

Lara Aguilera Castro^{a,*}, Luis Téllez Villajos^a,
Antonio López San Román^a,
José Ignacio Botella Carretero^b,
Ana García García de Paredes^a y Agustín Albillos Martínez^a

^a Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Universidad de Alcalá, Madrid, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Ramón y Cajal. CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBERObn), Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Universidad de Alcalá, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laraaguilera88@hotmail.com
(L. Aguilera Castro).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.06.006>
0210-5705/

© 2017 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Manifestación inicial atípica de una poliposis poco frecuente, el síndrome de Cowden



Unusual presenting manifestation of a rare polyposis, Cowden syndrome

El síndrome de Cowden (SC) es una enfermedad genética rara caracterizada por el desarrollo de hamartomas que pueden afectar a múltiples órganos, con un riesgo incrementado de distintos tumores. Aunque la presencia de pólipos hamartomatosos es frecuente, es menos común la existencia de ganglioneuromas intestinales como manifestación inicial^{1,2}.

Presentamos el caso de un paciente con poliposis ganglioneuromatosa en el que se llegó al diagnóstico final de SC a través del resto de manifestaciones extracolónicas.

Se trata de un varón de 39 años que es remitido para la realización de colonoscopia por el antecedente de un familiar de primer grado fallecido de cáncer de colon (CCR). En la colonoscopia se objetivan más de 100 pólipos, distribuidos a lo largo de todo el colon, pero más frecuentes en el lado izquierdo. Tras la resección de varios de estos pólipos la histología muestra una proliferación fusocelular mesenquimal difusa con células ganglionares dispersas en lámina propia, todo ello compatible con pólipos ganglioneuromatosos (fig. 1). Ante estos hallazgos se solicita gastroscopia en la que se describe una extensa acantosis glucogénica en el esófago y más de 100 pólipos en la segunda porción duodenal, la mayoría milimétricos, que corresponden a adenomas tubulares con displasia moderada.

En la anamnesis dirigida destaca el antecedente de hemitiroidectomía por adenoma y la resección de un fibroma colágeno en el flanco derecho. A la exploración llama la atención una evidente macrocefalia (estudiado en la infancia y atribuido a raquitismo) y la presencia de máculas pigmentadas parduzcas en el pene.

Con todos estos hallazgos el paciente cumple criterios clínicos de SC³, por lo que se realiza un estudio de secuenciación completa del gen *PTEN*, obteniendo una mutación patogénica (p.Arg130Gln) en el exón 5 asociada a dicho síndrome. Se descartó mediante pruebas complementarias la asociación con neoplasia endocrina múltiple tipo II.

La ganglioneuromatosis se debe a una hiperplasia de los plexos mientéricos y fibras nerviosas entéricas. Clínicamente se distinguen 3 entidades: 1) ganglioneuromatosis polipoidea, que consiste en pocos ganglioneuromas aislados; 2) ganglioneuromatosis generalizada, que se asocia a neoplasia endocrina múltiple tipo IIb y neurofibromatosis de von Recklinghausen; y 3) poliposis ganglioneuromatosa, sin enfermedad sistémica asociada, en la cual se encuadra el caso presentado².

EL SC es una enfermedad hereditaria, con transmisión autosómica dominante, debida a mutación germinal en el gen supresor de tumores *PTEN*. Su prevalencia se estima en un caso por cada 200.000-250.000 habitantes⁴.

Inicialmente se propusieron unos criterios diagnósticos que incluían criterios patognomónicos, mayores y menores⁵. Dada su baja especificidad Pilarski et al. propusieron unos criterios alternativos que han sido adoptados por el *National Comprehensive Cancer Network*. Una de las principales diferencias es que se incluyen los hamartomas gastrointestinales, incluidos ganglioneuromas, como criterios mayores (tabla 1)³.

Las lesiones mucocutáneas (98%), macrocefalia (93%), pólipos gastrointestinales (93%), lesiones benignas de mama (74%) y de tiroides (71%) son las manifestaciones más frecuentes⁶. Entre las expresiones digestivas más habituales destaca la acantosis glucogénica esofágica. A pesar de su inespecificidad se ha propuesto que la presencia de acantosis esofágica y poliposis colónica debe ser considerada como criterio patognomónico de SC. Se han descrito pólipos gastro-duodenales en un 67-100%, la mayoría hamartomatosos e hiperplásicos, pero también adenomas. Con respecto a la afectación colónica hasta un 92% tienen pólipos que varían desde pocos a innumerables. Es llamativa la coexistencia de múltiples tipos histológicos que incluyen hamartomas, pólipos hiperplásicos, ganglioneuromas o adenomas⁷.

Pero lo más importante es el alto riesgo de tumores malignos. Varios estudios coinciden en señalar un incremento de riesgo de cáncer de mama (25-50%), endometrial (13-28%), tiroideo (3-17%) o renal (2-5%)^{8,9}. A diferencia de los que se creía previamente, también existe un mayor riesgo de CCR. Heald et al. describen que de 67 pacientes con SC sometidos a colonoscopia, un 13% presentaron CCR con una edad media de 44,4 años¹⁰. En un trabajo posterior el riesgo estimado

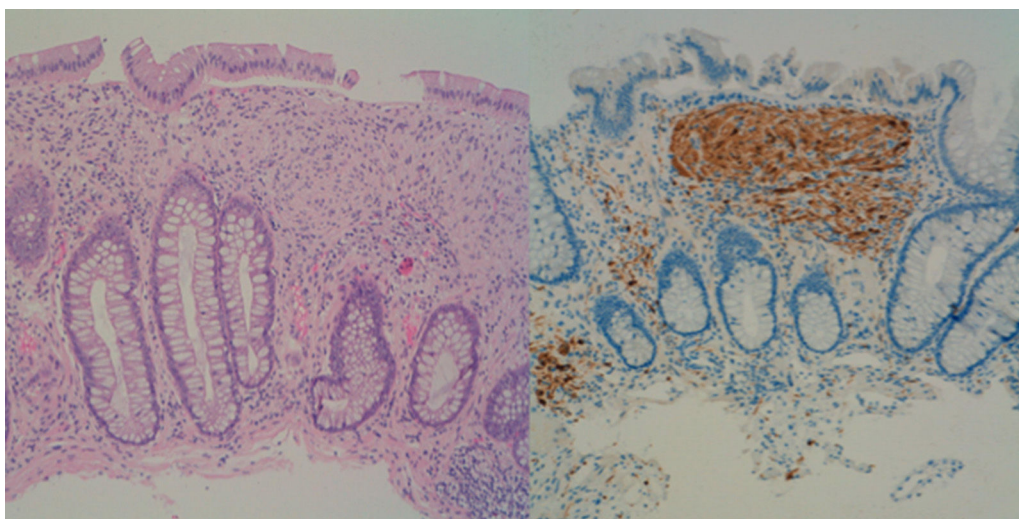


Figura 1 A la izquierda, microfotografía de un pólipo ganglioneuromatoso con tinción de hematoxilina-eosina. A la derecha, inmunohistoquímica para S100 que marca el componente neural.

fue 10,3 (IC 95%: 5,6-17,4, $p < 0,001$) veces superior al de la población general⁸. Este índice disminuye a 5,7 (IC 95%: 1,14-16,64, $p = 0,036$) en otro trabajo con 154 pacientes⁹. En un estudio multicéntrico que incluye 156 pacientes, el riesgo acumulativo de CCR fue del 18% a los 60 años¹¹.

La importancia del diagnóstico precoz radica en la prevención de tumores asociados. Así como hay consenso en la vigilancia de las manifestaciones extraintestinales, el seguimiento endoscópico es más controvertido. La guía

americana para el manejo de los síndromes hereditarios recomienda comenzar con colonoscopia a los 15 años, con una periodicidad bianual¹². Sin embargo, otros autores proponen una vigilancia menos agresiva, comenzando a los 35-40 años con una periodicidad anual-bianual si existe alta tasa de pólipos o cada 3-5 años si existiera baja tasa de pólipos^{8,13}. Así mismo, recomiendan la realización de gastroscopia en el momento del diagnóstico y con intervalos de 5 años o antes en función de los hallazgos¹⁰.

Tabla 1 Criterios diagnósticos modificados del síndrome de Cowden

Criterios mayores	Criterios menores
<i>Cáncer de mama</i>	Espectro autista
<i>Cáncer de endometrio (epitelial)</i>	Cáncer de colon
<i>Hamartomas gastrointestinales (incluidos ganglioneuromas pero excluidos pólipos hiperplásicos ≥ 3)</i>	Acantosis glucogénica esofágica (≥ 3)
<i>Enfermedad de Lhermitte Duclos del adulto</i>	Lipomas (≥ 3)
<i>Macrocefalia (\geq percentil 97)</i>	Retraso mental (cociente intelectual ≤ 75)
<i>Pigmentación macular en el pene</i>	Carcinoma de células renales
<i>Múltiples lesiones mucocutáneas (cualquiera de las siguientes):</i>	Lipomatosis testicular
<i>Múltiples triquilemomas (≥ 3, al menos uno comprobado con biopsia)</i>	Cáncer de tiroides (papilar o folicular, variante de papilar)
<i>Queratosis acral (≥ 3 placas queratósicas palmoplantares y/o pápulas hiperqueratósicas acrales)</i>	Lesiones estructurales de tiroides (adenoma, bocio multinodular...)
<i>Neuromas mucocutáneos (≥ 3)</i>	Alteraciones vasculares (incluyen anomalías venosas intracraneales)
<i>Papilomas orales múltiples (particularmente en la lengua o en las encías), múltiples (≥ 3) o comprobado histológicamente o diagnosticado dermatológicamente</i>	

El diagnóstico se establece en un individuo que cumpla cualquiera de estas 2 condiciones: 3 o más criterios mayores, pero alguno debe incluir macrocefalia, enfermedad de Lhermitte Duclos o hamartomas gastrointestinales o 2 criterios mayores y 3 menores.

En el caso de familias donde un individuo cumpla los criterios diagnósticos o tenga mutación en el gen PTEN, el diagnóstico se establece cuando se cumplan cualquiera de estas condiciones: a) 2 criterios mayores cualquiera con o sin criterios menores; o b) un criterio mayor y 2 menores; o c) 3 criterios menores.

Fuente: Pilarski et al.³.

En conclusión, dado que en las poliposis colónicas pueden coexistir múltiples tipos histológicos, es importante valorar las manifestaciones extraintestinales que nos ayuden a determinar el diagnóstico final, ya que la vigilancia y manejo será diferente en cada caso.

Bibliografía

- Herranz Bachiller MT, Barrio Andres J, Pons F, Alcaide Suarez N, Ruiz-Zorrilla R, Sancho del Val L, et al. Diffuse intestinal ganglioneuromatosis an uncommon manifestation of Cowden syndrome. *World J Gastrointest Oncol.* 2013;5:34–7.
- Vinitzky A, Zaleski CA, Sajjad SM, McPherson EW. Intestinal ganglioneuromatosis: Unusual presentation of Cowden syndrome resulting in delayed diagnosis. *Am J Med Genet A.* 2013;161A:1085–90.
- Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: Systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:1607–16.
- Pilarski R. Cowden syndrome: A critical review of the clinical literature. *J Genet Couns.* 2009;18:13–27.
- Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: Revised diagnostic criteria. *J Med Genet.* 2000;37:828–30.
- Cauchin E, Toucheffeu Y, Matysiak-Budnik T. Hamartomatous tumors in the gastrointestinal tract. *Gastrointest Tumors.* 2015;2:65–74.
- Coriat R, Mozer M, Caux F, Chryssostalis A, Terris B, Grandjouan S, et al. Endoscopic findings in Cowden syndrome. *Endoscopy.* 2011;43:723–6.
- 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.
- Bubien V, Bonnet F, Brouste V, Hoppe S, Barouk-Simonet E, David A, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumor syndrome. *J Med Genet.* 2013;50:255–63.
- Heald B, Mester J, Rybicki L, Orloff MS, Burke CA, Eng C. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology.* 2010;139:1927–33.
- Nieuwenhuis MH, Kets CM, Murphy-Ryan M, Colas C, Moller P, Hes FJ, et al. Is colorectal surveillance indicated in patients with PTEN mutations? *Colorectal Dis.* 2012;14:e562–6.
- Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:223–62.
- Stanich PP, Pilarski R, Rock J, Frankel WL, El-Dika S, Meyer MM. Colonic manifestations of PTEN hamartoma tumor syndrome: Case series and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2014;20:1833–8.

Luisa Adán Merino^{a,*}, Mercedes Aldeguer Martínez^a, Federico Álvarez Rodríguez^b, Marta Barceló López^a, Rocío Plaza Santos^a y Fátima Valentín Gómez^a

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ladan.hulp@salud.madrid.org (L. Adán Merino).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.06.005>
0210-5705/

© 2017 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Reactivación de hepatitis B en paciente con hepatitis crónica C tratado con antivirales de acción directa



Hepatitis B reactivation in a patient with chronic hepatitis C treated with direct-acting antivirals

Los antivirales de acción directa (AAD), utilizados actualmente como tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC) no son efectivos para el virus de la hepatitis B (VHB), por lo que en pacientes coinfectados (VHC/VHB) su empleo puede provocar la reactivación del VHB en aquellos pacientes que son portadores no activos del mismo. Esta reactivación ha sido recientemente descrita en pacientes que reciben tratamiento con AAD, aunque el riesgo real se desconoce^{1–4}.

Presentamos el caso de un paciente varón de 52 años remitido al servicio de medicina digestiva desde el de nefrología por infección crónica por VHB (HBsAg positivo, anti-HBc positivo, HBeAg negativo, anti-HBe positivo) y VHC, genotipo

4. Procedente de Camerún, residía en España desde hacía más de 20 años. Como antecedente únicamente refería HTA, con retinopatía hipertensiva e insuficiencia renal leve.

Se determinaron las cargas virales, siendo el DNA-VHB de 112 UI/ml y el RNA-VHC de 965.000 UI/ml. El estadio de fibrosis se estableció mediante la realización de un Fibroscan[®], siendo la elasticidad hepática de 10.7 kPa.

El paciente inició terapia con ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y ribavirina negativizando la carga a la semana 4 de tratamiento, con una duración del tratamiento de 8 semanas y presentando una respuesta virológica sostenida (RVS) a las 12 semanas de finalizarlo con valores de AST y ALT normales. En la semana 8 de tratamiento, estando previamente asintomático, el paciente acudió a urgencias del hospital por un cuadro de dolor en epigastrio, destacando en el análisis de sangre realizado en ese servicio una BT de 4,5 mg/dl con ALT normal. Fue dado de alta como epigastralgia y el paciente decidió abandonar el tratamiento. Posteriormente no recidivó el cuadro, por lo que se podría atribuir al tratamiento.

En el control de la semana 24 postratamiento destacaba un valor de ALT de 295 UI/l con RNA-VHC < 15 UI/ml. Se