

Síndrome de Cowden. Caso clínico y revisión de la literatura

MORDOCH A*, SANO S**, AGUAS S***,
GONZÁLEZ E**, LANFRANCHI H****

*Médica Dermatóloga.

**Odontóloga.

***Profesora Adjunta.

**** Profesor Titular.

Cátedra de Clínica Estomatológica,
Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires.

Resumen

El síndrome de Cowden es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por múltiples tumores hamartomatosos, cuyos hallazgos mucocutáneos benignos como triquilemomas, queratosis acrales y pápulas o papilomas bucales son frecuentemente la clave para el diagnóstico. Los dos sitios de compromiso tumoral (benigno y maligno) más importantes son tiroides y mama. La enfermedad es debida a mutaciones en el gen PTEN. Se describe un caso clínico correspondiente a esta entidad.

Palabras clave: Síndrome de Cowden, Hamartomas.

Abstract

Cowden Syndrome is an autosomal dominant disorder characterized by multiple hamartomatous tumors, in which benign mucocutaneous findings such as trichilemmomas, acral keratosis, oral papules and papillomas are usually important clues for diagnosis. The two major sites of tumoral involvement (benign and malignant) are the thyroid and the breast. The disorder is due to mutations in the PTEN gene. We describe a patient with this syndrome.

Key words: Cowden's disease, Hamartomas.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 53 años de edad que concurre a la consulta por presentar múltiples lesiones en lengua y reborde alveolar que le dificultan la masticación.

Como antecedentes familiares de importancia refiere tener un hijo esquizofrénico y otro hijo que cometió suicidio 2 años previos a la consulta.

Como antecedentes personales refiere bocio multinodular e hipotiroidismo diagnosticados 4 años previos a la consulta, depresión, y síntomas digestivos de larga data como disfagia y dolor epigástrico, por lo que se le realizó una endoscopia alta 9 años previos a la consulta que evidenció la presencia de múltiples lesiones polipoideas a lo largo de toda la mucosa digestiva estudiada (faringe, esófago, estómago).

Se encuentra medicada con levotiroxina y clonazepam.

El examen estomatológico revela múltiples tumores de aspecto polipoideo de 1-2 mm de diámetro que ocupan por completo toda la superficie lingual, tumores fibroepiteliales de 0,5-1 cm diámetro en reborde alveolar superior (paciente desdentada total), múltiples pápulas de 0,5 mm diámetro en mucosa labial superior e inferior y en sectores de reborde inferior, con el clásico aspecto de empedrado (Figs. 1 y 2).

El examen físico general revela múltiples pápulas de 2 mm diámetro en mejillas, mentón y frente, así como macrocefalia e hipertelorismo (Fig. 3).

Con diagnóstico presuntivo de Síndrome de Cowden, se le realiza la exéresis de una lesión polipoidea de reborde alveolar, cuya histología informa: "hiperplasia papilar fibroepitelial con focos de infiltrado inflamatorio crónico. Asociado a los datos clínicos descriptos se sugiere vinculable a Síndrome de Cowden."

Se indica la realización de un papanicolau, una mamografía bilateral y una ecografía transvaginal (para evaluación endometrial) que resultaron normales.

Se sugirió también una interconsulta neurológica, debido a cierta torpeza en sus movimientos, y consulta

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Cowden (SC) es una enfermedad genética autónoma dominante infrecuente caracterizada por múltiples tumores hamartomatosos de origen ectodérmico, mesodérmico o endodérmico.

Sus rasgos más característicos son alteraciones mucocutáneas benignas, y sus características más relevantes incluyen tumores benignos o malignos de mama, tiroides y endometrio. Su prevalencia estimada es de 1/200.000 individuos, aunque se cree que la misma está subestimada dado que gran parte de sus signos/síntomas mucocutáneos son frecuentes en la población general y frecuentemente desestimados.¹



Fig. 1. Múltiples tumores polipoideos que ocupan por completo la superficie lingual y pólipos fibroepiteliales en reborde alveolar superior.



Fig. 2. Pápulas en empedrado en reborde inferior y mucosa labial.

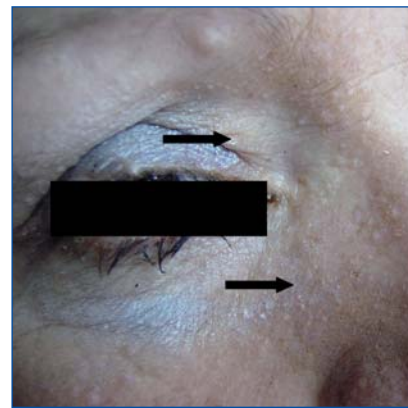


Fig. 3. Pápulas faciales, hipertelorismo.

genética con el fin de confirmar la mutación del gen PTEN, y evaluar en forma adecuada el riesgo de familiares de padecer el síndrome.

no poseen capacidad de transformación maligna. En boca, deben diferenciarse de la enfermedad de Heck.

Las alteraciones tiroideas pueden verse en 2/3 de los pacientes e incluyen bocio, adenomas benignos, quistes

DISCUSIÓN

El síndrome de Cowden pertenece a un grupo de síndromes llamados PTEN hamartoma tumor syndromes (PHTS), asociados todos con un crecimiento celular anormal, debido a mutaciones heredables del gen PTEN (Phosphatasa and tensin homologue, deleted on chromosome ten). El PTEN, localizado en el cromosoma 10q22-23, es un gen supresor de tumores que codifica una fosfatasa crucial para la regulación del crecimiento celular, detención del ciclo celular y apoptosis.^{2,3}

Los tejidos afectados son aquellos capaces de proliferación como la piel, mucosa bucal y digestiva, epitelio mamario o tiroideo.

En el Cuadro 1 pueden observarse los criterios diagnósticos operativos desarrollados por el Grupo Internacional de Síndrome de Cowden.⁴

El compromiso cutáneo ocurre en más del 80% de los pacientes, y las características lesiones mucocutáneas comienzan a aparecer entre la segunda y tercera décadas de la vida (promedio 22 años). Los triquilemomas faciales se presentan como múltiples pápulas pequeñas, color piel normal o levemente amarillentas remediando verrugas vulgares. Los fibromas cutáneos son otras lesiones típicas, que se manifiestan como pápulas circunscriptas, así como la queratosis punteada palmo-plantar (con una leve depresión central), presentes en más de la mitad de los casos. Otras lesiones observables en piel incluyen lipomas, hemangiomas, fibromas blandos o queratosis folicular invertida.^{5,6}

Las lesiones bucales, que pueden extenderse a todo el tubo digestivo, aparecen como pápulas de 1 a 3 mm color mucosa normal, que al agruparse asumen un típico aspecto de empedrado, así como pólipos fibroepiteliales. Estas lesiones constituyen datos claves para el diagnóstico y son marcadoras de la enfermedad, pero

Cuadro 1: Criterios operacionales 2000. Consorcio Internacional de Síndrome de Cowden.

Criterios
<i>Lesiones mucocutáneas (criterios patognomónicos)</i> • Triquilemomas faciales • Queratosis acrales • Lesiones papilomatosas • Lesiones mucosas <i>Criterios mayores</i> • Cáncer de mama • Cáncer de tiroides (no medular), especialmente folicular • Macrocefalia ($\geq$ percentilo 97 perímetro cefálico) • Enfermedad de Lhermitte- Duclos (LDD) • Carcinoma de endometrio <i>Criterios menores</i> • Otras alteraciones tiroideas (bocio, adenoma) • Retardo mental ($\leq$ 75 coeficiente intelectual) • Hamartomas gastrointestinales • Enfermedad fibroquística de la mama • Lipomas • Fibromas • Tumores genito-uritarios (fibromas uterinos, carcinoma renal) o malformaciones <i>Diagnóstico operativo en un individuo</i> 1. Sólo lesiones mucocutáneas si hay: • $\geq$ 6 pápulas faciales, de las cuales 3 deben ser triquilemomas, o • pápulas cutáneas faciales y papilomatosis de mucosa bucal, o • papilomatosis de mucosa bucal y queratosis acral, o • $\geq$ 6 queratosis palmo-plantar 2. Dos criterios mayores, de los que uno debe ser macrocefalia o LDD 3. Un criterio mayor y tres menores 4. Cuatro criterios menores <i>Diagnóstico operativo en una familia donde un miembro tenga diagnóstico de SC</i> 1. Cualquier hallazgo mucocutáneo patognomónico 2. Cualquier criterio mayor con o sin criterios menores 3. Dos criterios menores

tiroglosos y adenocarcinoma folicular. La enfermedad fibroquística de la mama, así como los fibroadenomas ocurren en $\frac{3}{4}$ de las mujeres, los papilomas intraductales son menos frecuentes.⁷

El cáncer de mama, que afecta 25-50% de las mujeres (un riesgo significativamente mayor que el 12% de la población general), es la complicación más seria del SC, y también ha sido reportado en hombres con la enfermedad. Como en la mayoría de los cánceres hereditarios, la aparición de cáncer de mama es a edades más tempranas que el esporádico, con un promedio de diagnóstico entre los 38-46 años.^{8,9}

El riesgo aumentado de un segundo tumor primario, y la enorme frecuencia de lesiones hamartomatosas benignas de la mama, hacen del screening del cáncer de mama una tarea compleja. Debido a estas dificultades, la mastectomía terapéutica es la opción preferida en algunas pacientes con cáncer de mama incipiente, así como la mastectomía contra lateral o bilateral profiláctica (Cuadro 2).

Según la opinión de los expertos, el cáncer de tiroides debe ser manejado con tiroidectomía total por el alto riesgo de neoplasias recurrentes, lo mismo se recomienda para pacientes con lesiones benignas como adenomas, debido al riesgo de desarrollar neoplasias, y a la dificultad en diferenciar entre ambas.¹

El compromiso del sistema nervioso central también es frecuente. El comienzo en la edad adulta de la entidad llamada Lhermitte- Duclos (LDD) es patognomónico del síndrome, y se caracteriza por una alteración no maligna, aunque potencialmente mortal, con agrandamiento del cerebelo a expensas de células ganglionares.

Se manifiesta con ataxia, y signos de aumento de la presión intracraneana.

Ante la sospecha clínica de este cuadro es recomendable realizar un análisis para detectar la mutación genética del PTEN. El consejo genético está indicado ya que las probabilidades de que un hijo de un paciente con SC tenga la enfermedad son del 50% (como en todas las entidades autonómicas dominantes).

CONCLUSIÓN

Así como en muchos otros síndromes de cáncer familiar, los pacientes con Síndrome de Cowden pueden ser reconocidos por manifestaciones tales como familiares con los mismos o similares cánceres, desarrollo de cáncer a edad temprana o presentación de más de un tumor sincrónico o meta crónico.

Sin embargo, muchos de estos síndromes, como el que se presenta, tienen manifestaciones muco cutáneas benignas, que constituyen datos claves fundamentales para el diagnóstico. Médicos y odontólogos, deben sospecharlo ante la presencia de múltiples pápulas bucales en empedrado, pólipos fibroepiteliales, pápulas faciales o triquilemomas, debiendo interrogar al paciente acerca de la presencia de alguna otra manifestación clínica ya descrita en la presente revisión. La intervención diagnóstica apropiada y el tratamiento precoz disminuyen la morbi-mortalidad asociada a las neoplasias existentes en el síndrome.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gustafson S, Zbuk K, Scacheri Ch, and Eng Ch. Cowden Syndrome. *Semin Oncol*. 2007;34:428-434.
2. DiCristofano A, Pesce B, Cordon-Cardo C, Pandolfi PP. Pten is essential for embryonic development and tumor suppression. *Nat Genet*. 1998;19:348-355.
3. Eng C. PTEN: one gene, many syndromes. *Hum Mutat*. 2003;22:183-198.
4. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria? *J Med Genet*. 2000;37:828-830.
5. Salem OS, Steck WD. Cowden's disease. *J Am Acad Dermatol*. 1983;8:686-696.
6. Requena L, Gutierrez J, Yus ES. Multiple sclerotic fibromas of the skin, a cutaneous marker of Cowden's disease. *J Cutan Pathol*. 1992;19:346-351.
7. Bayliss S, Drogamaci A. Other genodermatosis. In: *Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. Dermatology. Elsevier limited*, 2008; p 857-861.
8. Longy M, Lacombe D. Cowden disease. Report of a family and review. *Ann Genet* 1996;39:35-42.
9. Braud AC, Rocquancourt A, Marty M and Espie M. Cowden disease and Lhermitte Duclos disease, markers of breast carcinoma: Report of two patients. *Ann Oncol*. 1999;10(10):1241-1243.

Agradecimiento

Agradecemos a la Dra. A. Keszler, Cátedra de Patología, Facultad de Odontología, UBA, por el estudio del material histológico.

Cuadro 2: Recomendaciones de Screening y vigilancia en Síndrome de Cowden.

Mujeres
• Entrenamiento en autoexamen mamario mensual desde los 18 años. • Examen clínico semianual desde los 25 años ó 5-10 años antes que el cáncer de mama más temprano en la familia. • Mamografía y resonancia magnética nuclear anual desde los 30-35 años ó 5-10 años antes que el cáncer de mama más temprano en la familia. • Biopsias endometriales ciegas por aspiración anuales para mujeres premenopáusicas desde los 35-40 años ó 5 años antes que el cáncer de endometrio en la familia, ecografía endometrial anual en pos-menopáusicas. • Discutir opciones de mastectomía profiláctica en cada caso individual.
Mujeres y hombres
• Examen físico exhaustivo anual desde los 18 años, ó 5 años antes que el cáncer más temprano en la familia, o que ocurra antes, con particular atención a la mama y tiroides. • Análisis orina anual, más citología y ecografía si hay cáncer renal en la familia. • Ecografía tiroidea anual desde los 18 años. • Educación concerniente a los signos- síntomas del cáncer. • Examen dermatológico anual. • Advertir del riesgo a familiares, ofrecer consejo genético.