



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**ASOCIACIÓN DE TIROIDITIS AUTOINMUNE COMO
FACTOR PRONÓSTICO EN CARCINOMA PAPILAR DE
TIROIDES**

QUE PRESENTA:

DRA. ANDREA TORRES VALLEJO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN:

**ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA
TUTOR DE TESIS**

DR. RAÚL CALZADA LEÓN

CD. MÉXICO, 2023





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.

**ASOCIACIÓN DE TIROIDITIS AUTOINMUNE COMO FACTOR PRONÓSTICO
EN CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES**

**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

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

**DR. RAÚL CALZADA LEÓN
TUTOR DE TESIS**

**DR. RAÚL CALZADA LEÓN
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA**

**DRA. NELLY FRANCISCA ALTAMIRANO BUSTAMANTE
MÉDICO ADSCRITO SERVICIO ENDOCRINOLOGÍA**

**DRA. MARÍA DE LA LUZ RUIZ REYES
MÉDICO ASCRITO SERVICIO ENDOCRINOLOGÍA**

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar a Dios, porque todo ha sido parte de su obra en mí.

A mis padres, esto es para ustedes y gracias a ustedes, quiénes han sabido apoyarme y guiarme hasta el último rincón del país.

A mis maestros, Raúl, Lucero, Nelly, Lis, por dejarme ser parte y permitirme aprender de cada uno, porque ha sido un honor para mí compartir el camino con mentes tan brillantes.

A mis tías Licha, Quita y hermanos, porque siempre han sido cómplices de este sueño.

A Brian, quien ha sido mi apoyo y compañero durante este camino.

A Santi, porque has sido mi mayor motivación desde que te conocí.

A mis ángeles pacientes, por siempre ser mi inspiración y motivo de cumplir mis sueños.

A mis compañeros Saira, Eduardo, Mónica y Cecilia, porque hemos formado una familia en este tiempo, por su amistad, su entusiasmo común por aprender.

A mi querido Instituto, siempre estaré agradecida por dejarme ser parte de la familia INP y dejarme cumplir mi sueño.

DEDICATORIA

A mi familia, quienes siempre me abrazan el corazón aún en la distancia.

INDICE

| | Nº Página |
|---------------------------------|------------------|
| Marco teórico..... | 1 |
| Planteamiento del problema..... | 5 |
| Justificación..... | 6 |
| Hipótesis..... | 7 |
| Objetivos..... | 7 |
| Material y métodos..... | 7 |
| Criterios de selección..... | 8 |
| Diseño y metodología..... | 8 |
| Análisis estadístico..... | 8 |
| Definición de variables..... | 9 |
| Tabla de variables..... | 10 |
| Aspectos éticos..... | 12 |
| Resultados..... | 13 |
| Discusión..... | 19 |
| Conclusión..... | 19 |
| Bibliografía..... | 20 |

TÍTULO

Asociación de tiroiditis autoinmune como factor pronóstico en carcinoma papilar de tiroides

MARCO TEÓRICO

En los últimos 30 años se ha observado un incremento en las tasas de incidencia de cáncer de tiroides en edad pediátrica, sin embargo, se considera una neoplasia poco frecuente en niños a comparación de los adultos (1). Únicamente el 2% de los 60,000 casos diagnosticados anualmente en Estados Unidos son menores de 19 años (2).

Aunque puede presentarse a cualquier edad, es más frecuente en la adolescencia representando el segundo cáncer más diagnosticado en niñas adolescentes (3).

Desde el punto de vista histológico, el cáncer diferenciado de tiroides comprende el 90 al 95% de todos los cánceres de tiroides infantiles, siendo el carcinoma papilar de tiroides el más frecuente (4).

La tiroiditis linfocítica crónica en cambio, es una enfermedad autoinmune común en niños, tiene una prevalencia estimada en 1 al 2%, siendo más frecuente en edades de 6 a 16 años, sexo femenino, raza blanca y países con déficit de yodo, así como en pacientes con enfermedades genéticas como: diabetes mellitus tipo 1, enfermedad celíaca, enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo autoinmune y síndromes genéticos como: síndrome de Down, síndrome de Noonan y síndrome de Turner (5).

En pacientes con cáncer papilar de tiroides la prevalencia de tiroiditis autoinmune coexistente se ha observado en 6.3 hasta 40% de los casos; dicha asociación se considera más común en mujeres (6).

La posible asociación causal entre tiroiditis autoinmune y cáncer papilar de tiroides se ha estudiado desde 1955, donde Dailey et al. relacionaron la inflamación crónica con cambios neoplásicos (7).

Una explicación de esta asociación se basa en que tanto el carcinoma papilar de tiroides como la tiroiditis autoinmune tienen los mismos factores de riesgo predisponentes como lo son: el sexo femenino, el exceso de yodo en la dieta y la exposición a radiación (8).

En 1893, Rudolf Virchow fue el primero en proponer la asociación de inflamación crónica con el desarrollo de cáncer, (9) dichas hipótesis se confirmaron en varias enfermedades; como la relación entre las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino y el adenocarcinoma de colon, la infección crónica por virus hepatitis B y virus hepatitis C con el cáncer de hígado, gastritis crónica asociada a infección por H. pylori y el cáncer gástrico (10).

Se ha vinculado la inflamación crónica con el desarrollo de cáncer, así que se ha propuesto que la presencia de tiroiditis autoinmune predispone a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de tiroides.

La explicación de esto es lo siguiente:

La respuesta inflamatoria crea un entorno favorable para la transformación maligna, así el daño causado por las citocinas y los factores de crecimiento a las células del estroma conduce a cambios en la reactividad del estroma que, a su vez, puede conducir a la transformación maligna de las células epiteliales (11).

Las citoquinas, quimiocinas y factores de crecimiento favorecen la proliferación sostenida, supervivencia y capacidad de invasión de las células tumorales, la estimulación de la angiogénesis y reducción de respuestas inmunitarias antitumorales (12).

Además, se induce la producción de enzimas modificadoras de la matriz extracelular, como las metaloproteinasas, las cuales promueven la transición epitelio-mesénquima y facilita otros programas de carcinogénesis, como la inestabilidad del genoma, la evasión inmune y modificaciones del metabolismo energético (13).

Además, la infiltración de células inmunitarias en la glándula tiroides puede promover la reparación anormal del ADN, induciendo el desarrollo de cáncer de tiroides (12).

La hormona estimulante de tiroides (TSH) se considera un estimulador endógeno de la producción de hormonas tiroideas y además es un factor de crecimiento para las células tiroideas, por lo que los pacientes con tiroiditis autoinmune y niveles altos de TSH, estimularán hiperplasia epitelial folicular, promoviendo el desarrollo de cáncer de tiroides (14).

Los hallazgos ecográficos en casos de cáncer papilar de tiroides pediátrico con tiroiditis autoinmune asociada, son evidentes los nódulos hipoecoicos irregulares con microcalcificaciones en la glándula tiroides (15).

El sistema de clasificación TNM por la American Joint Committee on Cancer (AJCC), se considera limitado en el pronóstico de los niños con cáncer papilar de tiroides, sin embargo, es un sistema óptimo para describir la extensión de la enfermedad y establecer un enfoque de evaluación y tratamiento (16).

El hecho de conocer el estado de los ganglios linfáticos, se considera de gran utilidad para estratificar el riesgo del paciente pediátrico con cáncer papilar de tiroides (17).

TABLE 5. AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER TNM CLASSIFICATION SYSTEM FOR DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA^a

| | | |
|-------------------------------|-----|--|
| Primary tumor (T) | | |
| TX | | Size not assessed, limited to the thyroid |
| T1 | T1a | ≤ 1 cm, limited to the thyroid |
| | T1b | > 1 cm but ≤ 2 cm, limited to the thyroid |
| T2 | | > 2 cm but ≤ 4 cm, limited to the thyroid |
| T3 | | > 4 cm, limited to the thyroid, or any tumor with minimal extrathyroid extension |
| T4 | T4a | Tumor extends beyond the thyroid capsule to invade subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve |
| | T4b | Tumor invades prevertebral fascia or encases carotid artery or mediastinal vessels |
| Lymph nodes (N) | | |
| NX | | Regional lymph nodes not assessed |
| N0 | | No regional lymph node metastasis |
| N1 | N1a | Metastasis to level VI (pretracheal, paratracheal, and prelaryngeal/ Delphian lymph nodes) |
| | N1b | Metastasis to unilateral, bilateral, or contralateral cervical levels I, II, III, IV, or V) or retropharyngeal or superior mediastinal lymph nodes (level VII) |
| Distant metastasis (M) | | |
| MX | | Distant metastasis not assessed |
| M0 | | No distant metastasis |
| M1 | | Distant metastasis |

En 2015 la American Thyroid Association (ATA), publicó las guías de manejo para nódulo tiroideo y carcinoma diferenciado de tiroides en pediatría, en donde se categoriza a los pacientes en tres grupos de riesgo tomando en cuenta la estadificación de los ganglios linfáticos regionales y las metástasis a distancia; riesgo bajo: enfermedad limitada a tiroides N0 o NX o con metástasis microscópicas en un número pequeño de ganglios linfáticos centrales del cuello; riesgo intermedio: enfermedad extensa N1a o mínima N1b; riesgo alto: enfermedad regionalmente extensa (N1b extensa) o enfermedad localmente invasiva T4 con o sin metástasis a distancia. Dicha clasificación no define el riesgo de mortalidad, sino que identifica a los pacientes con riesgo de enfermedad cervical persistente y ayuda a determinar qué pacientes deben someterse a una estadificación postoperatoria para detectar la presencia de metástasis a distancia (18).

A diferencia de los adultos, los niños con cáncer de tiroides al diagnóstico tienen enfermedad más extensa con ganglios linfáticos cervicales positivos, evidencia de metástasis local ó a distancia y mayor riesgo de recurrencia, sin embargo, el cáncer papilar de tiroides en niños tiene un pronóstico excelente a largo plazo con tasa de supervivencia del 90-99% a los 30 años del diagnóstico (19).

El cáncer papilar de tiroides tiene una alta tendencia a diseminarse a los ganglios linfáticos regionales, en donde la región central es la principal región de afectación de los ganglios linfáticos, hasta en el 20%-90% de los pacientes (20).

La metástasis en los ganglios linfáticos es el principal factor de riesgo para la recurrencia, por lo que los pacientes con cáncer papilar de tiroides y tiroiditis autoinmune tienen una menor prevalencia de metástasis en los ganglios linfáticos, menor metástasis a distancia y menor recurrencia (21).

La asociación de tiroiditis autoinmune a cáncer papilar de tiroides se presenta con características clínicas e histológicas más favorables, sin extensión extratiroidea, sin metástasis a ganglios linfáticos y con larga supervivencia libre de recurrencia que aquellos sin tiroiditis autoinmune (22).

Los objetivos iniciales del tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides son:
Mejorar la supervivencia general y específica de la enfermedad.
Reducir el riesgo de enfermedad persistente y/o recurrente.
Minimizar la morbilidad relacionada con el tratamiento y la terapia innecesaria (23).

Una cirugía adecuada se considera la variable de tratamiento más importante para el pronóstico, mientras que el tratamiento con radio yodo (RAI) y lograr la supresión de TSH son funciones complementarias al tratamiento (24).

Actualmente las guías ATA apoyan el tratamiento selectivo de I¹³¹I, principalmente en aquellos pacientes que cuentan con enfermedad ganglionar loco regional no susceptible a cirugía y en aquellos con metástasis a distancia yodo ávidas (25) ya que no se recomienda administrar de manera universal, esto secundario a los efectos tóxicos conocidos a corto plazo y largo plazo y el incremento en riesgo de segundas neoplasias (26).

Kimura et al. reportaron que la interleucina-1 secretada por los linfocitos infiltrantes inhiben el crecimiento de las células del carcinoma de tiroides humano. Por lo tanto, la destrucción de las células tumorales a través de mecanismos inmunitarios humorales y citotóxicos mediados por células T podría estar relacionada con el efecto favorable de la tiroiditis autoinmune en el cáncer papilar de tiroides (27).

Sin embargo, el impacto de la tiroiditis autoinmune pediátrica en el pronóstico del cáncer a corto y largo plazo no está claramente definido.

La detección y medición de la tiroglobulina sérica (Tg) se considera un método para el seguimiento del carcinoma papilar de tiroides, incluso después de tiroidectomías totales o del tratamiento con yodo radiactivo, (28) junto con el ultrasonido de cuello forman un componente crítico en la estadificación postoperatoria inicial, en la vigilancia a largo plazo y en reestadificación posterior al tratamiento quirúrgico (29).

Se reconoce que la presencia de anticuerpos Tg (TgAb) interfieren con las mediciones de Tg de manera cualitativa, cuantitativa y dependiente del método, hace que el nivel de Tg no sea interpretable, pudiendo dar resultados falsos negativos mediante ensayo inmunométrico o sobreestimación de Tg mediante radioinmunoanálisis (30).

Las concentraciones de TgAb representan cambios en la masa de tejido tiroideo por ello el nivel de TgAb puede servir como un marcador tumoral sustituto en el cáncer papilar de tiroides, (31) recordando que los TgAb pueden permanecer persistentemente elevados durante el primer año tras el diagnóstico (32).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer papilar de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente en la edad pediátrica, siendo mayormente diagnosticada en adolescentes femeninas, a comparación de la población adulta, tiene un comportamiento maligno con mayor extensión de la enfermedad, metástasis a ganglios y a distancia, a pesar de ello se asocia a un buen pronóstico con alta tasa de supervivencia, sin embargo, se conoce poco del comportamiento cuando se asocia a tiroiditis autoinmune.

Actualmente se han realizado pocos estudios tanto en adultos y niños donde evalúen el impacto de la tiroiditis autoinmune en asociación con el cáncer papilar de tiroides, en base a las características de invasión, metástasis y pronóstico a largo plazo.

Expuesto esto, intentamos dar respuesta a la siguiente interrogante:

¿Cómo es el factor pronóstico cuando el carcinoma papilar de tiroides se asocia a tiroiditis autoinmune?

JUSTIFICACIÓN

El cáncer papilar de tiroides es la variante histológica más frecuente de los cánceres diferenciados de tiroides, representa el segundo tumor más común diagnosticado en niñas adolescentes en Estados Unidos de América, así como la tiroiditis autoinmune se considera una enfermedad frecuente en la edad pediátrica.

Se observa que los pacientes pediátricos con cáncer papilar de tiroides, presentan al diagnóstico una enfermedad más extensa, con invasión a ganglios linfáticos cervicales y evidencia de metástasis local o a distancia, no obstante, presentan un pronóstico excelente a largo plazo, con tasas de supervivencia del 90-99% a los 30 años del diagnóstico.

Se han realizado pocos estudios en población pediátrica en donde se muestre el comportamiento del cáncer papilar de tiroides cuando se encuentra en asociación a tiroiditis autoinmune.

Se han identificado factores que influyen en el pronóstico de los pacientes con cáncer papilar de tiroides como la edad del paciente al diagnóstico, el estadio del cáncer, el tamaño del tumor, la extensión extratiroidea, la presencia de ganglios cervicales, las metástasis a distancia, el retraso en el diagnóstico, la extensión de la tiroidectomía y la ablación postoperatoria con radio yodo, no obstante no se ha determinado si la presencia de tiroiditis autoinmune influye en el buen pronóstico de dichos pacientes.

Ya que tanto el cáncer papilar de tiroides y la tiroiditis autoinmune son enfermedades que han incrementado su incidencia en la población pediátrica, es necesario conocer si la asociación entre ambas altera el comportamiento del tumor en cuanto a pronóstico y supervivencia.

HIPÓTESIS

La asociación tiroiditis autoinmune y cáncer papilar de tiroides en pacientes pediátricos se considera de buen pronóstico, ya que se correlaciona con características clínicas e histopatológicas favorables.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la asociación de tiroiditis autoinmune como factor pronóstico en la respuesta al tratamiento en pacientes pediátricos con cáncer papilar de tiroides en el Instituto Nacional de Pediatría.

Objetivos específicos

Identificar la frecuencia de asociación entre tiroiditis autoinmune y cáncer papilar de tiroides.

Describir las características demográficas de los pacientes con cáncer papilar de tiroides.

Analizar las alteraciones bioquímicas entre el grupo de pacientes con y sin tiroiditis autoinmune.

Reportar la presencia de anticuerpos anti tiroglobulina y anti peroxidasa positivos entre el grupo con y sin tiroiditis autoinmune.

Describir la clasificación TNM entre el grupo con y sin tiroiditis autoinmune.

Evaluar la respuesta bioquímica al tratamiento descrita por la Asociación Americana de Tiroides entre el grupo con y sin tiroiditis autoinmune.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Observacional, comparativo, longitudinal y retrospectivo.

Universo de estudio

Población objetivo: pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado por histopatología de cáncer papilar de tiroides.

Población elegible: seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo 2003-2022.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Pacientes hombres y mujeres entre 0 a 18 años de edad.
Pacientes que cuenten con reporte histopatológico de cáncer papilar de tiroides.

Criterios de exclusión

Pacientes que abandonaron su seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría y no cuenten con las variables de interés.

Criterios de eliminación

Pacientes que desarrollaron una segunda neoplasia.

Diseño y metodología

Se revisaron expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico por histopatología de cáncer papilar de tiroides y subsecuentemente se clasificó a los pacientes en 2 grupos, según el reporte histopatológico:

Pacientes con reporte histopatológico de cáncer papilar de tiroides y tiroiditis linfocítica crónica.

Pacientes con reporte histopatológico de cáncer papilar de tiroides sin tiroiditis linfocítica crónica.

Se recabaron datos demográficos, antecedentes familiares, exposición a radiación, estudios de laboratorio y de gabinete.

Se analizó el reporte histopatológico de las laminillas de los pacientes tomando datos como tamaño del tumor, extensión extratiroidea, invasión a ganglios cervicales, invasión cápsula e invasión vascular.

Análisis estadístico

Se realizó el análisis de los datos mediante el programa SPSS vs 22 utilizando estadística descriptiva con medidas de resumen y tendencia central para las variables cuantitativas de acuerdo a su distribución. Utilizamos frecuencias y porcentajes para la descripción de variables cualitativas.

Se utilizó estadística inferencial para contrastar los grupos de pacientes con y sin antecedente de tiroiditis, así como otras variables de interés de manera inicial mediante chi cuadrada o prueba de t según sea el tipo de variable, posteriormente utilizaremos un análisis de riesgo relativo (RR). Las variables que presenten asociaciones y riesgos significativos serán utilizadas en un modelo predictivo de tipo regresión múltiple.

Definición de variables y unidades de medida

Sexo

Edad

Tiempo de evolución al diagnóstico

Antecedentes heredofamiliares de cáncer

Antecedente de radiación

Perfil tiroideo al diagnóstico

Valor TSH al diagnóstico

Anticuerpos anti tiroglobulina al diagnóstico

Anticuerpos anti peroxidasa al diagnóstico

Asociación de tiroiditis linfocítica crónica

Tamaño tumoral

Extensión extratiroidea

Metástasis a ganglios

Metástasis a distancia

Respuesta bioquímica al tratamiento

| VARIABLE | DEFINICIÓN OPERACIONAL | TIPO | MEDICIÓN, CRITERIO OPERACIONALIZACIÓN | DIAGNÓSTICO | U |
|--|--|----------------------|--|-------------|---|
| Sexo | Características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y la mujer. | Cualitativa nominal | Masculino Femenino | | |
| Edad | Tiempo de vida al diagnóstico | Cuantitativa | Número de años cronológicos | | |
| Tiempo de evolución | Número de meses transcurridos desde el inicio de los síntomas a la fecha del diagnóstico | Cuantitativa | Número de 0 a 48 en meses | | |
| Antecedentes heredofamiliares de cáncer | Carga genética familiar positiva para enfermedad cancerígena | Cualitativa nominal | Sí No | | |
| Antecedente de radiación | | Cualitativa nominal | Sí No | | |
| Perfil tiroideo al diagnóstico | Grupo de pruebas séricas para evaluar la función de la glándula tiroides | Cualitativa nominal | Eutiroides Hipotiroides Hipertiroides Hipertirotrópinemia aislada Síndrome de eutiroides enfermo | | |
| Valor de TSH al diagnóstico | Hormona estimulante de tiroides, encargada de estimular la producción endógena de hormonas tiroideas | Cuantitativa ordinal | 1-75mUI/L | | |
| Anticuerpos tiroglobulina al diagnóstico | Marcador sérico que se utiliza para determinar anticuerpos contra la proteína tiroglobulina | Cualitativa nominal | Negativos Positivos | | |
| Anticuerpos peroxidasa al diagnóstico | Marcador sérico que se utiliza para detectar anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea | Cualitativa nominal | Negativos Positivos | | |
| Tiroiditis linfocítica crónica | Presencia histopatológica de infiltrado linfocítico, con formación de | Cualitativa nominal | Positivo Negativo | | |

| | | | |
|-------------------------------------|---|---------------------|---|
| | centros germinales asociado a la presencia de células de Hurthle | | |
| Cáncer papilar de tiroides | Tumor maligno bien diferenciado de células foliculares tiroideas más rasgos nucleares microscópicos | Cualitativa | Reporte histopatológico confirmatorio |
| Tamaño tumoral | Medición del tumor en cm | Cualitativa nominal | Tx T0 T1a T1b T2 T3a T3b T4a T4b |
| Extensión extratiroidea | Evidencia de extensión tumoral a los tejidos adyacentes | Cualitativa nominal | Sí (extensa) No (mínima) |
| Metástasis a ganglios | Diseminación que compromete los ganglios linfáticos | Cualitativa nominal | Nx N0 N0a N0b N1a N1b |
| Metástasis a distancia | Diseminación hematógena del tumor | Cualitativa nominal | Pulmonar No |
| Respuesta bioquímica al tratamiento | Clasificación de la respuesta a la terapia inicial, según evidencia clínica, bioquímica y estructural y su implicación en el pronóstico de recurrencia. | Cualitativa nominal | Excelente respuesta Respuesta bioquímica incompleta Respuesta indeterminada Respuesta estructural incompleta |

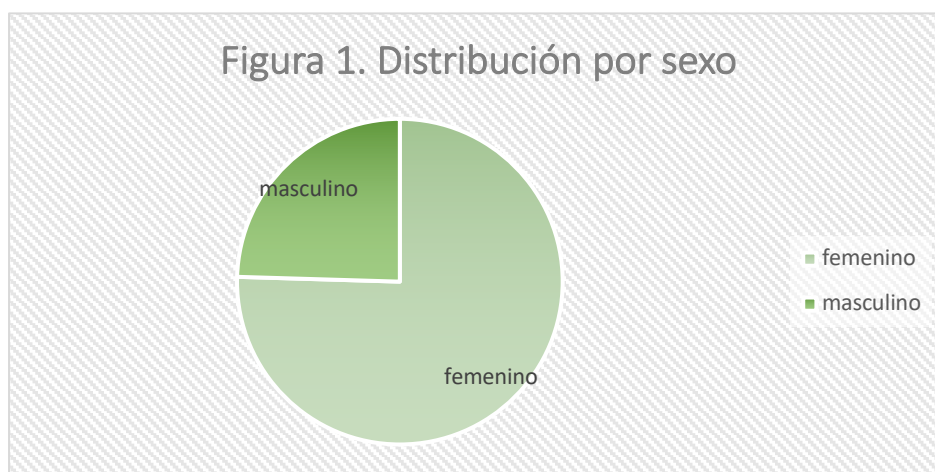
Aspectos éticos

Este proyecto de investigación se realizó bajo las normas que rige la investigación clínica en seres humanos en base a la ley general de salud y la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en 2013. Con base en esto se considera de riesgo mínimo, por lo tanto, no necesitamos de un consentimiento informado. De igual forma, se garantizó la confidencialidad de datos utilizando solamente datos clínicos de interés, evitando utilizar datos personales y sensibles.

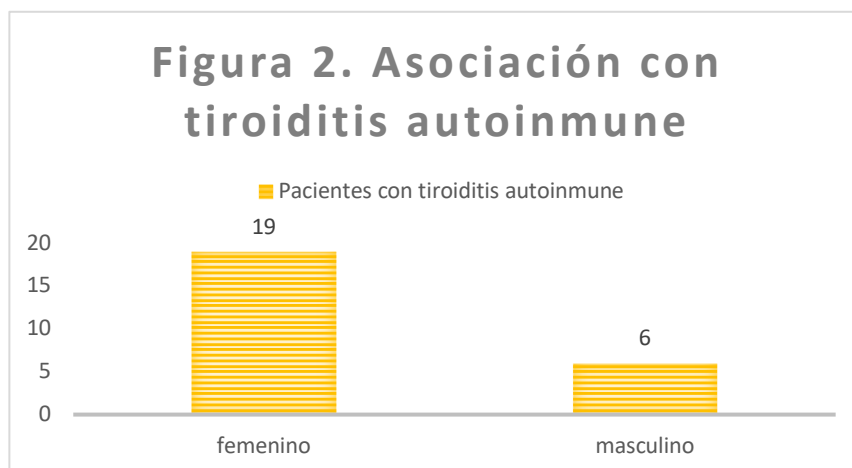
RESULTADOS

Se evaluaron un total de 53 niños con diagnóstico por histopatología de cáncer papilar de tiroides en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo marzo 2003 a marzo 2022. Se incluyó el total de los pacientes (n=53) quienes cumplieron con los criterios de inclusión de nuestro estudio.

Dentro de la muestra se analizaron 40 mujeres (75.5%), con edad media de diagnóstico de 13.7 ± 2.8 años de edad y 13 hombres (24.5%), con edad media al diagnóstico de 11.1 ± 3.5 años de edad.



Del total, el 47.2% (n=25) se encontraron con diagnóstico histopatológico para tiroiditis autoinmune, observando predominio en sexo femenino 76% (n=19) edad media al diagnóstico 14.3 ± 2.3 , a comparación del sexo masculino con el 24% (n=6) edad media al diagnóstico 11.4 ± 2.9 .



La edad media del diagnóstico fue mayor en pacientes con tiroiditis autoinmune (13.6 +- 2.6 vs 12.5 +- 3.5; p =0.24), mientras que el tiempo de evolución (desde el inicio de los síntomas al diagnóstico) fue menor en aquellos con tiroiditis autoinmune (5.8±5.9 vs 7.2±12.0; p = 0.62)

En cuanto a los antecedentes de cáncer heredofamiliar, el 41.5% de los pacientes contaron antecedente positivo, sin embargo, no se encontró asociación estadísticamente significativa.

| Tipo de cáncer | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------------|-------------------|-------------------|
| Cáncer tiroideo | 2 | 3.8 |
| Leucemia | 3 | 5.7 |
| Cáncer uterino | 1 | 1.9 |
| Cáncer de piel | 1 | 1.9 |
| Cáncer de próstata | 1 | 1.9 |
| Cáncer de colon | 2 | 3.8 |
| Cáncer gástrico | 5 | 9.4 |
| Cáncer de mama | 4 | 7.5 |
| Cáncer de vejiga | 1 | 1.9 |
| Linfoma Hodgkin | 1 | 1.9 |
| Cáncer laríngeo | 1 | 1.9 |
| Total | 22 | 41.5 |

Tabla 1. Antecedentes heredofamiliares de neoplasia en el total de pacientes con cáncer papilar de tiroides.

El 56.6% de los pacientes presentaron un perfil tiroideo normal al diagnóstico.

| | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|
| <i>Eutiroideo</i> | 30 | 56.6 |
| <i>Hipotiroideo</i> | 4 | 7.5 |
| <i>Hipertiroideo</i> | 7 | 13.2 |
| <i>Hipertirotropinemia aislada</i> | 9 | 17 |
| <i>Síndrome eutiroideo enfermo</i> | 3 | 5.7 |

Tabla 2. Características bioquímicas del perfil tiroideo al diagnóstico de cáncer papilar de tiroides.

Del total de la muestra (n=53), el 37.7% (n=20) presentaron anticuerpos tiroglobulina positivos y el 34% (n=18) con anticuerpos peroxidasa positivos.

| | Total | Con tiroiditis | Sin tiroiditis |
|------------------|--------------|-----------------------|-----------------------|
| AcTG (+) | 20 | 16 | 4 |
| AcTG (-) | 33 | 9 | 24 |
| AcTPO (+) | 18 | 17 | 1 |
| AcTPO (-) | 35 | 8 | 27 |

Tabla 3. Perfil de anticuerpos tiroideos al diagnóstico de cáncer papilar de tiroides.

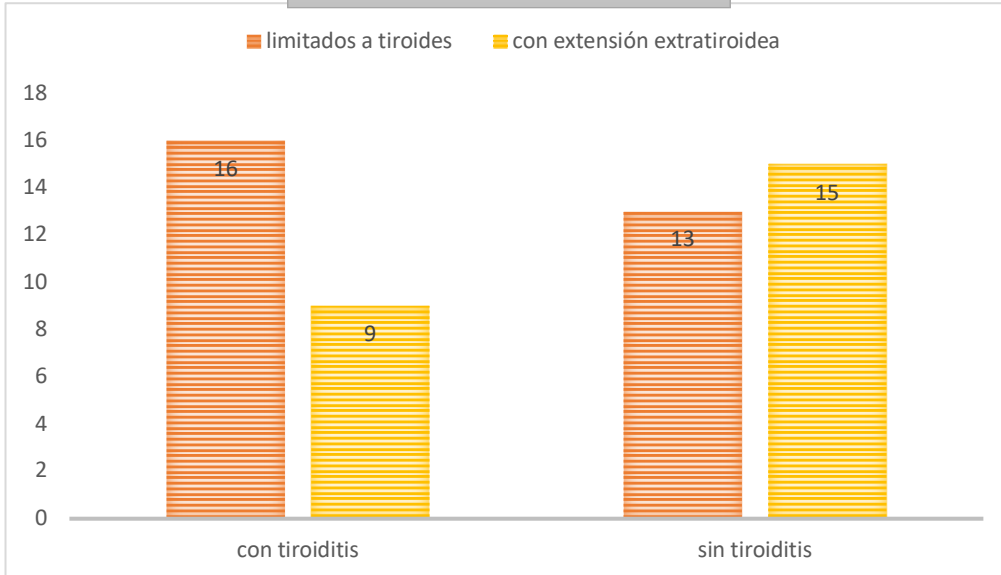
Observamos que la manifestación clínica principal al diagnóstico fue el nódulo tiroideo con el 64%, con la siguiente distribución de presentación según el grupo correspondiente.

| Manifestación clínica/Grupo | Con tiroiditis | Sin tiroiditis |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Bocio | 17 | 2 |
| Nódulo tiroideo | 8 | 26 |

Tabla 4. Manifestación clínica principal al diagnóstico.

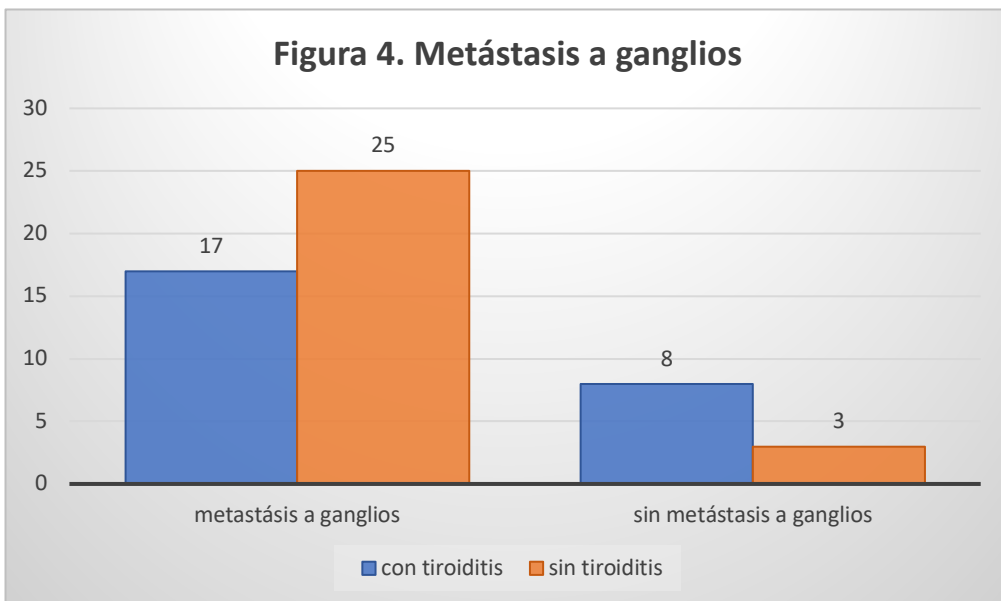
Con relación a la clasificación TNM, en cuanto a la extensión del tumor, el grupo con tiroiditis autoinmune, 16 se encontraron limitados a tiroides y 9 con extensión extratiroidea, en cambio en el grupo sin tiroiditis autoinmune, 13 limitados a tiroides y 15 con extensión extratiroidea. (p=0.2)

Figura 3. Tamaño tumoral

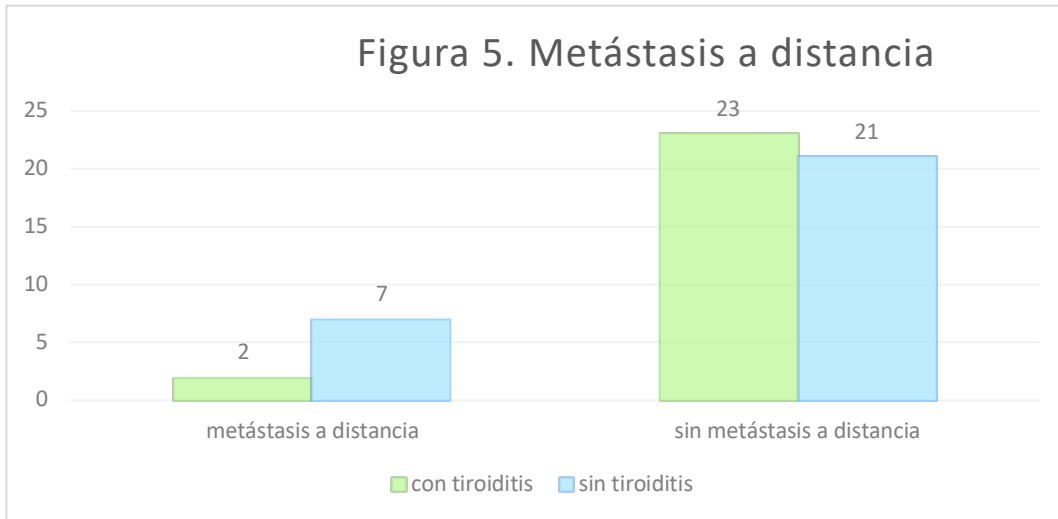


Para metástasis a ganglios linfáticos, en el grupo con tiroiditis autoinmune, 17 se encontraron con metástasis y 8 sin metástasis vs el grupo sin tiroiditis autoinmune, 25 se encontraron con metástasis y 3 sin metástasis. ($p=0.05$)

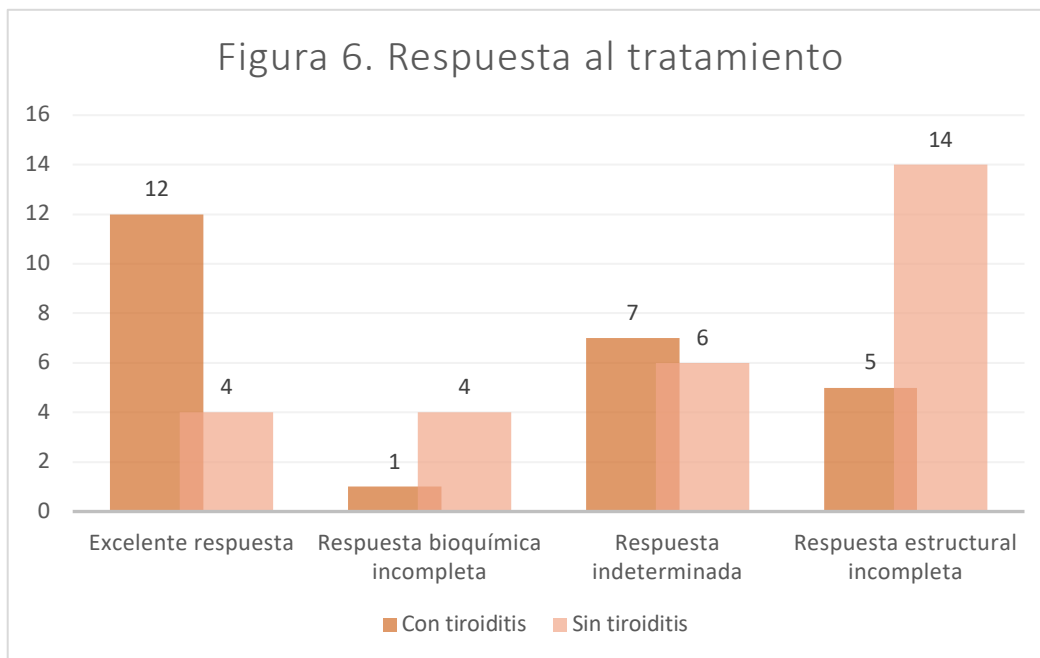
Figura 4. Metástasis a ganglios



Se encontraron 9 pacientes con metástasis a distancia, de los cuales 2 se asociaron con tiroiditis autoinmune, mientras que los otros 7 no presentaban tiroiditis autoinmune ($p= 0.1$).



En cuanto a la respuesta al tratamiento, obtuvimos significancia estadística presentando 4 desenlaces por las guías de la ATA, observamos que en el grupo con tiroiditis autoinmune vs en el grupo sin tiroiditis, 12 con excelente respuesta bioquímica vs 4, 1 con respuesta bioquímica incompleta vs 4, 7 con respuesta indeterminada vs 6, 5 con respuesta estructural incompleta vs 14 ($p=0.02$).



Con relación a la respuesta al tratamiento, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los grupos considerando edad, sexo, antecedente de neoplasia y antecedente de radiación ($p=0.34$, $p=0.48$, $p=0.18$, $p=0.31$ respectivamente).

| | <i>Excelente respuesta bioquímica</i> | <i>Respuesta bioquímica incompleta</i> | <i>Respuesta indeterminada</i> | <i>Respuesta estructural incompleta</i> | <i>p</i> |
|----------------------------------|---|--|------------------------------------|---|----------|
| <i>Sexo</i> | | | | | 0.48 |
| <i>Masculino</i> | 3 | 1 | 2 | 7 | |
| <i>Femenino</i> | 13 | 4 | 11 | 12 | |
| <i>Neoplasia</i> | | | | | 0.18 |
| <i>Con antecedente</i> | 0 | 0 | 3 | 3 | |
| <i>Sin antecedente</i> | 16 | 5 | 10 | 16 | |
| <i>Antecedente radiación</i> | | | | | 0.31 |
| <i>Sí</i> | 0 | 0 | 1 | 3 | |
| <i>No</i> | 16 | 5 | 12 | 16 | |

Tabla 5. Tabla de características clínicas del paciente y su respuesta al tratamiento.

DISCUSIÓN

El cáncer de tiroides es más frecuente en la adolescencia, representa el segundo lugar de neoplasias infantiles en edad de 15 a 19, el subtipo histológico cáncer papilar de tiroides es el más frecuente representando el 90 al 95% de los casos, en nuestro estudio encontramos una mayor frecuencia en el sexo femenino con el 75.5% vs el sexo masculino con el 24.5% concordante con otros estudios como en el estudio realizado por García-Castillo et al. (México) donde reportan los casos de cáncer papilar de tiroides en pacientes pediátricos con predominancia del sexo femenino con el 68.4% vs el sexo masculino 31.5%.

Reportamos que el 64% de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides se presentaron con nódulo tiroideo como manifestación clínica más frecuente, mientras que el 34% se presentaron con bocio, correspondiente a lo reportado por Rivera-Hernández et al (México), donde encontraron la siguiente proporción de manifestaciones clínicas nódulo en el 68.75% de los casos, bocio en 12.5% y adenopatía cervical en 18.75%.

Observamos que la relación con tiroiditis autoinmune es frecuente, en nuestro estudio el 47.2% se relacionaron con tiroiditis autoinmune, concordante con lo reportado con Ren et al. Donde demostraron asociación de tiroiditis autoinmune hasta en el 44.2% de los cánceres diferenciados de tiroides; en nuestro estudio dicha asociación se mostró con menor metástasis a ganglios linfáticos ($p = 0.05$) y una excelente respuesta bioquímica al tratamiento ($p = 0.02$) según la respuesta al tratamiento por las guías de la Asociación Americana de Tiroides, correspondiente al reporte de Penta et al, donde observan que los pacientes con cáncer papilar de tiroides asociado a tiroiditis autoinmune, se presentó sin extensión extratiroidea ($p = 0.002$), sin metástasis en los ganglios linfáticos ($p = 0.041$) y con larga supervivencia libre de recurrencia ($p = 0.001$).

CONCLUSIÓN

La asociación de tiroiditis autoinmune a cáncer papilar de tiroides es frecuente en nuestro hospital, esto se asocia con menor metástasis a ganglios linfáticos y una excelente respuesta bioquímica al tratamiento, lo que pudiera asociarse a buen pronóstico de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vergamini, L. B., Frazier, A. L., Abrantes, F. L., Ribeiro, K. B., & Rodriguez-Galindo, C. (2014). Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: A population-based study. *Journal of Pediatrics*, 164(6), 1481–1485. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.059>
2. Hogan, A. R., Zhuge, Y., Perez, E. A., Koniaris, L. G., Lew, J. I., & Sola, J. E. (2009). Pediatric Thyroid Carcinoma: Incidence and Outcomes in 1753 Patients. *Journal of Surgical Research*, 156(1), 167–172. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2009.03.098>
3. Siegel, D. A., King, J., Tai, E., Buchanan, N., Ajani, U. A., & Li, J. (2014). Cancer incidence rates and trends among children and adolescents in the United States, 2001-2009. In *Pediatrics* (Vol. 134, Issue 4, pp. e945–e955). American Academy of Pediatrics. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3926>
4. Demidchik, Y. E., Demidchik, E. P., Reiners, C., Biko, J., Mine, M., Saenko, V. A., & Yamashita, S. (2006). Comprehensive clinical assessment of 740 cases of surgically treated thyroid cancer in children of Belarus. *Annals of Surgery*, 243(4), 525–532. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000205977.74806.0b>
5. Penta, L., Cofini, M., Lanciotti, L., Leonardi, A., Principi, N., & Esposito, S. (2018). Hashimoto's disease and thyroid cancer in children: Are they associated? In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 9, Issue OCT). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00565>
6. Iliadou, P. K., Efraimidis, G., Konstantinos, M., Grigorios, P., Mitsakis, P., Patakiouta, F., & Pazaitou-Panayiotou, K. (2016). Erratum: Chronic lymphocytic thyroiditis is associated with invasive characteristics of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents (*European Journal of Endocrinology* (2015) 173 (827-833)). In *European Journal of Endocrinology* (Vol. 174, Issue 2, p. X1). BioScientifica Ltd. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-1046e>
7. Dailey, M. E., Lindsay, S., Francisco, S., & Skahen, R. (n.d.). RELATION OF THYROID NEOPLASMS TO HASHIMOTO DISEASE OF THE THYROID GLAND. <http://archsurg.jamanetwork.com/>
8. Sur, M. L., Gaga, R., Lazăr, C., & Lazea, C. (2020). Genetic and Environmental Factors in the Pathophysiology of Hashimoto's Thyroiditis. *Pediatric Endocrinology Reviews* : PER, 17(4), 343–348. <https://doi.org/10.17458/per.vol17.2020.gsl.geneticenvironmentalhashimoto>
9. Balkwill, F., & Mantovani, A. (2001). Inflammation and cancer: Back to Virchow? In *Lancet* (Vol. 357, Issue 9255). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04046-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0)

10. Guan, H., de Moraes, N. S., Stuart, J., Ahmadi, S., Marqusee, E., Kim, M. I., & Alexander, E. K. (2019). Discordance of serological and sonographic markers for Hashimoto's thyroiditis with gold standard histopathology. *European Journal of Endocrinology*, 181(5), 539–544. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0424>
11. Landskron, G., de La Fuente, M., Thuwajit, P., Thuwajit, C., & Hermoso, M. A. (2014). Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. In *Journal of Immunology Research* (Vol. 2014). Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2014/149185>
12. Boi, F., Minerba, L., Lai, M.L. et al. Both thyroid autoimmunity and increased serum TSH are independent risk factors for malignancy in patients with thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* 36, 313–320 (2013). <https://doi.org/10.3275/8579>
13. Girardi, F. M., Barra, M. B., & Zettler, C. G. (2015). Papillary thyroid carcinoma: Does the association with Hashimoto's thyroiditis affect the clinicopathological characteristics of the disease? *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 81(3), 283–287. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.04.006>
14. Golbert, L., de Cristo, A. P., Faccin, C. S., Farenzena, M., Folgieri, H., Graudenz, M. S., & Maia, A. L. (2017). Serum TSH levels as a predictor of malignancy in thyroid nodules: A prospective study. *PLoS ONE*, 12(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188123>
15. Ieni, A., Vita, R., Magliolo, E., Santarpia, M., Bari, F. di, Benvenga, S., & Tuccari, G. (2017). One-third of an archival series of papillary thyroid cancer (Years 2007-2015) has coexistent chronic lymphocytic thyroiditis, which is associated with a more favorable Tumor-node-metastasis staging. *Frontiers in Endocrinology*, 8(DEC). <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00337>
16. Francis, G. L., Waguespack, S. G., Bauer, A. J., Angelos, P., Benvenga, S., Cerutti, J. M., Dinauer, C. A., Hamilton, J., Hay, I. D., Luster, M., Parisi, M. T., Rachmiel, M., Thompson, G. B., & Yamashita, S. (2015). Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 25(7), 716–759. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0460>
17. Wada, N., Sugino, K., Mimura, T. et al. Treatment Strategy of Papillary Thyroid Carcinoma in Children and Adolescents: Clinical Significance of the Initial Nodal Manifestation. *Ann Surg Oncol* 16, 3442–3449 (2009). <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0673-4>
18. Francis, G. L., Waguespack, S. G., Bauer, A. J., Angelos, P., Benvenga, S., Cerutti, J. M., Dinauer, C. A., Hamilton, J., Hay, I. D., Luster, M., Parisi, M. T., Ed, M., Rachmiel, M., Thompson, G. B., & Yamashita, S. (n.d.). Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Pediatric Thyroid Cancer. <https://doi.org/10.1089/thy.201>

19. Jarzab, B., Handkiewicz-Junak, D., Jarzab, B., & Handkiewicz-Junak, D. (2007). Differentiated thyroid cancer in children and adults: same or distinct disease?
20. Kang, D.-Y., Kim, K.-H., Suh, K.-S., & Kang, D.-W. (2005). Mutations of the BRAF gene in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis. In *Pathology International* (Vol. 55).
21. Xu, J., Ding, K., Mu, L., Huang, J., Ye, F., Peng, Y., Guo, C., & Ren, C. (2022). Hashimoto's Thyroiditis: A "Double-Edged Sword" in Thyroid Carcinoma. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.801925>
22. Lee, J. H., Kim, Y., Choi, J. W., & Kim, Y. S. (2013). The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: A meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*, 168(3), 343–349. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0903>
23. Handkiewicz-Junak, D., Wloch, J., Roskosz, J., Krajewska, J., Kropinska, A., Pomorski, L., Kukulska, A., Prokurat, A., Wygoda, Z., & Jarzab, B. (2007). Total thyroidectomy and adjuvant radioiodine treatment independently decrease locoregional recurrence risk in childhood and adolescent differentiated thyroid cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 48(6), 879–888. <https://doi.org/10.2967/jnumed.106.035535>
24. Hay, I.D., Gonzalez-Losada, T., Reinalda, M.S. et al. Long-Term Outcome in 215 Children and Adolescents with Papillary Thyroid Cancer Treated During 1940 Through 2008. *World J Surg* 34, 1192–1202 (2010). <https://doi.org/10.1007/s00268-009-0364-0>
25. S. M. Seidlin, M.D., I. Rossman, M.D., E. Oshry, B.S., E. Siegel, B.S., Radioiodine therapy of metastases from carcinoma of the thyroid: a six-year progress report, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 9, Issue 11, 1 November 1949, Pages 1122–1137, <https://doi.org/10.1210/jcem-9-11-1122>
26. Iyer, N. G., Morris, L. G. T., Tuttle, R. M., Shaha, A. R., & Ganly, I. (2011). Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. *Cancer*, 117(19), 4439–4446. <https://doi.org/10.1002/cncr.26070>
27. Kimura, H. (1992). Interleukin-1 Inhibits Human Thyroid Carcinoma Cell Growth. In *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* Copyright (Vol. 0, Issue 2).
28. Spencer, C. A., & Wang, C.-C. (n.d.). THYROGLOBULIN MEASUREMENT Techniques, Clinical Benefits, and Pitfalls.
29. Kloos, R. T. (2010). Thyroid cancer recurrence in patients clinically free of disease with undetectable or very low serum thyroglobulin values. *Journal of Clinical*

Endocrinology and Metabolism, 95(12), 5241–5248. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1500>

30. Schaadt, B., Feldt-Rasmussen, U., Rasmusson, B., Tørring, H., Foder, B., Jørgensen, K., & Sand Hansen, H. (1995). Assessment of the Influence of Thyroglobulin (Tg) Autoantibodies and Other Interfering Factors on the Use of Serum Tg as Tumor Marker in Differentiated Thyroid Carcinoma. In *THYROID* (Vol. 5, Issue 3). Mary Ann Liebert, Inc. www.liebertpub.com

31. Spencer, C. (2013). Commentary on: Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: A clinical position statement. In *Thyroid* (Vol. 23, Issue 10, pp. 1190–1192). <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0496>

32. Görges, R., Maniecki, M., Jentzen, W., Sheu, S. N. Y., Mann, K., Bockisch, A., & Janssen, O. E. (2005). Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *European Journal of Endocrinology*, 153(1), 49–55. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01940>