

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XIII

Gennaio 2010

numero 1

IL PUNTO SU

Noduli tiroidei e agobiopsia con ago sottile in età pediatrica: uno sguardo alla letteratura

Simona Spagnolo, Massimo Barreca, Daniela Tarantino,
Barbara Vonella, Laura Fuiano, Mariangiola Baserga

*Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Catanzaro
"Magna Graecia"*

Abstract

Thyroid nodules are uncommon in children before puberty. Thyroid cancer represents a relatively rare disease in children. No investigation of laboratory is able to distinguish between benign and malignant lesions preoperatively. Ultrasonography is the diagnostic investigation of first instance in all children with thyroid nodules. Only a few paper have documented the use of cytological examination for diagnosing thyroid nodules in children. Recourse to FNAB in childhood is still a particular concern, both for the possibility of complications, for epidemiological factors, and for specificity and sensitivity often operator-employers. Replay of examination is certainly to be considered in cases of clinical data and ultrasound relevant medical history (previous irradiation of head and neck, family history of thyroid cancer, rapid growth of nodules and presence of cervical adenopathy suspect).

Indirizzo per corrispondenza: smn.spagnolo@gmail.com

THYROID NODULES AND FINE-NEEDLE ASPIRATION BIOPSY IN PAEDIATRICS

KEY WORDS

Thyroid nodules, FNAB (Fine-needle aspiration biopsy), children

SUMMARY

RIASSUNTO

I **noduli tiroidei** sono rari nei bambini prima della pubertà. Nonostante il carcinoma della tiroide rappresenti una patologia piuttosto rara nei bambini, la comparsa di un nodulo tiroideo desta nel pediatra e nel genitore particolare preoccupazione che impone comunque la diagnosi differenziale tra patologia benigna e maligna.

Il ruolo dei fattori genetici è accertato per tutta la patologia tiroidea, tuttavia in un sottogruppo di noduli tiroidei è stata

evidenziata una forte associazione con fattori ereditari. I pazienti irradiati presentano un maggior rischio di sviluppare cancro della tiroide.

La palpazione del collo deve essere accurata e deve mirare a individuare le caratteristiche del/dei nodulo/i: la consistenza, la dimensione, i limiti, la superficie, il rapporto con le strutture adiacenti, la cute sovrastante, la presenza di linfadenopatie latero-cervicali.

Nessuna indagine di laboratorio è in grado di distinguere una lesione benigna da una maligna.

L'ecografia rappresenta l'indagine diagnostica di prima istanza in tutti i bambini con noduli tiroidei. Non esiste un pattern ecografico "certo" di benignità o malignità di un nodulo. Esistono tuttavia delle caratteristiche ecografiche che possono far sospettare una lesione maligna.

La scintigrafia tiroidea ha scarsa sensibilità e specificità nella diagnosi differenziale tra nodulo neoplastico e non-neoplastico. Pertanto non è utile nel follow-up del nodulo tiroideo nel bambino.

L'agobiopsia con ago sottile (FNAB) del nodulo tiroideo è stata proposta da diversi autori come la procedura diagnostica iniziale più appropriata, tuttavia i dati relativi all'età pediatrica sono ancora limitati. Da alcuni studi è emerso che l'accuratezza di FNAB in età pediatrica è del 77,2%, con una specificità del 63,8% e sensibilità del 78,9%, percentuali inferiori a quelle registrate per i soggetti adulti. Alcuni Autori considerano il procedimento di scarsa utilità nei bambini a causa del suo disagio e l'alto tasso di effetti collaterali; altri raccomandano l'esecuzione della procedura solo quando i noduli sono palpabili poiché raramente il cancro della tiroide è presente nei noduli non palpabili. Eseguire FNAB su ogni nodulo accidentalmente rilevato agli US rappresenterebbe un uso improprio della metodica. Uno dei limiti principali della FNAB della tiroide è il gran numero di aspirati in cui il materiale prelevato è insufficiente; anche con l'esecuzione di un esame citologico esiste un rischio di falsi negativi. La ripetizione del FNAB e/o la biopsia escissione deve essere certamente presa in considerazione se sono presenti dati clinico-anamnestici rilevanti.

Conclusioni: La scoperta di un nodulo tiroideo, desta sempre apprensione nel genitore e nel pediatra. I dati in letteratura riguardanti l'età pediatrica sono carenti. Il ricorso all'agobiopsia in età pediatrica desta ancora particolari preoccupazioni, sia per la possibilità di complicanze, sia per fattori epidemiologici, che per specificità e sensibilità spesso operatore-dipendente. La riesecuzione dell'esame è sicuramente da prendere in considerazione in caso di dati clinico anamnestici ed ecografici rilevanti (storia clinica, precedente irradiazione della testa e del collo, storia familiare di cancro della tiroide, la rapida crescita del/dei nodulo/i e la presenza di adenopatia cervicale sospetta).

INTRODUZIONE

I noduli tiroidei sono rari nei bambini prima della pubertà e la loro incidenza aumenta in modo lineare per ogni decennio di vita:

- 8-10 anni = 10%
- 70 anni = 60%

Nonostante il **carcinoma della tiroide** rappresenti una **patologia piuttosto rara** nei bambini (incidenza annuale 0,5 casi/100.000 nella popolazione mondiale rispetto a una percentuale variabile da 0,5 a 10 casi/100.000 al di fuori dell'infanzia) la comparsa di un nodulo tiroideo desta sempre nel pediatra e nel genitore particolare preoccupazione che impone comunque la diagnosi differenziale tra patologia benigna e maligna.

La patologia nodulare della tiroide comprende un **ampio spettro di disordini** tra cui: nodulo solitario, gozzo multinodulare in malattia autoimmune (tiroidite di Hashimoto, Morbo di Graves), noduli non palpabili, noduli in bambini con Ipotiroidismo Congenito (probabilmente a causa di una disormonogenesi da difetto della TPO^{1,2,3} o di un difetto di trasporto dello iodio). Noduli tiroidei possono essere riscontrati occasionalmente durante una visita di controllo oppure individuati da un genitore o ancora durante l'esecuzione di tecniche di imaging del collo per patologie tiroidee e non.

I noduli costituiscono un'entità nosologica complessa dal punto di vista etiopatogenetico e presentano tuttora una serie di problemi aperti che rendono spesso complesso l'approccio diagnostico e ancor più quello terapeutico. Il ruolo dei fattori genetici è accertato per tutta la patologia tiroidea, tuttavia in un sottogruppo di noduli tiroidei (adenoma eutiroideo e tossico, gozzo multi nodulare eutiroideo e tossico) è stata evidenziata una forte associazione con fattori ereditari ed è stato identificato un comportamento biologico peculiare, caratterizzato da progressiva, irreversibile e scarsa risposta alla terapia soppressiva con L-tiroxina. La maggior parte dei noduli iperfunzionanti è di origine monoclonale e la linea cellulare contiene mutazioni somatiche a carico del gene del recettore del TSH o del gene della proteina Gsα. Lo sviluppo di noduli autonomi iperfunzionanti è stata descritta con maggiore frequenza in aree a grave carenza iodica⁴.

I pazienti irradiati per essere sottoposti a trapianto di midollo osseo (TMO) presentano un maggior rischio di sviluppare cancro della tiroide e per questo motivo devono essere attentamente seguiti mediante ecografie periodiche. Sklar et al. hanno dimostrato come i pazienti affetti da Linfoma di Hodgkin che erano stati trattati con terapia radiante mostravano un rischio più elevato di presentare non solo noduli e cancro tiroideo, ma anche ipo e ipertiroidismo. La maggior parte di questi pazienti aveva ricevuto dosi superiori a 1.000 cG palesando così l'effetto dose-dipendente delle radiazioni⁵.

L'esposizione allo iodio 131 avvenuta nel 1986 in seguito al disastro di Chernobyl, ha determinato in Ucraina, Bielorussia, Polonia e nazioni vicine una carenza iodica della quale hanno risentito soprattutto le fasce d'età in rapida crescita. I bambini bielorussi hanno risposto in tempi brevi a questa esposizione^{6,7,8,9}, così come quelli ucraini^{10,11,12}. I bambini

che, vivendo più distanti dal luogo del disastro, hanno accumulato più piccole quantità di iodio radioattivo, sembrano aver reagito più tardi (periodo di latenza)¹³. I bambini piccoli, di età inferiore a 2 anni, sono stati i più sensibili allo sviluppo di carcinoma papillare della tiroide radio indotto^{14,15,16}. I bambini italiani, anche se esposti al fallout di Chernobyl, presumibilmente per la maggiore distanza, non hanno presentato alcun aumento nell'incidenza di cancro della tiroide¹⁷.

DIAGNOSI CLINICA

L'approccio al paziente con uno o più noduli tiroidei parte, come tutte le forme morbose, da un'attenta anamnesi mirata a evidenziare una familiarità per patologie tiroidee, una pregressa irradiazione della testa o del collo, recenti variazioni di volume del collo ed eventuali patologie tiroidee già note (ipotiroidismo, ipertiroidismo, tiroidite)⁴.

La palpazione del collo deve essere accurata e deve mirare a individuare le caratteristiche del/dei nodulo/i: la consistenza, la dimensione, i limiti, la superficie, il rapporto con le strutture adiacenti, la cute sovrastante, la presenza di linfadenopatie latero - cervicali (Figura 1).

Indagini di laboratorio

Nessuna indagine di laboratorio è in grado di distinguere una lesione benigna da una maligna. La valutazione di TSH, fT3, fT4 consente unicamente di evidenziare la funzionalità tiroidea del paziente con uno o più noduli: essa può risultare normale, ridotta o aumentata. Gli anticorpi anti-tiroide (TPOab, TGab, TRab) possono risultare variamente positivi soprattutto in caso di tiroidite, ma talora anche nella malattia di Graves e nel carcinoma. Anche il dosaggio della tireoglobulina non è diagnostico, in quanto un suo aumento si può riscontrare in caso di gozzo o di malattia di Graves⁴.

Ecografia

L'ecografia è un esame facilmente accessibile, poco costoso, priva di radiazioni, di elevata sensibilità e specificità e di conseguenza rappresenta l'indagine diagnostica di prima istanza in tutti i bambini con noduli tiroidei. Essa fornisce non solo informazioni su numero, posizione, dimensioni, ecogenicità ed ecostruttura ma anche contribuisce in modo significativo alla differenziazione di tumori maligni vs neoformazioni benigne. La disponibilità di apparecchiature in grado di valutare la vascolarizzazione della formazione nodulare (color-doppler), in mani esperte, può fornire informazioni aggiuntive sulla natura della lesione.

Non esiste un pattern ecografico "certo" di benignità o malignità di un nodulo, ma esistono tuttavia delle caratteristiche ecografiche che possono far sospettare una lesione maligna^{4,18,19}: lesione solitaria solida, ipoecogenicità, localizzazione sottocapsulare, margini irregolari, invasione locale, natura eterogenea della lesione, lesione multifocale, microcalcificazioni, elevato flusso intra-nodulare al Doppler, linfonodi loco regionali sospetti in pazienti con noduli (Figura 2).

Scintigrafia

La scintigrafia tiroidea è stata a lungo considerata il primo esame da eseguire su un nodulo della tiroide. Tuttavia, negli ultimi anni è stata meno frequentemente utilizzata per la valutazione iniziale poiché ha scarsa sensibilità e specificità nella diagnosi differenziale tra nodulo neoplastico e non-neoplastico^{20,21,22}. Non permette la diagnosi di natura di una lesione, in quanto è possibile che una formazione benigna sia ipocaptante o che una maligna sia normo- o addirittura ipercaptante⁵. Pertanto non è utile nel follow-up del nodulo tiroideo nel bambino.

L'ago-biopsia

Anche se il cancro della tiroide nei bambini presenta, solitamente, una progressione lenta, la diagnosi precoce è importante per l'individuazione più rapida possibile dei pazienti che devono sottoporsi a intervento chirurgico.

L'ago-biopsia eseguita con ago sottile (FNAB) del nodulo tiroideo è stata indicata da diversi autori come la procedura diagnostica iniziale più appropriata^{23,24}. Essa è diventata, negli adulti^{21,22,25,26}, un elemento fondamentale nella valutazione dei noduli tiroidei solitari, cisti e noduli dominanti all'interno di gozzo multinodulare. Quando la procedura viene eseguita correttamente, si dovrebbero avere un numero ridotto di falsi negativi e falsi positivi, con una precisione che varia, in alcune casistiche, tra il 69% e il 93%^{27,28}. Da alcuni studi è emerso che l'accuratezza di FNAB in età pediatrica è del 77,2%, con una specificità del 63,8% e sensibilità del 78,9%, percentuali inferiori a quelle registrate per i soggetti adulti²⁹. In letteratura, uno studio ha confrontato l'accuratezza del FNAB con quella di altre procedure diagnostiche nella valutazione dei noduli tiroidei nei bambini. Gli Autori hanno messo in evidenza come l'accuratezza globale della FNAB fosse simile a quella di altre procedure diagnostiche, ma nessuno di questi era sufficientemente accurato tanto da essere utilizzato come unico fattore predittivo di malignità³⁰.

Pertanto, i dati relativi all'età pediatrica sono ancora limitati e ciò spiega come mai siano ancora molte le domande senza risposta unanime e chiara, come ad esempio, FNAB è una procedura sicura per i bambini? Alcuni Autori consi-

derano il procedimento di scarsa utilità nei bambini a causa del suo disagio e l'alto tasso di effetti collaterali, come l'iperplasia papillare endoteliale, emorragie, proliferazione vascolare, trombosi vascolare, fibrosi cistica, infarto e raramente ascesso^{28,31,32,33,34} (Figura 3).

Quando si raccomanda la FNAB?

Alcuni Autori raccomandano l'esecuzione della procedura solo quando i noduli sono palpabili³⁵, perché i dati epidemiologici dimostrano che raramente il cancro della tiroide è presente nei noduli non palpabili. Eseguire FNAB su ogni nodulo accidentalmente rilevato agli US rappresenterebbe di conseguenza un uso improprio della metodica. Inoltre, il tumore più frequente della tiroide durante l'infanzia e l'adolescenza è il tipo papillare³⁶, che presenta solitamente una crescita lenta anche dopo metastatizzazione locale e polmonare³⁷. Tuttavia, altri autori sottolineano come, a volte, noduli anche più grandi di 2 cm possano essere rilevati solo agli US^{38,39}. In realtà, l'esame fisico è abbastanza efficace per individuare i noduli localizzati nell'istmo o nella superficie anteriore, ma è molto meno per i noduli localizzati nel polo superiore della ghiandola, anche se sono di grandi dimensioni. Inoltre, il cancro della tiroide è stato diagnosticato anche in noduli molto piccoli^{38,40,41}.

Di conseguenza alcuni Autori suggeriscono di eseguire il FNAB se il nodulo è: più di 1 cm 42; 1,5 cm 21; o 2 cm 35, altri ritengono opportuno considerare diversi fattori prima di eseguire il FNAB⁴³: la storia clinica, precedente irradiazione della testa e del collo, storia familiare di cancro della tiroide, la rapida crescita del/dei nodulo/i, le caratteristiche ecografiche e la presenza di adenopatia cervicale sospetta.

Tuttavia, uno dei limiti principali della FNAB della tiroide è il gran numero di aspirati in cui il materiale prelevato è insufficiente. Alcuni studi (Tabella 1⁴⁴) mostrano come il materiale aspirato è insufficiente nel 7-31% dei casi^{45,46,47}. Tale variabilità è determinata dall'inesperienza dell'operatore che esegue FNAB e dai differenti criteri utilizzati per definire il prelievo "adeguato"^{46,48}.

Tabella 1. Tratta da: Amrikachi M, et al: "Accuracy of fine-needle aspiration of thyroid", 2001 (Modificata)

Series, y	Total N.of Aspirates	Cytologic Diagnosis, %			Unsatisfactory	Sensitivity, %	Specificity, %
		Positive	Negative	Suspicious			
Gardiner et al 1986	1465	1	74	10	15	65	91
Altavilla et al 1990	2433	1	78	5	16	71	100
Caraway et al 1993	394	17	60	14	9	93	91
Gharib et al 1993	10971	4	64	11	21	98	99
Gharib 1993	18183	3,5	69	10	17	83	92
Burch et al 1996	504	3	57	9	31	80	73
Burch et al 1998	662	16	69	4	11	92	84
Current study	6226	3,4	60	7,2	29	93	96

La ripetizione del FNAB e/o la biopsia escissione deve essere certamente presa in considerazione se sono presenti dati clinico-anamnestici rilevanti (crescita del/i nodulo/i specialmente nei casi trattati con L-T4, segni o sintomi di compressione del collo, pregressa terapia per altre malattie maligne).

Da uno studio condotto da Niedziala e coll⁴⁹, è emerso che nei pazienti in cui l'esame citologico aveva mostrato cellule

"maligne" o un quadro "sospetto" sono stati riscontrati carcinomi o adenomi all'esame istologico post-operatorio. Tuttavia, il cancro è stato rilevato anche in pazienti con citologia "benigna" all'esame FNAB pre-operatorio. Anche con l'esecuzione di un esame citologico, come con l'uso delle tecniche precedenti, esiste un rischio di falsi negativi⁵⁰.

CONCLUSIONI

La scoperta di un nodulo tiroideo, desta sempre una particolare apprensione nel genitore e nel pediatra. Con questa breve consultazione della letteratura a riguardo ci siamo resi conto come, effettivamente, esistano ancora molte perplessità su tali argomenti, soprattutto per quanto concerne l'approccio diagnostico. I dati in letteratura riguardanti l'età pediatrica sono carenti, spesso non univoci. Ragionevole ci sembra il concetto dell'individuazione di bambini a più alto rischio (storia familiare, anamnesi personale); unanime nei vari lavori consultati è il consenso verso un approccio strumentale per mezzo dell'ecografia, non altrettanto quello verso i dosaggi di laboratorio.

Il ricorso all'agobiopsia in età pediatrica desta ancora particolari preoccupazioni, sia per la possibilità di complicanze, sia per fattori epidemiologici, che per specificità e sensibilità spesso operatore-dipendente. La riesecuzione dell'esame è sicuramente da prendere in considerazione in caso di dati clinico anamnestici ed ecografici rilevanti (storia clinica, precedente irradiazione della testa e del collo, storia familiare di cancro della tiroide, la rapida crescita del/dei nodulo/i e la presenza di adenopatia cervicale sospetta).

Caratteristiche del nodulo tiroideo alla palpazione:

- Consistenza
- Dimensioni
- Limiti
- Superficie
- Rapporti con le strutture adiacenti
- Cute sovrastante
- Presenza di linfadenopatie latero-cervicali

Figura 1.

Caratteristiche ecografiche di lesione maligna:

- Lesione solitaria solida
- Ipocogenicità
- Localizzazione sottocapsulare
- Margini irregolari
- Invasione locale
- Natura eterogenea della lesione
- Lesione multifocale
- Microcalcificazioni
- Elevato flusso intra-nodulare al Doppler
- Linfonodi loco regionali sospetti in pz con noduli

Figura 2.

Possibili effetti collaterali di FNAB:

- Iperplasia papillare endoteliale
- Emorragia
- Proliferazione vascolare
- Trombosi vascolare
- Fibrosi cistica
- Infarto

- Ascesso

Figura 3.

Valori e limiti dell'esame citologico mediante ago aspirato in età pediatrica:

- Falsi negativi 2-4 %
- Falsi positivi 0-3 %
- Citologia non determinabile 17-30%
- Prelievo inadeguato 7-31%
- Accuratezza diagnostica 77,2%
- Sensibilità 78,9%
- Specificità 68,3%

Figura 4.

Bibliografia

1. Medeiros-Neto G, Stanbury JB. Thyroid malignancy and dysmorphogenetic goiter. In *Inherited Disorders of the Thyroid System*, 1994:207-218. Eds G Medeiros-Neto & JB Stanbury. Boca Raton: CRC Press.
2. Nascimento AC, Guedes DR, Santos CS, Knobel M, Rubio IG, Medeiros-Neto G. Thyroperoxidase gene mutations in congenital goitrous hypothyroidism with total and partial iodide organification defect. *Thyroid* 2003;13:1145-51.
3. Niedziela M, Ambrugger P, Biebermann H, et al. TPO gene as a candidate gene in the pathogenesis of thyroid neoplasia of patients with congenital hypothyroidism. *Journal of Endocrinological Investigation* 2001;24 (Suppl to No. 6):43.
4. Bernasconi S, Iughetti L, Ghizzoni L. *Endocrinologia Pediatrica*. Mc Graw Hill 2001:149-88.
5. Sklar C, Whitton J, Mertens A, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000;85:3227-32.
6. Baverstock K, Egloff B, Pinchera A, Ruchti C, Williams D. Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature* 1992;359:21-2.
7. Kazakov VS, Demidchik EP, Astakhova LN. Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature* 1992;359:21.
8. Demidchik E, Kazakov VS, Astakhova LN, Okeanov AE & Demidchik YE: Thyroid cancer in children after the Chernobyl accident: clinical and epidemiological evaluation of 251 cases in the Republic of Belarus. In: *Nagasaki Symposium, Chernobyl Update and Future* 1994:21-30. Ed. S Nagataki. Amsterdam: Excerpta Medica, Elsevier Press.
9. Leenhardt L, Aurengo A. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in children. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000;14:667-77.
10. Likhtarev IA, Sobolev BG, Kairo IA, et al. Thyroid cancer in the Ukraine. *Nature* 1995;375-65.
11. Tronko N, Bogdanova T, Kommisarenko I, et al. Thyroid cancer in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl accident (1986-1995). In *The Radiological Consequences of the Chernobyl Accident*, 1996 pp 683-690. Eds A Ka-

raoglou, G Desmet, GN Kelly & HG Menzel, ERU 16544 EN. Luxembourg: European Commission.

12. Tronko MD, Bogdanova TI, Komissarenko IV, et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl nuclear accident: statistical data and clinicomorphologic characteristics. *Cancer* 1999;86:149-56.
13. Kirkland RT, Kirkland JL, Rosenberg HS, Harberg FJ, Librik L, Clayton GW. Solitary thyroid nodules in 30 children and report of a child with a thyroid abscess. *Pediatrics* 1973;51:85-90.
14. Nikiforov Y, Gnepp DR, Fagin JA. Thyroid lesions in children and adolescents after the Chernobyl disaster: implications for the study of radiation tumorigenesis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996;81:9-14.
15. Pacini F, Vorontsova T, Demidchik EP, et al. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999;82:3563-9.
16. Wiersinga D. Thyroid cancer in children and adolescents - consequences in later life. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2001;4:1289-96.
17. Chiesa F, Tradati N, Calabrese L, et al. Thyroid disease in northern Italian children born around the time of the Chernobyl nuclear accident. *Annals of Oncology* 2004;15:1842-6.
18. Varverakis E, Neonakis E. Contribution of high-resolution ultrasonography in the differential diagnosis of benign from malignant thyroid nodules. *Hormones* 2002;1:51-6.
19. <http://progettooncologia.cnr.it/strategici/tiroide/10-ti.html> (Aprile 2009).
20. Geiger JD, Thompson NW. Thyroid tumors in children. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29:711-9.
21. Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:777-98.
22. Mazzaferri E. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553-9.
23. Lugo-Vicente H, Ortíz VN, Irizarry H, Camps JI, Pagán V. Pediatric thyroid nodules: management in the era of fine needle aspiration. *J Pediatr Surg* 1998;33:1302-5.
24. Chang SH, Joo M, Kim H. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in children and adolescents. *J Korean Med Sci* 2006; 21:469-73.
25. Belfiore A, La Rosa G, La Porta G, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1992;93:363-9.
26. Tan G, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to non palpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126:226-31.
27. Cochand-Priollet B, Guillausseau PJ, Chagnon S, et al. The diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy under ultrasonography in non functional thyroid nodules: a prospective study comparing cytologic and histologic findings. *Am J Med* 1994;97:152-7.
28. Gutman P, Henry M. Fine needle aspiration cytology of the thyroid. *Clin Lab Med* 1998;18:461-82.
29. Willgerodt H, Keller E, Bennek J, Emmrich P. Diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:507-15.
30. Degnan B, McClellan D, Francis G. An analysis of fine-needle aspiration biopsy of the thyroid in children and adolescents. *J Pediatr Surg* 1996;31:903-7.
31. Geiger JD, Thompson NW. Thyroid tumors in children. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29:711-9.
32. Hung W. Solitary thyroid nodules in 93 children and adolescents. *Horm Res* 1999;52:15-8.
33. Lafferty A, Batch J. Thyroid nodules in childhood and adolescence: thirty years of experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10:479-86.
34. Gordon D L, Wagner R, Dillehay GL, et al. The effect of fine-needle aspiration biopsy on the thyroid scan. *Clin Nucl Med* 1993;18:495-7.
35. Mellièrè D. Petits nodules thyroïdiens et microcancers. *Presse Med* 1995;24:1552-4.
36. Feinmesser R, Lubin E, Segal K, Noyek A. Carcinoma of the thyroid in children: a review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;19:561-8.
37. Millman B, Pellitteri P. Nodular thyroid disease in children and adolescents. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;116:604-9.
38. Sanchez R, van Sonnenberg E, D'Agostino H, et al. Ultrasound guided biopsy of non palpable and difficult to palpate thyroid masses. *J Am Coll Surg* 1994;78:33-7.
39. Wiest P, Hartshorne F, Inskip PD, et al. Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. *J Ultrasound Med* 1998;17:487-96.
40. Noguchi S, Yamashita H, Marakani N, Nakayama I, Toda M, Kawamoto H. Small carcinomas of the thyroid. *Arch Surg* 1996;131:187-91.
41. Carpi A, Ferrari E, Toni M, Sagripanti A, Nicolini A, Di Cascio G. Needle aspiration techniques in preoperative selection of patients with thyroid nodules: a long-term study. *J Clin Oncol* 1995;14:1704-12.
42. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale: Recommandations pour la pratique clinique. La prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien. *Ann Endocrinol (Paris)* 1996;57:526-35.
43. Corrias A, S. Einaudi S, Chiorboli E, et al. Accuracy of Fine Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules in Detecting Malignancy in Childhood: Comparison with Conventional Clinical, Laboratory, and Imaging Approaches. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86:4644-8.

44. Amrikachi M, Ramzy I, Rubenfeld S, Wheeler TM. Accuracy of fine-needle aspiration of thyroid. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:484-8.
45. Caraway NP, Sniege N, Samaan NA. Diagnostic pitfalls in thyroid fine-needle aspiration: a review of 394 cases. *Diagn Cytopathol* 1993;9:345-50.
46. Gardiner GW, de Souza FM, Carydis B, Seemann C. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland: results of a 5-year experience and discussion of its clinical limitations. *J Otolaryngol* 1986;15:161-5.
47. Burch HB, Burman KD, Reed HL, Buckner L, Raber T, Ownbey JL. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules: determinants of insufficiency rate and malignancy yield at thyroidectomy. *Acta Cytol* 1996;40:1176-83.
48. Baloch ZW, Sack MJ, Yu GH, Livolsi VA, Gupta PK. Fine needle aspiration of thyroid: an institutional experience. *Thyroid* 1998;8:565-9.
49. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children (REVIEW). *Endocrine-Related Cancer* 2006;13:427-53.
50. Haugen BR, Woodmansee WW, McDermott MT. Toward improving the utility of fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of thyroid tumors. *Clinical Endocrinology* 2002;56:281-90.

Articoli correlati di *Medico e Bambino*

- Nanni L, Slabadzianiuk T, Manoni MC, Seminara S. Un bambino con noduli tiroidei. *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2009;12(5) [full text]
- Berti I, Giuseppin I, Meneghetti R. L'ipotiroidismo dalla nascita in poi. *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2005;8(3) [full text]
- La Placa G, Casati M. Carcinoma papillare della tiroide in età pediatrica: descrizione di un caso clinico. *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2005;8(7) [full text]
- Locatelli C, Bensa M, Pocecco M. Ipotiroidismo subclinico: dalla teoria alla pratica. *Medico e Bambino* 2005;24:165-8