

## Reporte de caso

# Carcinoma folicular de tiroides mínimamente invasivo en edad pediátrica

## Minimally Invasive Follicular Thyroid Carcinoma in Pediatric Age

Alfredo Romero<sup>1</sup>, Julio Díaz<sup>2</sup>, Óscar Messa<sup>1</sup>, Sandra Chinchilla<sup>1</sup>, Constanza Gómez<sup>1</sup>, Ligia Restrepo<sup>1</sup>

1. Grupo de Patología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia
2. Universidad de Santander (UDES), Bucaramanga, Colombia.

## Resumen

Los carcinomas de la glándula tiroides son poco usuales en edad pediátrica, pero su presencia ha aumentado durante los últimos años; posiblemente, debido al incremento en la irradiación de la cabeza, cuello y mediastino. Entre estas neoplasias, el carcinoma papilar es el más habitual, y los carcinomas foliculares verdaderos son, por el contrario, bastante raros y se asocian al bocio endémico, a alteraciones genéticas y al incremento de los niveles de TSH. Sus características morfológicas son particulares y ayudan a su diagnóstico, el cual ha sido redefinido recientemente. Describiremos el caso de una adolescente de 13 años con carcinoma folicular de tiroides mínimamente invasivo, con nódulo tiroideo hipocaptante en el polo inferior del lóbulo izquierdo, de 6 meses de evolución. La punción aspiración con aguja fina demostró una lesión de células foliculares sospechosa de neoplasia. Se realizó lobectomía tiroidea, con reporte de carcinoma folicular mínimamente invasivo.

**Palabras clave:** Neoplasias de la tiroides, carcinoma folicular de tiroides, adolescente, revisión de la literatura, reporte de caso.

## Abstract

Thyroid carcinomas are rare during childhood and adolescence. They have increased recently probably due to a higher frequency radiation over the head, neck and mediastinum. The papillary carcinoma is the most common and true follicular carcinoma is far less common. Follicular thyroid carcinoma is associated with endemic goiter, genetic disorders, and increased TSH levels. Its morphological characteristics are peculiar and have been recently redefined, thus helping the diagnosis. A minimally invasive follicular thyroid carcinoma in 13 years old girl is described, presenting a hypocaptant thyroid nodule in the left lobe lower pole. The fine needle aspiration biopsy revealed a follicular cell lesion suspicious of malignancy. Thyroid lobectomy was performed reporting minimally invasive follicular carcinoma.

**Keys words:** Thyroid neoplasms, follicular thyroid carcinoma, adolescent, review, case report.

### Correspondencia:

Alfredo Ernesto Romero Rojas. Grupo de Patología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia. Av. 1ª No. 9-85, Bogotá, D.C., Colombia. Teléfono: 334 1997. Correo electrónico: aromoer@cancer.gov.co

Fecha de recepción: 2 de marzo del 2010. Fecha de aprobación: 3 de junio del 2010

## Introducción

Los carcinomas de la glándula tiroides (CaT) son neoplasias muy raras durante las primeras décadas de la vida (1). Se estima que sólo el 10% del total de casos de CaT ocurren en este grupo de edad (0,5%-3% del total de neoplasias malignas que afectan a los niños y adolescentes) (1,2); sin embargo, en esta edad se encuentra también que del 22% al 50% de los nódulos tiroideos son malignos (2).

En la población general la incidencia de CaT varía de 0,2 a 5 casos por millón de personas-año (3), con lo que se convierte en la neoplasia endocrina más habitual (1,3). Entre las diferentes variedades de CaT, el carcinoma papilar (CP) es la que más se presenta en edad pediátrica (90%) (2,4); esporádicamente se observa el carcinoma folicular (CF) (8%), y menos a menudo, los carcinomas medular y anaplásico (5).

La etiología de los CaT permanece desconocida (3), a pesar del establecimiento de factores asociados, como la exposición a radiación ionizante, predominante en el carcinoma papilar (1-3,5). No obstante su baja asiduidad, los CaT en edad pediátrica han suscitado gran interés, debido al incremento del número de niños que han recibido irradiación en la cabeza, el cuello y el mediastino superior por diversas causas, pues la radiación provoca rupturas de doble hebra del ADN, un precursor necesario para los reordenamientos del RET y TRK; esta puede ser la razón por la cual la radiación se encuentra estrechamente relacionada con el desarrollo de los carcinomas papilares más que con foliculares.

La etiología del carcinoma folicular está sujeta a las mismas influencias que se describen para el carcinoma papilar, pero con diferentes efectos, lo cual parece haberse traducido en el aumento de los diferentes tipos de CaT (1), contrariamente a lo observado en adultos, donde la incidencia ha disminuido (3).

La incidencia del carcinoma folicular es alta en áreas con deficiencia de yodo. La dieta suplementaria con yodo ha sido asociada a un incremento en la frecuencia relativa de carcinoma papilar, y a una

disminución de la frecuencia relativa del carcinoma folicular. La presencia del carcinoma folicular ha disminuido recientemente, debido a la exclusión de esta categoría (lo cual hace referencia al carcinoma folicular) de la variante folicular del carcinoma papilar. Además, en años recientes también ha cambiado la forma de definir algunas variedades de CaT, como el CF, el cual se ha subclasificado en carcinoma extensamente invasivo y mínimamente invasivo (6,7). Debido a lo anterior, en el presente trabajo se hace una revisión de la literatura y se describe un caso de CF mínimamente invasivo de un adolescente.

## Caso clínico

Adolescente de 13 años de edad, de género femenino, con nódulo tiroideo de 5 cm localizado en el polo inferior del lóbulo izquierdo, de 6 meses de evolución, y con antecedente familiar de madre con hipotiroidismo por tiroiditis de Hashimoto. No había referencia a exposición a radiación previa.

La gammagrafía evidenció un nódulo hipocaptante, y la punción aspiración con aguja fina (PAAF) fue reportada como una lesión de células foliculares sospechosa de neoplasia. Se realizó lobectomía tiroidea, con estudio por congelación, y reportado como neoplasia de células foliculares encapsulada, y con reporte final de histopatología de CF mínimamente invasivo. Posteriormente se hizo tiroidectomía residual con vaciamiento central de cuello y tratamiento de ablación con 100 mCi de I-131. Actualmente la paciente se encuentra asintomática.

## Hallazgos de estudio anatomopatológico

Se recibió para estudio intraoperatorio un lóbulo tiroideo de 5,3 cm de diámetro, que al corte se encontraba reemplazado por un nódulo encapsulado grisáceo a café. El estudio en tejido congelado mostró una lesión encapsulada de patrón microfolicular, sin evidencia de inclusiones, ni hendiduras nucleares. Es reportado como neoplasia folicular encapsulada. En el estudio definitivo se observó una neoplasia compuesta por células foliculares con patrón microfolicular (Figura 1A).

Las células tumorales eran monomorfas, sin inclusiones ni hendiduras y con baja actividad mitótica (Figura 1B y 1C). No se reconocieron cuerpos de Psammoma. Se identificó un foco de invasión que penetraba todo el espesor de la capsula (Figura 1D). No se identificó invasión vascular. El estudio inmunofenotípico (en la Tabla 1 se describen los anticuerpos utilizados) evidenció negatividad para p63 (Figura 2A) y positividad para CD56 (Figura 2B). En un segundo tiempo quirúrgico, 13 días después de la cirugía inicial, se realizó tiroidectomía residual, y se encontraron cambios de bocio coloide adenomatoso. En el vaciamiento cervical central se encontraron cinco ganglios linfáticos libres de tumor.

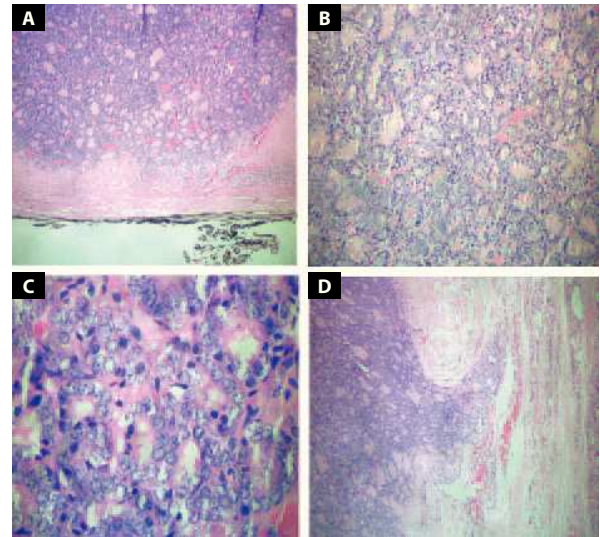
## Discusión

El CF es una neoplasia maligna derivada de las células foliculares, que constituye menos del 8% de los CaT en edad pediátrica (1,2,4). Su nombre proviene de su característica principal: la formación de estructuras foliculares (6). Este tipo de CaT es más común en regiones donde se observa una mayor asiduidad de bocio endémico (1), influencia inicialmente sugerida por Duffy y Fitzgerald en 1950 (8-10).

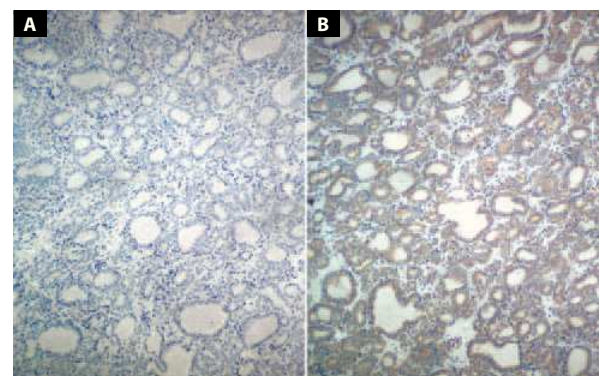
Actualmente el mayor riesgo lo poseen los niños irradiados, quienes son más susceptibles a desarrollar este tipo de carcinoma 10 años después de la exposición (9). Además, se lo ha asociado a incremento de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) (3,9), como también a tiroiditis, anomalías morfológicas, enfermedad de Cowden y alteraciones genéticas (9,11). En nuestro caso particular había referencia de madre con hipotiroidismo por tiroiditis de Hashimoto.

Este tipo de carcinoma afecta generalmente a mujeres, con una razón de 3,3:1, tendencia observada en edad pediátrica y adulta (3,10,11). En general, la incidencia del CF ha disminuido durante las últi-

mas décadas, a pesar del aumento de la exposición a radiación (3,10); ello podría deberse a un mejor diagnóstico, pues anteriormente muchos casos de adenoma folicular y de CP de variante folicular eran catalogados, erróneamente, como CF (12,13).



**Figura 1.** En el estudio histopatológico se reconoció una lesión neoplásica encapsulada (A, 4x), compuesta por una gran cantidad de estructuras foliculares de diferente apariencia, con contenido eosinófilo homogéneo (B, 10x), y tapizadas por células de núcleos irregulares, con prominentes nucléolos, así como escasas mitosis atípicas, rodeadas por un citoplasma eosinófilo (C, 40x); sólo se identificó un área de invasión por parte de las células neoplásicas a la cápsula tiroidea, que la traspasaba por completo (D, 4x) (HE).



**Figura 2.** En el estudio con tinciones de inmunohistoquímica se reconoció negatividad de las células tumorales para p63 (A, 10x), y positividad de las mismas células para CD56 (B, 10x).

**Tabla 1.** Panel de inmunohistoquímica empleado en el estudio del caso

Anticuerpo primario	Clonalidad	Laboratorio	Dilución	Localización tinción positiva
CD56	Monoclonal	Novocastra	1:100	Membrana citoplasmática
P63	Monoclonal	DAKO	1:100	Nuclear

También se ha sugerido que esta disminución en su incidencia se debe a la erradicación de la deficiencia de yodo en algunas regiones (3).

La principal manifestación clínica del CF en edad pediátrica es el nódulo tiroideo (80%), por lo cual su estudio es prioritario (5,7). Estos pacientes se pueden manifestar como hipotiroideos o eutiroideos, aunque es mayor la presencia de los primeros (7,10), por lo cual el estudio con perfil tiroideo completo (TSH, T3 y T4) es mandatorio.

En la actualidad la PAAF es el procedimiento de diagnóstico inicial de los nódulos tiroideos (14). A través de su estudio citológico se pueden observar características como el aumento del tamaño nuclear y el aumento de la celularidad, las cuales pueden sugerir el diagnóstico de CF (13,15). En el estudio ecográfico se reconoce, generalmente, un nódulo único, y los estudios gammagráficos muestran nódulos fríos. El 30% de los nódulos fríos en edad pediátrica son malignos, frente a un 5% en los adultos (16).

Macroscópicamente, estos tumores son únicos: son de color gris amarillento, encapsulados, y presentan hemorragia focal, fibrosis variable y áreas de calcificación (17). En su estudio histopatológico fue Graham (1914) el primero en enunciar los criterios para definir el CF basado en la invasión vascular y la penetración a la capsula tiroidea (18).

El diagnóstico de un CF se realiza por la presencia de invasión capsular o vascular. La invasión capsular se define como la presencia de células tumorales que penetran todo el espesor de la cápsula tumoral. Este lugar no debe estar en relación con el sitio previo de la PAAF. La invasión vascular es definida por la presencia de células tumorales intravasculares que estén recubiertas por endotelio o asociadas a trombos.

Los focos de invasión vascular deben ser distinguidos de colecciones subendoteliales, artefactos por contracción asociados a la fijación de la pieza que forman grupos "atrapados" o "secuestrados" en las estructuras vasculares venosas o arteriales dentro o por fuera de la cápsula y de los artificios donde las células tumorales pueden estar presentes dentro de espacios vasculares por "arrastramiento" de tejido.

Las células tumorales son monomórficas, cuboidales, con núcleos ovoides y con ocasional presencia de nucléolo, pero sin la imagen típica de marginamiento periférico de la cromatina (en vidrio esmerilado), y sin inclusiones ni hendiduras nucleares, como lo observado en el CP (17,19-21). Todas estas características fueron observadas en nuestro caso. Se debe tener en cuenta, también, que en algunos casos es difícil valorar la verdadera invasión capsular, lo que es llamado por algunos *pseudoinvasión*, ante lo cual para los casos dudosos se ha propuesto el término de tumor folicular de potencial maligno incierto (21,22).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica los CF en dos grandes grupos: mínimamente invasivos y extensamente invasivos (17). El primer grupo es utilizado en tumores con evidencia de invasión capsular o vascular focal, como sería nuestro caso objeto de estudio. La segunda categoría se documenta con la invasión capsular y la extensa infiltración a los tejidos peritiroideos o invasión vascular (21,22).

No obstante lo anterior, algunos autores, como Rosai, han propuesto una serie de términos para su correcta denominación. Rosai ha dividido las neoplasias foliculares en encapsuladas y francamente invasivas, y ha dividido las primeras en: sólo invasión capsular, invasión vascular limitada (menos de 4 vasos sanguíneos), o invasión vascular extensa (con 4 o más vasos sanguíneos comprometidos) (23).

También se debe tener en consideración el término CF microinvasivos, el cual se emplea para denominar las neoplasias que cursan con invasión de vasos sanguíneos, o con invasión incompleta de la cápsula tiroidea, sin comprometer los tejidos adyacentes, sin necrosis tumoral y excluyendo los tumores de células de Hürthle (17,19,21,23). Por las anteriores características, estos tumores cursan con un pronóstico muy bueno: se encuentra metástasis en menos del 1% de los casos, comparado con el 5% de los casos invasivos, y una supervivencia del 97,8% a 10 años (17).

Los estudios de inmunohistoquímica en patología tiroidea tienen su mayor utilidad en los casos de metástasis, ya que las células foliculares tiroideas

son positivas para tiroglobulina, queratinas de bajo peso molecular, EMA y TTF1 (17). Sin embargo, cuando existe dificultad en el diagnóstico morfológico, de un CP variante folicular o una neoplasia folicular (adenoma o carcinoma), la inmunohistoquímica puede ser relevante. Algunos autores han sugerido la utilización de CD56 y P63 en este tipo de casos, ya que los carcinomas papilares tiroideos no expresan CD56 (0%), comparados con las neoplasias foliculares, que lo expresan en su totalidad (100%); así mismo, el p63 se expresa focal y selectivamente hasta en el 70% de los CP, pero en ninguna de las neoplasias foliculares (24).

En nuestro estudio se documentó positividad para CD56, con negatividad para P63, lo cual apoyó el diagnóstico de CF (Figura 2). Por último, en los estudios moleculares no es raro encontrar alteraciones del gen Ras (49%), así como rearrreglos del gen PAX8-PPAR (36%) (25).

La tiroidectomía total es el procedimiento utilizado para el tratamiento de los CaT: si es realizada por personal experto, puede tener bajas tasas de complicaciones; además, con esta terapia se puede prevenir el paso inadvertido de lesiones multifocales, hecho comprobado con el mayor intervalo libre de enfermedad observado cuando se realiza este procedimiento (26,27).

La tiroidectomía total se debe realizar en los casos de CF francamente invasivos, empleando la lobectomía tiroidea en los CF encapsulados. Tras el manejo quirúrgico los pacientes deben recibir hormonas con tiroxina, con el fin de mantener niveles de TSH entre 0,005 y 0,1 mU/ml, y los pacientes con tejido tiroideo residual deben ser tratados con I131 para efectos de la ablación de dicho tejido (28).

Los CF son considerados más agresivos que los CP. Estas neoplasias generalmente se encuentran en estadio más avanzado y poseen menor sobrevida (29); sin embargo, en los niños el CF posee un mejor pronóstico, pues la progresión observada en los adultos a formas indiferenciadas es poco vista (30). Las metástasis a los ganglios linfáticos son poco comunes (10%), cifra mucho menor que la observada en el CP (50%) (29). Pero las metástasis a distancia son más comunes en el CF (30%), comparadas con el

papilar (15%) (29,30). Finalmente, en los CF se han encontrado algunos factores que se asocian a un peor pronóstico, como gran tamaño tumoral, invasión vascular extensa y extensión extratiroidea (31-33).

## Referencias

1. Cammarata-Scalisi F, Petrosino P, Arenas de Sotolongo A, Milano M, Stock F, Guerrero Y. Carcinoma de tiroides en niños y adolescentes. *Arch Pediatr Urug*. 2008;79(2):120-4.
2. Pazaitou-Panayiotou K. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: clinical course and therapeutic approach. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004;1 Suppl 3:508-12.
3. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet*. 2003;361(9356):501-11. Review.
4. Damiani D, Dichtchekian V, Setian N, Szeliga DV, Passos LD, Lima TM, et al. [Thyroid carcinoma in children and adolescents--review of six cases]. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77(1):45-8. Portuguese.
5. Millman B, Pellitteri PK. Thyroid carcinoma in children and adolescents. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121(11):1261-4.
6. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, Wong M, Streja L, Greenspan FS, et al. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. *Cancer*. 2004;100(6):1123-9.
7. Brennan MD, Bergstralh EJ, van Heerden JA, McConahey WM. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestation, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc*. 1991;66(1):11-22.
8. Duffy BJ Jr, Fitzgerald PJ. Thyroid cancer in childhood and adolescence; a report on 28 cases. *Cancer*. 1950;3(6):1018-32.
9. Maciel RMB. Tumorigênese molecular tireoideana: implicações para a prática médica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46:381-90.
10. Monte O, Calliari LE, Kochi C, Scalise NM, Marone M, Longui CA. [Thyroid carcinoma in children and adolescents]. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(5):763-8. Portuguese.
11. Tuttle RM, Lemar H, Burch HB. Clinical features associated with an increased risk of thyroid malignancy in patients with follicular neoplasia by fine-needle aspiration. *Thyroid*. 1998;8(5):377-83.
12. Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Follicular thyroid carcinoma: the role of histology and staging systems in predicting survival. *Ann Surg*. 2005;242(5):708-15.
13. Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of "follicular neoplasm": a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol*. 2002;26(1):41-4.

14. Pacini F, Pinchera A, Giani C, Grasso L, Doveri F, Baschieri L. Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. *J Endocrinol Invest.* 1980;3(3):283-92.
15. Lee TI, Yang HJ, Lin SY, Lee MT, Lin HD, Braverman LE, et al. The accuracy of fine-needle aspiration biopsy and frozen section in patients with thyroid cancer. *Thyroid.* 2002;12(7):619-26.
16. Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, Ippolito O, Russo G, Fiumara A, et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989;121(2):197-202.
17. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editores. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs.* Lyon, France: IARC Press; 2004.
18. Graham AR. Malignant epithelial tumors of the thyroid with special reference to invasion of blood vessels. *Surg Gynecol Obstet.* 1924;39:781-90.
19. Thompson LD, Wieneke JA, Paal E, Frommelt RA, Adair CF, Heffess CS. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. *Cancer.* 2001;91(3):505-24.
20. Liu J, Singh B, Tallini G, Carlson DL, Katabi N, Shaha A, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity. *Cancer.* 2006;107(6):1255-64.
21. Goldstein NS, Czako P, Neill JS. Metastatic minimally invasive (encapsulated) follicular and Hurthle cell thyroid carcinoma: a study of 34 patients. *Mod Pathol.* 2000;13(2):123-30.
22. Treseler PA, Rabban J, D'Avanzo A, Perrier N, Ituarte P, Clark OH. Histopathologic prognostic factors in follicular thyroid carcinoma: an attempt to quantify grading. *Mod Pathol.* 2000;13:74A.
23. Rosai J, Carcangiu M, De Lellis RA. *Atlas of tumor pathology. Series 3. Fascicle 5. Tumors of the thyroid gland.* Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1992.
24. El Demellawy D, Nasr A, Alowami S. Application of CD56, P63 and CK19 immunohistochemistry in the diagnosis of papillary carcinoma of the thyroid. *Diagn Pathol.* 2008;3:5.
25. Di Cristofaro J, Silvy M, Lanteaume A, Marcy M, Carayon P, De Micco C. Expression of tpo mRNA in thyroid tumors: quantitative PCR analysis and correlation with alterations of ret, Braf, ras and pax8 genes. *Endocr Relat Cancer.* 2006;13(2):485-95.
26. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(6):787-803.
27. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2006;16(2):109-42.
28. Wartofsky L, Sherman SI, Gopal J, Schlumberger M, Hay ID. Therapeutic controversy: the use of radioactive iodine in patients with papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:4195-203.
29. DeGroot LJ, Kaplan EL, Shukla MS, Salti G, Straus FH. Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(10):2946-53.
30. Sánchez-Vásquez R, Sánchez Robles R, Muñoz Carbajal P, Maceda Núñez W, Trefogli Rey P, Dieguez J, et al. Cáncer tiroideo en niños: terapia y seguimiento en carcinoma bien diferenciado. *Rev Med Hered.* 2001;12(3):105-9.
31. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinoma: their implications for cancer staging. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(2):730-8.
32. Viswanathan K, Gierlowski TC, Schneider AB. Childhood thyroid cancer: characteristics and long-term outcome in children irradiated for benign conditions of the head and neck. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994;148(3):260-5.
33. Besic N, Sesek M, Peric B, Zgajnar J, Hocevar M. Predictive factors of carcinoma in 327 patients with follicular neoplasm of the thyroid. *Med Sci Monit.* 2008;14(9):CR459-67.