

Síndrome de Cowden. Presentación de un caso infrecuente

Cowden syndrome. Presentation of an infrequent case

Dr. Alfredo Arredondo Bruce, Dra. Janet Huerta Ramírez, Dr. Tomás Domínguez Calderón, Dr. Jesús Pérez Zayas.

Hospital Clínico Quirúrgico Docente Amalia Simoni. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

El síndrome de Cowden es una enfermedad hereditaria, de transmisión autosómica dominante, caracterizada por la presencia de múltiples hamartomas y nódulos en piel y mucosa oral, junto con anomalías en mama, tiroides y pólipos en el tracto gastrointestinal, tendiendo a malignizarse sobre todo en mama y tiroides. El diagnóstico precoz a partir de las lesiones en piel y alteraciones digestivas pueden redirigir el estudio buscando malignidades en tiroides y en caso que sea una fémina en mama. Se presenta un caso clínico que debuta por trastornos digestivos que se interpretan como un sangramiento digestivo alto, al realizar la endoscopia se observan múltiples pólipos duodenales que junto a las alteraciones de la piel hacen el diagnóstico. La presencia de pápulas faciales cutáneas y la papilomatosis de la mucosa oral son los criterios clínicos mayores para establecer el diagnóstico del síndrome de Cowden debiendo alertar al clínico ante la posibilidad de otras lesiones neoplásicas, a veces ocultas, sobre todo en mama, tiroides y tubo digestivo con carácter maligno.

Palabras clave: Síndrome de Cowden, hamartomas múltiples, poliposis.

ABSTRACT

Cowden syndrome is an inherited disease, of dominant auto somatic transmission, characterized by the presence of multiple hamartomas and nodules in skin and oral mucosa, together with anomalies in breasts and thyroids, and polyps in the gastrointestinal tract; they tend to become malignant, above all in breast and thyroids. The precocious diagnosis after finding skin lesions and digestive

disturbances should redirect the study, looking for malignancy in thyroids and, in cases of women patients, in breast. We presented a clinical case debuting with digestive disturbances interpreted as upper digestive bleeding. During the endoscopy, several duodenal polyps were observed that together with skin disturbances led to the diagnosis. The presence of skin facial papules and the oral mucosa papillomatosis are the bigger clinical criteria to stablish the Cowden syndrome diagnosis; they should raise the clinician alert toward the possibility of other neoplastic lesions, sometimes hidden, especially in the breast, thyroids and alimentary canal, with malignant character.

Keywords: Cowden syndrome, multiple hamartomas, poliposis.

INTRODUCCIÓN

Enfermedad de Cowden, también conocida como síndrome de Cowden o síndrome del hamartoma múltiple, es un trastorno autosómico dominante con expresión inconstante que puede asociarse con una mutación en el gen PTEN en brazo 10q, como fue reportado por Pritchard et al.⁽¹⁾ Originalmente fue descrito en 1963 por Lloyd y Dennis, como enfermedad de Cowden (síndrome del hamartoma múltiple) en honor a la familia donde fue descrito por primera vez.⁽²⁾ El síndrome de PTEN (homólogo de la tensina y fosfatasa), síndrome de tumor hamartomatoso que incluye la enfermedad de Cowden (síndrome del hamartoma múltiple), síndrome de Bannayan-Riley-Ruvulcaba (BRRS), síndrome de Proteus, y síndrome similar al Proteus, todos presentan mutaciones de PTEN.^(3,4)

El caso clínico que a continuación se presenta se trata de una paciente que tenía múltiples triquemomas en la pirámide nasal, hiperqueratosis palmo plantar y manifestaciones de sangramiento digestivo alto, habiéndose diagnosticado al encontrar múltiples pólipos duodenales.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino blanco de 62 años de edad, con antecedentes de trastornos dermatológicos, y de trastornos dispépticos, que acude al servicio de urgencias por presentar hematemesis y melena, por lo cual se ingresa en el servicio de medicina, al examen físico.

Mucosas hipo coloreadas y húmedas, lesiones dermatológicas de tipo papulares sin cambios de coloración, e hiper queratosis palmo plantar. (Figura 1 y 2). Resto del examen físico normal.



Fig. 1. Tricomomas en piel.



Fig. 2. Hiperqueratosis palmar.

Se realiza endoscopia donde se detectan múltiples pólipos duodenales. (Fig. 3)



Fig. 3. Múltiples pólipos en duodeno.

Se instaura tratamiento médico y al controlarse el sangrado y normalizarse la hemoglobina se da alta y seguimiento por cirugía y gastroenterología.

DISCUSIÓN

Internacionalmente, no se han publicado más de trescientos casos, incluyendo estudios de varias generaciones de enfermos. La prevalencia de la enfermedad de Cowden se estima que sea de un caso por cada 200 000 habitantes; sin embargo, es probable una mayor incidencia, ya que muchos rasgos de la enfermedad de Cowden se pueden encontrar en la población general. Se piensa que la penetración es casi completa; en cerca del 90 % a la edad de 20 años.⁽⁵⁾

La enfermedad de Cowden (síndrome del hamartoma múltiple) es causada por una mutación en el PTEN, gen supreso del tumor (también conocido como MMAC1 o TEP1) en la banda 10q23.3. El producto de la proteína del gen es una fosfatasa que controla negativamente la vía de señalización del fosfoinosítide 3-kinasa para regular el crecimiento celular y la supervivencia por la defosforilación de la 3ª posición del fosfoinosítide.⁽⁶⁾ El PTEN es una fosfatasa lipídica que elimina los grupos de fosfato de las moléculas de señalización. Esta actividad normalmente restringe el crecimiento y la supervivencia, permitiendo la muerte de la célula normal. Cuando el PTEN se deforma, se permite proliferar ingobernablemente algunas células (como en el cáncer).⁽⁷⁾

Se han identificado otras mutaciones en los pacientes con enfermedad de Cowden. Estos fenotipos incluyen el gen PIK3CA, AKT1, BMPR1A (proteínas morfo-génicas del hueso), y KLLN.^(6,7) Los informes originales de familias estudiados en centros de terciarios de referencia han encontrado mutaciones de PTEN clínicamente en 80 % de pacientes diagnosticados con enfermedad de Cowden.⁽¹⁾ Sin embargo, recientes reportes identificaron mutaciones de PTEN en aproximadamente 25 % de los individuos estudiados.⁽³⁾ La relación entre la enfermedad de Cowden y las mutaciones de PTEN están aún bajo investigación. Las técnicas de secuenciación profunda han identificado el mosaïcismo de PTEN no descubierto por las técnicas tradicionales.⁽⁴⁾ Otro estudio descubrió las mutaciones de la línea germinal en la vía de señalización del fosfoinosítide 3 de la kinasa.⁽⁸⁾

Se cree que la proteína del PTEN promueve la muerte celular. Una mutación que cause la pérdida de su función puede producir sobre proliferación celular, lo que produce crecimiento hamartomatoso. Esto en parte es debido a interacción entre el PTEN y el de supresión tumoral TP53. Las mutaciones del PTEN ocurren con mayor frecuencia asociado al cáncer endometrial, glioblastomas, y cáncer de próstata.^(8,9)

Se han descrito mutaciones idénticas del PTEN en el síndrome de Bannayan-Ruvulcaba-Riley (BRRS), también conocido como síndrome de Bannayan-Zonana, síndrome de Riley-Smith, y el síndrome de Ruvulcaba-Myhre-Smith.⁽⁹⁾ Los pacientes con BRRS tienen una menor predisposición al cáncer lo que sugiere que una mutación en el gen de PTEN no es el único factor responsable para los rasgos clínicos de la enfermedad. Un porcentaje de pacientes con los síndromes similar al Proteus, enfermedad de Lhermitte-Duclos del adulto, y trastornos similares al autismo se asociaron con macrocefalia donde también se ha demostrado mutaciones de PTEN.⁽¹⁰⁾

La herencia autosómico dominante es igual en varones y hembras. Las manifestaciones cutáneas de enfermedad de Cowden son similares en ambos sexos. Sin embargo, la incidencia de malignidades varía, dependiendo del sexo. Por ejemplo, los varones son propensos a desarrollar el cáncer tiroideo, mientras las hembras están en mayor riesgo de cáncer de mama. El por ciento de casos que son el resultado de nuevas mutaciones es desconocido.⁽⁵⁾ Aunque el gen mutante se hereda, el comienzo de las manifestaciones clínicas varía con la edad, desde el nacimiento hasta los 46 años.

En 90-100 % de pacientes, aparecen lesiones muco-cutáneas como son: pápulas faciales y cutáneas de tipo liquenoideo verrucosa. Las lesiones pueden tener un centro de queratina y un diámetro de 1-5 mm; la mayoría de estas lesiones es los tricomas. Las pápulas son 1-3 mm con una superficie lisa y una apariencia blanquecina y están presentes en la superficie gingival, superficies labiales, y palatales de la boca en más de 80 % de pacientes.⁽¹¹⁾

La queratosis palmo-plantar aparecen en el 40 % de los pacientes, con punteado translúcido en las palmas o plantas del pie. Otras lesiones cutáneas pueden incluir lipomas, neuromas, hemangiomas y fibromas de la esclerótica. Los fibromas múltiples de las escleróticas son un marcador cutáneo de la enfermedad de Cowden.^(2,11)

Otras malformaciones pueden incluir macrocefalia (80 %), la facies adenoidea, anomalías de los ojos en un 13 % de pacientes, incluyendo angiodes rayados y miopía), la mandíbula pequeña, y un paladar ojival. Las anomalías de la tiroides incluyen bocio, adenomas benignos, quistes de conducto tiro gloso y adenocarcinoma folicular.⁽¹²⁾

El carcinoma de mama ocurre en 20-36 % de pacientes féminas, además de la enfermedad fibroquística y los fibroadenomas que están presentes en aproximadamente 75 % de pacientes.⁽¹¹⁾

Los pólipos pueden ocurrir en todo el tubo digestivo, aunque se han informado unos casos de adenocarcinoma del colon, el potencial maligno de pólipos es bajo. Las manifestaciones de tracto de genitourinario más comunes son los quistes ováricos y leiomiomas. El sistema óseo puede presentar quistes óseos, cifosis, y cifoescoliosis. Holt et al⁽¹³⁾ informó también un caso concomitante con osteosarcoma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Pritchard CC, Smith C, Marushchak T, et al. A mosaic PTEN mutation causing Cowden syndrome identified by deep sequencing. *Genet Med*. 2013 Dec; 15(12): 1004-7. Citado en PubMed; PMID: 23619277.
- 2- Lloyd KM, Dennis M. Cowden's disease. A possible new symptoms complex with multiple system involvement. *Ann InternMed* [Internet]. 1963 [citado 14 Mayo de 2015]; 58: 136-142. Disponible en: <http://annals.org/article.aspx?articleid=678488>
- 3- Yates LR, Campbell PJ. Evolution of the cancer genome. *Nat Rev Genet*. 2012 Nov; 13(11): 795-806. Citado en PubMed; PMID: 23044827.
- 4- Tan MH, Mester J, Peterson C, et al. A clinical scoring system for selection of patients for PTEN mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. *Am J Hum Genet*. 2011; 88(1): 42-56. Citado en PubMed; PMID: 21194675.
- 5- Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst*. Nov 6. 2013; 105(21): 1607-16. Citado en PubMed; PMID: 24136893.

- 6- Orloff MS, He X, Peterson C, Chen F, et al. Germline PIK3CA and AKT1 mutations in Cowden and Cowden-like syndromes. *Am J Hum Genet.* 2013;92(1):76-80. Citado en PubMed; PMID: 23246288.
- 7- Bennett KL, Mester J, Eng C. Germline epigenetic regulation of KILLIN in Cowden and Cowden-like syndrome. *JAMA.* 2010;304(24):2724-31. Citado en PubMed; PMID: 21177507.
- 8- Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res.* 2012;18(2):400. Citado en PubMed; PMID: 22252256.
- 9- Briercheck EL, Trotta R, Chen L, et al. PTEN Is a Negative Regulator of NK Cell Cytolytic Function. *The J Immunol.* 2015;140:1224. Citado en PubMed; PMID: 25595786.
- 10- Ali S, Doley S, Athar M, et al. A Case of Lhermitte Duclos Disease with Difficult Airway for Vp Shunting Under General Anaesthesia. *J AnesthClin Res [Internet].* 2015 [citado 14 Mayo 2015];6(499). Disponible en: <http://www.omicsonline.org/open-access/a-case-of-lhermitte-duclos-disease-with-difficult-airway-for-vp-shunting-under-general-anaesthesia-2155-6148.1000499.php?aid=37257>
- 11- Mester J, Eng C. Cowden syndrome: recognizing and managing a not-so-rare hereditary cancer syndrome. *J Surg Oncol.* 2015 Jan;111(1):125-30. Citado en PubMed; PMID: 25132236.
- 12- Loffeld A, McLellan NJ, Cole T, et al. Epidermal naevus in Proteus syndrome showing loss of heterozygosity for an inherited PTEN mutation. *Br J Dermatol.* Jun 2006;154(6):1194-8. Citado en PubMed; PMID: 16704655.
- 13- Holt AE, Ferguson BL, Gibson TM, et al. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: A Case Report. *Clinical Advances in Periodontics [Internet].* 2015 [citado 14 Mayo 2015];6(1):21-26. Disponible en: <http://www.joponline.org/doi/abs/10.1902/cap.2015.140095>

Recibido: 31 de julio de 2015.

Aceptado: 2 de noviembre de 2015.

Alfredo Arredondo Bruce. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Amalia Simoni. Ave. Finlay km 3½. Camagüey, Cuba. Correo electrónico: alfredoab@finlay.cmw.sld.cu

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Arredondo Bruce A, Huerta Ramírez J, Domínguez Calderón T, Pérez Zayas J. Síndrome de Cowden. Presentación de un caso infrecuente. Rev Méd Electrón [Internet]. 2016 Mar-Abr [citado: fecha de acceso]; 38(3). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/1570/3037>