



CASO CLÍNICO

Carcinoma papilar de tiroides en un niño con hipotiroidismo congénito dishormonogénico. Reporte de un caso



María José Orellana^a, Angelo Fulle^b, Diego Carrillo^a, Lucía Escobar^c, Alicia Ebensperger^d, Raúl Martínez^e y Hana Rumié Carmi^{f,*}

^a Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^b Servicio de Cirugía, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile

^c Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile

^d Servicio de Cirugía Infantil, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile

^e Servicio de Cirugía Oncológica y de Cabeza y Cuello, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile

^f Servicio de Endocrinología Infantil, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile

Recibido el 10 de septiembre de 2015; aceptado el 31 de enero de 2016

Disponible en Internet el 26 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Cáncer de tiroides;
Niños;
Hipotiroidismo congénito;
Radiación ionizante

Resumen

Introducción: El cáncer papilar de tiroides (CPT) es una enfermedad infrecuente en pediatría. La presentación de CPT asociado a hipotiroidismo congénito (HC) dishormonogénico es excepcional, y hay pocos casos reportados en la literatura.

Objetivo: Presentar un caso de CPT en un paciente con HC dishormonogénico sin bocio, expuesto a radiación ionizante. Evaluar asociaciones entre estos factores y el desarrollo de CPT.

Caso clínico: Paciente varón con antecedentes de HC dishormonogénico, por lo que recibió suplementación precoz con levotiroxina, logrando niveles normales de tirotropinas y hormonas tiroideas. Con antecedentes de cardiopatía congénita, fue sometido tratamiento intervencional con 10 cateterismos cardíacos y aproximadamente 26 radiografías de tórax con dosis pediátrica. A la edad de 6 años se encontró un nódulo tiroideo mediante ecografía. La citología por punción aspirativa con aguja fina confirmó alta sospecha de carcinoma tiroideo (Bethesda 5). El estudio de etapificación no mostró metástasis en el tórax ni en el cerebro. Fue sometido a tiroidectomía total y el análisis histopatológico reveló un microcarcinoma papilar de 0,5 cm intratiroideo, sin evidencia de diseminación.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: carmikari@yahoo.com, hanakrumiecarmi@gmail.com (H. Rumié Carmi).

Conclusión: Las mutaciones genéticas propias de esta enfermedad y la exposición a radiación ionizante pudieran estar implicadas en el desarrollo de CPT. Es probable que haya vías fisiopatológicas comunes que requieran mayor investigación.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Thyroid cancer;
Children;
Congenital
hypothyroidism;
Ionising radiation

Papillary thyroid carcinoma in a child with congenital dishormonogenetic hypothyroidism. Case report

Abstract

Introduction: Papillary thyroid carcinoma (PTC) is a rare childhood disease. The development of PTC in dishormonogenetic congenital hypothyroidism (CH) is infrequent, with very few case reports in literature.

Objective: To report a case of PTC in a boy with dishormonogenetic CH without goitre and exposed to ionising radiation. To evaluate relationships between these factors and development of PTC.

Case report: We present a boy with dishormonogenetic CH since birth. Early hormonal substitution was initiated, with subsequent normal levels of thyrotropin and thyroid hormones. He has also congenital cardiomyopathy, exposed to interventional treatment with 10 heart catheterisations, and approximately 26 chest X-rays at paediatric doses. A thyroid nodule was found in thyroid echography at the age of 6 years old. Fine needle aspiration biopsy confirmed high probability of thyroid carcinoma (Bethesda 5). The pre-surgical thorax and cerebral scan showed no evidence of metastasis. The patient underwent total thyroidectomy. Pathological examination revealed a 0.5 cm papillary thyroid micro-carcinoma in the right lobe, with no evidence of dissemination.

Conclusion: Genetic mutations and radiation exposure may play an important role in the development of PTC. There may be common pathways between dishormonogenetic CH and thyroid carcinoma that need further investigation.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer papilar de tiroides es un diagnóstico infrecuente en pediatría, correspondiendo a 0,4% a 3% de las neoplasias en este grupo¹⁻⁴. Sin embargo, es el tumor endocrino de cabeza y cuello más frecuente. La incidencia anual global en población pediátrica se ha estimado en 5,4 por 1.000.000, y en las últimas décadas ha aumentado sostenidamente en 3-4% anual⁵⁻¹¹. El 70% de los casos se presenta en niños entre 11 y 17 años.

La presentación clínica más común es la presencia asintomática de un nódulo tiroideo o una masa cervical. Su comportamiento es más agresivo que en adultos, con alta frecuencia de invasión extratiroidea, presentación multifocal o bilateral, metástasis linfática y a distancia, principalmente de pulmón y huesos. La tasa de recurrencia varía entre 10% a 30% a 5 años. A pesar de esto, el pronóstico es bueno con una supervivencia global a 20 años del 90-95%^{1,2,4,9}.

Para realizar el diagnóstico se recomienda evaluar los nódulos con ecografía, y según su resultado, realizar una punción aspirativa con aguja fina, procedimiento con valor predictivo positivo de 67% y valor predictivo negativo de 100%. La confirmación diagnóstica se realiza con la histología de la pieza quirúrgica^{1,5}.

En relación con el tratamiento *The National Institute of Child Health and Human Development* recomienda realizar una tiroidectomía total, seguido por terapia ablativa con ¹³¹I, y continuar con terapia hormonal supresiva de hormona estimuladora del tiroides (TSH) a largo plazo. El manejo debe ser agresivo debido a la presencia en ambos lóbulos tiroideos de tumores multicéntricos en el 50-80% de los casos, recurrencia del 25% en el lóbulo remanente e incidencia del 66% de cáncer oculto en el lóbulo contralateral¹. Así mismo, este manejo permite un seguimiento seguro y detección temprana de recurrencia, guiado por los niveles de tiroglobulina sérica. Sin embargo, la dualidad entre comportamiento agresivo y buen pronóstico global abre la controversia a más de una opción de tratamiento². Hay remisión total de la enfermedad cuando la cintigrafía de exploración sistémica es negativa y los niveles de tiroglobulina indetectables, con anticuerpos antitiroglobulina negativos. Los niveles elevados de tiroglobulina sérica requieren seguimiento con estudios complementarios (ecografía cervical y cintigrafía de exploración sistémica con ¹³¹I) y observación de acuerdo a las recomendaciones de la guía clínica de la Asociación Americana del Tiroides 2015¹⁰.

Las causas que explican el aumento de la incidencia son desconocidas y se han postulado factores genéticos, mayor

exposición a radiación y una mayor tasa de diagnóstico, siendo el principal la radiación, especialmente antes de los 5 años y en altas dosis¹⁰. Se ha establecido clara asociación entre radiación en altas dosis con el desarrollo de CPT en niños y adolescentes, sin embargo, la radiación para estudios y procedimientos médicos no se sabe cuánto podría contribuir al desarrollo de cáncer^{12,13}.

Por otro lado, el hipotiroidismo congénito (HC) es una enfermedad benigna, cuya principal etiología son alteraciones genéticas que afectan la diferenciación, migración y función de la glándula en el período embrionario. No se ha establecido asociación entre estas alteraciones y el desarrollo de cáncer de tiroides⁹. En Chile la incidencia del HC es 1:3.163 recién nacidos vivos¹⁴. Dentro de sus causas la principal es la alteración de genes que regulan el desarrollo del tiroides, produciendo HC primario. Se puede manifestar como ausencia o alteración anatómica del tiroides (disembriogénesis) o alteración funcional de la producción de hormonas con tiroides *in situ* (dishormonogénesis), dependiendo del momento en el que se produzca la alteración. El desarrollo de la glándula comienza a partir de la cuarta semana de período embrionario, y un error en este primer momento produce aplasia, hipoplasia o ectopia tiroidea (disembriogénesis) presente en el 85% de los casos. Si la alteración se produce durante el período de diferenciación funcional, a partir de la semana décima o decimosegunda, se obtendrá una alteración de la producción de hormonas con tiroides anatómicamente normal (dishormonogénesis) presente en el 15% de los casos con HC primario^{3,14,15}. El desarrollo de CPT en pacientes pediátricos con HC dishormonogénico es impredecible, muy poco frecuente y hasta ahora ha sido muy poco estudiado.

Objetivo

Presentar un caso clínico de CPT en un paciente de 7 años con HC dishormonogénico sin bocio, expuesto a radiación ionizante. Evaluar asociaciones entre estos factores y el desarrollo de CPT.

Caso clínico

Paciente varón de 7 años, hijo de padres sanos, no consanguíneos, sin antecedentes familiares de cáncer ni enfermedad tiroidea. Fue recién nacido de término de 38 semanas, de un embarazo controlado, con peso de nacimiento de 2.700 g y longitud de 48 cm. Tuvo diagnóstico prenatal de hipoplasia de ventrículo izquierdo por atresia valvular mitral y aórtica y coartación aórtica.

A los 11 días de vida se diagnosticó HC en el tamizaje neonatal, iniciando inmediatamente aporte de levotiroxina, con buenos controles posteriores y niveles de tirotrópinas en rango normal.

El mismo día se realizó la primera cirugía cardíaca, Norwood Sano, en la cual se reseco el septum primum, obteniendo una amplia comunicación interauricular, se reconstruyó la aorta, se creó una anastomosis entre la neo-aorta y el tronco pulmonar y se construyó un *shunt* entre las arterias pulmonares y el ventrículo derecho. A los 7 meses se realizó la segunda cirugía, Glenn bidireccional, en la que se construyó una anastomosis entre la vena cava superior y

la arteria pulmonar, y se seccionó el *shunt* entre las arterias pulmonares y el ventrículo derecho. Finalmente, a los 2 años 9 meses se llevó a cabo la tercera cirugía cardíaca, llamada Fontan extracardiaco fenestrado, que consistió en la construcción de una anastomosis entre la arteria pulmonar y la vena cava inferior usando un tubo fenestrado mediante el cual se creó una anastomosis entre el tubo y la aurícula derecha.

Evolucionó favorablemente, en tratamiento con ácido acetilsalicílico, captopril y digoxina. Durante su tratamiento fue sometido a 10 cateterismos cardíacos y aproximadamente a 26 radiografías de tórax con dosis pediátrica antes de los 6 años.

A la edad de 6 años 8 meses, mediante ecografía tiroidea, se pesquisó un nódulo tiroideo derecho, de 7 × 4 mm, hipocogénico, asociado a finas calcificaciones en su interior, sin otras alteraciones. Después de 5 meses se realizó nueva ecografía que describió el nódulo de 10 × 5 mm, hipocogénico con imágenes sugerentes de microcalcificaciones en su interior. Después de 3 meses, la tercera ecografía mostró un nódulo hipocogénico, de 6,4 mm, con calcificaciones irregulares en su borde externo, contornos mal definidos y vascularización central, categoría TIRADS 4b, sin adenopatías.

Fue derivado a un centro de derivación de enfermedad oncológica infantil, donde se realizó citología por punción espirativa con aguja fina que informó de lesión sugerente de carcinoma de tiroides (Bethesda 5) y ecografía cervical compartimentalizada, que mostró 2 adenopatías sospechosas en la región submentoniana y submandibular derecha, sin otras alteraciones. El estudio de etapificación con tomografía computarizada cerebral, de tórax sin contraste y cintigrafía ósea resultó dentro de los límites normales. Las pruebas tiroideas prequirúrgicas fueron TSH 5,29 uUI/ml (0,66-4,14) y tiroxina libre (T4L): 1,50 ng/dl (0,90-1,67), en tratamiento con 50 mcg de levotiroxina de lunes a viernes y 37,5 mcg el sábado y el domingo.

A los 7 años y 10 meses ingresó en el pabellón para la resolución quirúrgica. Se realizó lobectomía derecha, que fue enviada a biopsia intraoperatoria, informando de carcinoma papilar de tiroides, variedad clásica. Se completó la tiroidectomía total y la biopsia de la pieza quirúrgica mostró un nódulo intratiroideo en el lóbulo derecho (fig. 1), bien definido, correspondiente a un carcinoma papilar del tiroides, variedad clásica (fig. 2), de 0,5 cm, con microcalcificaciones (fig. 3) y núcleos atípicos (fig. 4), sin invasión linfovascular ni perineural, ambos lóbulos con hiperplasia multinodular macro y microfolicular, con áreas de atrofia. Tamaño del tiroides normal.

A los 3 meses de la cirugía se realizó terapia ablativa con 50 mCi de ¹³¹I. La exploración sistémica con cintigrafía evidenció una leve captación en el lecho operatorio correspondiente a remanente tiroideo, sin otros focos de captación. En el seguimiento a 3 meses la tiroglobulina sérica resultó en 3,1 ng/ml (valor esperado < 0,1), anticuerpos anti-tiroglobulina 8,84 UI/ml (valor esperado < 4,11) y las pruebas tiroideas fueron normales: TSH 3,3 uUI/ml y T4L: 1,61 ng/dl. Luego de los siguientes 3 meses los marcadores se encontraban a la baja, con valores de tiroglobulina de 0,9 ng/ml y anticuerpos antitiroglobulina de 6,29 UI/ml. La ecografía de control a los 6 meses mostró un linfonodo levemente más prominente en la región submandibular

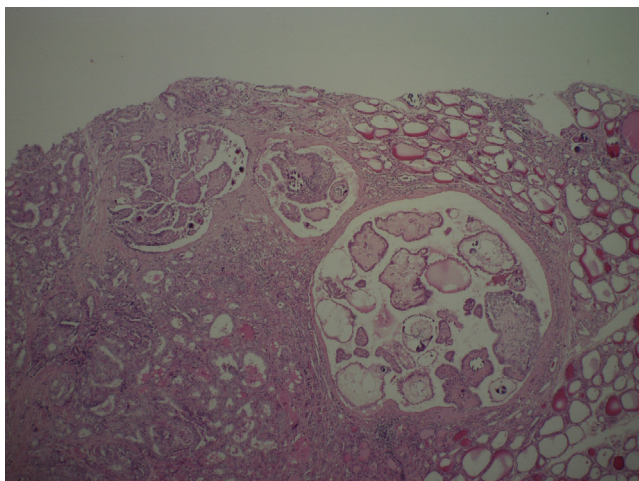


Figura 1 Visión con bajo aumento del carcinoma papilar: se observa arquitectura papilar y folículos neoplásicos. Aumento 2,5×; tinción hematoxilina-eosina.

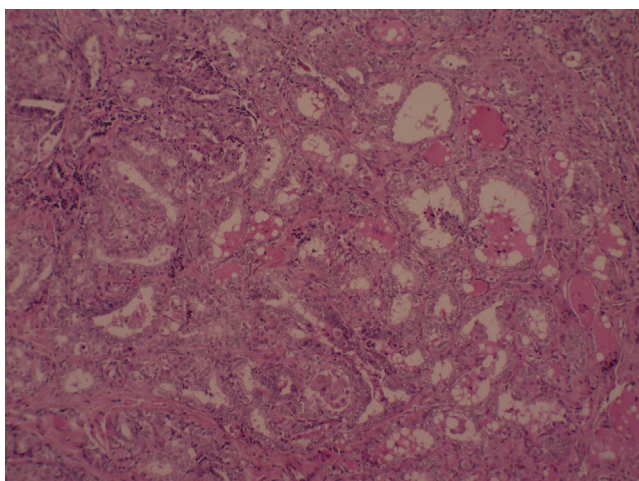


Figura 2 Patrón folicular de carcinoma papilar; destacan núcleos con cromatina finamente dispersa y membrana nuclear prominente debido a la marginación de la cromatina. Aumento 5×; tinción hematoxilina-eosina.

izquierda, de 5,3 mm de diámetro, ovoide, hipocogénico con centro ecogénico y señal vascular ligeramente excéntrica, sin otros hallazgos. Se sugirió mantener controles con imágenes.

Discusión

El rol del HC en el desarrollo del CPT es un tema controvertido. El efecto de una sobreestimulación de TSH se ha visto involucrado en el desarrollo de nódulos microfoliculares, sólidos, con presencia de hiperplasia folicular o atipias, incluso calcificaciones o cuerpos de Psammomma han sido descritos como hallazgos de HC dishormonogénico sometido a altos niveles de TSH^{4,15,16}. En nuestro paciente la ausencia de bocio y el buen control tiroideo disminuyen la probabilidad de un cáncer inducido por exceso de TSH.

Los mecanismos implicados en el desarrollo de CPT en HC dishormonogénico no están claros. Hay 2 casos pediátricos

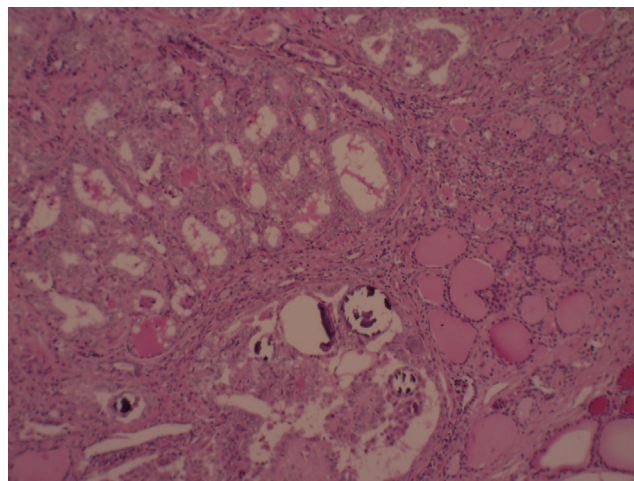


Figura 3 Cuerpos de Psammoma en los ejes de las papilas y en asociación con células neoplásicas. Aumento 5×; tinción hematoxilina-eosina.

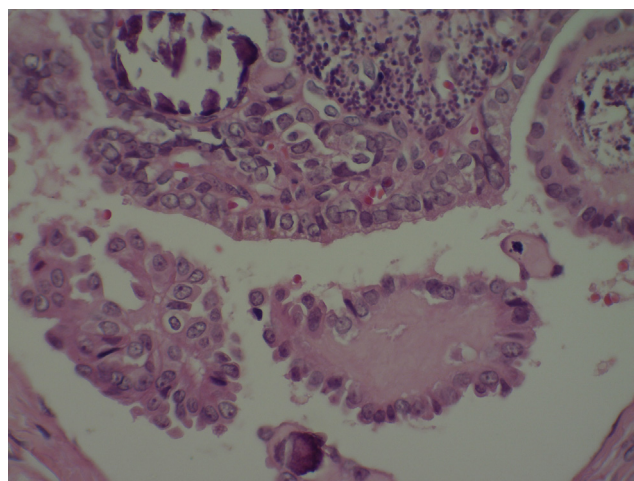


Figura 4 Características nucleares de carcinoma papilar. Marcada irregularidad del contorno nuclear, aclaramiento y sobreposición nuclear y hendiduras nucleares. Aumento 10×; tinción hematoxilina-eosina.

publicados en la literatura de pacientes con HC dishormonogénico con buen control tiroideo. Ambos pacientes de sexo femenino, edades de 5 y 15 años, con presentación clínica habitual de CPT, sin factores de riesgo identificados^{4,15}. Medeiros-Neto et al. reportaron un caso de cáncer folicular de tiroides congénito en una paciente recién nacida, también de sexo femenino, con HC y bocio. El estudio genético descubrió una mutación ubicada en el exón 14 del gen de la peroxidasa tiroidea, que encontraron también en su padre y abuela paterna, la última operada por un cáncer de tiroides a la edad de 26 años. La mutación provocó una detención en la señal del exón 16 del gen, produciendo una transcripción alterada de la peroxidasa tiroidea¹⁷. Recientemente se reportó el primer caso de una mujer con HC dishormonogénico, portadora de un defecto del transportador de yodo, suplementada con T4 desde el año de vida, que a los 40 años fue diagnosticada de una forma agresiva de CPT¹⁸. La coexistencia de mutaciones genéticas propias del HC y el desarrollo de CPT en estos casos clínicos abre la discusión

sobre la existencia de vías comunes o asociaciones entre el HC dishormonogénico y el desarrollo de cáncer tiroideo.

Uno de los factores que probablemente más influya en el aumento de la incidencia de CPT es la mayor exposición a radiación ionizante. Se desconoce si en casos de HC dishormonogénico hay una mayor probabilidad de transformación maligna por exposición a radiación. Wagner describe asociación entre leucemia, cáncer de mama, de tiroides, de pulmón y de cerebro en niños que recibieron radiación médica¹⁹, y Preston reportó un riesgo relativo de incidencia de cáncer sólido de 2,0 (IC 95%=1,4 a 2,8) por cada 1 Sievert (Sv) de exposición en aquellos pacientes expuestos antes de los 6 años²⁰. En este paciente la dosis de radiación total recibida se estima en, al menos 40,12 millicisievert (mSv), equivalente a 2.006 radiografías de tórax (principalmente atribuible a los cateterismos cardiacos realizados bajo fluoroscopia)²¹. Esta dosis de radiación aumenta la posibilidad de afectar órganos vecinos radiosensibles como los ojos, la tiroides y las gónadas, más aún a edad temprana.

La cantidad de dosis de radiación segura en edades tempranas de la vida continúa siendo un tema controvertido. Existen limitaciones estadísticas para evaluar el riesgo de cáncer en humanos expuestos a dosis menores a 100 mSv (dosis equivalente a 40 veces la exposición a radiación acumulada anual). Una revisión de datos obtenidos en estudios biológicos concluyó que el riesgo podría aumentar de forma continua siguiendo un «modelo lineal sin umbral»²². Es por esto que la *Food and Drug Administration* realiza una serie de recomendaciones para reducir el riesgo de daño inducido por radiación, introduciendo el concepto *As Low As Reasonably Achievable* —ALARA— (tan bajo como sea razonablemente posible) que promueve el menor uso de radiación posible sin perjudicar el resultado clínico^{19,23,24}. En la guía clínica de nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides del Ministerio de Salud de Chile 2013 se indica que «no es recomendable tamizar cáncer de tiroides en pacientes expuestos a estudios radiológicos de segmentos próximos a la tiroides. Solo individuos menores de 15 años sometidos a estudios radiológicos repetidos podrían ser evaluados» (nivel de evidencia 2. Recomendación tipo B)²⁵.

Conclusión

El desarrollo de cáncer en pediatría sigue siendo un desafío para el clínico. Su presencia asociada a HC es un tema controvertido que requiere futuros estudios. La falta de análisis genéticos genera incertidumbre respecto a la existencia de vías comunes en el desarrollo de ambas enfermedades. Es posible que, en este caso, una glándula tiroidea con un defecto intrínseco en la síntesis de hormonas, y la exposición a radiación ionizante de forma repetida, pudiesen haber estado implicados en el desarrollo de CPT en forma conjunta. Los estudios diagnósticos y terapéuticos basados en bajas dosis de radiación ionizante han aumentado espectacularmente en las últimas décadas, y conocer e informar de sus riesgos, especialmente en pediatría, cobra cada vez mayor relevancia. Finalmente, el diagnóstico y tratamiento del cáncer de tiroides en pediatría deben ser precoces y agresivos para asegurar mayor tiempo de sobrevida libre de enfermedad, guardando un balance con los efectos adversos asociados al tratamiento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Macarena Pérez Acevedo, Secretaria de División de Investigación del Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río.

Referencias

1. Khara L, Silverman A, Bethel C, D'Cruz C, Sun X. Thyroid papillary carcinoma in a 3-year-old American boy with a family history of thyroid cancer: A case report and literature review. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32:e118-21.
2. Spinelli C, Bertocchini A, Antonelli A, Miccoli P. Surgical therapy of the thyroid papillary carcinoma in children: Experience with 56 patients \leq 16 years old. *J Pediatr Surg.* 2004;39:1500-5.
3. Ris-Stalpers C, Bikker H. Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to TPO mutations. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;322:38-43.
4. Eremija J. The first case of papillary thyroid carcinoma in an adolescent with congenital dysmorphogenetic hypothyroidism in Serbia. *Vojnosanit Pregl.* 2014;71:1078-80.
5. Grob F, Carrillo D, Martínez-Aguayo A, et al. Concordancia de la citología por punción con aguja fina para la detección de cáncer de tiroides en pediatría. *Rev Med Chil.* 2014;142:330-5.
6. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. Pediatric thyroid carcinoma: Incidence and outcomes in 1,753 patients. *J Surg Res.* 2009;156:167-72.
7. Vergamini LB, Frazier AL, Abrantes FL, Ribeiro KB, Rodriguez-Galindo C. Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: A population-based study. *J Pediatr.* 2014;64:1481-5.
8. Brenner DJ, Elliston CD, Hall EJ, Berdon WE. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176:289-96.
9. Fardella C, Jiménez M, González H, et al. Características de presentación del microcarcinoma papilar del tiroides: Experiencia retrospectiva de los últimos 12 años. *Rev Med Chil.* 2005;133:1305-10.
10. Francis G, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid Association guidelines task force on pediatric thyroid cancer. *Thyroid.* 2015;25:716-59.

11. Jin X, Masterson L, Patel A, et al. Conservative or radical surgery for pediatric papillary thyroid carcinoma: A systematic review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79:1620-4.
12. LaFranchi SH. Inaugural management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Children are not small adults. *Thyroid*. 2015;25:713-5.
13. Mondaca R. Por qué reducir las dosis de radiación en pediatría. *Rev Chil Radiol*. 2006;12:28-32.
14. Grob F, Martínez-Aguayo A. Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar. *Rev Chil Pediatr*. 2012;83:482-91.
15. Drut R, Moreno A. Papillary carcinoma of the thyroid developed in congenital dishormonogenetic hypothyroidism without goiter: Diagnosis by FNAB. *Diagn Cytopathol*. 2009;37:707-9.
16. Fadda G, Baloch ZW, LiVolsi VA. Dishormonogenetic goiter pathology. A review. *Int J Surg Pathol*. 1999;7:125-31.
17. Medeiros-Neto G, Gil-da-Costa MJ, Santos CL, et al. Metastatic thyroid carcinoma arising from congenital goiter due to mutation in the thyroperoxidase gene 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:4162-6.
18. Agretti P, Bagattini B, de Marco G, et al. Papillary thyroid cancer in a patient with congenital goitrous hypothyroidism due to a novel deletion in NIS gene. *Endocrine*. 2015:1-3. First online: 13 November 2015. Disponible en: <http://link.springer.com/journal/12020/onlineFirst/page/6>
19. Wagner LK. Minimizing radiation injury and neoplastic effects during pediatric fluoroscopy: What should we know? *Pediatr Radiol*. 2006;36:141-5.
20. Preston DL, Cullings H, Suyama A, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:428-36.
21. Ait-Ali L, Andreassi MG, Foffa I, Spadoni I, Vano E, Picano E. Cumulative patient effective dose and acute radiation-induced chromosomal DNA damage in children with congenital heart disease. *Heart*. 2010;96:269-74.
22. National Research Council, Committee on Biological Effects of Ionizing Radiation. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation (BEIR VII). Washington, DC: National Academy Press; 2005.
23. Pauwels EK, Bourguignon MH. Radiation dose features and solid cancer induction in pediatric computed tomography. *Med Princ Pract*. 2012;21:508-15.
24. Killewich LA, Falls G, Mastracci TM, Brown KR. Factors affecting radiation injury. *J Vasc Surg*. 2011;53:9S-14S.
25. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Guía clínica nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides. 1.ª ed. Santiago, Chile; 2013.