



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS

**NÓDULOS TIROIDEOS Y CÁNCER DIFERENCIADO DE
TIROIDES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS AFECTADOS
POR TIROIDITIS DE HASHIMOTO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA
PEDIÁTRICA**

P R E S E N T A:

DRA. KARLA VANESSA MURILLO GALINDO

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. RAÚL CALZADA LEÓN**

CIUDAD DE MÉXICO, 2024





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

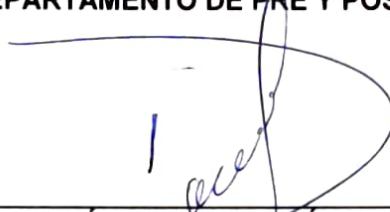
NÓDULOS TIROIDEOS Y CÁNCER DIFERENCIADO DE
TIROIDES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS AFECTADOS
POR TIROIDITIS DE HASHIMOTO



DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. RAÚL CALZADA LEÓN
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA



TUTOR DE TESIS
DR. RAÚL CALZADA LEÓN

Dedicatoria:

Agradezco a mis padres y hermano por ser mi apoyo durante mi carrera y pilares en mi vida.

A mi pareja por su comprensión, amor y ser mi cómplice.

A mis profesores por brindarme sus conocimientos.

A los niños que son los mejores pacientes por enseñarnos cómo ser mejores personas.

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
3. JUSTIFICACIÓN	12
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
5. HIPÓTESIS	12
6. OBJETIVOS	13
7. DISEÑO DEL ESTUDIO: TRANSVERSAL.....	13
8. POBLACIÓN	13
9. CRITERIOS DE SELECCIÓN	13
10. VARIABLES	14
11. RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS	19
12. TAMAÑO DE LA MUESTRA	19
13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	19
14. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	20
15. RESULTADOS.....	20
16. DISCUSIÓN.....	33
17. CONCLUSIONES.....	35

18. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 35

19. BIBLIOGRAFÍA 36

1. ANTECEDENTES

La tiroiditis de Hashimoto (TH), también conocida como tiroiditis linfocítica crónica o tiroiditis autoinmune, es la forma más común de tiroiditis en la edad pediátrica y la causa más frecuente de hipotiroidismo primario en áreas del mundo con suficiencia de yodo. Se caracteriza por la destrucción de la tiroides debido a un proceso autoinmune, que resulta en una falla tiroidea gradual con o sin bocio. Esta enfermedad puede provocar disfunción tiroidea sintomática, así como hipotiroidismo subclínico y tiroiditis autoinmune crónica, que finalmente progresa a insuficiencia tiroidea (1).

Fue reportada por primera vez por Hakaru Hashimoto, quien en 1912 describió un trastorno de la tiroides descubierto en 4 mujeres que se habían sometido a tiroidectomía. Los hallazgos patológicos comunes entre las glándulas tiroideas de estos pacientes fueron infiltración linfocítica difusa de folículos con centros germinales prominentes, destrucción de células epiteliales foliculares y fibrosis de la glándula; estos hallazgos acuñados como *struma lymphomatosa*. A principios de la década de 1930, Graham y McCullagh utilizaron el término "Hashimoto" al distinguir entre el estruma linfomatoso y la tiroiditis de Riedel (2).

Aunque considerada benigna durante muchos años, la TH demostró su evolución desfavorable interviniendo en la alteración del aparato reproductor, influyendo en la actividad mental e intelectual, influyendo en otras enfermedades autoinmunes y por último, pero no menos importante en la aparición de procesos malignos como el carcinoma papilar de tiroides. Las posibles asociaciones causales entre la tiroiditis de Hashimoto y el carcinoma papilar de tiroides se estudiaron previamente y fueron reportadas por primera vez por Dailey et al. en 1955, relacionando la inflamación crónica con los cambios neoplásicos (3).

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de este trastorno en la población general varía de 3,0 a 8,2 por 1.000. La TH ocurre con mucha más frecuencia en mujeres que en hombres, con una proporción de mujeres a hombres que varía de 4: 1 a 8: 1 según la región geográfica, que también es más común en blancos y asiáticos que en afroamericanos (4).

Su prevalencia en la infancia se ha reportado que oscila alrededor del 0.3-2% y alcanza su punto máximo durante la adolescencia en un 4-9% (5).

ETIOLOGÍA

La enfermedad tiroidea autoinmune abarca un espectro de condiciones que van desde el hipotiroidismo de Hashimoto en un extremo hasta el hipertiroidismo en el otro extremo. La peroxidasa tiroidea (TPO) y la tiroglobulina (Tg) son los principales autoantígenos en la enfermedad de Hashimoto, pero TPO-Ab y Tg-Ab también ocurren en alrededor del 70% de los pacientes con enfermedad de Graves. El receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHR) es el autoantígeno principal en la enfermedad de Graves, pero los anticuerpos TSHR

también se encuentran en algunos pacientes con la enfermedad de Hashimoto (6).

La asociación de la tiroiditis de Hashimoto con la autoinmunidad se hizo por primera vez en 1956, cuando Noel Rose y Ernest Witebsky informaron infiltración linfocítica en las tiroides de conejos inyectados con extractos de tiroides de conejo.

Este concepto fue más desarrollado por Robert Blizzard quien en 1960 demostró la asociación de la autoinmunidad con la destrucción de la glándula tiroides. Sin embargo, no fue hasta la década de 1980 que se identificó a la tiroperoxidasa como el antígeno dominante al que se dirige el sistema inmunitario (2).

SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA

Los vínculos genéticos con la autoinmunidad se informaron por primera vez en la década de 1970. La patogénesis de la TH es una interacción compleja de susceptibilidad genética y varios factores endógenos y ambientales que determinan la ruptura de la tolerancia inmunológica. Es más común que ocurra de forma aislada, sin embargo, se han establecido asociaciones entre múltiples afecciones autoinmunes, ahora conocidas como síndromes poliglandulares autoinmunes.

Aunque aún se desconocen las razones de la prevalencia del sexo femenino, se podrían encontrar posibles explicaciones en el papel de las hormonas sexuales femeninas, como se demuestra en modelos animales de muchas enfermedades autoinmunes, o tras la inactivación del cromosoma X y el microquimerismo fetal. Los genes de susceptibilidad para la enfermedad tiroidea autoinmune se pueden dividir en genes específicos de tiroides y genes inmunorreguladores. Los polimorfismos de un solo nucleótido de los genes CTLA-4, PTPN22, CD14, CD40 e IL2R se han asociado al desarrollo de TH. Están involucrados en la sinapsis inmunológica, en la que los péptidos antigénicos complejados en moléculas HLA son presentados por células presentadoras de antígenos a los receptores de células T (7).

Aunque sabemos algo sobre la heredabilidad de los autoanticuerpos tiroideos, solo recientemente se han establecido estimaciones precisas para la TH. En un gran estudio sueco de gemelos, la tasa de concordancia probada para TH fue de 0,29 y 0,1 para gemelos monocigóticos y dicigóticos respectivamente, dando una heredabilidad estimada de 0,64.

FACTORES AMBIENTALES

Los anticuerpos tiroideos y el hipotiroidismo autoinmune son más comunes en áreas repletas de yodo que en áreas con deficiencia de yodo. Los niveles elevados de yodo en la dieta se asocian con más casos de TH. La adición de yodo aumentó la aparición de anticuerpos contra la tiroperoxidasa y la incidencia de hipotiroidismo; en ratones la incorporación de yodo aumenta la inmunogenicidad de la tiroglobulina (6).

El tabaquismo y el yodo son los dos factores ambientales más estudiados en relación con la TH. Fumar tiene un efecto sorprendentemente beneficioso sobre la TH, en contraste con el efecto perjudicial que tiene sobre la enfermedad de Graves. Las glutatión peroxidasa y las tioredoxin reductasas son selenoproteínas implicadas en la regulación del estado redox y en la protección frente al daño oxidativo. La glándula tiroides contiene más selenio por gramo de tejido que cualquier otro órgano. La enzima GPx3 protege a los tirocitos del estrés oxidativo generado por la acción del H₂O₂. Los niveles bajos de selenio se han asociado con una función inmunológica deficiente. Por lo tanto, se ha planteado la hipótesis de que incluso una deficiencia nutricional leve de selenio puede promover el inicio o la progresión de la autoinmunidad tiroidea (8,9).

Los fármacos que modulan el sistema inmunitario pueden causar TH, siendo el ejemplo más conocido el interferón- α (IFN). Estudios recientes han demostrado que las células tiroideas expuestas a α -IFN in vitro tienen niveles elevados de ARNm de tiroglobulina pero niveles reducidos de proteína debido a la degradación lisosomal, lo que podría conducir a la liberación de péptidos de tiroglobulina patógenos in vivo (10).

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Tanto las respuestas humorales como las mediadas por células conducen a lesiones tisulares en la enfermedad tiroidea autoinmune. La diferenciación de las células CD4⁺ en el entorno específico de los mediadores inmunitarios (por ejemplo, citocinas, quimiocinas) da como resultado la diferenciación de varios subconjuntos de células T. La identificación de células T ha mostrado un patrón mixto de producción de citoquinas, lo que indica que ambos subtipos de respuestas T auxiliares, Th1 y Th2, están involucrados en todos los tipos de enfermedad tiroidea autoinmune (11).

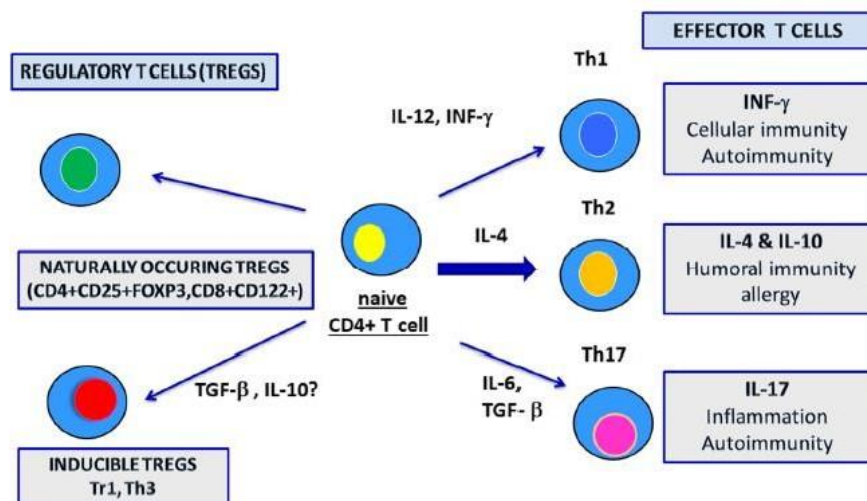


Figura 1. La diferenciación de las células CD4⁺ en subconjuntos específicos de células T. Tomado de: Rydzewska M, Jaromin M, Pasierowska IE, Stozek K, Bossowski A. Role of the T and B lymphocytes in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Thyroid Res.* 2018 Feb 13;11 (1).

Se sabe que los linfocitos T CD4+ excesivamente estimulados desempeñan el papel principal en la patogenia de la TH. Las células T realizan dos funciones en la patogenia de la TH. Las células T helper tipo 2Th2 conducen a una estimulación y producción excesivas de células B y células plasmáticas que producen anticuerpos contra los antígenos tiroideos que conducen a la tiroiditis. Las células T helper tipo 1 (Th1) y Th2 producen interferón (IFN) gamma e interleucina (IL-) 4, respectivamente. Las células Th1 activan linfocitos y macrófagos citotóxicos, que afectan directamente al tejido tiroideo al destruir las células foliculares tiroideas. En los tejidos de la tiroides en pacientes con TH, Th1 son las células predominantes (12).

Las células T reguladoras (Treg) ahora están bien establecidas por tener un papel crítico en la prevención de la autoinmunidad. Se han identificado varios tipos, clasificados en términos generales como Treg naturales o tímicos (CD4+ CD25+ Foxp3+), previamente demostrados como anormales en la TH, y subconjuntos de Treg inducidos que se diferencian en la periferia en respuesta a un antígeno específico.

En cuanto a la lesión de las células tiroideas, las citoquinas derivadas del infiltrado linfocitario juegan un papel clave, incluida su capacidad para estimular a las propias células tiroideas para que liberen mediadores proinflamatorios, amplificando y perpetuando así la respuesta autoinmune.

Estudios previos han demostrado que las células Th17 de la sangre y de la tiroides que secretan la citocina IL-17 aumentan en la TH, como en muchos otros trastornos autoinmunes, pero un estudio reciente ha informado que encontró una fuente adicional de IL-17 en las propias células foliculares de la tiroides. La expresión se correlacionó con la aparición de macrófagos CD68+ dentro del folículo. Además de IL-17, las células Th17 secretan IL-22, una citoquina que se dirige a las células epiteliales y que también es secretada por las células Th22. Ahora se han informado niveles altos de células Th22 en la sangre y la tiroides de pacientes con TH. Se ha identificado una cascada proinflamatoria adicional en la TH con el hallazgo de una mayor expresión de múltiples componentes del inflamasoma (NLRP1, NLRP3, NLRC4, AIM2, ASC y caspasa-1) y sus citocinas asociadas (IL-18 e IL-1 β) en el tiroides de los pacientes (10).

Las células B del tejido tiroideo de pacientes con TH se activan según lo indica su capacidad para secretar anticuerpos antitiroideos espontáneamente in vitro. En su estudio Ben-Skowronek et al. encontraron un mayor número de células plasmáticas en la TH. Las células B CD79 alfa+ constituyeron casi la mitad de las células en los infiltrados linfáticos mononucleares; los focos de destrucción de los folículos tiroideos y los tirocitos eran visibles en los sitios de acumulación de células plasmáticas.

Kawashima et al. examinaron los niveles séricos totales de IgG en los pacientes con TH para ilustrar la prevalencia de la tiroiditis relacionada con IgG4. Los niveles de IgG e IgG4 se correlacionaron positivamente con los títulos de anticuerpos anti-Tg o anticuerpos anti-TPO. Esta observación sugiere que al menos un pequeño número de pacientes con TH con títulos altos de anticuerpos antitiroideos también pueden sufrir tiroiditis relacionada con IgG4 (11).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el momento del diagnóstico, los niños con TH se encuentran frecuentemente asintomáticos, con un cuadro de función tiroidea que va desde el eutiroidismo (52,1% de los casos) hasta el hipotiroidismo manifiesto (22,2% de los casos) o, más raramente, el hipotiroidismo subclínico que se caracteriza por niveles séricos de TSH entre 4,2 y 10 mIU/L con niveles normales de T4L se encuentra en el 19,2% de los casos.

Otras alteraciones de la función tiroidea, que pueden encontrarse (6,5% de los casos) en la edad pediátrica en la presentación de TH, incluyen hipertiroidismo subclínico o manifiesto. También se ha reportado que, en al menos el 3-4% de los niños con enfermedad de Graves (EG), el inicio del hipertiroidismo puede estar precedido por antecedentes de TH, lo que sugiere la existencia de un continuo entre TH y EG, dentro de la amplio espectro de trastornos tiroideos autoinmunes (5).

El motivo más frecuente de consulta médica es el bocio sin síntomas de hipotiroidismo, con una frecuencia del 50-90%. La TH con hipotiroidismo de larga duración puede provocar baja estatura, disminución del rendimiento escolar y retraso en el desarrollo. Los pacientes con bocio pueden tener diferentes características clínicas locales o sistémicas. La disfonía, la disfagia y la disnea representan las características locales, debido al agrandamiento de la tiroides que estrecha las estructuras cervicales adyacentes (4).

DIAGNÓSTICO

La concentración circulante de autoanticuerpos (especialmente AbTPO y AbTg), TSH y signos clínicos y bioquímicos, como las características clásicas de la ecografía tiroidea, son los criterios utilizados para el diagnóstico en la actualidad. La citología por aspiración con aguja fina y la absorción RAI se utilizan menos. La glándula tiroides es firme y agrandada en la forma que se presenta con bocio, mientras que no es palpable en la forma atrófica, la cual tiene menos frecuencia en pacientes de sexo femenino más jóvenes. Los AbTPO circulantes están presentes en aproximadamente el 80-90%. La determinación de AbTPO circulante tiene una sensibilidad del 90% para el diagnóstico de enfermedades tiroideas autoinmunes; con anti-TgAbs positivo en 60%-80%. Cuando están presentes confirman el diagnóstico pero si están ausentes no lo excluyen, ya que el 10-15% de los pacientes con TH no tienen anticuerpos antitiroideos circulantes (13).

La ultrasonografía de tiroides es una herramienta útil para apoyar el diagnóstico, y los hallazgos ecográficos clásicos están presentes en el 20-95% de los afectados. La apariencia de la glándula tiroides en la ecografía puede ser normal en el momento del diagnóstico, pero los cambios característicos evolucionan con el tiempo. En las primeras etapas, aunque el proceso autoinmune ya ha comenzado, el tejido tiroideo puede permanecer intacto. Durante la progresión de la enfermedad, se desarrollan gradualmente niveles de hipoecogenicidad, lo que refleja la reducción del contenido de coloides y el aumento del flujo sanguíneo intratiroideo o la infiltración de tejido linfocítico, lo que induce fibrosis

difusa (14).

En los niños con TH, el 37 % demuestra cambios ecográficos en la tiroides, mientras que el 50 % con hallazgos normales en la tiroides inicialmente desarrollará cambios dentro de los siete meses. Estos cambios ecográficos pueden deberse principalmente al bocio. Sin embargo, en algunos casos, los hallazgos ecográficos clásicos pueden tardar más de cuatro años en desarrollarse. En la tiroiditis atrófica crónica, que es poco frecuente en los niños, la glándula disminuye de tamaño y presenta un contorno lobulillar y heterogeneidad difusa por fibrosis.

Cuando la tiroiditis de Hashimoto coexiste con otros trastornos de la tiroides o es difícil de distinguir de otras enfermedades, los métodos no invasivos basados en ultrasonido pueden ser insuficientes. En este momento, la biopsia con aguja fina guiada por ecografía es una opción eficaz. Las características histológicas típicas de la TH incluyen infiltración linfoplasmocitaria, formación de centros germinales, destrucción folicular, cambio de células de Hurthle y diversos grados de fibrosis (15).

HISTOPATOLOGÍA

Las características histopatológicas de la TH incluyen infiltración linfoplasmocitaria, presencia de tejido fibrótico, formación de folículos linfáticos, atrofia del parénquima y presencia en los folículos linfoides de células grandes con gránulo eosinofílico en el citoplasma denominadas células de Hurthle.

Las características histopatológicas de la TH no son únicas, aunque se han identificado varias variantes diferentes a través de características clínicas e histológicas, como fibrótica y atrófica, tiroiditis de Riedel y tiroiditis IgG4. En la variante fibrosa, el tejido tiroideo se reemplaza completamente por tejido fibroso. Sin embargo, la fibrosis nunca se extiende más allá de la cápsula tiroidea como es el caso de las neoplasias tiroideas malignas. En la variante de atrofia fibrosa, la glándula tiroides se reduce en volumen con grandes cantidades de tejido fibroso y atrofia del tejido tiroideo.

La tiroiditis de Riedel fue denominada así por el nombre de su descubridor Bernhard Riedel, y más tarde se consideró como una manifestación local de una enfermedad sistémica denominada fibroesclerosis multifocal. Las principales características histológicas son la presencia de abundante tejido fibrótico que se extiende más allá de la cápsula tiroidea en ausencia de células neoplásicas. La tiroiditis IgG4 se ha propuesto recientemente como otra variante. Esta variante se caracteriza por altas concentraciones en tejido tiroideo y suero de IgG4 (7).

TRATAMIENTO

Los pacientes con hipotiroidismo manifiesto deben recibir tratamiento con levotiroxina. Se ha demostrado que el tratamiento con levotiroxina de pacientes hipotiroideos con TH también provoca una reducción del volumen de la glándula tiroidea. Sin embargo, aún existe controversia sobre si los niños con hipotiroidismo subclínico (particularmente aquellos con T4 libre sérica normal (fT4) y concentraciones de TSH <10 mU/l) deben recibir tratamiento electivo con levotiroxina, aunque no existe una recomendación clara para el tratamiento de niños eutiroideos con TH. El hipotiroidismo subclínico se puede definir como leve o grave, según los niveles séricos de TSH oscilen entre 4,5 y 10 mUI/L o sean > 10 mUI/L, respectivamente (16).

Por lo tanto, la terapia con levotiroxina se recomienda actualmente para niveles de TSH superiores a 10 mUI/l, mientras que dicho tratamiento sigue siendo un tema de debate para valores de TSH entre 4,5 y 10 mUI/l. Sin embargo, ninguna de las guías de consenso publicadas hasta ahora ha abordado el tema de tratar o no el hipotiroidismo subclínico en poblaciones pediátricas, lo que explica por qué la decisión sobre el tratamiento del hipotiroidismo subclínico en niños y adolescentes sigue siendo un tema de debate. En resumen, se debe recomendar el tratamiento de niños con hipotiroidismo subclínico relacionada con TH y deterioro progresivo del estado tiroideo en el tiempo, particularmente en los casos asociados con Síndrome de Turner, Síndrome de Down u otras enfermedades autoinmunes. El tratamiento también podría recomendarse para los niños con signos o síntomas de bocio e hipotiroidismo y/o anomalías metabólicas proaterogénicas (17).

PRONÓSTICO

La evolución a largo plazo de la función tiroidea en niños y adolescentes con TH es significativamente diferente según se haya presentado inicialmente con eutiroidismo o hipotiroidismo subclínico o hipertiroidismo manifiesto o hipertiroidismo subclínico; b) se produce un deterioro progresivo del estado de la tiroidea con el tiempo, especialmente en los niños que presentan hipotiroidismo subclínico, pero también se puede observar en aquellos que presentan eutiroidismo; sólo el 57,1% de los niños inicialmente eutiroideos permanecieron eutiroideos incluso cinco años después del diagnóstico de TH. El 42,9% restante deterioró su estado tiroideo con el tiempo, desarrollando así un hipotiroidismo subclínico en el 30,6% de los casos y un hipotiroidismo manifiesto en el 12,3%. c) sin embargo, muchos niños con eutiroidismo o hipotiroidismo subclínico al ingreso pueden ser eutiroideos incluso cinco años después de la presentación de TH; d) generalmente se observa una resolución definitiva del hipertiroidismo dentro de los 24 meses posteriores al diagnóstico en ambos grupos de pacientes con Hashitoxicosis o hipertiroidismo subclínico al ingreso (5).

En los casos de hipotiroidismo subclínico relacionado con TH, el riesgo de deterioro en el tiempo de la función tiroidea es superior al 50%, mientras que la probabilidad de una normalización espontánea de TSH es relativamente baja, en torno al 20%. La presencia de bocio y autoanticuerpos antitiroglobulina elevados en el momento del diagnóstico de la TH podría considerarse predictor del futuro

desarrollo de hipotiroidismo. El riesgo de disfunciones tiroideas al diagnóstico de la TH también puede verse afectado significativamente por otras variables, como asociaciones con otras enfermedades autoinmunes (disminución del riesgo de disfunciones tiroideas) o cromosopatías (aumento del riesgo de disfunciones tiroideas) (18).

CÁNCER Y TIROIDITIS

Junto con modificaciones significativas de la función tiroidea, la TH en niños puede ir acompañada de alteraciones estructurales tiroideas relevantes. Con el tiempo, se pueden desarrollar nódulos tiroideos benignos, carcinoma y, en raras ocasiones, linfoma no Hodgkin primario. Sin embargo, las relaciones entre TH y neoplasias están poco definidas. Existe controversia sobre si la TH predispone a los pacientes al desarrollo de CPT, ya que esta asociación puede considerarse una ocurrencia casual de dos enfermedades relativamente comunes o puede ser indicativa de una relación de causa y efecto, o al menos un factor predisponente (7,19, 28).

Los nódulos tiroideos son significativamente menos comunes en los niños. Sin embargo, los nódulos tiroideos pediátricos tienen una mayor probabilidad de malignidad en un 22-26%. Varios factores son predictores potenciales de malignidad del nódulo tiroideo como las microcalcificaciones, un patrón hipoecoico, vascularización intranodular, alteraciones ganglionares y concentración de TSH >2.5 mIU/L. De acuerdo con las guías de la American Thyroid Association, se han sugerido las siguientes características sospechosas de ecografía para niños con nódulos tiroideos y cáncer diferenciado de tiroides: marcada hipoecogenicidad, márgenes irregulares o microlobulados, aumento del flujo sanguíneo intranodular, presencia de microcalcificaciones, forma más alta que ancha (21, 29).

Keskin et al. concluyeron que la tasa de nódulos tiroideos en un contexto de TH era del 13% y la tasa de malignidad tiroidea del 0.67% . Otro estudio concluyó que la prevalencia de nódulos tiroideos en niños y adolescentes con TH fue del 22.4%, la tasa de malignidad del mismo grupo fue del 7.9% y la tasa de malignidad entre los nódulos tiroideos fue del 35%, superior al 26% reportado generalmente para niños con nódulos. La severidad de la hipoecogenicidad en la ecografía, los anticuerpos anti-TPO y las concentraciones séricas de TSH fueron predictores de la aparición de nuevos nódulos. La conclusión fue que tanto la autoinmunidad tiroidea como el aumento de TSH representan factores de riesgo independientes para la malignidad de los nódulos (3, 21).

El crecimiento de nódulos durante el tratamiento con levotiroxina sódica (OR, 15,60; IC 95 %, 1,87–181,90) y el hallazgo de linfadenopatía (OR, 5,44; IC 95 %, 1,05–30,50) se asocian de manera estadísticamente significativa con la presencia de cáncer, mientras que la uninodularidad y la hipoecogenicidad no lo son (27).

Aunque las tasas de incidencia del cáncer de tiroides pediátrico han aumentado progresivamente durante los últimos treinta años, esta enfermedad sigue siendo rara en niños y adolescentes en comparación con los adultos. Solo el 2% de los

~60.000 casos diagnosticados anualmente en los EE. UU. se refieren a sujetos menores de 19 años. Sin embargo, el cáncer de tiroides juega un papel relevante en la oncología pediátrica, ya que, en EE. UU., es el octavo cáncer más común diagnosticado en pacientes de 15 a 19 años y es el segundo cáncer más común entre adolescentes mujeres. La incidencia global de cáncer de tiroides en niños está creciendo en Europa y América, describiéndose en la literatura como 0,5-1,2/millón para niños menores de 14 años y 4,4-11/millón para niños entre 15 y 19 años (3,20).

El carcinoma diferenciado de tiroides incluye dos tipos diferentes, el carcinoma papilar de tiroides y el carcinoma folicular de tiroides. Ambos tipos de cáncer de tiroides se desarrollan a partir de las células tiroideas que normalmente producen hormona tiroidea. El carcinoma papilar es el tipo más común (90 %) y puede ocurrir a cualquier edad, pero afecta con mayor frecuencia a personas de 30 a 50 años. El carcinoma folicular es menos común y representa alrededor del 10% de los casos. También surge de las células foliculares de la tiroides y suele afectar a personas mayores de 50 años.

A diferencia de los adultos, los niños con cáncer en el momento de la presentación tienen una enfermedad más extensa, con ganglios linfáticos cervicales positivos y evidencia de metástasis local a distancia y tienen un mayor riesgo de recurrencia. Por el contrario, el PTC pediátrico tiene un excelente pronóstico a largo plazo, con tasas de supervivencia a 30 años de 90 a 99% (19,21).

Dailey et al reportaron por primera vez en 1955, 35 casos de enfermedad tiroidea maligna entre 288 pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune y sugirieron una correlación positiva entre el carcinoma papilar de tiroides y la TH en adultos. La mayoría de los estudios sobre la posible asociación entre TH y desarrollo de cáncer de tiroides se han realizado en adultos. Para niños y adolescentes, la asociación entre TH y cáncer de tiroides parece relativamente frecuente. La frecuencia de CPT en niños y adolescentes con TH se encontró de 0,67 a 3%. En pacientes con CPT, la prevalencia de TH coexistente varió del 6,3% a más del 40% de los casos. La tasa de prevalencia de CPT en pacientes con tiroiditis de Hashimoto es del 1,2 % en muestras de aspiración con aguja fina y del 27,6 % en muestras de tiroidectomía (22).

Se han propuesto varias hipótesis para explicar la posible relación entre la TH y el cáncer de tiroides. Uno de ellos se refiere al papel de la TSH. Se ha demostrado que el riesgo de malignidad tiroidea está estrictamente relacionado con el nivel sérico de TSH, incluso con niveles séricos de TSH dentro del rango normal. En un estudio se encontró que el riesgo de malignidad era 3 veces mayor en pacientes con niveles de TSH $\geq 2,26$ $\mu\text{UI/mL}$ que en pacientes con niveles de TSH más bajos, al estimular la proliferación epitelial folicular, promoviendo así el desarrollo de CPT. (19) (22). En el estudio de Dong et al. , los niveles séricos elevados de antitiroperoxidasa (>1300 kU/l) fueron un fuerte indicador de carcinoma papilar de tiroides multifocal en pacientes con TH (23).

Una segunda hipótesis considera el papel de la inflamación crónica debida a la

autoinmunidad. Cuando se daña el tejido, las células inflamatorias se agregan para liberar especies reactivas de oxígeno (ROS) y citocinas inflamatorias y, posteriormente, inducen la proliferación celular, la reparación celular y la formación de un entorno inflamatorio crónico. Las ROS generadas en el entorno inflamatorio pueden causar daños en el ADN de los órganos. Además, se induce la producción de enzimas modificadoras de la matriz extracelular, como las metaloproteinasas. Esta producción promueve la transición epitelio-mesénquima y facilita otros programas de carcinogénesis, como la inestabilidad del genoma, la evasión inmune y las modificaciones del metabolismo energético (24).

Una tercera hipótesis considera la genética. Los estudios de genética molecular han mostrado una asociación de la TH con reordenamientos genéticos y mutaciones puntuales en los protooncogenes implicados en la PTC, lo que sugiere una posible interrelación entre las dos enfermedades. El mejor ejemplo en este sentido lo da el reordenamiento cromosómico que involucra al gen de la tirosina quinasa del receptor RET. El reordenamiento, denominado RET/PTC, fusiona la porción terminal 3' de RET que codifica el dominio de tirosina cinasa con la secuencia terminal 5' de diferentes genes no relacionados, lo que lleva a la activación constitutiva de la tirosina cinasa RET. Se identifica con frecuencia en pacientes con CPT, sin embargo, una de las diferencias más importantes es la edad: los reordenamientos RET/PTC son mucho más frecuentes en pacientes más jóvenes con PTC, especialmente en niños. Estos reordenamientos constituyen el 40-70% de los carcinomas papilares esporádicos diagnosticados en niños y adultos jóvenes. En cuanto a la asociación con TH, el reordenamiento RET/PTC se observó con más frecuencia en el PTC asociado a TH que en el PTC sin TH. La 8-oxoguanina glicosilasa humana es otro gen que se ha implicado en la asociación entre TH y cáncer de tiroides. Las mutaciones de este gen se han encontrado comúnmente tanto en el CPT (94 %) como en la TH (73 %) (22).

Los niños con la variante esclerosante difusa del carcinoma papilar en el contexto de la tiroiditis pediátrica pueden presentar una tiroides no homogénea agrandada que contiene manchas ecogénicas que representan microcalcificaciones; esto debe ser reconocido como tal, incitando a la biopsia. Esta distribución no homogénea de la apariencia de una tormenta de nieve no debe malinterpretarse como el patrón micronodular de la tiroiditis (25).

El CPT suele considerarse un tumor indolente y en su mayoría tiene un buen pronóstico. Sin embargo, es propenso a la metástasis en los ganglios linfáticos, especialmente en los ganglios linfáticos del compartimento central. Además, todavía existe una controversia significativa con respecto a la disección de ganglios linfáticos del compartimento central profiláctica de rutina en pacientes con CPT cN0 debido a la alta incidencia potencial de complicaciones posoperatorias y la incertidumbre de la mejoría en el pronóstico. En la actualidad, el USG de cuello es el método más valioso para la evaluación preoperatoria del estado de los ganglios linfáticos. Sin embargo, la sensibilidad de la ecografía para predecir metástasis en los ganglios linfáticos del compartimento central en el CPT es solo del 23 % al 30,0 %. Los pacientes con CPT asociado a tiroiditis de Hashimoto tienden a ser mujeres jóvenes, con enfermedad menos agresiva, metástasis ganglionares menos frecuentes, y tienen menos probabilidades de

desarrollar recurrencia y tienen una mayor tasa de supervivencia (19,26).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tiroiditis de Hashimoto es la forma más frecuente de enfermedad tiroidea difusa, que se caracteriza por un infiltrado linfocitario difuso y afecta al 1.3% de los niños y adolescentes. Junto con modificaciones significativas de la función tiroidea, la Tiroiditis de Hashimoto en la edad pediátrica puede acompañarse de alteraciones estructurales tiroideas relevantes. Con el tiempo, se pueden desarrollar nódulos tiroideos benignos, carcinoma y, en raras ocasiones, linfoma no Hodgkin primario. El cáncer de tiroides es también la neoplasia endocrina pediátrica más común y representa el 3% de todas las neoplasias malignas en niños. Numerosos estudios sugieren que los pacientes con tiroiditis de Hashimoto tienen un mayor riesgo de carcinoma papilar de tiroides en comparación con la población general.

3. JUSTIFICACIÓN

La mayoría de los estudios sobre asociación entre la Tiroiditis de Hashimoto y el desarrollo de cáncer de tiroides se han realizado en adultos. La prevalencia de nódulos tiroideos en niños y adolescentes con Tiroiditis de Hashimoto es del 22.4%, mientras que la frecuencia de cáncer diferenciado de tiroides en esta población se ha reportado en estudios de 0.67 a ~3%.

Debido a que en población pediátrica los datos sobre la prevalencia de nódulos tiroideos y de cáncer diferenciado de tiroides en pacientes con Tiroiditis de Hashimoto son escasos, resulta de gran importancia estudiar la coexistencia de estas dos entidades en pacientes pediátricos.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de nódulos tiroideos y cáncer diferenciado de tiroides en pacientes pediátricos con diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto?

5. HIPÓTESIS

- La Tiroiditis de Hashimoto predispone al desarrollo de cáncer diferenciado de tiroides.
- Los niveles de TSH persistentemente elevados y los niveles elevados de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO-Ab) se asocian como predictores de transformación maligna en niños con Tiroiditis de Hashimoto y nódulos tiroideos.

6. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Investigar la frecuencia de nódulos tiroideos y cáncer diferenciado de tiroides en pacientes pediátricos con Tiroiditis de Hashimoto.

Objetivos específicos:

- Conocer las variables clínicas y bioquímicas de los pacientes con Tiroiditis de Hashimoto con y sin presencia de nódulo tiroideo.
- Describir el tiempo de aparición de los nódulos tiroideos desde el diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto.
- Evaluar posibles factores asociados a la presencia de nódulos tiroideos en pacientes pediátricos con diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto.
- Describir el tiempo de aparición de cáncer diferenciado de tiroides desde el diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto y su comportamiento clínico.

7. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se propone un estudio: observacional, retrospectivo, analítico y transversal.

8. POBLACIÓN

- Población objetivo:** pacientes pediátricos con diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto atendidos en un hospital de tercer nivel en México
- Población elegible:** pacientes pediátricos atendidos en el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2006 hasta el 01 de enero de 2022.

9. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos menores de 18 años con diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto realizado mediante datos clínicos y la presencia de anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina positivos que están en seguimiento por el servicio de Endocrinología.
- Pacientes que cuenten con expediente clínico completo

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto que tengan antecedente de tratamiento con radioterapia, quimioterapia o historia familiar de cáncer tiroideo.

10. VARIABLES

Variable	Definición operacional	Categoría	Escala	Unidad de medición
Sexo	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas	Cualitativa nominal (dicotómica)	Exploración física	1. Masculino 2. Femenino
Edad al diagnóstico de TH	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de la patología	Cuantitativa (continua)	Calendario	Años
Desarrollo puberal	Desarrollo de caracteres sexuales secundarios	Cualitativa nominal (dicotómica)	Exploración física	1. Prepuberal 2. Puberal
Antecedente familiar de patología tiroidea	Familiares de primer grado con diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune	Cualitativa (nominal) dicotómica	Expediente clínico	1. Presente 2. Ausente
Presentación clínica	Hallazgo clínico al diagnóstico de la	Cualitativa (nominal) politómica	Expediente clínico	1. Nódulo tiroideo visible o palpable 2. Bocio 3. Hipotiroidismo 4. Tirotoxicosis 5. Incidental

	Tiroiditis de Hashimoto			
Función tiroidea inicial	Estado de función tiroidea al diagnóstico de la Tiroiditis de Hashimoto	Cualitativa (nominal) politémica	Expediente clínico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eutiroidismo 2. Hipotiroidismo manifiesto 3. Hipotiroidismo subclínico 4. Hipertiroidismo
Hormona estimulante de tiroides (TSH)	Concentración sérica de TSH determinada al momento del diagnóstico de patología tiroidea.	Cuantitativa (continua)	Determinada por laboratorio	mUI/L.
Tiroxina libre (T4L)	Concentración sérica de T4L determinada al momento del diagnóstico de patología tiroidea.	Cuantitativa (continua)	Determinada por laboratorio	ng/dl.
Triyodotironina libre (T3L)	Concentración sérica de T3L determinada al momento del diagnóstico de patología tiroidea.	Cuantitativa (continua)	Determinada por laboratorio	pg/ml

Anticuerpos Anti Peroxidasa (AcTPO)	Concentración sérica de (AcTPO) determinada al momento del diagnóstico de patología tiroidea.	Cuantitativa (continua)	Determinada por laboratorio	UI/ml
Anticuerpos Anti Tiroglobulina (AcTg)	Concentración sérica de (AcTg) determinada al momento del diagnóstico de patología tiroidea.	Cuantitativa (continua)	Determinada por laboratorio	UI/ml
Tratamiento con Levotiroxina	Agente que se usa para tratar el hipotiroidismo	Cualitativa (nominal) dicotómica	Expediente clínico	1. Sí 2. No
Nódulo tiroideo	Crecimiento focal en la glándula tiroidea	Cualitativa (nominal) dicotómica	Determinada a la exploración o por USG	1. Ausente 2. Presente
Cáncer de tiroides	Tumor maligno originado en la glándula tiroides	Cualitativa (nominal) dicotómica	Resultado de estudio histopatológico	1. Ausente 2. Cáncer papilar 3. Cáncer folicular 4. Otro

Tiempo post tiroiditis	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto y nódulo tiroideo y cáncer tiroideo	Cuantitativa continua	Calendario	Meses
ACR TI-RADS	Clasificación ecográfica que evalúa características de los nódulos tiroideos.	Cualitativa (nominal) politómica	Sistema PACS	<ol style="list-style-type: none"> 1. TI-RADS 1: benigno 2. TI-RADS 2: no sospechoso 3. TI-RADS 3: levemente sospechoso 4. TI-RADS 4: Moderadamente sospechoso 5. TI-RADS 5: altamente sospechoso
Clasificación BETHESDA	Clasificación citológica de nódulos tiroideos	Cualitativa (nominal) politómica	Reporte del servicio de patología	<ol style="list-style-type: none"> 1. No diagnóstica o material insuficiente 2. Benigna 3. Indeterminada 4. Sospecha de neoplasia folicular 5. Sospechosa de malignidad 6. Maligna

Características de la neoplasia tiroidea	Escala para determinar el grado de propagación del cáncer de tiroides	Cualitativa (ordinal)	Estadios del TMN del cáncer de tiroides diferenciado	<p>1: Tx (Tumor primario no ha sido evaluado) 2: N0 (no evidencia de tumor primario)</p> <p>3: T1 (Tamaño tumoral menor o igual 2cm limitado a glándula)</p> <p>4: T2 (tamaño tumoral mayor a 2cm y menor 4cm limitado a la glándula)</p> <p>5: T3 (tamaño tumoral mayor 4cm limitado a glándula o con mínima extensión extra tiroidea: musculo esternocleidomastoideo o tejidos peritiroideos)</p> <p>6: Tumor con moderada o muy avanzada extensión extratiroidea.</p>
Presencia de metástasis aganglios linfáticos	Evidencia de propagación de carcinoma tiroideo a ganglios linfáticos.	Cualitativa (ordinal.)	Estadios del TMN del Cáncer de tiroides diferenciado	<p>1: NX (no evaluaron ganglios linfáticos)</p> <p>2: N0 (No metástasis a ganglio linfáticos regionales)</p> <p>3: N1 (metástasis en ganglios linfáticos regionales)</p>
Presencia de metástasis a distancia	Evidencia de propagación de carcinoma tiroideo a otros órganos	Cualitativa (ordinal)	Estadios del TMN del cáncer de tiroides diferenciado	<p>1: Mx (metástasis no evaluadas)</p> <p>2: No metástasis a distancia</p> <p>3: Metástasis a distancia</p>
Metástasis adistancia	Órganos afectados por diseminación	Cualitativa (nominal) politómica	Expediente clínico	<p>1. Pulmón</p> <p>2. Óseas.</p> <p>3. Otrositio.</p>

	del carcinoma tiroideo			
--	------------------------------	--	--	--

11. RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS

Recursos humanos:

- Un médico adscrito al Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría
- Un médico residente de endocrinología pediátrica.

Recursos materiales:

- Computadora
- Expedientes clínicos de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con criterios de selección.
- Tiempo necesario para la recolección y captura de datos, así como para el análisis y discusión de los hallazgos; el cual será otorgado por el médico residente y médico adscrito responsables del mismo.

12. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyó de manera consecutiva todos los expedientes de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión en el periodo comprendido del estudio. Se estimó el tamaño muestral con la plataforma virtual WinEpi para cada una de las hipótesis y consideramos la que arrojó el tamaño muestral más grande. Con base en el estudio de Won JH et al (21), se empleó la fórmula para estimar una media, con una población conocida de 89 individuos, con un nivel de confianza del 95% y un error absoluto aceptado de 0.1, el resultado de la muestra fue de 62 pacientes.

13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se elaboró una base de datos en el programa Excel que luego se exportó al programa estadístico SPSS versión 21, en el cual se llevó a cabo el análisis descriptivo. Se usaron medias y desviaciones estándar para resumir las variables continuas, mientras que frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Para comparar las características clínicas entre los grupos con presencia y ausencia de nódulo tiroideo, se realizó la prueba de chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher para variables categóricas. En el caso de las variables continuas, se utilizó la prueba de la t de Student para la edad y la prueba de la U de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis para comparar los niveles de autoanticuerpos, la TSH sérica. La significancia estadística se consideró con un valor de $p \leq 0.05$.

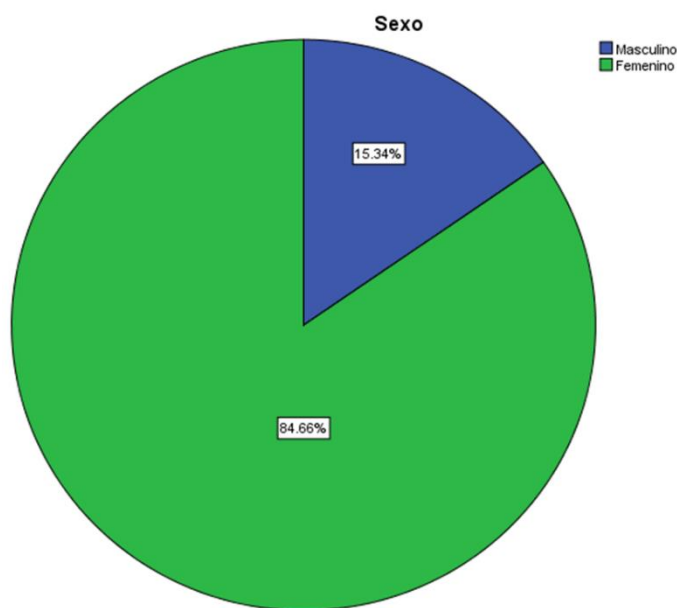
14. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Durante este protocolo de investigación solamente llevamos a cabo revisión de expedientes, por lo cual los pacientes no estuvieron expuestos a intervención por parte del investigador. No obstante, nos comprometemos a mantener la confidencialidad de cada uno de los pacientes cuyo expediente sea revisado. La presente investigación no implicó riesgo alguno para los participantes, y se llevará de acuerdo con lo señalado en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki.

15. RESULTADOS

Se incluyeron 176 expedientes en la base de datos de los pacientes atendidos en el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto.

Figura 1. Frecuencia de pacientes con TH por sexo



Ciento cuarenta y nueve pacientes correspondientes al 84.7% de la población de estudio fue de sexo femenino y 15.3% al sexo masculino, con una relación hombre: mujer de 1: 5.5

La edad promedio fue de 10.4 años, mediana de 11 años, con un mínimo de 1 año y máximo de 17 años al momento del diagnóstico.

En los hombres, la mediana de edad al diagnóstico de TH fue de 12 años y en las mujeres 11 años, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (U de Mann Whitney $p=0.371$). Tampoco existió diferencia por sexo en el tiempo entre el diagnóstico de TH y el diagnóstico de nódulo (U de Mann Whitney $p=0.444$).

Figura 2. Edad en años al diagnóstico de TH

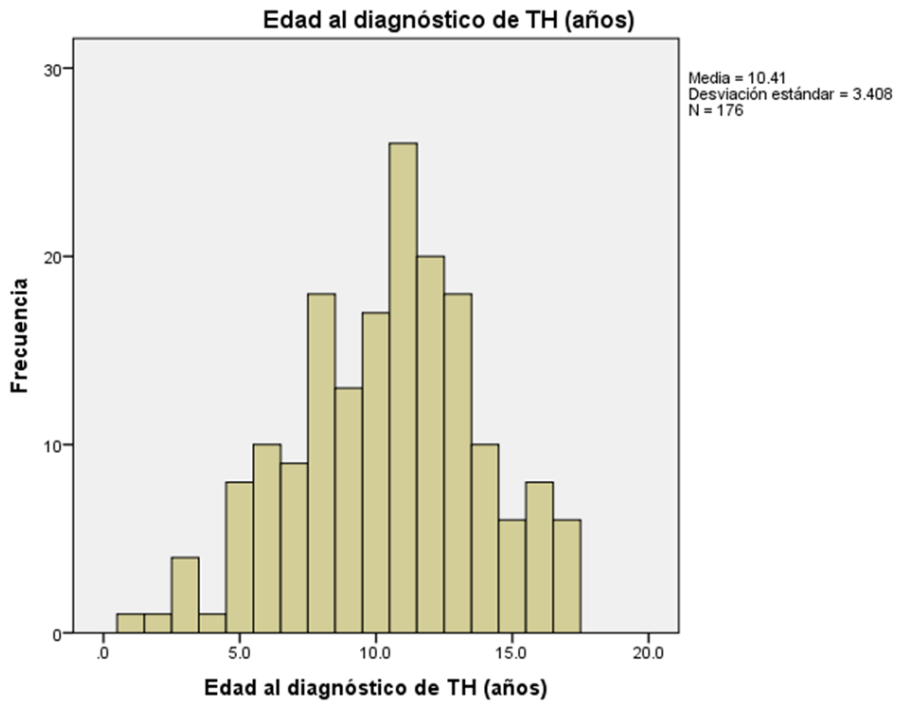
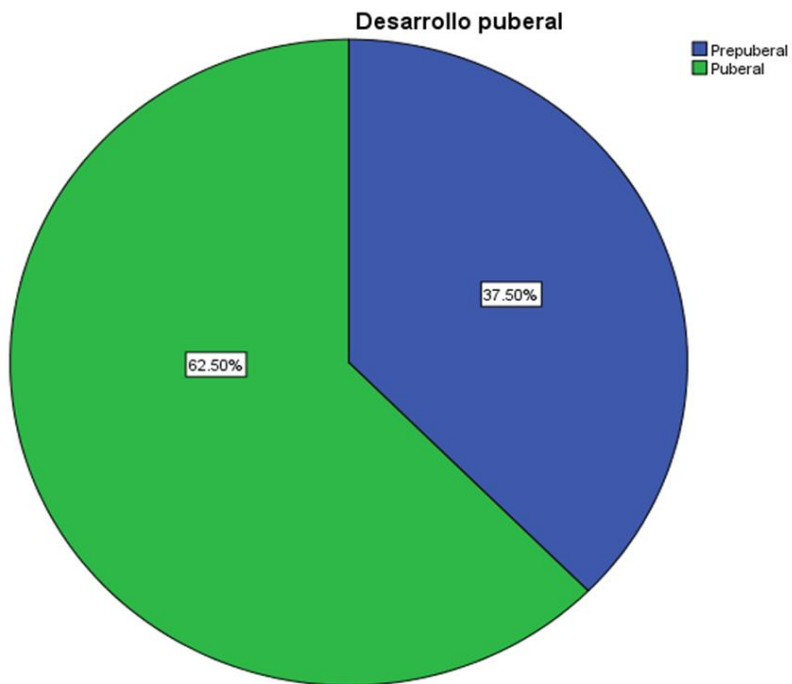
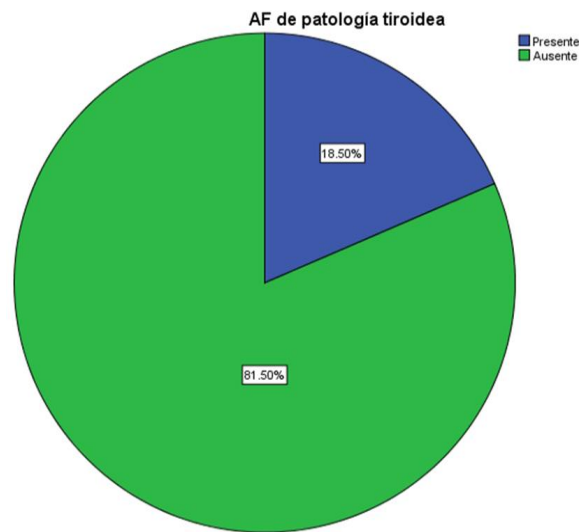


Figura 3. Desarrollo puberal en los pacientes con TH



Sesenta y seis pacientes (37.5%) eran prepúberes y 110 púberes (62.5%).

Figura 4. Antecedente familiar de patología tiroidea



El antecedente familiar de patología tiroidea estuvo presente en 32 pacientes (18.5%), 141(81.5%) sin antecedente y en 2 no se mencionaba en el expediente.

Figura 5. Presentación clínica de los pacientes con TH



La manifestación clínica más frecuente al diagnóstico de TH fue el bocio en 93 pacientes (52.8%), síntomas de hipotiroidismo en 55 (31.3%), como hallazgo incidental en 33 (18.8%), tirotoxicosis en 5 (2.8%) y la menos frecuente como nódulo visible o palpable en 2 pacientes (1.1%).

Tabla 1. Perfil tiroideo y edad al diagnóstico de los pacientes con TH.

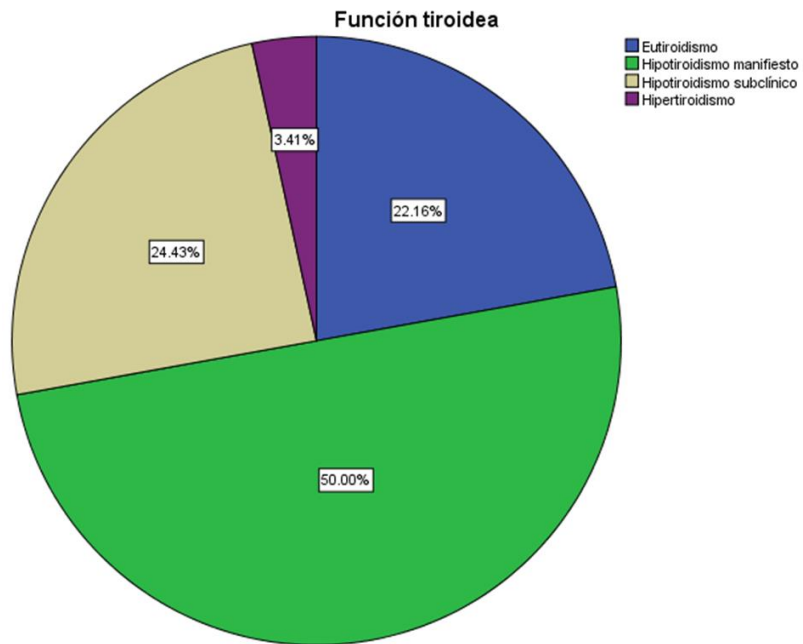
	Edad al diagnóstico de TH (años)	TSH mUI/L	T4L ng/dl	T3L pg/ml	Ac TPO	Ac TGO
Media	10.41	32.48	.93	4.35	673.91	425.05
Mediana	11.00	15.70	.90	4.35	988.50	76.30
Desviación estándar	3.40	31.06	.678	2.81	380.72	752.59
Mínimo	1.0	.0040	.15	.72	10.0	15.20
Máximo	17.0	92.80	5.87	24.60	1000.0	3000.00

Tabla 2. Edad al diagnóstico de TH y valores de laboratorio de acuerdo con función tiroidea.

	Eutiroidismo					Hipotiroidismo				
	Media	Mediana	Máximo	Mínimo	Desviación estándar	Media	Mediana	Máximo	Mínimo	Desviación estándar
TSH mUI/L	2.69	2.79	5.26	.08	1.45	58.10	75.00	92.80	10.30	23.02
T4L ng/dl	1.19	1.12	2.00	.70	.24	.57	.59	1.10	.15	.24
T3L pg/ml	4.80	4.90	6.90	3.07	.83	3.32	3.10	7.00	.72	1.42
Ac TPO	513.5	397.0	1000.0	10.0	401.5	744.2	1000.0	1000.0	10.0	354.2
Ac TGO	298.52	73.25	2197.00	20.00	562.99	520.83	121.00	3000.00	15.20	835.97
Edad al diagnóstico de TH (años)	11.7	12.0	17.0	3.0	2.9	10.1	10.0	17.0	3.0	3.2

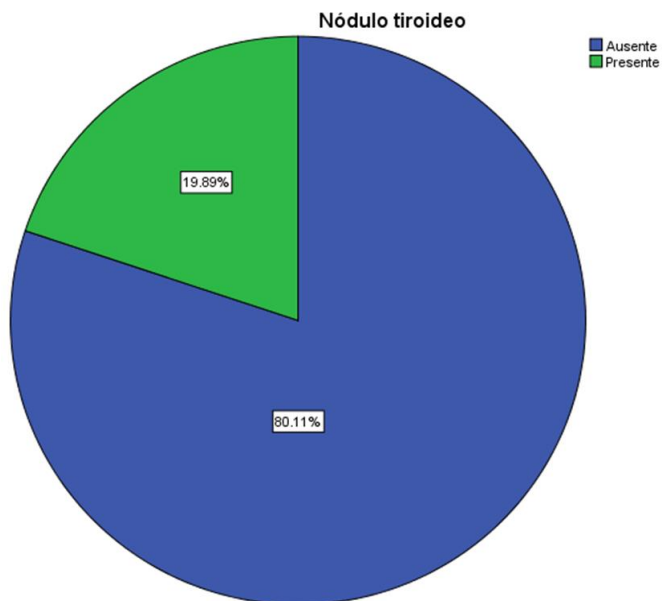
	Hipotiroidismo subclínico					Hipertiroidismo				
	Media	Mediana	Máximo	Mínimo	Desviación estándar	Media	Mediana	Máximo	Mínimo	Desviación estándar
TSH mUI/L	11.59	8.97	75.00	4.70	11.17	.01	.01	.05	.0040	.0176
T4L ng/dl	1.08	1.06	1.97	.35	.24	3.39	3.29	5.87	1.00	1.98
T3L pg/ml	4.59	4.70	9.30	1.72	1.32	12.87	11.22	24.60	3.70	8.23
Ac TPO	692.4	1000.0	1000.0	10.0	371.1	553.7	615.0	1000.0	39.5	448.2
Ac TGO	351.41	46.00	3000.00	20.00	744.74	337.17	184.00	1185.00	20.00	453.73
Edad al diagnóstico de TH (años)	9.9	10.0	16.0	1.0	3.9	10.3	10.0	17.0	5.0	5.0

Figura 6. Función tiroidea al diagnóstico de la TH



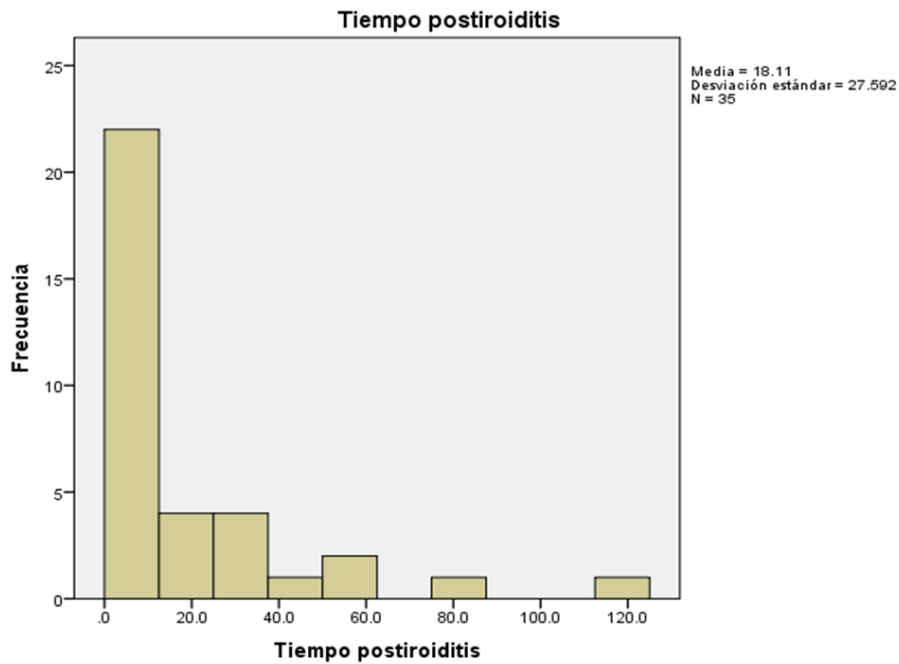
El 50% de los pacientes debutó con hipotiroidismo, 24.4% con hipotiroidismo subclínico, 22.2% con eutiroidismo y 3.4% con hipertiroidismo.

Figura 7. Presencia de nódulos tiroideos en los pacientes con TH



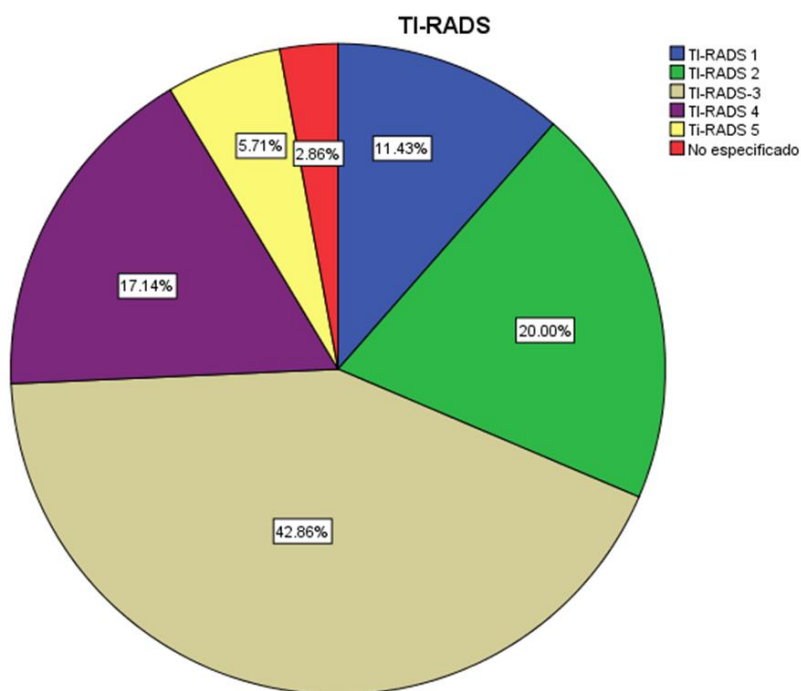
De los 176 pacientes con TH, 35 (19.9%) presentaron nódulos tiroideos durante su seguimiento.

Figura 8. Tiempo transcurrido en meses entre el diagnóstico de TH y la aparición de nódulos.



De los 35 pacientes con TH a los que se les detectaron nódulos tiroideos, el tiempo promedio de hallazgo del nódulo fue de 18.1 meses, el máximo de tiempo transcurrido fue de 120 meses. En un 34.2% los nódulos fueron detectados al momento del diagnóstico de la TH.

Figura 9. Clasificación ACR- TIRADS en los pacientes con nódulos tiroideos



Cuatro de los nódulos (11.43%) se clasificaron como TI-RADS 1, 7 (20%) con TI-RADS 2, 15 (42.9%) con TI-RADS 3, 6 (17.1%) con TI-RADS 4 y 2 (5.7%) con TI-RADS 5.

Tabla 3. Datos demográficos y función tiroidea según la presencia de nódulos en TH.

		Nódulo tiroideo		P valor
		Ausente N=141	Presente N=35	
		Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	
Sexo	Masculino	25 (17.7%)	2 (5.7%)	0.077
	Femenino	116 (82.3%)	33 (94.3%)	
Desarrollo puberal	Prepuberal	57 (40.4%)	9 (25.7%)	0.108
	Puberal	84 (59.6%)	26 (74.3%)	
Antecedente familiar de patología tiroidea	Presente	27 (19.6%)	5 (14.3%)	0.472
	Ausente	111 (80.4%)	30 (85.7%)	
Nódulo tiroideo visible o palpable	Presente	0	2(5.7%)	0.004*
	Ausente	141	33 (94.3%)	
Bocio	Sí	74 (52.5%)	19 (54.3%)	0.848
	No	67 (47.5%)	16 (45.7%)	
Hipotiroidismo	Sí	50 (35.5%)	5 (14.3%)	0.016*
	No	91 (64.5%)	30 (85.7%)	
Tirotoxicosis	Sí	4 (2.8%)	1 (2.9%)	0.995
	No	137 (97.2%)	34 (97.1%)	
Hallazgo incidental	Sí	27 (19.1%)	6 (17.1%)	0.785
	No	114 (80.9%)	20 (82.9%)	
Función tiroidea	Eutiroidismo	25 (17.7%)	14 (40%)	0.029*
	Hipotiroidismo manifiesto	74 (52.5%)	14 (40%)	
	Hipotiroidismo subclínico	36 (25.5%)	7 (20%)	
	Hipertiroidismo	6 (4.3%)	0	
Tratamiento con levotiroxina	Sí	139 (98.6%)	35 (100%)	0.479
	No	2 (1.4%)	0	

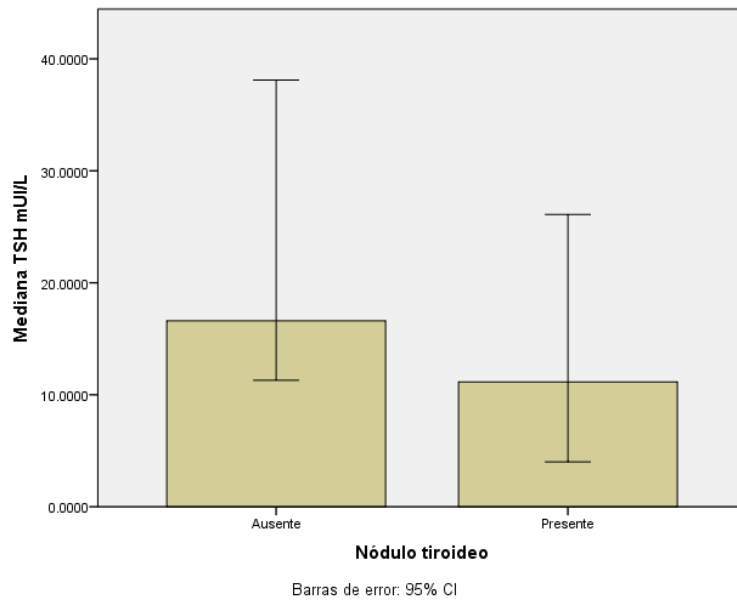
Función tiroidea al momento de detectar nódulo tiroideo.	Eutiroidismo	No aplica	20 (57.1%)	-
	Hipotiroidismo manifiesto	No aplica	4 (11.4%)	
	Hipotiroidismo subclínico	No aplica	10 (28.6%)	
	Hipertiroidismo	No aplica	1 (2.9%)	

Los pacientes con presencia de nódulo tiroideo tuvieron una frecuencia de hipotiroidismo de 14.3% (5/35 pacientes), mientras que los pacientes sin nódulo tiroideo tuvieron una mayor frecuencia de hipotiroidismo en 35.5% (50/141 pacientes). Esta diferencia fue estadísticamente significativa (Chi cuadrada $p=0.016$).

Tabla 4. Diferencias del perfil tiroideo según la presencia de nódulos tiroideos

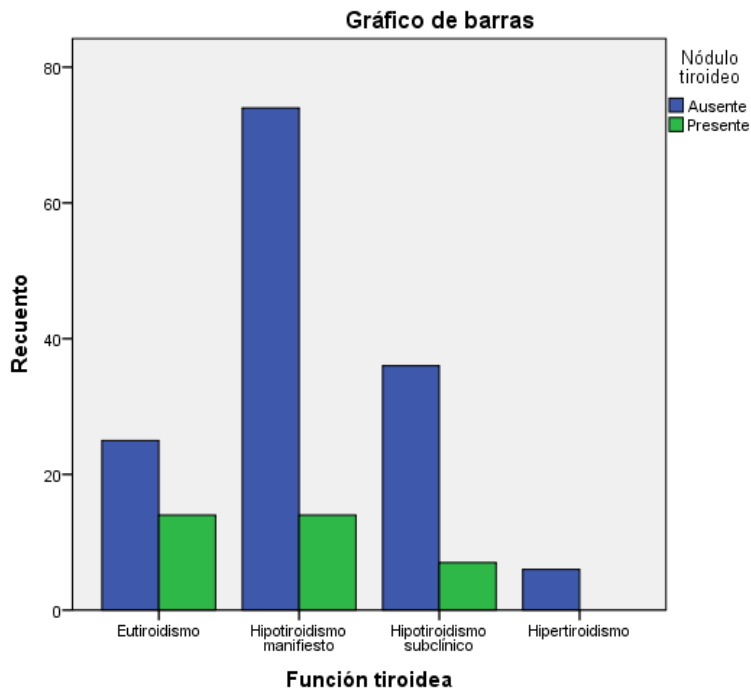
	Nódulo tiroideo		P valor
	Ausente	Presente	
	Mediana	Mediana	
Edad al diagnóstico de TH (años)	11.0	11.0	0.987
TSH mUI/L	16.6000	11.1500	0.132
T4L ng/dl	.90	1.00	0.079
T3L pg/ml	4.40	4.00	0.532
Ac TPO UI/ml	977.0	1000.0	0.679
Ac TGO UI/ml	104.00	51.80	0.564

Figura 10. Diferencia en los niveles de TSH según la presencia de nódulos



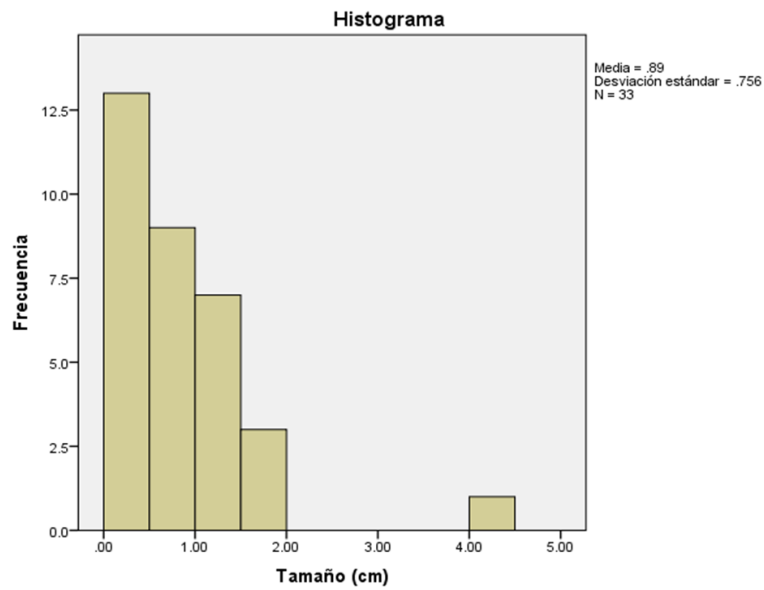
Los pacientes con presencia de nódulo mostraban niveles de TSH menos elevados, sin embargo, no fue estadísticamente significativo (U de Mann Whitney $p=0.132$)

Figura 11. Función tiroidea en relación con la presencia o ausencia de los nódulos



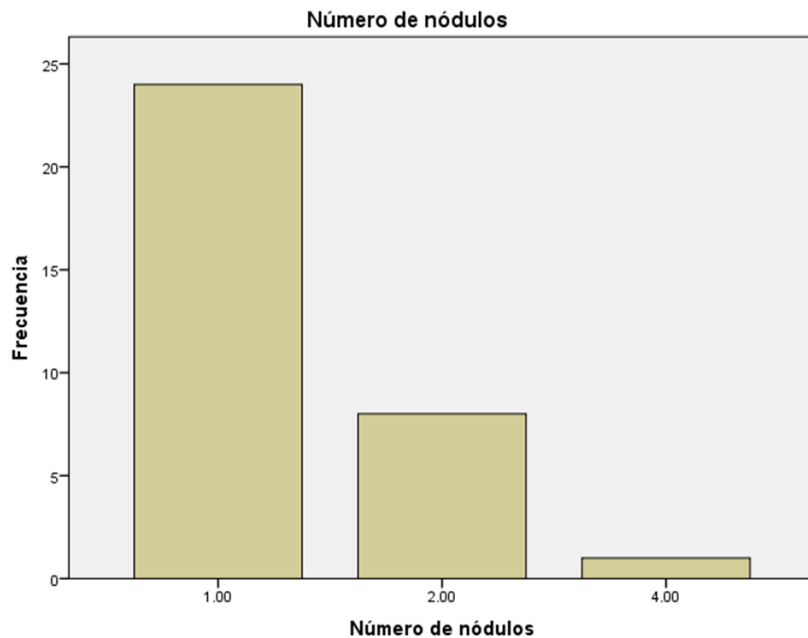
La función tiroidea con hipertiroidismo se asoció a la ausencia de nódulo tiroideo (Chi cuadrada $p=0.029$)

Figura 12. Tamaño en cm de los nódulos tiroideos



El tamaño promedio fue de 0.89 cm, el mínimo de 0.29 cm y máximo de 4.20 cm al diagnóstico en el ultrasonido tiroideo.

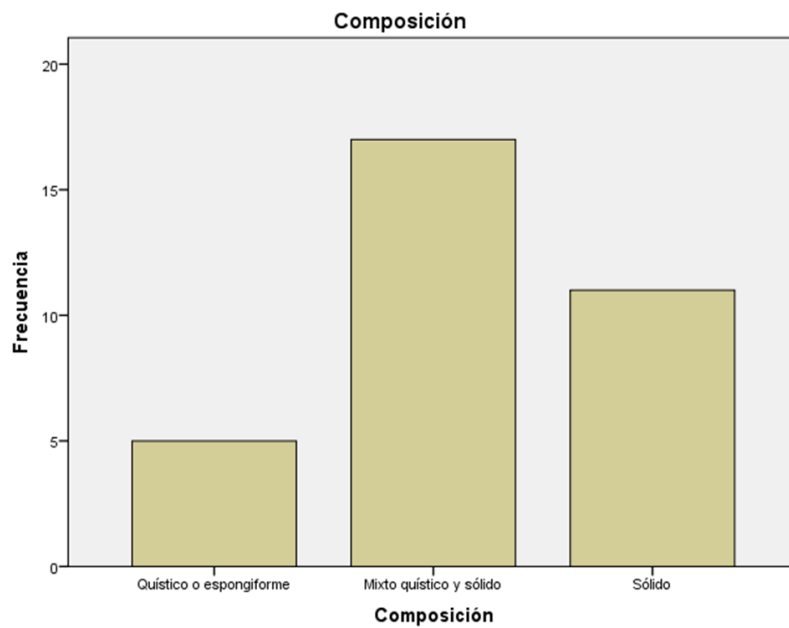
Figura 13. Número de nódulos tiroideos por paciente



De los 35 pacientes con nódulos tiroideos, 26 de ellos tenían 1 nódulo (74.2%), 8 tenían 2 nódulos (22.8%) y 1 tenía 4 nódulos (2.8%).

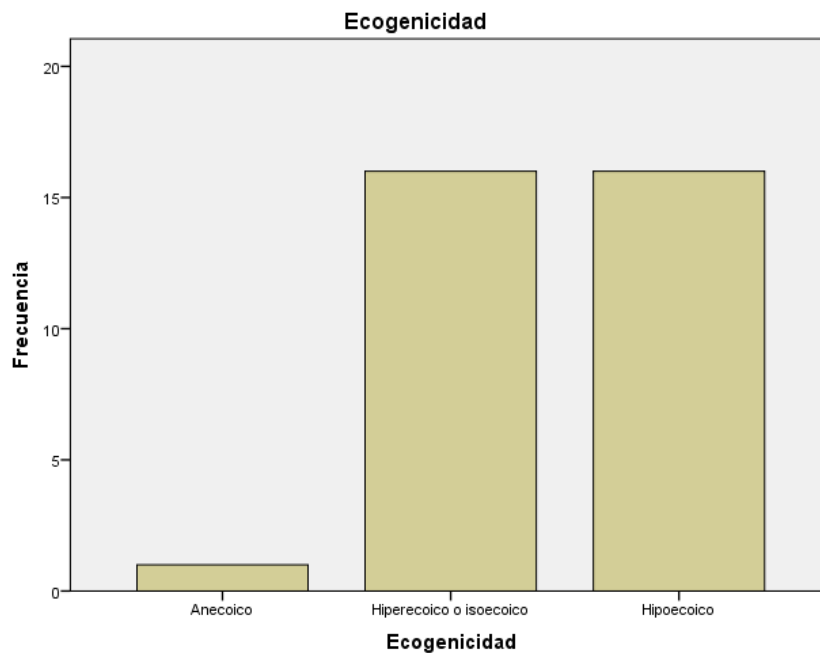
Clasificación ACR TI-RADS de los nódulos tiroideos en pacientes con TH

Figura 14. Composición de los nódulos



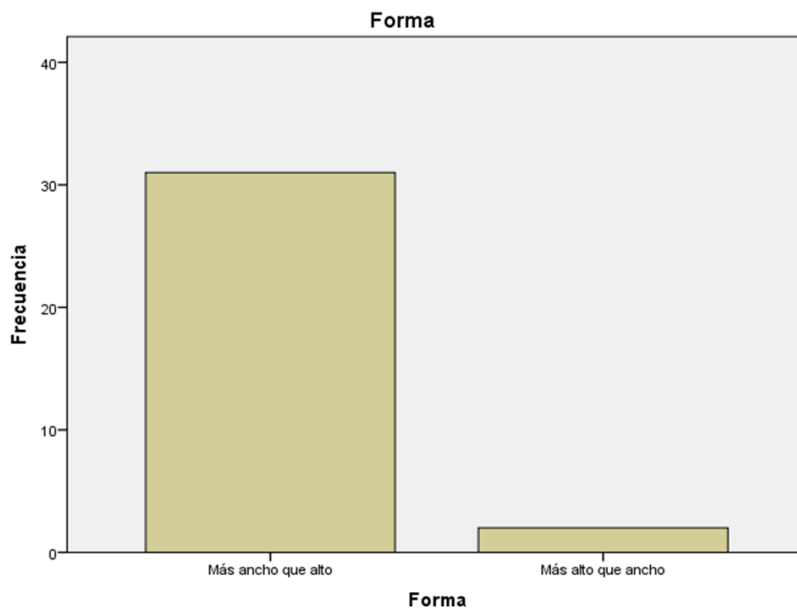
Seis nódulos eran quísticos o espongiformes (17.6%), 17 eran mixto quístico y sólido (50%) y 11 eran sólidos (32.4%).

Figura 15. Ecogenicidad de los nódulos tiroideos



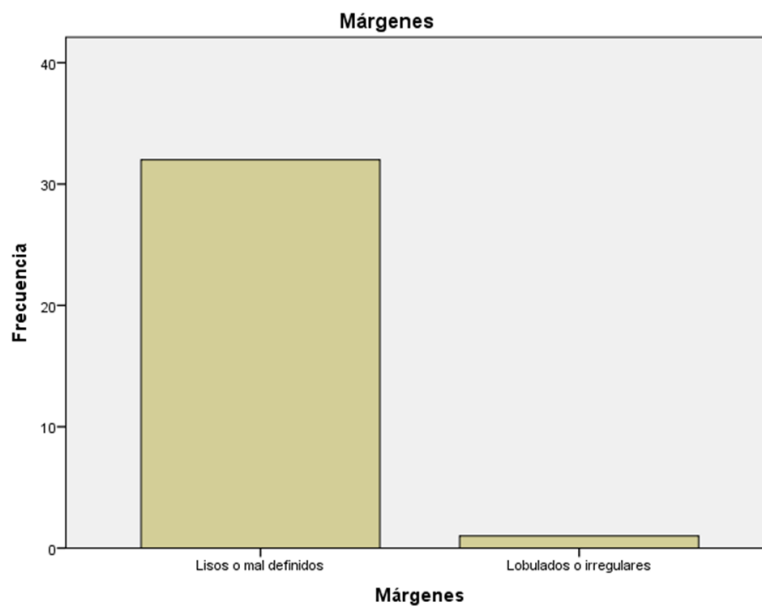
Dos nódulos eran anecoicos (5.8%), 16 eran hiperecoicos o isoecoicos (47.1%) y 16 eran hipoecoicos (47.1%).

Figura 16. Forma de los nódulos tiroideos



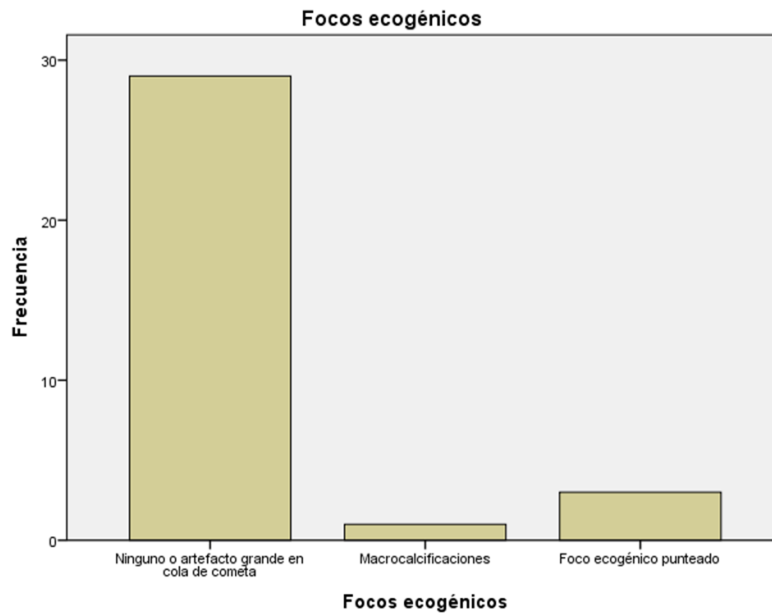
Dos nódulos eran más altos que ancho (5.9%), 32 nódulos eran más ancho que alto (94.1%).

Figura 17. Márgenes de los nódulos tiroideos



Un nódulo presentaba márgenes lobulados o irregulares (3%) y 33 tenían márgenes lisos o mal definidos (97%).

Figura 18. Focos ecogénicos de los nódulos tiroideos



Treinta nódulos no tenían focos ecogénicos (88.2%), 1 con macrocalcificaciones (2.9%) y 3 con foco ecogénico punteado (8.9%).

Tabla 5. Clasificación citológica Bethesda de los pacientes en los que se realizó BAAF

		Nódulo tiroideo		Total	P valor
		Ausente	Presente		
Bethesda	No diagnóstica o material insuficiente	7	4	11	0.252
	Benigna	15	13	28	
	Indeterminada	0	2	2	
Total		22	19	41	

De los 176 pacientes con diagnóstico de TH, a 22 pacientes sin evidencia de nódulo tiroideo se les realizó BAAF, siendo el 68.2% de categoría benigna y 31.8% no diagnóstica o material insuficiente. De los 35 pacientes con nódulos tiroideos a 19 (54.3%) se les realizó BAAF, siendo el 21% Bethesda I, 68.4% Bethesda II y 10.6% Bethesda III (atipia o lesión folicular de significado indeterminado). No existió asociación estadística entre la presencia de nódulo tiroideo y la categoría de Bethesda (Chi Cuadrada $p=0.252$).

Tabla 6. Diagnóstico histopatológico

	Frecuencia	Porcentaje
Tiroiditis linfocítica crónica	9	56.2%
Bocio coloide	1	6.25%
Adenoma folicular	2	18.75%
Bocio nodular	1	6.25%
Tiroiditis de Hashimoto con células linfoides atípicas en varios centro germinales	1	6.25%
Sin patología tiroidea en estudio histopatológico	2	12.50%

De los 176 pacientes con TH, en 8 (4.54%) se realizó hemitiroidectomía, 1 de los pacientes no tenía nódulo tiroideo, sin embargo fue por bocio persistente. De los 7 restantes, las hemitiroidectomía realizados fueron negativas a malignidad.

Se registró un caso de una paciente femenina de 10 años con Tiroiditis de Hashimoto, en la que se detectó a los 3 años 4 meses posterior al diagnóstico, 2 nódulos tiroideos TI-RADS 4 (0.87x0.91 y 1.48x0.93 cm, hipocogénico y presencia de focos ecogénicos punteados, con Bethesda II, sin embargo por características sugestivas de malignidad se decide hemitiroidectomía derecha, en el histopatológico con diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto con células linfoides atípicas en varios centros germinales, sugestivo de linfoma tiroideo por lo que se realiza hemitiroidectomía izquierda, siendo ésta última negativa a malignidad.

16. DISCUSIÓN

La TH es la causa más común de enfermedad tiroidea en niños y adolescentes y se caracteriza por infiltración difusa de linfocitos y células plasmáticas, reemplazo fibroso y eventual atrofia del parénquima. Esta interrupción de la estructura de la glándula tiroidea puede crear un riesgo de desarrollo de nódulos tiroideos y cáncer tiroideo.

En la población adulta, Dailey et al informaron por primera vez 35 casos de enfermedad tiroidea maligna entre 288 pacientes con TH y sugirieron una correlación positiva entre el carcinoma papilar de tiroides (PTC) y la TH. Kim et al también informaron una correlación muy fuerte. Estudios posteriores limitados en adultos informaron que la prevalencia de enfermedad tiroidea maligna es del 1 al 30% en pacientes con TH.

El objetivo de este estudio fue describir la tasa de frecuencia de nódulos tiroideos y cáncer diferenciado de tiroides de los pacientes con TH en el Instituto Nacional

de Pediatría. Hubo un predominio de la TH en el sexo femenino con una relación 1: 5.5, con edad promedio al diagnóstico de 10.4 años y predominio en los púberes, lo que concuerda con lo referido en la literatura.

El estado hipotiroideo fue el más frecuente al diagnóstico (50%), seguido del hipotiroidismo subclínico (24.4%), eutiroidismo (22.2%) e hipertiroidismo (3.4%), a diferencia de lo que reportado del eutiroidismo como el estado más frecuente al diagnóstico.

En una cohorte pediátrica con TH, Corrias et al informaron que las tasas de prevalencia de nódulos tiroideos y cáncer de tiroides fueron 31.5 y 3.0%, respectivamente. De los nódulos tiroideos, el 9,6% eran malignos.

Keskin et al también investigaron la incidencia de nódulos en niños con TH e informaron que la tasa de nódulos tiroideos fue del 13 % y la tasa de cáncer tiroideo maligno fue del 0,67 %, siendo el 5.12% de los nódulos tiroideos malignos (27,29). En nuestra población de estudio se observó una tasa de frecuencia de nódulos tiroideos en TH de 19.9%, sin embargo no se observó ningún caso de carcinoma papilar o folicular de tiroides.

Respecto al tiempo de aparición de nódulos tiroideos, el tiempo promedio de hallazgo del nódulo fue de 18.1 meses y en 34.2% los nódulos fueron detectados al momento del diagnóstico de la TH, Corrias et al reportaron que el 45.2% de los nódulos fueron detectados al diagnóstico.

La mayoría de los nódulos tiroideos, 12 de ellos (42.9%), se clasificaron con un ACR-TIRADS 3 (levemente sospechoso), con un riesgo de malignidad <5%, sin embargo dado que el criterio del tamaño de un nódulo tiroideo es problemático en los niños porque el volumen de la tiroides cambia con la edad, la indicación de BAAF se basa predominante en la presencia de características sospechosas en el USG (marcada hipoecogenicidad, márgenes irregulares o microlobulados, aumento del flujo sanguíneo intranodular, presencia de microcalcificaciones, forma más alta que ancha) y debe utilizarse para todos los nódulos ≥ 1 cm y también para los nódulos ≤ 1 cm sospechosos de malignidad (29,30). En nuestra población la característica ecográfica más sospechosa fue la hipoecogenicidad (47.1%).

Algunos informes han demostrado que el aumento de los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO-Ab) o los niveles altos de hormona estimulante de la tiroides (TSH) se asocian con una mayor incidencia de cáncer de tiroides en pacientes con TH (3,21). El nivel medio de TSH fue de 11.5 μ UI/ml en los 35 pacientes con nódulo tiroideo y de 16.6 μ UI/ml en los 141 pacientes sin nódulo tiroideo en el momento del diagnóstico de TH. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles medios de TSH de los pacientes que tenían y no tenían un nódulo tiroideo en el momento del diagnóstico ($p=0.132$). Sin embargo, la función tiroidea con hipertiroidismo se asoció a la ausencia de nódulo tiroideo (Chi cuadrada $p=0.029$). El 100% de los pacientes con nódulo tiroideo y un 98.6% de los pacientes sin nódulo recibieron tratamiento con levotiroxina, sin ser ésto estadísticamente significativo para la presencia de

los nódulos tiroideos.

Los niveles de AcTPO fueron más elevados en los pacientes con nódulo tiroideo, con un nivel medio de 1000 UI/ml y en los que no tenían nódulo de 977 UI/ml, sin ser estadísticamente significativo ($p = 0.679$).

La evaluación de la función tiroidea al momento del diagnóstico en los casos en los que se detectó un nódulo tiroideo mostró que 20 eran eutiroideos, 10 con hipotiroidismo subclínico, 4 hipotiroideos y 1 hipertiroideo, similar a lo reportado por Keskin y Won J (21,29).

17. CONCLUSIONES

- La frecuencia de nódulos tiroideos en población pediátrica fue de 19.9%, sin embargo, no se observó ningún caso de carcinoma papilar o folicular de tiroides.
- No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de TSH y anticuerpos antitiroideos al diagnóstico de la TH con la presencia de nódulos tiroideos.

18. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Marzo 2023	Abril 2023	Mayo 2023	Junio 2023	Julio 2023
Elaboración del protocolo de investigación	X				
Aprobación por el comité de investigación		X			
Revisión de expedientes y recolección de datos		X	X		
Análisis de resultados Reporte de resultados				X	
Elaboración de documento final					X
Última revisión por el tutor					X
Entrega de tesis					X

19. BIBLIOGRAFÍA

1. Radetti G. Clinical aspects of Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Dev.* 2014;26:158–70.
2. Connelly KJ, Park JJ, LaFranchi SH. History of the Thyroid. *Horm Res Paediatr.* 2022;95(6):546-556.
3. Sur ML, Gaga R, Lazăr C, Lazea C, Aldea C, Sur D. Papillary thyroid carcinoma in children with Hashimoto's thyroiditis - a review of the literature between 2000 and 2020. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020 Nov 12;33(12):1511-1517.
4. Lee HS, Hwang JS. The natural course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014 Sep;27(9-10):807-12.
5. Crisafulli G, Gallizzi R, Aversa T, Salzano G, Valenzise M, Wasniewska M, De Luca F, Zirilli G. Thyroid function test evolution in children with Hashimoto's thyroiditis is closely conditioned by the biochemical picture at diagnosis. *Ital J Pediatr.* 2018 Feb 7;44(1):22.
6. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol.* 2014 Jun; 170(6):R241-52.
7. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguanno V, Lambiase A, Artico M, de Vincentiis M, Greco A. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev.* 2020 Oct;19(10):102649.
8. Mikulska AA, Karaźniewicz-Łada M, Filipowicz D, Ruchała M, Główska FK. Metabolic Characteristics of Hashimoto's Thyroiditis Patients and the Role of microelements and Diet in the Disease Management-An Overview. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 13;23(12):6580.
9. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):391-7.
10. Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2021 May;44(5):883-890.
11. Rydzewska M, Jaromin M, Pasierowska IE, Stożek K, Bossowski A. Role of the T and B lymphocytes in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Thyroid Res.* 2018 Feb 13;11:2.
12. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res.* 2015;2015:979167.
13. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, Churilov LP, Ferrari SM, Antonelli A. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Dec;33(6):101367.
14. Vlachopapadopoulou E, Thomas D, Karachaliou F, Chatzimarkou F, Memalai L, Vakaki M, Kaldrymides P, Michalacos S. Evolution of sonographic appearance of the thyroid gland in children with Hashimoto's thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009 Apr;22(4):339-44.
15. Monaco F. THYROID DISEASES. *Thyroid Diseases.* CRC Press; 2012. 1–509 p.
16. Dörr HG, Bettendorf M, Binder G, Karges B, Kneppo C, Schmidt H, Voss E, Wabitsch M, Dötsch J. Levothyroxine Treatment of Euthyroid Children with Autoimmune Hashimoto Thyroiditis: Results of a Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(4):266-74.
17. Crisafulli G, Aversa T, Zirilli G, Pajno GB, Corica D, De Luca F, Wasniewska M.

- Subclinical Hypothyroidism in Children: When a Replacement Hormonal Treatment Might Be Advisable. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Feb 25;10:109.
18. Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, Mussa A, Capalbo D, Messina MF, Aversa T, Bombaci S, De Luca F, Valenzise M. Thyroid function patterns at Hashimoto's thyroiditis presentation in childhood and adolescence are mainly conditioned by patients' age. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(4):232-6.
 19. Penta L, Cofini M, Lanciotti L, Leonardi A, Principi N, Esposito S. Hashimoto's Disease and Thyroid Cancer in Children: Are They Associated? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Oct 9;9:565. doi: 10.3389/fendo.2018.00565.
 20. Siegel DA, King J, Tai E, Buchanan N, Ajani UA, Li J. Cancer incidence rates and trends among children and adolescents in the United States, 2001-2009. *Pediatrics*. 2014 Oct;134(4):e945-55.
 21. Won JH, Lee JY, Hong HS, Jeong SH. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by Hashimoto's thyroiditis. *Br J Radiol*. 2018 Jul;91(1087):20180014.
 22. Noureldine SI, Tufano RP. Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2015 Jan;27(1):21-5.
 23. Feldt-Rasmussen U. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor for thyroid cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020 Oct;27(5):364-371.
 24. Hu X, Wang X, Liang Y, Chen X, Zhou S, Fei W, Yang Y, Que H. Cancer Risk in Hashimoto's Thyroiditis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jul 12;13:937871.
 25. Tritou I, Vakaki M, Sfakiotaki R, Kalaitzaki K, Raissaki M. Pediatric thyroid ultrasound: a radiologist's checklist. *Pediatr Radiol*. 2020 Apr;50(4):563-574.
 26. Liu Y, Lv H, Zhang S, Shi B, Sun Y. The Impact of Coexistent Hashimoto's Thyroiditis on Central Compartment Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 16;12:772071.
 27. Corrias A, Cassio A, Weber G, Mussa A, Wasniewska M, Rapa A, Gastaldi R, Einaudi S, Baronio F, Vigone MC, Messina MF, Bal M, Bona G, de Sanctis C; Study Group for Thyroid Diseases of Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (SIEDP/ISPED). Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008 Jun;162(6):526-31.
 28. Lai X, Xia Y, Zhang B, Li J, Jiang Y. A meta-analysis of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma risk. *Oncotarget*. 2017 Jun 27;8(37):62414-62424.
 29. Keskin M, Savas-Erdeve S, Aycan Z. Co-Existence of Thyroid Nodule and Thyroid Cancer in Children and Adolescents with Hashimoto Thyroiditis: A Single-Center Study. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(3):181-7.
 30. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, Dinauer CA, Hamilton J, Hay ID, Luster M, Parisi MT, Rachmiel M, Thompson GB, Yamashita S; American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015 Jul;25(7):716-59.