

7. Lane W, Weinrib S, Rappaport J, Hale C. The effect of addition of liraglutide to high-dose intensive insulin therapy: a randomized prospective trial. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:827–32, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12286> [Epub 25.03.14; PMID: 24589127].
8. Morillas C, D'marco L, Puchades MJ, Solá-Izquierdo E, Gorri-Zambrano C, Bermúdez V, et al. Insulin withdrawal in diabetic kidney disease: what are we waiting for? *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:5388.
9. Gamble JM, Chibrikov E, Twells LK, Midodzi WK, Young SW, MacDonald D, et al. Association of insulin dosage with mortality or major adverse cardiovascular events: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:43–52, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30316-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30316-3) [Epub 17.11.16; PMID: 27865756].

Victor Perez de Arenaza Pozo*, Jersy Cárdenas Salas, Clotilde Vázquez Martínez

Department of Endocrinology and Nutrition, University Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: victor.parenaza@quironsalud.es (V. Perez de Arenaza Pozo).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2024.05.013>

2530-0164/ © 2024 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Carcinoma de tiroides precoz en un síndrome PTEN. Importancia del cribado ecográfico inmediato



Early thyroid carcinoma in PTEN syndrome. Importance of immediate ultrasound screening

El síndrome tumoral hamartomatoso asociado a *PTEN* (PHTS) es un trastorno raro de predisposición genética al cáncer. Está causado por variantes germinales en heterocigosis del gen supresor tumoral *PTEN*. Es de herencia autosómica dominante con alta penetrancia. Los clásicos síndromes de Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRR) y Proteus-like se consideran actualmente PHTS. Los tres pueden presentar desde la infancia hamartomas múltiples de mucosas y nódulos tiroideos tanto benignos como carcinomas diferenciados de tiroides (CDT), mientras que en el adulto predisponen a carcinomas de mama, endometrio, riñón e intestino¹. Aun no hay consenso para el despistaje de CDT, única neoplasia maligna en la infancia en PHTS.

Presentamos un varón diagnosticado a los cinco años de síndrome BRR por una variante de novo en heterocigosis en el gen *PTEN* (c.165-2A>C). Había consultado por retraso psicomotor asociado a rasgos dismórficos (macrocefalia, sinofridia, puente nasal hundido, narinas antevertidas, labio superior fino y diástasis de incisivos) y manchas melanóticas congénitas en el pene. Inmediatamente al diagnóstico genético, a los cinco años se realizó ecografía que detectó en el lóbulo derecho tiroideo un nódulo subcentimétrico sólido hipoecoico, no palpable (TI-RADS4). En controles de imagen seriados, la lesión permaneció estable hasta los 18 meses, cuando aparecieron dos nuevos nódulos sólidos, uno en el lóbulo izquierdo, también hipoecoico (TI-RADS4), y otro en el derecho, isoecoico pero de rápido crecimiento por su tamaño inicial (TI-RADS3). Ninguno presentaba características sospechosas de malignidad. La [figura 1](#) muestra la imagen ecográfica del mes 18 de seguimiento.

La dificultad de obtener una muestra rentable con PAAF en nódulos de tamaño pequeño, el rápido crecimiento de uno de ellos y la mayor probabilidad de malignidad (mayoritariamente de estirpe folicular) en el síndrome *PTEN* llevaron a la realización de una tiroidectomía total de entrada. La histología de la pieza quirúrgica demostró que los nódulos eran

focos de carcinoma papilar variante folicular multicéntrico bilateral, el mayor medía 14 mm y no había invasión extracapsular, vascular ni linfática. La ecografía postoperatoria no encontró tejido residual ni adenopatías patológicas y los niveles de tiroglobulina y de anticuerpos antitiroglobulina fueron indetectables, por lo que no se indicó radioyodo.

El síndrome PHTS se relaciona con patología nodular tiroidea precoz, llegando a afectar a la mitad de los pacientes en la tercera y cuarta décadas de la vida¹. El 17% de los nódulos son malignos (CDT), predominando el carcinoma folicular sobre el papilar. Los asociados a *PTEN* suponen un 4-12% de los CDT totales².

Entre el 5 y el 26% de los pacientes pediátricos con PHTS presentan patología tiroidea, sin claro predominio de ningún sexo^{1,3-5}. En niños con PHTS es llamativa la alta proporción de lesiones malignas (CDT), que puede llegar a suponer el 47% en algunas series³⁻⁵, así como el predominio del tipo folicular, suponiendo un 52% de los CDT en este síndrome, frente al 10% en CDT infantil esporádico⁵.

En el PHTS hay CDT descritos desde la edad de cuatro años. En este síndrome esta neoplasia no es más agresiva que en casos esporádicos, incluso se postula que podría ser menos. Sí está descrita la mayor frecuencia de multifocalidad⁵.

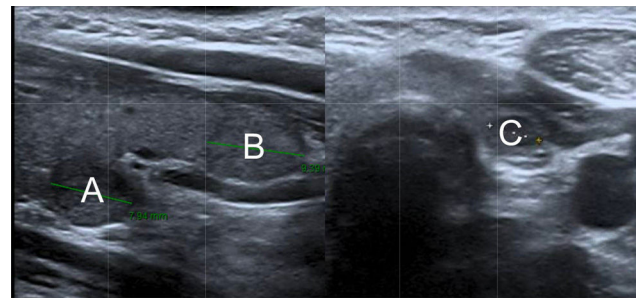


Figura 1 Hallazgos ecográficos en el mes 18 de seguimiento. Izquierda: corte longitudinal del lóbulo tiroideo derecho mostrando el nódulo A, hipoecoico, de 6,0x7,3x7,9 mm, presente desde la primera ecografía, y el nódulo B, isoecoico, de nueva aparición y rápido crecimiento (14,5x9,4x6,2 mm). Derecha: corte transversal del lóbulo tiroideo izquierdo mostrando el nódulo C, hipoecoico, de nueva aparición y de 4,3x3,9x4,0 mm.

Se sabe poco de la historia natural de los nódulos tiroideos en este síndrome. En un estudio de seguimiento, el 80% de los nódulos sin características de riesgo de malignidad seguían sin tenerlas pasados tres años. Se especula con que la mayoría de los CDT sean pues lesiones *de novo* y no una degeneración de nódulos previamente benignos⁶.

En la actualidad no hay consenso sobre cuándo, cómo y con qué frecuencia realizar el despistaje de CDT en este síndrome. Las guías recomiendan despistaje anual, pero con amplia variación en la edad de inicio, unas en la lactancia, otras en edades más avanzadas, incluso algunas empezando a los 18 años⁶. En Países Bajos, por ejemplo, recomiendan palpación tiroidea anual y ecografía trianual a partir de los 10 años, argumentando que solo tras esa edad el riesgo es mayor del 5%, cifra que justifica el despistaje de neoplasias⁵. Sin embargo, en Alemania propugnan realizar una ecografía desde el mismo momento del diagnóstico del síndrome y con frecuencia anual, salvo en caso de detectar nódulos, que se repetiría antes. Se basan en que en su serie la edad media del diagnóstico genético es de 5,7 años y ya entonces algunos niños tienen nódulos en esa primera ecografía⁷.

En conclusión, dada la precocidad de aparición del CDT en nuestro paciente, su multicentralidad y bilateralidad, la imposibilidad de palpar los nódulos por su pequeño tamaño y la eficacia de la tiroidectomía al estar la enfermedad confinada al tiroides, nosotros somos partidarios de iniciar el despistaje de patología tiroidea mediante ecografía por un profesional experto tan pronto como se diagnostique el síndrome PHTS.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación para la realización de este artículo.

Bibliografía

- Hendricks LAJ, Hoogerbrugge N, Venselaar H, Aretz S, Spier I, Legius E, et al. Genotype-phenotype associations in a large PTEN Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS) patient cohort. *Eur J Med Genet.* 2022;65:104632, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2022.104632>.
- Milani D, Dolci A, Muller I, Pavesi MA, Runza L, Kuhn E, et al. Thyroid findings in pediatric and adult patients with PTEN hamartoma tumor syndrome: A retrospective analysis, and literature review. *Endocrine.* 2023;81:98–106, <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-023-03313-x>.
- Smith JR, Liu E, Church AJ, Asch E, Cherella CE, Srivastava S, et al. Natural history of thyroid disease in children with PTEN hamartoma tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:e1121–30, <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa944>.
- Tuli G, Munarin J, Mussa A, Carli D, Gastaldi R, Borgia P, et al. Thyroid nodular disease and PTEN mutation in a multicentre series of children with PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS). *Endocrine.* 2021;74:632–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-021-02805-y>.
- Jonker LA, Lebbink CA, Jongmans MCJ, Nieuvelstein RAJ, Merks JHM, Nieveen van Dijkum EJM, et al. Recommendations on surveillance for differentiated thyroid carcinoma in children with PTEN hamartoma tumor syndrome. *Eur Thyroid J.* 2020;9:234–42, <http://dx.doi.org/10.1159/000508872>.
- Plitt G, Brewer T, Yehia L, Jin J, Shin J, Eng G. Development and progression of thyroid disease in PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: refined surveillance recommendations. *Thyroid.* 2022;32:1094–100, <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2022.0181>.
- Plamper M, Schreiner F, Gohlke B, Kionke J, Korsch E, Kirkpatrick J, et al. Thyroid disease in children and adolescents with PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS). *Eur J Pediatr.* 2018;177:429–35, <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-017-3067-9>.

Emilio García García^{a,b,*}, Mercedes L. Llampén López^a,
María Molina Mata^c, Rosa Cabello Laureano^c
y Suset Dueñas Disotuar^d

^a Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Área de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^c Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^d Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ejgg67@gmail.com (E. García García).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2024.08.002>

2530-0164/ © 2024 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.