

Queratosis acras y queratosis folicular invertida como manifestación de la enfermedad de Cowden

A. Larumbe^a, M.E. Iglesias^a, J.J. Illarramendi^b, A. Córdoba^c y M. Gállego^a

^aServicio de Dermatología. ^bServicio de Oncología. ^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital de Navarra. Pamplona. España.

La enfermedad de Cowden es un trastorno genético poco frecuente caracterizado por la presencia de múltiples tumores hamartomatosos en piel, tiroides, mama, sistema nervioso y tracto gastrointestinal. Las lesiones mucocutáneas son el hallazgo más constante y característico. Las neoplasias (tanto benignas como malignas) de la mama y del tiroides aparecen hasta en dos tercios de los pacientes. La queratosis folicular invertida como forma de presentación de una enfermedad de Cowden es rara, ya que suelen ser los triquilemomas faciales múltiples, las lesiones papilomatosas de la mucosa oral y las queratosis acras la que suelen hacer sospechar esta enfermedad.

Palabras clave: enfermedad de Cowden, queratosis folicular invertida.

ACRAL KERATOSES AND INVERTED FOLLICULAR KERATOSIS PRESENTING AS COWDEN DISEASE

Abstract. Cowden disease is a rare genetic disorder characterized by the presence of multiple hamartomas in the skin, thyroid, breast, nervous system and gastrointestinal tract. Mucocutaneous lesions are the most constant and characteristic finding. Breast and thyroid neoplasms (benign and malignant) develop in up to two thirds of patients. Inverted follicular keratosis as the presenting feature of Cowden disease is rare as the disease is usually suspected by the appearance of multiple facial trichilemmomas, oral mucosal papillomatosis and acral keratoses.

Key words: Cowden disease, inverted follicular keratosis.

Introducción

La enfermedad de Cowden es una genodermatosis que presenta anomalías ectodérmicas, endodérmicas y mesodérmicas. Se hereda en forma autosómica dominante y afecta a ambos sexos, aunque es algo más frecuente en mujeres. Su incidencia es de 1 caso entre 200.000 personas sanas¹. La enfermedad de Cowden está determinada por una mutación germinal en el gen PTEN². Los hallazgos cutáneos que aparecen en el 90% de los pacientes consisten en triquilemomas, queratosis acras, papilomas orales y fibromas escleróticos. A nivel extracutáneo la enfermedad de Cowden se caracteriza por la presencia de lesiones tiroideas (bocio, adenomas, quistes de conducto tirogloso y adenocarcinoma folicular) y de la mama (enfermedad fibroquís-

tica, fibroadenoma y cáncer de mama) y la posibilidad de presentar manifestaciones gastrointestinales, genitourinarias, útero-ováricas, cerebrales y esqueléticas.

Presentamos el caso de una paciente con una enfermedad de Cowden en la que las manifestaciones cutáneas principales que nos hicieron sospechar esta enfermedad fueron queratosis acras y una queratosis folicular invertida.

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 60 años, con antecedentes personales de intervención quirúrgica de carcinoma de mama derecho (1997), adenocarcinoma de endometrio (1998) y bocio multinodular (2002), y la presencia de un meningioma en ala esfenoidal izquierda (2004). Acude a nuestra consulta para revaloración de lesiones cutáneas asintomáticas en zona de radioterapia por cáncer de mama (biopsia previa con diagnóstico de linfangioma dérmico posmastectomía) y lesiones en axilas y cuero cabelludo (biopsiadas con diagnóstico de verruga vulgar y queratosis folicular invertida). No existían antecedentes familiares de importancia.

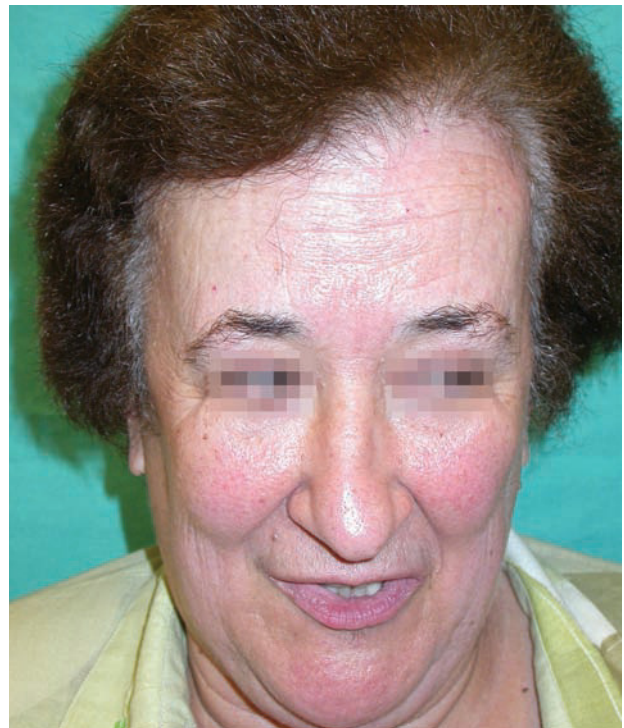
Correspondencia:
Amaia Larumbe Irurzun.
Ezkibel 25 bajo izda.
31192 Mutilva Alta. Navarra. España.
Correo electrónico: amaialarumbe@hotmail.com

Aceptado el 20 de septiembre de 2007.

Pápulas carnosas en mucosa yugal que en algunas zonas confluyen a modo de empedrado.



Fisuras en dorso lingual y en los bordes laterales pápulas de color carne.



Macrocefalia.

En la exploración física se apreciaban en mucosa yugal numerosas pápulas del color de la piel normal, de 1 a 3 mm, que adoptaban una forma de empedrado (figs. 1A y B). La lengua tenía surcos centrales y en los bordes laterales se apreciaban numerosas pápulas carnosas (fig. 2).

También presentaba una macrocefalia (fig. 3), varias pápulas queratósicas en el dorso de manos, pies y cuero cabelludo (fig. 4), junto con múltiples lesiones en forma de pápulas translúcidas de aspecto vesicular en axila derecha y área submamaria derecha (fig. 5). No existía afectación ocular.

Se realizó biopsia de lesión próxima a aréola mamaria con diagnóstico de queratosis seborreica y de lesión del área mamaria derecha con diagnóstico de linfangioma.

Además de todo ello, revisamos la biopsia realizada previamente del cuero cabelludo, en la que se podía apreciar un epitelio con hiperqueratosis y acantosis. A mayor aumento se apreciaban remolinos escamosos que salpicaban un epitelio escamoso rodeando un folículo piloso y capilares congestivos y tortuosos con abundantes hematíes en su luz, todo ello compatible con una queratosis folicular invertida (fig. 6A y B).

Discusión

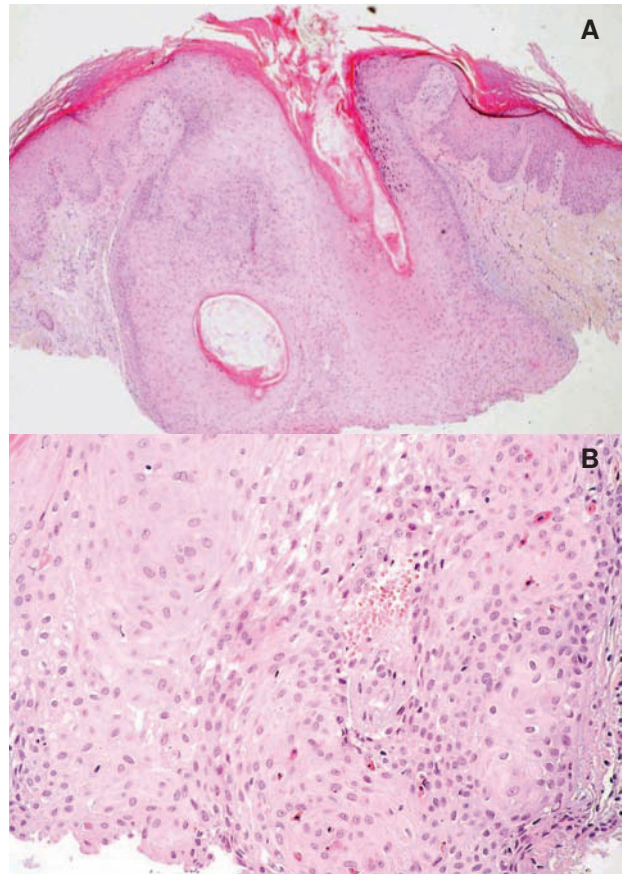
La enfermedad de Cowden o síndrome de los hamartomas múltiples es un trastorno genético poco frecuente caracte-



Pápulas queratósicas en dorso de pies.



Pápulas traslúcidas en área mamaria y axila derecha.



Epitelio hiperqueratósico y acantosis junto con remolinos escamosos salpicando un epitelio escamoso que rodean un folículo piloso y capilares congestivos con hematíes en su interior. (A) Hematoxilina-eosina, $\times 100$. (B) Hematoxilina-eosina, $\times 200$.

rizado por la presencia de múltiples tumores hamartomatosos de origen ectodérmico, mesodérmico y endodérmico. Fue descrita por primera vez por Lloyd y Dennis³ en 1963 y le pusieron este nombre en honor a la primera paciente en la que se apreció esta entidad; ésta presentaba un trastorno multisistémico con lesiones mucocutáneas características y anomalías de la mama, el tiroides y el tracto gastrointestinal. En 1972, Weary et al⁴ consideraron más adecuado el término síndrome de los hamartomas múltiples, dado que define mejor la asociación de estas displasias en diferentes órganos.

Esta enfermedad se presenta en 1 de cada 200.000¹ personas, pero probablemente esta incidencia está infravalorada, ya que en muchas ocasiones la clínica que presentan los pacientes es muy sutil y pasa inadvertida para el médico. Se hereda con un rasgo autosómico dominante con expresividad variable. No se sabe con certeza cuántos casos son esporádicos (debido al subdiagnóstico de la entidad), y se presume que un 40-65% son familiares (2 o más parientes afectados)¹. Su incidencia es algo mayor en las mujeres y

la mayoría de los pacientes descritos son de raza blanca. Aproximadamente el 80% de los pacientes con esta enfermedad presentan una mutación en la línea germinal del gen supresor tumoral PTEN localizado en el cromosoma 10q23⁵. La enfermedad de Cowden se ha incluido en las entidades denominadas «trastornos asociados al PTEN» entre las que se encuentra también el síndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba⁶, los síndromes Proteous y Proteus-like⁷ y la enfermedad de Lhermitte-Duclos⁸. Se cree que el defecto principal en la enfermedad de Cowden es una anomalía en la regulación de la proliferación celular. El producto proteico del gen PTEN es una fosfatasa que influye en la regulación del ciclo celular y la apoptosis, actuando como un gen supresor tumoral^{9,10}. Los tejidos afectados son aquellos dotados de capacidad para proliferar, tales como la epidermis, la mucosa oral y gastrointestinal y los epitelios de la mama y el tiroides. Este mecanismo explicaría de forma teórica que las mutaciones en el PTEN podrían contribuir en el desarrollo de hamartomas y neoplasias benignas y malignas esporádicas en pacientes con

Tabla 1. Criterios que se deben cumplir para el diagnóstico operativo

síndrome de Cowden. Los triquilemomas en la enfermedad de Cowden podrían ser secundarios a esta mutación, con un sobrecrecimiento secundario del epitelio del infundido folicular.

En el año 2000 el *International Cowden Syndrome Consortium* dividió los criterios clínicos para el diagnóstico en patognomónicos, mayores y menores¹¹. Entre los criterios patognomónicos se incluyen los triquilemomas faciales, las lesiones mucosas, las queratosis acras y las lesiones papilomatosas. En los criterios mayores se incluyen el cáncer de mama, el cáncer de tiroides no medular, la macrocefalia, la enfermedad de Lhermitte-Duclos y el carcinoma endometrial; y en los menores, otras lesiones tiroideas, el retraso mental, los hamartomas gastrointestinales, la enfermedad fibroquística de la mama, los lipomas, los fibromas y los tumores o malformaciones genitourinarias. Para el diagnóstico operativo en una persona se deben cumplir una serie de criterios (tabla 1). Nuestro paciente presentaba: *a)* queratosis acras y lesiones mucosas: criterios patognomónicos; *b)* cáncer de mama, carcinoma endometrial, bocio multinodular y macrocefalia: criterios mayores, y *c)* meningioma esfenoidal, queratosis folicular invertida y verruga vulgar: criterios menores.

La afectación cutánea sucede en más del 90% de los pacientes y las lesiones mucocutáneas características comienzan a aparecer generalmente durante la segunda y tercera décadas de la vida^{12,13}. A nivel facial los triquilemomas, si son múltiples, son diagnósticos de la enfermedad de Cowden¹¹, pero existen otra serie de entidades que en ausencia de triquilemomas también nos tienen que hacer sospechar esta enfermedad (variantes de la hiperplasia folicular infundibular o tumor del infundíbulo folicular, queratosis y lesiones con rasgos similares a la queratosis folicular invertida)^{14,15}. A nivel extrafacial se pueden presentar queratosis seborreicas, verrugas vulgares o planas, lesiones similares a acroqueratosis verruciforme, hiperqueratosis palmo-plantar y lesiones similares a triquilemomas o queratosis folicular invertida¹⁶.

Con respecto a las manifestaciones neurológicas que suelen acompañar al síndrome de Cowden, la mayoría de casos publicados hacen referencia a la enfermedad de Lhermitte-Duclos o gangliocitoma displásico del cerebelo, pero existen también varios casos que relacionan el meningioma con el síndrome de Cowden debido a mutaciones en el gen PTEN^{4,17-19}.

A diferencia de los triquilemomas, las queratosis foliculares invertidas no son un marcador patognomónico de la enfermedad de Cowden, pese a que existen casos descritos en los que el diagnóstico de enfermedad de Cowden se ha realizado en ausencia de triquilemomas y con la presencia de queratosis folicular invertida como es nuestro caso. Quizás este aspecto debería ser replanteado, ya que según algunos autores, como Ackerman y Requena, las queratosis foliculares invertidas y los triquilemomas son básicamente la misma entidad, es decir, verrugas vulgares con diferenciación tricolémica. Este posible origen vírico se confirmó en 1991 por Hori, el cual demostró mediante estudios inmunohistoquímicos la presencia del antígeno común del virus del papiloma humano en una lesión de queratosis folicular invertida. Sin embargo, otros autores sostienen otras interpretaciones diferentes respecto a la verdadera naturaleza de la queratosis folicular invertida, incluyendo los que consideran esta lesión como una queratosis seborreica irritada, una neoplasia de la porción intraepidérmica del infundíbulo folicular o una lesión *sui generis*.

Por todo esto, aunque la mayoría de casos diagnósticos de enfermedad de Cowden presentaban triquilemomas faciales, en ausencia de éstos y ante la presencia de entidades que histológicamente se solapan en ciertos criterios, como las verrugas vulgares, las queratosis foliculares invertidas y los triquilemomas, debe sospecharse una enfermedad de Cowden.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Eng C. PTEN: One gene, Many syndromes. *Human Mutat.* 2003;22:183-98.
2. Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PL, Wang SI, Zheng Z, et al. Germiline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet.* 1997;16:64-7.
3. Lloyd K, Dennis M. Cowden's disease: A possible new symptom complex with multiple system involvement. *Ann Intern Med.* 1963;58:136-42.
4. Weary PE, Gorlin RJ, Gentry WC Jr, Comer JE, Greer KE. Multiple hamartoma syndrome (Cowden's disease). *Arch Dermatol.* 1972;106:682-90.
5. Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, Lin AY, van den Helm B, Frants RR, et al. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nat Genet.* 1996;13:114-6.

6. Hendriks YM, Verhallen JT, van der Smagt JJ, Kant SG, Hilhorst Y, Hoefsloot L, et al. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: further delineation of the phenotype and management of PTEN mutation-positive cases. *Fam Cancer*. 2003; 2:79-85.
7. Thiffault I, Schwartz CE, Der Kaloustian V, Foulkes WD. Mutation analysis of the tumor suppressor PTEN and the glypican 3 (GPC3) gene in patients diagnosed with Proteus syndrome. *Am J Med Genet A*. 2004;130:123-7.
8. Abel TW, Baker SJ, Fraser MM, Tihan T, Nelson JS, Yachnis AT, et al. Lhermitte-Duclos disease: a report of 31 cases with immunohistochemical analysis of the PTEN/AKT/mTOR pathway. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64:341-9.
9. Simpson L, Parson R. PTEN: Life as a tumor suppressor. *Exp Cell Res*. 2001;264:29-41.
10. Waite KA, Eng C. Protean PTEN: Form and function. *Am J Hum Genet*. 2002;70:829-44.
11. Eng C. Hill the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet*. 2000;37:828-30.
12. Starink TM, van der Veen JPW, Arwert F, de Waal LP, de Lange GG, Gille JJ, et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet*. 1986;29:222-33.
13. Longy M, Lacombe D. Cowden disease. Report of a family and review. *Ann Genet*. 1996;39:35-42.
14. Starink TM, Hausman R. The cutaneous pathology of facial lesions in Cowden's disease. *J Cutan Pathol*. 1984;11:331-7.
15. Starink TM. Cowden's disease: análisis of fourteen new cases. *J Am Acad Dermatol*. 1984;11:1127-41.
16. Starink TM, Hausman R. The cutaneous pathology of extrafacial lesions in Cowden's disease. *J Cutan Pathol* 1984;11:338-44.
17. Emmerson RW. Epidermodysplasia verruciformis and punctuate keratoderma. *Brit J Dermatol*. 1980;103:50-2.
18. Fritsch P, Pechlaner R, Czarnecki N, Hintner H. Das multiple hamartome syndrom (Cowden Syndrom). *Hautarzt*. 1981;32:285-91.
19. Lyons CJ, Wilson CB, Horton JC. Association between meningioma and Cowden's disease. *Neurology*. 1993;43: 1436-7.