

ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL NÓDULO TIROIDEO EN EDAD PEDIÁTRICA.

Daniel Andrés Bautista Moreno, Catalina Forero Ronderos, Camila Céspedes Salazar.

Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(2): 64-76

RESUMEN

Los nódulos tiroideos representan un desafío diagnóstico en la edad pediátrica. La frecuencia de presentación varía según la edad, siendo mayor en adolescentes; sin embargo, en todos los grupos etarios, la proporción de cáncer asociada a estos nódulos es significativamente mayor en pacientes pediátricos que en los adultos. La literatura documenta varios factores de riesgo, dentro de los que se encuentra el antecedente de radiación, deficiencia o exceso de yodo en la dieta, trastornos tiroideos como la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad autoinmune tiroidea y trastornos genéticos del niño. En el proceso diagnóstico, se recomienda inicialmente realizar un examen físico completo y llevar a cabo un seguimiento ecográfico en pacientes con factores de riesgo. Ante la detección de un nódulo tiroideo, es crucial realizar una biopsia por aspiración con aguja fina y evaluar de manera integral los hallazgos clínicos, paraclínicos y ecográficos para llevar a cabo una aproximación diagnóstica y terapéutica adecuada.

Palabras clave: Nódulo tiroideo; cáncer de tiroides; pediatría; adolescencia; ecografía.

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH TO THE THYROID NODULE IN PEDIATRIC AGE.

ABSTRACT

Thyroid nodules pose a diagnostic challenge in the pediatric age group. The frequency of occurrence varies with age, being higher in adolescents; however, in all age groups, the proportion of cancer associated with these nodules is significantly higher in pediatric patients than in adults. Literature shows several risk factors, including a history of radiation, deficiency or excess of iodine in the diet, thyroid disorders such as Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, autoimmune thyroid disease, and genetic disorders in children. In the diagnostic process, it is recommended to initially conduct a comprehensive physical examination and perform ultrasound monitoring in patients with risk factors. Upon detecting a thyroid nodule, it is crucial to perform a fine-needle aspiration biopsy and comprehensively assess clinical, laboratory, and ultrasound findings to undertake an appropriate diagnostic and therapeutic approach.

Key words: Thyroid nodule; thyroid cancer; pediatric; adolescence; ultrasound.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tiroidea constituye uno de los principales problemas endocrinológicos en niños

y adolescentes, afectando al 3,7% de la población en edades comprendidas entre los 11 y 18 años¹. Aunque los nódulos tiroideos y el cáncer tiroideo siguen siendo condiciones poco frecuentes en la

Artículo recibido en: enero 2024. Aceptado para publicación en: junio 2024.

Dirigir correspondencia a: Catalina Forero Ronderos Email: catalina.forero@javeriana.edu.co

población pediátrica en comparación con los adultos, existen grupos específicos en los cuales la prevalencia es notablemente más alta; esto incluye a aquellos con enfermedad de Graves o con enfermedad autoinmune tiroidea². Se estima que la incidencia de nódulos tiroideos oscila entre 13 y 33% en niños y adolescentes con bocio¹, no obstante, un estudio realizado en Corea ha demostrado una prevalencia de nódulos tiroideos en niños con bocio de hasta un 63,7%. Este hallazgo sugiere la existencia de variantes o factores regionales/genéticos que predisponen a la formación de nódulos tiroideos².

El cáncer de tiroides representa la neoplasia endocrina pediátrica más prevalente, siendo su presentación habitual la relacionada con la presencia de un nódulo tiroideo, y constituyendo el 3% de todas las patologías malignas en niños^{3,4}. Aunque menos del 2% de los tumores tiroideos totales se manifiestan en este grupo etario, su incidencia ha experimentado un incremento notable, multiplicándose en 2,3 veces en las últimas cuatro décadas; en los Estados Unidos, se registra un aumento anual del 4,43%, situándose como la octava causa más frecuente de cáncer diagnosticado en adolescentes³⁻⁵. Este fenómeno implica que menos de uno de cada 100.000 niños desarrollará cáncer de tiroides al año³.

En las últimas décadas, la literatura ha documentado un aumento significativo en la identificación de nódulos y cáncer tiroideo en la población pediátrica². Este incremento se atribuye en parte a un mayor diagnóstico, así como a un mayor acceso a técnicas diagnósticas, como la ecografía y la biopsia por aspirado con aguja fina (BACAF)^{2,6}; sin embargo, también se observa un aumento en relación con otros factores que aún no han sido completamente esclarecidos. Una serie de casos de autopsia reveló que hasta el 1% de los menores de 10 años y hasta el 13% de los adolescentes presentaban nódulos tiroideos⁴.

Aunque la incidencia de cáncer tiroideo puede variar según la población, Christison-Lagay y col, reportan en una cohorte que las incidencias

del cáncer tiroideo por cada millón de personas en los diferentes grupos de edad son las siguientes: 0,04 en edades comprendidas entre 0 y 4 años, 0,43 en edades de 5 a 9 años, 3,5 en niños de 10 a 14 años y 15,6 en adolescentes de 15 a 19 años⁵. Estos datos revelan que la mayoría de los casos de cáncer tiroideo en la edad pediátrica se manifiestan después de la primera década de vida, siendo 10 veces más frecuentes en adolescentes en comparación con niños más jóvenes, y con una relación hombre-mujer de 1:4,4⁵.

Los nódulos tiroideos en la edad pediátrica tienen un riesgo de malignidad 3 a 5 veces mayor que en la población adulta, con una incidencia de malignidad entre el 20 y 25% en niños en comparación con el 5 al 15% en adultos^{1,2,6,7}. En un estudio de seguimiento realizado por Radetti y col, que abarcó a 900 niños y adolescentes con enfermedad de Graves durante 10 años, se observó una incidencia inicial de nódulos tiroideos del 9,3%, que aumentó al 43,9% al final del período de seguimiento; sin embargo, solo el 5,9% de estos casos presentaron malignización^{2,8,9}. Algunas series de casos recientemente publicadas sugieren que este riesgo de malignidad puede ser ligeramente menor, especialmente en nódulos pequeños y asintomáticos^{5,6}.

FACTORES DE RIESGO

Se han identificado diversos factores de riesgo asociados a la presencia de nódulos tiroideos y, consecuentemente, al desarrollo de cáncer tiroideo, los cuales deben ser considerados en la evaluación pediátrica de rutina.

Deficiencia de yodo

La deficiencia y el exceso de yodo han sido examinados en relación con la génesis tumoral del cáncer de tiroides y los nódulos tiroideos. Los datos actuales sugieren que la deficiencia de yodo actúa como un iniciador débil, pero un fuerte promotor del cáncer de tiroides, especialmente del tipo folicular, probablemente como resultado de la estimulación crónica de la hormona estimulante de la tiroides (TSH)^{1,2,6,10}.

Historia familiar

Se ha observado que una historia familiar de enfermedad tiroidea benigna confiere un riesgo 2,5 veces mayor de desarrollar cáncer tiroideo en la población pediátrica, mientras que antecedentes familiares de cáncer tiroideo aumentan este riesgo hasta 4 veces^{5,11}. Estos factores resaltan la importancia de la evaluación de antecedentes familiares y el papel crucial que desempeñan en la identificación temprana de posibles riesgos en la salud tiroidea pediátrica^{5,11,12}.

Radiación

La exposición a la radiación, ya sea inhalada, ingerida o externa, es un factor reconocido de manera evidente en el desarrollo de nódulos tiroideos y cáncer de tiroides². El riesgo de desarrollar cáncer de tiroides inducido por la radiación aumenta durante los primeros cinco años posteriores a la exposición, con una tasa anual de incremento del riesgo del 2%; el diagnóstico típicamente se realiza entre 15 y 30 años después de la exposición, presentando un riesgo significativamente mayor en niños menores de 10 años. En este grupo, el riesgo continúa aumentando hasta los 16 años, momento a partir del cual se mantiene estable^{6,13}. Adicionalmente, se ha demostrado que recibir radioterapia en las primeras etapas de la vida se asocia con la aparición de hallazgos citológicos sospechosos o cambios en el tamaño del nódulo durante el seguimiento, subrayando la importancia de considerar detenidamente la exposición a la radiación en la evaluación de riesgos de salud tiroidea^{2,4,14,15}.

Enfermedades tiroideas

La enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto (TH) y enfermedad autoinmune tiroidea (EAT) son algunos de los trastornos tiroideos más comunes en la edad pediátrica^{1,9,12}. Los niños y las niñas que han sufrido alguno de estos trastornos, tienen un mayor riesgo subsiguiente de desarrollar nódulos tiroideos; así mismo, la evidencia sugiere también un aumento en el riesgo de cáncer tiroideo⁶. De hecho, se ha observado que el 41% de los pacientes con nódulos tiroideos en edad pediátrica tienen antecedentes de

enfermedad¹. Aunque los resultados reportados aún son contradictorios, la literatura actualmente acepta que la inflamación crónica puede ocasionar daño al ADN mediante la formación de especies reactivas de oxígeno¹⁶; este proceso de manera prolongada resulta en mutaciones que eventualmente conducen al desarrollo de cáncer de tiroides. Estas mutaciones suelen encontrarse en entornos con un mayor infiltrado linfocítico y una respuesta inflamatoria activa^{3,10,17}.

Se ha reportado una incidencia de nódulo tiroideo al momento del diagnóstico de EAT que varía entre el 17 y el 30%, de los cuales aproximadamente el 10 a 15% son de naturaleza maligna². El diagnóstico de nódulo tiroideo puede ser más desafiante en este grupo etario, ya que se pueden encontrar tiroides de mayor tamaño y las características palpables del nódulo pueden no ser tan fácilmente reconocibles². Este escenario ha llevado a que los niños con EAT sean sometidos a un seguimiento ecográfico anual, con el riesgo asociado de conducir a investigaciones y tratamientos innecesarios, especialmente en aquellos nódulos en los que se podría optar por una conducta expectante^{2,13}.

La tiroiditis de Hashimoto, una enfermedad autoinmune que afecta al 1% de los niños, presenta variaciones en la incidencia en función de la susceptibilidad genética, la edad, el sexo, el origen étnico y el nivel de yodo en la dieta³. En estos pacientes, la frecuencia de nódulos tiroideos oscila entre el 5,13 y el 35%, según diversas series, y la presencia de malignidad se sitúa en el 3,07%^{3,11}.

Genética

Se han descrito diversos síndromes que se asocian con la presencia de nódulos tiroideos, entre ellos se incluyen los derivados de genes relacionados con la enfermedad adenomatosa familiar, el complejo de Carney, el síndrome DICER1, el síndrome de Cowden o de hamartoma múltiple y el síndrome de Werner, así como la neoplasia endocrina múltiple tipo 2. En estos síndromes, el riesgo de desarrollar cáncer tiroideo varía entre el 10 y el 35%, siendo específico para cada condición^{2,6,12}.

Adicionalmente, se han notificado casos de cáncer tiroideo en el síndrome de Beckwith-Wiedemann, el síndrome de paraganglioma familiar, el síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de McCune-Albright y el síndrome de Peutz-Jeghers^{4,12}. En todos los casos de cáncer tiroideo, la activación de la vía RAS-RAF-MEK-ERK (proteína quinasa activada por mitogénesis) juega un papel fundamental en el desarrollo de neoplasias malignas de la tiroides⁴.

DIAGNÓSTICO

Se debe llevar a cabo un examen físico completo, donde la evaluación tiroidea abarque la inspección y palpación de la glándula, así como la exploración de los ganglios centrales y laterales del cuello. Este análisis debe detallar aspectos como el tamaño, la simetría, la textura de la tiroides, la presencia de nódulos tiroideos, así como las características de los ganglios linfáticos cervicales^{1,6}. En adultos, la sospecha de patología neoplásica se asocia clásicamente con glándulas tiroideas grandes, firmes o nodulares a la palpación, lo cual no ha sido claramente documentado en algunas series de pacientes pediátricos². Se ha señalado que el descubrimiento de un nódulo tiroideo junto con linfadenopatía en las zonas radiológicas II y IV constituye un fuerte indicador de cáncer tiroideo, excluyendo los ganglios en la zona I (submandibulares) debido a la alta frecuencia de su agrandamiento en pacientes pediátricos por otras causas⁶.

Además, se deben evaluar otros hallazgos en el examen físico que podrían estar relacionados con síndromes genéticos específicos, como el Complejo Carney y el síndrome de poliposis adenomatosa familiar, destacando la asociación con lentigos en áreas inusuales o pélvicos⁶.

Es importante tener en cuenta que la ausencia de hallazgos al examen físico no necesariamente descarta el diagnóstico. En una serie de casos, Allen y col informaron que no encontraron hallazgos patognomónicos de nódulo tiroideo o cáncer tiroideo en la edad pediátrica. Además, no se observó una relación significativa entre

los hallazgos en el examen físico y el posterior diagnóstico, posiblemente debido al tamaño limitado de la muestra. Sin embargo, se destacó una asociación significativa entre la presencia de nódulo tiroideo y antecedentes familiares de nódulo o cáncer tiroideo; adicionalmente, se identificó una mayor frecuencia de nódulo tiroideo en pacientes con tiroides que presentaban asimetría en uno de sus lóbulos o una consistencia blanda. Además, se observó una asociación entre tiroides más firme durante la exploración física y la presencia de cáncer tiroideo². Estos resultados sugieren la importancia de considerar los factores de riesgo para el diagnóstico de los nódulos tiroideos, así como la búsqueda activa de otras patologías que puedan producir alteraciones al examen físico y que en un futuro podrían propender a la aparición de nódulo tiroideo y cáncer de tiroides, como el caso de la tiroiditis de Hashimoto^{3,10}.

Similar a la población adulta, la mayoría de los pacientes pediátricos son asintomáticos, y el diagnóstico suele realizarse después de identificar anomalías en el examen físico o durante estudios de imágenes indicados por otras razones, donde se descubre accidentalmente un nódulo tiroideo⁶. El motivo de consulta más frecuente fue el bocio, presente en el 40% de los casos, seguido de síntomas causados por un exceso o deficiencia de hormonas tiroideas, o el hallazgo incidental durante un estudio de rutina^{1,2}.

En la edad pediátrica es más común que al momento del diagnóstico de cáncer tiroideo, los pacientes presenten metástasis en ganglios cervicales en comparación con los adultos. Se estima que hasta el 50% de los pacientes tendrán metástasis en ganglios linfáticos centrales y un 25% en ganglios laterales del cuello al momento del diagnóstico^{6,18}. En una serie italiana que evaluó pacientes pediátricos con bocio por cualquier causa, se encontró que el 31,5% de los pacientes tenía nódulos en el momento del diagnóstico, y de estos, el 9,5% tenía cáncer, con un 45% de estos casos con metástasis en ganglios linfáticos¹.

El crecimiento de un nódulo durante el tratamiento con levotiroxina durante la edad pediátrica es otro hallazgo que sugiere la posibilidad de cáncer tiroideo³. Otros hallazgos como la unidularidad y la hipocogenicidad no han demostrado asociarse con un aumento significativo en la probabilidad de malignidad en nódulos tiroideos, a diferencia de lo que ocurre en adultos^{3,14}.

En cuanto a las metástasis hematógenas pulmonares, pueden estar presentes en hasta el 25% de los casos, y siempre se asocian con metástasis significativas en los ganglios linfáticos regionales^{4,19}.

EVALUACIÓN IMAGENOLÓGICA

La ecografía tiroidea y cervical emerge como la herramienta diagnóstica más sensible y rentable para evaluar tanto nódulos tiroideos como cáncer de tiroides^{1,6}. Su papel adquiere relevancia en la detección de enfermedades tiroideas focales en niños y adolescentes con bocio difuso¹. El comité directivo de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) sugiere realizar ecografía en cualquier niño con una glándula tiroidea clínicamente sospechosa, aunque no especifica qué podría considerarse sospechoso^{2,20}.

En los últimos años, varios sistemas de puntuación de ultrasonido han orientado sobre qué nódulos deberían someterse a biopsia. Ejemplos de estos sistemas son el del Colegio Americano de Radiología, la Sociedad Coreana de Radiología Tiroidea y la Asociación Europea de Tiroides, todos con rendimientos similares en la diferenciación entre nódulos benignos y malignos. Es crucial destacar que ninguno de ellos sostiene que el tamaño mayor a 1 cm sea el único factor para considerar una citología de la lesión⁶. Independientemente del sistema empleado, el informe del estudio debe detallar características como el tamaño, la ubicación, la composición, la ecogenicidad, la forma, los márgenes y la presencia de extensión extratiroidea^{6,10}.

Un estudio de Lim-Dunham y col evaluó el rendimiento diagnóstico de la clasificación de TIRADS del Colegio Americano de Radiología de 2017 en tiroides de pacientes pediátricos, el cual es un documento técnico, basado en evidencia y de amplia difusión; mostró una buena precisión en pacientes pediátricos²¹; además, respalda la idea de que el tamaño no debe ser el único criterio para realizar una citología, abogando por tener en cuenta también los criterios clínicos y radiológicos^{10,15,21}.

En relación con los nódulos tiroideos, características como la uni-nodularidad, el parénquima sólido, la forma más alta que ancha, calcificaciones moteadas, márgenes irregulares y ganglios linfáticos anormales son hallazgos ecográficos que sugieren preocupación por malignidad, mostrando un riesgo 9 veces mayor^{1,19}. La vascularización anormal del nódulo, detectada mediante ecografía Doppler, podría ser un marcador de malignidad adicional¹. No obstante, en la edad pediátrica, la presencia de hallazgos clásicos de malignidad puede ser observada en otras patologías tiroideas propias de esta edad, lo que complica el diagnóstico^{5,21}. Se ha observado que una composición quística superior al 50% del total del lóbulo tiroideo es la característica más fiable para identificar nódulos con menor riesgo de malignidad^{6,19}. La elastografía, un método no invasivo novedoso, permite evaluar las propiedades mecánicas del tejido y mejorar la evaluación del parénquima del nódulo, reduciendo la subjetividad¹¹.

Se describe un mayor riesgo de malignidad en lesiones con compromiso extratiroideo, con enfermedad multifocal y/o enfermedad bilateral, lo que implica un mayor riesgo de metástasis en ganglios linfáticos, tanto centrales como laterales^{4-6,20}. Preoperatoriamente, la ecografía presenta una sensibilidad del 86,5% para el diagnóstico de neoplasias no foliculares y del 18,2% para neoplasias foliculares, con una especificidad del 92,3% y 88,7%, respectivamente^{6,22}. En cuanto a las linfadenopatías,

características como la forma redondeada, el aumento de ecogenicidad con la pérdida de hilio central, la composición quística y/o focos ecogénicos y el aumento del flujo sanguíneo periférico en imágenes Doppler, las hacen sospechosas de enfermedad metastásica^{6,19}. Un estudio de Juraibah y col describió que la probabilidad de presencia de nódulos es cuatro veces mayor en glándulas tiroideas heterogéneas y significativamente mayor en glándulas hipervascularizadas¹.

Las principales características ecográficas que indican la necesidad de llevar un nódulo a Biopsia Aspirativa con Aguja Fina (BACAF) incluyen hipervascularidad, hipoecogenicidad, microcalcificaciones o agrandamiento de los ganglios linfáticos regionales; de estos, el 25% resultaron malignos^{1,23}. Juraibah y col proponen un sistema de puntuación que considera el tamaño (mayor de 1 cm), antecedentes familiares y características radiológicas para tomar la decisión de realizar una biopsia, respaldando la importancia de la ecografía en pacientes con bocio para un enfoque más preciso en la población pediátrica¹. Después de identificar un nódulo sospechoso, se debe llevar a cabo un estudio mediante BACAF, y según sus resultados, se determinará la necesidad de tratamiento quirúrgico^{2,15}. En comparación con los adultos, los nódulos sólidos parecen tener un mayor riesgo de malignidad en pacientes pediátricos⁶.

La evaluación de nódulos tiroideos mediante gammagrafía tiroidea con yodo radioactivo no se considera de rutina, a menos que haya un nódulo asociado a una TSH suprimida en sospecha de un nódulo autónomo^{2,4,6,11}. En contadas ocasiones, se indica el uso de PET con 18F -FDG para la evaluación de nódulos tiroideos, que tiene un alto nivel predictivo positivo, pero su resultado negativo aún está en investigación y es un procedimiento de difícil acceso^{6,11}.

En cuanto al seguimiento de pacientes expuestos a radiación de cabeza y cuello, existe debate sobre si debe ser solo clínico o también ecográfico para lograr diagnósticos tempranos; algunos

de los autores abogan por seguimiento ecográfico temprano, lo que implica una ecografía en los primeros meses luego de la exposición a radiación, pero hasta el momento esta intervención no ha demostrado proporcionar mejores resultados a largo plazo y, de hecho, podría conllevar a la toma de decisiones que representan riesgos innecesarios para el paciente, y se sugiere iniciar el seguimiento un año después⁴; aun así, se requiere la realización de estudios adicionales para esclarecer este punto^{4,6}. Una situación similar se presenta en el seguimiento de pacientes con síndromes predisponentes al cáncer tiroideo⁶. La ATA recomienda un seguimiento con examen físico anual en pacientes de alto riesgo y abre la posibilidad de utilizar la ultrasonografía adicional en aquellos expuestos a radiación, con mayor riesgo de desarrollo de cáncer tiroideo familiar y tiroiditis autoinmune^{4,20}.

Janus y col describieron cambios parenquimatosos en la tiroides de pacientes con tiroiditis autoinmune, hallazgos que podrían preceder al cáncer tiroideo y resultar útiles en la identificación de niños y adolescentes con mayor riesgo de esta enfermedad²⁴. En este estudio, los pacientes con enfermedad autoinmune tiroidea se dividieron en cinco categorías según los hallazgos: 1.-Tiroiditis difusa con un fondo hipoecogénico y parénquima normo ecogénico, 2.-Tiroiditis difusa con un fondo irregular, 3.-Una variante nodular de enfermedad autoinmune tiroidea con un fondo normoecogénico, 4.-Micronodulaciones y 5.-Una variante con fondo hipoecogénico difuso.

Aunque se necesitan más estudios, parece que la ecogenicidad podría evolucionar con el tiempo hasta llegar al cáncer tiroideo. Además, este estudio sugiere que los niños con ecografías que muestran tiroides normoecogénicos o hipoecogénicos con fibrosis tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer tiroideo y deberían ser sometidos a un seguimiento más cercano²⁴. Creo y col, proponen que los hallazgos radiológicos clásicos tienen una mayor sensibilidad en pacientes adultos que en niños, teoría compartida con otros autores que sugieren que hallazgos como las microcalcificaciones podrían estar pre-

sentes en otras patologías pediátricas, como las calcificaciones estromales y el coloide pegajoso, pero no en adultos^{18,21}.

PARACLÍNICOS

No existen pruebas o valores de laboratorio que puedan ayudar a discernir en su totalidad el riesgo de que un nódulo tiroideo tenga más probabilidades de ser benigno o maligno. En términos generales, la presencia de una TSH suprimida es consistente con un nódulo tiroideo de funcionamiento autónomo, lo que conlleva un menor riesgo de malignidad tanto en pacientes adultos como pediátricos⁶. Sin embargo, los estudios han demostrado hallazgos contradictorios respecto al nivel de TSH y la presencia de cáncer tiroideo infantil, inicialmente proponiendo que valores más elevados tendrían una asociación más fuerte². De acuerdo con Allen y col, dentro de los hallazgos paraclínicos evaluados, una TSH en los dos tercios inferiores del rango de referencia se asoció con la presencia de nódulo tiroideo².

Aunque hay informes contradictorios que sugieren que una tiroglobulina elevada puede ser indicador de cáncer tiroideo, su utilidad preoperatoria en pediatría no está bien establecida; los estudios han mostrado múltiples variables de confusión, como la deficiencia o el exceso de yodo y las tiroiditis, que pueden dar lugar a una tiroglobulina elevada, limitando su potencial para predecir malignidad en la edad pediátrica^{1,3,6}. Boi y col llevaron a cabo un análisis retrospectivo de 2053 pacientes con nódulos tiroideos sometidos a BACAF y encontraron que se detectó una mayor prevalencia de rasgos citológicos sospechosos, indeterminados o malignos en pacientes con anticuerpos antitiroglobulina y anticuerpos antimicrosomales tiroideos positivos que en aquellos con anticuerpos negativos. La positividad de cualquiera de los dos anticuerpos confirió un aumento de la OR independiente para malignidad (OR: 2,21; IC: 1,49-3,29; $p < 0,001$)²⁵. La asociación con malignidad se mantuvo en cada anticuerpo por separado, con los anticuerpos antiperoxidasa se evidenció un OR de 2,15 (IC: 1,42-3,25;

$p < 0,001$) y con los anticuerpos antitiroglobulina un OR de 1,67 (IC: 1,05-2,67; $p < 0,05$)²⁵. Sur y col encontraron que los anticuerpos antiperoxidasa son un factor de riesgo independiente para la malignidad con un OR de 2,21 y $p = 0,018$, además, hay asociación con la positividad de los anticuerpos anti tiroglobulina³.

En síndromes específicos, como el MEN2, la presencia de calcitonina podría utilizarse como indicador de malignidad, dado el vínculo más pronunciado de esta mutación genética con el cáncer medular tiroideo. Sin embargo, se reconoce que en pediatría, hay una elevación fisiológica de la calcitonina al nacer que posteriormente disminuye hasta alcanzar los valores normales de adultos alrededor de los 3 años, por consiguiente, el punto de corte para la edad pediátrica no está claramente establecido; la incidencia de esta variante del cáncer tiroideo es muy baja, por lo tanto, se requieren estudios adicionales para determinar su utilidad real^{4,10}.

HISTOPATOLOGÍA

Luego de la documentación de la existencia de un nódulo tiroideo, deben tenerse en cuenta los hallazgos radiológicos y el contexto clínico para definir la necesidad de una biopsia⁴. La evaluación citológica de los nódulos tiroideos se realiza mediante la Biopsia Aspirativa con Aguja Fina (BACAF), utilizando el sistema Bethesda, similar al empleado en adultos (Tabla 1). En casos de citologías no diagnósticas, se puede considerar repetir el estudio, pero se recomienda un período de espera de al menos 3 meses entre ambos procedimientos para evitar la atipia celular reactiva que puede surgir tras la BACAF. Se aconseja confirmar citológicamente la idoneidad de la muestra en el lugar de la toma para reducir la tasa de resultados no diagnósticos⁶. Además, siempre debe realizarse bajo guía ecográfica y, en niños pequeños, bajo sedación⁴. La sensibilidad y especificidad de la BACAF son similares en adultos y niños^{4,19}.

El cáncer diferenciado de tiroides, el más frecuente en la edad pediátrica, abarca dos tipos: el cáncer papilar y el cáncer folicular de tiroides.

Ambos tipos se originan a partir de células tiroideas, siendo el cáncer papilar el más común, representando aproximadamente el 85-90% de los tumores tiroideos. Puede manifestarse a cualquier edad, pero es más frecuente entre los 30 y 50 años³. El carcinoma folicular es menos común, constituyendo alrededor del 10% de los casos, y tiende a afectar predominantemente a personas mayores de 50 años^{3,10}.

Christison-Lagay y col describen que en diversas series de casos, aproximadamente el 60% del total de cánceres tiroideos en la edad pediátrica correspondió al tipo papilar, aproximadamente el 23% fue alguna de sus variantes, el 10% fue cáncer folicular de tiroides, y el cáncer medular de tiroides representó aproximadamente el 8%. Este último suele ser un poco más común en pacientes más jóvenes respecto a su incidencia

relativa en el adulto y disminuye al llegar a la adolescencia⁵. Una peculiaridad en la edad pediátrica es que el carcinoma papilar de tiroides se puede presentar como una enfermedad infiltrante difusa, que resulta en un agrandamiento de un lóbulo o de toda la glándula, y si este hallazgo está asociado con linfadenopatías, existe un alto riesgo de malignidad^{4,12,26}.

En pacientes con lesiones que tengan reporte histopatológico indeterminado, categoría III en el sistema Bethesda (Tabla 1), o con sospecha de neoplasia folicular, diagnóstico incluido en categoría IV Bethesda, según las directrices de la ATA y otros autores, se debe considerar como primera elección el manejo quirúrgico (lobectomía más istmectomía) en lugar de repetir la BACAF (indicado en adultos) debido al alto riesgo de malignidad^{4,7,21,23}.

Tabla I. Sistema Bethesda para informar cito patología tiroidea (TBSRTC).

Bethesda	Categoría Diagnóstica	Descripción
I	NO diagnóstico o insatisfactorio	Solamente líquidos del quiste, muestra prácticamente acelular. Otro (sangre que oscurece, artefacto de coagulación).
II	Benigno	Consistente con un nódulo folicular benigno (incluye nódulo adenomatoide, nódulo coloide, etc). Compatible con tiroiditis linfocítica (Hashimoto) en el contexto clínico adecuado Compatible con tiroiditis granulomatosa (subaguda) Otros.
III	Atipia o lesión folicular de significado indeterminado (AUS/FLUS).	
IV	Neoplasia folicular / de Hürthle o sospechosa de neoplasia folicular / de Hürthle (FN o SFN)	Especificar si es tipo de células de Hürthle (oncocíticas)
V	Sospechoso de malignidad (SUSP)	Sospechoso de carcinoma papilar Sospechoso de carcinoma medular Sospechoso de metastásico Sospechoso de Linfoma Otro
VI	Maligno	Carcinoma papilar de tiroides Carcinoma poco diferenciado Carcinoma medular de tiroides Carcinoma indiferenciado (anaplásico) Carcinoma de células escamosas Carcinoma con características mixtas (especificar) Carcinoma metastásico Linfoma de No Hodgkin Otro

Adaptado y traducido de las guías ATA: Francis y col. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2015 Jul 1;25:716-759².

En la actualidad, como parte de un esfuerzo para reducir la necesidad de diagnosticar mediante lobectomía, estudios experimentales han recurrido a la complementación de pruebas moleculares en las biopsias, especialmente mediante paneles de oncogenes y pruebas de clasificación de expresión genética. Aunque la mutación del oncogén tiroideo B-*rapidily* fibrosarcoma acelerado (BRAF) es la más común en adultos, su prevalencia en la población pediátrica es solo del 30%¹⁶. Otras mutaciones documentadas, como la fusión RET/PTC (más frecuente en pediatría, con una incidencia de hasta el 60%), la fusión del receptor neurotrófico de tirosina quinasa NTRK y otras, se han utilizado para interpretar los resultados de biopsias indeterminadas, y su presencia está asociada con una alta probabilidad de cáncer tiroideo¹⁶. Aproximadamente el 17% de las biopsias pueden ser positivas para una mutación o reordenamiento, sin embargo, muchas de ellas carecen de validación en pacientes pediátricos^{4,6,16}. Se requieren estudios adicionales que ayuden a caracterizar de una manera más precisa el cáncer tiroideo en la edad pediátrica, y de esta forma, poder definir su utilidad en la práctica clínica^{4,16}.

La tasa de falsos negativos en estudios citológicos benignos oscila entre el 3-5%, siendo más elevada en lesiones más grandes, y este riesgo puede aumentar debido a una falla en la toma de la biopsia⁴. En general, se recomienda que el seguimiento se haga mediante ecografía⁴.

ENFOQUE

Luego de que se documente el nódulo tiroideo, debe establecerse si el paciente requiere estudio histológico, teniendo como objeto final descartar un compromiso neoplásico asociado al nódulo tiroideo; para ello se utiliza una evaluación que considera la edad del paciente, los antecedentes, los hallazgos clínicos y paraclínicos. En el ámbito adulto, la clasificación Thyroid Imaging Reporting and Data Systems (TIRADS) se utiliza para estratificar el riesgo de cáncer en los nódulos tiroideos, con el propósito de reducir biopsias innecesarias. No obstante, su validez no ha sido

demostrada en el contexto pediátrico, además de que muchos hallazgos radiológicos que en otros grupos etarios podrían requerir biopsia u observación, en la edad pediátrica se recomienda un manejo distinto¹⁰. Creo et al. evaluaron la Puntuación de Nódulo Tiroideo Pediátrica McGill (PMTNS), para ayudar a medir el riesgo de los nódulos tiroideos y su probable diagnóstico de malignidad, dicha puntuación tiene en cuenta criterios clínicos, ecográficos y citológicos, y los compara con la histología final; Con un punto de corte igual o mayor a 8 puntos, mostró una sensibilidad del 93,2% y especificidad del 93,1% para detectar malignidad, mientras que un puntaje mayor o igual a 9 puntos demostró una sensibilidad del 90,9% y especificidad del 96,6%¹⁸. Sin embargo, en la categoría Bethesda para el estudio histológico, una clasificación mayor o igual a 4 tuvo de forma independiente una sensibilidad del 97,7% y una especificidad del 94% para detectar malignidad¹⁸. Entre las limitaciones, se describe menor sensibilidad en niños más jóvenes, pero se plantea su probable utilidad en pacientes con citologías indeterminadas (Bethesda III) o con factores de riesgo, similar a lo observado en adultos¹⁸.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son mantener una baja mortalidad específica por cáncer de tiroides y reducir las posibles complicaciones de la terapia⁴.

Nódulos benignos

Para los nódulos en los que no se requiere estudio histológico y que no sean hiperfuncionantes, algunos autores han propuesto la terapia de supresión con levotiroxina como manejo inicial para abordar los nódulos tiroideos, sobre todo los de características benignas; esto se fundamenta en la consideración de que algunos nódulos benignos pueden resolverse espontáneamente o en asociación con este enfoque terapéutico, especialmente en el caso de lesiones de menor tamaño. Sin embargo, la evidencia disponible es contradictoria: los estudios que han evaluado este abordaje hasta ahora no han diferenciado claramente el antecedente de radiación, patología

en la que los nódulos tiroideos son más frecuentes y en las que la respuesta a la terapia de supresión se presume no es la misma. Además, los esquemas terapéuticos empleados no son uniformes, y no se dispone de información sobre la eficacia a largo plazo de esta terapia, por lo tanto, se requieren estudios adicionales para arrojar luz sobre estos aspectos^{4,10}.

Sur y col describen una serie de casos que involucran a pacientes pediátricos con tiroiditis de Hashimoto, en los que se recomendó iniciar la administración de levotiroxina al momento del diagnóstico o durante los dos años siguientes. Este planteamiento podría estar asociado con los resultados de reducción de nódulos tiroideos en etapas posteriores, sin embargo, esta posible relación requiere de estudios adicionales para ser confirmada³. En todo caso, a los pacientes con nódulos probablemente benignos o que no requieran estudio histológico, se deberá realizar seguimiento clínico y radiológico de la lesión⁴. El manejo quirúrgico deberá individualizarse y podría considerarse en pacientes con tiroides muy grande, con síntomas compresivos, con nódulos con crecimiento activo, razones estéticas o preferencia del paciente. Para los nódulos en crecimiento, deberá repetirse la biopsia antes de tomar una decisión de ser llevado a manejo quirúrgico⁴.

En adultos, se han propuesto técnicas mínimamente invasivas guiadas por ultrasonido, como la ablación percutánea con etanol, radiofrecuencia, láser, microondas y ultrasonido focalizado de alta intensidad, que podrían tener un papel potencial en pacientes pediátricos. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar su seguridad, eficacia y definir las técnicas apropiadas, así como identificar a los pacientes candidatos⁶.

Nódulo hiperfuncionante

En los nódulos hiperfuncionantes, el riesgo de malignidad en la edad pediátrica es alto, por lo que se realizará su confirmación mediante gammagrafía y la indicación terapéutica será la lobectomía más istmosectomía, sin requerir un

BACAF preoperatorio⁴. En adultos y adolescentes tardíos, algunos autores sugieren como alternativa la posibilidad de seguimiento con ecografía y BACAF^{4,7}. En niños, el 30% de estos nódulos pueden contener cáncer papilar, por lo que la recomendación sigue siendo la lobectomía^{4,27}.

Nódulos con biopsias inadecuadas o sin diagnóstico

Se recomienda a este grupo de pacientes el control ecográfico más estrecho, si no se cuenta con otra característica que sugiera fuertemente malignidad, con un nuevo estudio histológico dentro de los siguientes 6 meses a 1 año, sin olvidar las dificultades técnicas que se tiene en la edad pediátrica. Si por las características clínicas se desea, se podría realizar un nuevo estudio histológico con no menos de 3 meses de diferencia respecto al previo, para evitar falsos positivos⁴.

En los pacientes con diagnósticos histológicos con atipia o lesión folicular de significado indeterminado (AUS/FLUS), o sospechosos de malignidad, el riesgo de malignidad es alto, entre un 35 al 58% por lo que se sugiere la extirpación quirúrgica de la lesión con lobectomía más istmosectomía^{2,4,5}. En adultos, la recomendación es repetir la BACAF, conducta que se podría considerar en adolescentes mayores sin otros factores de riesgo⁴.

Nódulos malignos

El objetivo de esta revisión no se centra en los nódulos con histología maligna, aun así, se revisaron unas características generales de manejo. Los niños diagnosticados con cáncer tiroideo tienden a presentar una enfermedad en etapas más avanzadas al diagnóstico respecto a la edad adulta, aunque muestran una respuesta al tratamiento superior y pronósticos a largo plazo más favorables en comparación con los adultos¹⁰.

Idealmente, el manejo quirúrgico es la elección, el cual debe ser realizado por un cirujano de tiroides con experiencia de gran volumen, definido como aquel profesional que realiza más de 30 procedimientos endocrinos cervicales anuales. Esto aseguraría la comprensión del proceso de

la enfermedad en niños y adolescentes, así como la familiaridad con las recomendaciones de tratamiento específicas para la edad y la fisiología propia de cada etapa, el cuidado posoperatorio y una mayor probabilidad de evitar complicaciones, incluyendo el hipoparatiroidismo secundario y el daño al nervio laríngeo recurrente^{6,8,12}. Es fundamental realizar una estadificación pre y posquirúrgica para determinar qué pacientes deben someterse a tratamientos más agresivos, la

cual debe realizarse dentro de las 12 semanas posteriores al procedimiento quirúrgico y tiene como objetivo la búsqueda de enfermedad locorregional persistente¹². La recomendación después del diagnóstico de carcinoma papilar es la tiroidectomía en lugar de la lobectomía, dada la mayor probabilidad en la población pediátrica de enfermedad multifocal o bilateral^{4,10,28}. El Diagrama 1 muestra el enfoque diagnóstico recomendado por la ATA⁴.

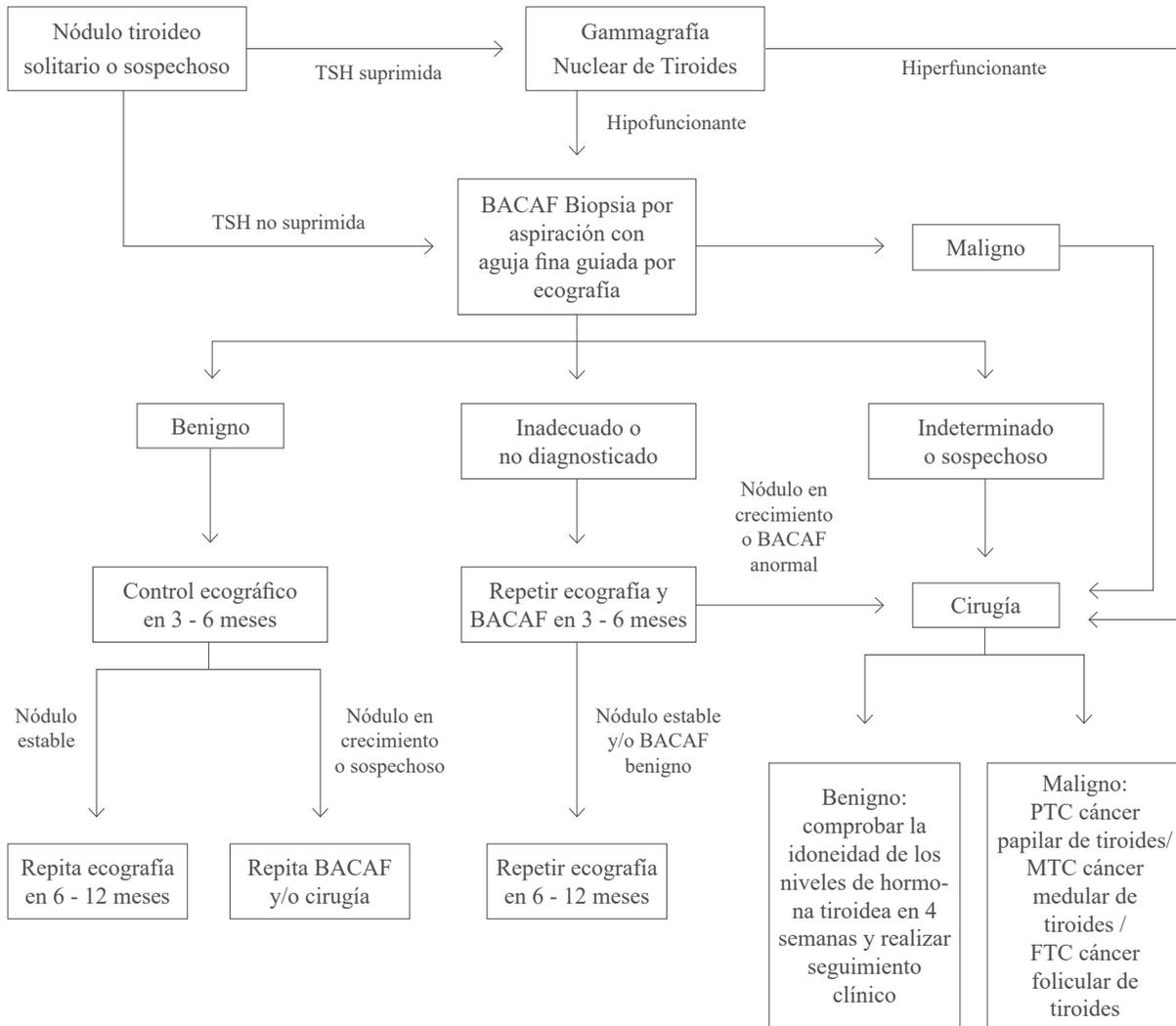


Diagrama 1. Evaluación, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de nódulo tiroideo. Adaptado y traducido de las guías ATA: Francis y col. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2015;25:716-759⁴.

PRONÓSTICO

A pesar del mayor riesgo de metástasis al momento del diagnóstico, hay una mejor sobrevida al cáncer tiroideo en la edad pediátrica, con una mortalidad de alrededor del 3%⁵. Los pacientes con metástasis pulmonares tienen un mayor riesgo de enfermedad persistente después del manejo con yodo 131^{4,14}. Asimismo, el diagnóstico antes de los 10 años se asocia con enfermedad persistente o recurrencia, posiblemente relacionado con un tratamiento menos agresivo, aunque se necesitan estudios adicionales para confirmar estos hallazgos^{4,29}.

CONCLUSIÓN

El nódulo tiroideo es una condición con una incidencia en aumento en la edad pediátrica, con características particulares como el incremento de la frecuencia de malignidad con el tiempo, varios factores de riesgo ya reconocidos y características radiológicas marcadoras de malignidad distintas a las reconocidas en los adultos. Unido a esto, no se cuenta con escalas apropiadas para la evaluación de la posibilidad de malignidad en un nódulo tiroideo presente en la edad pediátrica, lo cual subraya la necesidad de abordar esta condición de manera diferencial, teniendo en cuenta riesgos, antecedentes y protocolos de seguimiento distintos. Aún la evidencia respecto a la aplicación de estudios moleculares para ayudar en la toma de decisiones durante el diagnóstico y el seguimiento es insuficiente, pero es un campo prometedor en un futuro no muy lejano. Se requiere una mayor cantidad de series de casos y estudios que nos permitan comprender la totalidad de diferencias respecto a los adultos, con miras a tomar decisiones con la menor morbilidad futura posible.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al Juraibah F, Al Noaim K, AlDbas A, AlMuallimi A, AlOtaibi O, AlShareef M, AlSuhibani A, AlZaharani A,

- AlDubayee M, Babiker A. Prevalence of thyroid nodules and characteristics of thyroid ultrasound in children with goiter: a single center experience *BMC Pediatr* 2022; 22:642-49. Doi:10.1186/s12887-022-03696-2.
2. Allen N, Desai N, Song C, Yu J, Prasad U, Francis G. Clinical features may help to identify children and adolescents with greatest risk for thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* 2020;43:925-934. Doi: 10.1007/s40618-019-01176-6.
3. Sur ML, Gaga R, Lazăr C, Lazea C, Aldea C, Sur D. Papillary thyroid carcinoma in children with Hashimoto's thyroiditis – A review of the literature between 2000 and 2020. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020;33:1511-157. Doi: 10.1515/jpem-2020-0383.
4. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenega S, Cerutti JM, Dinauer CA, Hamilton J, Hay ID, Luster M, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2015; 25:716-759. Doi: 10.1089/thy.2014.0460.
5. Christison-Lagay ER, Baertschiger RM, Dinauer C, Francis GL, Malek MM, Lautz TB, Aldrink JH, Grant C, Rhee DS, Ehrlich P, et al. Pediatric differentiated thyroid carcinoma: An update from the APSA Cancer Committee. *J Pediatr Surg* 2020;55: 2273-2283. Doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.05.003.
6. Bauer AJ. Thyroid nodules in children and adolescents. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2019;26:266-274. Doi: 10.1097/MED.0000000000000495.
7. Cimbek EA, Polat R, Sönmez B, Beyhun NE, Dinç H, Saruhan H, Karagüzel G. Clinical, sonographical, and pathological findings of pediatric thyroid nodules. *Eur J Pediatr* 2021;180:2823-2829. Doi: 10.1007/s00431-021-04032-z.
8. Alkhars A, Abouzayd M, Rouf CE, Lardy H, Bakhos D, Pondaven-Letourmy S, Moriniere S, Lescanne E. Pediatric thyroid surgery: experience in 75 consecutive thyroidectomies. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276:217-222. Doi: 10.1007/s00405-018-5188-9002.
9. Radetti G, Loche S, D'Antonio V, Salerno M, Guzzetti C, Aversa T, Cassio A, Aversa T, Cassio A, Cappa, M, et al. Influence of Hashimoto thyroiditis on the development of thyroid nodules and cancer in children and adolescents. *J Endocr Soc* 2019;3:607-616. Doi: 10.1210/js.2018-00287.
10. Sandy JL, Titmuss A, Hameed S, Cho YH, Sandler G, Benitez-Aguirre P. Thyroid nodules in children and adolescents: Investigation and management. *J Paediatr Child Health* 2022;58:2163-2168. Doi:10.1111/jpc.16257.
11. Iakovou I, Giannoula E, Sachpekidis C. Imaging and imaging-based management of pediatric thyroid nodules. *J Clin Med* 2020;9:384*400. Doi:10.3390/jcm9020384.
12. Dimachkieh AL, Kazahaya K, Chelius Jr DC. Assessment and management of thyroid disease in children. *Otolaryngol Clin North Am* 2019;52:957-967. Doi:10.1016/j.otc.2019.06.009.
13. Shimura H, Suzuki S, Yokoya S, Iwadata M, Suzuki S, Matsuzuka T, Setou N, Ohira T, Yasumura S, Suzuki S, et al. A comprehensive review of the progress and evaluation of the thyroid ultrasound examination program, the Fukushima Health Management Survey. *J Epidemiol* 2022;32:23-35. Doi: 10.2188/jea.JE20210271.

14. Hodax JK, Bowerman K, Quintos JB. Benign thyroid nodules in pediatric patients: determining best practices for repeat ultrasound evaluations. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019;32:895-901. Doi: 10.1515/jpem-2018-0476.
15. Hess JR, Van Tassel DC, Runyan CE, Morrison Z, Walsh AM, Schafernak KT. Performance of ACR TI-RADS and the Bethesda System in predicting risk of malignancy in thyroid nodules at a large children's hospital and a comprehensive review of the pediatric literature. *Cancers (Basel)* 2023;15:3975-4008. Doi: 10.3390/cancers15153975
16. Seminati D, Ceola S, Pincelli AI, Leni D, Gatti A, Garancini M, L'Imperio V, Cattoni A, Pagni F. The complex cyto-molecular landscape of thyroid nodules in pediatrics. *Cancers* 2023;15:2039-2052. Doi: 10.3390/cancers15072039.
17. Bukarica S, Antić J, Fratrić I, Kravarušić D, Pajić M, Jokić R. Thyroid surgery in children: a 5-year retrospective study at a single paediatric surgical center and systematic review. *Children* 2022;9:1818-1831. Doi: 10.3390/children9121818.
18. Creo A, Alahdab F, Al Nofal A, Thomas K, Kolbe A, Pittock S. Diagnostic accuracy of the McGill thyroid nodule score in paediatric patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019;90:200-207. Doi: 10.1111/cen.13878
19. Fornwalt B, Melachuri M, Kubina M, McDaniel J, Jeyakumar A. Pediatric thyroid nodules: ultrasound characteristics as indicators of malignancy. *OTO Open* 2022;6:1-5. Doi: 10.1177/2473974X211073702.
20. Ogle S, Merz A, Parina R, Alsayed M, Milas M. Ultrasound and the evaluation of pediatric thyroid malignancy: current recommendations for diagnosis and follow-up. *J Ultrasound Med* 2018;37:2311-2324. Doi: 10.1002/jum.14593
21. Lim-Dunham JE, Toslak IE, Reiter MP, Martin B. Assessment of the American College of Radiology thyroid imaging reporting and data system for thyroid nodule malignancy risk stratification in a pediatric population. *AJR Am J Roentgenol* 2019;212:188-194. Doi: 10.2214/AJR.18.20099.
22. 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;164:1481-1485. Doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.059.
23. Broggi Ruiz AG, Espinoza Cuadros SM, Salazar NE, Salazar Banda CA. Characterization and management of the thyroid nodule in children, in the Head, Neck and Maxillofacial Surgery Service of the Instituto Nacional de Salud del Niño – Breña 2000-2020. *An Fac Med* 2022;83:174-179. Doi: 10.15381/anales.v83i3.23247.
24. Januś D, Wójcik M, Taczanowska A, Sołtysiak P, Wędrychowicz A, Roztoczyńska D, Drabik G, Wyrobek L, Starzyk JB. Follow-up of parenchymal changes in the thyroid gland with diffuse autoimmune thyroiditis in children prior to the development of papillary thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2019;42: 261-270. Doi: 10.1007/s40618-0909-x
25. Boi F, Minerba L, Lai ML, Marziani B, Figus B, Spanu F, Borghero A, Mariotti S. Both thyroid autoimmunity and increased serum TSH are independent risk factors for malignancy in patients with thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* 2013;36:313-320. Doi: 10.3275/8579.
26. Correa C, Luengas JP, Veintemilla G. Experience in the diagnosis and treatment of pediatric thyroid cancer in 38 cases. *Cirugia y Cirujanos (English Edition)* 2019;87:7-11. Doi: 10.24875/CIRU.18000044.
27. Su Y, Cheng S, Diao C, Ma Y, Qian J, Cheng R. Surgical treatment of pediatric and adolescent papillary thyroid cancer: a retrospective study of 54 patients in a single center. *J Pediatr (Rio J)* 2022;98:425-430. Doi: 10.1016/j.jpmed.2021.11.011.
28. Baran JA, Bauer AJ, Halada S, Mostoufi-Moab S, Isaza A, Robbins S, Franco AT, Adzick NS, Patel T, Kazahaya K. Clinical course of early postoperative hypothyroidism following thyroid lobectomy in pediatrics. *Thyroid* 2021;31:1786-1793. Doi: 10.1089/thy.2021.0396.
29. de Jong MC, Gaze MN, Szychot E, Rozalén García V, Brain C, Dattani M, Spoudeas H, Hindmarsh P, Abdel-Aziz T, Bomanji J, et al. Treating papillary and follicular thyroid cancer in children and young people: single UK-center experience between 2003 and 2018. *J Pediatr Surg* 2021;56:534-539. Doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.07.034.