

REPORTE DE CASO

Cáncer de tiroides en paciente post trasplantado de progenitores hematopoyéticos por leucemia linfoblástica aguda Philadelphia positivo en edad pediátrica

Alfredo Broggi-Angulo¹, Edgar Salas-Moscoco¹, Jesús Abel Macarlupú-Atarama¹, Victoria Godoy-Vila¹

¹Unidad de Atención Integral Especializada. Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, Lima, Perú.


Citar como:


Broggi-Angulo A, Salas-Moscoco E, Macarlupú-Atarama JA, Godoy-Vila V. Cáncer de tiroides en paciente post trasplantado de progenitores hematopoyéticos por leucemia linfoblástica aguda Philadelphia positivo en edad pediátrica. *Investig Innov Clin Quir Pediatr.* 2023;1(1):74-8. doi:10.59594/iicqp.2023.v1n1.15

Autor corresponsal:


Alfredo Broggi Angulo
Dirección: Parque Colmenares 248
3er piso, Pueblo Libre, Lima, Perú
Teléfono: +51999920224
Correo electrónico:
alfredbroggi98@yahoo.es

ORCID iDs

Alfredo Broggi-Angulo
 <https://orcid.org/0009-0003-9262-3597>

Edgar Salas-Moscoco
 <https://orcid.org/0000-0002-5225-2483>

Jesús Abel Macarlupú-Atarama
 <https://orcid.org/0009-0004-2627-3944>

Victoria Godoy-Vila
 <https://orcid.org/0009-0005-5954-0399>

Recibido : 30/03/2023

Aprobado : 01/06/2023

Publicado : 23/06/2023



Esta es una publicación con licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Copyright © 2023, Los autores

RESUMEN

Los niños con antecedente de leucemia linfoblástica aguda (LLA) a los que se les realizó un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) han experimentado una mejora en su supervivencia recientemente. Sin embargo, existe el riesgo a largo plazo de desarrollar una segunda neoplasia maligna, por lo que requieren seguimiento post-TPH. En los pacientes que requirieron radioterapia más quimioterapia previa al TPH, este régimen de preparación se considera como un factor de riesgo para la aparición de estas neoplasias, como los carcinomas de tiroides. Presentamos el caso clínico de una paciente de 15 años que fue diagnosticada con LLA a los 7 años. Recibió un esquema de quimioterapia y radioterapia, y después de alcanzar la remisión completa, se sometió a un TPH en Estados Unidos. Siete años después, presentó una tumoración en la glándula tiroides y se le realizó una tiroidectomía total y disección de cuello, diagnosticándosele cáncer papilar de tiroides con metástasis. Recientemente, fue evaluada por el equipo de cirugía de cabeza y cuello y no presentó signos de recurrencia en el examen. Este caso demuestra el riesgo de aparición de segundas neoplasias después del TPH, por lo que cada paciente requiere seguimiento para la detección temprana.

Palabras clave: Leucemia Linfóide; Trasplante de Médula Ósea; Neoplasias de la Tiroides (Fuente: DeCS)

Thyroid cancer in a pediatric patient after transplant of hematopoietic progenitors for Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia

ABSTRACT

Children with a history of acute lymphoblastic leukemia (ALL) who have undergone a hematopoietic progenitor transplant (HPT) have recently experienced improved survival. However, there is a long-term risk of developing a second malignant neoplasm, thus requiring post-HPT follow-up. In patients who required radiation therapy and chemotherapy prior to HPT, this preparatory regimen is considered a risk factor for neoplasms, such as thyroid carcinomas. We present the clinical case of a 15-year-old female patient who was diagnosed with ALL at the age of 7. She received a regimen of chemotherapy and radiotherapy, and after achieving complete remission, she underwent an HPT in Miami. Seven years later, she presented with a thyroid gland tumor and underwent a total thyroidectomy and neck dissection, being diagnosed with papillary thyroid cancer with metastasis. Recently, she was evaluated by the head and neck surgery team and showed no signs of recurrence on examination. This case demonstrates the risk of the occurrence of second neoplasms after HPT, which is why each patient requires follow-up for early detection.

Keywords: Leukemia, Lymphoid; Bone Marrow Transplantation; Thyroid Neoplasms (Source:MeSH)

INTRODUCCIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) busca reemplazar la clona tumoral y reconstruir la función hematopoyética normal, lo que ha permitido mejorar la supervivencia (1,2). Sin embargo, se ha reportado un riesgo de aparición de neoplasias secundarias malignas a largo plazo, las cuales se presentan tanto en los casos de TPH autólogo como alogénico (3,4).

La neoplasia maligna de tiroides es más frecuente en pacientes que han estado expuestos a radiación durante la infancia (5). Sin embargo, se describe la aparición de tumores de tiroides post-TPH, incluso en pacientes que no recibieron un tratamiento de inducción previo al trasplante, lo que sugiere que pueden existir otros factores que los propicien (6). Se recomienda el seguimiento anual con TSH y T4L (2), debido a que las terapias de quimioterapia previas al TPH pueden alterar la función de la glándula tiroides, induciendo tiroiditis, la formación de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, y la incapacidad de absorción de yodo por las unidades tiroideas (7).

Es evidente que el riesgo de cáncer de tiroides está asociado con la exposición a radioterapia a temprana edad (5). Por otro lado, es necesario resaltar el impacto que ha generado en los últimos años el trasplante de progenitores hematopoyéticos, el cual se añade a la lista de factores de riesgo para la aparición de neoplasias secundarias a mediano y largo plazo, como es el caso del cáncer de tiroides. Aunque el TPH es considerado el mejor tratamiento para las neoplasias oncohematológicas, no se ha excluido las complicaciones que se pueden presentar a largo plazo, lo que nos obliga a mantener una vigilancia y seguimiento riguroso de estos pacientes.

CASO CLÍNICO

Paciente de 15 años, con antecedente de alergia a la asparaginasa y al látex. En 2015, a los 7 años, fue evaluada por el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja (INSN SB), donde se le diagnosticó leucemia linfoblástica aguda B Philadelphia positivo. Se le instauró un tratamiento de acondicionamiento basado en radioterapia y, meses después, se le realizó un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) no emparentado en Miami, Estados Unidos. A su regreso, estuvo en controles y seguimientos mensuales y anuales por el servicio de Hematología durante seis años, sin presentar signos de recurrencia.

Un año después, la paciente acudió al servicio de Cirugía de Cabeza, Cuello y Maxilofacial, refiriendo la aparición de una masa cervical anterior dependiente de la glándula tiroides. La tomografía cervical con contraste mostró una lesión nodular hipodensa irregular en el lóbulo tiroideo izquierdo, asociada a la presencia de múltiples ganglios sospechosos. Se le realizó una biopsia por aspiración con aguja fina de nódulo tiroideo y ganglio cervical izquierdo, con resultado Bethesda V.

Debido a estos hallazgos, el equipo quirúrgico decidió realizar una tiroidectomía total más disección lateral de cuello izquierdo (Figura 1A) y compartimiento central (Figura 1B), donde se evidenció el compromiso ganglionar (Figura 1C). Se colocó un drenaje en el lecho operatorio a presión negativa y no se presentaron hematomas ni cambios en la voz en el primer día postoperatorio (Figura 2). La pieza operatoria fue enviada para estudio de anatomía patológica (Figura 3) y se reportó como un carcinoma papilar variante clásica. A los cuatro meses de la cirugía, la paciente recibió su primera



Figura 1. A. Lecho quirúrgico post disección lateral izquierda de cuello. B. Lecho quirúrgico post tiroidectomía total más disección central de cuello. C. Disección de cuello izquierdo con compromiso ganglionar

Figura 2. Primer día post operada



sesión de iodoterapia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y un rastreo post terapia mostró captación anormal en el lecho quirúrgico.

Actualmente, la paciente sigue siendo evaluada de manera estricta en el consultorio externo de Cirugía de Cabeza, Cuello y Maxilofacial y Hematología del INSN SB. En la última evaluación, no presentó signos de recurrencia local ni regional (Figura 4).

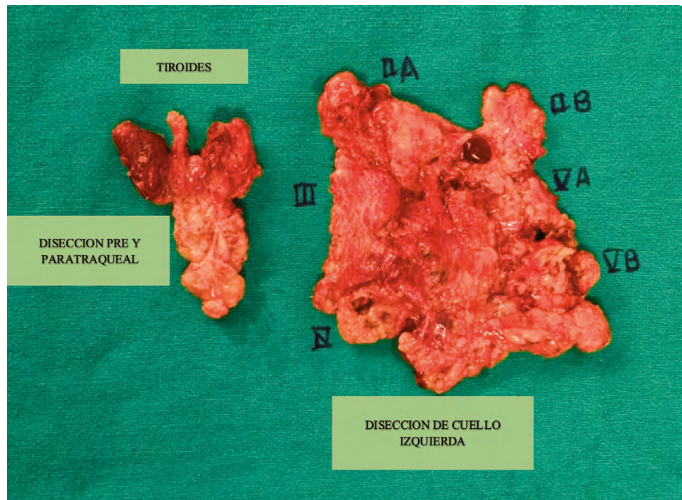


Figura 3. Pieza operatoria: glándula tiroides, grupo ganglionar IIA, IIB, III, IV, VA VB izquierdo, grupo ganglionar VI y VII.



Figura 4. Paciente en control post operatorio luego de 6 meses

DISCUSIÓN

La leucemia aguda es la neoplasia más frecuente en la edad pediátrica, siendo el 85% de precursores tipo linfocito B (8). En países de altos ingresos, más del 80% de los casos logran curarse, a diferencia de aquellos en países con bajos recursos, donde la tasa de curación no supera el 20%. Esta disparidad se debe principalmente a diagnósticos tardíos y a la limitación de centros de atención, entre otros factores (9).

En el año 2018, se diagnosticaron 552 casos de LLA en Perú, de acuerdo con los informes de los registros hospitalarios de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer del Ministerio de Salud y las instituciones privadas del Perú (10). Así mismo, los pacientes con alto riesgo representan más del 60% del total de casos, según un análisis preliminar realizado por el INEN entre los años 2013 y 2016 (10). A nivel nacional, la tasa de supervivencia global es del 67.5%, cifra similar a la realidad de los países desarrollados (11).

El cromosoma Philadelphia resulta de la translocación recíproca de los cromosomas 9 y 22, produciendo una proteína quimérica llamada BCR-ABL que se convierte en una tirosina cinasa BCR-ABL activa (12). Esta alteración es rara en niños (2-3%), pero es un factor de mal pronóstico. La paciente en estudio presenta dos antecedentes relevantes previos a la aparición del cáncer de tiroides y la metástasis cervical: el tratamiento de acondicionamiento basado en radioterapia y el trasplante de progenitores hematopoyéticos por leucemia linfoblástica aguda Philadelphia positivo. Estudios indican que los niños tratados por cáncer y expuestos a radiación presentan un incremento en la prevalencia de aparición de tumores tiroideos (13).

De acuerdo al estudio de Baker(14) con 3372 pacientes (niños y adultos), se determinó que la población pediátrica menor de 10 años de edad al momento del trasplante tenía un riesgo 60 veces mayor de desarrollar cualquier neoplasia maligna postrasplante y un riesgo 33 veces mayor de que ese tumor fuera un tumor sólido. Estos datos coinciden con los de Cohen (6), que determinó que los niños menores de 10 años tenían casi 25 veces el riesgo de desarrollar carcinoma secundario de tiroides. Esto se vio reflejado en la paciente del presente reporte de caso, a quien se le realizó el TPH por LLA B Philadelphia + a los 7 años, y durante 7 años de controles y seguimiento post trasplante se determinó la aparición de una segunda neoplasia sólida, en este caso tiroidea.

Sisinni *et al.* (1) presentó una cohorte de 371 pacientes sometidos a TPH en edad pediátrica entre 1984 y 2013, de los cuales 19 presentaron neoplasias malignas secundarias y 3 presentaron tumores malignos de tiroides, siendo la segunda neoplasia sólida más frecuente. Por otra parte, según Socie *et al.*, en un registro internacional multicéntrico de 3182 pacientes a los que se les instauró tratamiento con trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico para leucemia aguda, 5 presentaron tumores tiroideos (15). Un hallazgo similar fue reportado por Danner (16), quien de 1487 pacientes sometidos a TPH autólogo entre 1987-2003, 5 desarrollaron tumores tiroideos, siendo uno de los tumores más frecuentes. Por su parte, Cohen (6), con una cohorte más amplia de 70859 pacientes, de los cuales el 27% de 2 a 20 años que recibieron TPH entre los años 1985-2003, encontró 32 casos de cáncer de tiroides y solo 18 presentaron un nódulo

palpable. Además, determinó que el trasplante de células madre hematopoyéticas aumentó el riesgo de neoplasia maligna de tiroides hasta 3 veces; prevaleciendo en las mujeres un mayor riesgo a comparación de los hombres (6). Por tal motivo, es esencial garantizar un seguimiento continuo y seguro (17), con mayor énfasis si el TPH se realizó en niños.

Uno de los factores relacionados al desarrollo de neoplasias malignas secundarias por el TPH es la exposición previa a quimioterapia o radiación como parte del acondicionamiento (18). Tal como se describe en el caso de nuestra paciente, se le realizó un tratamiento de acondicionamiento previo al TPH. Según la literatura, la dosis de irradiación 15-30 Gy, la edad temprana y el sexo femenino (1) son factores de riesgo para la aparición de una segunda neoplasia. Este hallazgo subraya la importancia de continuar investigando los mecanismos potenciales y emergentes que puedan contribuir a la aparición de segundas neoplasias. De particular interés es el hecho de que hemos documentado un caso de carcinoma de tiroides que se presentó en ausencia de tratamiento de acondicionamiento, lo que indica que podrían existir otros factores contribuyentes más allá de los tratamientos convencionales de acondicionamiento (1).

Los estudios registran una prevalencia de 63 a 80% de cáncer de tiroides, siendo el tipo papilar el más frecuente (19-21). A comparación de otros tumores, en las neoplasias de tiroides su riesgo de aparición aumentó con dosis de hasta 20-29 Gy de irradiación, por lo que se concluye que su riesgo está relacionado con la dosis de irradiación (22,23).

La supervisión y seguimiento constante de cada paciente que ha sido sometido a una terapia de acondicionamiento para un trasplante de progenitores hematopoyéticos debido a la leucemia linfoblástica aguda, son imprescindibles. Esta monitorización permite la detección temprana de potenciales segundas neoplasias que puedan desarrollarse en el transcurso de los años, facilitando un abordaje inmediato y de carácter multidisciplinario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sisinni L, Gich I, Torrent M, Badell I. Neoplasias malignas secundarias después de un trasplante de progenitores hematopoyéticos en edad pediátrica. *An Pediatr*. 2019;90(3):157-64. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.05.023
- Bomken S, Skinner R. Secondary Malignant Neoplasms Following Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood. *Children* (Basel). 2015;2(2):146-73. doi: 10.3390/children2020146
- Yokota A, Ozawa S, Masanori T, Akiyama H, Ohshima K, Kanda Y, et al. Secondary solid tumors after allogeneic hematopoietic SCT in Japan. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(1):95-100. doi: 10.1038/bmt.2011.23
- Sun CL, Kersey JH, Francisco L, Armenian SH, Baker KS, Weisdorf DJ, et al. Burden of morbidity in 10+ year survivors of hematopoietic cell transplantation: report from the bone marrow transplantation survivor study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(7):1073-80. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.04.002
- Prieto-Matos P, Martín-Hernández D, Martín-Alonso M, Bajo-Delgado AF, Riesco-Riesco S, Prieto-Matos C. Cáncer de tiroides en pediatría. *Rev. ORL*. 2021;12(4): 303-12. doi: 10.14201/orl.25061
- Cohen A, Rovelli A, Merlo DF, van Lint MT, Lanino E, Bresters D, Ceppi M, Bocchini V, Tichelli A, Socié G. Risk for secondary thyroid carcinoma after hematopoietic stem-cell transplantation: an EBMT Late Effects Working Party Study. *J Clin Oncol*. 2007;25(17):2449-54. doi: 10.1200/JCO.2006.08.9276
- R. Ferney. Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca - Santander - Colombia en el período 2009-2019 [Tesis para optar el Título de Especialista en Medicina Interna]. Bucaramanga: Universidad Autónoma de Bucaramanga; 2021.
- Gacha-Garay María José, Akle Verónica, Enciso Leonardo, Garavito-Aguilar Zayra Vi-viana. La leucemia linfoblástica aguda y modelos animales alternativos para su estudio en Colombia. *rev.colomb. cancerol*. [Internet]. 2017 Dec [cited 2023 May 30]; 21(4): 212-224.
- Organización Panamericana de la Salud. Implementación de la Iniciativa Mundial de la OMS contra el Cáncer Infantil en América Latina y el Caribe [Internet]. Washington D.C.: OPS; 2021 [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53921>
- Organización Panamericana de la Salud. Comité Clínico de Leucemia (Iniciativa Mundial contra el Cáncer Infantil en Perú) [Internet]. Washington D.C.: OPS; 2019 [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/iniciativa-mundial-contra-cancer-infantil-peru/comite-clinico-leucemia>
- Castro-Arechaga S, Ronceros-Salas L, Vega-Centeno S, Moreno M, Soto A. Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2018;35(3):416-24. doi: 10.17843/rpmesp.2018.353.2947
- Gallegos-Arreola MP, Borjas-Gutiérrez C, Zúñiga-González GM, Figueroa LE, Puebla-Pérez AM, García-González JR, et al. Pathophysiology of Acute Lymphoblastic Leukemia [Internet]. En: Mejia-Arangure JM, editor. *Clinical Epidemiology of Acute Lymphoblastic Leukemia - From the Molecules to the Clinic*. Londres: IntechOpen; 2013 [citado el 29 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/44045>
- Lubin JH, Adams MJ, Shore R, Holmberg E, Schneider AB, Hawkins MM, et al. Thyroid Cancer Following Childhood Low-Dose Radiation Exposure: A Pooled Analysis of Nine Cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2575-83. doi: 10.1210/jc.2016-3529
- Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NKC, Neglia JB, Robison LL. New Malignancies After Blood or Marrow Stem-Cell Transplantation in Children and Adults: Incidence and Risk Factors. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1352-8. doi:10.1200/JCO.2003.05.108
- Socié G, Curtis RE, Deeg HJ, Sobocinski KA, Filipovich AH, Travis LB, et al. New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia. *J Clin Oncol*. 2000;18(2):348-57. doi: 10.1200/JCO.2000.18.2.348
- Danner-Koptik KE, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Buchbinder D, Cahn JY, et al. Second malignancies after autologous hematopoietic cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(3):363-8. doi: 10.1038/bmt.2012.166
- Kremer LC, Mulder RL, Oeffinger KC, Bhatia S, Landier W, Levitt G, et al. A worldwide collaboration to harmonize guidelines for the long-term follow-up of childhood and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(4):543-9. doi: 10.1002/pbc.24445
- Rizzo JD, Curtis RE, Socié G, Sobocinski KA, Gilbert E, Landgren O, et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009;113(5):1175-83. doi: 10.1182/blood-2008-05-158782

19. Acharya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M, Lindsley S, Gerald W, Wollner N, et al. Thy-roid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adoles-cence. *Cancer*. 2003;97(10):2397-403. doi: 10.1002/cncr.11362
20. Veiga LH, Lubin JH, Anderson H, de Vathaire F, Tucker M, Bhatti P, et al. A pooled analysis of thyroid cancer incidence following radiotherapy for childhood cancer. *Ra-diat Res*. 2012;178(4):365-76. doi: 10.1667/rr2889.1
21. Black P, Straaten A, Gutjahr P. Secondary thyroid carcinoma after treatment for childhood cancer. *Med Pediatr Oncol*. 1998;31(2):91-5. doi: 10.1002/(sici)1096-911x(199808)31:2<91::aid-mpo8>3.0.co;2-u
22. Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, Stovall M, Smith SA, Liu Y, et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. *Lancet*. 2005;365(9476):2014-23. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66695-0
23. Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, Smith SA, Mertens AC, Liu Y, et al. Thyroid cancer in childhood cancer survivors: a detailed evaluation of radiation dose response and its modifiers. *Radiat Res*. 2006;166(4):618-28. doi: 10.1667/RR3605.1