

G E N É T I C A

SÍNDROME DE COWDEN

Gustavo Adolfo Vega Ulate*

SUMMARY

Cowden's Syndrome is a disease caused by mutation in the PTEN gene, with formation of hamartomas at the level of skin, thyroid, breast, gastrointestinal tract, and even lung. Have a predisposition to malignancies such as thyroid and breast cancer, mainly. It Occurs at any age, with an average age of 39 years at the time of diagnosis, with a slight predominance in women. Due his symptomatic diversity, the Internation Cowden Consortium proposed several clinica criteria for diagnosis. The mucocutaneous lesions are the patognomonic feature. Due its potential malignancy, has a poor prognosis, being the

management interdisciplinary.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Cowden es una enfermedad autosómica dominante con variable penetrancia y una expresividad incompleta (6) caracterizada por el desarrollo de múltiples hamartomas (department of dermatology and cutaneous biology research) desarrollándose en piel, glándula tiroides, mama, tracto gastrointestinal y cerebro (12), con predisposición a varias malignidades. (5) El locus del gen del Síndrome de Cowden ha sido

mapeado cromosómicamente, estando en el cromosoma 10q22-23 donde se encuentra el gen PTEN (Phosphatase and tensin Homologue) (11). PTEN codifica dualmente una proteína y una fosfatasa lipídica que regula la vía de señalización fosfoinositol-3-kinasa/akt la cual pueda dar como resultado en un arresto del ciclo celular en la fase G1 y apoptosis. PTEN puede desfosforilar o fosforilar directa o indirectamente la kinasa de adhesión focal (Focal adhesion kinase FAK) (12), PTEN, es un supresor de la vía fosfatidilinositol

** Médico General, Código 10762.

Para correspondencia: Dr. Gustavo Adolfo Vega Ulate, correo electrónico: n1ptavo@hotmail.com
Celular: 8817-3139

Descriptores: Síndrome de Cowden, Hamartomas, gen PTEN, Pólipos, Lesiones tiroideas.
Key words: Cowden's Syndrome, Hamartomas, PTEN gene, Polyps, thyroid lesions.

3 kinasa (PI3K) convirtiendo fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3) en fosfatidilinositol 4,5-bifosfato(PIP2) (11), resultando en una inhibición de la migración celular o en una expansión de la misma.(12) Dada la importancia del PTEN como gen supresor tumoral, mutaciones en las líneas germinales de PTEN han estado vinculados con varios Síndromes autosómicos dominantes productores de hamartomas incluyendo la Enfermedad de Cowden, Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, y el Síndrome de Lhermitte-Duclos .(11) En el caso de la Enfermedad de Cowden, en el 80% de los pacientes se han encontrado mutaciones en la línea germinal de PTEN, ya sea en la secuencia de códigos de PTEN, en el promotor PTEN, o en el extremo no traducido 5' y 3', resultando en inhibición de la translocación o una inactividad catalítica, inmadura o inestable de la proteína PTEN, la cual va hacia una rápida degradación.(11) Se ha observado que la heterocigosidad de PTEN y la delección en ratones permite cambios hiperplásicos y displásicos en próstata, colon, piel, y el desarrollo de tumores espontáneos.(11) Se ha asociado el Síndrome de Cowden con riesgo de desarrollar cáncer de mama durante la vida en un 25-50%, 3 a 10% de riesgo de cáncer de tiroides, siendo el folicular el

mas comúnmente encontrado en los pacientes (10), y 5-10% de riesgo con cáncer endometrial.(10) El diagnóstico del Síndrome de Cowden parece ser un reto debido a su variable presentación clínica. Se estima que la incidencia del Síndrome Cowden era de 1/200 000, sin embargo en la actualidad es mas alta. (7) Es una enfermedad que va desde los 4 años de edad hasta los 75 años de edad con un promedio de 39 años. Involucra ambos sexos con una pequeña predominancia en mujeres de 0.6.(6) La característica patognomónica del Síndrome de Cowden incluye verrugas mucocutáneas, que se presentan en 99% de los individuos afectados antes de los 30 años de edad. (2) Otras manifestaciones comunes son carcinomas mamarios, anomalías tiroideas, macrocefalia, pólipos hamartomatosos generalmente a nivel gastrointestinal, y retardo mental. (8) Los pólipos hamartomatosos en el tracto Gastrointestinal se estima que ocurren en un 60% de los individuos afectados. Los sitios mas comunes de los pólipos en el tracto gastrointestinal, incluye el estomago en 75%, colon en 66%, esófago en 66% y duodeno en 37%. (3)

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El Síndrome de Cowden tiene

varias presentaciones clínicas, manifestándose principalmente con lesiones a nivel cutáneo y a nivel de tiroides

Caso1

Se han reportado casos de hemangiomas a nivel pulmonar, presentándose en una paciente de 18 años de edad en el cual se encontró un nódulo pulmonar solitario en una radiografía de rutina. La historia medica de la paciente incluye hiperplasia nodular de la tiroides, un aumento del flujo venoso en el tercio distal del muslo con malformaciones vasculares, el cual ya había sido removido quirúrgicamente; también presentaba lipomas a nivel perirenal, retroauricular y supraclavicular los cuales fueron tratados quirúrgicamente. La paciente con antecedente personal patológico de Síndrome de ovario poliúístico y fibroadenomas en mamas. Como examen de rutina de control se había enviado una radiografía de tórax, donde se evidencio un nódulo de 2 cm de diámetro en el lóbulo superior derecho. Paciente sin historia de abuso de sustancias no alergia a medicamentos, no tenía fiebre, no tos, no expectoración, no astenia, no anorexia o pérdida de peso, no alteraciones a nivel de glándulas adrenales. Auscultación cardiopulmonar normal y exámenes de laboratorio normal, excepto por signos de anemia.

Los marcadores tumorales e inmunológicos normales. Broncoscopia negativo para células tumorales e inflamatorias. Tomografía Computarizada (TC) revelo un nódulo de 2 cm con bordes lobulados, con cavitación alrededor del borde, no nódulos linfáticos afectados. Se realizo control en 3 meses sin cambios. Se realizo aspiración con aguja fina monitorizada con TC en el nódulo, con resultado de proliferación epitelial con formación papilar y atipia aislada sin signos de malignidad. Con estos datos tan inconclusos se realizo toracotomía para biopsia el nódulo, con diagnostico de hemangioma esclerosante. (4)

Caso 2

Paciente femenina de 46 años con pápulas en la mucosa bucal y lesiones verrugosas en las extremidades con una evolución de 3 años (6), con antecedente de esterilidad primara e irregularidades de sus ciclos menstruales. Su cabeza era dismórfica con macrocefalia. En el examen físico se encontró pápulas eritematosas de 0.5 a 2mm, localizadas en la cara y manos, con queratosis acral de 2 a 3mm semejantes a verrugas, a nivel espalda y en los pies. Estas lesiones se convirtieron confluentes en zonas de 1 a 2 cm de diámetro, localizadas en la parte posterior del primer dedo izquierdo del pie

y segundo dedo derecho del pie. Verrugas papulosas, situadas en la pierna derecha y en el antebrazo izquierdo, también se encontró pápulas queratósicas en las palmas de las manos, angiomas de 1 a 3mm de diámetro a nivel pectoral, en la espalda, pequeños nevus a nivel dorsal y algunas pápulas de 1 a 4mm de diámetro, agrupados en algún lado de los labios con aspecto papulomatosos. Además tenía queilitis en el labio inferior, con lengua escrotal y una hipertrofia gingival con pápulas y papilomas. A nivel externo de los genitales, las uñas y el pelo sin alteraciones. La examinación cavum con luz demostró una pápula en la cara lateral del cavum y otro a nivel de hipofaringe. La examinación albdominopélvica, mostró dolor pélvico, encontrándose una masa de 17x10cm de tamaño. El examen uro-genital demostró un fibroma uterino en la palpación vaginal. Se realizó ultrasonido de mama y tiroides, los cuales eran normales. El ultrasonido abdominal demostró un cálculo en vejiga y un fibroma uterino de 16x10cm de tamaño. Gastroscofia demostró múltiples pólipos y una ulceración gástrica. El enema con doble medio de contraste con bario demostró varios pólipos en sigmoides y en el colon descendiente. El transito eso-gastro-duodenal con varias imagines irregulares e incompletas en la región antral evocado a formaciones polipoideas.

Las biopsias realizadas del labio inferior y de las lesiones en la lengua concluyeron en papilomas. Las biopsias de los pólipos gástricos concluyeron en poliadenoma. (6)

Caso 3

Una paciente de 21 años de edad, la cual se quejaba de pápulas en las manos y en labios, con hipertrofia gingival. Presentaba mastodinia con ciclos menstruales irregulares. Su hijo menor presentaba hipertrofia gingival, su abuela materna tenia pápulas en los labios e hipertrofia gingival. Al examen físico, se encontró papilas planas en la frente y en la nariz de 2 a 3mm de diámetro, con micropápulas en las palmas de las manos y dos nevus en el cuello. Se mostró queilitis con múltiples pápulas y verrugas en la mucosa y en la zona vermelión del labio inferior e hipertrofia gingival con pápulas que miden 2mm de diámetro. La examinación externa de los genitales, el pelo las uñas eran normales. En región abdominal con moderada hepatomegalia. Exámenes de laboratorio con FT4 era menor del rango a 0.5pmol/L y TSH 17.5 μ UI/ml. La cintigrafía de tiroides mostró un único nódulo frío en lóbulo derecho. Audiometría con hipoacusia de -20dB en oído izquierdo. El ultrasonido de mamas demostró características de enfermedad fibroquística. El

ultrasonido abdominopélvico revelo una masa liquida voluminosa con liquido peritoneal evocando primariamente un quiste hidatídico estadio III. ELISA demostró hidatidosis 1/2560. Endoscopia mostro pápulas en la parte superior de esófago. Sin embargo la pápula revelo una esofagitis crónica debido a acantosis glucogénica. (6)

Caso 4

Paciente femenina de 47 años caucásica ya diagnosticada con Síndrome de Cowden, se presenta deambulando coja a nivel derecho y con dolor en muslo derecho. Su primer diagnóstico fue carcinoma folicular de tiroides, el mismo fue tratado con tiroidectomía. La paciente dos años después desarrollo cáncer de mama, realizándose lumpectomía con radio-quimioterapia. En el mismo año el cáncer recurrió localmente, tratándose con mastectomía izquierda. Ella fue diagnosticada con metástasis a nivel renal izquierdo, y durante el mismo año desarrollo metástasis a nivel cerebral en el lóbulo frontal derecho, realizándose lobectomía seguida de radioterapia. En el momento de su presentación la paciente, la paciente ya presentaba metástasis a nivel pulmonar y a nivel óseo. Se dio radioterapia, e interfección como terapia paliativa con bifosfonatos. Al examen físico presentaba fuerte dolor en

cadera derecha con limitación para movilización, e incapaz para sostener su propio peso. Se palpaba una masa pulsátil en la parte distal del fémur, con rodilla teniendo una función normal. No se detecto ningún déficit vascular. Las radiografía de la pelvis y de todo el fémur derecho mostraban una destructiva lesión osteolítica en la cabeza y el cuello del fémur que ocupaba mas del 50% del grosor de la masa ósea de la parte media de la corteza del cuello, y una extensa lesión osteolítica en la región supracondiliar ipsilateral. La Resonancia Magnética del fémur derecho revelo una metástasis de 5.3cm a nivel distal, la misma se ramifico a la corteza posterior invadiendo los vasos poplíteos. Una metástasis extruida a nivel suprapatellar también fue detectada. También se encontraron lesiones similares en el trocánter menor con un componente intramedular y una reacción cortical marcada. En la cabeza femoral derecha una masa de 2.4cm extendida a nivel subcondral y una segunda en el cuello femoral con menos intensidad. La Resonancia Magnética de la pelvis revelo una metástasis vascular adyacente en la región superior del acetábulo y en su pared posterolateral. El resto del ilion y del isquion se mantenían intactas. Los exámenes de laboratorio incluidos recuento de glóbulos rojos, las pruebas renales, del hígado, tiroides,

paratiroides se encontraba dentro de los límites normales. (1)

Caso 5

Paciente masculino de 7 años de edad con nódulo a nivel de lóbulo izquierdo de la tiroides descubierto durante una evaluación preoperatoria para una tonsilectomía. La lobulectomía izquierdo revelo un cáncer folicular tiroideo de 2.8cm con invasión vascular. Al examen físico se documento normal posterior a la intervención quirúrgica. 20 años después, durante un examen control se revelo con una sonografía múltiples nódulos en el lóbulo derecho. La tiroidectomía total revelo un carcinoma papilar multifocal. Recibió 60mCi I-131 y una medida no estimada de la tiroglobulina 1 año después la cual se encontraba indetectable. Paciente tenia una historia pediátrica de carcinoma renal, también desarrollo lesiones palmares y lipoma en la adultez. (10)

DISCUSIÓN

El síndrome de Cowden con su variable penetrancia e incompleta expresividad, es una enfermedad del adulto joven, pero se puede observar desde los 4 hasta los 75 años de edad con un promedio de 39 años al momento del diagnóstico. Involucra ambos sexos con una leve predominancia

en las mujeres. Es caracterizado esencialmente por sus signos patognomónicos mucocutáneos que en ocasiones se encuentran aisladas o acompañadas de manifestaciones viscerales. Los signos cutáneos se encuentran en un 99% de los pacientes, el cual puede ser la primera lesión del síndrome. Las típicas lesiones cutáneas consisten en pápulas faciales de 1 a 4mm de diámetro, encontradas comúnmente a nivel frontal, nariz, alrededor de la boca, en ocasiones en los pabellones auriculares, mucosa nasal, mucosa rectal, mucosa oral. Las segundas lesiones más comunes son los papilomas, las cuales tienen la misma topografía pero con un tamaño mas grande. La queratosis acral también es característica y consiste en pápulas queratósicas con una superficie áspera de 1 a 4 mm, existiendo en las partes posterior de antebrazo, manos y pies. También pueden aparecer lesiones cutáneas no típicas como tumores benignos: angiomas, fibromas dérmicos, lipomas, neurinomas, neurofibromas, xantomas, xantelasmas o tumores malignos: melanomas, carcinoma basal celular, carcinoma de células escamosas y carcinomas de Merkel. Las características histológicas de las lesiones cutáneas muestran múltiples triquilemomas, asociados con hiperplasia epitelial, papilomatosis, paraqueratosis y acantosis. La mayoría de los

triquilemomas contienen ADN HPV. La hipertrofia gingival, la lengua escrotal, son lesiones frecuentes. Otras lesiones pueden observarse como macroqueilitis, pólipos de la hipofaringe, laringe, cuerdas vocales, hipoplasia de la úvula, caries dentales, periodontitis, gingivitis y carcinomas de células escamosas en la lengua y labios. El Síndrome de Cowden también presenta manifestaciones viscerales, como lesiones a nivel de tiroides, mama, gastrointestinal, pulmón, genitourinario, y anomalías esqueléticas son las mas frecuentes. Las lesiones benignas de mama (enfermedad fibroquística, fibroadenomas) y los adenocarcinomas mamarios se desarrollan en un 76% y un 25-50% de las mujeres afectadas con el Síndrome de Cowden, respectivamente (12), las lesiones tiroideas en ocurren en al menos un 60% y el cáncer de tiroides se presenta en mas del 10% de los pacientes. Las anomalías ginecológicas se han reportado en un 44 % en mujeres con Síndrome de Cowden. El cáncer endometrial es el diagnóstico principal, con una frecuencia estimada de 5-10% de los pacientes (12). A nivel cerebral se puede desarrollar macrocefalia, la Enfermedad de Lhermitte-Duclos con predisposición a la formación de gliocitomas cerebrales displásicos, Meningiomas. A nivel intestinal con la formación de pólipos (generalmente clasificados

como hamartomas, hiperplásicos, inflamatorios, juvenil, linfomatoso y adenomatoso) con comúnmente reportado en los pacientes con una frecuencia promedio de 35-85% y mas de 90% en el Oeste y en los paciente Japoneses (12), esto se ve reflejado por que la mayoría de los paciente japoneses realizan una examinación gastrointestinal mas completa. Los pólipos no adenomatosos los cuales generalmente son asintomáticos, podrían ser más comunes en los pacientes con Síndrome de Cowden. Los pólipos adenomatosos representan cerca del 25% de los pólipos y tienen mayor potencial de malignidad que los no adenomatosos. Se ha visto que el seguimiento realizado en un paciente durante 9 años que desarrollo pólipos Gastrointestinales con varias características histológicas (hiperplásico, inflamatorio, hamartomatoso y adenomatosos). Últimamente los tres pólipos progresaron a carcinomas macroscópicos, los cuales se encontraba un pólipo hiperplásico en el estómago, y pólipo adenomatoso en el recto y sigmoides. La gran variedad de la expresión del Síndrome de Cowden hace el diagnóstico difícil, el cual se basa criterios clínicos establecidos por el Consorcio Internacional de Cowden el cual propone varios criterios diagnósticos, divididos en lesiones patognomónicas

(triquilemomas, queratosis acral, pápulas papilomatosas y lesiones en mucosas), criterio mayores (carcinoma mamario, carcinoma tiroideo, macrocefalia, Enfermedad de Lhermitte-Duclos y carcinoma endometrial.) y criterios menores (otra patología de tiroides, retardo mental, pólipos intestinales hamartomatosos, enfermedad mamaria fibroquística, lipomas, fibromas, tumores urogenitales y malformaciones urogenitales. (9) El diagnóstico se realiza cuando el paciente muestra la presencia de:

1. Lesiones patognomónicas (seis o más pápulas a nivel facial, donde tres o más deben ser triquilemomas; pápulas faciales y papilomatosis en la mucosa oral y queratosis acral; seis o más lesiones queratósicas palmoplantar)
2. Presencia de dos criterios mayores uno de los cuales tiene que ser macrocefalia o la Enfermedad de Lhermitte-Duclos.
3. Presencia de un criterio mayor y 3 menores.
4. Presencia de 4 criterios menores.

No hay un tratamiento etiológico disponible con gran potencial a la malignidad visceral. Sin embargo se han usado varias terapias propuestas, con retinoides orales, principalmente acitretina a dosis de 0.75mg/kg/día, se ha propuesto para el tratamiento

de las lesiones mucocutáneas. Sin embargo los pólipos gastrointestinales no responden a la terapia con retinoides. (6) Otros tratamientos como quimioterapia con bleomicina, radioterapia con Iridio 12, cirugía y laser con CO2 para las lesiones mucosas, tretinoín para lesiones faciales y ácido salicílico para las queratosis acral se han propuesto. Para las manifestaciones endocrinológicas se requiere de controles regulares. Las lesiones mamarias requieren un autoexamen de mamas mensual, un ultrasonido anual y una mamografía con biopsias a repetición en lesiones sospechosas de malignidad, y evitar la terapia con estrógenos. (6). Se han propuesto la mastectomía bilateral por el riesgo alto de desarrollar cáncer de mama, sin embargo hay autores que no comparten esta idea. Exámenes ginecológicos tempranos y repetidos son recomendados cada año para el diagnóstico temprano de cáncer endometrial y cáncer cervical. Por el bajo potencial de malignidad de los pólipos gastrointestinales una endoscopia cada dos años, una intervención pronta es indicada en cualquier caso que se sospeche malignidad. El Síndrome de Lhermite-Duclos debe ser sospechado y una Resonancia Magnética del cerebro se indica en pacientes que desarrollan cefalea persistente. El pronóstico del Síndrome de Cowden es pobre,

debido a su riesgo de neoplasia. No existen factores predisponentes para estimar el riesgo individual. Los cánceres de tiroides y de mama son los determinantes más frecuentes de un pobre pronóstico. El diagnóstico y el manejo del Síndrome de Cowden es multidisciplinario, tiene que realizarse una examinación meticulosa seguido posiblemente de un examen genético para realizar un diagnóstico temprano y evitar consecuencias de malignidades.

RESUMEN

El Síndrome de Cowden es una enfermedad producida por mutación en el gen PTEN, con formación de hamartomas a nivel de piel, tiroides, mama, tracto gastrointestinal, y hasta en pulmón. Tiene predisposición a malignidades como cáncer de tiroides, de mama, principalmente. Se presenta a cualquier edad, teniendo una edad promedio de 39 años al momento del diagnóstico, con una pequeña predominancia en mujeres. Por su diversidad sintomática, el Consorcio Internacional de Cowden ha propuesto varios criterios clínicos para su diagnóstico. La rasgo patognomónico las lesiones mucocutáneas. Debido a su potencial de malignidad tiene un mal pronóstico, siendo su manejo interdisciplinario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Angoules A., et al. *Cases Journal* 2008, 1:265
2. Eng C: PTEN: one gene, many syndromes. *Hum Mutat* 2003, 22:183-198
3. Gammon A., et al. Hamartomatous polyposis syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 23: 219- 231, 2009
4. Guerra F., et al. *Arch Bronconeumol.* 2007;43(7):418-20
5. Gustafson S., et al. Cowden Syndrome. *Semin Oncol* 2007;34: 428-34
6. Masmoudi A., et al. *J Dermatol Case Rep* 2011 1, pp 08-13
7. Nelen MR, et al. Germline mutations in the PTEN/MMAC1 gene in patients with Cowden disease. *Hum Mol Genet* 1997, 6:1383-1387.
8. Nelen MR, et al. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nat Genet* 1996, 13:114-116
9. Oliviera M., et al. *Dermatology Online Journal* 2010, 16(1): 7
10. Smith J., et al. *J Clin Endocrinol Metab*, January 2011, 96(1):34–37
11. Squarize C., Castilho R and Gutkind S. *Cancer Research* 2008, pp 7066-7072.
12. Vasovčák P., et al. *BMC Medical Genetics* 2011, 12: 1-4.