

Manifestaciones orales del síndrome de Cowden. Revisión de 20 casos

Oral manifestations of Cowden Syndrome. Research of 20th cases

Autor

Damián Guillermo Lanza Echeveste

Ex Ayudante de Clase Grado 1 Titular de la Cátedra de Cirugía Buco Máxilo Facial II, Facultad de Odontología, Universidad de la República.

Ex Docente Honorario de las cátedras de Cirugía Buco Máxilo Facial II y III, Facultad de Odontología, Universidad de la República.

Entregado para revisión: 01 de julio de 2010
Aceptado para publicación: 30 de octubre de 2010

Resumen

El síndrome de Cowden es una rara enfermedad genética autosómica dominante caracterizada por múltiples hamartomas ubicados en tejidos y órganos diversos. La etiología es la mutación de un gen supresor tumoral, el PTEN, cuyo cambio induce al crecimiento incoordinado de varios 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. Muchos casos pasan desapercibidos o son diagnosticados tardíamente, de ahí la importancia del diagnóstico precoz de esta enfermedad. Es aquí que el odontólogo juega un papel protagónico en el diagnóstico precoz de diversas lesiones orales que pueden hacer sospechar la presencia de esta patología, de esta manera poder derivar al paciente al médico especialista para su correcto diagnóstico y así prevenir enfermedades malignas de importancia.

Palabras claves: síndrome de Cowden; manifestaciones orales.

Abstract

Cowden's syndrome is a rare genetic autosomic dominant disease characterized by multiple hamartomas in several tissues and organs. The etiologic is the mutation of the PTEN tumour suppressor gene, whose modification leads to an uncoordinated growth of various tissues. The importance of this disease lies in the increased susceptibility to malignization of some lesions, specially breast, thyroid and genital-urinary tract lesions. Many cases are undiagnosed or diagnosis comes at a late stage, what points out the importance of an early diagnosis of the disease. The dentist plays a principal role in the early diagnose of a various oral lesions who can to suspect this pathology and derives the patient to medic specialist to check-ups for the correct diagnose and then prevent important malignant diseases.

Key words: Cowden's syndrome; oral manifestations.

El síndrome de Cowden es una enfermedad hereditaria autosómica dominante con penetrancia incompleta, de expresividad variable y extremadamente rara que afecta a 1 de cada 200.000 personas.

Las leyes de la genética dicen que las características de la herencia autosómica dominante indican que el gen normal es recesivo y el gen anormal es dominante. Penetrancia incompleta quiere decir que el paciente puede portar el gen anómalo pero no manifestarlo físicamente. Cuando hablamos de expresividad variable nos referimos al grado en que un genotipo concreto se expresa fenotípicamente, esto quiere decir que la manifestación clínica puede ir desde una lesión leve hasta una lesión severa. (Robbins & Cotran, 2005).

El Síndrome de Cowden o síndrome de hamartomas múltiples es una genodermatosis caracterizada por la presencia de múltiples hamartomas cutáneos, fibromas orales, queratosis acras benignas, pólipos gastrointestinales hamartomatosos y la formación de neoplasias malignas, fundamentalmente mamarias y tiroideas, en la edad adulta. Ésto hace que se lo considere como un síndrome hereditario preneoplásico. Afecta a los tejidos derivados de las tres capas germinales: ectodermo, endodermo y mesodermo. (Devlin et al., 1992). Los tejidos más afectados son aquellos que contienen células capaces de proliferar durante toda la vida, como la piel, mucosas, tiroideas, mama, mucosa gástrica e intestinal. (Bagan et al., 1989).

Un hamartoma es un tumor formado por una mezcla anormal de los elementos constitutivos normales de un tejido y que por lo general carece de potencial maligno. (Seoane et al., 1996).

El síndrome de Cowden fue descrito en 1963, por Lloyd y Dennis en una mujer de 20 años, Rachel Cowden, de la que la enfermedad toma su nombre. Dicha paciente presentaba un gran número de patologías tales como: taquicardia, deficiencia mental, hipoacusia, adenoma tiroideo, papilomas orales, verrugas palmares, alteraciones y patologías

genitales, poliquistes mamarios, etc. (Lloyd & Dennis, 1963).

Este síndrome afecta más a mujeres que a hombres, en una relación 6 a 4, predomina más en la raza blanca (94%) y se manifiesta en la segunda o tercera década de la vida.

Su etiología es desconocida, aunque desde 1993 se relaciona con la presencia de alteraciones en el gen llamado PTEN en el brazo largo del cromosoma 10q, que actúa normalmente como gen supresor tumoral y que en ocasiones se encuentra mutado en tumores de mama, próstata y cerebro. Es importante tener en cuenta esta entidad ya que mediante la observación temprana de lesiones cutáneo-mucosas, que se describirán en detalle a continuación, por parte del odontólogo se puede sospechar este síndrome y derivar al paciente al médico especialista. Él será el encargado de realizar el diagnóstico correcto y con la ayuda de exámenes paraclínicos descartará la presencia de neoplasias asociadas al mismo que podrían comprometer la vida del paciente. (Almenar Besó et al., 2001).

DESARROLLO

Clinicamente se reconoce el síndrome de Cowden por la presencia de lesiones mucocutáneas típicas, que aparecen en el 80% de los pacientes, siendo la de mayor interés para el diagnóstico los llamados triquilemomas o tricolemomas. Estos tricolemomas son lesiones múltiples que corresponde a tumores benignos del folículo piloso, que se manifiestan como pápulas faciales de 1 a 4 mm de diámetro, de color piel, parecidas a verrugas, y se agrupan especialmente en la cara, alrededor de boca, nariz o pabellones auriculares. Con menor frecuencia presentan, vitíligo, manchas café con leche, melanososis o pápulas queratósicas en partes acras. Otro de los rasgos clínicos es la presencia de hamartomas o enfermedad fibroquística, siendo típicas la aparición de fibromatosis visceral, tiroidea, mamaria y a cualquier nivel del aparato reproductor femenino, poliposis gastrointestinal, hamartomas del sistema nervioso central, hemangiomas, neuromas, y en algunos casos estrías angioideas en

El síndrome de Cowden es considerado un síndrome hereditario preneoplásico.

la retina. (Albrecht et al.,1992).

1. **CRITERIOS PATOGNOMÓNICOS.** Son todas las lesiones mucocutáneas de cualquier tipo. (Tricolemomas faciales, queratosis, lesiones papilomatosas y mucosas).

2. **CRITERIOS MAYORES.** Carcinoma de mama, carcinoma de tiroides, macrocefalia, hamartomas múltiples en cerebelo (Síndrome de Lhermitte-Duclos) y carcinoma endometrial.

3. **CRITERIOS MENORES.** Otras enfermedades tiroideas, retraso mental, hamartomas y tumores gastrointestinales, enfermedad fibroquística mamaria, lipomas, fibromas, y malformaciones o tumores genitourinarios.

Existe un elevado riesgo de malignización de los fibroadenomas mamarios en las mujeres y de los adenocarcinomas tiroideos en los hombres, incluso a edades tempranas. También pueden aparecer carcinomas a nivel del tracto gastrointestinal, pero no es lo usual. El diagnóstico del síndrome es fundamentalmente clínico, habiéndose establecido en 1983 por el Comité Internacional del Síndrome de Cowden unos criterios para su detección, que tras la revisión efectuada en el año 2000, quedaron como se exponen en la Tabla 1. El diagnóstico se basa en las cuatro posibilidades que se desarrollan en la Tabla 2. La detección precoz es de gran importancia, pues dicho síndrome siempre conlleva un alto riesgo de desarrollar tumores malignos de aparición juvenil. (Williard et al.,1992).

El síndrome de Lhermitte-Duclos, descrito en 1920, es una enfermedad hamartomatosa rara caracterizada por hipertrofia de células ganglionares, supermielinización de axones,

macrocefalia, retardo mental, anatomía cerebelar anormal, cambios en la materia blanca detectados con una resonancia magnética, hipertensión intracraneal y ataxia cerebelar. Histológicamente se observa una sustitución de las células de Purkinje y células granulares por una proliferación desorganizada de neuronas anormales, pudiendo ser un hamartoma, una hipertrofia o un neoplasma benigno. Este raro síndrome puede estar relacionado al síndrome de Cowden y no ser simplemente una coincidencia fortuita. El diagnóstico diferencial de Síndrome de Cowden se plantea con Esclerosis Tuberosa, algunos tipos de Síndrome de Endocrinopatía Múltiple, Síndrome de Byars-Jurkiewicz, Síndrome de Gardner, Proteinosis Lipoidea, Hiperplasia Multifocal del Epitelio (lesiones orales) y Granulomatosis Orofacial. El tratamiento apunta principalmente a la detección temprana de los signos malignos. No existe tratamiento curativo para la enfermedad, aunque si se consiguen controlar las lesiones mucocutáneas con cirugía, ya que estas no suelen responder a los tratamientos tópicos. Los tricolemomas faciales responden al tratamiento con láser. En las pacientes diagnosticadas se debe recomendar hacer un auto examen mamario cada un mes, examen mamario profesional cada 3 meses, mamogramas cada 6-12 meses y biopsias de cualquier lesión sospechosa. También puede estar indicada una mastectomía bilateral, extirpación quirúrgica profiláctica de la mama, debido a la alta probabilidad de malignización de los tumores (30-50%). (Blanco & Keochgerián, 2006).

Tabla 1

Criterios diagnósticos del Síndrome de Cowden
(Comité Internacional del Síndrome de Cowden, 2000)

1 - CRITERIOS PATOGNOMÓNICOS
Son todas las lesiones mucocutáneas de cualquier tipo. (Tricolemomas faciales, queratosis, lesiones papilomatosas y mucosas).
2 - CRITERIOS MAYORES
Carcinoma de mama, carcinoma de tiroides, macrocefalia, hamartomas múltiples en cerebelo (Síndrome de Lhermitte-Duclos) y carcinoma endometrial.
3 - CRITERIOS MENORES
Otras enfermedades tiroideas, retraso mental, hamartomas y tumores gastrointestinales, enfermedad fibroquística mamaria, lipomas, fibromas, y malformaciones o tumores genitourinarios.

Tabla 2

Posibilidades para el diagnóstico del Síndrome de Cowden

(Comité Internacional del Síndrome de Cowden, 2000)

A. Presencia exclusiva de lesiones mucocutáneas aisladas: 6 pápulas de las cuales tres correspondan a tricolemomas, o queratosis acral o un mínimo de seis lesiones de queratosis palmo-plantar.
B. Presencia de dos criterios mayores, uno de los cuales debe ser obligatoriamente macrocefalia o Síndrome de Lhermitte-Duclos.
C. Presencia de 1 criterio mayor y tres menores.
D. Presencia de cuatro criterios menores.

MANIFESTACIONES ORALES

Tanto las manifestaciones orales como las dermatológicas son las más tempranas y no se malignizan. De allí la importancia del rol del odontólogo como centinela de lesiones cutaneomucosas patognomónicas de esta enfermedad y de derivar al paciente al equipo médico especialista para su correcto diagnóstico y tratamiento temprano de las neoplasias malignas.

El síndrome de Cowden se caracteriza por la presencia de múltiples hamartomas, los cuales se pueden manifestar intraoralmente como pequeñas pápulas lisas o nódulos rosado-blanquecinos en las mucosas de la cavidad bucal que cuando se agrupan dan lugar a una imagen típica en empedrado, papilomatosis y formaciones verrugosas. La mayoría de los pacientes (más del 80%) presentan pápulas o lesiones verrugosas en labios, lengua, encía, reborde alveolar edéntulo, mucosa yugal, paladar, úvula y ocasionalmente en el istmo de las fauces o la orofaringe. Las prótesis mal adaptadas pueden contribuir a aumentar estas lesiones con su irritación. Las lesiones son fibromas y no presentan un cuadro histológico característico. (Thomas & Lewis, 1995).

Otras características pueden ser: hipoplasia del maxilar, mandíbula, paladar blando y úvula, microstomía, maloclusión dental, policaries, pérdida temprana de dientes, lengua escrotal, acortamiento radicular, xerostomía y paladar ojival. En el estudio anatomopatológico no se observan criterios diagnósticos del síndrome, se ve generalmente un epitelio hiperplásico con crestas interpapilares alargadas y anastomosadas, fibrosis subepitelial difusa y un infiltrado inflamatorio mononuclear variable. El diagnóstico diferencial oral de estas lesiones se debe hacer con linfangiomas, granuloma piógeno, émulis a células gigantes, neuromas mucosos múltiples, síndrome de Sipple, hiperplasia epitelial focal, acantosis nigricans e incluso carcinoma de células

escamosas. Cuando las lesiones son leves no requieren tratamiento, en caso contrario se hace su remoción quirúrgica con escasas posibilidades de recidiva. Si las lesiones son muy vascularizadas se debe recurrir a la hemostasia local y excéresis quirúrgica.

También se pueden ver anomalías esqueléticas como circunferencia craneal aumentada, hipertelorismo, macrocefalia, fascies adenoide, cifoscoliosis, y pecho excavado (Swart et al., 1985).

En la página siguiente, se brinda en la Tabla 3, las manifestaciones orales reportadas en los casos revisados del síndrome de Cowden.

CONCLUSIONES

Si se tiene en cuenta que las lesiones cutaneomucosas benignas son anteriores en su presentación clínica a las lesiones de alto potencial malignizante, el diagnóstico precoz a partir de las lesiones orales puede dar lugar a que se descubran otras tumoraciones asintomáticas en otras partes del organismo y así lograr una mejor calidad de vida de estos pacientes. Por lo tanto se

aconseja que si el odontólogo detecta lesiones como pápulas hiperqueratósicas o lesiones verrugosas en labios, lengua, encía, reborde alveolar, mucosa yugal, paladar, etc. u otras manifestaciones características de este síndrome como: policaries, pérdida temprana de dientes, lengua escrotal, acortamiento radicular, xerostomía y paladar ojival se debe hacer primero un diagnóstico diferencial para descartar otras patologías y derivar al médico especialista para confirmar un diagnóstico presuntivo. El equipo médico especialista indicará exámenes complementarios como: ecografía de mama y tiroides, test de función tiroidea, biopsia aspirativa, Rx de tórax, TAC de abdomen, estudio ginecológico, etc. para realizar el diagnóstico definitivo. Al tratarse de una enfermedad de transmisión genética se debe examinar también a los familiares directos. (Porter et al., 1996).

Tanto las manifestaciones orales como las dermatológicas son las más tempranas y no se malignizan.

Tabla 3
Manifestaciones orales reportadas
en el Síndrome de Cowden

ESTUDIO	AÑO	SEXO	EDAD	RAZA	MANIFESTACIONES ORALES REPORTADAS
Lloyd & Dennis	1963	Femenino	20	Blanca	<ul style="list-style-type: none"> • Pápulas hiperqueratósicas en labios, encía alveolar y paladar • Edentación • Úvula hipoplásica
Swart, Lekkas & Allard	1985	Femenino	53	Blanca	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones pápulomatosas y verrucosas en mucosa oral • Lengua escrotal
Swart, Lekkas & Allard	1985	Femenino (Hija de la paciente anterior)	24	Blanca	<ul style="list-style-type: none"> • Maxilares edéntulos y atróficos • Lesiones pápulomatosas en mucosa oral
Swart, Lekkas & Allard	1985	Femenino (2ª hija de la paciente anterior)	22	Blanca	<ul style="list-style-type: none"> • Pápulas gingivales, labiales y linguales de 1-3 mm
Swart, Lekkas & Allard	1985	Femenino	57	Blanca	<ul style="list-style-type: none"> • Maxilares edéntulos y atróficos • Pápulas en paladar, mejillas, lengua, comisuras y rebordes de 1-10 mm
Bagan, Peñarrocha & Vera-Sempere	1989	Femenino	47	Blanca	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones pápulomatosas en mucosa oral y alveolar • Pápulas de 2.5 mm en dorso de lengua • Edentación parcial
Bagan, Peñarrocha & Vera-Sempere	1989	Masculino	19	Blanca	<ul style="list-style-type: none"> • Pápulas de 2 mm en labios, mucosa alveolar y paladar • Lengua escrotal • Policarías • Enanismo radicular • Facies adenoide
Williard, Borgen, Bol et al.	1991	Femenino	32	Blanca	<ul style="list-style-type: none"> • Papilomas de 3-5 mm en lengua y frenillo
Albrecht, Haber, Goodman et al.	1991	Femenino	48	Blanca	<ul style="list-style-type: none"> • Papilomatosis de lengua y encía
Albrecht, Haber, Goodman et al.	1991	Femenino	42	Blanca	<ul style="list-style-type: none"> • Pápulas de 2 mm queratósicas y dolorosas en encía
Devlin, Barrie & Ward-Booth	1992	Femenino	51	Blanca	<ul style="list-style-type: none"> • Tumoración indolora e invasiva de 28 años de evolución en lengua (Fibrosis difusa subepitelial)
Porter, Cawson, Scully et al.	1995	Masculino	60	Blanca	<ul style="list-style-type: none"> • Estomatitis angular proliferativa • Hiperplasia nodular en zonas edéntulas • Papilomatosis en dorso de lengua y comisuras
Porter, Cawson, Scully et al.	1995	Femenino	40	Blanca	<ul style="list-style-type: none"> • Pápulas y nódulos en dorso de lengua, encía y labios
Porter, Cawson, Scully et al.	1995	Femenino (Hija de la paciente anterior)	21	Blanca	<ul style="list-style-type: none"> • Pápulas en mucosa oral
Porter, Cawson, Scully et al.	1995	Femenino	35	Blanca	<ul style="list-style-type: none"> • Pápulas rosadas en lengua, encía y labios.
Thomas & Lewis	1995	Masculino	23	Blanca	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones papilomatosas en labios y mejillas
Seoane, Aguado, Vázquez et al.	1996	Femenino	31	Blanca	<ul style="list-style-type: none"> • Policarías • Pápulas blanquecinas en papilas interdentes y en papila interincisiva
Almenar Besó, Bagán, Milián Masanet et al.	2001	Femenino	71	Blanca	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones fibromatosas en rebordes y lengua (Hiperplasia epitelial benigna) • Maxilares edéntulos
Blanco & Keochgerián	2005	Masculino	52	Blanca	<ul style="list-style-type: none"> • Maxilares edéntulos • Lengua fisurada • Lesiones papulares en mucosa
Blanco & Keochgerián	2005	Masculino (Hijo del paciente anterior)	21	Blanca	<ul style="list-style-type: none"> • Papilomas y fibromas orales • Lengua escrotal • Enanismo radicular • Edentación prematura
RESULTADOS DE LOS 20 CASOS RESEÑADOS		15 ♀ 5 ♂	PROMEDIO DE EDAD 38, 5	BLANCA (20:0)	PAPULAS ORALES EN 18 CASOS (90% de los casos)

Agradecimientos

Deseo dar mis más sinceros agradecimientos a la Dra. en Odontología Beatriz Casnati, Profesora Adjunta de la Cátedra de Patología y Semiología B.M.F. de la Facultad de Odontología de la UDELAR, por sus consejos y correcciones.

REFERENCIAS

- Albrecht S, Haber RM, Goodman JC. et al.** (1992). Cowden Syndrome and Lhermitte - Duclos disease. *Cancer*; 70(4): 869-876.
- Almenar Besó R, Vicente Bagán S J, Milián Masanet M^a A. et al.** (2001). Síndrome de Cowden: presentación de un caso clínico con lesiones orales. *An Med Interna*; 18 (8) : 426-428.
- Bagan JV, Peñarocha M, Vera-Sempere F.** (1989). Cowden syndrome: clinical and pathological considerations in two new cases. *J Oral Maxillofac Surg*; 47 (3): 291-294.
- Blanco V, Keochgerián V.** (2006). Síndrome de Cowden. A propósito de una familia afectada. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [revista online] [citado 2010 Set 20] 11(1): 12-16. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-69462006000100003&lng=es.
- Devlin MF, Barrie R, Ward-Booth R P.** (1992). Cowden's disease: a rare but important manifestation of oral papillomatosis. *Br J Oral Maxillofac Surg*; 30(5): 335-336.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N.** (2005). *Robbins & Cotran patología estructural y funcional*. 7^a ed. Madrid : Elsevier. Capítulos 17, 23 y 25.
- Lloyd KM, Dennis M.** (1963). Cowden's disease. A possible new symptom complex with multiple system involvement. *Ann Intern Med*; 58 (1): 136-142.
- Porter S, Cawson R, Scully C et al.** (1996). Multiple hamartoma syndrome presenting with oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* ; 82 (3): 295-301.
- Seoane J, Aguado A, Vázquez J et al.** (1996). Síndrome de Cowden: manifestaciones orales. Estudio clínico-patológico de un caso. *Quintessence (Ed. Esp.)*; (7): 462-465.
- Swart JGN, Lekkas C, Allard RHB.** (1985). Oral manifestations in Cowden's syndrome. Report of four cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* ;59 (3): 264-268.
- Thomas DW, Lewis MAO.** (1995). Lhermitte-Duclos disease associated with Cowden's disease. *Int J Oral Maxillofac Surg*;24 (5): 369-371.
- Williard W, Borgen P, Bol R. et al.** (1992). Cowden's disease. A case report with analyses at the molecular level. *Cancer*;69 (12): 2969-2974.

Dr. Damián Guillermo Lanza Echeveste

Avda. Agraciada 2929 apto. 713
Torre IV, Sector "G", CP 11800
Montevideo, Uruguay
damlanza@yahoo.com