

METÁSTASIS PULMONAR MILIAR COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE CARCINOMA DE TIROIDES BIEN DIFERENCIADO EN NIÑOS. Caso Clínico.

Karol Federico, Johana Colmenares, Mariela Paoli, Ezio Valeri*, José Rafael Salinas.**

Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina. *Servicio de Emergencia Pediátrica, Departamento de Puericultura y Pediatría. **Unidad de Medicina Nuclear, Departamento de Imagenología. Universidad de Los Andes-Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivo: Presentar el caso de una adolescente con manifestaciones de afectación pulmonar como motivo de consulta, debido a una metástasis pulmonar miliar de carcinoma (Ca) papilar de tiroides.

Caso Clínico: Se trata de una adolescente femenina de 13 años de edad quien presenta tos seca, disnea de esfuerzo, palpitations, dolor precordial, y pérdida de peso de 15 días de evolución. Al examen clínico se evidencia aumento de volumen de la región anterior del cuello a predominio izquierdo, con adenopatía cervical palpable, acrocianosis y cianosis peribucal. Hematología completa, función tiroidea y electrocardiograma normales. La gasometría arterial demuestra una hipoxemia severa. En Rx. de tórax se observa infiltrado miliar micro y macronodular bilateral. En ultrasonido impresionan adenopatías de ubicación pretraqueal y paracarotídeas. Tomografía de cuello revela imagen altamente sugestiva de malignidad en lóbulo tiroideo izquierdo y tomografía toraco-abdominal muestra infiltrado pulmonar bilateral micronodular sugestivo de lesiones metastásicas. Estudio histopatológico de ganglio latero cervical izquierdo reporta metástasis de Ca papilar tiroideo a predominio de estructuras foliculares. Se hace diagnóstico de carcinoma papilar bien diferenciado de tiroides con metástasis a región pulmonar, se realiza tiroidectomía total y control de T4L y TSH a los 30 y 60 días post cirugía, con valores normales de T4L y ligeramente aumentados de TSH (7 uU/ml), planteándose metástasis pulmonares funcionantes. Se indica terapia ablativa con I¹³¹ presentando evolución clínica estable, pero con cifras de 300 mg/dL de tiroglobulina a los seis meses, por lo que se planifica otra sesión con radioyodo. A propósito de este caso, el segundo en cinco años en la Unidad de Endocrinología del IAHULA, se lleva a cabo una revisión de la literatura sobre esta entidad nosológica.

Conclusiones: En niños, el Ca papilar de tiroides puede ponerse en evidencia por las manifestaciones clínicas debidas a la afectación pulmonar, con un pronóstico reservado, sobre todo si se trata de metástasis pulmonares de tipo miliar.

Palabras claves: Carcinoma de tiroides, metástasis pulmonar.

ABSTRACT

Objective: To present the case of a female adolescent admitted with findings of pulmonary illness due to miliar pulmonary metastases of thyroid cancer.

Clinical Case: A girl of 13 years old with non productive cough, dyspnea, palpitations, precordial pain and decrease of weigh, since fifteen days before she consulted at the pediatric emergency. She presented with a goiter, predominantly growing of the left lobe, with a cervical adenopathy, acrocyanosis and cyanosis of her lips. Complete haematology, thyroid function and electrocardiogram were normal. The arterial gasometry showed severe hypoxia. Chest radiography showed diffuse micro and macronodular lesions. Neck ecography showed definitive regional adenopathies. Neck tomography demonstrated an image suggestive of malignancy in left thyroid lobe and the thoracic tomography showed micronodular bilateral lesions, suggestive of me-

tastases. Biopsy of the cervical left adenopathy concluded in metastases of papillary thyroid cancer with follicular structures. Total thyroidectomy was performed. Levels of TSH 60 days after surgery, were slightly increased (7 uU/ml), suggesting functioning pulmonary metastases. Ablative therapy with ^{131}I was administered, but 6 months after it, thyroglobulin levels were elevated (300 mg/dl) and the patient is waiting for another ^{131}I therapy session. This is the second case studied in the Endocrinology Unit at the IAHULA.

Conclusions: The clinical findings of pulmonary affection could be the first manifestations of papillary thyroid cancer in children, specially if miliar pulmonary metastases are present, worsening the prognosis.

Key Words: Thyroid cancer, pulmonary metastases

El carcinoma (Ca) de la glándula tiroidea es inusual en niños y representa solamente del 1 al 3% de la patología maligna en esta edad¹⁻⁴. Los tumores bien diferenciados, papilar y folicular, constituyen el 89% de todos los tumores epiteliales malignos⁷ y aproximadamente dos terceras partes de los pacientes con Ca de tiroides en la edad pediátrica pertenecen al sexo femenino^{5,6}. El tipo que predomina en los niños es el papilar, el cual origina metástasis a los tejidos adyacentes a través de los linfáticos^{7,8}. El folicular es menos frecuente y su diseminación a distancia es hematogena, fundamentalmente a huesos, pulmones, cerebro y mediastino^{7,9}. Aun cuando se han descrito múltiples factores implicados en la etiología del Ca de tiroides, el más relacionado ha sido la irradiación de cabeza, cuello o columna cervical, observándose que el riesgo es mayor cuando la irradiación ha ocurrido antes de los diez años de edad¹⁰⁻¹².

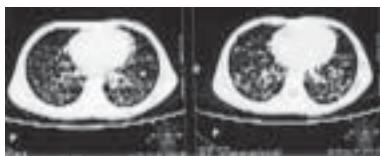
Las formas de presentación clínica más frecuentes durante la infancia son la aparición de un nódulo tiroideo, el cual es observado en el 75% de los casos y/o las adenopatías cervicales que pueden estar presentes entre 30% a 90% de los pacientes^{2,13,14,15}. Las metástasis a distancia como manifestación inicial que hacen evidente un cáncer tiroideo, son poco frecuentes, habiéndose encontrado en solo 18 (4%) de una serie de 449 niños y adolescentes con Ca papilar¹⁶, aunque un 33% a 90% de los pacientes pueden presentar extensión extratiroidea, incluyendo regional y a distancia, al momento de realizar el diagnóstico¹⁹. A pesar de la mayor extensión de la enfermedad, a menudo encontrada en niños, el pronóstico es mejor que en los adultos^{1,15}, aunque hay poca experiencia en los casos de metástasis pulmonar miliar. Se presenta el caso de una adolescente con manifestaciones de afectación pulmonar como motivo de consulta, debido a metástasis pulmonar miliar de Ca papilar de tiroides. Este es el segundo caso en cinco años en la Unidad de Endocrinología del IAHULA. Se lleva a cabo una revisión de la literatura sobre esta entidad nosológica.

CASO CLÍNICO

Se trata de una adolescente femenina de 13 años de edad quien consulta por presentar tos seca, disnea de esfuerzo, palpitaciones, acrocianosis, cianosis peribucal, dolor precordial y pérdida de peso (3 kg) de 15 días de evolución; al interrogatorio refiere antecedente de cuadro respiratorio dos meses antes, el cual fue interpretado como neumonía; además niega antecedentes de irradiación de cabeza, cuello o columna cervical y datos epidemiológicos de importancia para tuberculosis o micosis pulmonar. Al examen físico presenta frecuencia cardiaca de 110 x', frecuencia respiratoria de 24 x', temperatura de 36,7 grados centígrados; se evidencia aumento de volumen de la región anterior del cuello a predominio izquierdo, con adenopatía regional izquierda palpable. La exploración cardiopulmonar revela murmullo vesicular audible sin agregados y ruidos cardíacos rítmicos sin soplos. La hematología completa, tiroxina libre (T4L), tirotropina (TSH) y calcio sérico se encuentran dentro de normalidad; gases arteriales muestran hipoxemia severa (Tabla I). La exploración funcional pulmonar muestra perturbación ventilatoria mixta moderada con predominio de patrón obstructivo, sin cambios luego de administrar β_2 adrenérgicos inhalados. En Rx. de tórax se observa infiltrado micro y macronodular bilateral, que inicialmente orienta el caso hacia una micosis pulmonar (Fig 1). En el ultrasonido tiroideo se aprecia parénquima dishomogéneo del lóbulo izquierdo, con tres imágenes nodulares, redondeadas, refringentes, que impresionan corresponder a adenopatías de ubicación pretraqueal y paracarotidea. Tomografía contrastada de cuello revela imagen altamente sugestiva de malignidad en lóbulo tiroideo izquierdo. Exploración gammagráfica con ^{131}I confirma hallazgo de nódulo tiroideo hipocaptante izquierdo. En la tomografía de tórax se observa infiltrado pulmonar bilateral micronodular con un patrón alveolo intersticial diseminado altamente sugestivo de lesiones metastásicas (Fig 2). El estudio histopatológico del

Tabla I. Paraclínica de la paciente al ingreso

Hemoglobina:	15,6 g/dL
Hematocrito:	45,7%.
TSH:	1,3 mU/ml (V.N: 0,3-4,0)
T4L:	1,0 ng/dl (V.N: 0,7-2,0)
Calcio sérico:	9,1 mg/dl.
pH:	7,46;
PCO ₂ :	38 mmHg;
PO ₂ :	47 mmHg
Saturación de O ₂ :	85,5 mmHg

**Figura 1. Rx pulmonar de ingreso. Infiltrado micro y macronodular bilateral****Figura 2. Tomografía de tórax. Infiltrado pulmonar bilateral micronodular**

ganglio latero cervical izquierdo reporta metástasis de Ca papilar tiroideo a predominio de estructuras foliculares. Se hace el diagnóstico de carcinoma papilar bien diferenciado de tiroides con metástasis a región pulmonar, se realiza tiroidectomía total con posterior evolución clínica tórpida por hipoparatiroidismo secundario a la cirugía. Se ratifica el diagnóstico con la biopsia de la pieza operatoria. En la gammagrafía post-cirugía no se observan restos tiroideos y se evidencian metástasis pulmonares que captan radioyodo. Se realiza control hormonal a los 30 y 60 días post cirugía con valores de T4L normales y de TSH ligeramente aumentados (7mUI/ml),

planteándose la presencia de metástasis pulmonares funcionantes. Se indica terapia ablativa con I¹³¹ a dosis de 150 mCi, presentando evolución clínica estable. Seis meses después presenta cifras de 300 mg/dL de tiroglobulina por lo que se planifica otra terapia con radioyodo con una dosis de 162 mCi. A propósito de este caso se lleva a cabo una revisión de la literatura sobre esta entidad nosológica.

DISCUSIÓN

El Ca de tiroides es una neoplasia poco frecuente, aunque representa la neoplasia endocrina maligna mas común tanto en niños como en adultos¹⁵. El 0.5% de todos los tumores malignos y cerca del 10% de todas las neoplasias tiroideas ocurren en pacientes menores de 21 años. El Ca papilar es un tumor no encapsulado, multicéntrico, de crecimiento lento y origina metástasis por vía linfática a los tejidos adyacentes. En la infancia presenta algunas características peculiares, como es la mayor frecuencia de extensión extratiroidea y metástasis a sitios distantes, particularmente a pulmón, al momento del diagnóstico (14 a 30%), además de mayor porcentaje de recurrencias y mejor pronóstico^{2,6,15-17}. La forma de presentación mas común es la de un nódulo tiroideo único, de consistencia firme y no doloroso en el cuello, frecuentemente acompañado de linfadenopatía cervical, ya que el carcinoma circunscrito exclusivamente a la glándula es poco usual¹⁸. En el estudio de Newman y cols. (1998)¹⁴, de 329 pacientes con edades menores de 21 años se encontró que 45% de los casos correspondieron a carcinoma papilar, 45% a carcinoma papilar variedad folicular y solo 10% a carcinoma folicular; 74% tuvieron compromiso de los nódulos linfáticos regionales, 25% presentaron metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. Pomorski y Bartos (1999)¹⁹ encontraron que de un total de 975 pacientes, entre adultos y niños, 449 (46,1%) tuvieron carcinoma papilar y de ellos el 4% se presentaron con metástasis como manifestación inicial del cáncer de tiroides. Se describe en la literatura que solo el 20% de las metástasis pulmonares dan síntomas como tos, expectoración con o sin sangre, dificultad para respirar y raramente dolor, mientras que el 80% restante se descubren en un chequeo medico rutinario. En el caso que se presenta, el tipo histológico se corresponde con el mas frecuente descrito en la literatura (Ca papilar), pero es importante destacar que la paciente está dentro del grupo etáreo donde el Ca tiroideo es menos frecuente²⁰ y que su motivo de consulta no correspondió a las formas usuales de presentación descritas para esta patología, pues la tos seca, la

disnea de esfuerzo, las palpitations, la acrocianosis y la cianosis peribucal, producto de la hipoxia tisular, son manifestaciones clínicas de afectación del área pulmonar que originalmente no orientan hacia una patología tiroidea y que tampoco son frecuentes cuando hay metástasis pulmonar. Además, presentó metástasis pulmonar de tipo miliar, que es la forma menos frecuente, de peor pronóstico y que dificultó el diagnóstico, ya que como ha sido descrito por otros autores^{21,22}, estos casos orientan inicialmente hacia tuberculosis o micosis pulmonar por su imagen radiológica. Al parecer es una forma de presentación que ha sido observada por otros autores quienes enfatizan la necesidad de incluir el carcinoma tiroideo metastásico como un diagnóstico diferencial de los nódulos pulmonares miliares²².

El tratamiento del Ca de tiroides bien diferenciado en niños es igual al de los adultos, e incluye tiroidectomía, ablación con I¹³¹ y terapia supresiva con tiroxina exógena. El abordaje quirúrgico según algunos autores^{10,23} depende de factores como la historia previa de irradiación, enfermedad multifocal y metástasis tempranas. Dentro de las conductas sugeridas se encuentran la tiroidectomía subtotal o parcial que lleva a mayor riesgo de recurrencia en el lóbulo contralateral y la tiroidectomía total o casi total, la cual facilita la ablación de las metástasis con radioyodo, en el caso de estar presentes, disminuye el riesgo de desdiferenciación a un carcinoma anaplásico y permite el uso de la tiroglobulina como marcador de recurrencia, por lo que es la recomendada por la mayoría de los autores^{10,23,24}. La terapia metabólica con I¹³¹ como terapia coadyuvante en el Ca de tiroides es llevada a cabo entre cuatro a seis semanas después del tratamiento quirúrgico, con el objeto de erradicar la enfermedad en cuello, así como para tratar las metástasis a distancia. Al respecto, Aban y cols, 1998²⁵ encontraron en su estudio de 27 pacientes menores de 18 años con Ca tiroideo bien diferenciado y metástasis pulmonares, que el 85% requirieron más de una terapia con radioyodo y además que una respuesta completa fue observada solo en el 30,8%, concluyendo que aunque la mortalidad fue baja (3.7%), esta patología exige un seguimiento estricto para lograr una buena calidad de vida. Otra de las medidas tomadas es la supresión de TSH con tiroxina exógena la cual tiene como objetivo minimizar la recurrencia de la lesión^{10,20}. A pesar de la mayor extensión de la enfermedad, a menudo encontrada en niños, el pronóstico es mejor que en los adultos, siendo la edad el factor que por sí solo tiene mayor importancia; más del 80% de los pacientes están vivos a los diez años del diagnóstico^{1,20,26,27}. La demostración de las

metástasis pulmonares, según algunos autores, no tiene un valor pronóstico decisivo, ya que en general tienen una buena respuesta al tratamiento con radioyodo por lo que el carcinoma papilar de tiroides raramente lleva a la muerte a pacientes menores de cuarenta años de edad²⁶.

En el caso presentado, se implementaron todas las medidas terapéuticas antes descritas, observándose hasta el momento una evolución clínica estable, aunque con persistencia de cierto grado de insuficiencia respiratoria y con el agravante de unos niveles elevados de tiroglobulina lo que orienta hacia persistencia de las metástasis pulmonares que obligan a nuevas terapias con radioyodo. A esto se agrega, la mayor probabilidad de fibrosis pulmonar como complicación del tratamiento con radioyodo de las metástasis pulmonares miliares²⁸. También se debe señalar que a pesar de no haber restos tiroideos cervicales después de la tiroidectomía total, los niveles de TSH no se elevaron por encima de 30 mU/ml que es lo que se espera en estos casos, sino que el máximo valor alcanzado fue de 7,8 mUI/ml, lo que orientó al diagnóstico de metástasis pulmonares funcionantes y probablemente disminuyó la efectividad del tratamiento con radioyodo, hecho que obliga a la planificación de nuevas terapias.

Se impone, en consecuencia, el seguimiento estricto de la paciente, pues en nuestra experiencia contamos con el antecedente de un caso similar en el que a pesar de lo comentado en relación a la buena evolución y pronóstico en la edad pediátrica, ameritó terapia con I¹³¹ en tres oportunidades debido a las metástasis pulmonares miliares, presentando como complicación una fibrosis pulmonar y con una sobrevida de apenas cinco años. Queda por aclarar la relación entre esta forma de presentación inicial de una metástasis pulmonar difusa y la evolución tórpida con menor sobrevida del Ca tiroideo en niños, ya que los estudios reportados incluyen un escaso número de pacientes^{25,29}.

CONCLUSIÓN

El Ca papilar de tiroides en niños puede presentarse de manera inusual con manifestaciones debidas a las metástasis a distancia, principalmente pulmonares, donde es necesario realizar un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado, además de un seguimiento estricto para evaluar el comportamiento de dichas metástasis o posibles recidivas que ameriten nuevas terapias, ya que el pronóstico puede ser reservado, sobre todo cuando se presentan metástasis pulmonares de tipo miliar.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Skinner MA. Cancer of the thyroid gland in infants and children. *Semin Pediatr Surg* 2001;10:119-126.
2. La Quaglia MP. Differentiated thyroid cancer: clinical characteristics, treatment and outcome in patient under 21 years of age who present with distant metastases. A report from the Surgical Discipline Committee (Children's Cancer Group) *Pediatr Surg* 2000;35:955-959.
3. Attie, JN. Thyroid Carcinoma in children and adolescents. In: *Pediatric Endocrinology: A clinical guide*. Ed Fima Lifshitz. New York 1990.
4. Fassina AS, Rupolo M, Pelizzo MR, Casara D. Thyroid cancer in children and adolescents. *Tumori* 1994;80:257-262.
5. Koch CA, Sarlis NJ. The spectrum of thyroid diseases in childhood and its evolution during transition to adulthood: natural history, diagnosis, differential diagnosis and management. *J Endocrinol Invest* 2001;24:659-675.
6. Simpson WJ, McKinney SE. Canadian survey of thyroid cancer. *Can Med Assoc J* 1985;132:925-931.
7. Guell R. *Enfermedades del Tiroides en niños y adolescentes*. Permanyer Publications, Barcelona 1998.
8. Werner SC. Classification of thyroid disease. Report of the Committee on Nomenclature. The American Thyroid Association. *J Clin Endocrinol Metab*. 1969; 29:860-862.
9. Hung W. Thyroid nodules and cancer. *Pediatr Adolesc Endocrinol* 1985;14:271-294.
10. Gorlin JB, Sallan SE. Thyroid cancer in childhood. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:649-662.
11. Cotterill SJ, Pearce MS, Parker L. Thyroid cancer in children and young adults in the North of England. Is increasing incidence related to the Chernobyl accident? *Eur J Cancer* 2001;37:1020-1026.
12. Verneris M, Mc Dougall IR, Becton D, Link M. Thyroid carcinoma after successful treatment of osteosarcoma: A report of three patients. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23:312-315.
13. Iurato MP, Scollo C, Belfiore A, Pellegriti G, Salice P, Pezzino V, Giuffrida D. Differentiated carcinoma of thyroid in the young. Clinical and histopathologic aspects. *Minerva Endocrinol* 2000;25:39-45.
14. Newman KD, Black T, Heller G, Azizkhan RG, Holcomb GW, Sklar Ch, Vlamis V, Haase G, La Quaglia M. Differentiated thyroid cancer: Determinants of disease progression in patients < 21 years of age at diagnosis: A report from the surgical discipline Committee of the Children's Cancer Group. *Ann Surg* 1998;227:533-541.
15. Welch DC, Tuttle M, Robie DK, McClellan DR, Svec RL, Adair C, Francis GL. Clinical features associated with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents and young adults. *Clin Endocrinol* 1997;49:619-628.
16. Dottorini ME. Differentiated thyroid carcinoma in childhood. *Rays* 2000;25:245-255.
17. Ishnamurthy S. Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of the thyroid bed. *Cancer* 2001;93:205.
18. Halpern S. Thyroid carcinoma in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1981;9:43-151.
19. Pomorski L, Bartos M. Metastasis as the first sign of thyroid cancer. *Neoplasma* 1999;46:302-312.
20. Bentley A, Gillespie C, Malis D. Evaluation and management of a solitary thyroid nodule in a child. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:117-128.
21. Scott J, Gnananayagam J, Sundaravalli E, Thomas G, Shanthly N, Kirubakaran C. Unusual cause for military lung mottling in a child. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2004;46:291-293.
22. Manier S, Egli D, Blue P, Van Nostrand D. Diffuse radiiodine lung uptake in military thyroid carcinoma metastases. *Clin Nucl Med* 1985;10:872-873.
23. Millman B, Pellitteri P. Thyroid tumors in children and adolescents. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121:1261-1264.
24. Leenhardt L, Aurengo A. Post Chernobyl thyroid carcinoma in children. *Bailleres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14:667-677.
25. Aban MS, Boca R, Damayanti HS. Pulmonary metastases in children and adolescents with well differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1998;39:1531-1536.
26. Tachikawa T, Kumazawa H, Kyomoto R, Yukawa H, Yamashita T, Nishikawa M. Clinical study on prognostic factors in thyroid carcinoma. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 2001;104:157-164.
27. Gupta S, Patel A, Folstad A, Fenton C, Dinauer CA, Tuttle RM, Conran R, Francis GL. Infiltration of differentiated thyroid carcinoma by proliferating lymphocytes is associated with improved disease free survival for children and young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1346-1354.
28. Hung W, Starlis N. Current Controversies in the management of pediatric patients with well differentiated nonmedullary thyroid cancer: a review. *Thyroid* 2002;12: 683-702.
29. Vassilopoulou R, Klein M, Smith TH, Samaan NA, Frankenthaler R, Goepfert H, Cangir A, Haynie T. Pulmonary metastases in children and young adults with differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1993;71:1348-1352.