

Manejo del nódulo tiroideo en la edad pediátrica

Management of the thyroid nodule in the paediatric age

Paula Casano Sancho¹

¹ Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu-Universitat de Barcelona.

El nódulo tiroideo se define como una lesión dentro de la glándula tiroidea que radiológicamente se distingue del resto del parénquima. Algunas lesiones palpables no se corresponden con la evaluación radiológica, por lo que no pueden definirse como nódulos tiroideos. Los nódulos tiroideos son infrecuentes en la infancia, con una incidencia del 0,5-2% ⁽¹⁾ de los niños prepuberales, inferior a la descrita en adultos, que es de cerca del 5-10%, hasta de un 50% en estudios de autopsias de adultos.

Evaluación clínica y antecedentes

Ante la presencia de un nódulo tiroideo, se debe realizar una minuciosa historia clínica que recoja: antecedentes de irradiación en la cabeza-cuello, patología tiroidea previa, historia familiar de cáncer de tiroides (carcinoma diferenciado de tiroides familiar o carcinoma medular de tiroides familiar) o síndromes endocrinos asociados (neoplasia endocrina múltiple); así como síndromes genéticos de predisposición a cáncer, como: *PTEN*-síndrome de tumor hamartoma asociado a mutación de *PTEN* (síndromes de Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba, *PTEN-related*, de Proteus y de Proteus-like), po-

liposis adenomatosa familiar, síndrome de Werner y síndrome DICER.

Debe hacerse una exploración física completa. Algunos datos aumentan la sospecha de malignidad: nódulo con fijación a planos profundos, presencia de adenopatías patológicas asociadas y parálisis de las cuerdas vocales. La presencia de un nódulo que crece rápidamente con signos flogóticos orienta a benignidad. Se recomienda en la exploración física buscar signos clínicos asociados a una neoplasia endocrina múltiple 2B: hábito marfanoide, neuromas en las mucosas orolabiales o conjuntivales, o ganglioneuromas en el intestino, y falta de lágrimas en niños pequeños.

Factores predisponentes

Las causas más frecuentemente relacionadas con la aparición de nódulos tiroideos y/o bocios multinodulares son, en los países considerados yodosuficientes, las autoinmunes, principalmente la tiroiditis de Hashimoto ⁽²⁾; sin embargo, en el resto del mundo, especialmente en zonas endémicas de deficiencia de yodo, la principal causa es la falta de aporte de yodo adecuado ⁽³⁾.

Entre los genes relacionados con la presencia de nódulo tiroideo y/o bocios multinodulares familiares destaca el gen *DICER1*. *DICER1* es un modulador postranscripcional del ARN, que se asocia a

Correspondencia:

Paula Casano Sancho
Hospital Sant Joan de Déu-Universitat de Barcelona
Paula.casano@sjdbcn.es

un síndrome de predisposición a cáncer debido a mutaciones germinales en el gen *DICER1* de herencia dominante. El fenotipo asociado a mutaciones en *DICER1* es muy variado. Se describió en 2009 con el descubrimiento de 11 familias con agregación de blastomas pleuropulmonares, cuyos pacientes afectados portaban mutaciones truncantes en *DICER1* (4). Los pacientes con mutación en *DICER1* tienen una alta prevalencia de patología tiroidea, tanto nódulo tiroideo como bocio multinodular, y un mayor riesgo de cáncer diferenciado de tiroides, y la manifestación tiroidea es la clínica más frecuente. Khan *et al.* (5) estimaron que la incidencia acumulada a los 40 años de bocio multinodular o tiroidectomía es del 75% en las mujeres y del 17% en los hombres con síndrome *DICER1*, en comparación con el 8% de las mujeres control y el 0% de los hombres control a la misma edad (6). La mutación en *DICER1* predispone, asimismo, a otros tumores raros que suelen presentarse en la infancia (tumor de Wilms, blastoma pulmonar o pinealoblastoma), algunos de ellos con alta agresividad, y a otros tumores de la adolescencia, como el tumor de células de Sertoli-Leydig en el ovario.

Diagnóstico diferencial

La presencia de una masa cervical nos plantea un diagnóstico diferencial en función de la localización y las características de la masa, que puede ser de causa congénita, inflamatoria o tumoral (6). Una de las causas más frecuentes en la primera infancia son las masas de origen congénito, que suelen estar presentes en el nacimiento, pero pueden diagnosticarse durante toda la infancia o en el adulto joven. Entre las causas congénitas destacan la persistencia de las estructuras transitorias de la embriogenia de cabeza y cuello, como las hendiduras branquiales, que suponen el 20% de los casos. Una causa muy frecuente en los niños es el conducto tirogloso persistente. Otras causas de masas cervicales que se deben tener en cuenta son: adenopatías reactivas, tumores vasculares (hemangiomas), laringoceles, ránulas (mucocelos), teratomas o quistes dermoides.

Diagnóstico en el nódulo tiroideo. ¿Qué nódulos deben evaluarse?

Anteriormente, las recomendaciones del manejo del nódulo tiroideo en pediatría se adaptaban de las realizadas en los adultos (7); sin embargo, en 2015, se publicó la primera guía específicamente enfocada al diagnóstico y el tratamiento del nódulo tiroideo y el carcinoma diferenciado de tiroides en la edad pediátrica (1).

En el paciente adulto se considera de riesgo y debe evaluarse cualquier lesión superior a 1 cm, y determinadas lesiones de tamaño >0,5 cm si se trata de pacientes de riesgo (3). Sin embargo, en el paciente pediátrico se hace una recomendación específica, y debe considerarse también la evaluación de lesiones menores de 1 cm si son sospechosas por datos ecográficos y/o factores de riesgo asociados (irradiación en la zona de la cabeza-cuello, historia familiar de cáncer de tiroides o adenopatías patológicas asociadas) (1). En caso de presencia de diversos nódulos en un bocio multinodular, si uno de los nódulos tiene características sospechosas, tiene el mismo riesgo de malignidad que los nódulos solitarios. Debe considerarse estudiar con ecografía y punción aspiración con aguja fina (PAAF) todos los nódulos sospechosos, no sólo el de mayor tamaño, lo que llevaría a infradiagnosticar los nódulos malignos dentro de un bocio multinodular (8).

Una consideración importante es que el riesgo asociado de malignidad en la edad pediátrica es superior, el 26-50% según las series en pediatría frente al 10% descrito en la población adulta (9); además, hemos de tener en cuenta que la incidencia del carcinoma diferenciado de tiroides está aumentando de forma global, y también en la edad pediátrica (10). La presentación clínica más frecuente de los tumores diferenciados de tiroides es el nódulo solitario (77-33%) frente a la presentación multinodular (el 29-53% de casos según las series); en pediatría también está descrita la forma con infiltración difusa (11). En el caso del carcinoma papilar de tiroides, que es la forma más frecuente (el 90% de los casos) en pediatría, éste se presenta como un nódulo tiroideo o como una adenopatía cervical. Un dato relevante en las series pediátricas es que hasta un 70% de los casos se asocia a adenopatías infiltradas en el momento del diagnóstico. El carcinoma folicular de tiroides se suele presentar como un nódulo iso- o hiperecogénico con un grueso halo, menos frecuentemente tiene calcificaciones y se asocia con un mayor riesgo de metástasis pulmonares y/u óseas (1).

Exploraciones complementarias

Ecografía tiroidea

Es la prueba inicial de elección en el estudio de un nódulo tiroideo. Debe realizarse en todos los pacientes con sospecha de nódulo tiroideo (recomendación de nivel A del Consenso de la American Thyroid Association de 2015 (1,2)), ya sea por exploración física o hallazgo incidental radiológico en una tomografía axial computarizada, una resonancia magnética o una tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa.

Las características del nódulo tiroideo son fundamentales para el diagnóstico de sospecha de malignidad. Se consideran datos de sospecha las siguientes características: nódulo sólido, hipoeoico, heterogéneo y de márgenes irregulares, así como la localización subcapsular; la presencia de microcalcificaciones, el aumento de vascularización en el Doppler intralesional o la asociación de ganglios linfáticos de aspecto patológico. Todas estas características ecográficas descritas previamente nos permiten estratificar unos grupos de riesgo radiológico; en 2017, el American College of Radiology publicó una clasificación denominada *Thyroid Imaging Reporting and Data System* ⁽¹²⁾, que clasifica en cinco grupos, de TR1 a TR5, según la suma de ciertas características ecográficas de un riesgo de malignidad. En función del riesgo, esta guía realiza una recomendación para indicar una PAAF. Esta clasificación se ha validado en series con pacientes adultos; sin embargo, los resultados son dispares en las series de población pediátrica < 18 años que la han aplicado ⁽¹³⁾, y probablemente se precisarán más estudios prospectivos para probar su validez en esta población.

Tomografía axial computarizada cervical y de tórax

No se recomiendan de rutina, pero, en el caso de los niños, pueden ayudar a valorar la afectación de otros órganos, múltiples adenopatías y/o metástasis a distancia en los casos de cáncer de tiroides.

Gammagrafía (Tc-^{99m}/I-¹²³)

Es una prueba con poco valor predictivo, al ser remplazada por la ecografía de alta resolución. Es de utilidad en casos de sospecha de un nódulo hiperfuncionante para discriminar si es hipo- o hiper-captante.

Laboratorio

Se recomienda solicitar parámetros de función tiroidea (tirotropina y tiroxina libre), aunque la mayoría de los pacientes (hasta el 86%) presenta una función tiroidea normal ⁽¹⁾.

Anticuerpos antitiroglobulina: para el diagnóstico de la tiroiditis linfocitaria crónica (tiroiditis de Hashimoto). Son imprescindibles para validar el valor de la tiroglobulina.

Anticuerpos antitiroperoxidasa: para el diagnóstico de la tiroiditis de Hashimoto. La positividad de los anticuerpos tiroideos no descarta la malignidad de un nódulo, y así lo demuestran estudios en pobla-

ción pediátrica que describieron como hasta un 30% de pacientes con tiroiditis linfocitaria presentaban nódulos tiroideos, de los que un 3% resultaron ser carcinomas diferenciados de tiroides ⁽¹⁴⁾. Está en debate si la presencia de tiroiditis predispone a una mayor prevalencia de carcinoma diferenciado de tiroides tanto en el adulto como en el niño.

Tiroglobulina: su valor no tiene relación con el aumento de riesgo de malignidad del nódulo tiroideo; sin embargo, sí es de gran utilidad como marcador de seguimiento en el carcinoma diferenciado de tiroides, ya que permite, con alta sensibilidad y especificidad, detectar tejido tiroideo residual.

Calcitonina: está en discusión el coste-beneficio de esta prueba en todos los nódulos; sin embargo, es indispensable si tenemos la sospecha de un cáncer medular de tiroides, si hay datos clínicos de endocrinopatías asociadas o si hay historia familiar que haga sospechar un síndrome de neoplasia endocrina múltiple.

Punción-aspiración con aguja fina

Es la prueba con mejor coste-efectividad para la evaluación del nódulo tiroideo. Se recomienda, especialmente en la edad pediátrica, que la PAAF sea siempre guiada por ecografía. Dicha técnica en adultos presenta una sensibilidad del 83%, una especificidad del 92% y un valor predictivo positivo del 75%; trabajos recientes en población pediátrica confirman que la PAAF es una prueba también sensible y específica en este rango de edad, aunque los resultados dependen enormemente de la experiencia del centro con ella en la edad pediátrica ^(15,16).

Los resultados de citopatología obtenidos por la PAAF se categorizan según el *Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*, que fue modificado del original en 2017 ^(17,18) con dos nuevas categorías:

- I. No diagnóstica o insatisfactoria;
- II. Benigna;
- III. Atipia o lesión folicular de significado incierto;
- IV. Neoplasia folicular/Hürthle o sospechosa de neoplasia folicular;
- V. Sugestiva de malignidad;
- VI. Malignidad.

Asimismo, dicha clasificación aporta un riesgo asociado de malignidad, principalmente validado en

adultos. En adultos, en el caso de sospecha de neoplasia folicular (Bethesda IV), se describe un riesgo del 10-40%, y un riesgo del 40-75% en el caso de sospecha de malignidad (Bethesda V) y hasta del 97% en el de malignidad (Bethesda VI). En función de dichos resultados y del riesgo asociado de tratarse de un cáncer de tiroides, se decide la conducta que se debe seguir (Figura 1).

Estudios moleculares en la valoración del nódulo tiroideo

En los últimos años se han desarrollado diferentes técnicas moleculares en población adulta (expresión génica, reacción en cadena de la polimerasa, ARN) que permiten la identificación de alteraciones moleculares en las muestras obtenidas por PAAF y que podrían ser de gran utilidad para definir el riesgo de malignidad en las citologías obtenidas (19-21). Dichas técnicas parecen tener una alta sensibilidad (80-100%) y un alto valor predictivo negativo (90-100%), pero una baja especificidad (10-64%) y un bajo valor predictivo positivo (21-44%) (19-20). Su uso todavía no está completamente implementado en todas las unidades asistenciales de adultos por su elevado coste; sin embargo, cada vez tiene más valor e incluso se incluye en los algoritmos diagnósticos de toma de decisiones de la población adulta, y especialmente en los casos de citología indeterminada.

nada (2). En la población pediátrica no se ha validado su utilidad, y los estudios realizados son limitados todavía. En un trabajo realizado en menores de 18 años (22), se ha descrito que hasta un 17% de las PAAF en niños podrían ser positivas para una mutación o reordenamiento, y los autores informan de una alta correlación con malignidad en un 100% de los casos. En población pediátrica, parece que los reordenamientos en RET/PTC y las mutaciones en RAS son las alteraciones más frecuentes sobre las mutaciones de BRAF descritas como las más prevalentes en el adulto. Sin embargo, se precisan más estudios en pediatría para valorar su utilidad y correlación con el riesgo de malignidad en la valoración inicial del nódulo tiroideo para determinar la actitud terapéutica.

Conducta que se debe seguir en el manejo del nódulo tiroideo

Ante un nódulo tiroideo con datos de sospecha ecográficos de malignidad, se recomienda hacer una PAAF guiada por ecografía. Según los resultados de la citología, y teniendo en cuenta los antecedentes, los factores de riesgo y los datos de sospecha ecográficos, se sigue una conducta determinada.

En el caso de nódulos clasificados como benignos en la citología, se realizará un control evolutivo. Los

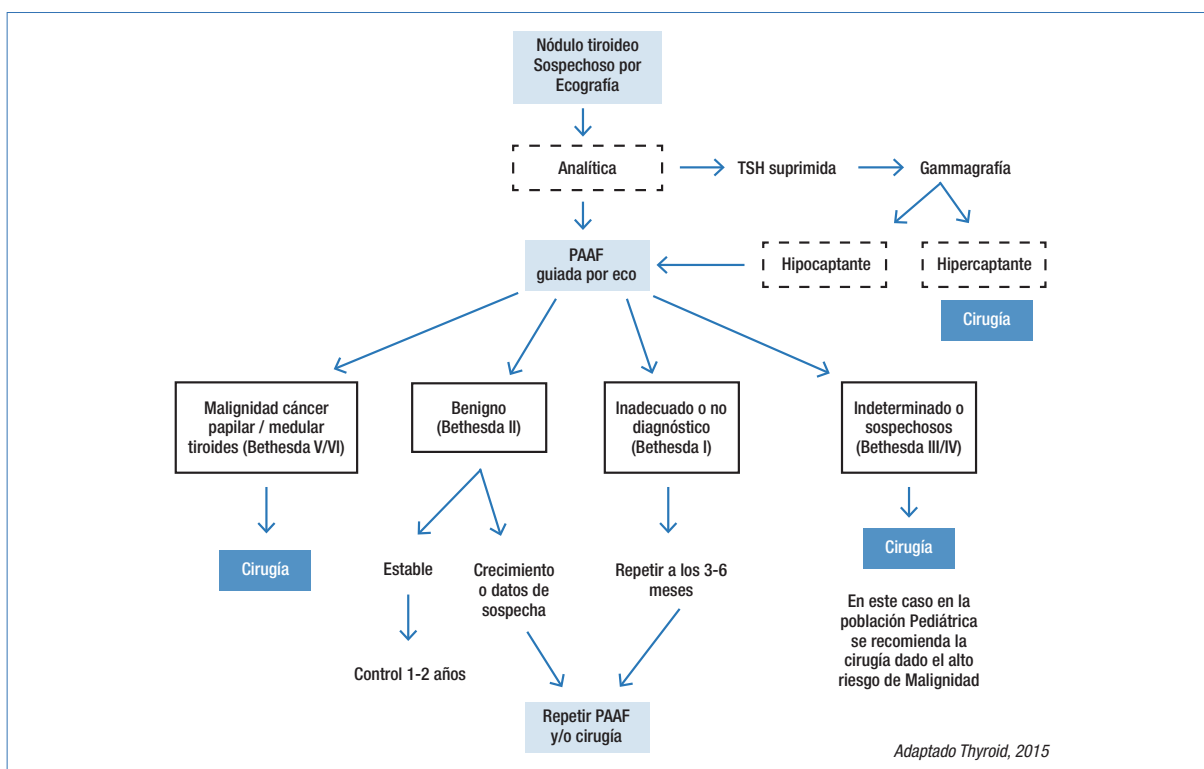


Figura 1. Algoritmo diagnóstico terapéutico en un nódulo tiroideo pediátrico. Adaptado de Thyroid 2015;25:716_59.

nódulos deben seguirse cada 6-24 meses por varios motivos. Uno de ellos es la posibilidad de un resultado falso negativo en la PAAF. Otro es que el crecimiento de los nódulos benignos suele ser lento, pero no se ha demostrado que difiera del de los nódulos malignos. En caso de un crecimiento rápido, sobre todo del componente sólido en el caso de los nódulos mixtos, estaría indicada la reevaluación con PAAF. Se define como crecimiento un aumento de la lesión en más de un 50% del volumen o en más del 20% en dos dimensiones ⁽¹⁾, o bien la aparición de ciertas características ecográficas de sospecha, comentadas anteriormente; en estos casos debemos repetir la PAAF y/o decidir la cirugía; sería igualmente deseable, en el caso de decidir la cirugía, que se repita la PAAF anteriormente, dado que tener un diagnóstico de malignidad previo a la cirugía nos permite planificar ésta y el abordaje del vaciamiento ganglionar que precisará el paciente.

Asimismo, hemos de tener en cuenta que, en las lesiones de gran tamaño, sobre todo >4 cm, el resultado de una PAAF puede no ser representativo de todo el nódulo, por lo que hemos de valorar en estos casos la posibilidad de la cirugía en caso de alta sospecha. En la población pediátrica, en caso de nódulos con una citología indeterminada, a diferencia de en los adultos, en los que se tiende a repetir la PAAF, se recomienda valorar indicar una cirugía dado el mayor riesgo descrito de malignidad en esta edad ⁽¹⁾.

La presencia de un nódulo hiperfuncionante (tirotrópica inhibida) e hipercaptante (adenoma tóxico) hace más improbable la malignidad, pero no la descarta, por lo que en pediatría estos nódulos deben valorarse. Este tipo de nódulos, a diferencia de en los adultos, son excepcionales en pediatría y, si son hiperfuncionantes, se recomienda la cirugía, dado que no existe evidencia suficiente en pediatría sobre la utilización de I¹³¹ en un adenoma tóxico.

Bibliografía

- Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015; 25: 716-59.
- de Vries L, Bulvik S, Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Arch Dis Child* 2009; 94: 33.
- Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev* 2009; 30: 376.
- Hill DA, Ivanovich J, Priest JR, Gurnett CA, Dehner LP, Desruisseau D, et al. DICER1 mutations in familial pleuropulmonary blastoma. *Science* 2009; 325: 965.
- Khan NE, Bauer AJ, Schultz KAP, Doros L, Decastro RM, Ling A, et al. Quantification of thyroid cancer and multinodular goiter risk in the DICER1 syndrome: a family-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1614-22.
- Niedzela M. Pathogenesis, diagnosis, and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13: 427-53.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al; American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16: 109-42.
- Niedzela M. Pathogenesis, diagnosis, and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13: 427-53.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1-133.
- Vergamini LB, Frazier AL, Abrantes FL, Ribeiro KB, Rodriguez-Galindo C. Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: a population-based study. *J Pediatr* 2014; 164: 1481-5.
- Corrias A, Mussa A, Baronio F, Arrigo T, Salerno M, Segni M, et al. Diagnostic features of thyroid nodules in pediatrics. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164: 714-9.
- Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol* 2017; 14(5):587-595.
- Richman DM, Benson CB, Doubilet PM, Wassner AJ. Assessment of American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) for pediatric thyroid nodules. *Radiology* 2020; 294: 415-20.

14. Corrias A, Cassio A, Weber G, Mussa A, Wasniewska M, Rapa A, et al. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162: 526-31.
15. Jiang W, Phillips SA, Newbury RO, Naheedy JH, Newfield RS. Diagnostic utility of fine needle aspiration cytology in pediatric thyroid nodules based on Bethesda Classification. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2021; 34: 449-55.
16. Jia MR, Baran JA, Bauer AJ, Isaza A, Surrey LF, Bhatti T, et al. Utility of fine-needle aspirations to diagnose pediatric thyroid nodules. *Horm Res Paediatr* 2021; 94: 263-74.
17. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for the cytological diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008; 36: 425-37.
18. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017; 27: 1341-6.
19. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med* 2012; 367: 705-15.
20. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3390-7.
21. Rossing M. Classification of follicular cell-derived thyroid cancer by global RNA profiling. *J Mol Endocrinol* 2013; 50: R39-51.
22. Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE, Benkovich VA, Ozolek J, Nikiforova MN, et al. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol* 2012; 120: 342-50.