

Caso Clínico

METÁSTASIS RENAL Y CEREBELOSA EN CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES CON MUTACIÓN BRAF V600E: REPORTE DE CASO, QUITO, ECUADOR

*Guzmán-Acán J.⁽¹⁾, Gallardo-Vizúete J.⁽¹⁾, Reyes-Silva C.⁽²⁾, Jaramillo-Kouperman G.⁽³⁾, Remache V.⁽³⁾, Bottani L.⁽⁴⁾, Salazar-Vega J.⁽⁵⁾, Roca A.⁽⁶⁾

¹ Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador.

² Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Unidad de Genética, Quito, Ecuador.

³ Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Laboratorio de Biología Molecular, Subproceso de Anatomía Patológica, Quito, Ecuador.

⁴ Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Servicio de Neurocirugía, Quito, Ecuador.

⁵ Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Servicio de Endocrinología, Quito, Ecuador.

⁶ Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Servicio de Imagenología, Quito, Ecuador.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 25 de febrero de 2026

Revisión: 12 de marzo de 2026

Aceptado: 9 de junio de 2026

Palabras clave:

Carcinoma papilar

Tiroides

Quinasas BRAF

Metástasis

Ecuador

Key words:

Papillary carcinoma

Thyroid

BRAF kinases

Metastasis

Ecuador

RESUMEN

El carcinoma diferenciado de tiroides, principalmente el tipo papilar es la neoplasia endócrina más común de crecimiento lento y buen pronóstico. Sin embargo, pueden presentar comportamiento agresivo con metástasis extra cervical frecuentes como a pulmón, hueso y localizaciones consideradas “raras” que impactan negativamente la supervivencia. Se describe el caso de una mujer con carcinoma papilar de tiroides a los 45 años, tras el tratamiento inicial con cirugía y una primera dosis de yodo radiactivo por riesgo alto de recurrencia. Desarrollo de metástasis pulmonares tratadas con nueva dosis de yodo, dosis acumulada de 300 milicurios. Progreso de forma atípica con metástasis renal y cerebelosa años después, confirmada como metástasis de primario tiroideo tras nefrectomía y craneotomía. Este curso severo se asoció mutación en gen *BRAF* variante V600E, un factor de mal pronóstico que incrementa el riesgo de metástasis y de refractariedad al yodo radiactivo. El caso destaca la importancia de mantener una alta sospecha ante una respuesta bioquímica incompleta con factores de riesgo adicionales, además subraya la importancia del manejo interdisciplinario para el abordaje en evaluación y decisión terapéutica.

ABSTRACT

Differentiated thyroid carcinoma, primarily the papillary type, is the most common endocrine neoplasm, characterized by slow growth and a generally good prognosis. However, it can exhibit aggressive behavior with frequent extracervical metastases to the lungs, bones, and other locations considered “rare,” which negatively impact survival. A 45-year-old woman with papillary thyroid carcinoma. Following initial treatment with surgery and first dose of radioactive due to high risk of recurrence, she developed pulmonary metastases treated a new dose, with a cumulative dose of 300 millicuries, the disease progressed atypically, with renal and cerebellar metastases years later. These metastases were confirmed as originating from the primary thyroid tumor after nephrectomy and craniectomy. This severe course was associated with a mutation in the *BRAF* gene, variant V600E, a poor prognostic factor that increases the risk of metastasis and refractoriness to radioactive iodine. The case highlights the importance of maintaining a high suspicion in the presence of an incomplete biochemical response with additional risk factors and underscores the importance of interdisciplinary management for the approach in evaluation and therapeutic decision.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), principalmente el carcinoma papilar de tiroides (CPT) representa el 90 % de los casos y es la neoplasia endocrina más frecuente⁽¹⁾. Tiene baja mortalidad y supervivencia a 10 años (85-90%)⁽²⁻⁴⁾. La aparición de metástasis a distancia (MD) eleva la mortalidad y reduce la supervivencia (42% a 10 años, 33% a 15 años y 29 % a 20 años)⁽⁵⁾. Las MD ocurren en hueso 49 % y pulmón 25%⁽⁵⁾. No obstante, aparecen en sitios atípicos como cerebro, mama, hígado, riñón, músculo y piel, entre otras.

Los Datos del Registro Nacional de Tumores de Ecuador evidencian un incremento de la incidencia, con un cambio porcentual anual (CPA) de 11,1 % en mujeres desde 2001 y de 11% en hombres desde 1999, vinculado a un aumento de la mortalidad⁽⁶⁾. Salazar et al. describen que el 93,3% de 452 pacientes atendidos entre 2014 y 2017 presentó carcinoma papilar de bajo riesgo⁽⁶⁾.

La mutación *BRAF* V600E es clave en el CPT. Induce la tumorigénesis mediante la activación de la vía de las MAP quinasas, regula la proliferación, diferenciación y supervivencia celular; además suprime la expresión del transportador de yoduro (NIS), reduciendo la avidéz al yodo radiactivo (RAI) y su eficacia terapéutica⁽⁷⁻⁹⁾. El CPT con *BRAF* V600E positivo presenta mayor tasa de recurrencia (47,71 frente a 26,03/1000 personas-año) que los *BRAF* *wild type*⁽⁷⁾.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

A la edad de 45 años (año 2011) la paciente fue diagnosticada con cáncer papilar de tiroides en otra institución. Se realizó tiroidectomía total más vaciamiento central (cirugía #1). El reporte anatomopatológico reveló un tumor multifocal: En el lóbulo derecho se identificó un foco de 2 cm en polo inferior, con extensión extratiroidea hacia cápsula, tejidos blandos y músculo estriado; en lóbulo izquierdo se hallaron cuatro focos de 0,2 a 1 cm con compromiso de cápsula e infiltración de músculo estriado. De los tres ganglios resecados (0,1 a 0,2 cm), uno positivo para metástasis, clasificando como T3b(m)N1aMx. Según las guías de la *American Thyroid Association* (ATA), se estratificó inicialmente con riesgo alto de recurrencia. Posteriormente recibió RAI (dosis #1) 100 mCi, sin captación en rastreo post dosis. Cabe señalar que no se dispone de registros de tiroglobulina ni anticuerpos anti-tiroglobulina previos a esta primera administración.

En 2012 se realizó vaciamiento cervical derecho (cirugía #2) por persistencia bioquímica y estructural en el ultrasonido cervical de adenopatías cervicales sospechosas de metastásis. Entre 2012 y 2015 se mantenía con respuesta estructural negativa en los controles de ultrasonidos cervicales; no obstante, se observó tiroglobulina en ascenso (Tabla 1). En 2015 contó con tomografía simple y contrastada cérvico-torácica resultado normal. En 2016 en nuevo control tomográfico se evidenció un conglomerado ganglionar cervical y presencia de múltiples lesiones nodulares bilaterales

diseminadas en campo pulmonar compatibles con metástasis.

En 2017 por metástasis pulmonares se administró RAI 200 mCi (dosis #2), presentando actividad residual cervical anterior y metástasis ganglionar en cadena cervical derecha. Posteriormente, las imágenes metastásicas en pulmón persistieron (Imagen 3A y 3B), pero no progresaron por lo que no se consideró candidata a nueva dosis de yodo (total acumulado de 300 mCi). Los valores de tiroglobulina se incrementaron y controles con ultrasonido de cuello más cito-punción revelaron nuevos ganglios patológicos (Tabla 2). La paciente negó su consentimiento para el tratamiento quirúrgico propuesto.

En 2021, tras un incremento significativo de tiroglobulina se realizó nueva tomografía cérvico-torácica indicada para reevaluación de metástasis pulmonares, revelando masa renal izquierda (70 x 80 mm). Biopsia con aguja gruesa confirmó metástasis de carcinoma papilar (Imagen 1) y el análisis molecular de esta muestra detectó la mutación *BRAF* V600E. Se efectuó nefrectomía radical izquierda (cirugía #3), (Imagen 3 C), con reporte histopatológico: metástasis de carcinoma papilar de tiroides (70x60x60 mm), necrosis del 40%, marcador CK7: positivo +++/+++ en células tumorales y tiroglobulina: Positivo +++/+++.

La paciente continuó bajo vigilancia estrecha con laboratorio (Tabla 2) e imágenes, sin evidencia de nuevas metástasis a distancia, pero con ganglios cervicales con incremento de tamaño (Imagen 4). Se insistió en propuesta de cirugía, no aceptada por la paciente. A los 60 años de edad (finales de 2024), presentó sintomatología neurológica aguda caracterizado por cefalea occipital con irradiación frontal, náusea, vómito y vértigo. Resonancia simple y contrastada de cerebro comprobó masa a nivel cerebeloso izquierdo de 41,7 x 21,4 mm. (Imagen 2). A inicios de 2025 ameritó craniectomía retrosigmoides izquierda más exéresis de lesión ocupante de espacio cerebelosa izquierda (cirugía #4), con histopatológico a favor de metástasis de carcinoma papilar de tiroides (Imagen 5).

El caso fue evaluado por el comité multidisciplinario debido a la alta carga tumoral, progresión estructural metastásica a pesar de dosis acumulada de 300 mCi. Tras discusión, por ser paciente yodorrefractaria, se propuso una nueva intervención quirúrgica (exploración a nivel central más disección posterolateral bilateral) para control de adenopatía cervical, la cual no fue aceptada. En cuanto a manejo de metástasis a distancia, en junio de 2025 completó sesiones de radioterapia a sistema nervioso central (lecho quirúrgico en cerebelo).

Por parte del servicio de Oncología, se planteó el inicio de terapia con inhibidores de tirosina cinasa (Lenvatinib); opción que fue rechazada por familiares y paciente. En control clínico más reciente, se constató que la paciente realiza mayoría de actividades diarias con normalidad (Karnofsky 90 % y ECOG 1), continúa con tratamiento de reemplazo hormonal con levotiroxina (a dosis inhibitoria) y por decisión propia, se mantiene en seguimiento por cuidados paliativos.

Tabla 1. Temporalidad de control bioquímico*.

Año	Tiroglobulina ng/ml (3,5- 77)
2012	16
2013	9,8
2014	34

Fuente: Registros médicos externos proporcionados por la paciente.

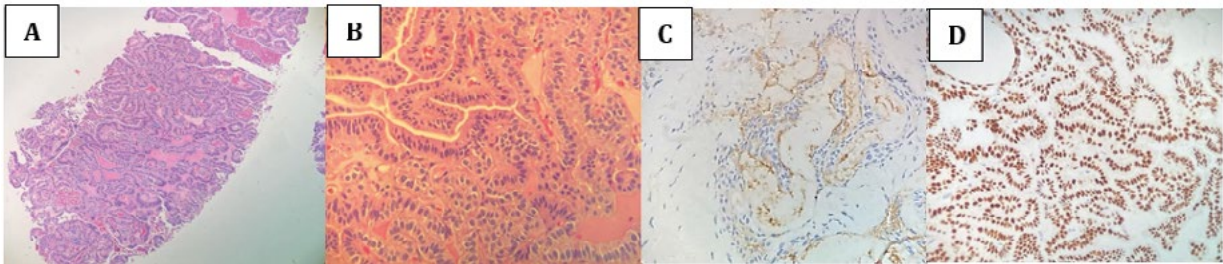
*Valores obtenidos de exámenes realizados en institución externa previo a su transferencia a nuestra institución.

Tabla 2. Temporalidad de control bioquímico.

Fecha	TSH uIU/ml (0,27-4,20)	FT4 ng/dl (0,93 - 1,76)	Tiroglobulina (3,5- 77) ng/ml	Anticuerpos anti -tiroglobulina (Negativo: < 20,40)
18/01/2016	0,9	1,72	25,31	8,9
13/07/2017	0.12	2,12	146	6,6
17/02/2020	0,01	1,7	472	2,7
10/01/2022	0,72	1,36	3126	3
30/12/2024	0,01	2,44	5941	18,9
19/02/2025	1	0,89	5941	23,9

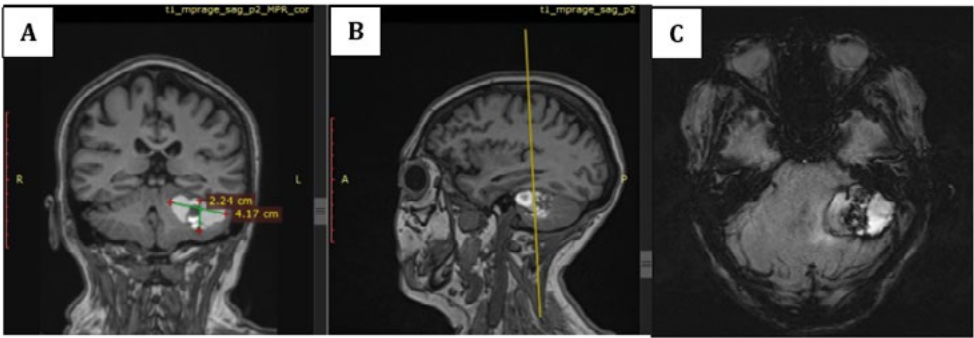
Fuente: Hospital de Especialidades "Eugenio Espejo".

Imagen 1. Metástasis de carcinoma papilar de tiroides a riñón. **A y B:** Panorámica y 10 X. Reporte microscópico de biopsia renal izquierda en la cual se identifica arquitectura papilar con tallos conectivos vasculares, tapizadas por epitelio cubico con núcleos que presentan aclaramiento, barras y pseudoinclusiones. **C y D:** Estudio inmunohistoquímica demostró que las células neoplásicas resultaron positivas para CKAE1/AE3, TTF1 y Tiroglobulina. Estudio molecular del gen *BRAF* con resultado variante V600E (imagen no incluida).



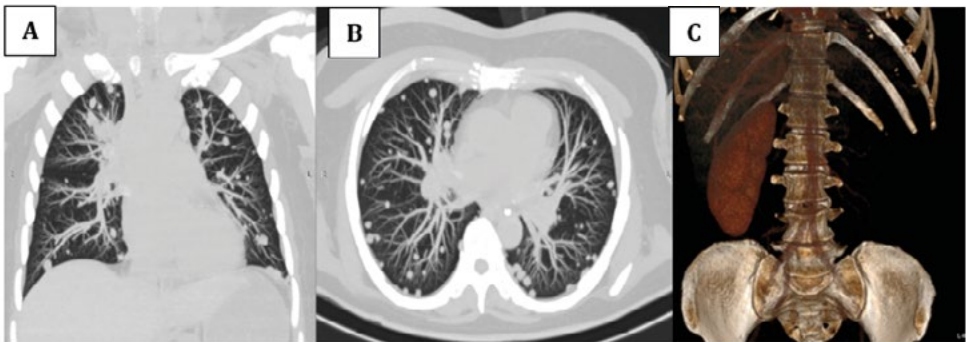
Fuente: Laboratorio de patología, Hospital de Especialidades "Eugenio Espejo".

Imagen 2. Resonancia simple y contrastada de encéfalo. **A y B:** Imágenes potenciadas en T1 coronal y sagital que muestran la localización de la lesión multiquistica de bordes bien delimitados, tamaño 4,17 x 2,24 cm, localizada en el lobulillo cuadrangular izquierdo. **C:** Imagen axial SWI que muestra restos hemáticos internos.



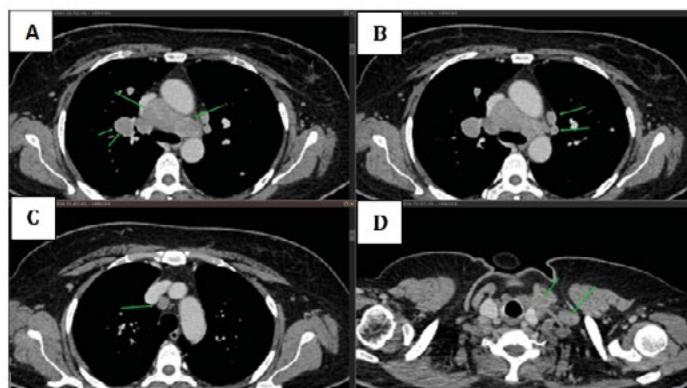
Fuente: Servicio de Imagenología, Hospital de Especialidades "Eugenio Espejo".

Imagen 3. **A y B:** Reconstrucción MIP en ventana pulmonar, coronal y axial muestra múltiples masas en el parénquima pulmonar. **C:** Reconstrucción 3D fase venosa de tomografía de abdomen que demuestra ausencia de riñón izquierdo.



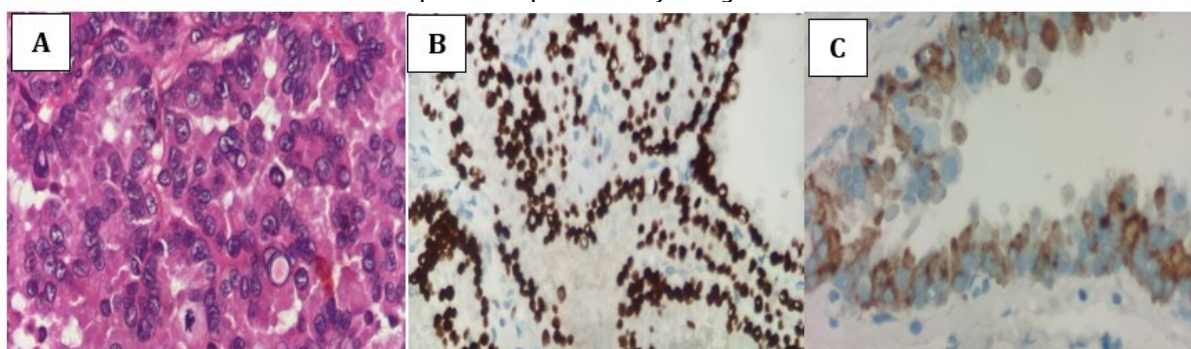
Fuente: Servicio de Imagenología, Hospital de Especialidades "Eugenio Espejo".

Imagen 4. Múltiples adenomegalias mediastinales y cervicales. **A:** Mayor tamaño a nivel infracarinal. **B:** Pre vasculares. **C:** Pretraqueales. **D:** supraclaviculares izquierdas.



Fuente: Servicio de Imagenología, Hospital de Especialidades "Eugenio Espejo".

Imagen 5. Metástasis de carcinoma papilar de tiroides a cerebelo. **A:** Reporte microscópico de biopsia lesión cerebelosa: arquitectura papilar, tinción con hematoxilina/eosina (H/E). **B y C:** Estudio de Inmunohistoquímica: células neoplásicas positivas para TTF1 y Tiroglobulina.



Fuente: Laboratorio de Patología, Hospital de Especialidades "Eugenio Espejo".

DISCUSIÓN

El CDT es la neoplasia endocrina más común; representa la quinta neoplasia más diagnosticada en mujeres y se proyecta como la segunda para el 2030 y la novena en hombres⁽¹⁾. Entre los CPT los subtipos histológicos: células altas, columnares y en tachuela "(hobnail, HPTC)", se asocian con peor pronóstico, mayor tasa de recurrencia, metástasis y en algunos casos resistencia al tratamiento con RAI⁽¹⁰⁾. La estadificación TNM y la estratificación del riesgo postoperatoria es fundamental para definir la estrategia terapéutica⁽⁴⁾. El caso, clasificado como T3b(m)N1aMx, ejemplifica la agresividad por presencia de metástasis y respuesta bioquímica incompleta.

Una lección crítica de este caso radica en el análisis de las posibles falencias en el seguimiento. Entre 2012 y 2015, la paciente mantuvo una respuesta bioquímica incompleta, caracterizada por un ascenso constante de la tiroglobulina, mientras que los reportes de ultrasonido cervical y tomografía permanecían normales. Esta disociación clínico-radiológica subraya la importancia de una vigilancia más proactiva en pacientes de alto riesgo.

En un reporte de 3500 pacientes estudiados (1975 - 2005), las metástasis renales fueron excepcionales, el primer caso se presentó en 2005^(2,3). Yamasaki describe diagnósticos tardíos (10 y 24 años) después de la cirugía inicial, principalmente por la ausencia de sintomatología⁽¹¹⁾. Según Song, las metástasis cerebrales ocurren con una frecuencia de entre 0,15 y 1,3 %, afectando a hemisferios cerebrales y a otras localizaciones intracraneales como cerebelo⁽²⁾.

El intervalo entre el diagnóstico y la detención de metástasis cerebral varía entre 11 meses y 40 años⁽⁶⁾. Si bien la mayoría son asintomáticas pueden presentar cefalea, alteración visual, déficit neurológico (focal), síntomas neuropsicológicos y convulsiones^(2,5). De acuerdo con la clasificación de tumores endocrinos (quinta edición) de la Organización Mundial de la Salud, el CPT se define por su arquitectura y por sus características nucleares que incluyen pseudo inclusiones (invaginaciones del citoplasma hacia la profundidad del núcleo, núcleos redondos, condensación periférica de la cromatina), entre otras características. El perfil de inmunohistoquímica, las células expresan TTF1, PAX 8, tiroglobulina y citoqueratinas (AE1/AE3, citoqueratina 7), las cuales concuerdan en el perfil encontrado en el paciente descrito. El diagnóstico diferencial por la localización es el carcinoma papilar renal, el cual fue descartado a través de la morfología y panel de inmunohistoquímica AMARC negativo y citoqueratina 7 positivo (CK)⁽¹²⁾.

Silver *et al* refirieron que la presencia de mutación *BRAF* V600E (detectada en 43% de CPT $\leq 1,5$ cm) se asocia significativamente con características agresivas como extensión extra tiroidea, metástasis ganglionares y subtipos histológicos de alto riesgo. Asimismo, consideraron que estos hallazgos respaldan su uso como marcador pronóstico para guiar decisiones terapéuticas: en pacientes con la mutación, especialmente en microcarcinomas, recomiendan considerar cirugía definitiva (lobectomía/tiroidectomía total según contexto) en lugar de vigilancia activa.

Aunque el estudio tiene limitaciones (retrospectivo, seguimiento limitado), refuerza el valor de la genotipificación para estratificar riesgo en CPT pequeños⁽⁹⁾.

La presencia de la mutación *BRAF* V600E se asocia frecuentemente con extensión extratiroidea y metástasis ganglionares. La tipificación asociada con el promotor de TERT es la herramienta más apropiada para predecir agresividad, ya que *BRAF* por sí solo puede encontrarse en tumores de comportamiento indolente. En esta paciente, la mutación *BRAF* correlacionó con un fenotipo de alta agresividad y refractariedad al radioyodo, si bien no contamos con el estado mutacional de TERT.

Las metástasis atípicas (riñón, cerebelo) que aparecieron a los 11 y 15 años, respectivamente, evidenciaron un largo periodo de latencia, a pesar de la disparidad clínica entre ambas lesiones (sintomática frente a silente) la paciente conservó una adecuada calidad de vida. El manejo fue evaluado por un comité multidisciplinario, planteando intervenciones como cirugía de rescate e inhibidores de tirosina quinasa (Lenvatinib). No obstante, se priorizó la autonomía de la paciente demostrando que la personalización del tratamiento y el soporte paliativo son pilares vitales en el manejo de la enfermedad avanzada.

CONCLUSIÓN

El CPT, aunque frecuente y de pronóstico favorable, puede presentar un comportamiento agresivo, con MD atípicas (riñón y el sistema nervioso central), lo que representa un desafío diagnóstico y terapéutico. Este caso resalta que una respuesta bioquímica incompleta con imágenes negativas es una señal de alerta crítica que exige una vigilancia estrecha y proactiva para el diagnóstico precoz. La detección de la mutación *BRAF* V600E subraya el valor de la genotipificación en la caracterización de tumores de alto riesgo; aunque la co-mutación con TERT es el estándar de letalidad.

Hasta la fecha no se han registrado publicaciones sobre casos de CPT con metástasis a nivel renal y cerebelo. Compartir este caso, presentado en un hospital de especialidades contribuye a la literatura médica al destacar la rareza de las metástasis atípicas y la necesidad de un enfoque personalizado en enfermedad avanzada. Este caso resalta la importancia de fortalecer los registros oncológicos en Ecuador para comprender la epidemiología local y patrones de agresividad, así como la colaboración multidisciplinaria para optimizar los resultados clínicos y preservar la calidad de vida en pacientes con cáncer de tiroides avanzado.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de este artículo no poseen conflictos de intereses.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

La paciente correspondiente al caso clínico presentado dio su autorización firmando el respectivo consentimiento informado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, *et al.* 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.
2. Song HJ, Xue YL, Xu YH, Qiu ZL, Luo QY. Rare metastases of differentiated thyroid carcinoma: pictorial review. *Endocr Relat Cancer*. 2011 Aug 30;18(5):R165-74. doi: 10.1530/ERC-11-0068.
3. Qiu ZL, Xue YL, Luo QY. Rare renal metastases from differentiated thyroid carcinoma: early clinical detection and treatment based on radioiodine. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Apr;58(3):260-9. doi: 10.1590/0004-2730000002913.
4. Hong S, Xie Y, Cheng Z, Li J, He W, Guo Z, *et al.* Distinct molecular subtypes of papillary thyroid carcinoma and gene signature with diagnostic capability. *Oncogene*. 2022 Nov;41(47):5121-5132. doi: 10.1038/s41388-022-02499-0.
5. Prinzi A, van Velsen EFS, Belfiore A, Frasca F, Malandrino P. Brain Metastases in Differentiated Thyroid Cancer: Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Thyroid*. 2024 Oct;34(10):1194-1204. doi: 10.1089/thy.2024.0240.
6. Solis-Pazmino P, Salazar-Vega J, Lincango-Naranjo E, Garcia C, Koupermann GJ, Ortiz-Prado E, Ledesma T, *et al.* Thyroid cancer overdiagnosis and overtreatment: a cross-sectional study at a thyroid cancer referral center in Ecuador. *BMC Cancer*. 2021 Jan 8;21(1):42. doi: 10.1186/s12885-020-07735-y.
7. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Shong YK, Kim TY, Viola D, *et al.* Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 1;33(1):42-50. doi: 10.1200/JCO.2014.56.8253.
8. Sezer H, Uren N, Yazici D. Association between BRAF-V600E mutation and the clinicopathological features in incidental papillary thyroid microcarcinoma: A single-center study in Turkish patients. *North Clin Istanbul*. 2020 May 28;7(4):321-328. doi: 10.14744/nci.2020.69586.
9. Silver JA, Bogatchenko M, Pusztaszeri M, Forest VI, Hier MP, Yang JW, *et al.* BRAF V600E mutation is associated with aggressive features in papillary thyroid carcinomas ≤1.5 cm. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Nov 6;50(1):63. doi: 10.1186/s40463-021-00543-9.
10. Spyroglou A, Kostopoulos G, Tseleni S, Toulis K, Bramis K, Mastorakos G, *et al.* Hobnail Papillary Thyroid Carcinoma, A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2022 Jun 3;14(11):2785. doi: 10.3390/cancers14112785.
11. Yamazaki H, Kishida T, Noguchi G, Iwasaki H, Suganuma N, Masudo K, *et al.* Nephrectomy for Metastatic Kidney Tumor in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Report of Two Cases. *Case Rep Endocrinol*. 2018 Nov 11;2018:7842792. doi: 10.1155/2018/7842792.
12. Organización Mundial de la Salud. Endocrine and Neuroendocrine Tumours /Thyroid tumours// Follicular cell-derived neoplasms/ Malignant neoplasms/ Papillary thyroid carcinoma (5th ed.) [Internet]. [Disponible en: <https://tumourclassification.iarc.who.int/>][Último acceso: 22/06/2026]