

## Síndrome de Cowden. A propósito de una familia afectada

Verónica Blanco <sup>1</sup>, Verónica Keochgerián <sup>2</sup>

(1) Doctora en Odontología. Asistente de la Cátedra de Semiología y Patología Buco Maxilo Facial. Asistente del Servicio de Urgencia.

(2) Doctora en Odontología. Profesora Agregada de la Cátedra de Anatomía Patológica. Coordinador del Curso de Patología en la Unidad de Transformación Curricular (UNSTRAC). Facultad de Odontología, UDELAR, Montevideo

*Correspondencia:*

Dra. Verónica Blanco

Facultad de Odontología, UDELAR, Montevideo.

Fax: (5982) 487-3837

E-mail: vblanco@odon.edu.uy

Recibido: 28-05-2004

Aceptado: 11-05-2005

Blanco V, Keochgerián V. Cowden's syndrome. Case report, with reference to an affected family. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006;11:E12-6.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-6946

### Indexed in:

-Index Medicus / MEDLINE / PubMed  
-EMBASE, Excerpta Medica  
-Índice Médico Español  
-IBECS

### RESUMEN

El síndrome de Cowden es una rara genodermatosis caracterizada por múltiples hamartomas ubicados en tejidos y órganos diversos derivados de las tres hojas embrionarias.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Cowden se explican especialmente por la mutación de un gen supresor tumoral, el PTEN cuyo cambio induce al crecimiento incoordinado de los tejidos.

La importancia de esta enfermedad radica en la tendencia a la malignización de algunas de sus lesiones especialmente las de mama, tiroides y tracto génito-urinario. Esto ha determinado que se la considere como una entidad preneoplásica. A pesar de su variada expresión fenotípica esta entidad es generalmente desconocida. Esto determina que muchos casos pasen desapercibidos o sean diagnosticados tardíamente, de ahí la importancia del diagnóstico precoz de esta enfermedad que lleve al paciente a revisiones periódicas para prevenir enfermedades malignas.

Se presenta aquí un caso familiar cuyo diagnóstico surge por los hallazgos clínicos detectados en la cavidad bucal y cuya alteración sistémica mas destacada es la presencia de pólipos hamartomatosos en el tracto digestivo en varios miembros de la familia.

**Palabras claves:** Síndrome, hamartomas múltiples, preneoplásico, gen supresor tumoral.

### ABSTRACT

Cowden's syndrome is a rare genodermatosis characterized by multiple hamartomas in several tissues and organs derived from all three embryonic layers.

Clinical features of Cowden's disease are explained by the mutation of the PTEN tumour suppressor gene, whose modification leads to an uncoordinated growth of tissues.

The importance of this disease lies in the increased susceptibility to malignization of some lesions, specially breast, thyroid and genito-urinary tract lesions. As a result, the disease has been considered a preneoplastic condition. Despite its varied phenotypic expression, this disease is generally unknown. Consequently, many cases are undiagnosed or diagnosis comes at a late stage, what points out the importance of an early diagnosis of the disease so the patient can have periodic check-ups to prevent malignant diseases.

A family case is presented here, whose diagnosis was based upon oral clinical findings and which most distinct systemic alteration is the presence of hamartomatous polyps in the digestive tract in several family members.

**Key words:** Syndrome, multiple hamartomas, preneoplastic, tumour suppressor gen.

## INTRODUCCION

El síndrome de Cowden es una genodermatosis (1) poco frecuente que se expresa en piel, mucosas y múltiples órganos de la economía; es de carácter autosómico dominante, con penetrancia incompleta y expresividad variable. Forma parte de las enfermedades conocidas como "hamartosis" debido a la presencia de múltiples hamartomas originados en cualquiera de las tres hojas embrionarias (2). Algunas de sus lesiones tienen tendencia a la malignización, por lo cual integra el grupo de los llamados "síndromes hereditarios preneoplásicos" (3).

En 1963 Lloyd y Dennis (4) describieron sus características clínicas y la denominaron "enfermedad de Cowden" en consideración a la primer paciente estudiada. Sinonimias ulteriores incluyen: "síndrome de hamartoma múltiple"(5), "síndrome de hamartoma múltiple y neoplasia"(6).

Hasta la fecha se han publicado aproximadamente 200 casos (1), la mayoría de ellos en la literatura dermatológica (2). Desde el punto de vista clínico se ha señalado que es más frecuente en el sexo femenino (60%) y en la raza blanca (95%) (2).

Los primeros signos detectables suelen aparecer en la segunda o tercera década de la vida, con esporádicos casos de mayor edad (7). Es raro que se observen al nacimiento o en la primera infancia (7,8).

Sus manifestaciones clínicas son variadas y numerosas. Se ubican en diferentes sitios de la economía. Las lesiones de la piel y de la mucosa bucal constituyen manifestaciones clínicas tempranas. Por ser las de más fácil reconocimiento es a través de ellas que, en la mayoría de los casos, se llega al diagnóstico de esta entidad.

En la tabla 1 se resumen algunas de sus alteraciones principales.

Se cree de importancia la comunicación del presente caso en virtud de la rareza de esta entidad, la significación patológica evolutiva para los pacientes afectados y la responsabilidad del odontólogo en su diagnóstico a través de las lesiones bucales.

## CASO CLINICO

Hombre de 52 años, de raza blanca, que consulta en la Facultad de Odontología de la UDELAR de Montevideo por dolor producido por una lesión exofítica en mucosa yugal derecha.

Como antecedente médico personal surge la presencia de ocasionales sangrados intestinales.

Entre los antecedentes familiares se destaca: padre fallecido por tumor intestinal, hermano operado de pólipos intestinales y hermana histerectomizada recientemente con ooforectomía bilateral; la familia desconoce el motivo de esta intervención. El paciente tiene tres hijos varones sanos.

Al examen clínico se observa circunferencia craneana grande, hipertelorismo, puente nasal ancho, frente prominente y fascias adenoidea. Alrededor de los orificios faciales se observan múltiples lesiones papulares asintomáticas del color de la piel. El examen clínico cuidadoso del resto de la piel revela la presencia de queratosis palmoplantales (Figura 1), que simulan verrugas virales planas y lesiones papulares no queratósicas en axilas, ingles y tórax.



Fig. 1. Lesiones queratósicas palmares.



Fig. 2. Lesiones intrabucuales en mucosa labial, encía vestibular inferior y dorso de la lengua.

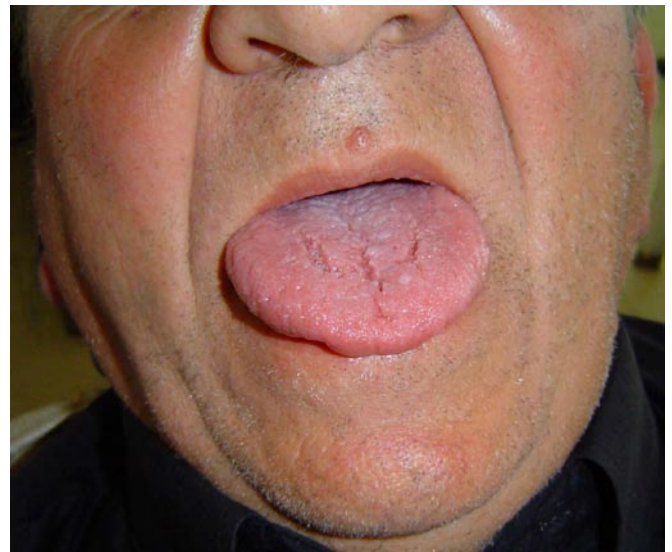


Fig. 3. Lengua de aspecto fisurado y lesiones papilares en cara dorsal. Lesión papilar dérmica en labio superior.

**Tabla 1 .** Hallazgos Clínicos – Enfermedad de Cowden

|   |  |
|---|--|
| <b>Cambios clínicos generales</b>           | Pectus excavatum   |
|   | Escoliosis   |
|   | Pólipos intestinales*•                                       |
|   | Enfermedad fibroquística de mama                             |
|   | Bocio; enfermedad de Hashimoto                               |
|   | Alteraciones ováricas y anormalidades uterinas               |
|   | Alteraciones del sistema Nervioso central (SNC)              |
|   | Baja inteligencia*•  |
|   | Neoplasias benignas y /o malignas                            |
| <b>Cambios clínicos cráneo oro faciales</b> | Aumento de la circunferencia craneana*•                      |
|   | Hipoplasia maxilar y mandibular*•                            |
|   | Hipertelorismo*•   |
|   | Puente nasal ancho*•   |
|   | Fascies adenoidea*•  |
|   | Microstomía  |
|   | Papilomas bucales y fibromas*•                               |
|   | Lengua fisurada o escrotal*•                                 |
|   | Enanismo radicular•  |
|   | Alteraciones periodontales y pérdidas dentarias prematuras*• |
| Malposiciones dentarias•                    |  |
| <b>Cambios clínicos dermatológicos</b>      | Triquilemomas faciales múltiples*•                           |
|   | Fibromas dérmicos*•  |
|   | Queratosis acral   |
|   | Queratosis Palmoplantales*•                                  |
|   | Melanomas  |

\* Alteraciones presentes en el padre de la familia afectada.

• Alteraciones presentes en el hijo mediano de la familia afectada.

El examen bucal muestra: maxilar inferior desdentado parcial, maxilar superior desdentado total (portador de prótesis completa superior), paladar profundo y lengua fisurada. La mucosa está tapizada por lesiones papulares asintomáticas, redondeadas de bordes definidos, sin cambios de color, superficie lisa, sesiles o pediculadas y de tamaño variable (no más de 1 cm.). Se localizan en mejillas, rebordes, encía adherida, labios y lengua (Figura 2 y 3).

La lesión motivo de consulta está en la mejilla en la línea oclusal; es la de mayor tamaño y sufre traumatismo por la prótesis. Su biopsia exéresis muestra una lesión inespecífica de tipo papilomatosa.

Con la presunción de una enfermedad de Cowden el paciente es derivado a un equipo multidisciplinario integrado por genetista, dermatólogo, gastroenterólogo e internista.

Se realiza tomografía computarizada de cráneo (TC) que no muestra alteraciones y endoscopía intestinal que evidencia pólipos en manto. El informe anatomopatológico indica pólipos hiperplásicos, uno de tipo aserrado que asocia cambios displásicos.

Los exámenes paraclínicos y las características fenotípicas del paciente, determinaron que el equipo de genetistas confirmara el diagnóstico de enfermedad de Cowden. Hasta la fecha no se han realizado estudios del material genético.

Posteriormente se citan los hijos para ser examinados. El hijo mediano (21 años) tiene alguna de las características clínicas de la enfermedad (ver tabla 1). El hijo de 27 años expresa débilmente el fenotipo del síndrome, mientras que el hijo menor

de 13 años hasta el momento no manifiesta alteraciones.

## DISCUSION

La enfermedad de Cowden es una entidad poco conocida tanto a nivel odontológico como médico. El caso que aquí se presenta corresponde a una familia cuyos miembros padecieron durante años diferentes enfermedades generales sin que ninguna de ellas fuera relacionada con esta patología genética y familiar.

Esto lleva a la consideración que el síndrome de Cowden constituye una patología sub diagnosticada; muchos casos cursan ignorados como tales, realizándose únicamente el tratamiento individual de las lesiones.

Para el diagnóstico del caso actual se tomó en cuenta en primera instancia, los cambios observados en la mucosa bucal y en la piel. Estas manifestaciones suelen ser las primeras (2) y casi siempre preceden a las complicaciones tumorales en otros sitios. Porter (1) consigna lesiones orales en el 80% de los casos publicados. La complicación carcinomatosa de estas lesiones es rara (1).

Los signos bucales son muy ostensibles, por lo tanto puede ser el odontólogo el primero en realizar este diagnóstico. Las lesiones múltiples de tipo papilomatosa constituyen una presentación clínica inusual en la cavidad bucal. Pocas enfermedades se expresan de esta manera: un ejemplo es la enfermedad de Heck que se manifiesta únicamente en la mucosa bucal, se vincula etiopatogénicamente con el papiloma virus y se observa, generalmente, en personas jóvenes.

En la enfermedad de Cowden las lesiones dérmicas más significativas son los triquilemomas faciales múltiples que se ubican típicamente alrededor de los orificios naturales tal como en la familia del caso actual. Las queratosis palmoplantales (1,2,6) constituyen otro hallazgo habitual.

Las múltiples lesiones en piel hacen posible el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Darier.

La endoscopia digestiva es igualmente importante en la confirmación de esta entidad. La presencia de pólipos en el tracto gastrointestinal es hallazgo frecuente; se han consignado en 1/3 de los pacientes (6). Los pólipos intestinales pueden ser de naturaleza diversa: inflamatorios, hamartomatosos (tal como se da en esta enfermedad) o neoplásicos (adenomas).

Pueden ubicarse en esófago, estómago, intestino y ano. En términos generales existe acuerdo que la malignización de estos pólipos es baja (9). En la familia aquí estudiada la enfermedad gastrointestinal se presenta en cuatro de sus miembros: uno de ellos fallecido por una neoplasia (se supone maligna) y tres con pólipos hasta ahora benignos, aunque en uno de ellos ya se detectan cambios displásicos.

Un hecho destacable es que en el síndrome de Cowden la progresión a carcinoma colo rectal se ajusta al modelo propuesto por Fearon y Vogelstein (10); factores medioambientales se suman a los cambios genéticos ya existentes determinando fenotípicamente el desarrollo del carcinoma en el intestino. Pasan por diversas etapas: desde el epitelio normal a un epitelio hiperplásico, seguido por la transformación adenomatosa y eventualmente una neoplasia maligna.

La realización de la TC de cráneo es importante puesto que se han comunicado diversos tumores del SNC asociados: meningiomas (4,8), meduloblastomas (11) y gliomas (12).

En 1981 Russel Jones y col (6) describieron la asociación entre los síndromes de Cowden y de L'hermitte-Duclos. Este es un raro síndrome que afecta al cerebelo. Es una condición hamartomatosa de causa desconocida, caracterizada por proliferación hipertrófica de las células ganglionares y excesiva mielinización de los axones en la capa molecular cerebelar. Se sustituyen las células granulares y de Purkinje por células neuronales atípicas dispuestas en forma desorganizada (6,8).

Otros autores (8,9) consideran que ambos síndromes constituyen una expresión fenotípica diferente de la misma entidad con muchos signos clínicos comunes. Según Albrecht (6) los pacientes con L'hermitte-Duclos deben ser examinados buscando signos de enfermedad de Cowden y viceversa.

Otra de las alteraciones observadas en el síndrome de Cowden son las lesiones mamarias. El cáncer de mama es una de las complicaciones más frecuentes y suele ser bilateral (4,12,13). Según Ball (13) el riesgo de padecer una neoplasia maligna en las mujeres portadoras de Cowden es de 30 – 50% frente a 8,3% en la población de mujeres sanas. Diferentes autores señalan, sin embargo, que no existe seguimiento a largo plazo que confirme estos datos (5,13).

El sistema reproductivo está involucrado en gran número de las mujeres afectadas (55%) (14). Se han descrito quistes de ovario, fibromas, adenocarcinomas de útero, carcinoma de cuello uterino y lesiones vaginales y vulvares benignas (4).

Otras neoplasias se detectan en el tracto urinario: cáncer de

vejiga, de pelvis renal y pólipos en la uretra.

También las anomalías tiroideas son un hallazgo común. En 70% de los pacientes puede encontrarse bocio, carcinoma o ambos; se han observado casos con enfermedad de Hashimoto asociada. El tumor maligno de tiroides es frecuente en mujeres pero no en hombres (1).

En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad de Cowden. En 1996 Nelen y col. (4) identificaron la alteración genética responsable de este síndrome en el cromosoma 10q, loci 22-23. El gen responsable fue denominado PTEN, que pertenece a la familia de genes supresores tumorales que favorecen la apoptosis, e inhiben la invasión celular (4,12). Su mutación determina que los tejidos pierdan el control del proceso de proliferación celular, ocurriendo crecimientos hamartomatosos diversos y neoplasias benignas o malignas. Los tejidos más afectados son aquellos que contienen células capaces de proliferar durante toda la vida, como las de la piel, mucosas, tiroides, mama, mucosa gástrica e intestinal.

Sin embargo un subgrupo de pacientes también asocian patología en el SNC particularmente en el cerebelo donde se ha comprobado que la capa de células granulares externas persisten en el proceso de proliferación neuronal post-natal durante seis meses en humanos (6).

La mutación del PTEN también fue demostrada en el síndrome de Bannayan- Riley-Ruvalcaba (12) que Wilson y col (15) consideran relacionado al síndrome de Cowden.

En conclusión, estamos frente a una patología sindrómica con manifestaciones bucales asociadas a otras lesiones ubicadas en sitios diversos de la economía y de más difícil acceso. El reconocimiento de los cambios en el territorio cráneo-oro-facial involucra directamente al odontólogo. En la enfermedad que aquí se presenta este hecho es de vital importancia debido a la posibilidad de malignización de algunas de las lesiones extra-bucles. A través de la patología oral se llega a un diagnóstico de alteraciones que han pasado inadvertidas. El reconocimiento temprano evitará que la vida del paciente peligre.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Porter S, Cawson R, Scully C, Eveson J. Multiple hamartoma syndrome presenting with oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1996;82:295-301.
2. Seoane J, Aguado A, Vázquez J, Romero A, Iglesias P. Síndrome de Cowden: manifestaciones orales. Estudio clínico patológico de un caso. *Quintessence (Ed esp)* 1996;9:462-5.
3. Marra G, Armelao F, Vechio FM, Percepe A, Anti M. Cowden disease with extensive gastrointestinal polyposis. *J Clin Gastroenterol* 1994;18:42-7.
4. Fistarol SK, Anliker MD, Itin PH. Cowden disease or multiple hamartoma syndrome – cutaneous to internal malignancy. *Eur J Dermatol* 2002;12:411-21.
5. Schrager CA, Schneider D, Gruener AC, Tsou HC, Peacocke M. Clinical and Pathological Features of Breast Disease in Cowden's Syndrome. An underrecognized Syndrome with an Increased Risk of Breast Cancer. *Hum Pathol* 1998;29:47-53.
6. Albrecht S, Haber RM, Goodman JC and Duvic M. Cowden Syndrome and L'hermitte-Duclos Disease. *Cancer* 1992; 70:869-76.
7. Salem OS, Steck WD. Cowden disease (multiple hamartoma and neoplasia syndrome). A case report and review of the English literature. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:686-96.
8. Thomas DW, Lewis M. L'hermitte-Duclos disease associated with Cowden's disease. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1995; 24:369-71.
9. Frayling I, Bodmer W, Tomlinson I. Allele loss in Colorectal Cancer disease/Juvenil Polyposis Locus on 10q. *Cancer Genet Cytogenet* 1997;97:64-9.
10. Fearon ER, Vogelstein BA. Genetic model colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-67.
11. Bagan JV, Peñarocha M, Vera-Sempere F. Cowden's syndrome: clinical and pathological considerations in two new cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1989;47:291-4.
12. Reifenberg J, Rauch L, Beckmann MW, Megahed M, Ruzicka T, Reifenberg GR. Cowden Disease: clinical and molecular genetic findings in a patient with a novel PTEN germline mutation. *Br J Dermatol* 2003;148:1040-6.
13. Ball S, Arolker M and Purushotham AD. Breast cancer, Cowden disease and PTEN Mutch syndrome. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:604-6.
14. Williard W, Borgen P, Bol R, Tiwari R, Osborne M. Cowden's disease. A case report with analyses at the molecular level. *Cancer* 1992;69:2969-74
15. Wilson PH, MacDonlad DG, Felix DH. Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome: report of a family. *Oral Dis* 2001;7:310-4.