalmente. Debido a que el I^{131} es más sensible para detectar metástasis aún se continúa utilizando.

El I^{131} es la mejor opción para tratamiento, la dosis en pacientes pediátricos es similar a la utilizada en adultos, en quienes se continúa aplicando dosis de manera empírica ya que no hay nada establecido. Algunos autores sugieren que la ablación con yodo radiactivo debería utilizarse en el caso de tumores agresivos como el insular o en tumores papilares grandes o invasivos ya que el tratamiento con yodo radioactivo tiene efectos adversos como la infertilidad y malignidad secundaria en otros órganos que concentran el yodo como las glándulas salivales, vejiga y el intestino.

No existe hasta el momento en la literatura una dosis estándar de yodo radioactivo en el cáncer de tiroides. En general se utilizan dosis desde 28mCi hasta 200mCi en una sesión. En niños se reporta el uso de dosis fraccionadas, en base a la agresividad del tumor; sin embargo otros autores refieren que deben administrarse 150mCi en cada sesión, independientemente del tipo de tumor para evitar el fenómeno de "stunning". La dosis acumulada no debe exceder de los 1000mCi. Pellegriti y cols. en un estudio con 299 pacientes adultos, a los que se les hizo un seguimiento de 12.2 a 254.4 meses, con una media de 45.2 meses, reportan que aquellos pacientes sin metástasis, que solamente presentan tejido residual en el rastreo corporal con yodo radioactivo, recibieron una dosis de ablación de 30mCi y los pacientes con metástasis a distancia se les administró como tratamiento una dosis de 200-900mCi, 10 pacientes desarrollaron metástasis a distancia posterior al diagnóstico, 9 de ellos a pulmón y uno a hueso. Al final del estudio 256 pacientes cursaban con buena evolución y libres de enfermedad, 43 de ellos tenían la enfermedad persistente y no se reportó ninguna muerte en este estudio.

Posterior a la dosis de ablación con I^{131} , que sobrepase los 30mCi, el paciente debe mantenerse en una habitación con paredes y puerta protegidas con plomo, con un baño en el interior, a una distancia por lo menos de 6mts del área de maternidad y pediatría^(20,27). Al proporcionar la dosis, el personal médico debe estar protegido con un mandil de plomo, las visitas se restringen, la permanencia máxima por persona es de 2 hrs acumuladas por cada 24 horas, la cual también debe tener un mandil de plomo para su protección. Se recomienda que después de ir al baño, el paciente debe bajar la palanca del desagüe 2-3 veces. El aislamiento en estas condiciones debe mantenerse de 3 a 5 días dependiendo de la dosis de yodo administrado.

SEGUIMIENTO

A los pacientes con carcinoma papilar, folicular o insular el seguimiento debe realizarse con niveles de tiroglobulina en suero y anticuerpos anti-tiroglobulina posterior al procedimiento quirúrgico. La tiroglobulina es una proteína con peso molecular de 660, 000 daltons que en condiciones normales se encuentra en los folículos tiroideos y juega un papel importante en la síntesis de las hormonas tiroideas. Si los niveles de tiroglobulina son igual o mayores a 2.5ng/ml después de la ablación con yodo radiactivo indica que hay persistencia o recurrencia del tumor. Los anticuerpos anti-tiroglobulina están presentes en aproximadamente del 15 al 25% de los pacientes con cáncer de tiroides y esto interfiere en la determinación de los niveles de tiroglobulina; no hay hasta el momento una prueba de inmunoensayo que no sea afectada por los anticuerpos anti-tiroglobulina^(3,8,28).

PRONOSTICO

Aunque el carcinoma diferenciado de tiroides es poco frecuente en pediatría el comportamiento de esta neoplasia es más agresivo que el observado en adultos, los pacientes pediátricos deben tener un manejo agresivo inicial, seguido por evaluaciones periódicas después de la tiroidectomía. En vista de que alrededor del 35% de los pacientes con carcinoma de tiroides presentan recurrencia, el seguimiento debe continuar durante toda la vida.

El carcinoma de tiroides generalmente tiene mejor pronóstico en adultos que en niños, pero la supervivencia aún es este último grupo es 100% a 10 años en la mayoría de los pacientes, aún con metástasis es un cáncer poco agresivo ya que se reporta una supervivencia superior al 90% en pacientes con metástasis^(3,7,27).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se conoce la frecuencia de cáncer de tiroides a nivel internacional, la cual es baja, a nivel nacional no hay reportes de la frecuencia de esta patología. En el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" que es una institución de tercer nivel, el cual maneja pacientes con este diagnóstico, tampoco existe información sobre la frecuencia de esta patología.

¿Cuál es la frecuencia del cáncer de tiroides en los niños con neoplasias atendidos en el HIMFG?

JUSTIFICACION

El HIMGF como institución de tercer nivel es un centro de referencia de pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides. A pesar de que la frecuencia de las neoplasias malignas de tiroides es baja, en nuestra institución no se conoce la frecuencia real. Asimismo no existe una revisión, que describa el curso clínico y la evolución de estos pacientes, por lo cual consideramos importante realizar una descripción de los casos estudiados en el HIMFG en los últimos 10 años.

OBJETIVOS

GENERAL

Conocer la frecuencia del cáncer de tiroides en los niños con neoplasias en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

ESPECIFICOS

- Identificar la edad más frecuente al momento del diagnóstico
- En que sexo es más frecuente el cáncer de tiroides de los pacientes del HIMFG.
- Describir el tratamiento otorgado a las pacientes con cáncer de tiroides en el HIMFG, y la respuesta al mismo.
- Comparar la frecuencia del cáncer de tiroides en los niños del HIMFG con lo reportado en la literatura internacional.
- Determinar el intervalo entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico.
- Determinar con que frecuencia presentan metástasis al momento de diagnóstico.
- Determinar el tipo de cáncer más frecuente.
- Determinar factores de riesgo en pacientes con otra patología de base.

HIPOTESIS

La frecuencia del cáncer de tiroides en la población de niños con neoplasias en el HIMFG es igual a lo reportado en la literatura.

MATERIAL Y METODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo

Se realizará una revisión de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de tiroides y las estadísticas de pacientes oncológicos desde 1990 al 2005.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de tiroides.
- Edades de 0 a 18 años
- De los dos sexos

Criterios de Exclusión:

▪

ANALISIS ESTADISTICO

Análisis exploratorio de los datos empleando, medidas de tendencia central y de dispersión.

DESCRIPCION DE VARIABLES

- Edad
Años cumplidos al momento del diagnóstico
Tipo de variable: cuantitativa
Escala de medición: continua
- Sexo
Características fenotípicas de genitales externos que clasifican al individuo en masculino o femenino
Tipo de variable: cualitativa
Escala de medición: nominal
- Intervalo entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico
Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la realización del diagnóstico.
Tipo de variable: cuantitativa
Escala de medición: continua
- Perfil tiroideo: cuantificación bioquímica de hormonas tiroideas (tiroxina total, tiroxina libre, triyodotironina total), se reportará como normal o anormal, en base a resultados.
Tipo de variable: cualitativa
Escala de medición: nominal
- Estudios de gabinete: estudios como ultrasonido de tiroides, y gammagrafía tiroidea antes y después de la cirugía.
Tipo de variable: cualitativa
Escala de medición: nominal
- Tratamiento médico: administración de yodo radiactivo posterior a la tiroidectomía.

Tipo de variable: cualitativa
Escala de medición: nominal

- Tratamiento quirúrgico: resección quirúrgica de la tiroides

Tipo de variable: cualitativa
Escala de medición: continua

- Metástasis: presencia de invasión de tejido tumoral a otros órganos diferentes a la glándula tiroides (pulmón, hueso, cerebro)

Tipo de variable: cualitativa
Escala de medición: nominal

RESULTADOS

En los últimos 15 años se han reportado 6785 tumores malignos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, al carcinoma de tiroides corresponde el 0.25% de todas las neoplasias reportadas (n=16).

Se revisaron 16 expedientes de 17 casos con cáncer de tiroides en el período comprendido de 1990 al 2005, un expediente no se encontró en el archivo clínico. El diagnóstico se realizó en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en 14 de los 16 casos, 2 pacientes ingresaron ya con el diagnóstico, uno procedente del IMSS y el otro procedente del ISSEMyM.

En este estudio los rangos de edad se realizaron con intervalos de 3 años; el rango edad más afectado con cáncer de tiroides fue entre los 13 y 15 años, predominó en el sexo femenino; sin embargo entre los 13 y 15 años de edad la relación masculino/ femenino se igualó 1:1.

El 50 % residían en el Distrito Federal, 25% en el Estado de México y el otro 25% en el interior de la República, básicamente en 4 estados, sin embargo, debemos tomar en cuenta que nuestra institución es un centro de referencia principalmente del centro del país, razón por la cual puede observarse esta distribución.

Ninguno de los pacientes estudiados tenía antecedentes familiares relacionados con cáncer de tiroides; solamente en 2 casos se reportaron antecedentes de otras neoplasias, específicamente cáncer cervicouterino.

El síntoma principal fue el aumento de volumen de cuello, en el 94% de los casos. El intervalo más corto entre el inicio de síntomas y la realización del diagnóstico fue de 1 mes y el más largo fue de 6 años. De los 16 pacientes, 3 presentaban patología de base (un paciente con cardiopatía congénita, sospechándose que el cáncer se derivó de las múltiples radiaciones recibidas para controles radiográficos; otro paciente con Enfermedad de Hodgkin, con historia de haber recibido radioterapia y un paciente con diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita (Gráfica-1)

En cuanto a la histopatología, se encontraron 12 casos con cáncer papilar, 3 con carcinoma folicular y un caso con carcinoma medular (Gráfica-2).

En 15 pacientes se realizó tiroidectomía total solamente en un caso se reportó hemitiroidectomía derecha. De los 16 pacientes el 95% (n=14) recibieron radioterapia con yodo 131 posterior a la cirugía; en un caso se administró quimioterapia y uno no recibió ninguno de los dos manejos. Las dosis de ablación dependieron de la evolución de cada uno de ellos, a todos se les hizo el seguimiento con rastreo

gammagráfico con yodo radiactivo y midiendo los niveles de tiroglobulina.

Tres pacientes se refirieron a otra institución, dos por mayoría de edad y el tercer caso se refirió al Instituto Nacional de Perinatología por estar embarazada.

En cuanto a la evolución, 10 pacientes tuvieron buena evolución, hasta el momento del estudio sin evidencia de recurrencia o metástasis; 5 de ellos han abandonado el seguimiento y uno falleció por metástasis a cuello, mediastino y pulmón.

DISCUSION

En este estudio se determinó la frecuencia del cáncer de tiroides en niños con neoplasias del Hospital Infantil de México, la cual es aproximadamente del 0.25%, no contamos con frecuencia de cáncer de tiroides a nivel nacional, en Estados Unidos esta patología representa del 1 al 2% de todas las neoplasias malignas en niños, de estos del 85 al 90% son de tipo papilar. El carcinoma de tiroides es la neoplasia endocrina más común.

Generalmente se presentan como un aumento de tamaño en cuello, puede palpase la glándula tiroides crecida o un nódulo en la cara anterior de cuello, la mayoría de estos nódulos pueden ser hiperplasias benignas o adenomas foliculares benignos, pero alrededor del 5 al 10% suelen tratarse de carcinomas. Para diferenciar si un nódulo es benigno o maligno es necesario realizar una historia clínica completa, un examen físico exhaustivo y complementarlo con estudios de laboratorio como el perfil tiroideo, determinación de niveles de tiroglobulina y estudios de imagen, la biopsia por aspiración con aguja fina dirigida por ultrasonido es un estudio importante para determinar la histología de los nódulos. Existen estudios que consideran importante el tamaño del nódulo, Pellegriti en un estudio en el cual incluyó 299 pacientes con carcinoma papilar de tiroides de 1975 al 2001, reporta que en 187 pacientes el tumor era máximo de 1.0cm y en 112 de los casos el tamaño iba de 1.1 a 1.5cm, aquellos tumores con tamaño de 1.5cm se asociaron con mayor frecuencia a la presencia de metástasis al momento del diagnóstico y con recaídas. En la descripción de nuestros pacientes no se consideró el tamaño del nódulo al momento del diagnóstico, por lo tanto no conocemos la relación del tamaño con la presencia de metástasis o con recaídas.

En 2 pacientes con carcinoma tiroideo se relacionó éste conel antecedente de radiaciones, uno de ellos para tratamiento para la Enfermedad de Hodgkin y otro por radiaciones frecuentes secundario a la cardiopatía congénita que presentaba, se desconoce si este paciente presentaba alguna mutación genética, sin embargo no podemos descartarla totalmente, ya que la frecuencia de pacientes cardiópatas en el HIMFG es muy alta y no se ha reportado otro caso con carcinoma de tiroides.

El tratamiento en la mayoría de los pacientes con carcinoma tiroideo fue la tiroidectomía total, a un paciente se le realizó hemitiroidectomía del lóbulo afectado, la dosis de ablación con I 131 se la administraron en el INNSZ y no continuó el seguimiento en el nuestro Hospital. Las dosis utilizadas no siguieron un patrón estándar, ya que igual que lo reportado en la literatura internacional, específicamente la norteamericana no hay nada establecido, en algunos se utilizaron sesiones con dosis de 100-150mCi y en otros casos dosis fraccionadas, esto último por la falta del espacio adecuado para la administración de I¹³¹ a dosis mayores de 30mCi, aunque no hay dosis estándar en niños

se recomienda utilizar sesiones por lo menos a dosis de 150mCi, para ello se requirió el apoyo de otras instituciones como el INP (Instituto Nacional de Pediatría) y el INNSZ (Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán). Uno de los problemas de no contar con una habitación que cumpla las condiciones que exige la norma oficial para la administración de yodo radioactivo es el abandono en el seguimiento de los pacientes en nuestra Institución.

La mayoría hasta el momento de la última consulta cursaba con buena evolución, solo se reportó un fallecimiento, secundario a la extensa invasión metastásica al momento del diagnóstico, con una evolución de aproximadamente 6 años, con esto tendríamos que valorar que posiblemente un porcentaje de carcinomas tiroideos hayan sido subdiagnosticados en otras Instituciones diferentes al HIMFG.

CONCLUSIONES

El carcinoma de tiroides es una patología poco común en la edad pediátrica, sin embargo como tumor endocrinológico es el más frecuente. En la población de niños con cáncer en Estados Unidos se reporta entre el 1 al 1.5%, que es aproximadamente igual que en niños europeos; la frecuencia de carcinoma de tiroides en la población de niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez es del 0.25%, una cuarta parte de lo reportado en la literatura internacional, sin embargo se debe tomar en cuenta que este estudio se realizó en un Hospital de referencia, por lo que solamente conocemos la frecuencia en la población de esta Institución, desconociendo en realidad la frecuencia de esta patología en edad pediátrica de niños mexicanos. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez contamos con determinaciones de laboratorio y estudios de gabinete que se deben realizar en un niño con nódulo tiroideo, en el cual se sospecha carcinoma, es decir, que contamos con lo necesario para la realización del diagnóstico de cáncer de tiroides y para su seguimiento, sin embargo para otorgar el tratamiento se deben reunir condiciones como el tener un cuarto apropiado para la administración de yodo radioactivo, que debe ser blindado con un baño en el interior, de preferencia separado del área de hospitalización, la falta de este recurso nos lleva a limitarnos en el seguimiento de nuestros pacientes, ya que una vez que se ha realizado la tiroidectomía se envían a otras instituciones para la administración de yodo radiactivo, como consecuencia el paciente abandona el seguimiento en nuestra Institución, por lo tanto aun cuando la frecuencia de carcinoma de tiroides es baja en consideración con otras patologías malignas se debe considerar que como institución de tercer nivel tratar de proporcionar los medios necesarios tanto para el diagnóstico como para el tratamiento, y poder así tener mayor información sobre la evolución de nuestros pacientes.

ANEXO

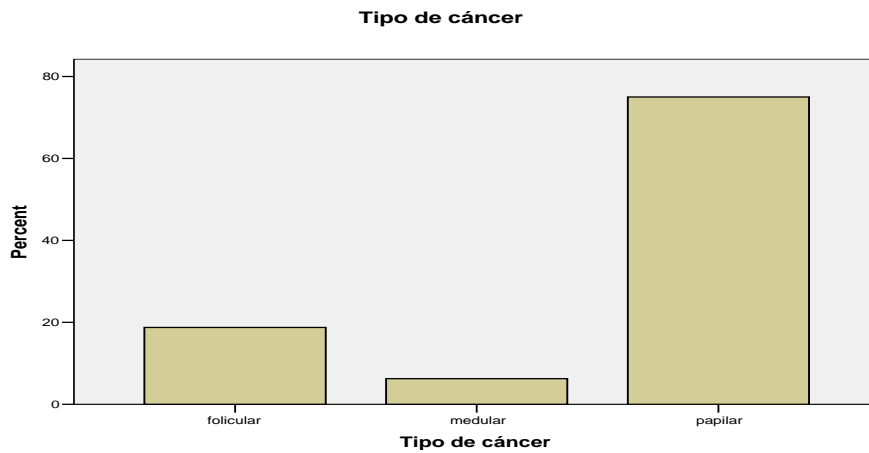
Gráfica-1

Enfermedad previa, en caso de patología de base

Patología	Frecuencia	Por ciento
cardiopatía congénita acianógena	1	6,3
Hiperplasia suprarrenal congénita	1	6,3
Linfoma de Hodking	1	6,3
Ninguna	13	81,3
Total	16	100,0

Fuente: Archivo del Hospital Infantil de México Federico Gómez

GRAFICA 2.



ANEXO 3 HOJA DE CAPTURA DE DATOS

Iniciales: Registro: Edad : Lugar de Origen: Antecedentes heredofamiliares de neoplasias: Talla/ Percentil para la edad: Peso/Percentil para la edad: Fecha de diagnóstico: Signos y síntomas (motivo de consulta): Perfil tiroideo: Niveles de tiroglobulina Tratamiento quirúrgico (fecha): Recibe Yodo radioactivo (SI) (NO): Lugar de administración: Evolución: Recaídas Dosis de Yodo radioactivo: Dosis acumulada de Yodo Egreso del HIMFG: SI NO Hospital de referencia Motivo	Iniciales: Registro: Edad : Lugar de Origen: Antecedentes heredofamiliares de neoplasias: Talla/ Percentil para la edad: Peso/Percentil para la edad: Fecha de diagnóstico: Signos y síntomas (motivo de consulta): Perfil tiroideo: Niveles de tiroglobulina Tratamiento quirúrgico (fecha): Recibe Yodo radioactivo (SI) (NO): Lugar de administración: Evolución: Recaídas Dosis de Yodo radioactivo: Dosis acumulada de Yodo Egreso del HIMFG: SI NO Hospital de referencia Motivo
--	--

REFERENCIAS

1. Vasef MA, Ferlito A, Weiss LM: Nasopharyngeal carcinoma, with emphasis on its relationship to Epstein-Barr virus. *Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology* 1997 106(4): 348-356.
2. Frederic B. Askin, *Pathology of Solid Tumors in Children*. 1998: 111-127.
3. Boone, Ryan T., Well-differentiated carcinoma of the thyroid. *Otolaryngol Clin N Am* 2003, (36) 73-90.
4. Feinmesser R, Lubin E, Segal K, et al.: Carcinoma of the thyroid in children--a review. *J Pediatric Endocrinol and Metab* 1997(6): 561-568.
5. Donniss Keller H. The RET proto-oncogene and cancer. *J Intern Med* 1995;238:319-325.
6. Cotterill SJ, Pearce MS, Parker L: Thyroid cancer in children and young adults in the North of England. Is increasing incidence related to the Chernobyl accident? *Euro J of Cancer* 2001(8): 1020-1026.
7. Halac, Isil Thyroids Nodules and Cancers in Children. *Endocrinol Metab Clin N Am* 34, 2005: 725-744.
8. DeGroot, Leslie J. Natural History, Treatment, and Course of Papillary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol and Metab*. 1990, 71:414-424.
9. Fioretti, Francesca. Case-control study of thyroid cancer in Northern Italy: attributable risk, *International Journal of Epidemiol* 1999; 28:626-630.
10. Sawka. Anna. A Systematic Review and Metaanalysis of the Effectiveness of Radioactive Iodine Remnant Ablation for Well-Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol and Metab* 89:3668-3676.
11. Donniss Keller H. The RET proto-oncogene and cancer. *J Intern Med* 1995;238:319-325.
12. Santoro, Massimo. RET activation and Clinicopathologic Features in Poorly Differentiated Thyroid Tumors. *J Clin Endocrinol and Metab* 2002; 370-379.
13. Frattini M, Ferrario C, Bressan P, et al. Alternative mutations of BRAF, RET and NTRK1 are associated with similar but distinct gene expression patterns in papillary thyroid cancer. *Oncogene* 2004; 7436-40.
14. Fukushima T, Suzuki S, Mashiko M, et al. BRAF mutations in papillary carcinomas of the thyroid. *Oncogene* 2003;22:6455-7.
15. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1990;19:545-576
16. Flannery TK, Kirkland JL, Copeland KC, et al.: Papillary thyroid cancer: a pediatric perspective. *Pediatrics*, 1996: 464-466.
17. Williams ED, Abrosimov A, Bogdanova T, et al. Thyroid carcinoma after Chernobyl latent period, morphology and aggressiveness. *Br J Cancer* 2004:2219-24.

18. Minal, Vaish. Microsatellite Instability and its correlation with clinicopathological features in a series of thyroid tumors prevalent in iodine deficient areas. *Experimental and Molecular Medicine*. April 2004, Vol 2, No. 2; 122-129.
19. Christopher A. French. Genetic and Biological Subgroups of Low-Stage Follicular Thyroid Cancer *Am J Pathol* 2003;162:1053-1060.
20. Liska J., Thyroid tumors: Histological Classification and Genetic Factors involved in the Development of Thyroid Cancer. *Endocrine Regul*, 2005; 39, 73-83.
21. Gagel RF, Geopfert H, Callender DL. Changing concepts in the pathogenesis and management of thyroid carcinoma. *Cancer J Clin* 1996;46:261-283.
22. Tanery, F. Clinical presentation and treatment of hyperthyroidism associated with thyroid cancer. *Endocrinol Regul*, 2005 Sep;39:91-6.
23. Kanko, M. Subclavian steal syndrome as the presenting feature of hypervascular thyroid nodule. *Neurol India* 2006; 54: 94-96.
24. Goldstein, Richard E. Implications of Follicular Neoplasms, Atypia, and Lesions Suspicious for Malignancy Diagnosed by Fine-Needle Aspiration of Thyroid Nodules. *Ann Surg*. 2002 May; 235: 656–664.
25. Rosen I, Azadian. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid disease. *Am J Surg* 1998;166:346–349.
26. Learoyd DL, Messina M, Zedenius J, et al. Molecular genetics of thyroid tumors and surgical decision-making. *World J Surg* 2000;24:923–33.
27. Larsen: *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed., Copyright © 2003 Saunders, An Imprint of Elsevier.
28. Pellegriti, Gabriela. Clinical Behavior and Outcome of Papillary Thyroid Cancers Smaller than 1.5cm in Diameter: Study of 299 Cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3713–3720.