



Nódulos tiroideos en pediatría: predictores de malignidad

Pediatric thyroid nodules: predictors of malignancy

PATRICIA PAPPENDIECK^a, MARCELA VENARA^a, EUGENIA ELIAS^b, HUGO COZZANI^c, FERNANDA MATEOS^c,
SILVANA MAGLIO^d, MARÍA LUJÁN CALCAGNO^e, LAURA GRUÑEIRO-PAPPENDIECK^a, IGNACIO BERGADÁ^a, ANA CHIESA^a

RESUMEN

Introducción: La caracterización de los nódulos tiroideos en pediatría no ha sido aún bien comunicada. El riesgo de malignidad es mayor que en adultos por lo que requieren una evaluación exhaustiva.

Objetivo: caracterizar una cohorte de pacientes pediátricos con nódulos tiroideos e identificar predictores de malignidad.

Pacientes y métodos: se analizaron los hallazgos demográficos, clínicos, bioquímicos, ecográficos y citológicos de una cohorte prospectiva de 106 pacientes <19 años que consultó por nódulo tiroideo a nuestro centro entre 2008-2017. 89 pacientes alcanzaron el diagnóstico de nódulo benigno o maligno por cirugía y 17 luego de un seguimiento clínico mínimo de 2 años. Retrospectivamente se analizaron las diferencias entre los nódulos benignos y malignos.

Resultados: la edad mediana fue 13,9 años, con franco predominio de mujeres puberales. 88% presentó una función tiroidea normal. 88/106 nódulos fueron benignos. El carcinoma papilar de tiroides (CPT) fue la única lesión maligna hallada (17%). El análisis estadístico mostró una asociación significativa de CPT con TSH >2,5mU/l, nódulo sólido, márgenes irregulares, microcalcificaciones y adenopatías cervicales patológicas. Un resultado citológico Bethesda V/VI tuvo un valor predictivo (VP) positivo de 87,5% y VP negativo de 96,4%.

Conclusiones: El nódulo tiroideo en pediatría es más frecuentemente maligno. La evaluación sistemática permitió identificar ciertos hallazgos clínicos, bioquímicos,

ecográficos y citológicos predictores de malignidad que deben ser considerados al decidir el enfoque diagnóstico.

Palabras clave: nódulos tiroideos, niños, adolescentes, pediatría, predictores de malignidad.

ABSTRACT

Introduction: Published data on pediatric thyroid nodule's characterization is scarce. With higher risk of malignancy than in adults, they require an exhaustive diagnostic work-up.

Objective: To characterize a pediatric cohort with thyroid nodules to identify predictors of malignancy.

Patients and methods: Demographic, clinical, biochemical, ultrasonographical and cytological data were analyzed prospectively in 106 patients <19 years that consulted with a thyroid nodule to our center (2008-2017). 89 patients reached final diagnosis (benign or malignant nodule) after surgery and 17 after a minimum follow-up of 2 years. Differences between benign and malignant nodules were analyzed retrospectively.

Results: median age was 13.9 years, with predominant pubertal females. 88% was euthyroid. 88/106 nodules were benign. Thyroid papillary carcinoma (TPC) was the only malignancy found (17%). Statistical analysis showed significant association of TPC with TSH levels >2.5mU/l, solid nodules, irregular margins, microcalcifications and pathologic adenopathies. Cytological results Bethesda V/VI showed positive and negative predictive values of 87.5% and 96.4% respectively.

Conclusions: Pediatric thyroid nodules are more fre-

a. Centro de Investigaciones Endocrinológicas Dr. César Bergadá - CONICET. División de Endocrinología, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

b. Departamento de Cirugía, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

c. Servicio de Imágenes, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

d. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

e. Cátedra de Matemáticas. Escuela de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

Correspondencia: Patricia Papendieck: patopapen@yahoo.com.ar.

Financiamiento: Ninguno que declarar.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.

quently malignant. The systematic evaluation of our cohort allowed the identification of clinical, biochemical ultrasonographical and cytological predictors of malignancy that have to be considered when deciding the diagnostic approach.

Key words: *thyroid nodules, children, adolescents, pediatric, malignancy predictors.*

INTRODUCCIÓN

La prevalencia estimada de nódulo tiroideo en pediatría es de 0,05-1,8% mientras que en los adultos asciende al 19-35%.¹ Si bien la mayoría de la patología nodular en la infancia es benigna e incluye lesiones inflamatorias, quistes congénitos y adenomas foliculares, este grupo etario presenta un riesgo de malignidad mayor que el del adulto alcanzando en algunas series publicadas entre el 10 y el 50%.¹⁻⁷

Hasta 2015, debido a la escasez y heterogeneidad de las series pediátricas publicadas, el diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo pediátrico se basaba en la experiencia comunicada en los adultos. Si bien recientemente se han publicado recomendaciones dirigidas a la población pediátrica, debido a la rareza de los nódulos tiroideos en este grupo etario existen aún pocas publicaciones que los caractericen.⁸

El principal objetivo de este trabajo es comunicar la experiencia en la caracterización de una cohorte de pacientes pediátricos con nódulos tiroideos evaluados en forma prospectiva, uniforme y sistemática, y analizar las características clínicas, bioquímicas, ecográficas y citológicas al diagnóstico para identificar predictores de malignidad.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyeron en forma consecutiva y prospectiva 106 pacientes menores de 19 años que consultaron por nódulo tiroideo a la División de Endocrinología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez entre 2008 y 2017, con diagnóstico final (benigno/maligno) por cirugía (n:89) o luego de un seguimiento clínico mínimo de 2 años (n:17).

Se recabaron los datos demográficos (edad, género, estadio puberal) y los factores predisponentes de riesgo como historia familiar de carcinoma tiroideo, exposición a radiaciones ionizantes o enfermedad tiroidea previa o coexistente. La palpación del cuello registró la presencia de bocio, las características del nódulo tiroideo y de los ganglios cervicales (niveles I-VI). Los mismos fueron

considerados patológicos si estaban presentes en ausencia de una infección reciente de vías aéreas superiores, si su tamaño era mayor a 0.5 cm y/o su consistencia estaba aumentada.

En los pacientes sin tratamiento con l-tiroxina al momento de la primera consulta (n:87) se evaluó la función tiroidea mediante la determinación sérica de tirotrófina (TSH), tiroxina (T4) y T4 libre (T4L) por ECLIA-Roche y anticuerpos antitiroideos (Ac-T) por Immulite DPC-Los Ángeles. Se consideró función tiroidea normal con niveles de TSH entre 0,5 y 5,5 mUI/l y T4 y/o T4L normales, hipotiroidismo con TSH >5,5mU/l y T4 y/o T4L normales o bajas e hipertiroidismo con TSH <0,5 mU/l y T4 y/o T4L normales o altas.

Todos los pacientes fueron evaluados con ecografía Doppler cervical efectuada por el mismo ecografista experto, recabándose las características de los nódulos (número, diámetro, patrón de ecogenicidad, márgenes, calcificaciones y vascularización) así como la presencia de adenopatías cervicales patológicas definidas por forma redondeada, márgenes irregulares, tamaño aumentado, ausencia de hilio ecogénico, áreas quísticas, calcificaciones y/o aumento de la vascularización en forma difusa.

En 105 pacientes se realizó punción aspiración con aguja fina eco-guiada (PAAF-Eco) obteniéndose uno o dos aspirados en cada paciente de acuerdo a la tolerancia y disposición. Todas las muestras fueron analizadas por el mismo médico citólogo y categorizadas por el Sistema Bethesda (B) (*Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*) en BI: no diagnóstica, BII: benigna, BIII: atipia o lesión folicular de significado incierto, BIV: neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular, BV: sospechoso de malignidad y BVI: maligno.⁹

En 89 pacientes se indicó cirugía de acuerdo a los siguientes criterios: a) PAAF B III-VI (n:32), b) PAAF B II (benigna) con nódulo tiroideo persistente o con crecimiento y factores de riesgo o signos ecográficos sospechosos (n: 32) y c) PAAF BI (insuficiente o no diagnóstica) repetida y factores de riesgo y/o hallazgos ecográficos sospechosos y/o nódulo persistente o con crecimiento en el seguimiento (n:25).

En los pacientes con citología B VI (maligna), bocio multinodular (BMN) o biopsia por congelación intraoperatoria maligna se realizó tiroidectomía total (n:46), mientras que en los restantes se realizó hemitiroidectomía (n:43).



En 17 pacientes los nódulos fueron clasificados como benignos por sus características y estudios y fueron controlados periódicamente durante un lapso mínimo de 2 años (mediana (m) 3,3 años, rango (r) 0,08- 5,6).

Las diferencias entre las características de los pacientes con nódulos benignos y malignos se analizaron retrospectivamente.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

El análisis estadístico se realizó con el Test T de Student y el Test de Chi cuadrado (Infostat Universidad Nacional de Córdoba). Se utilizó el análisis de regresión logística univariada y múltiple binaria (SPSS 18.0 Chicago Illinois) para evaluar la influencia independiente de la edad, el género, el estadio puberal, el tipo de bocio, los anticuerpos antitiroideos, la TSH como variable continua y categórica según rangos designados (cortes: 0,5, 1,4, 2,5, 5 y 10 mUI/L) sobre el diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides (CPT). Se consideró significativa una $p < 0,05$.

En el grupo de pacientes operados se calculó la tasa de malignidad (TM) para cada categoría citológica Bethesda. En los pacientes con citología diagnóstica (BII-VI, n:73) se calcularon la sensibilidad (S), especificidad (E), el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN) y la eficiencia diagnóstica (ED) para CPT de los pacientes con resultados de PAAF-Eco B V-VI.

RESULTADOS

Al momento de la consulta inicial la edad de los pacientes fue m: 13,9 años y r: 6,4-18,6, con un claro predominio de mujeres puberales. 5 pacientes tenían factores de riesgo: familiar (madre, tía y abuela) con CPT (n:3), Sd Lermite Duclos (n:1) y adenoma productor de hormona de crecimiento (n:1).

El motivo de consulta inicial en el 75% (80/106) de los pacientes fue un nódulo palpable, siendo el bocio (14%), las adenopatías cervicales (4%) y el hallazgo ecográfico (3%) mucho menos frecuentes. 5/7 pacientes con adenopatías cervicales sospechosas a la palpación tuvieron CPT. Ningún paciente tuvo síntomas o signos de compresión de estructuras vecinas como disfagia, disnea o disfonía.

La función tiroidea fue normal en el 87% de los pacientes con una TSH mediana de 2.1 mUI/l. El 8% presentó hipotiroidismo y el 5% hipertiroi-

dismo. Se encontraron Ac-T en 25/99 pacientes (25%).

La ecografía Doppler cervical confirmó la presencia de nódulo en todos los pacientes: 70 (66%) fueron nódulos solitarios mientras que 36 (34%) presentaban un BMN. Los nódulos fueron sólidos en el 54% de los casos con un diámetro mediano nodular máximo de 21mm (r: 8-80).

Los hallazgos histológicos se muestran en la *Tabla 1*. 44% de los pacientes con nódulos tiroideos operados fueron tumores y el carcinoma papilar de tiroides fue la única lesión maligna hallada (20 % de pacientes operados, 17% del total).

La *Tabla 2* muestra los resultados del análisis retrospectivo de las características de los nódulos benignos y malignos.

El hallazgo de adenopatías sospechosas al examen físico fue la única diferencia clínica estadísticamente significativa.

Los pacientes con CPT tuvieron una TSH sérica significativamente mayor al diagnóstico. La probabilidad de CPT fue creciente a mayor concentración de TSH, incluso dentro del rango normal: 5% para TSH 0.4-1.39mIU/l, 12% para TSH 1,4-2,49mIU/l, 30% para TSH 2,5-4,99mIU/l y 50% para TSH 5-10mIU/l. La regresión binaria múltiple halló un OR significativamente mayor para un nivel de TSH > 2,5 mIU/l (OR 6.9 con un IC del 95% 1,7-27,5).

Los hallazgos ecográficos de un nódulo sólido con márgenes mal delimitados o irregulares, microcalcificaciones intranodulares y adenopatías cervicales patológicas se asociaron significativamente con los nódulos malignos.

Tabla 1. Hallazgos histológicos

| n | n:89 | |
|---------------------|------------------|-----------|
| | NODULO SOLITARIO | BMN |
| n | 58 | 31 |
| Hiperplasia nodular | 26 | 21 |
| Quiste coloide | 3 | - |
| QT intratiroideo | 1 | - |
| Quiste linfocelular | 1 | - |
| TLC | 3 | - |
| Adenoma folicular | 13 | 3 |
| Carcinoma papilar | 11 | 7 |

BMN: Bocio multinodular.

TLC: Tiroiditis linfocitaria crónica.

QT: Quiste tirogloso.

La TM para cada categoría citológica de Bethesda fue la siguiente: 6,2% BI, 2,4% BII, 12,5% BIII, 0% BIV, 66,7% BV y 100% BVI. Los resultados de BV y VI mostraron un VPP y VPN para CPT del 87,5% y 96,4% respectivamente (S 82%, E 94% y ED 93%).

DISCUSIÓN

En este estudio prospectivo, se utilizó una estrategia diagnóstica multidisciplinaria y sistemática para caracterizar a 106 niños con nódulos tiroideos y evaluar las distintas herramientas diagnósticas uti-

lizadas para identificar predictores de malignidad.

La prevalencia pediátrica de CPT en la cohorte que se presenta fue del 17% y es similar a la reportada previamente tanto por otros investigadores como por los autores del presente trabajo.^{1,3-7,10} Esta prevalencia es claramente mayor que la de la población adulta en la que el CPT se encuentra en el nódulo tiroideo con una frecuencia del 4-10%.

El número de pacientes operados fue alto (84%) y en ellos la mitad, presentó patología tumoral (44%) y el 20% cáncer.

Tabla 2. Evaluación retrospectiva de las diferencias entre nódulos benignos y malignos

| | Totales 106 | BENIGNOS 88 | MALIGNOS 18 | P |
|---|-----------------|----------------|-----------------|---------|
| Datos clínicos | | | | |
| Edad (años, mediana, rango) | 13.9 (6.4-18.6) | 14 (6.4-18.6) | 13.4 (8.3-16.9) | |
| Femenino/masculino | 85/21 | 73/15 | 12/6 | |
| Puberal | 93 | 79 | 14 | |
| Factores de riesgo | 4 | 3 | 1 | |
| Tipo de bocio (examen físico) | | | | |
| Palpable | | | | |
| Nódulo solitario | 63 | 53 | 10 | |
| BMN | 17 | 15 | 2 | |
| No palpable | | | | |
| Bocio difuso | 15 | 12 | 3 | |
| GT normal | 13 | 8 | 5 | |
| Adenopatías sospechosas palpables | 7 | 2 | 5 | <0.001 |
| Laboratorio * | | | | |
| TSH (mIU/L, mediana, rango) | 2.1 (.8-100) | 2 (.01-100) | 2.7 (1-8.4) | |
| Función tiroidea | | | | |
| Normal | 76 | 64 | 12 | |
| Hipotiroidismo | 7 | 5 | 2 | |
| Hipertiroidismo | 4 | 3 | 1 | |
| Anticuerpos antitiroideos | 25/99 | 18/82 | 7/17 | |
| Ecografía cervical con Doppler | | | | |
| Nódulo solitario | 70 | 60 | 10 | |
| BMN | 36 | 28 | 8 | |
| Diámetro máximo (mm, mediana, rango) | 21 (8-80) | 21 (8-80) | 19 (8-50) | |
| Sólido | | 40 | 17 | <0.0001 |
| Márgenes irregulares | | 3 | 3 | 0.05 |
| Microcalcificaciones intranodulares | | 13 | 9 | 0.002 |
| Aumento del flujo intranodular | | 36 | 10 | |
| Adenopatías patológicas | | 1 | 6 | <0.0001 |
| Citología | | | | |
| B I no diagnóstica | | 30 | 2 | |
| B II benigna | | 40 | 1 | |
| B III Atipia o lesión folicular de significado incierto | | 7 | 1 | |
| B IV neoplasia folicular | | 7 | - | |
| B V sospechoso de malignidad | | 3 | 6 | |
| B VI maligno | | - | 8 | |

*n:87

NS: no significativo

GT: glándula tiroides



En nuestra cohorte que se analiza los nódulos fueron más prevalentes en mujeres con una relación 4:1 similar a la descrita en otras series.¹⁻⁷ Si bien estudios previos demostraron que los varones menores de 10 años presentan un riesgo aumentado de CPT, no encontramos en esta población diferencias de prevalencia de CPT relacionadas con el género, la edad ni el estadio puberal.¹¹

Los factores de riesgo conocidos para carcinoma diferenciado de tiroides son el antecedente de irradiación cervical (principalmente craneal en niños con leucemia) o historia familiar de cáncer tiroideo (en dos familiares de primer grado). El antecedente de CPT materno en una niña de esta cohorte resultó relevante para decidir la cirugía ante un nódulo sólido siendo su resultado maligno sin otros hallazgos ecográficos sospechosos y una PAAF no diagnóstica.¹²

El examen del cuello debe ser exhaustivo y comprender la palpación de la celda tiroidea y de cada una de las regiones anatómicas de drenaje linfático del cuello: submentoniana y submandibular (I), yugulares superior, medio e inferior (II-IV), espinal (V) y compartimiento central (VI). La detección de adenopatías cervicales anormales, como ratifican los resultados expuestos, sugiere fuertemente la posibilidad de un proceso maligno.

La TSH es un reconocido factor de crecimiento tiroideo y el tratamiento supresivo con l-tiroxina mejora la remisión y la sobrevida de pacientes con CPT. La relación entre TSH sérica y CDT ha sido comunicada en pediatría en forma reciente.^{10,15-17} Este trabajo confirma que la TSH sérica $>2,5$ mUI/l es un predictor independiente de malignidad en pediatría.

La coexistencia de autoinmunidad con la patología nodular tiroidea reviste importancia dada su relación controvertida con cáncer.¹⁸ Coincidiendo con los reportes pediátricos previos, en esta cohorte no se halló una asociación clara de CPT con la presencia de anticuerpos antitiroideos.¹⁹

La ecografía cervical en manos de un ecografista experto en patología tiroidea es un estudio complementario no invasivo extremadamente valioso en la evaluación del nódulo tiroideo. Si bien no permite distinguir con certeza los nódulos benignos de los malignos, algunas características ecográficas son sugestivas de malignidad.^{20,21} En esta cohorte se pudo comprobar que los nódulos sólidos, con márgenes irregulares o mal delimitados y las microcalcificaciones intranodulares se asociaron significativamente con CPT.

Recientemente, se ha propuesto para adultos una estimación de riesgo de malignidad de acuerdo a la asociación de los hallazgos ecográficos, en la cual los nódulos sólidos con microcalcificaciones, bordes difusos y más altos que anchos presentan el riesgo más alto de malignidad ($>70-90\%$), mientras que, en el extremo opuesto, los nódulos puramente quísticos presentan un riesgo muy bajo ($<1\%$).²² La alta proporción de adenopatías patológicas que estuvieron asociadas a CPT (86%) lleva a recomendar la exploración ecográfica sistemática de todas las regiones ganglionares en la evaluación de cualquier nódulo tiroideo.

Se ha comunicado que la incidencia de CPT en pacientes adultos con BMN es igual o considerablemente menor que en pacientes con nódulos solitarios.^{23,24} En un trabajo previo nuestro grupo investigador demostró una mayor incidencia de CPT en el BMN respecto de los nódulos solitarios.¹⁰ Esta observación no comprobada en esta serie de pacientes señala la necesidad de ampliar el número de observaciones con el fin de obtener conclusiones definitivas.

La PAAF-Eco es el método más preciso en la evaluación de pacientes con nódulos tiroideos pediátricos y cumple un rol crucial en la selección de pacientes para cirugía.⁸ Sin embargo, como procedimiento invasivo realizado sin sedación y sólo con la aplicación de crema anestésica local, la principal limitante en esta cohorte para poder efectuar un mayor número de punciones fue la colaboración del paciente. Los nódulos pequeños y posteriores, el BMN y las lesiones quísticas fueron las principales causas de PAAF no diagnóstica. La utilización del control ecográfico en las PAAF disminuye los resultados citológicos no diagnósticos y permite guiar la punción hacia las zonas del nódulo ecográficamente más sospechosas.

La interpretación de los resultados citológicos por el Sistema Bethesda asegura uniformidad y consenso en los diagnósticos y provee información valiosa para la predicción del riesgo de malignidad.^{9,25-27} Los hallazgos obtenidos por el grupo de investigación muestran que la tasa de malignidad en cada categoría Bethesda fue similar a lo reportado en adultos.⁹ La predicción de malignidad en las categorías de riesgo intermedio (BIII/IV) es difícil, por lo que todos los pacientes con BIII/IV fueron intervenidos quirúrgicamente, aunque solo 1/15 presentó CPT.²⁸ BV y VI predijeron correctamente malignidad (VPN 96,4%).

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos confirman la mayor prevalencia de CPT en los nódulos tiroideos de la infancia y adolescencia.

Por ello todo nódulo tiroideo pediátrico debe ser estudiado sistemática- y exhaustivamente para evaluar el riesgo de malignidad y decidir la mejor opción terapéutica.

Probablemente la cirugía sea la conducta adecuada en la mayoría de los casos dado que la mitad de los nódulos intervenidos quirúrgicamente resultaron ser tumorales. El análisis de los datos permitió confirmar que ciertas características clínicas, como la detección por palpación de adenopatías cervicales sospechosas, bioquímicas, como la determinación de TSH sérica, y ecográficas, con el hallazgo de un nódulo sólido, con márgenes irregulares, microcalcificaciones y adenopatías patológicas, constituyen factores predictores independientes de malignidad.

La PAAF-eco con utilización de la categorización Bethesda constituyó en manos avezadas una herramienta eficiente, sensible y específica para el diagnóstico y asesoramiento terapéutico de pacientes pediátricos con nódulos tiroideos.

BIBLIOGRAFÍA

- Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13:427-53.
- Wiersinga WM. Management of thyroid nodules in children and adolescents. *Hormones (Athens)*. 2007; 6:194-9.
- Corrias A; Mussa A, Baronio F et al. Diagnostic Features of Thyroid Nodules in Pediatrics. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164:714-9.
- Hung W. Solitary thyroid nodules in 93 children and adolescents: a 35-year experience. *Horm Res*. 1999; 52:15-8.
- Mirshemirani A, Roshanzamir F, Tabari AK et al. Thyroid nodules in childhood: a single institution experience. *Iran J Pediatr* 2010; 20:91-6.
- Khozeimeh N, Gingalewski C. Thyroid nodules in children: a single institution's experience. *J Oncol* 2011; 2011: 974125.
- Gupta A, Ly S, Castroneves LA et al. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Aug; 98:3238-45.
- Francis GL, 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* 25(7):716-59,
- Cibas E, Ali S. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132:658-65.
- Papendieck P, Gruñeiro-Papendieck L, Venara M et al. Differentiated thyroid cancer in children: Prevalence and predictors in a large cohort with thyroid nodules followed prospectively. *J Pediatr*; 167(1):199-201.
- Jarżab B, Handkiewicz-Junak D, Włoch J. et al. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12:773-803.
- Charkes ND. On the prevalence of familial nonmedullary thyroid cancer in multiply affected kindreds. *Thyroid* 2006; 16(2):181-6.
- Papini E, Guglielmi R, Bianchini A et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1941-6.
- Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided FNAB in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8:989-95.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. ATA Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised ATA management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(11):1167-214.
- Chiu HK, Sanda S, Fechner PY, Pihoker C et al. Correlation of TSH with the risk of paediatric thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77:316-22.
- Mussa A, Salerno MC, Bona G, et al. Serum TSH concentration in children with isolated thyroid nodules. *J Pediatr* 2013; 163:1465-70.
- Mussa A, De Andrea M, Motta M et al. Predictors of Malignancy in Children with Thyroid Nodules. *J Pediatr* 2015; 167(4):886-92.
- Corrias A, Cassio A, Weber G, et al. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162:526-31.
- Wienke JR, Chong WK, Fielding JR et al. Sonographic Features of Benign Thyroid Nodules Interobserver Reliability and Overlap with Malignancy. *J Ultrasound Med* 2003; 22:1027-31.
- Kim EK, Park CS, Chung WY et al. New Sonographic Criteria for Recommending FNAB of Nonpalpable Solid Nodules of the Thyroid. *Am J Roentgenol* 2002; 178:687-91.
- Haugen B, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26(1):1-133.
- McCall A, Jarosz H, Lawrence AM et al. The incidence of thyroid carcinoma in solitary cold nodules and in MNG. *Surgery* 1986; 100:1128-32.
- Gandolfi PP, Frisina A, Raffa M et al. The incidence of thyroid carcinoma in MNG: retrospective analysis. *Acta Biomed* 2004; 75:114-7.
- Corrias A, Einaudi S, Chiorboli E et al. Accuracy of



- FNAB of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: comparison with conventional clinical, laboratory and imaging approaches. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4644-8.
26. Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE et al. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid FNAB. *Cancer Cytopathol* 2012 Oct 25; 120:342-50.
27. Norlén O, Charlton A, Sarkis LM et al. Risk of malignancy for each Bethesda class in pediatric thyroid nodules. *J Pediatr Surg.* 2014; 50(7):1147-9.
28. Smith M, Pantanowitz L, Khalbuss WE et al. Indeterminate pediatric thyroid FNAB: a study of 68 cases. *Acta Cytol* 2013; 57:341-8.

Texto recibido: 29 de junio de 2018.

Aprobado: 3 de setiembre de 2018.

No existen conflictos de interés a declarar.

Forma de citar: Papendieck P, Venara M, Elias E et al. Nódulos tiroideos en pediatría: predictores de malignidad. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2018;60 (270):223-229.