

Caso clínico

Síndrome de Cowden, descripción de un caso

J. Gutiérrez de la Peña(*)

Luis Requena Caballero (**)

Matías Tomás Salvá (***)

Llamado también síndrome de los hamartomas múltiples, el síndrome de Cowden, descrito en 1963 por Lloyd y Dennis (1), es una rara genodermatosis que predispone al desarrollo de tumores malignos (2), principalmente de mama y de tiroides. La etiología de la enfermedad corresponde a herencia autosómica dominante, con un gen de expresividad variable, mientras que clínicamente se caracteriza por el desarrollo de múltiples hamartomas de origen tanto ectodérmico como endodérmico y mesodérmico.

Las lesiones mucocutáneas más frecuentes son los triquilemomas faciales, diversos tipos de proliferación folicular como la papilomatosis oral y las queratosis translúcidas palmo-plantares, la acroqueratosis verruciforme en dorso de manos y muñecas y, finalmente, los tumores benignos múltiples como angiomas, lipomas o tumores verrugosos.

Entre las posibles anomalías internas destaca la poliposis intestinal y la ya mencionada afectación mamaria y tiroidea de potencial malignización. Otras manifestaciones clínicas de la

enfermedad son la craneomegalia, la facies adenoide, el paladar ojival, el vitíligo, las "manchas café con leche", los gliomas de retina, el pseudotumor cerebral y diversos desórdenes ginecológicos.

La extrema rareza de la enfermedad y la dificultad en el diagnóstico explican que la bibliografía médica haya apenas descrito un centenar de casos en todo el mundo.

Observación clínica

Paciente varón de 35 años de edad. Entre sus antecedentes patológicos destacaba, por un lado, poliposis intestinal en la infancia, que requirió colectomía (figs. 1ª y 2ª) y, por otro, enfermedad de Hodgkin en juventud, tratada en su momento mediante extirpación quirúrgica de las adenopatías inguinales completada con radioterapia.

En los últimos años ha sufrido diversas infecciones de repetición: orzuelos, hidrosadenitis axilar, tinea pedis, herpes simple en área inguinal derecha, y abscesos cutáneos que precisaron incisión y drenaje. Refiere alergia medicamentosa al cloranfenicol, y sangrado frecuente de las encías.

Finalmente, en el aparato de los antecedentes familiares, es de reseñar que aunque sus padres no eran consanguíneos su padre mostraba lesiones faciales y había sido intervenido de poliposis intestinal. Su único hermano está sano, mientras que en la familia materna se apreciaba tendencia a padecer neoplasias malignas a edades tempranas.

La solicitud de tratamiento quirúrgico reparador de los múltiples tumores asintomáticos presentes en cara y cuello desde la infancia, fue el motivo de la primera consulta.

La exploración dermatológica inicial evidenció múltiples pápulas tanto cupuli-

(*) Hospital Militar de Palma de Mallorca.

(**) Clínica "La Concepción". Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

(***) Sección de Salud Laboral de la CAIB.

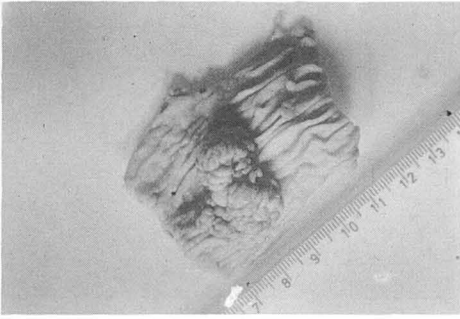


Fig. 1.- Pólipo intestinal. Es un adenoma pediculado de aspecto vellosito en su superficie.

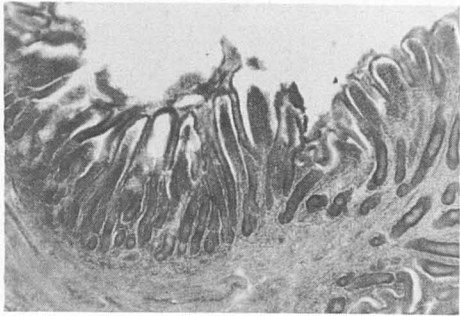


Fig. 2.- Vellosidades digitiformes revestidas de células epiteliales cilíndricas que histológicamente corresponden a un pólipo intestinal.

formas color de piel como verrugosas de aspecto seborreico, de uno a tres milímetros de tamaño, en cara y al cuello, particularmente numerosas en el área perinasal y retroarticular (figuras 3ª, 4ª y 5ª). Se apreciaban, asimismo, encías hipertróficas, enrojecidas y sangrantes, así como algunos acrocordones en cuello y axilas (figura 6ª), y múltiples verrugas vulgares en frente y tórax anterior con placas hiperpigmentadas (figura 7ª). En hombros y muslos presentaba nódulos blancos de aspecto céreo, consistencia firme al tacto y con leve umbilicación central (fig. 8ª).

A lo largo de los últimos años, diversos reconocimientos, médicos periódicos han detectado la presencia de nuevas tumoraciones como un pseudoquistc subcutáneo en región periauricular iz-

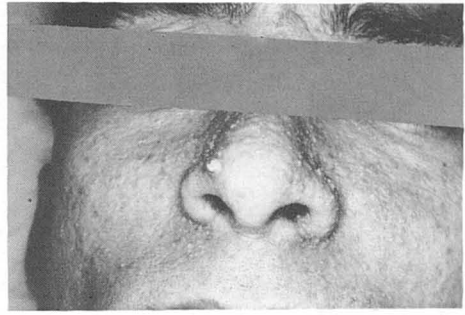


Fig. 3.- Pápulas verrugosas de aspecto sebáceo en la cara, con predominio en el área perinasal.



Fig. 4.- Pápulas diminutas, de aspecto quístico, color de piel, en área retroarticular.

quierda, identificada como angioleiomioma blanda y leve hiperpigmentación en la región lumbar, así como recidiva y neoformación, posterior a tratamiento electrocoagulador, de lesiones verrugosas faciales.

Los últimos análisis y revisiones de órganos internos no han apreciado alteraciones valorables, si bien los controles por los servicios de Medicina Interna y Oncología se suceden con regularidad.

Histopatología tumoral

El análisis tisular de las pápulas de cara, cuello y tórax anterior mostraban hiperplasia del epitelio infundibular, acantosis, hiperqueratosis e hipergranulosis, identificados, en algunos casos, como triquilemonas (fig.11ª) y, en otros, como verrugas (3) víricas. La investiga-

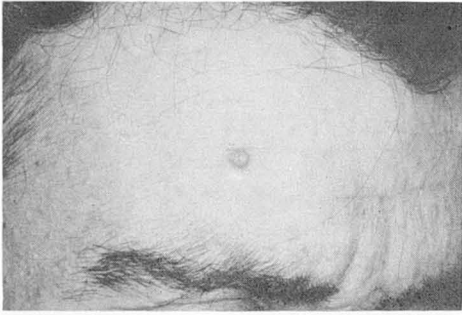


Fig. 5.- Neoformación cupuliforme y otros triquilemomas en la frente.

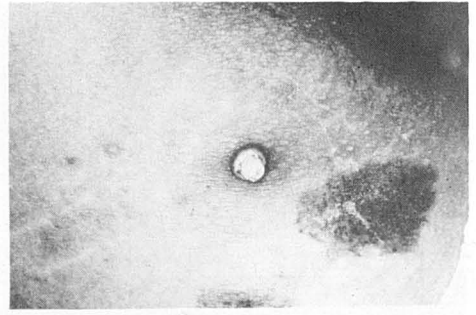


Fig. 7.- Lesión verrugosa y área hiperpigmentada.



Fig. 6.- Acrocordones en zona lateral del cuello.



Fig. 8.- Nódulo de aspecto céreo en el muslo. Histológicamente es un fibroma esclerosante.

ción con técnicas de inmunoperoxidasa de la presencia de antígenos de papilomavirus en los triquilemomas resultó negativa.

Los tumores de hombros y muslos, realizada la anatomía patológica, resultaron ser fibromas esclerosantes que se pueden considerar marcadores específicos (4) del síndrome de Cowden. Caracterizados por la presencia de banda de colágeno eosinofílico hialinizado con patrón estoriforme y amplios espacios vacíos entre las fibras de colágeno, destaca también la ausencia de fibras elásticas (fig. 12^a).

Si el análisis del tumor de la región lumbar reveló que se trataba de un siringoma (5) (fig. 13^a), el de la zona preauricular izquierda, identificado como un angioleiomioma (fig. 14^a), se constituía

por fascículos de células musculares lisas espiroides, alrededor de luces vasculares estrechas, estrelladas en ocasiones.

Junto a los antecedentes familiares y a la presencia de poliposis intestinal en la infancia (6), el conglomerado de variados hamartomas conduce el diagnóstico de síndrome de Cowden o síndrome de los tumores múltiples.

Discusión

El interés del caso radica tanto en su rareza como en su dificultad diagnóstica. El diagnóstico diferencial debe establecerse con síndromes hereditarios como:

a.- La esclerosis tuberosa de Pringle-Bourneville asociada a angiofibromas faciales.

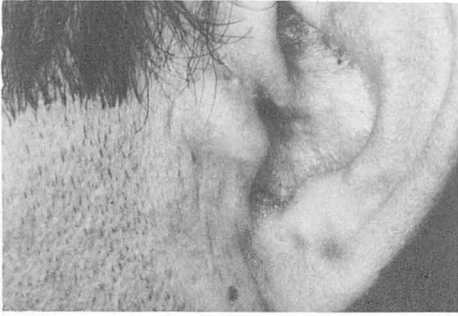


Fig. 9.- Tumor subcutáneo correspondiente a angioleiomioma en región periauricular izquierda.

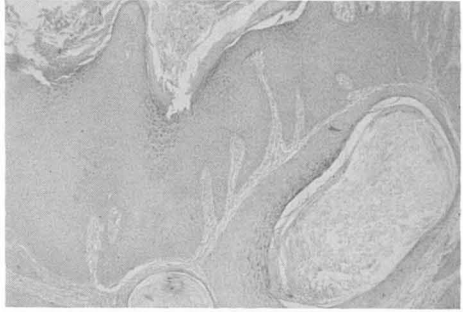


Fig. 11.- Triquilemoma con hiperplasia del epitelio infundibular, hiperqueratosis, hipergranulosis y acantosis con células claras ricas en glucógeno.

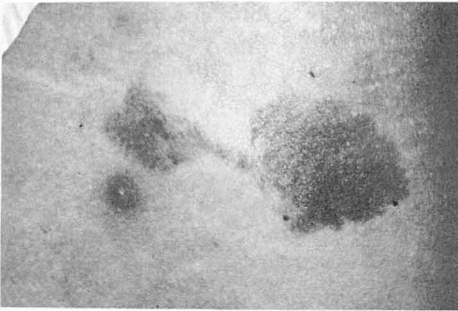


Fig. 10.- Siringoma y placa hiperpigmentada en dorso del tronco.

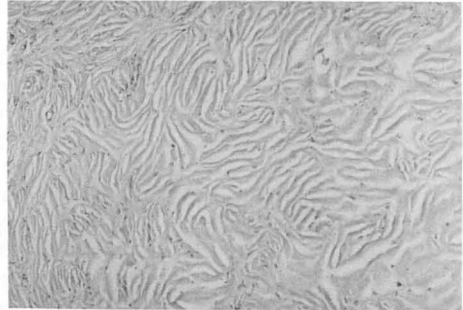


Fig. 12.- Fibroma esclerosante con bandas de colágeno eosinofílico hialinizado y algunos fibroblastos.

b.- El síndrome de Birt-Hogg-Dubé o de los fibrofolliculomas múltiples.

c.- El Síndrome de Gardner, que presenta quistes epidermoides y poliposis intestinal familiar, de considerable potencial canceroso.

d.- La enfermedad de Darier o queratosis folicular con pápulas hiperqueratóticas o costrosas en áreas seboreicas.

e.- La paquioniquia congénita unida a hiperqueratosis subungueal y folicular.

f.- El síndrome de las neoplasias endocrinas múltiples tipo III asociado a neuromas mucosos, feocromocitoma y carcinoma tiroideo.

Se trata de una genodermatosis de herencia autosómica dominante, con presencia de múltiples hamartomas cutáneo-mucosos, con potencial de malignización que exige control especial de tiroides y mamas.

nización que exige control especial de tiroides y mamas.

El paciente objeto de estudio, caracterizado por la variedad de su patología cutánea, cumple todos los requisitos clínico-patológicos para el diagnóstico de síndrome de Cowden: presencia de los típicos triquilemomas o lesiones similares a verrugas faciales y de múltiples fibromas esclerosantes. Estos últimos, al ser marcadores cutáneos específicos de la enfermedad, son de gran trascendencia para llegar al diagnóstico correcto y precoz, y de esta forma poder someter a los enfermos a un riguroso control y prevenir el desarrollo de neoplasias malignas.

El pronóstico depende de la intensidad de los síntomas, de la gravedad de las malformaciones y de los trastornos

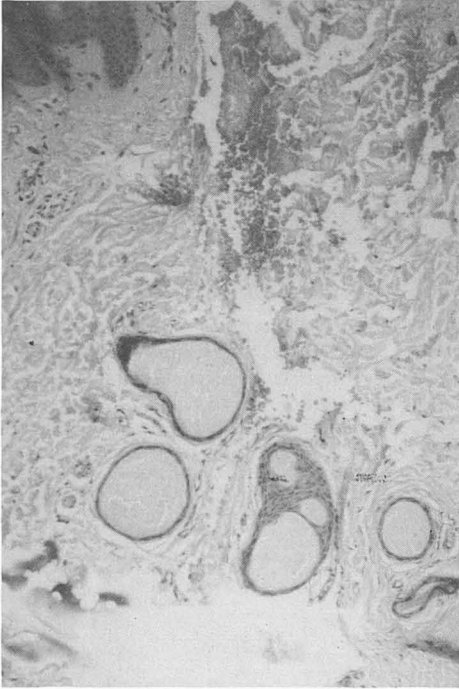


Fig. 13.- Siringoma. Se aprecian quistes dérmicos, alguno con aspecto de renacuajos revestidos de dos capas de células epiteliales.

orgánicos, y de la evolución de las neoplasia viscerales.

El tratamiento debe ser quirúrgico habitualmente. El paciente reseñado precisó repetidas intervenciones, a fin de extirpar y analizar histopatológicamente los diversos tumores, así como tratamiento mediante electro-bisturí. En los próximos meses se procederá a la exéresis de los molestos e inestéticos triquilemomas faciales mediante LASER de CO₂, considerado hoy en día como tratamiento de elección.

En definitiva, el presente trabajo aporta a la bibliografía médica insular el estudio y la evolución clínica y anatomopatológica del primer caso de síndrome de Cowden descrito en Mallorca, junto a una amplia y demostrativa iconografía,

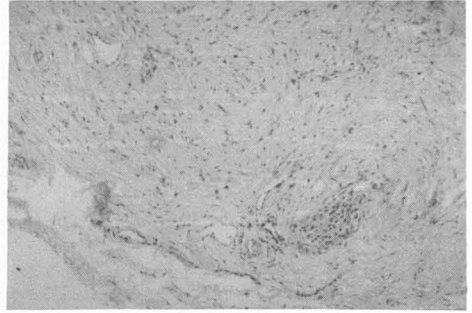


Fig. 14.- Espacios vasculares y abundantes células musculares lisas características del angioleiomioma.

al tiempo que confiamos que despierte el interés de la clase médica por esta rara enfermedad de afectación pluriorgánica y pluri-sistemática.

Agradecimiento:

Por la realización de los múltiples estudios histopatológicos queremos manifestar públicamente nuestro agradecimiento a los anatomopatólogos J. Sard Oliver, ya retirado, J.J. Torralba Esteban y J. Serra Trespalle, de la Policlínica Miramar, a M. Llompart Ferrer y J.M. Mas Degano de la clínica Rotger, y, finalmente, a E. Sánchez Yus, del Hospital Clínico de la Universidad Complutense de Madrid.

Notas

- 1.- Cowden es el apellido de la primera familia descrita afectada por la enfermedad.
- 2.- Diversos trabajos, principalmente desarrollados por equipos médicos japoneses y norteamericanos, han asociado el síndrome de Cowden a otros tumores como meningiomas, y a la enfermedad de Lhermitte-Duclos.
- 3.- Si bien la teoría de Ackermann indica que el triquilemoma es una verruga vírica madura de larga evolución.
- 4.- La variada patología del enfermo de la piel podría ser un marcador específico de la enfermedad. Vid. Requena L; Gutierrez J;

Sánchez Yus E. Multiple sclerotic fibromas of the skin. A cutaneous marker of Cowden's disease. *J Cutan Pathol*.

1992 Aug. 19 (4). P346-51.

5.- El siringoma es un adenoma de los conductos intraepidérmicos de las glándulas sudoríparas ecrinas., con presencia de pequeños quistes intradérmicos revestidos de epitelio con dos hileras de células que cuentan con colas en forma de coma que le dan el aspecto de renacuajos.

6.-De la que el anatomopatólogo J. Sard Oliver conservaba documentación gráfica (figs. 1ª y 2ª).

Bibliografía

1. Ackerman L. V. and Rosal J. *Surgical Pathology*. Fifth edition. C. U. Mosby Co. Saint Louis. 1974.

2. Barax C.N. Lebowhl M., Phelps R.G. Múltiple hamartoma syndrome *J.Am. Acad. Dermatol* 1987; 17: 342.

3. Brownstein M.H. Mehregan A.H., Bikowski J.B., Lupulescu A., Patterson J. C. The dermatopathology of Cowden's syndrome *Br. J. Dermatol* 1979; 100: 667.

4. Casado M., Borbujo J., Jiménez F., Fachal C., Martínez W., Herranz P., Navarro A. Enfermedad de Cowden (síndrome de los hamartomas y neoplasia múltiples). *Actas dermo-sif.* 1990; 81: 828.

5. Donati P., Amantea A., Carducci M., Balus L. Sclerotic (hypocellular) fibromas of the skin. *Br. J. Dermatol.* 1991; 124: 395.

6. Dulanto, de, Felipe. *Dermatología Médico-Quirúrgica*. Primera edición. Ed. Anel 1982. 1089-90.

7. Fitzpatrick T.B., Eisen Z. E., Wolf K., Freedberg I. M., and Austen K.F. *Dermatology in General Medicine*. Fourth edition. International Edition. 1993.2237

8. Lever W.F., Schaumburg-Lever G. *Histopatología de la Piel*. Séptima edición. De. Intermédica. 1991. 555-6.

9. Lloyd K.M., Dennis M. Cowden's disease. A posible new symptom complex with multiple system involvement. *Ann. Inter. Med.* 1963. 58: 136-42.

10. Mercalf J.S., Maize J.C., LeBoit P.E. Circumscribed storiform collagenoma (sclerotic fibroma). *Am. J. Dermatopathol.* 1991;13:122.

11. Pujol R.M., Ravella A., Noguera X., de Moragas J.M., Moreno A. Síndrome de hamartomas múltiples. *Med. Cut. I. L.A.* 1988: 16:322.

12. Requena L., Gutiérrez J., Sánchez Yus E. Multiple sclerotic fobromas of the skin. A cutaneous marker of cowden's disease. *J. Cutan. Pathol.* 1991;19:346-51.

13. Rook A. J., Wilkinson D. s., and Ebling F. J. G. *Textbook of Dermatology*. Blackwell Scientific Publications. Fifth Edition. 1992.332-3.

14. Rustgi A. K. Hereditary gastrointestinal polyposis and non polyposis syndromes. *New England J. Med.* 1994. 331:25. 1695-1702.

15. Salem O. S., Steck W. D. Cowden's disease (multiple hamartoma and neoplastic syndrome): a case report and review of the english literature. *J. Am: Acad. Dermatol.* 1983;8:686.

16. Starink T.M., Meijer C.J.L.M., Brownstein M.H. The cutaneous pathology of cowden's disease: new findings. *J. Cutan. Pathol.* 1985;12:83.

17. Starink T.M., van der Veen J.P.W., Arwert F., et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study of 21 patients. *Clin. Genet.* 1986;29:222.

18. Weary P.E., Gorlin R.J., Gentry W.C., Comer J. E., Greer K.E. Multiple hamartoma syndrome (Cowden's disease). *Arch. Dermatol.* 1972;106:682.