



# Poliposis colorrectales poco frecuentes

SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS *pág. 55* SÍNDROME DE POLIPOSIS JUVENIL *pág. 60* SÍNDROME DE POLIPOSIS HIPERPLÁSICA *pág. 68*

## Puntos clave

El síndrome de Cowden (SC) se caracteriza por la presencia de hamartomas múltiples que afectan a varios órganos y sistemas, y por presentar predisposición al cáncer.

El diagnóstico se realiza a partir de unos criterios estrictos de la enfermedad, revisados de forma anual.

Los pacientes con criterios diagnósticos de la enfermedad deben ser remitidos a una unidad de consejo genético y realizar la secuenciación del gen *PTEN*.

El cribado de cáncer de mama, de endometrio y de tiroides debe iniciarse a los 18 años, o 5 años antes del caso con cáncer más temprano en la familia (lo que ocurra antes).

Los pólipos gastrointestinales aparecen en el 60-90% de los pacientes, pero se considera que no presentan un riesgo aumentado de desarrollar cáncer.

## Síndrome de Cowden

FERNANDO FERNÁNDEZ-BAÑARES, MERCÉ ROSINACH RIBERA  
Y ROCÍO TEMIÑO LÓPEZ-JURADO

Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Mútua Terrassa. Terrassa. Barcelona. España.

El síndrome de Cowden (SC) es una enfermedad rara, de herencia autosómica dominante con penetrancia relacionada con la edad. Se caracteriza por la presencia de hamartomas múltiples que afectan a varios órganos y sistemas, que se derivan de las tres capas germinales, y con predisposición al cáncer<sup>1</sup>. Su prevalencia es alrededor de uno de cada 200.000 individuos, pero es una enfermedad claramente infradiagnosticada, dado el elevado grado de variabilidad fenotípica y el desconocimiento de la misma por la comunidad médica.

## Criterios diagnósticos del síndrome de Cowden

El SC fue descrito por primera vez por Lloyd y Dennis en 1963<sup>2</sup>, en una paciente con múltiples hamartomas, hallazgos mucocutáneos característicos, mastopatía fibroquística y alteraciones neurológicas. Los individuos afectados desarrollan habitualmente la enfermedad a partir de la segunda década de la vida; sin embargo, el diagnóstico en algunos pacientes puede retrasarse debido a la considerable heterogeneidad en la presentación clínica. La mayoría de los pacientes presentan de forma patognomónica manifestaciones mucocutáneas y macrocefalia. Los hamartomas en el SC pueden afectar virtualmente a cualquier órgano, pero con más frecuencia a la piel y al tracto gastrointestinal (GI). Se estima que las lesiones cutáneas, sobre todo triquilemomas y pápulas papilomatosas, tienen una penetrancia del 90% en la tercera década de la vida<sup>1</sup>. Los triquilemomas son lesiones hamartomatosas del folículo piloso, de crecimiento lento, de color carne (fig. 1). Las pápulas papilomatosas son lesiones mucocutáneas que aparecen en la cara, mucosa oral y superficies

acras (fig. 1). La macrocefalia está presente en el 100% de los pacientes con SC. Por otro lado, la enfermedad de Lhermitte-Duclos, o gangliocitoma displásico del cerebelo, se considera una variante fenotípica del SC.

En 1995, el *International Cowden Consortium* estableció unos criterios diagnósticos estrictos de la enfermedad. Estos criterios son actualizados de forma anual por la *US National Comprehensive Cancer Network* (US NCCN) (tabla 1). Cualquier paciente que cumpla estos criterios debe ser remitido a una unidad de consejo genético y realizarse la secuenciación del gen *PTEN*.

## Riesgo de neoplasia

Los pacientes con SC presentan un riesgo elevado de presentar cáncer de mama, de tiroides y de endometrio. El riesgo de cáncer de mama durante toda la vida del paciente alcanza el 50%, en comparación con un 11% en la población general<sup>1,3</sup>. Se diagnostica en edades más jóvenes que en la población general, con una media entre 36 y 46 años, y puede ser bilateral. La histología predominante es la de un adenocarcinoma ductal invasivo. En los hombres con SC también parece existir un aumento del riesgo de cáncer de mama, aunque no está cuantificado.

El riesgo de presentar un cáncer de tiroides durante la vida del paciente se estima que es del 10% para ambos sexos, en comparación con un 1% o menos en la población general<sup>1</sup>. La histología predominante es folicular. Las lesiones tiroideas más frecuentes en el SC son los adenomas foliculares. El cáncer de endometrio es más frecuente en mujeres con SC; se estima un riesgo de 5-10% en comparación con < 2,5% en la población general. Con menor frecuencia pueden existir carcinomas renales.

## Lectura rápida

El síndrome de Cowden (SC) es una enfermedad rara, de herencia autosómica dominante con penetrancia relacionada con la edad.

El SC se engloba, hoy en día, dentro de los síndromes de tumores hamartomatosos PTEN, que se caracterizan por mutaciones germinales del gen supresor de tumores *PTEN* localizado en el cromosoma 10q22-23 (*PTEN, phosphatase and tensin homologue, deleted on chromosome ten*).

La mayoría de los pacientes presenta de forma patognomónica manifestaciones mucocutáneas y macrocefalia.

Se estima que las lesiones cutáneas, sobre todo triquilemomas y pápulas papilomatosas, tienen una penetrancia del 90% en la tercera década de la vida.



**Figura 1.** Lesiones de aspecto papilomatoso en labio superior. Se acompañan de triquilemomas periorales. Imagen cedida por el Dr. Luis Capitán, publicada en *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11:319-24.

## Afectación gastrointestinal

Los pólipos gastrointestinales en el SC son típicamente asintomáticos, y pueden aparecer en cualquier zona del tracto GI. Se trata de pólipos hamartomatosos y se detectan en el colon en un 60-90% de los pacientes con SC<sup>1,4,5</sup>. Las lesiones GI altas son relativamente comunes, e incluyen la acantosis glucogénica en el esófago y los pólipos hamartomatosos gástricos. Además de pólipos hamartomatosos, pueden existir pólipos inflamatorios, hiperplásicos, lipomatosos y ganglioneuromas.

No existe evidencia definitiva de que los pacientes con SC presenten un riesgo aumentado de desarrollar cáncer colorrectal o cáncer gástrico. Sin embargo, se ha descrito cáncer colorrectal y cáncer gástrico en algunos pacientes con SC<sup>4,6</sup>. De todas maneras no se aconseja, hoy en día, la realización de cribado endoscópico de cáncer colorrectal y gástrico en estos pacientes.

## Estudio genético

El SC se engloba actualmente dentro de los síndromes de tumores hamartomatosos PTEN (STHP), que se caracterizan por mutaciones germinales del gen supresor de

tumores *PTEN* localizado en el cromosoma 10q22-23 (*PTEN, phosphatase and tensin homologue, deleted on chromosome ten*)<sup>1</sup>. El SC es el prototipo de estas enfermedades. Otros síndromes incluidos dentro de los STHP son la enfermedad de Lhermitte-Duclos, el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (SBRR), y posiblemente el síndrome Proteus. La prevalencia de mutaciones germinales en estas entidades del gen *PTEN* varía ampliamente, desde un 80% en el SC, un 65% en el SBRR, hasta un 20% en el síndrome Proteus.

El gen *PTEN* codifica una proteína de 403 aminoácidos que actúa como una fosfatasa de especificidad doble que defosforila lípidos y proteínas. *PTEN* defosforila el fosfatidilinositol (3,4,5)-bifosfato y esto, a su vez, comporta una reducción de 3'-fosfoinosítoles que son sustratos de importantes quinasas y otros mensajeros intracelulares<sup>1</sup>. La pérdida o reducción de la actividad *PTEN* ocasiona un aumento de fosforilación de muchas proteínas celulares clave, que a su vez afectan procesos como la progresión del ciclo celular, el metabolismo, la migración, la apoptosis, la transcripción y la translación.

Los pacientes que presentan criterios clínicos de SC deben ser remitidos para consejo genético y estudio de mutaciones en el gen *PTEN*. Aproximadamente dos tercios de las mutaciones se producen en los exones 5, 7 y 8 de este gen.



## Lectura rápida



Los pacientes con SC presentan un riesgo elevado de presentar cáncer de mama, de tiroides y de endometrio.

Los pólipos gastrointestinales en el SC son típicamente asintomáticos, y pueden aparecer en cualquier zona del tracto gastrointestinal. Se trata de pólipos hamartomatosos y se detectan en el colon en el 60-90% de los pacientes con SC.

No existe evidencia definitiva de que los pacientes con SC presenten un riesgo aumentado de desarrollar cáncer colorrectal o cáncer gástrico.

El cribado, la vigilancia y las medidas preventivas del cáncer son los aspectos principales del manejo clínico de los pacientes con SC.

## Manejo clínico y seguimiento de los pacientes con síndrome de Cowden

El cribado, la vigilancia y las medidas preventivas son los aspectos principales del manejo clínico de los pacientes con SC. El aspecto más importante es el cribado de cáncer. En la tabla 2

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos del síndrome de Cowden

### Criterios patognomónicos

Enfermedad de Ihermitte-Duclos del adulto (tumores cerebelosos)  
Lesiones mucocutáneas  
Triquilemomas faciales  
Queratosis acra  
Lesiones papilomatosas

### Criterios mayores

Cáncer de mama  
Carcinoma tiroideo (especialmente folicular)  
Macrocefalia (circunferencia fronto-occipital igual o mayor al percentil 97)  
Carcinoma endometrial

### Criterios menores

Otras lesiones tiroideas (adenoma o bocio multinodular)  
Retraso mental (CI  $\leq$  75)  
Hamartomas GI  
Lipomas  
Mastopatía fibroquística  
Fibromas uterinos  
Fibromas  
Malformaciones genito-urinarias  
Tumores genito-urinarios (especialmente carcinomas de células renales)

### Diagnóstico operativo

Cualquier criterio patognomónico, pero lesiones mucocutáneas solas si:  
 $\geq$  6 pápulas faciales ( $\geq$  3 triquilemomas), o pápulas faciales y papilomatosis de la mucosa oral, o papilomatosis de la mucosa oral con queratosis acra, o  
 $\geq$  6 queratosis palmoplantares  
En ausencia de criterios patognomónicos  
Dos o más criterios mayores (uno debe ser macrocefalia)  
Un criterio mayor y tres criterios menores  
Cuatro criterios menores  
Para los individuos de familias con un miembro con síndrome de Cowden  
Un criterio patognomónico  
Cualquier criterio mayor con o sin criterios menores  
Dos criterios menores  
Historia de SBRR

se describen las recomendaciones de la NCCN acerca de la vigilancia de aparición de cáncer en estos pacientes<sup>7</sup>.

Es necesario discutir caso a caso la necesidad de realizar mastectomía bilateral profiláctica, dado que la presencia simultánea de cambios fibroquísticos y hamartomatosos puede dificultar el cribado de neoplasia de mama, informando acerca del grado de protección de las medidas tomadas, el riesgo de cáncer y las opciones de reconstrucción<sup>1,7</sup>.

Asimismo, se recomienda la tiroidectomía total en los pacientes con SC y adenomas tiroideos. Aunque se trata de lesiones benignas, la mayoría de expertos recomiendan la tiroidectomía, en vista de la multicentricidad y el aumento de riesgo de progresión a carcinoma folicular. No existen recomendaciones acerca de la histerectomía profiláctica, aunque en mujeres post-menopáusicas, el riesgo-beneficio podría favorecer la histerectomía<sup>1,7</sup>.

Ya que la pérdida del gen *PTEN* aumenta la activación de la vía de mensajeros intracelulares PI3K/Akt/mTOR, los fármacos que actúan a nivel de esta vía podrían tener utilidad para el tratamiento y/o la prevención de los tumores asociados con el SC. Se están realizando estudios con inhibidores de mTOR (por ejemplo, rapamicina) con resultados prometedores<sup>1</sup>.

## Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

El síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (SBRR) se caracteriza por macrocefalia, hamartomas benignos, máculas pigmentadas en el glánde del pene, lipomas, hemangiomas y retraso del desarrollo o retraso mental<sup>1</sup>. Cerca del 60% de los pacientes con este síndrome presenta mutaciones del gen *PTEN*, mostrando una similitud alélica con el SC. Incluso dentro de una determinada familia con mutaciones de este gen, puede haber miembros con manifestaciones fenotípicas de una u otra enfermedad. En este sentido, algunos autores han sugerido que SBRR y SC podrían tratarse de una sola enfermedad con diferente expresión fenotípica y penetrancia relacionada con la edad. Dadas estas similitudes, se considera que los pacientes con SBRR presentan un aumento de riesgo de neoplasias, por lo que se aconseja la adherencia a programas de cribado como los descritos para el SC.

Fuente: *National Comprehensive Cancer Network*.

CI: cociente intelectual; GI: gastrointestinal; SBRR: síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba.

**Tabla 2.** Recomendaciones de cribado de cáncer en pacientes con síndrome de Cowden\*

| Tipo de cribado   | ¿Cuándo?   | ¿Con qué frecuencia?     |
|---|--|--------------------------|
| <b>Mujeres</b>  |  |                          |
| Palpación mamaria   | A partir de los 18 años de edad  | Mensualmente             |
| Examen clínico mamario  | A partir de los 25 años de edad o 5-10 años antes del caso con cáncer de mama más temprano en la familia                       | Cada 6 meses             |
| Mamografía y RM mamaria   | A partir de los 30-35 años o 5 años antes del caso con cáncer de mama más temprano en la familia (lo que ocurra antes)         | Cada 12 meses            |
| Biopsia endometrial a ciegas**  | A partir de los 30-35 años, o 5 años antes del caso con cáncer de endometrio más temprano en la familia, y hasta la menopausia | Cada 12 meses            |
| Ecografía endometrial**   | Post-menopausia  | Cada 12 meses            |
| <b>Hombres y mujeres</b>  |  |                          |
| Examen físico, con especial atención a mama y tiroides  | A partir de los 18 años o 5 años antes del caso con cáncer más temprano en la familia (lo que ocurra antes)                    | Cada 12 meses            |
| Ecografía tiroidea  | A los 18 años (basal)  | Considerar cada 12 meses |
| Examen dermatológico  |  | Considerar cada 12 meses |
| Educación en cuanto a síntomas y signos de cáncer   |  | Cada 12 meses            |
| Análisis de orina (considerar la citología urinaria y la ecografía renal si hay historia familiar de cáncer renal)*** |  | Cada 12 meses            |
| Riesgo para familiares  |  |                          |
| Aconsejar sobre el posible riesgo de cáncer y la necesidad de consulta genética                                       |  |                          |

\*Propuestas por la *National Comprehensive Cancer Network 2008*<sup>7</sup>. \*\*Se aconseja participar en ensayos clínicos para evaluar la efectividad de las modalidades de cribado para el cáncer de endometrio. \*\*\*Se aconseja participar en ensayos clínicos para evaluar la efectividad de las modalidades de cribado para el cáncer renal.  
RM: resonancia magnética.

## Bibliografía

**GH**  
[www.ghcontinuada.com](http://www.ghcontinuada.com)  
 Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN hamartoma tumor syndromes. *Eur J Hum Gen.* 2008;16:1289-300.
- Lloyd KM 2nd, Dennis M. Cowden's disease. A possible new symptom complex with multiple system involvement. *Ann Intern Med.* 1963;58:136-42.

- Nusbaum R, Vogel KJ, Ready K. Susceptibility to breast cancer: hereditary syndromes and low penetrance genes. *Breast Dis.* 2006;27:21-50.
- Calva D, Howe JR. Hamartomatous polyposis syndromes. *Surg Clin N Am.* 2008;88:779-817.
- Umemara K, Takagi S, Ishigaki Y, Iwabuchi M, Kuroki S, Kinouchi Y, et al. Gastrointestinal polyposis with esophageal polyposis is useful for early diagnosis of Cowden's disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14:5755-9.
- Al-Thihli K, Palma L, Marcus V, Cesari M, Kushner YB, Barkun A, et al. A case of Cowden's syndrome presenting with gastric carcinomas and gastrointestinal polyposis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2009;6:184-9.
- National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Genetic/Familial high-risk assessment: breast and ovarian, version 1.2008. Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

## Bibliografía recomendada

Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN hamartoma tumor syndromes. *Eur J Hum Gen.* 2008;16:1289-300.

*Excelente artículo de revisión de los síndromes ligados a mutaciones germinales del gen PTEN, con especial énfasis en el síndrome de Cowden. Se revisan los criterios diagnósticos, los mecanismos biológicos de la enfermedad y las posibilidades de tratamiento farmacológico utilizando inhibidores de la vía PI3k/Akt/mTOR.*

Calva D, Howe JR. Hamartomatous polyposis syndromes. *Surg Clin N Am.* 2008;88:779-817.

*Extensa revisión bibliográfica sobre las poliposis hamartomatosas, incluyendo el síndrome de Cowden, y el riesgo de desarrollar cáncer gastrointestinal.*

National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Genetic/Familial high-risk assessment: breast and ovarian, version 1.2008. Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

*Excelente guía práctica, disponible online de forma gratuita, que es revisada de forma anual, sobre las recomendaciones actuales para el diagnóstico y el manejo del paciente y del familiar en riesgo de síndrome de Cowden.*