



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



COMUNICACIÓN CLÍNICA

Síndrome de Cowden. Importancia del diagnóstico precoz

Cowden's syndrome. Importance of early diagnosis

A. Vílchez-Rabelo*, J. Jorge-Cerrudo, J. Villar-Del-Moral, N. Muñoz-Pérez, J.I. Arcelus-Martínez y J.A. Ferrón-Orihuela

Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

Recibido el 27 de octubre de 2012; aceptado el 15 de diciembre de 2012

Disponible en Internet el 6 de abril de 2013

Introducción

El síndrome de Cowden (SC) es una rara entidad caracterizada por la aparición de hamartomas en diferentes localizaciones y un mayor riesgo de desarrollar cáncer en múltiples órganos, como mama, tiroides y endometrio¹. Describimos 2 pacientes, hermanas, con SC que presentaron afectación multiorgánica. Su peculiaridad estriba en que los resultados del estudio genético realizado a la primera enferma permitieron un diagnóstico precoz y la toma de decisiones clínicas en la segunda (mastectomía profiláctica). Discutimos las posibilidades preventivas, diagnósticas y terapéuticas de este proceso (tabla 1).

Pacientes

Caso 1

Mujer de 49 años con antecedentes de hipertensión arterial, pólipos hamartomatosos endometriales, y alteraciones dermatológicas filiadas como papilomas labiales, así como melanosis y tricoleomomas en localización axilar bilateral.

A los 40 años se le detectó un nódulo mamario izquierdo, con citología compatible con carcinoma ductal. Fue extirpado mediante tumorectomía, y la biopsia informó como carcinoma ductal infiltrante pT2pN1. Recibió quimioterapia adyuvante. Tres años después fue intervenida por bocio multinodular con compresión de estructuras cervicales, realizándosele una tiroidectomía total. El estudio histopatológico descartó la presencia de tumor maligno o hamartoma a nivel tiroideo. A los 45 años, tras un diagnóstico de neoplasia renal, fue sometida a nefrectomía radical, detectándose en el estudio de la pieza quirúrgica un carcinoma renal de células claras pT2Nx. A los 48 años se detectó una recidiva local del cáncer de mama tratado previamente y un nuevo tumor primario en la mama contralateral. La recidiva se trató mediante mastectomía radical modificada derecha, y el tumor primario *de novo* mediante mastectomía simple asociada a linfadenectomía axilar, por afectación de ganglio centinela. El segundo tumor primario fue catalogado como cáncer ductal infiltrante, estableciéndose el estadio en ambos casos como pT4pN1, con afectación de piel y más de 5 ganglios linfáticos en cada axila. Se instauró quimioterapia y radioterapia.

Una tomografía por emisión de positrones asociada a tomografía computarizada (PET-TC) realizada durante el seguimiento, detectó lesiones hipermetabólicas en la pared torácica izquierda, mediastino, pulmón derecho, cadenas ganglionares ilíacas, retrocraurales, y en curvatura mayor gástrica, sugestivas de malignidad. Se practicó una

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: andrea_vr25@hotmail.com
(A. Vílchez-Rabelo).

Tabla 1 Criterios diagnósticos de síndrome de Cowden

Criterios mayores	Criterios menores
<i>Cáncer de mama</i>	<i>Lesiones tiroideas benignas</i>
<i>Lesiones mucocutáneas</i>	<i>Retraso mental</i>
Tricolemoma (biopsia)	<i>Trastornos relacionados con el autismo</i>
Queratosis palmoplantar	<i>Hamartoma</i>
Papulomatosis mucosa oral	<i>oganglioneuroma GI único</i>
Papulomatosis facial	<i>Enfermedad fibroquística mamaria</i>
Pigmentación macular en mucosa de glánde	<i>Lipomas</i>
Macrocefalia	<i>Fibromas</i>
Enfermedad de Lhermitte-Duclos del adulto	<i>Cáncer renal</i>
Cáncer de endometrio	<i>Fibromas uterinos</i>
Cáncer diferenciado de tiroides	
Hamartomas o ganglioneuromas GI múltiples	

Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. NCCN Guidelines™, version 1.2011

GI: gastrointestinal.

Se establece el diagnóstico de síndrome de Cowden si se cumple alguno de los siguientes criterios:

- 1) Lesiones mucocutáneas patognomónicas; solo si hay:
 - Seis o más pápulas faciales, de las cuales 3 o más deben ser tricolemomas.
 - Papulomatosis facial y papulomatosis de mucosa oral.
 - Papulomatosis de la mucosa oral y queratosis acrales.
 - Seis o más queratosis palmoplantares.

- 2) Dos o más criterios mayores, pero uno debe ser macrocefalia o enfermedad de Lhermitte-Duclos del adulto.

- 3) Uno de los criterios mayores y 3 menores.

- 4) Cuatro criterios menores.

En una familia en la que una persona cumple con los criterios diagnósticos para el síndrome de Cowden, otros familiares se consideran que tienen un diagnóstico de Cowden si cumplen alguno de los siguientes:

- 1) Una lesión mucocutánea patognomónica.
- 2) Cualquier criterio mayor con o sin criterios menores.
- 3) Dos criterios menores.

endoscopia digestiva alta, hallándose una lesión ulcerada de 3 cm en cuerpo gástrico cuya biopsia fue compatible con adenocarcinoma. La biopsia pleural fue informada como metástasis de tumor de origen mamario. Actualmente se encuentra en tratamiento paliativo.

En el estudio genético de la paciente se demostró la mutación en el gen PTEN, en el exón 1 (mutación c1093insGGAT). El estudio genético realizado a 2 hermanas, una hija, 2 sobrinas y su progenitora, también intervenida por cáncer de mama, identificó la misma mutación.

Caso 2

Mujer de 45 años, hermana del caso anterior, con antecedentes de hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina.

Durante un estudio motivado por cefaleas fue diagnosticada, mediante TC y resonancia magnética, de lesión hamartomatosa en lóbulo frontal derecho y angiomas venosos no complicados en hemisferio derecho. Posteriormente se le realizó una ooforectomía por teratoma maduro de ovario. Hace 5 años se diagnosticó de carcinoma ductal infiltrante de mama derecha, que fue tratado mediante tumorectomía con linfadenectomía axilar asociada y posterior quimioterapia. Dados sus antecedentes familiares y tras recibir los resultados del estudio genético, compatibles con SC, se le propuso evitar por completo el riesgo de desarrollo ulterior de cáncer mamario mediante una mastectomía bilateral profiláctica, que fue realizada tras su consentimiento. Durante el seguimiento posterior, se le han extirpado dos pólipos colónicos hamartomatosos. Ante el desarrollo de nódulos tiroideos bilaterales con crecimiento progresivo en el control ecográfico fue sometida a tiroidectomía total hace 2 años, apreciándose una hiperplasia adenomatosa multinodular en el estudio histopatológico.

Actualmente la paciente se encuentra en seguimiento clínico sin recidiva tumoral ni evidencias de otras neoplasias primarias, hecho que subraya la importancia del diagnóstico precoz.

Discusión

El SC fue descrito en 1963 por Lloyd y Dennis² como una enfermedad autosómica dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable, debida a mutaciones en el gen PTEN (cromosoma 10q22-23), supresor de la vía de las proteínquinas Akt/PKB³, detectables en el 80% de los casos⁴. La prevalencia es de 1/200.000 habitantes⁵, aunque podría ser superior a esta cifra⁶.

Las lesiones más frecuentemente descritas en el SC, que estaban presentes en las enfermas referidas, son las mucocutáneas, mamarias, tiroideas, genitales, renales y gastrointestinales. En más del 90% de casos⁵ las primeras manifestaciones son mucocutáneas (tricolemomas, papulomatosis, manchas café con leche, hemangiomas y vitiligo), lo que tiene relevancia para un diagnóstico precoz⁵. La incidencia de melanoma es superior a la de la población general⁷.

El cáncer asociado con mayor frecuencia al SC es el mamario (riesgo del 85%⁷), siendo bilateral en el 33% de los casos. La mitad de las enfermas tienen lesiones benignas mamarias. La mastectomía profiláctica bilateral se considera en casos de alto riesgo⁸. La paciente del caso 1 presentó una recidiva y un tumor primario contralateral en el seguimiento. El diagnóstico tardío condicionó su evolución, pero permitió sospechar este mismo proceso en su hermana y realizar la mastectomía profiláctica. El segundo cáncer en frecuencia (35%) es el tiroideo⁷, predominando la afección nodular benigna (75% de casos)¹. Las lesiones genitales benignas, presentes en las 2 enfermas y el cáncer de endometrio (28%)⁷ son también parte del SC. Una de las enfermas tuvo un cáncer renal de células claras, asociación descrita por Tan et al.⁷.

El 70-85% de los pacientes tienen lesiones gastrointestinales, sobre todo pólipos hamartomatosos colónicos (35-85%), como la enferma referida del caso 2. También está aumentado el riesgo de cáncer colorrectal

(13%)^{7,9}. El adenocarcinoma gástrico, infrecuente en otras series, se diagnosticó en la primera enferma. Entre las lesiones encefálicas se encuentran los hamartomas y angiomatosis cerebrales, detectados en la segunda paciente, así como meningiomas, *Pseudotumor cerebri*, malformaciones arteriovenosas, neuromas o mioblastomas. La enfermedad de Lhermitte-Duclos del adulto es patognomónica del SC⁶.

Ante la sospecha clínica, se deben realizar estudios genéticos para demostrar la mutación en el paciente y sus familiares de hasta tercer grado. El objetivo principal del diagnóstico precoz es la prevención del cáncer de mama. En la segunda enferma descrita, la prevención secundaria mediante mastectomía bilateral evitó nuevos tumores mamarios. Las 2 pacientes descritas, parecidas clínicamente a otros casos publicados¹⁰, tienen un valor traslacional añadido por el impacto clínico del estudio genético en el segundo caso.

Conclusiones

El SC es una entidad familiar poco frecuente, derivada de mutaciones en el gen PTEN. Se caracteriza por la presencia de lesiones benignas hamartomatosas y neoplasias malignas, sobre todo cutáneas, mamarias, tiroideas, genitourinarias y gastrointestinales.

El objetivo principal del tratamiento de estos pacientes debe ser la prevención del cáncer de mama, siendo la mastectomía profiláctica una opción en las mujeres de alto riesgo. No se recomienda, sin embargo, cirugía preventiva tiroidea, uterina o gastrointestinal. El SC es una entidad que debería reconocerse en los enfermos con varias lesiones relacionadas, siendo el estudio genético de gran trascendencia para un diagnóstico precoz.

Conflicto de intereses

Los autores expresan que no han recibido becas o soporte financiero de ningún tipo, y que no hay conflictos de intereses al redactar el manuscrito.

Bibliografía

1. Farooq A, Walker LJ, Bowling J, Audisio RA. Cowden syndrome. *Cancer Treat Rev.* 2010;36:577–83.
2. Lloyd KM, Denis M. Cowden's disease: a possible new symptom complex with multiple system involvement. *Ann Intern Med.* 1963;58:136–42.
3. Chu EC, Tarnawski AS. PTEN regulatory functions in tumor suppression and cell biology. *Med Sci Monit.* 2004;10:235–41.
4. Pilarski R. Cowden syndrome. A critical review of the clinical literature. *J Genet Couns.* 2009;18:13–27.
5. Monteagudo Sánchez B, Ginarte Val M, Vega A, Usel Aznar MM. Papilomatosis oral. *Rev Clin Esp.* 2008;208:305–6.
6. Gustafson S, Zbuk KM, Scacheri C, Eng C. Cowden syndrome. *Semin Oncol.* 2007;34:428–34.
7. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res.* 2012;18:400–7.
8. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. NCCN Guidelines. Version 1.2011 Panel Members [consultado 4 Jul 2011]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf
9. Heald B, Mester J, Rybicki L, Orloff MS, Burke BA, Eng C. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology.* 2010;139:1927–33.
10. Larumbe A, Iglesias ME, Illarramendi JJ, Córdoba A, Gállego M. Queratosis acrales y queratosis folicular invertida como manifestación de la enfermedad de Cowden. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:425–9.