

TÍTULO

Síndrome de Cowden secundario a mutación c.104T>G p.Met35 en el gen PTEN.

AUTORES

Miguel Mansilla-Polo^{1,2*}, Begoña Escutia-Muñoz^{1,2}, Margarita Llavador-Ros³, Rafael Botella-Estrada^{1,2,4}.

¹Departamento de Dermatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

²Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS La Fe), Valencia, España.

³Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

⁴Facultad de Medicina. Universidad de Valencia, Valencia, España.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cowden (CS), un raro trastorno genético autosómico dominante, se caracteriza por múltiples hamartomas y tumores benignos en diversos órganos y tejidos. Está causado por mutaciones en el gen PTEN, lo que conduce a una activación anormal de la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR. Clínicamente, los pacientes pueden presentar lesiones en la piel y las mucosas como triquilemomas, papilomatosis intraoral o queratosis acral, junto con un mayor riesgo de desarrollar varios tipos de neoplasias internas, especialmente de tiroides y mama. La vigilancia cuidadosa y la detección temprana son cruciales para manejar el síndrome de manera efectiva.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un hombre de 47 años sin antecedentes médicos relevantes acudió a Dermatología para un chequeo de rutina. Durante la exploración (**Figura 1**), se observaron múltiples micropápulas de color carne afectando la región central de la cara (**Figura 1A**), frente, sienes y mejillas (**Figura 1B**). Estas pápulas eran más prominentes en la región periauricular (**Figura 1C**). La dermatoscopia mostró una estructura filiforme con vasos lineales periféricos (**Figura 1D**). Fenotípicamente, además de presentar rasgos faciales toscos, el paciente tenía escoliosis dorsal izquierda (**Figura 1E**). En la mucosa, se observaron múltiples papilomas similares a empedrado en el paladar y la lengua (**Figura 1F**). Además, se evidenció lentiginosis en el labio inferior (**Figura 1F**) y el pene (**Figura 1G**). Aparte de la afectación cutánea, no se presentaron otros síntomas sistémicos. Ante la sospecha de CS, se realizó una biopsia de una de las lesiones periauriculares, confirmando

la existencia un triquilemoma (**Figura 2**). Posteriormente, un estudio genético reveló la variante c.104T>G, p.Met35Arg (NM_00314.8) en heterocigosis en el exón 2 del gen PTEN, confirmando definitivamente el diagnóstico de CS. Se realizó un estudio genética a los dos hijos del paciente. Uno resultó negativo, mientras que el otro portaba la misma mutación. Este hijo de 15 años presentaba retraso mental, lentiginosis mucosa y una malformación venolinfática en la extremidad inferior derecha que dificultaba la marcha adecuada. Por lo tanto, se le diagnosticó síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRVS), otra manifestación dentro del espectro de PTEN. El estudio de extensión descartó malignidades internas en ambos pacientes. Se inició tratamiento tópico con sirolimus al 1% diariamente para las lesiones cutáneas, mostrando una respuesta parcial después de 3 meses de tratamiento. En su hijo, se inició sirolimus oral a una dosis de 1 mg/m²/día, lo que condujo a una mejora considerable en la marcha después de 3 meses de tratamiento.

DISCUSIÓN

El gen PTEN es un gen supresor que, cuando está desregulado, provoca un crecimiento tumoral excesivo. Sus mutaciones, en un patrón dominante, provocan el llamado “espectro PTEN”, que incluye CS, BRRS, síndrome de Lhermitte-Duclos y síndrome de Proteus. A pesar de compartir el gen mutado, presentan características fenotípicas distintivas. Las mismas mutaciones pueden manifestarse de manera diferente dentro de la misma familia, como observamos en nuestros pacientes. CS se manifiesta con características clínicas cutáneas como triquilemomas, papilomatosis oral, queratosis acral y *pits* palmares, entre otros. Además, conlleva un mayor riesgo de desarrollar varios tipos de neoplasias internas, como cáncer de tiroides, colorrectal, mama, endometrio o renal. Presentamos un caso con la sustitución p.Met35Arg en el exón 2 de PTEN, un hallazgo previamente descrito. Se han informado más de 100 mutaciones, de diversos tipos: deleciones, cambios en el marco de lectura, *missense* y *nonsense*. La detección de estas neoplasias y el asesoramiento genético son esenciales en casos de deseo reproductivo. Tradicionalmente, el tratamiento para las lesiones cutáneas ha sido sintomático. Sin embargo, debido a la participación de mTOR en su patogénesis, recientemente han surgido diversas series con resultados favorables de sirolimus. Este efecto se ha observado tanto de forma tópica como sistémica, como también lo observamos en nuestros pacientes. Es esencial que todos los dermatólogos estén familiarizados con CS. El reconocimiento temprano puede llevar a un diagnóstico antes del inicio de una posible neoplasia interna.



Figura 1 – Aspecto clínico de las lesiones. Múltiples pápulas de color carne en la región facial (paneles A y B), más prominentes en la región periauricular (panel C). Dermatoscópicamente, presentaban proyecciones filiformes con vasos ramificados en la periferia (panel D). El paciente tenía escoliosis dorsal izquierda (panel E). A nivel de la mucosa, había lentiginosis en el labio inferior y el pene (paneles F y G) y papilomatosis tipo adoquín o en empedrado en la lengua y el paladar (panel F).

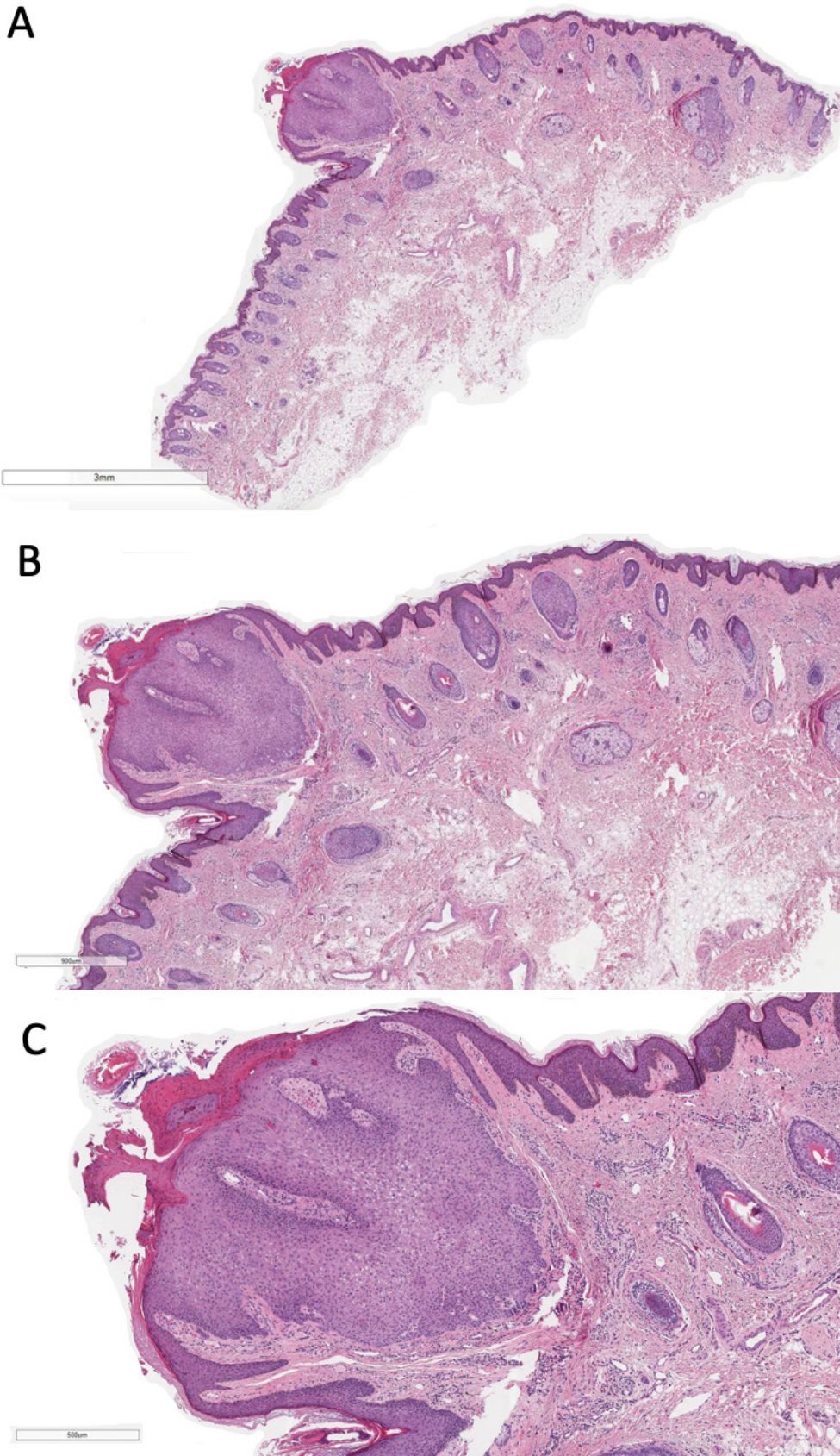


Figura 2 – Aspecto histológico de una de las lesiones periauriculares compatible con triquilemoma.

Lesión bien delimitada con crecimiento exofítico y endófito que consiste en células con abundante citoplasma eosinofílico, núcleos monomórficos y vacuolización focal de queratinocitos (*Hematoxilina y eosina; panel A 10x, panel B 20x y panel C 40x*).