

Diagnóstico de síndrome de Cowden a partir de una fibropapilomatosis oral múltiple: un caso excepcional en la edad pediátrica

E. Apolinar Valiente, R. Escamilla Pinilla, M. Calabuig Sánchez, J.V. Bagán Sebastián¹, E. Montesinos Sanchis
Servicios de Pediatría y ¹Estomatología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Resumen

El síndrome de Cowden es una enfermedad hereditaria rara, caracterizada por la presencia de una poliposis gastrointestinal de tipo hamartomatoso, anomalías cutaneomucosas y riesgo aumentado de neoplasias, sobre todo de mama, tiroides y genitourinarias; de ahí la importancia de su diagnóstico temprano.

Presentamos el caso de una niña de 10 años de edad, remitida al servicio de pediatría desde el de estomatología por la sospecha de un síndrome de Cowden, dada la presencia de fibropapilomas orales. En el estudio realizado se constata la presencia de criterios clínicos mayores (macrocefalia) y menores (nódulos tiroideos, poliposis intestinal) que permiten su diagnóstico, pendiente de los resultados del gen supresor tumoral *PTEN*. Este diagnóstico precoz permitirá realizar revisiones periódicas para prevenir o detectar inicialmente enfermedades malignas, por lo que consideramos muy importante que el pediatra piense en este síndrome ante lesiones orales en apariencia banales.

©2012 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Síndrome de Cowden, hamartomas múltiples, papiloma oral, preneoplásico, gen supresor tumoral

Introducción

El síndrome de Cowden fue descrito por Costello (1940), y denominado por Lloyd y Dennis (1963)¹⁻⁴. Es una entidad autosómica dominante, con expresividad variable y penetrancia incompleta, englobada en las poliposis gastrointestinales hereditarias. Las manifestaciones clínicas se explican en un 80% de los pacientes por la mutación de un gen supresor tumoral, el *PTEN*, *MMAC1* o *TEP1*, ubicado en el cromosoma 10q23.3. Idéntica mutación presentan el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba y la poliposis juvenil, lo que sugiere que ésta no es el único factor. Su prevalencia es de 1 caso por 200.000 habitantes^{1,2,5,6}. El diagnóstico es fundamentalmente clínico, basándose en los criterios del International Cowden Consortium (ICC) (2000) (tabla 1)⁵. Los pocos casos publicados son más frecuentes en el sexo femenino (60%) y la raza blanca (95%). Los primeros signos aparecen entre la segunda y la cuarta décadas de la vida (promedio de 22 años), con esporá-

Abstract

Title: Diagnosis of Cowden's syndrome based on the identification of oral fibropapillomas: a rare case in pediatric age

Cowden syndrome is a rare hereditary disease characterized by hamartoma-type gastrointestinal polyposis, mucocutaneous anomalies and high susceptibility to develop malignant neoplasia, mainly in the breast, thyroid and genitor-urinary tract, so early diagnosis is very important.

We present the case of a ten years-old child diagnosed with Cowden syndrome after consultation for oral fibropapillomas to stomatologist. She presented major diagnostic criteria (macrocephaly) and minor diagnostic criteria (thyroid lesion and gastrointestinal polyps). We are waiting for mutation in the tumor suppressor gene *PTEN*. This early diagnosis makes possible an adequate tumoral screening after a correct diagnosis of a banal pathology of oral mucosa, so is very important that paediatricians know this syndrome.

©2012 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Cowden syndrome, multiple hamartomas, oral papilloma, preneoplastic, tumor suppressor gene

dicos casos mayores y muy raros al nacimiento o en los niños. El 10-50% tienen historia familiar, aunque dado su infradiagnóstico, es difícil conocer la proporción de los casos esporádicos. Está indicado el consejo genético^{1,2,5,6}.

Caso clínico

Niña de 10 años de edad, remitida al servicio de pediatría desde el de estomatología por la sospecha de un síndrome de Cowden, dada la presencia de fibropapilomatosis oral de un año y medio de evolución.

Entre los antecedentes familiares de la paciente destaca un problema tiroideo no especificado en la abuela y tía paternas, y el abuelo paterno controlado por un pólipo intestinal.

Respecto a los antecedentes personales, fue controlada en la primera infancia por una macrocefalia, con ecografía y tomogra-

TABLA 1

**Criterios diagnósticos clínicos
(International Cowden Consortium, 2000)***Lesiones patognomónicas*

- Triquilemomas faciales
- Queratosis acral
- Pápulas papilomatosas
- Lesiones mucosas

Criterios mayores

- Carcinoma mamario
- Carcinoma tiroideo (sobre todo folicular)
- Macrocefalia
- Enfermedad de Lhermitte-Duclos
- Carcinoma endometrial

Criterios menores

- Otra patología tiroidea
- Retraso mental
- Pólipos hamartomatosos intestinales
- Enfermedad fibroquística mamaria
- Lipomas
- Fibromas
- Tumores urogenitales
- Malformaciones urogenitales

Diagnóstico

1. Lesiones patognomónicas, siempre que se cumplan algunas de las siguientes condiciones:
 - Seis o más pápulas faciales, al menos tres triquilemonas
 - Pápulas faciales y papilomatosis en la mucosa oral
 - Papilomatosis en la mucosa oral y queratosis acral
 - Seis o más lesiones queratósicas palmoplantares
2. Dos criterios mayores, uno de los cuales debe ser macrocefalia o enfermedad de Lhermitte-Duclos
3. Cuatro criterios menores
4. Podemos diagnosticar a un familiar de un paciente si cumple:
 - Lesiones patognomónicas cutaneomucosas
 - Algún criterio mayor
 - Dos criterios menores

fía computarizada craneal normales, clasificada como de tipo familiar. Fue amigdalectomizada y adenoidectomizada a los 3 años por una importante hipertrofia con apneas obstructivas secundarias. El rendimiento escolar es bueno.

En la exploración física destacaba la presencia de múltiples fibropapilomas en los labios y la boca (figura 1), hipertrofia de papilas linguales y pápulas faciales, así como dos manchas café con leche en la espalda y el muslo derecho. El resto de exploración por aparatos fue normal.

Se solicitó una analítica, que mostró un hemograma y una bioquímica general normal, hormonas tiroideas normales, anticuerpos antitiroideos negativos, y sedimento de orina y urocultivo negativos. La ecografía tiroidea mostraba dos nódulos isoecoicos de 2,5 y 2 mm en el lóbulo derecho, y otros dos de 3,5 y 2,6 mm en el lóbulo izquierdo, que se mantenían sin cambios significativos en los sucesivos controles ecográficos. La ecografía nefrourológica no mostraba alteraciones. Se realizó una videocápsula endoscópica, que mostraba en el cuerpo gástrico un pólipo semipediculado de 6 mm,



Figura 1.
Lesiones orales



Figura 2.
Micropólipo yeyunal

y múltiples pólipos sésiles de 2-4 mm, presentando uno de ellos estigmas de hemorragia, de aspecto benigno, y 5 micropólipos en el yeyuno y el íleon (figura 2). La endoscopia alta mostraba en el cuerpo y el antro gástrico al menos 20 pólipos sésiles y semisésiles de 0,3-0,8 mm, y se realizó una polipectomía de los seis mayores. La colonoscopia mostraba áreas de hiperplasia nodular linfóide sin pólipos. Los pólipos son informados histológicamente como hiperplásicos linfóides. Además, la paciente fue controlada en el servicio de cirugía vascular por una malformación arteriovenosa en el muslo, que fue embolizada. Están pendientes los resultados del estudio genético (gen *PTEM*). Se programaron controles ecográficos de los nódulos tiroideos y la función tiroidea, así como una exploración mamaria-ginecológica, de las lesiones cutáneas y orales y de patología nefrourológica, sin haberse detectado más alteraciones que las mencionadas en el año y medio que lleva de seguimiento.

Discusión

El síndrome de Cowden es una entidad poco conocida. Sus manifestaciones gastrointestinales son pólipos hamartomatosos, sobre todo colorrectales, normalmente asintomáticos y potencialmente malignos. También podemos encontrar ganglioneuromas y pólipos lipomatosos e inflamatorios, y en el esófago acantosis glucogénica. Las lesiones sistémicas más destacables son las cutaneomucosas, presentes en el 80% de los casos, generalmente ya en la infancia. En la mayoría de casos, como en el que presentamos, constituyen el primer indicio de este complejo cuadro. Se trata de triquilemonas faciales, lipomas, queratosis punteada palmoplantar, lesiones liquenoides y, sobre todo, fibropapilomas orales y labiales, de aspecto

TABLA 2

Recomendaciones de cribado y vigilancia en el síndrome de Cowden**Mujeres**

- Entrenamiento en autoexamen mamario mensual desde los 18 años
- Examen clínico semianual desde los 25 años, o 5-10 años antes de la aparición del cáncer de mama más temprano en la familia
- Mamografía y resonancia magnética anual desde los 30-35 años, o 5-10 años antes de la aparición del cáncer de mama más temprano en la familia
- Biopsias endometriales ciegas por aspiración anuales para mujeres premenopáusicas desde los 35-40 años, o 5 años antes de la aparición del cáncer de endometrio en la familia; ecografía endometrial anual en posmenopáusicas
- Discutir opciones de mastectomía profiláctica en cada caso individual

Mujeres y hombres

- Examen físico exhaustivo anual desde los 18 años, o 5 años antes de la aparición del cáncer más temprano en la familia, o que ocurra antes, con particular atención a la mama y tiroides
- Análisis de orina anual, más citología y ecografía si hay antecedente de 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 los familiares; ofrecer consejo genético

empedrado, de 1-3 mm de tamaño, y también en el cuello, el dorso de las manos y los antebrazos, que no se malignizan y deben diferenciarse de la enfermedad de Heck, la enfermedad de Darier, la hipoplasia epitelial focal y los linfangiomas capilares. Menos frecuentemente aparece vitíligo, xantomas, hemangiomas, queratosis folicular invertida, manchas café con leche y lengua fisurada. Las lesiones también pueden tener manifestaciones otorrinolaringológicas (con disminución de la audición), oftalmológicas (en el 13%, miopía y angiomas retinales, hipertelorismo, opacidades corneales, glaucoma), ginecológicas (fibroquistes, fibroadenomas mamarios, malformaciones areolares y papilomas ductales en el 73% de los casos, quistes ováricos, lesiones vulvovaginales benignas...), nefrourológicas (pólipos uretrales y vesicales...), tiroideas (en el 67-88%, bocio coloide, adenoma folicular, quiste tirogloso, con hiper/hipo/eutiroidismo), craneomaxilofaciales (el 80%, macrocefalia, maxilares pequeños, paladar ojival, pérdida precoz de dientes, maloclusión y caries), esqueléticas (quistes óseos, cifoescoliosis, *pectus excavatum*), en el sistema nervioso (se considera la enfermedad de Lhermitte-Duclos [hamartomas en cerebelo, macrocefalia, ataxia] como parte de este síndrome; también pueden existir neuromas y neurofibromas) y cardiopulmonares (hipertensión arterial, defectos septales auriculares, prolapso e insuficiencia mitral y aórtica, y hamartomas pulmonares). Presentan un alto riesgo de neoplasias de mama (un 20-36% de las mujeres) y tiroideas (hasta en un 12%) (adenocarcinoma folicular y papilar), y más raramente de ovario, útero, nefrourológicas, del sistema nervioso central y óseas, así como liposarcomas, linfomas no hodgkinianos y carcinoma de células de Merkel, considerándose una entidad preneoplásica. El carcinoma de mama es bilateral en un 33% de los casos, en edades tempranas (38-46 años), y se ha descrito también en varones^{1,2,5-10}.

Dada su condición preneoplásica, el diagnóstico precoz es crucial. Las recomendaciones de cribado y vigilancia se especifican en la tabla 2⁶.

La paciente de este caso presenta familiares por rama paterna con problemas que podrían estar relacionados con su enfermedad. La endoscopia digestiva es fundamental para realizar el diagnóstico; muestra con frecuencia una poliposis digestiva, como en este caso, así como patología tiroidea, también presente como pequeños nódulos de aspecto benigno y asociados a una normofunción tiroidea.

Aunque están pendientes los resultados del estudio genético, los datos disponibles cumplen con los criterios clínicos diagnósticos del ICC (lesiones patognomónicas y macrocefalia como criterio mayor, y nódulos tiroideos y poliposis intestinal como criterios menores). Además, la paciente presenta otras lesiones asociadas, como manchas café con leche. El seguimiento de esta paciente, aún escaso en el tiempo, no ha permitido encontrar más lesiones que las referidas. La importancia del caso expuesto también radica en la corta edad de la paciente en el momento del diagnóstico, ya que se han publicados muy pocos casos de pacientes tan jóvenes. Desconocemos si este dato lleva asociado una mayor agresividad o la aparición de lesiones malignas más tempranas, dado que no hemos encontrado estudios retrospectivos de casos diagnosticados en la edad pediátrica. ■

Bibliografía

1. Delgado W, Flores G, Concha H. Diagnóstico de síndrome de Cowden a partir de papilomatosis oral. Rev Estomatol Herediana. 2006; 16: 46-52.
2. Blanco V, Keochgerián V. Síndrome de Cowden. A propósito de una familia afectada. Med Oral Patol Oral Cir Bucal [internet]. 2006; 11(1).
3. Salem OS, Steck WD. Cowden's disease (multiple hamartoma and neoplasia syndrome). A case report and review of the English literature. J Am Acad Dermatol. 1983; 8: 686-696
4. Lloyd KM 2nd, Dennis M. Cowden's disease. A possible new symptom complex with multiple system involvement. Ann Intern Med. 1963; 58: 136-142.
5. Capitán Cañadas LM, Salinas Sánchez JL, Martínez Castillo SL, Labrot Monleón IL, Durán Moreno D, Sánchez López D, et al. Fibropapilomatosis oral múltiple como manifestación inicial de síndrome de Cowden. Caso clínico. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006; 11: 319E-324E.
6. Mordoh A, Sano S, Aguas S, González E, Lanfranchi H. Síndrome de Cowden. Caso clínico y revisión de la literatura. Revista de la Facultad de Odontología (UBA). 2010; 25: 44-46.
7. Longy M, Lacombe D. Cowden disease. Report of a family and review. Ann Genet. 1996; 39: 35-42.
8. Braud AC, Rocquancourt A, Marty M, Espie M. Cowden disease and Lhermitte Duclos disease, markers of breast carcinoma. Ann Oncol. 1999; 10: 1.241-1.243.
9. Martínez Ruiz E, Moreno Vázquez MJ, Muñoz Jaramillo P. Síndrome de Cowden (a propósito de un caso). Revista Valenciana de Medicina de Familia. 2006; 21: 13-15.
10. Almenar Besó R, Bagán Sebastián JV, Milián Masanet MA, Jiménez Soriano Y. Síndrome de Cowden: presentación de un caso clínico con lesiones orales. An Med Interna. 2001; 18: 426-428.