25° CONGRESSO NAZIONALE
AME
Update in Endocrinologia Clinica
ROMA
12 - 15 novembre
2026

Associazione Medici Endocrinologi

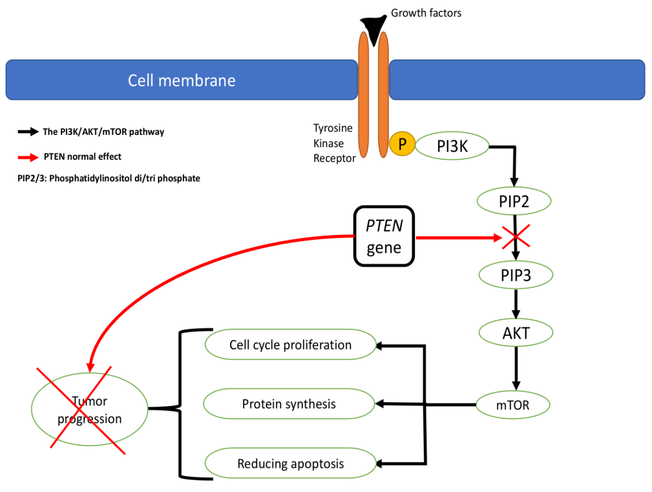
SINDROME DI COWDEN E COINVOLGIMENTO TIROIDEO IN ETÀ PEDIATRICA: CASO CLINICO CON MUTAZIONE DE NOVO DI PTEN

Angelo Vincenzo Cornaghi[1], Roberto Trevisan[2], Lucrezia Zanchi[1], Arianna Castelli[1], Paola Cocchi[1], Silvia Ippolito[2]

[1]Università degli Studi di Milano Bicocca, Piazza dell'Ateneo Nuovo 1, Milano (MI), 20126, Italy
[2]SC Endocrinologia-Diabetologia, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Piazza OMS 1, Bergamo (BG), 24127, Italy

BACKGROUND

La sindrome di Cowden (CS), appartenente allo spettro delle PTEN Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS), è una rara condizione genetica autosomica dominante causata da varianti patogenetiche con perdita di funzione del gene oncosoppressore PTEN. Il quadro clinico comprende macrocrania, lesioni amartomatose e vascolari, poliposi gastrointestinale e aumentato rischio di neoplasie, tra cui il carcinoma tiroideo.
La patologia nodulare tiroidea è frequente e il rischio oncologico è superiore a quello della popolazione generale, con possibile insorgenza già in età pediatrica.



Revised Clinical Diagnostic Criteria for PTEN Hamartoma Syndrome *	
Major Criteria	Minor Criteria
Breast cancer	Autism disorder
Endometrial cancer (epithelial)	Colon cancer
Thyroid cancer	Esophageal glycogenic acanthoses
Gastrointestinal hamartomas (includes ganglioneuromas but excludes hyperplastic polyps, ≥3)	Lipomas
Lhermitte–Duclos disease (adult)	Intellectual disability (IQ ≤ 75)
Macrocephaly (≥97th percentile)	Renal cell carcinoma
Macular pigmentation of the glans penis	Testicular lipomatosis
Multiple mucocutaneous lesions (any of the following): – Multiple trichilemmomas (≥3, at least one biopsy proven) – Acral keratosis (≥3 palmoplantar keratotic pits and/or acral hyperkeratotic papules) – Mucocutaneous neuromas (≥3) – Oral papillomas (particularly on tongue and gingiva), multiple (≥3), or biopsy proven or dermatologist diagnosed	Thyroid cancer (papillary or follicular) Thyroid structural lesions (e.g., adenoma, multinodular goiter) Vascular anomalies/malformations (including multiple developmental venous anomalies)

* Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. J Natl Cancer Inst 2013; 105: 1607–1616.

Via di segnalazione PI3K/AKT/mTOR e sua regolazione da parte del gene PTEN e criteri diagnostici clinici rivisti per la sindrome tumorale amartomatosa legata a PTEN (PHTS). Immagini estratte da: Dragoo DD, Taher A, Wong VK, Elsaiey A, Consul N, Mahmoud HS, Mujtaba B, Stanietzky N, Elsayes KM. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome/Cowden Syndrome: Genomics, Oncogenesis, and Imaging Review for Associated Lesions and Malignancy. Cancers (Basel). 2021 Jun 22;13(13):3120. doi: 10.3390/cancers13133120. PMID: 34206559; PMCID: PMC8268822.

PRESENTAZIONE DEL CASO

K. E. è un ragazzo di 16 anni che giunge alla nostra attenzione in corso di ricovero per tumefazione dorsale e sovraclaveare sinistra dolente, identificata in pregresso esame istologico come emangioma capillare cavernoso. Obiettivamente presenta macrocrania. In anamnesi si segnala pregressa rimozione di lipomi, poliposi gastrica e ritardo nell'acquisizione di linguaggio e deambulazione.

Agli accertamenti ecografici si riscontravano multiple nodularità tiroidee bilateralmente, di cui la più significativa in sede caudale nel lobo tiroideo sinistro, marcatamente ipoecogena, TIRADS 4, di 22 x 19 mm, con esito di agoaspirato TIR2. Altra nodularità sinistra di 10 x 9 mm sottoposta ad agoaspirato ha mostrato esito di TIR1.
Eseguiva inoltre RM del collo che evidenziava MAV in sede sovraclaveare e nel parenchima tiroideo, in corrispondenza della nodularità agoaspirata con esito TIR1.
Gli esami ematochimici evidenziavano normofunzione tiroidea con calcitonina ed anticorpi negativi.

In considerazione della presentazione clinica si eseguiva indagine genetica che identificava mutazione de novo in eterozigosi p.Arg233Ter associata a CS.
Si concordava per prosecuzione di monitoraggio ecografico a cadenza semestrale. Per progressivo incremento numerico e dimensionale delle nodularità tiroidee associato a iniziale sintomatologia si decideva per tiroidectomia totale, tre anni dopo la prima valutazione. L'esame istologico ha evidenziato microcarcinoma papillare di tipo convenzionale pT1a pNX nel contesto del lobo destro. Il decorso post-operatorio ha visto un transitorio ipoparatiroidismo, rapidamente risolto.

CONCLUSIONI E TAKE-HOME MESSAGES

Il caso evidenzia la complessità della gestione tiroidea nei pazienti pediatrici con PHTS, nei quali possono coesistere nodularità benigne, malformazioni vascolari e neoplasie tiroidee. I pazienti affetti da CS presentano un aumentato rischio di sviluppo di malattia nodulare tiroidea, benigna e maligna.

Al momento attuale la letteratura raccomanda monitoraggio ecografico annuale dal momento della diagnosi tuttavia non esistono chiare indicazioni in merito a timing o caratteristiche predittive per invio a chirurgia.
La presenza di una predisposizione genetica oncologica non costituisce, da sola, un'indicazione alla tiroidectomia. La scelta chirurgica deve essere individualizzata sulla base dell'evoluzione morfologica, della sintomatologia e della valutazione multidisciplinare.

Ulteriori studi sono necessari per caratterizzare più precisamente l'aggressività della neoplasia tiroidea quando comparata alla popolazione generale al fine di definire follow-up e prognosi dei pazienti.

Riconoscere il fenotipo: macrocrania, lipomi, poliposi gastrointestinale e anomalie vascolari possono orientare precocemente verso una diagnosi di PHTS.

Sorvegliare nel tempo: la patologia nodulare può evolvere anche in adolescenza; un singolo esame citologico benigno o non diagnostico non esaurisce la valutazione clinica.

Personalizzare la gestione: l'indicazione chirurgica va definita sulla base dell'evoluzione clinico-strumentale e in un contesto multidisciplinare.

Colmare le lacune conoscitive: sono necessari ulteriori studi per standardizzare la sorveglianza e chiarire la storia naturale e il comportamento biologico delle neoplasie tiroidee associate a PTEN.

Sistema Socio Sanitario
Ospedale di Bergamo
Regione Lombardia
ASST Papa Giovanni XXIII

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO BICOCCA