

## Recomendaciones de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica sobre el abordaje del nódulo tiroideos en niños y adolescentes

### Recommendations of the Latin American Society of Pediatric Endocrinology on the management of thyroid nodules in children and adolescents

Ana Chiesa,<sup>1</sup> Patricia Papendieck,<sup>1</sup> Johanna Acosta,<sup>2</sup> María de la Luz Ruiz Reyes,<sup>3</sup> Raúl Calzada-León<sup>3</sup>

#### Resumen

Los nódulos tiroideos son un motivo de consulta cada vez más frecuente en Pediatría. Considerando que la presencia de uno o más nódulos tiroideos tiene un mayor riesgo de malignidad que en los adultos, se requiere un abordaje rápido, individualizado, sistemático y estratificado, para estimar el riesgo de malignidad y guiar la conducta terapéutica.

La evaluación de un niño o adolescente con un nódulo tiroideo debe incluir la investigación sistemática de cada uno de los siguientes puntos: Historia personal y familiar, examen físico, evaluación bioquímica, ecografía, citología mediante punción aspirativa con aguja fina, y de ser posible realizar estudios moleculares.

Es importante que los médicos de primer contacto identifiquen y refieran pronto a los pacientes al Endocrinólogo Pediátrico o General y que éstos estén actualizados y capacitados y cuenten con los estudios de laboratorio e imagen necesarios para la atención inicial.

En condiciones ideales debe existir un equipo multidisciplinario (Endocrinólogo, Ecografista, Patólogo y Cirujano) para garantizar la prontitud y efectividad en la resolución de la patología.

**PALABRAS CLAVE:** Nódulo tiroideo en niños, citología por aspiración con aguja fina, puntaje Ti-Rads, clasificación de Bethesda

#### Abstract

Thyroid nodules are an increasingly frequent reason for consultation in Pediatrics. Considering that the presence of one or more thyroid nodules has a higher risk of malignancy than in adults, a rapid, individualized, systematic and stratified approach is required to estimate the risk of malignancy and guide therapeutic conduct.

The evaluation of a child or adolescent with a thyroid nodule should include the systematic investigation of each of the following points: Personal and family history, physical examination, biochemical evaluation, ultrasound, cytology by fine needle aspiration, and if possible, molecular studies.

It is important that primary care physicians identify and refer patients promptly to the Pediatric or General Endocrinologist and that they are up to date and trained and have the necessary laboratory and imaging studies for initial care.

Ideally, there should be a multidisciplinary team (Endocrinologist, Sonographer, Pathologist and Surgeon) to ensure promptness and effectiveness in resolving the pathology.

**KEYWORDS:** Thyroid nodule in children, fine needle aspiration cytology, Ti-Rads score, Bethesda classification

<sup>1</sup> Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" CEDIE. CONICET-FEI- División de Endocrinología Hospital de Niños R Gutiérrez. Buenos Aires Argentina

<sup>2</sup> Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde. Guayaquil Ecuador

<sup>3</sup> Servicio de Endocrinología. Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

#### Correspondencia

Ana Chiesa  
achiesa@cedie.org.ar

#### Este artículo debe citarse como:

Chiesa A, Papendieck P, Acosta J, Ruiz Reyes ML, Calzada-León R. Recomendaciones de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica sobre el abordaje del nódulo tiroideos en niños y adolescentes. Acta Pediatr Méx. 2024;45 (Supl 4): S89-S101. <https://doi.10.18233/apm.v45iS4.2992>

En el marco del Grupo de trabajo de Tiroides de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica (SLEP) se realizó una encuesta que fue contestada por 124 profesionales de la región; esta, evidenció la creciente preocupación de los Endocrinólogos Pediatras por abordar esta patología en forma uniforme y adecuada.

Además de proveer información sobre la realidad regional en el tema, las respuestas marcaron sugerencias que motivaron la elaboración de esta Recomendación.

## INTRODUCCIÓN

### ¿Qué es un nódulo tiroideo, qué tan frecuente es en pediatría y por qué preocupa su aparición en un niño o adolescente?

Un nódulo tiroideo es una formación tiroidea de estructura diferente del parénquima circundante. Los nódulos tiroideos en niños son poco frecuentes (0.2-1.4%) y si bien en su mayoría son de carácter benigno, tienen un riesgo de malignidad dos a tres veces mayor que en adultos (20-25% vs 5-10%).<sup>1,2</sup> La mayoría de los niños y adolescentes con cáncer de tiroides consultan por la detección de un Nódulo Tiroideo (NT) y menos frecuentemente por adenopatías cervicales laterales.

El nódulo y las adenopatías cervicales son advertidos por el propio paciente o su familia, encontrados en un examen físico de rutina o incidentalmente por una ecografía cervical solicitada por otro motivo.<sup>3</sup> El cáncer tiroideo es la neoplasia endócrina más frecuente en niños y adolescentes,<sup>4</sup> siendo el Carcinoma Papilar el subtipo histológico predominante.

En las últimas décadas, la incidencia de Carcinoma Diferenciado de Tiroides (CDT) en la población pediátrica se ha incrementado, no obstante, es junto con el subtipo pobremente diferenciado excepcionales en esta edad. El CDT pediátrico difiere del del adulto en su presentación que es

más agresiva, pero tiene mejor pronóstico a largo plazo si se trata adecuadamente. Es por ello que, en la actualidad constituye un desafío lograr su diagnóstico oportuno y proveer el tratamiento adecuado para disminuir la morbilidad.

### ¿Existen guías publicadas para su estudio y tratamiento?

Sí, existen guías publicadas que contienen recomendaciones de procedimientos con diferente grado de evidencia. Si bien nunca reemplazan al buen juicio clínico en el paciente, son extremadamente útiles en el manejo de la enfermedad. Es importante destacar que las recomendaciones pediátricas difieren en muchos puntos con las recomendaciones para adultos, especialmente en la efectividad de los diversos sistemas utilizados para la evaluación del nódulo y por lo tanto en la interpretación de sus resultados para decidir la conducta a seguir.

En 2015 la Asociación Americana de Tiroides (ATA) publicó las guías para la evaluación y atención de pacientes pediátricos con nódulos y cáncer de tiroides y más recientemente en 2022 la Asociación Europea de tiroides publicó sus propias guías tratando de responder a áreas de incertidumbre y cuestionamientos que fueron surgiendo.<sup>5,6</sup> Las guías están en constante revisión y se aguarda una nueva versión de las mismas en un futuro próximo.

### ¿Cuál es la mejor manera de abordar el estudio de un nódulo tiroideo pediátrico?

El nódulo tiroideo pediátrico debe ser abordado en forma sistemática, estratificada e individualizada ya que esto permite estimar el riesgo de malignidad y guiar la conducta terapéutica. Para ello es necesario constituir en el lugar de trabajo un grupo interdisciplinario coordinado por uno de los profesionales participantes.



Trabajar en equipo multidisciplinario ahorra tiempo, reduce costos y mejora la evolución a largo plazo.

En general estos grupos surgen de la iniciativa de profesionales o servicios al que los pacientes son referidos y poco a poco se van integrando otros actores. Así por ejemplo un endocrinólogo pediatra podría convocar para trabajar en forma conjunta al médico especialista en imágenes (ecografía, medicina nuclear etc.), al cirujano disponible en el centro, al médico patólogo que evaluará las muestras, bioquímicos y otros profesionales interesados en el tema etc.

Es importante que la constitución del grupo sea coordinada y la comunicación ágil dentro del mismo. También puede ser de utilidad la realización de actividades formativas a respecto (bibliográficos, ateneos, seminarios, etc.) para la elección consensuada de los sistemas de evaluación e interpretación, la participación de los especialistas quirúrgicos en los procedimientos de imágenes y la comunicación regular de los resultados obtenidos con el protocolo elegido.

Evidentemente, esto será realizado en forma gradual y el entusiasmo en la tarea se incrementará cuando la efectividad en los procedimientos aumente. Si bien es recomendable que los profesionales tengan experiencia en la patología tiroidea, pueden en un principio ser asesorados por grupos de mayor experiencia que los guíen en las prácticas. Para esto no siempre se requieren recursos económicos sino una mirada atenta sobre lo disponible en cuanto a lo edilicio e instrumental y una puesta en conjunto de la factibilidad de realizar los procedimientos necesarios en forma ágil.

La organización será más efectiva si se puede instrumentar todo en un mismo lugar, pero de no poderlo hacer, la comunicación con los centros intervinientes salvará las demoras inherentes a

esta situación. Los impedimentos que puedan surgir en el armado y puesta en marcha del equipo deben ser considerados y presentados a las autoridades pertinentes solicitando los recursos para completar la tarea.

### **¿Cómo debe ser evaluado un paciente pediátrico con un nódulo tiroideo?**

La evaluación de un niño o adolescente con un NT debe incluir la investigación sistemática de cada uno de los siguientes puntos:

- 1. Historia personal y familiar**
- 2. Examen físico**
- 3. Evaluación bioquímica**
- 4. Ecografía**
- 5. Citología: Punción Aspirativa con Aguja Fina (PAAF)**
- 6. Estudios moleculares**

#### **Historia personal y familiar**

Deben recabarse los datos de la historia clínica familiar y personal, orientando el interrogatorio a la búsqueda de condiciones predisponentes o asociadas al desarrollo de nódulos tiroideos.

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de NT benignos y malignos es el antecedente de exposición a Radiación Ionizante (RI), tanto sea por causa médica (radioterapia previa de cabeza y cuello o corporal total por tumores o trasplante de médula ósea) o ambiental (secundaria principalmente a inhalación o ingestión en accidentes nucleares).

La RI induce rearrreglos génicos de las principales vías de señalización intracelular involucradas en la proliferación de las células foliculares tiroideas con activación constitutiva del receptor de la

tirosina cinasa y además reduce la actividad de la tiroperoxidasa tiroidea produciendo disfunción tiroidea.<sup>7</sup>

El riesgo de generar una neoplasia en la célula folicular tiroidea ocurre con cualquier dosis de radiación mostrando una curva de respuesta sigmoidal con un incremento lineal con dosis de hasta 20-25 Gy y un descenso posterior con dosis más altas, probablemente debido a muerte celular.<sup>8,9</sup> Los niños menores de 10 años y las niñas tienen un riesgo mayor, y éste aumenta dentro de los 5 años de la exposición con un incremento continuo del 2 por ciento anual.<sup>10,11</sup> Los niños irradiados deben siempre controlar cambios en la función y estructura tiroidea. Si la vigilancia de este grupo de riesgo debe hacerse mediante palpación cervical o ecografía es aún motivo debate.<sup>5,12</sup>

La predisposición genética constituye, en importancia, el segundo factor de riesgo. El antecedente de historia familiar de CDT en 2 o más familiares de primer grado en ausencia de otros tumores o síndromes sugiere la posibilidad de un carcinoma de tiroides no medular familiar, una condición de causa aún poco clara que incrementa el riesgo de CDT en hermanos y padres. Hasta la actualidad no se ha identificado un gen único responsable, por lo que se considera que podría ser multifactorial.<sup>13</sup>

Existen además ciertos síndromes genéticos familiares con predisposición tumoral debido a mutaciones germinales como el Síndrome PTEN hamartoma tumor (PHTS) [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/), la poliposis adenomatosa familiar (FAP) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1345/>), el Complejo de Carney (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1286/>) y el Síndrome de DICER 1 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK196157/>) con riesgo aumentado para CDT y la neoplasia endócrina múltiple tipo 2 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

[books/NBK1257/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1257/)) con riesgo aumentado para carcinoma medular de tiroides.

Estos síndromes presentan un riesgo variable de desarrollar CDT (35% PHTS, 10% FAP y 16% DICER) y una vez reconocidos en una familia, el seguimiento periódico de los integrantes afectados debe realizarse desde la niñez dado el efecto anticipatorio de presentación de muchos de ellos.

Además, otros factores de riesgo reconocidos son:

- El déficit de yodo, como promotor del CDT, principalmente el subtipo folicular.<sup>14</sup>
- La enfermedad tiroidea preexistente especialmente: el hipotiroidismo congénito por dishormonogénesis, en especial pero no exclusivamente en pacientes con inadecuada adherencia al tratamiento y la enfermedad tiroidea autoinmune dado que tanto la tiroiditis linfocitaria crónica como la Enfermedad de Graves predisponen a la formación de nódulos.<sup>15,16</sup>
- Factores ambientales como la residencia en áreas de actividad volcánica y la exposición a ciertos disruptores endócrinos como fertilizantes y pesticidas.<sup>17</sup>
- Las enfermedades asociadas al aumento de los niveles de IGF-como el gigantismo y la acromegalia.

### Examen físico

La inspección y palpación exhaustiva de la glándula tiroides permite definir las características del NT en cuanto a ubicación, forma, tamaño, consistencia, movilidad y límites. Tanto el pediatra general como el especialista deben incluir la palpación del cuello en el examen físico. Se debe recomendar este procedimiento en las charlas formativas a pediatras y por supuesto se debe



entrenar a los endocrinólogos pediatras en una correcta técnica de palpación.

Además, dado que CDT pediátrico presenta al diagnóstico metástasis loco-regional en más del 50 % de los casos, la palpación sistemática de las adenopatías cervicales es prioritaria.<sup>2,5</sup> Para ello conviene sistematizar el examen palpatorio teniendo en cuenta las regiones cervicales; esto permitirá sospechar mayor o menor malignidad y sentar precedente para la investigación ecográfica que también incluirá el examen por regiones, poniendo mayor atención en aquello ya identificado por palpación.

Las adenopatías cervicales son extremadamente frecuentes en pediatría debido a procesos infecciosos orofaríngeos comunes en la infancia. Sin embargo, un nódulo tiroideo asociado a una adenopatía yugulo-carotídea o supraclavicular en ausencia de infección orofaríngea es un predictor significativo de malignidad.<sup>18</sup>

También es necesario en la evaluación del paciente buscar signos de disfunción tiroidea (hipo- o hipertiroidismo), aunque la mayoría de los pacientes con nódulos tiroideos presentan eutiroidismo. Deben buscarse también síntomas o signos locales de compresión o invasión tumoral como dolor, disfonía, disfagia o disnea.

Adicionalmente, la inspección detallada de la cabeza, la piel y las mucosas permite reconocer signos sugestivos de los síndromes genéticos con predisposición tumoral antes mencionados como macrocefalia, lipomas, malformaciones vasculares y pecas genitales en el PHTS, lentigos en canto interno de ojos, labios y mucosa oral en la FAP y el Complejo de Carney, y neuromas mucosos en labios, boca, lengua y párpados asociado a hábito marfanoide en la Neoplasia Endócrina Múltiple tipo 2 B (NEM 2B).

### Evaluación bioquímica

La evaluación bioquímica en un niño con NT debe hacerse siempre y en algunos casos priorizar la solicitud de los estudios de acuerdo con los hallazgos del examen físico. Como ya se mencionó, la mayoría de los niños o adolescentes con un NT conservan una función tiroidea normal (eutiroidismo bioquímico).

No existe un examen del laboratorio tiroideo (excepto la calcitonina) que permita diferenciar benignidad de malignidad de un NT. Entre ellos la determinación de Tirotropina (TSH) sérica puede ayudar a estimar el riesgo de malignidad, dado que el CDT pediátrico es casi en su totalidad bien diferenciado y por lo tanto más probablemente dependiente de TSH (exceptuando el carcinoma medular).

A respecto, distintos estudios han demostrado que, incluso dentro del rango normal, valores crecientes de TSH sérica se asocian a mayor riesgo de malignidad nodular, haciendo de este marcador un predictor independiente de la misma.<sup>18,19</sup>

Por el contrario, una TSH baja o suprimida sugiere un nódulo autónomo, una condición más frecuentemente asociada a benignidad tanto en adultos como niños.

Otras determinaciones séricas permiten diagnosticar condiciones asociadas:

- Anticuerpos antitiroideos: Anti Peroxidasa Tiroidea (ATPO), Anti Tiroglobulina (ATG), Anti Receptor de TSH (TRAB): son diagnósticos de enfermedad tiroidea autoinmune, una condición asociada un mayor riesgo de desarrollar NT y con cierta evidencia de mayor riesgo para CDT.<sup>21,22</sup>
- Calcitonina: es marcador de hiperplasia de células C o parafoliculares tiroideas. Debe

solicitarse en pacientes con historia familiar o signos clínicos sugestivos de NEM 2B o citología sospechosa de carcinoma medular de tiroides.<sup>5,6,23</sup>

- El dosaje de tiroglobulina sérica no es imprescindible en la primera evaluación de un nódulo. Si lo será, junto con los anticuerpos anti tiroglobulina si el paciente presenta un CDT ya que ambos serán parámetros de seguimiento.

### Imágenes

El centellograma con <sup>99m</sup>Tc permite confirmar autonomía cuando la captación del radioisótopo está aumentada en el nódulo y disminuida en el parénquima circundante. Una TSH suprimida es la única indicación de su realización actual en la patología nodular.

La ecografía cervical realizada por un ecografista con experiencia es el mejor método de imágenes para la evaluación de la morfología de la glándula tiroides y de las adenopatías cervicales.

Sería recomendable tener un ecógrafo local en el lugar de trabajo con personal capaz de realizar una ecografía tiroidea e informarla. Sin embargo, dado que existe alta variabilidad inter observador e inconsistencia en los informes ecográficos, es importante que el endocrinólogo esté familiarizado con las imágenes ecográficas para asegurarse que el estudio es completo y su interpretación correcta. Es altamente recomendable tener un estudio con Doppler para evaluar la vascularización nodular.

Las características ecográficas del NT sirven para definir con mayor precisión el riesgo de malignidad. Existen distintos sistemas de puntuación ecográficos utilizados en adultos (*American Thyroid Association (ATA), Thyroid Imaging and Data System (TIRADS)*) con el objetivo de se-

leccionar los pacientes con NT que deben ser punzados. Estos sistemas utilizados en población adulta presentan en pediatría una alta tasa de pérdida del diagnóstico de malignidad. La mayoría apoya la utilización del tamaño del nódulo de pacientes en la selección para la PAAF mientras que **no existe** tal criterio avalado por evidencia en pediatría.<sup>5,24-26</sup>

Por ello, independientemente del sistema utilizado, el informe ecográfico debe detallar las características del/ los NT e informar:

- Localización.
- Tamaño (incluyendo la medición en los tres ejes sagital, transversal y anteroposterior).
- Composición (hipo, hiper- o isoecoico, o mixto respecto del parénquima que lo circunda).
- Forma (redondeada, más alto que ancho o no (en el corte transversal)).
- Márgenes (bien delimitados, irregulares, lobulados).
- Extensión extra tiroidea.
- Presencia de microcalcificaciones intra nodulares.
- Vascularización intra nodular (periférica o central).
- Características del tejido tiroideo circundante.
- Presencia y características de las adenopatías cervicales por regiones.

Los signos ecográficos sospechosos de malignidad de un NT varían en sensibilidad y especificidad para discernir entre un NT benigno y maligno a saber:



- Hipo ecogenicidad (sensibilidad (S) 52-63%, especificidad (E) 50-84%).
- Microcalcificaciones intranodulares (S 5-63%, E 89-98%).
- Forma más alto que ancho (S 21-26%, E 89-92%).
- Márgenes irregulares (S 52-73%, E 80-94%).
- Vascularización central (S 69-90, E 25-97%) (5,6).

Ninguno aisladamente permite descartar o afirmar malignidad, pero la sumatoria de signos ecográficos aumenta notoriamente la sensibilidad para estimar este riesgo. Como ya se mencionó, a diferencia de los adultos, en los niños no se ha podido comprobar que el tamaño sea estadísticamente diferente entre NT benignos y malignos.

En general un NT predominantemente quístico o espongiiforme, con márgenes definidos, halo completo y vascularización periférica es sugestivo de benignidad, mientras que un NT sólido, hipo ecogénico, de forma redondeada, con bordes irregulares o mal definidos, con microcalcificaciones, extensión extra tiroidea y con vascularización central es altamente sospechoso de malignidad.

Dado que más del 50% de los niños y adolescentes con CDT presentan adenopatías patológicas en el compartimiento central y hasta aprox. 20% en las regiones laterales del cuello, el estudio de estas regiones es fundamental para determinar el riesgo de malignidad de un NT y además ayuda en la planificación de la cirugía posterior.<sup>2,5,6</sup> Encontrar en ellos quistificación, microcalcificaciones, pérdida del hilio o vascularización periférica, hiper ecogenicidad y forma redondeada indica anormalidad de las adenopatías cervicales.<sup>27</sup>

El timo intra tiroideo merece una consideración especial en el diagnóstico diferencial de un

nódulo tiroideo en niños pequeños. Esta es una condición benigna originada de una migración aberrante del timo durante la embriogénesis que está íntimamente relacionada por su proximidad en la vida intrauterina con el descenso del esbozo tiroideo. El timo intra tiroideo se detecta habitualmente de forma incidental en una ecografía cervical, pudiendo diagnosticarse erróneamente como un NT. El patrón ecográfico característico del tejido tímico normal (hipo ecogénico, bien delimitado con escaso flujo, con finos septos y puntos ecogénicos) permite reconocerlo con facilidad y diferenciarlo de un nódulo tiroideo.<sup>28,29</sup>

En el estudio de un NT en pediatría no están indicados otros estudios por imágenes como la tomografía por emisión de positrones con 18 FDG.<sup>5</sup>

#### **Citología: Punción Aspirativa con Aguja Fina (PAAF)**

La Punción aspiración con aguja fina (PAAF) es el estudio que permitirá acceder a la caracterización celular del NT. Es segura, costo-efectiva y tiene muy buena sensibilidad y efectividad, en cifras similares a las observadas en adultos. Siempre debe ser realizada bajo guía ecográfica ya que esto reduce la tasa de falsos negativos.

Dado que se trata de un procedimiento invasivo requiere, especialmente en los niños, una explicación previa detallada al paciente y a su familia para lograr la colaboración del niño y obtener el consentimiento informado. Habitualmente se realiza con anestesia local, aunque en ciertas ocasiones, especialmente en los niños más pequeños, puede requerir pseudo analgesia.

La selección de pacientes pediátricos para PAAF se debe guiar con la estimación del riesgo de malignidad individual. La mayoría de los criterios utilizados en adultos también son válidos para niños, incluyendo en general a:

- 1) Todo NT mayor de un centímetro.
- 2) Nódulos subcentimétricos asociados a por lo menos otro hallazgo ecográfico sospechoso y/o asociado a adenopatía cervical patológica y/o evidencia de crecimiento o factores de riesgo positivos.

Las adenopatías cervicales patológicas deben ser puncionadas o realizar una biopsia también, si son accesibles, y en su estudio se debe incluir el dosaje de tiroglobulina en el líquido de lavado de la aguja de punción.

Para que los resultados sean confiables la muestra debe ser suficientemente representativa cumpliendo con los criterios establecidos por Hamburger: mínimo 6 grupos de 10 células foliculares bien conservadas, adecuadamente teñidas y de fácil visualización.

La citología debe informarse utilizando el Sistema de Bethesda utilizado en adultos, que clasifica los hallazgos citológicos en seis categorías asociadas a un cierto riesgo de malignidad orientando la conducta a seguir.<sup>30</sup> Utilizando este sistema el citopatólogo puede comunicar los resultados de la punción en forma efectiva y precisa al médico tratante.

Un extendido de punción con un número insuficiente de células foliculares o hemorrágica se informa como categoría Bethesda I o no diagnóstica. Por definición un preparado con esta categoría no tiene suficiente información diagnóstica. Este grupo comprende los quistes simples, en los que los hallazgos ecográficos de ausencia de áreas sólidas ni intramurales orientará el diagnóstico a la benignidad. La presencia del patólogo durante el procedimiento permite establecer si la muestra es adecuada o no y si es necesario repetir la punción, y de esta forma minimizar este resultado.

El Riesgo de malignidad (RM) de esta categoría es

difícil de estimar dado que en general la recomendación es la no intervención. pero asciende en las distintas series hasta un 20% (promedio 13%) lo que esta sobreestimado y sesgado.<sup>30</sup>

La categoría Bethesda II es aquella que evidencia células foliculares de características benignas. El riesgo de malignidad es bajo. Actualmente se prefiere el término enfermedad folicular nodular al previo de hiperplasia nodular, nódulo adenomatoso o nódulo folicular benigno. Luego existen tres categorías antes denominadas indeterminadas (Bethesda III, IV y V) con un riesgo creciente de malignidad y mayor que en adultos<sup>31,32</sup> La categoría BIII (FLUS/AUS: lesión folicular o atipia de significado incierto) se asocia con un riesgo de malignidad de hasta 44% y no permite discriminar por los hallazgos cito patológicos si la condición es benigna o maligna.<sup>31</sup> Los patrones de atipia pueden ser nucleares o arquitecturales, teniendo los primeros mayor riesgo de malignidad. En esta categoría los estudios moleculares empiezan a cobrar relevancia.

Categoría BIV o Neoplasia Folicular comprende aspirados con predominancia de células foliculares con cambios nucleares moderados. Muchas de estas lesiones serán benignas. No se recomienda añadir descripciones de sospecha de malignidad. Una excepción es la variante oncocítica que, de ser reconocida, debe ser informada por su mayor riesgo. En esta categoría puede estar el carcinoma medular cuyas características también deben ser tenidas en cuenta e informadas. El riesgo de malignidad es claramente mayor que en adultos y asciende al 71%.<sup>31</sup>

BV o sospechoso de malignidad es una categoría que se informa cuando los hallazgos cito patológicos son preocupantes para CDT, linfoma u otra neoplasia; el riesgo de malignidad es semejante a los adultos (alrededor del 75%) (31). Sin embargo, el informe en general incluye la leyenda sospechosa para carcinoma papilar de tiroides y





por último, la categoría Bethesda BVI o maligna con un riesgo de malignidad cercano al 100%.

La principal causa de falsos positivos en la PAAF es la tiroiditis linfocitaria crónica, mientras que los falsos negativos (FN) se asocian con nódulos grandes (>4 cm) o subcentimétricos. La toma de múltiples muestras en los nódulos grandes reduce los FN.

### Estudios Moleculares

Con el objetivo de disminuir la dependencia de la cirugía diagnóstica en NT con citología indeterminada (B III, IV, V) existe una creciente evidencia de la utilidad de los estudios moleculares utilizados en adultos (paneles de oncogenes y paneles de genes asociados a benignidad). Estos estudios moleculares serían útiles para estimar el riesgo de malignidad y decidir la conducta terapéutica más apropiada (lobectomía vs tiroidectomía total).

Si bien las anomalías moleculares subyacentes del CDT difieren en niños y adultos, la detección mediante PAAF de fusiones génicas indeterminadas del receptor de tirosina cinasa (RET/PTC, NTRK, ALK) y, principalmente en adolescentes, de mutaciones puntuales en oncogenes (en especial BRAF), correlacionan con una alta probabilidad de malignidad e incrementan el valor predictivo positivo, similar a lo observado en adultos.<sup>34-36</sup> Otras mutaciones (RAS, DICER1 y PTEN) pueden hallarse tanto en NT malignos como benignos, lo que destaca la importancia de interpretar estos resultados en el contexto clínico de cada paciente.

Lamentablemente estos estudios no están disponibles por el momento en nuestro medio en la práctica clínica habitual. En la mayoría de los centros que lo realizan el estudio se hace en el tumor extraído por cirugía y aun no existe experiencia asistencial en realizar esto en la citología para guiar la conducta.

### ¿Cuál es el algoritmo sugerido para la evaluación del nódulo tiroideo y la conducta terapéutica?

Resumiendo lo expuesto anteriormente, la evaluación de un niño con un NT (**Cuadro 1**) debe incluir la realización de una completa historia clínica, un exhaustivo examen físico, la evaluación bioquímica y la confirmación mediante una ecografía cervical.

Si la TSH sérica se encuentra por debajo del rango de referencia se debe solicitar un centellograma tiroideo con <sup>99m</sup>Tc para evaluar autonomía.

Los NT autónomos se asocian con mutaciones activantes del receptor de la TSH o en menor medida, de la subunidad alfa de la proteína G. En pediatría se ha reportado CDT incidental en hasta el 29% de los pacientes con nódulo tiroideo autónomo, por lo que los niños con estos hallazgos deben realizar también PAAF con aguja fina previo a la cirugía.<sup>5,20</sup>

Si por el contrario la TSH se encuentra normal o alta se estimará el riesgo de malignidad con todos los antecedentes más los signos ecográficos sugestivos mencionados y se seleccionarán los NT que requieren PAAF de acuerdo con los criterios expuestos.

Los NT que no sean punzados deben ser vigilados clínica y ecográficamente para evaluar su evolución.

Ante una **PAAF no diagnóstica (BI)** se debe evaluar repetir la PAAF si el nódulo persiste y si el resultado se repite la conducta apropiada será la lobectomía diagnóstica.

En el NT **con PAAF BENIGNA (BII)** se sugiere la vigilancia periódica clínica y ecográfica con un intervalo de aproximadamente 4 a 6 meses. El porcentaje de falsos negativos en esta categoría varía entre 3 y 5 por ciento y se relaciona prin-

**Cuadro 1.** Resumen de recomendaciones

<b>Evaluación inicial:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia personal y familiar</li> <li>• Examen físico</li> <li>• Evaluación bioquímica: función tiroidea y anticuerpos antitiroideos, calcitonina en casos especiales (historia familiar o signos clínicos sugestivos de NEM 2B o citología sospechosa de carcinoma medular de tiroides)</li> </ul>
<b>Ecografía tiroidea y cervical con Doppler</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Descripción detallada de las características del NT y de las estructuras ganglionares del cuello por regiones (I-VI)</li> <li>• Localización, tamaño, composición, forma, márgenes, extensión extra tiroidea, presencia de microcalcificaciones intra nodulares, patrón vascular, características del tejido tiroideo circundante, adenopatías cervicales por regiones</li> </ul>
<b>Punción Aspirativa con Aguja Fina (PAAF)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizar siempre con guía ecográfica y con presencia de patólogo</li> <li>• Punzar las adenopatías cervicales patológicas si son accesibles (citología y determinación de tiroglobulina en el líquido de lavado de la aguja de punción)</li> <li>• Muestra representativa: criterios de Hamburger (mínimo 6 grupos de 10 células foliculares bien conservadas)</li> <li>• Informe del resultado con Clasificación de Bethesda 2023</li> </ul>
<b>Conducta terapéutica: individualizada</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si la TSH está suprimida (&lt;0.5mUI/L): realizar centellograma con <sup>99m</sup>Tc para evaluar autonomía. En caso de NT autónomo: se recomienda la cirugía en la mayoría de los niños</li> <li>• Si la TSH se encuentra normal o alta: estimar el riesgo de malignidad (antecedentes + clínica+ laboratorio + signos ecográficos) y seleccionar los NT que requieren PAAF</li> <li>• Manejo del NT de acuerdo con la citología: <ul style="list-style-type: none"> <li>• BI: correlacionar con hallazgos ecográficos para evaluar necesidad de repetir, eventual lobectomía diagnóstica si se repite el resultado.</li> <li>• BII: vigilancia clínica/ecográfica. Ante evidencia de crecimiento y/o hallazgos ecográficos sospechosos repetir PAAF.</li> <li>• BIII y IV: cirugía diagnóstica; considerar repetir PAAF.</li> <li>• BV: cirugía en todos los casos</li> <li>• BVI: tiroidectomía total más vaciamiento compartimiento VI. Evaluar TAC de cuello y tórax con contraste.</li> </ul> </li> <li>• NT no seleccionado para PAAF: vigilancia clínica/ecográfica cada 4-6 meses</li> <li>• El tratamiento supresivo con hormona tiroidea no está indicado en niños eutiroideos con un NT</li> </ul>

principalmente con el tamaño del NT: mayor a 4 cm o inferior a 1 cm. La toma de múltiples muestras en los nódulos grandes reduce los FN.

Los criterios para considerar repetir la PAAF son:

- Discordancia con los hallazgos ecográficos (sospechosos).
- Evidencia de crecimiento (aumento en un 50 % del volumen o del 20% en dos dimensiones).

El tratamiento supresivo con hormona tiroidea no ha demostrado un efecto beneficioso claro en la reducción del tamaño de un NT, por lo que su uso no se recomienda.<sup>5</sup>

Una citología **indeterminada (B III o IV)** tiene un mayor riesgo de malignidad en niños que en adultos y esto justifica una conducta más agresiva (lobectomía para el NT único o tiroidectomía para el bocio multinodular)<sup>4,30,31</sup>

Las guías de la ATA sugieren la cirugía diagnóstica antes de repetir la PAAF, sin embargo, un



estudio reciente de Cherella y col. obtuvo hasta un 30 por ciento de resultados B II al repetir las punciones B III, por lo que en estos casos repetir la punción sería otra opción.<sup>32</sup> Si el paciente tiene factores de riesgo o la PAAF resulta **BV**, el riesgo de malignidad es más alto y amerita la conducta quirúrgica diagnóstica.

En el caso de tener una PAAF incierta e indicación de cirugía, la biopsia transquirúrgica por congelación decidirá la conducta final a seguir.

Para ello es útil que el endocrinólogo presencie la cirugía y el patólogo esté alerta de la realización del procedimiento. En caso de presentar un resultado benigno, la cirugía será de menor extensión, pero siempre se estará atento a los resultados diferidos de la biopsia que ratificarán la benignidad o sugerirán una reintervención para ampliar la resección realizada si los resultados finales fueran de malignidad. (Se pondrá especial atención en la evaluación de la cápsula y los vasos en el caso de las neoplasias foliculares).

Los NT con citología **BVI** tienen un riesgo de malignidad cercano al 100 %, por lo que requieren adicionalmente una evaluación citológica y/o ecográfica de los compartimientos ganglionares cervicales y eventualmente TAC de cuello y tórax con contraste previos al tratamiento quirúrgico. Hasta el momento la conducta quirúrgica recomendada en estos casos es la **TIROIDECTOMÍA TOTAL CON VACIAMIENTO DEL COMPARTIMIENTO CENTRAL**.<sup>5</sup>

La cirugía debe ser en lo posible realizada por un cirujano especialista en cabeza y cuello, pediátrico o no, pero de alto volumen (lo que significa que realiza un número considerable de procedimientos por año). Esto disminuye mucho el riesgo de morbilidad postquirúrgica, especialmente el hipoparatiroidismo definitivo y la lesión de estructuras nerviosas o linfáticas del cuello. Sin embargo, en grupos en formación, los cirujanos

pueden ser entrenados por otros de más experiencia hasta lograr un caudal propio de trabajo. Es necesario también contar con un protocolo de acción para el hipoparatiroidismo postquirúrgico, ya disponible en la literatura.<sup>33</sup>

## CONCLUSIONES

Los nódulos tiroideos son un motivo de consulta cada vez más frecuente en pediatría. Considerando su mayor riesgo de malignidad requieren un abordaje individualizado, sistemático y estratificado.

Es importante que los endocrinólogos que reciban estos pacientes estén actualizados y capacitados para la atención inicial. Se insiste en la conformación de un equipo multidisciplinario (endocrinólogo, ecografista, patólogo, cirujano) que reciban pacientes con NT sospechosos o con factores de riesgo para un adecuada vigilancia o tratamiento y en el seguimiento de un protocolo consensuado para ganar efectividad en la resolución de la patología.

## REFERENCIAS

7. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer*. 2006 Jun;13(2):427-453. doi: 10.1677/erc.1.00882. PMID: 16728572.
8. 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; 98:3238–3245.
9. Howlader, N.; Noone, A.M.; Krapcho, M.; Miller, D.; Brest, A.; Yu, M.; Ruhl, J.; Tatalovich, Z.; Mariotto, A.; Lewis, D.R.; et al. (Eds.) *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016*; National Cancer Institute: Bethesda, MD, USA, 2019.
10. Papendieck, Patricia, Gruñeiro-Papendieck, Laura, Venara, Marcela, Acha, Oscar, Maglio, Silvana, Bergadá, Ignacio and Chiesa, Ana. Differentiated thyroid carcinoma: presentation and follow-up in children and adolescents. vol. 24, no. 9-10, 2011, pp. 743-748. <https://doi.org/10.1515/JPEM.2011.241>
11. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, Dinauer CA, Hamilton J, Hay ID, Luster M, Parisi MT, Rachmiel M, Thompson GB, Yamashita S; American

- Thyroid Association Guidelines Task Force. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015 Jul;25(7):716-759. doi: 10.1089/thy.2014.0460. PMID: 25900731; PMCID: PMC4854274.
12. Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, Krude H, Lorenz K, Luster M, Newbold K, Piccardo A, Sobrinho-Simões M, Takano T, Paul van Trotsenburg AS, Verburg FA, van Santen HM. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2022;11(6): e220146. doi: 10.1530/ETJ-22-0146. PMID: 36228315; PMCID: PMC9716393.
  13. Albi E, Cataldi S, Lazzarini A, Codini M, Beccari T, Ambesi-Impombato FS, Curcio F. Radiation and Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):911. doi: 10.3390/ijms18050911. PMID: 28445397; PMCID: PMC5454824.
  14. Bhatti P, Veiga LH, Ronckers CM, et al. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res* 2010; 174:741–752
  15. Mostoufi-Moab S, Seidel K, Leisenring WM, et al. Endocrine abnormalities in aging survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2016; 34:3240–3247
  16. Clement SC, Peeters RP, Ronckers CM, et al. Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma – a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2015; 41:925–934
  17. Sinnott B, Ron E, Schneider AB. Exposing the thyroid to radiation: a review of its current extent, risks, and implications. *Endocr Rev* 2010; 31:756–773
  18. Clement SC, Kremer LCM, Verburg FA, et al. Balancing the benefits and harms of thyroid cancer surveillance in survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Cancer Treat Rev* 2018; 63:28–39
  19. Capezzone M, Robenshtok E, Cantara S, Castagna MG. Familial non-medullary thyroid cancer: a critical review. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(5):943-950. doi: 10.1007/s40618-020-01435-x. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33025555; PMCID: PMC8049908.
  20. Zimmermann MB, Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. *Thyroid Res* 2015; 18:8. doi: 10.1186/s13044-015-0020-8. PMID: 26146517; PMCID: PMC4490680.
  21. Ren PY, Liu J, Xue S, Chen G. Pediatric differentiated thyroid carcinoma: the clinicopathological features and the coexistence of Hashimoto's thyroiditis. *Asian J Surg* 2019; 42:112–119
  22. Kovatch KJ, Bauer AJ, Isaacoff EJ, et al. Pediatric thyroid carcinoma in patients with Graves' disease: the role of ultrasound in selecting patients for definitive therapy. *Horm Res Paediatr* 2015; 83:408-13
  23. Alsen M, Sinclair C, Cooke P, Ziadkhanpour K, Genden E, van Gerwen M. Endocrine Disrupting Chemicals and Thyroid Cancer: An Overview. *Toxics* 2021;9(1):14. doi: 10.3390/toxics9010014. PMID: 33477829; PMCID: PMC7832870.
  24. Papendieck P, Gruneiro-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* 2015; 167:199–201
  25. Nieto, H., & Boelaert, K. (2016). WOMEN IN CANCER THEMATIC REVIEW: Thyroid-stimulating hormone in thyroid cancer: does it matter? *Endocrine-Related Cancer*, 2016;23(11): T109-T121. <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0328>
  26. Niedziela M, Breborowicz D, Trejster E, Korman E. Hot nodules in children and adolescents in western Poland from 1996 to 2000: clinical analysis of 31 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15(6):823-830. doi: 10.1515/jpem.2002.15.6.823. PMID: 12099393.
  27. Hu X, Wang X, Liang Y, Chen X, Zhou S, Fei W, Yang Y, Que H. Cancer Risk in Hashimoto's Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12(13):937871. doi: 10.3389/fendo.2022.937871.
  28. Kevin J. Kovatch, Andrew J. Bauer, Elizabeth J. Isaacoff, Kara K. Prickett, N. Scott Adzick, Ken Kazahaya, Lisa M. Sullivan, Sogol Mostoufi-Moab; Pediatric Thyroid Carcinoma in Patients with Graves' Disease: The Role of Ultrasound in Selecting Patients for Definitive Therapy. *Horm Res Paediatr* 2015;83 (6):408–413. <https://doi.org/10.1159/000381185>
  29. Fugazzola L, di Stefano M, Censi S, Repaci A, Colombo C, Grimaldi F, Magri F, Pagotto U, Iacobone M, Persani L, et al. Basal and stimulated calcitonin for the diagnosis of medullary thyroid cancer: updated thresholds and safety assessment. *Journal of Endocrinological Investigation* 2021; 44:587–97. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01356-9>
  30. Richman DM, Benson CB, Doubilet PM, Wassner AJ, Asch E, Cherella CE, Smith JR, Frates MC. Assessment of American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) for Pediatric Thyroid Nodules. *Radiology*. 2020;294(2):415-420. doi: 10.1148/radiol.2019191326. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31821121.
  31. Scappaticcio L, Maiorino MI, Iorio S, Docimo G, Longo M, Grandone A, Luongo C, Cozzolino I, Piccardo A, Trimboli P, Miraglia Del Giudice E, Esposito K, Bellastella G. Exploring the Performance of Ultrasound Risk Stratification Systems in Thyroid Nodules of Pediatric Patients. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21):5304. doi: 10.3390/cancers13215304. PMID: 34771467; PMCID: PMC8582568.
  32. Martinez-Rios C, Daneman A, Bajno L, et al. Utility of adult-based ultrasound malignancy risk stratifications in pediatric thyroid nodules. *Pediatr Radiol* 2018; 48:74–84
  33. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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; 26:1–133
34. Fukushima T, Suzuki S, Ohira T, et al. Prevalence of ectopic intrathyroidal thymus in Japan: the Fukushima health management survey. *Thyroid* 2015; 25:534–537
  35. Pérez Moreno J: Timo intratiroideo ectópico como causa de nódulo tiroideo solitario. *Anales de Pediatría* 2013;78(1):64-65
  36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.05.023>.
  37. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2023 Jul 8. doi: 10.1089/thy.2023.0141. Epub ahead of print. PMID: 37427847.
  38. Cherella CE, Angell TE, Richman DM, Frates MC, Benson CB, Moore FD, Barletta JA, Hollowell M, Smith JR, Alexander EK, Cibas ES, Wassner AJ. Differences in Thyroid Nodule Cytology and Malignancy Risk Between Children and Adults. *Thyroid* 2019;29(8):1097-1104 doi: 10.1089/thy.2018.0728. PMID: 31298618; PMCID: PMC6707031.
  39. Bauer AJ. Thyroid nodules in children and adolescents. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019;26(5):266-274
  40. Feire A, Ropelato MG, Pappendieck P et al. Improving safety in paediatric thyroidectomy by PTH measurements *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(5):760-765. doi: 10.1111/cen.14552. Epub 2021 Jul 16
  41. Bauer AJ. Molecular genetics of thyroid cancer in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46:389–403
  42. Gallant J, Chen S, Ortega CA, et al. Evaluation of the Molecular Landscape of Pediatric Thyroid Nodules and Use of a Multigene Genomic Classifier in Children. *JAMA Oncol*. 2022;8(9):1323–1327
  43. doi:10.1001/jamaoncol.2022.1655
  44. Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE, et al. Cytomorphological and molecular genetic findings in Pediatric thyroid fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol* 2012; 120:342–350