

Tumor Epitelial Fusiforme con Diferenciación Similar al Timo (SETTLE) en un Niño, Desafío Diagnóstico y Terapéutico: Informe de Caso

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2025v71n2.5029ES>

Tumor Epitelial Fusiforme com Diferenciación Semelhante ao Timo (SETTLE) em Criança, Desafio Diagnóstico e Tratamento: Relato de Caso

Spindle Epithelial Tumor with Thymus-Like Differentiation (SETTLE) in a Child, Diagnostic and Treatment Challenge: Case Report

Alexandre Andrade Sousa¹; Gabriela Somma Gomes²; Matheus Eduardo Soares Pinhati³; Alyrio Mourão Oliveira Valério⁴; Diogo Melgaço Faria⁵; Amanda de Moura Malta Carvalho da Mata⁶

RESUMEN

Introducción: El tumor epitelial de células fusiformes con diferenciación similar al timo (SETTLE) es un tumor tiroideo extremadamente raro y difícil de diagnosticar que se deriva de células tímicas ectópicas o bolsas branquiales. Esta variante del tumor tiroideo se encuentra generalmente en niños, adolescentes y adultos jóvenes, y rara vez se observa en pacientes de edad avanzada, además de tener gran potencial de diseminación metastásica. La presentación clásica es una masa cervical indolora y habitualmente asintomática en la topografía de la tiroides. Sus marcadores séricos no son específicos. Dada la escasez de datos sobre esta neoplasia y la importancia de dar a conocer esta posibilidad diagnóstica, se realizó un reporte de caso en un paciente diagnosticado con SETTLE, centrándose en el diagnóstico diferencial y tratamiento de esta variante tumoral, con el objetivo de agregar más información sobre esta condición a la literatura. **Informe del caso:** Un niño de sexo masculino de 2 años, quien presentó una masa tumoral en tiroides con potencial maligno y con análisis inmunohistoquímico indicativo de SETTLE. Al paciente se le realizaron pruebas de imagen y biopsia por aspiración con aguja fina, lo que ayudó en la decisión de un abordaje quirúrgico inicial. Se realizó tiroidectomía, seguida de seguimiento oncológico a largo plazo. **Conclusión:** SETTLE es un tumor tiroideo raro, con potencial metastásico lento, que afecta más a niños y adolescentes y es de difícil diagnóstico, requiriendo atención al diagnóstico diferencial. La principal prueba diagnóstica es el análisis inmunohistoquímico y el tratamiento principal es la cirugía, continuada de un seguimiento prolongado.

Palabras clave: Neoplasias de la Tiroides/cirugía; Tiroidectomía; Neoplasias de Cabeza y Cuello/cirugía; Informe de Caso Raro; Preescolar.

RESUMO

Introdução: O tumor epitelial fusiforme com diferenciação semelhante ao timo (SETTLE) é um tumor da tireoide extremamente raro e de difícil diagnóstico que deriva de células tímicas ectópicas ou bolsas branquiais. Essa variação tumoral tireoidiana geralmente é encontrada em crianças, adolescentes e adultos jovens, e raramente é observada em pacientes de idade avançada, além de possuir grande potencial para disseminação metastática. A apresentação clássica é uma massa cervical indolor e normalmente assintomática na topografia da tireoide. Seus marcadores séricos são inespecíficos. Diante da escassez de dados sobre tal neoplasia e da importância em alertar para essa possibilidade diagnóstica, foi realizado um relato de caso sobre um paciente diagnosticado com SETTLE, com foco no diagnóstico diferencial e tratamento dessa variante tumoral, objetivando agregar à literatura mais informações a respeito dessa condição. **Relato do caso:** Criança de 2 anos, do sexo masculino, que apresentava uma massa tumoral na tireoide com potencial de malignidade e com análise imuno-histoquímica indicativa de SETTLE. O paciente foi submetido a exames de imagem e à punção aspirativa por agulha fina, que auxiliaram na decisão por uma abordagem inicial cirúrgica. A tiroidectomia foi realizada, seguida de acompanhamento oncológico em longo prazo. **Conclusão:** O SETTLE é um tumor raro da tireoide, com lento potencial metastático, que afeta mais crianças e adolescentes, e é de difícil diagnose, necessitando atenção para o diagnóstico diferencial. Tem como principal exame diagnóstico a análise imuno-histoquímica, e o principal tratamento é a cirurgia, seguida de acompanhamento prolongado.

Palavras-chave: Neoplasias da Glândula Tireoide/cirurgia; Tiroidectomia; Neoplasias de Cabeça e Pescoço/cirurgia; Relato de Caso; Pré-Escolar.

ABSTRACT

Introduction: Spindle cell epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE) is an extremely rare and difficult-to-diagnose thyroid tumor that derives from ectopic thymic cells or branchial pouches. This thyroid tumor variant is usually found in children, adolescents, and young adults, and is rarely observed in elderly patients, in addition to having great potential for metastatic spread. The classic presentation is a painless and usually asymptomatic cervical mass in the topography of the thyroid. Its serum markers are nonspecific. Given the scarcity of data on this neoplasm and the importance of alerting to this diagnostic possibility, a case report was carried out on a patient diagnosed with SETTLE, focusing on the differential diagnosis and treatment of this tumor variant, aiming to add more information about this condition to the literature. **Case report:** A 2-year-old male child who presented with a potentially malignant thyroid tumor mass with immunohistochemical analysis indicative of SETTLE. The patient underwent imaging tests and fine needle aspiration biopsy, which helped in the decision for an initial surgical approach. Thyroidectomy was performed, followed by long-term oncological follow-up. **Conclusion:** SETTLE is a rare thyroid tumor with slow metastatic potential that affects mostly children and adolescents and is difficult to diagnose, requiring attention to differential diagnosis. The main diagnostic test is immunohistochemical analysis and the main treatment is surgery, followed by prolonged follow-up.

Keywords: Thyroid Neoplasms/surgery; Thyroidectomy; Head and Neck Neoplasms/surgery; Case Reports; Child, Preschool.

¹Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Departamento de Cirurgia. Belo Horizonte (MG), Brasil. E-mail: dr.alexandre CCP@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-4204-9334>

^{2,3}UFMG, Faculdade de Medicina. Belo Horizonte (MG), Brasil. E-mails: gabriela_somma@outlook.com; matheusspinhati@gmail.com. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-1193-0644>; Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-4718-8840>

^{4,5}Pesquisador autônomo. Belo Horizonte (MG), Brasil. E-mails: medalystrio@yahoo.com.br; diogomelfaria@hotmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0009-3102-8878>; Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0003-1094-2034>

⁶Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Curso de Medicina. Belo Horizonte (MG), Brasil. E-mail: amandammcm@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0001-3436-8685>

Dirección para correspondencia: Alexandre Andrade Sousa. Hospital das Clínicas da UFMG. Avenida Alfredo Balena, 190 – Santa Efigênia. Belo Horizonte (MG), Brasil. CEP 30130-100. E-mail: dr.alexandre.CCP@gmail.com



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

INTRODUCCIÓN

El tumor epitelial de células fusiformes con diferenciación similar al timo (SETTLE) es una neoplasia rara en la glándula tiroides con baja tasa de malignidad, debido al lento poder metastásico hacia los ganglios, que puede ser encontrada en niños y adultos jóvenes. Existen solo 47 casos descritos en la literatura hasta 2024¹⁻³, con el primer caso informado en el Brasil en 2010⁴. En la mayoría de los casos, la presentación clínica consiste en una masa cervical anterior, indolora o poco dolorosa. Son escasas las presentaciones más sintomáticas. Los marcadores séricos de la función tiroidea y marcadores tumorales conocidos no son específicos⁵. El diagnóstico de esta variante tumoral es difícil, siendo comúnmente confundida con otros carcinomas tiroideos, debido al escaso conocimiento al respecto, a la inexistencia de marcadores específicos y a las características citológicas poco específicas¹.

El examen ecográfico evidencia lesiones heterogéneas, mientras que la tomografía computarizada en la topografía tiroidea revela nódulos con componentes sólidos y quísticas, además que permite evaluar los ganglios linfáticos regionales o metástasis a distancia. La punción aspirativa mediante aguja fina (PAAF) revela características variables, dificultando la determinación del tipo de tumor.

El tratamiento es quirúrgico, con la realización de una tiroidectomía total o parcial⁵. La radioterapia y la quimioterapia quedan reservadas para los tumores más avanzados o para aquellos con evidencia de metástasis. El seguimiento oncológico prolongado es fundamental para evaluar la recurrencia o metástasis, que pueden ocurrir décadas después del tratamiento quirúrgico^{5,6}. Con el tratamiento quirúrgico adecuado y el debido monitoreo a largo plazo, el pronóstico de los pacientes tiende a ser favorable.

En el análisis histológico de la pieza quirúrgica, el SETTLE presenta un patrón bifásico, que incluye células fusiformes y epitelio glandular⁶. El análisis inmunohistoquímico es el método de referencia para el diagnóstico, pues proporciona evidencias suficientes para la determinación de esta variable tumoral, como la positividad para citoqueratinas (CK), vimentina, CD99, actina de músculo liso (SMA), INI-1 y BCL-2 y negatividad para marcadores tiroideos como tiroglobulina y factor de transcripción de la tiroides 1 (TTF1) y para *cluster of differentiation 5* (CD5) y CD20^{1,4,7,8}.

Este informe tiene como objetivo documentar y analizar el caso de un paciente afectado por un tumor epitelial del tipo SETTLE en la glándula tiroides y la intervención quirúrgica realizada en el paciente. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Pesquisa (CEP) del Hospital de las Clínicas de la Universidad Federal de Minas Gerais (UFMG) con el número de parecer

168140 (CAAE: 02839212.4.0000.5149), de acuerdo con la Resolución del Consejo Nacional de Salud (CNS) n.º 466/12⁹.

INFORME DEL CASO

Paciente masculino de 2 años recién completados, enviado por el área de endocrinología pediátrica para evaluación quirúrgica. Presentaba una masa palpable en región cervical anterior, de consistencia pétreas, móvil y no dolorosa.

La ecografía de tiroides evidenció un nódulo sólido, hipoeocoico, voluminoso ($1,9 \text{ cm}^3$), midiendo 22x14x12 mm (medida longitudinal x transversal x anteroposterior – LxTxAP), contornos lobulados, en contacto con la cápsula tiroidea, ocupando buena parte del lóbulo izquierdo y flujo predominantemente periférico al Doppler TIRADS 5 (*Thyroid Imaging Reporting and Data System*, clasificación de los nódulos de tiroides por la *American College of Radiology* como moderadamente sospechoso de malignidad).

En la PAAF de tiroides, los hallazgos microscópicos mostraron fondo amorfo y hemorrágico, con numerosas células fusiformes de núcleos hiperchromáticos con cromatina finamente granular, dispuestas algunas veces aisladamente y otras en agrupamientos tridimensionales, a veces mostrando papillas con eje estromal, raros núcleos con esbozos de pseudoinclusiones y sin hendiduras nucleares detectables. Conclusión del área de citología: neoplasia de potencial maligno incierto.

Los valores de calcitonina, antitiroglobulina (anti-Tg), tiroglobulina (Tg), calcio, hormona estimulante de la tiroides (TSH), tiroxina (T4), anticuerpo antirreceptor de TSH (TRAB) y anticuerpo antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) estaban dentro de los valores de referencia para la edad.

Fue sometido a tiroidectomía total asociada a linfadenectomía cervical y mediastinal ipsilateral al nódulo (niveles VI y VII), y la pieza quirúrgica fue enviada para su estudio anatomicopatológico.

El paciente evolucionó bien en el posoperatorio inmediato, recibiendo alta al día siguiente de la cirugía, sin señales o síntomas de hipoparatiroidismo.

El análisis macroscópico del estudio anatomicopatológico evidenció una tiroides deformada, midiendo 5,0x2,5x1,5 cm, revestida por una cápsula lisa y opaca. Se encontraron dos formaciones nodulares midiendo 3,5x2,0x1,2 cm la mayor, y 2,0x1,5x0,7 cm la menor. Ya en la microscopía de la tiroides, se evidenció neoplasia bifásica constituida por componente fusocelular y organoide, con trazos de estructuras glandulares y papilíferas. No se observaron áreas de necrosis o actividad mitótica importante.



Los nódulos descritos en la macroscopía corresponden a células tímicas con congestión vascular libre de neoplasia. Además, se evaluaron cinco ganglios reactivos, todos libres de neoplasia. El estudio de la pieza quirúrgica sugirió que se trataría de histología compatible con SETTLE.

El análisis inmunohistoquímico complementario fue positivo para beta catenina en citoplasma, CD5 negativo, *cytokeratin-19* (CK19) negativo, tiroglobulina positivo en folículos tiroideos, pero negativo en la neoplasia, vimentina positivo y Kiel 67 (Ki67) positivo 10%.

El paciente se encuentra en seguimiento clínico e imagenológico por parte del servicio de cirugía de cabeza y cuello y de oncología pediátrica hace dos años y medio, sin señales de recidiva hasta el momento.

DISCUSIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce tres tipos de tumores tímicos en la región de la tiroides, con tumores benignos y malignos compartiendo una diferenciación epitelial tímica incluida bajo los términos “familia del timoma” y “familia del carcinoma tímico”. Se postula que ellos se desarrollan a partir de timo ectópico o de remanentes de bolsa branquial¹⁰. Descrito por primera vez por Chan³, en 1991, el SETTLE es una de estas raras neoplasias.

El SETTLE predomina en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Parece haber predominio masculino. En contraste con las neoplasias más comunes de la tiroides, ningún factor que predisponga, como deficiencia de yodo, radiación ionizante, factores genéticos o ambientales, fue asociado al SETTLE⁵.

Inicialmente, el SETTLE tiene una clínica bastante indolora, siendo la masa cervical en la topografía tiroidea, nada o poco dolorosa, la manifestación clínica más frecuente. La presencia de tiroideomegalia puede estar asociada o no a la enfermedad. Una revisión extensa de la literatura mostró la dificultad para establecer el diagnóstico de la enfermedad, dado que, además de rara, no se sabe de marcador sérico específico conocido para esta afección. Además, los niveles de CEA, función tiroidea y calcitonina están dentro de los límites de normalidad¹¹.

La sospecha del diagnóstico es mayor en los primeros años de vida, dada la epidemiología del tumor y el hecho de que no son comunes los nódulos tiroideos a esa edad. La biopsia por PAAF raramente es diagnóstica, aunque, en pacientes con niveles séricos normales de calcitonina y con PAAF evidenciando carcinoma medular de tiroides, el SETTLE es un diagnóstico para tener en consideración⁵.

Debido a dicha dificultad para poder determinar el SETTLE, es esencial darle atención al diagnóstico diferencial, excluyendo otras formas similares de neoplasias, incluyendo un grupo de tumores que presentan

componentes fusiformes y epiteliales, a saber, sarcoma sinovial, carcinoma anaplásico sarcomatoide, melanoma maligno, carcinoma mostrando elementos tímico-semejantes (CASTLE) y variante fusiforme del carcinoma medular de tiroides^{3,5,11}.

El método de referencia para el diagnóstico es el estudio inmunohistoquímico. Los análisis inmunohistoquímicos presentan informaciones clave para establecer un diagnóstico de SETTLE, como la positividad para CK, vimentina y CD99 y la negatividad para tiroglobulina y CD20, marcando este como el principal examen para detectar esta variante tumoral y concluir el diagnóstico diferencial¹. En el caso aquí presentado, la inmunohistoquímica fue positiva para beta catenina en citoplasma, CD5 negativo, CK19 negativo, tiroglobulina negativa, vimentina positivo y Ki67 positivo 10%. Tales hallazgos corroboran el diagnóstico de un SETTLE. El resultado negativo para CK19 es común, pero no impide el diagnóstico de la variante tumoral, dado que la literatura no destaca al CK19 como un marcador específico para este tumor. La evaluación diagnóstica diferencial de SETTLE involucra una combinación de características morfológicas y un panel de marcadores inmunológicos que pueden incluir CK, pero no necesariamente CK19, dado que los otros hallazgos inmunohistoquímicos concluyen el diagnóstico⁷.

La elección entre la realización de una tiroidectomía total o una lobectomía es controvertida en virtud de la carencia de estudios que evalúen la recurrencia de la enfermedad con seguimiento a largo plazo. Si por un lado hay datos que sugieren una baja recurrencia del tumor, por otro, los pocos casos de metástasis solamente fueron descritos en pacientes con largo acompañamiento posquirúrgico. También no hay datos que indiquen o contraíndiquen la realización de una linfadenectomía profiláctica⁵. En el caso presentado, se optó por la tiroidectomía total y linfadenectomía de la cadena recurrente ipsilateral al tumor y mediastino superior, por la alta sospecha de neoplasia maligna, además del tamaño del tumor y edad del paciente.

La quimioterapia y radioterapia quedan reservadas para pacientes en etapas avanzadas del SETTLE, para controlar el crecimiento tumoral, pacientes con enfermedad local infiltrativa, invasión vascular o enfermedad metastásica^{5,6}.

A pesar de que el comportamiento inicial se presenta de manera bastante indolora, con más del 80% de sobrevida en cinco años, es común encontrar metástasis locorregionales y distantes tardías en pacientes en seguimiento a largo plazo¹⁰, con casos variando de dos hasta 25 años de seguimiento después del tratamiento quirúrgico⁵. Por esto, el seguimiento prolongado del paciente es de extrema importancia.



CONCLUSIÓN

Este trabajo relata el caso de un niño de sexo masculino, de 2 años, con el SETTLE, una variante tumoral rara, de baja tasa de malignidad, de difícil diagnóstico y sin marcadores específicos, que requiere atención redoblada para su diagnóstico diferencial, puesto que es común que se le diagnostique erróneamente como otros tumores tiroideos. El principal medio de diagnóstico es el análisis inmunohistoquímico, siendo la positividad para CK, vimentina y CD99 y negatividad para tiroglobulina y CD20 algunos de los principales hallazgos informados como indicativos de SETTLE. Los otros exámenes como ecografía y PAAF tienden a ser no concluyentes. El principal tratamiento es la cirugía, siendo la quimio y la radioterapia utilizadas solo en pacientes en una etapa muy avanzada. El acompañamiento posquirúrgico a largo plazo es esencial, dado que este tipo de carcinoma puede evolucionar con metástasis tardías.

APORTES

Todos los autores contribuyeron substancialmente en la concepción y en el planeamiento del estudio; en la obtención, análisis e interpretación de los datos; en la redacción y revisión crítica; y aprobaron la versión final a publicarse.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Nada a declarar.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No hay.

REFERENCIAS

- Kathamuthu K, Janardan C, Ramkumar S, et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE) misdiagnosed as papillary thyroid carcinoma: a case report. *Cureus*. 2022;14(11):e31574. doi: <https://www.doi.org/10.7759/cureus.31574>
- Chadha P, Kamboj M, Pasricha S, et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like elements (SETTLE): a diagnostic challenge with distinct therapeutic implication; case report. *Diagnostic Pathol*. 2024;19(108):1-8. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4209973/v1>

- Chan JK, Rosai J. Tumors of the neck showing thymic or related branchial pouch differentiation: a unifying concept. *Hum Pathol*. 1991;22:349-67.
- Magnata Filho LA, Bordallo MA, Pessoa CH, et al. Thyroid spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE): case report and review. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(7):657-62. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302010000700011>
- Ippolito S, Bellevicine C, Arpaia D, et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE): clinical-pathological features, differential pathological diagnosis and therapy. *Endocrine*. 2016;51(3):402-12. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0716-5>
- Recondo G Jr, Busaidy N, Erasmus J, et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation: a case report and comprehensive review of the literature and treatment options. *Head Neck*. 2015;37(5):746-54. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.23634>
- Folpe AL, Lloyd RV, Bacchi CE, et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation: a morphologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 11 cases. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(8):1179-86. doi: <https://www.doi.org/10.1097/PAS.0b013e31819e61c8>
- Su L, Beals T, Bernacki EG, et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation: a case report with cytologic, histologic, immunohistologic, and ultrastructural findings. *Mod Pathol*. 1997;10(5):510-4.
- Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União, Brasília, DF. 2013 jun 13; Seção I:59.
- Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):27-63.
- Stevens TM, Morlote D, Swensen J, et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE): a next-generation sequencing study. *Head Neck Pathol*. 2019;13(2):162-8.

Recebido em 2/12/2024

Aprovado em 19/2/2025

