



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MANIFESTACIONES BUCODENTALES Y SISTÉMICAS EN
EL SÍNDROME DE COWDEN.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ALFREDO NEGRETE SALAS

TUTORA: Esp. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA

ASESOR: Mtro. OCTAVIO GODÍNEZ NERI



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



A mi familia.

Les agradezco por todo el apoyo que me han brindado, por que han sido pieza fundamental en el desarrollo de mi vida cotidiana y profesional.

Gracias.

A mis padres.

Primero agradecerles por darme la vida y saber cómo guiarme en el camino de la misma, para poder llegar a cumplir una de mis más grandes metas y segundo por estar siempre conmigo y apoyarme en las decisiones que tomo.

Gracias y los quiero mucho.

A la UNAM.

Por permitirme ser parte de ella, brindándome la oportunidad de superarme tanto profesionalmente como personalmente, formándome como profesionista.

Gracias por abrirme las puertas.

A mis amigos.

Les agradezco por brindarme su amistad y estar conmigo en los momentos en que los he necesitado tanto dentro de la facultad en la faceta profesional como en la vida cotidiana, ya que para todo hay que darnos tiempo para todo.

Gracias por apoyarme.

A los profesores de la Facultad.

Estoy agradecido con ellos porque además de brindarnos todo su conocimiento, nos impulsan para que podamos seguirnos superando profesionalmente. En especial a la doctora Luz del Carmen y a los profesores del seminario que me otorgan el último impulso para concluir uno de mis sueños.

Gracias por ser un gran ejemplo.



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	6
CAPÍTULO 2. GENERALIDADES DE ANATOMÍA.....	10
2.1 Anatomía descriptiva y topográfica de la boca.....	10
2.2 La mucosa bucal.....	14
2.2.1 La mucosa de revestimiento.....	15
2.2.2 La mucosa masticatoria.....	15
2.2.3 La mucosa especializada.....	16
2.3 La encía.....	16
2.4 La lengua.....	18
2.5 Las glándulas salivales.....	19
2.6 La piel.....	20
2.6.1 Anexos cutáneos.....	21
CAPÍTULO 3. DEFINICIÓN.....	23
CAPÍTULO 4. ETIOLOGÍA.....	24
4.1 Características del gene supresor tumoral (PTEN).....	24
4.1.1 Sinonimia.....	24
4.1.2 Funciones.....	25
4.2 Descripción de la alteración.....	25
4.2.1 La ruta de señalización PI3K/AKT/mTOR.....	26
4.2.2 Proteína mTOR.....	29
4.2.3 Los empalmes (splicers).....	31



CAPÍTULO 5. PREVALENCIA DEL SÍNDROME DE COWDEN.....	36
CAPÍTULO 6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	37
6.1 Manifestaciones bucodentales.....	37
6.2 Manifestaciones sistémicas.....	45
CAPÍTULO 7. DIAGNÓSTICO.....	53
7.1 Criterios diagnósticos.....	53
7.2 Auxiliares de diagnóstico.....	56
CAPÍTULO 8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	64
8.1 Sistémicos.....	64
8.2 Bucodentales.....	67
CAPÍTULO 9. COMPLICACIONES.....	71
CAPÍTULO 10. TRATAMIENTO.....	74
CAPÍTULO 11. ATENCIÓN Y TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO.....	81
CAPÍTULO 12. RECOMENDACIONES PREVENTIVAS.....	84
CONCLUSIONES.....	86
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	88



INTRODUCCIÓN.

El presente trabajo se realizó con el motivo de mostrar las características clínicas del síndrome de Cowden, que hoy en día es considerado una enfermedad rara.

El desarrollo del tema permite tener una herramienta muy útil para el área de diagnóstico y para conocer a fondo el comportamiento del síndrome.

El síndrome de Cowden es una alteración de origen genético que afecta a hombres y mujeres, con lesiones en diferentes órganos con un alto porcentaje a malignizarse.

El cirujano dentista tiene una posición importante en cuanto al diagnóstico oportuno, ya que las manifestaciones clínicas del síndrome repercuten en la cavidad oral, en cuanto a la atención en el consultorio dental se debe de realizar de manera multidisciplinaria, de ahí la importancia de que el cirujano dentista esté en constante actualización, ofreciéndole a los pacientes un tratamiento de mejor calidad.

Existen diversos exámenes de laboratorio que ayudan a confirmar el diagnóstico del síndrome, solo hay que saber en qué momento hacer uso de ellos.

En la actualidad no se conoce un tratamiento para el síndrome, pero ya se están realizando estudios experimentales tratando de disminuir o eliminar las diversas complicaciones que se desarrollan.



1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

El síndrome de Cowden fue descrito por primera vez por Costello en el año de 1940, en una mujer mexicana que posteriormente murió de cáncer a la edad de 47 años.¹ Fue hasta el año de 1963 donde Lloyd y Dennis definieron y nombraron el síndrome después de estudiar un paciente de 20 años de edad, de nombre Raquel Cowden,^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8} quien presentaba:

- Facies adenoidea y enfermedad tiroidea.
- Lesiones en huesos (escoliosis) e hígado.
- Arco palatino alto.
- Hipoplasia del paladar blando y de la úvula.
- Enfermedad fibroquística de mamas a los 16 años.
- Papilomatosis en los labios y orofaringe.
- Lengua escrotal.¹

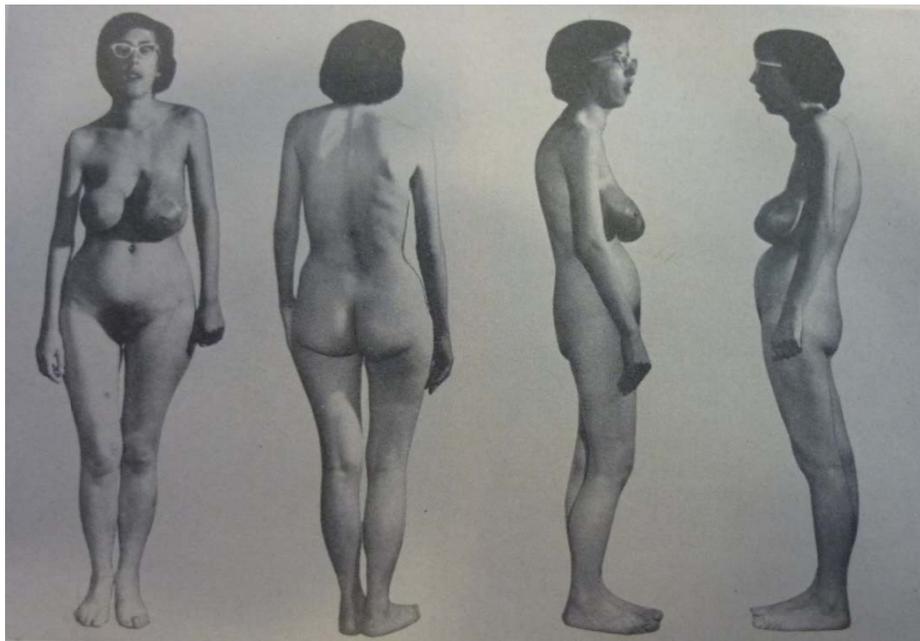


Fig. 1. En la fotografía se muestran las características clínicas.⁷



En los antecedentes familiares se halló que una de sus hermanas, había presentado un gran tumor en la tiroides, numerosas tumoraciones en la piel de origen desconocido y padecido de retraso mental. Dos de sus tías por parte de su madre habían fallecido por carcinoma de mama.^{1, 2}

En 1972 se describe un conjunto adicional de cinco pacientes, ampliando la gama de características clínicas, lo que sugiere el cambio de nombre por el de síndrome de hamartomas múltiples,^{1, 3} después de considerar que las lesiones tenían origen ectodérmico, mesodérmico y endodérmico.

En 1977, Brownstein señaló que los triquilemomas de la piel eran marcadores específicos para el diagnóstico del síndrome de Cowden.¹



Fig. 2. Triquilemomas alrededor de los labios.⁴



El diagnóstico del síndrome de Cowden es fundamentalmente clínico, habiéndose establecido criterios diagnósticos en el año de 1983, por Salem y Steck,⁴ los cuales se han actualizado conforme se estudia el comportamiento del síndrome.

Tabla 1. Criterios diagnósticos propuestos por Salem y Steck en 1983.⁴

1. Criterios clínicos mayores (M): -Pápula cutánea facial. -Papilomatosis de la mucosa oral.
2. Criterios clínicos menores (m): -Queratosis acrales. -Queratosis palmoplantares.
3. Historia familiar de enfermedad.
Se considera diagnóstico definitivo: Dos criterios mayores (2M), uno mayor y uno menor (1M+1m), uno mayor e historia familiar de enfermedad (1M+HF), y dos criterios menores e historia familiar positiva (2m+HF).
Se considera diagnóstico probable: Un criterio mayor (1M), y un criterio menor con historia familiar positiva (1m+HF). Se considera diagnóstico posible: Un criterio menor (1m).

En 1986 se analizaron 21 casos de síndrome de Cowden en 7 familias, con múltiples casos en cuatro de ellas, donde se confirmó que se trata de un trastorno hereditario autosómico dominante, con alta penetrancia en ambos sexos y alta frecuencia de cáncer de mama en las mujeres.⁵



Las mutaciones en la secuencia de codificación de la línea germinal en el gene PTEN, se encuentran generalmente en el 80% de los pacientes con síndrome de Cowden,³ detectado mediante una secuencia de ADN en un estudio genético.

En 1991 se publicaron dos casos con síndrome de Cowden y enfermedad de Lhermitte-Duclos (LDD), y en la revisión de la literatura se encontraron otros 52 casos de pacientes diagnosticados con (LDD) que presentaban signos clínicos del síndrome de Cowden, manifestándose también vértigo, dolores de cabeza, alteraciones visuales y ataxia.⁶

A partir de 1993 el síndrome de Cowden se relaciona con la presencia de alteraciones en el gene llamado PTEN (phosphatase and tensin homologue) en el brazo largo del cromosoma 10 en el segmento (10q23.31) o MMAC1 ("mutated in multiple advanced cancers"),^{1, 3, 7} que actualmente se conoce como gene supresor tumoral.

En el año 1995, se establece que el síndrome se caracteriza por múltiples lesiones mucocutáneas y sistémicas asociadas a hamartomas con una alta incidencia de tumores de mama, de la tiroides, gastrointestinales y genitourinarios.⁸

Se propusieron modificaciones de los criterios de diagnóstico del Consorcio Internacional, incluyendo el cáncer de endometrio como criterio principal en el año 2000, y el carcinoma de células renales como un criterio menor durante el 2004. Más recientemente se propuso que la enfermedad de Lhermitte-Duclos (LDD) se trasladara a criterio patognomónico.³

Así mismo el gene PTEN podría jugar un papel muy significativo en una serie de vías moleculares que regulan la proliferación, la migración y la apoptosis celular.³



2. GENERALIDADES DE ANATOMÍA

2.1 Anatomía descriptiva y topográfica de la boca.

La boca es un espacio irregular situado en la parte inferior de la cara, abierto hacia adelante mediante el orificio bucal y en comunicación posterior con la faringe a través del istmo de las fauces.

La boca está constituida por seis paredes:

- I. La pared anterior (los labios).
- II. Las paredes laterales (las mejillas).
- III. La pared superior (la bóveda palatina).
- IV. La pared inferior (el piso de la boca).
- V. La pared posterior (el velo del paladar y la faringe).⁹



Fig. 3. En la fotografía se aprecian las paredes de la cavidad oral.¹⁰



I. La pared anterior (los labios).

Formada por dos pliegues musculomembranosos, blandos, depresibles y móviles, los cuales circunscriben el orificio bucal.

Estructura.

La piel. Es gruesa y posee abundantes folículos pilosos con glándulas sebáceas, sudoríparas con vello en la mujer y bigote en el hombre. Su cara profunda contiene firmes adherencias con los músculos subyacentes y los frenillos.

El plano muscular. Íntimamente adherido a la dermis cutánea por delante y a la mucosa bucal por detrás, está constituida por un músculo constrictor, el orbicular de los labios y por un grupo de fascículos musculares dilatadores.

La capa glandular. Se localizan abundantes formaciones salivales, cuyos conductos excretores se abren directamente en la mucosa labial.

La mucosa. Se adhiere firmemente a la capa glandular que le transmite un típico aspecto mamelonado.⁹

II. Las paredes laterales (las mejillas).

Es una región aproximadamente triangular limitada adelante por el surco nasolabial, detrás por el borde anterior de la rama ascendente de la mandíbula, abajo por la línea oblicua externa de la mandíbula y superiormente por un plano que pasa por debajo del hueso malar.

Estructura.

La piel. Es muy fina y está ricamente vascularizada., posee abundantes glándulas sudoríparas y sebáceas.



El tejido celular subcutáneo. Contiene un panículo adiposo, (bola de Bichat).

La capa músculo aponeurótica., está representada por el músculo buccinador cubierta superficialmente por una aponeurosis y atravesada por el conducto de Stenon.

La mucosa. Es lisa en la boca abierta y surcada por finos pliegues en situación opuesta, está íntimamente adherida a la cara interna del bucinador por tractos conjuntivos que impiden su deslizamiento.⁹

III. La pared superior (la bóveda palatina).

Está constituida por el paladar duro. Prolongado hacia la parte posterior por el velo del paladar y tabique membranoso que lo separa de la rinofaringe.

Es una región en forma de herradura, limitada adelante y lateralmente por los procesos alveolares. A lo largo de la línea media se localiza un ligero relieve formado por la unión de los dos hemimaxilares de la etapa embrionaria.¹¹

Estructura.

La mucosa. Es gruesa y de alta resistencia, está unida al periostio por tractos conjuntivos que engloban tejido adiposo mezclado con glándulas mucosas.

La capa glandular. Es muy abundante en el sector posterior del paladar, está formada por numerosos grupos de glándulas de tipo salival, tiene adherencias con el periostio y la mucosa que la tapiza.⁹

El esqueleto óseo. Es representado por las apófisis palatinas, articuladas con las láminas horizontales de los huesos palatinos; en los ángulos posteroexternos encontramos los orificios palatinos posteriores y detrás de



ellos los orificios palatinos accesorios y por detrás de los incisivos centrales el orificio palatino anterior.



Fig. 4. Pared superior (paladar).¹⁰

IV. La pared inferior (el piso de la boca).

Esta constituido por tejidos blandos y carece de planos de referencia ósea.

En el piso pueden distinguirse un plano mucoso, un plano submucoso en el que están contenidos diversas estructuras y un plano muscular representado por el músculo geniogloso anteriormente, y los músculos milohioideos.⁹

Está presente un frenillo lingual, lateralmente a él, se ubica la carúncula sublingual con la desembocadura del conducto submandibular (conducto de Wharton).

La pared superior, formada por la mucosa oral.



La pared anterolateral, formada por la porción de la cara interna del cuerpo mandibular que se ubica sobre la línea milohioidea.

La pared posteromedial, que corresponde al músculo hiogloso.

La pared inferior, constituida por el músculo milohioideo que separa el piso de la boca de la región suprahioidea.

V. La pared posterior (el velo del paladar y la faringe).

Constituida por el paladar blando o velo del paladar, que representa la porción posterior del paladar, inclinada hacia abajo y hacia atrás.

El contorno inferior del paladar blando presenta una eminencia central, llamada úvula.

Entre los pilares, anterior y posterior, se encuentra una glándula linfática llamada tonsila o amígdala.

La abertura de entrada a la faringe, delimitada por arriba por el borde inferior del velo del paladar; a los lados, por los dos pilares; e inferiormente, por la raíz de la lengua, recibe el nombre de istmo de las fauces.⁹

2.2 La mucosa bucal.

La estructura morfológica de la mucosa, varía por la adaptación funcional a la influencia mecánica que actúa sobre ella en las diferentes regiones de la cavidad bucal. La mucosa bucal se divide en tres tipos:

- a) La mucosa de revestimiento.
- b) La mucosa masticatoria.
- c) La mucosa especializada.¹¹



2.2.1 La mucosa de revestimiento.

- Su función es de protección.
- El epitelio es de tipo no queratinizado y presenta una submucosa bien definida.
- Es distensible y se adapta a la contracción y relajación de las mejillas, los labios, la lengua y a los movimientos del maxilar inferior.
- Se localiza en la cara interna del labio, el paladar blando, la cara ventral de la lengua, las mejillas y el piso o suelo de boca.

A nivel de la submucosa, podemos encontrar, glándulas salivales menores y tejido adiposo.¹¹

2.2.2 La mucosa masticatoria.

Está sometida directamente a las fuerzas intensas de fricción y presión, originadas por el impacto masticatorio.

Suele estar fija en tejido óseo y no presenta estiramiento.

Se localiza en encía y paladar duro.

El epitelio es queratinizado o paraqueratinizado, con numerosas crestas epiteliales.

Carece de submucosa en la encía, pero está presente en la parte lateral del paladar duro donde encontramos tejido adiposo y glandular.¹¹

2.2.3 La mucosa especializada.

Recibe este nombre por que aloja botones gustativos intraepiteliales.



Se localiza en los 2/3 anteriores de la cara dorsal o superficie superior de la lengua.^{9, 11}

Tiene una función sensitiva destinada a la recepción de los estímulos gustativos, los cuales están localizados en el epitelio de las papilas linguales.

2.3 La encía.

Es la parte de la mucosa bucal masticatoria.

Tapiza los procesos alveolares, rodeando el cuello de los órganos dentarios, a los que se adhiere a través de la unión dentogingival.

Por la firmeza de su fijación la encía se divide en dos regiones:

La encía libre o marginal. No está unida al hueso alveolar subyacente y se extiende desde el borde gingival libre hasta el denominado surco marginal. Es más visible en las regiones de los dientes incisivos y premolares de la mandíbula.

La encía fija o adherida. Unida al periostio del hueso alveolar, es la continuación apical de la encía marginal, extendiéndose desde el surco gingival libre o marginal hasta la unión o surco mucogingival que separa la mucosa masticatoria de la encía de la mucosa alveolar. Este surco se detecta por el cambio de color en la mucosa.

Características clínicas.

El espesor del epitelio. Está relacionado con el grado de queratinización. Presenta un espesor promedio de 1 mm.^{9, 11}



La irrigación del corion, depende de la cantidad de tejido conectivo existente en la región a estudiar y por lo tanto de la mayor o menor vascularización de dicho tejido.

La población de melanocitos y la síntesis de melanina, serán responsables de la mayor o menor pigmentación existente.

La encía libre tiene un color rosa coral, una superficie lisa, brillante y es de consistencia blanda o móvil.

La encía adherida. Tiene un color rosa pálido, es de consistencia firme y aspecto rugoso, por lo que se le llama de cáscara de naranja.



Fig. 5. En la fotografía se ve la forma y color de la encía.¹⁰



2.4 La lengua.

Es un órgano muscular tapizado por mucosa.

La lengua está constituida por un esqueleto osteofibroso, una musculatura y una mucosa de revestimiento.¹¹

En la capa muscular podemos ver dos grupos: uno intrínseco, formado por músculos que modifican la forma de la lengua, pero incapaces de desplazar al órgano en el espacio, y otro extrínseco, cuyos músculos al contraerse movilizan a la lengua en diversas direcciones.

Su función especial es participar en la percepción gustativa, al recibir estímulos de los distintos tipos de sabores, mediante los botones gustativos.^{9, 11}

Favorece la trituración de los alimentos, realizada por los órganos dentarios durante la masticación, y la formación del bolo alimenticio.



Fig. 6. La posición de la lengua.¹⁰



2.5 Las glándulas salivales.

Son glándulas exocrinas que vierten su contenido en la cavidad bucal.

Producen y secretan saliva, la cual humedece y protege la mucosa bucal.

La saliva ejerce acciones inmunológicas y principa en la digestión de los alimentos y en la fonación.

Las glándulas salivales se clasifican según su tamaño e importancia funcional en glándulas salivales mayores y menores.⁹

Las primeras son las más voluminosas y constituyen verdaderos órganos secretores.

Son tres pares de glándulas localizadas fuera de la cavidad oral, que desembocan en ella por medio de sus conductos principales. Se denominan respectivamente:

1. Las parótidas.
2. Las submandibulares.
3. Las sublinguales.

Las glándulas salivales menores, secundarias o accesorias, se encuentran distribuidas en la mucosa y submucosa de la cavidad oral.¹¹

Su nombre se designa de acuerdo a su ubicación como: labiales, genianas, palatinas y linguales. Son glándulas muy pequeñas, numerosas y se estima que la boca posee una cantidad de 450 a 800, todas localizadas muy próximas a la superficie interna de la boca, a la que están conectadas por cortos conductos.



2.6 La piel.

Es un órgano de protección que desempeña varias funciones:

- La protección frente a agentes externos.
- La termorregulación.
- La impermeabilización.
- La producción de vitamina D.
- La detección de estímulos sensoriales.¹²

La piel se compone de dos capas: la epidermis y los anexos cutáneos, derivados del ectodermo, y la dermis con la grasa subcutánea, derivada del mesodermo.

La epidermis está compuesta por un epitelio poliestratificado queratinizado del que surgen los folículos pilosebáceos, glándulas sudoríparas y las uñas.

La dermis está compuesta por una sustancia fundamental, más un componente fibroso, formado principalmente por colágeno y elastina, en el que se encuentran inmersos los elementos celulares, constituyentes de la propia dermis, así como los vasos sanguíneos, los linfáticos y los nervios.¹²

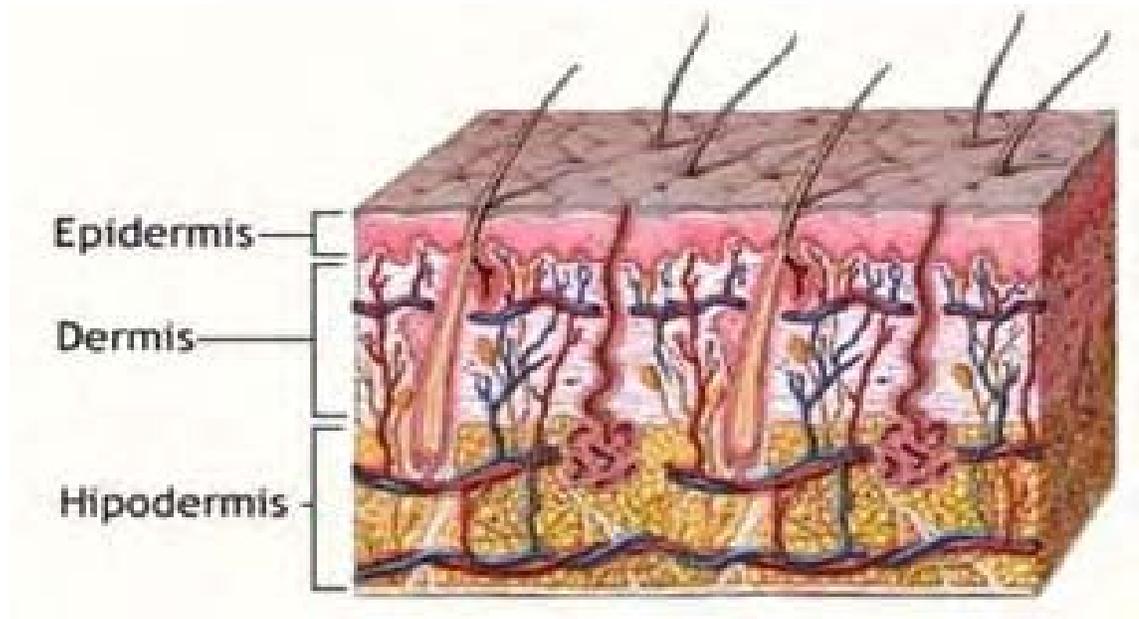


Fig. 7. Capas de la piel¹³

2.6.1 Anexos cutáneos.

Se originan a partir de pequeñas yemas o gérmenes de células epidérmicas de la capa basal que se introducen en la dermis. Existen dos tipos de gérmenes:

El germen epitelial primario, inicia su formación al tercer mes de gestación en las cejas, el labio superior y el cuero cabelludo, da origen al folículo piloso.

El germen de las glándulas sudorípara ecrinas que les da origen y que puede observarse a partir del tercer mes de gestación, en las palmas de las manos en las plantas de los pies y en el resto del cuerpo al quinto mes.



El pelo.

El folículo piloso se desarrolla como una invaginación oblicua o curva de células epidérmicas hacia la dermis o la grasa subcutánea. En el desarrollo embrionario del folículo, en la dermis media se forma un promotorio que sirve de anclaje al músculo erector pilar, en el que persiste una población de queratinocitos que actúan como células tronco de reserva, permitiendo la renovación cíclica del epitelio folicular inmediatamente por encima del músculo que forma una glándula sebácea.¹²

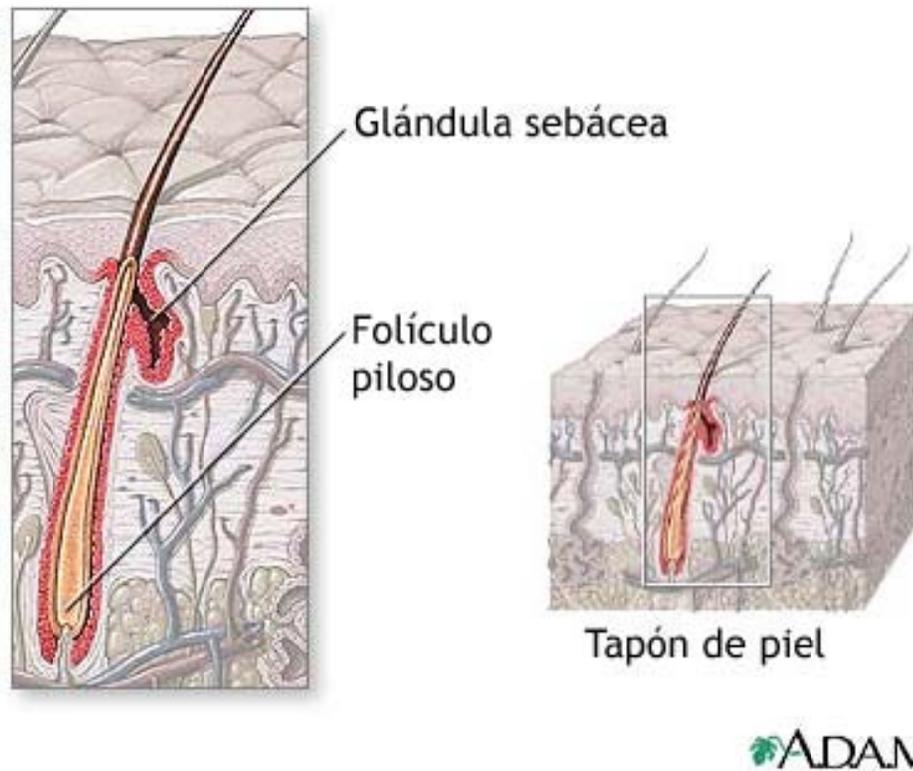


Fig. 8. Folículo piloso¹⁴



3. DEFINICIÓN.

El síndrome de Cowden o síndrome de hamartomas múltiples es una genodermatosis que se hereda como rasgo autosómico dominante de penetración incompleta con expresividad variable, producido por la alteración del gene PTEN localizado en el cromosoma 10q 23.31 donde se ven alteradas las tres capas embrionarias: el ectodermo, el mesodermo y el endodermo, caracterizado por presentar hamartomas en la piel, la mucosa oral, el tracto gastrointestinal, los huesos, el sistema nervioso central, los ojos y el tracto génitourinario.^{1, 2, 3, 4, 5, 7, 8}



Fig. 9. Raquel Cowden. Primer paciente diagnosticada con el síndrome.⁷



4. ETIOLOGÍA.

4.1 Características del gene supresor tumoral (PTEN)

El gene supresor tumoral PTEN (phosphatase and tensin homolog) está localizado en el cromosoma 10q 23.31^{1, 4, 15}, abarcando 9 exones.

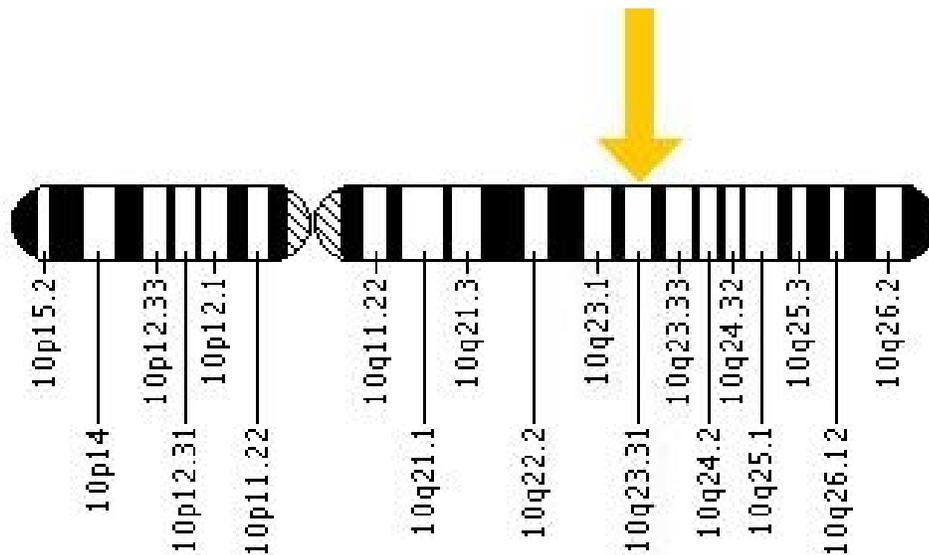


Fig. 10. Ubicación molecular del gene pten en el cromosoma 10q.¹⁶

4.1.1 Sinonimia.

El gene supresor tumoral también es conocido como:

- MMAC1 (mutated in multiple advanced cancers).
- TEP1 (TGF-B regulated and epithelial cell enriched phosphatase 1).^{1, 7, 15, 17}



El gene PTEN codifica una proteína de 403 aminoácidos con una especificidad dual fosfatasa que desfosforila lípidos y proteínas.

- En lípidos, desfosforila el fosfatidil-inositol 3,4,5 trifosfato (PIP3) convirtiéndolo en fosfatidil-inositol 4,5 bifosfato, funcionando como regulador de la ruta de señalización de PI3K¹⁸ (fosfatidil-inositol 3 cinasa).
- Cuando pierde o reduce su actividad, conduce a un aumento de fosforilación de muchas proteínas claves, que a su vez pueden afectar a los procesos como la progresión del ciclo celular, la migración, la apoptosis, la transcripción y la traducción de señales.

4.1.2 Funciones.

- a) Inhibe el crecimiento tumoral actuando como regulador del crecimiento celular potenciado por la tirosina quinasa.
- b) Promueve la muerte celular (apoptosis).¹

4.2 Descripción de la alteración.

El gene PTEN codifica una proteína fosfatasa de especificidad dual que regula negativamente la ruta de señalización PI3K/AKT/mTOR.^{15, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26} Cuando el gene PTEN pierde su función por una mutación, contribuye a la proliferación anormal de las células desarrollando tumoraciones benignas y malignas.

Las tumoraciones que con mayor frecuencia se presentan son los hamartomas, son un tipo de tumores benignos en los que las células mantienen la diferenciación normal pero desorganizada en cuanto a su arquitectura.¹⁵



El 85% de los pacientes diagnosticados con síndrome de Cowden presentan una mutación del gene PTEN.²²

4.2.1 La ruta de señalización PI3K/AKT/mTOR.

La ruta de señalización PI3K juega un papel fundamental en el metabolismo del cáncer mediante:

- La contribución a la progresión del ciclo celular.
- La disminución de la apoptosis.
- El Incremento de las capacidades metastásicas de las células cancerígenas.

La activación descontrolada, contribuye a la progresión de varios tipos de tumores, como el de mama, ovario y carcinomas renales entre otros.¹⁸ La activación de PI3K puede ocurrir a través de:

Ras, es una proteína que regula diferentes funciones en la célula como la proliferación, la diferenciación, la adhesión, la migración celular y la apoptosis.

Los receptores tirosina quinasa, que responden a varios factores de crecimiento y citoquinas como:

- Los factores de crecimiento tipo insulina (IGF).
- Los factores de crecimiento epidérmico (EGF).
- Los factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF).
- El factor estimulador de colonias (CSF).¹⁸

La ruta se inicia a través del reclutamiento de PI3K a la membrana plasmática a través de la unión de su dominio SH2 a proteínas receptoras tirosina fosforiladas, interaccionando con la subunidad reguladora P85.



PI3k es un heterodímero que consta de una subunidad reguladora P85, y una subunidad catalítica P110, encargada de transferir el grupo fosfato del ATP al fosfatidil-inositol 4,5 bifosfato (PIP₂) generando fosfatidil-inositol 3,4,5 trifosfato (PIP₃) y ADP.

El gene PTEN desfosforila (PIP₃) actuando como regulador de la ruta, suprimiendo el crecimiento tumoral, ejerciendo un efecto antagonista al de las proteínas tirosina quinasa.^{3, 18, 22}

Cuando el gene PTEN está inactivo o mutado aumenta la producción de (PIP₃) que sirve como ligando para reclutar serina treonina cinasa AKT a la cara interna de la membrana plasmática, donde va a ser fosforilado por la quinasa 1 dependiente de (PIP₃), resultando en la activación de AKT.¹⁸

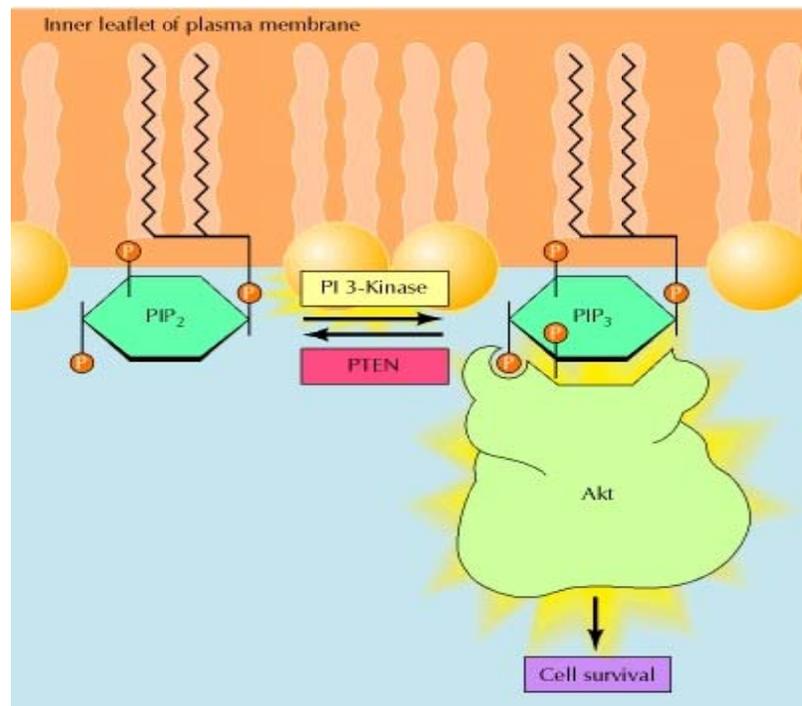


Fig. 11. Activación de la vía de señalización PI3K.²³



La activación de AKT controla la supervivencia celular a través de la fosforilación de las dianas, resultando en el incremento de la supervivencia, la proliferación, el crecimiento y el metabolismo celular.

Las dianas se clasifican en:

- Proteínas apoptóticas.
- Factores de transcripción.
- Proteína quinasas.¹⁸

AKT fosforila directamente dos proteínas apoptóticas BAD y caspasa 9, inhibiendo su actividad apoptótica promoviendo la supervivencia celular.

Los factores de transcripción pueden ser activados o inhibidos tras la fosforilación de AKT, algunos de los factores son NF-KB, HIF-1a y CREB, incrementando la transcripción de genes anti apoptóticos.¹⁸

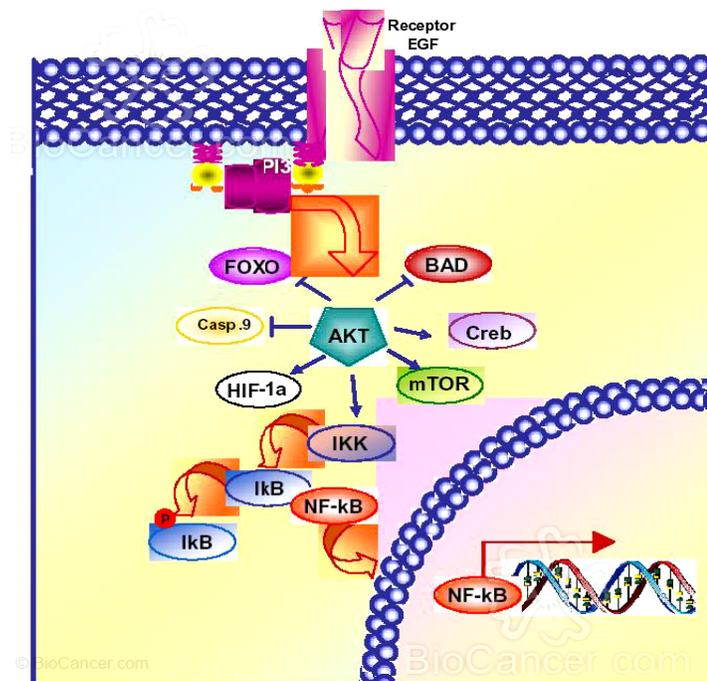


Fig. 12. Dianas que AKT puede activar mediante la fosforilación.¹⁸



4.2.2 La proteína mTOR.

Es una serina/treonina quinasa. La familia de proteínas TOR tienen funciones pleiotrópicas y participan en la regulación del inicio de la transcripción del ARNm y la traducción a proteína en respuesta a concentraciones intracelulares de aminoácidos y otros nutrientes esenciales.

Interviene en la organización del citoesqueleto de actina, en el tráfico de membrana, la degradación de proteínas, la señalización de PKC y la biogénesis del ribosoma. Regula rutas de señalización esenciales y está implicada en el acoplamiento del estímulo de crecimiento y la progresión del ciclo celular.

Funciones de mTOR:

- La traducción de ARNm mensajero.
- Los efectos anti-apoptóticos y proapoptóticos.
- La regulación del ciclo celular.
- La biogénesis del ribosoma.
- El metabolismo de nutrientes.

Existen dos complejos que contienen mTOR:

- El complejo sensible a Rapamicina (también llamado complejo mTOR1 o mTORC1), que se define por su interacción con la proteína Raptor.
- El complejo insensible a Rapamicina (también llamado complejo mTOR2 o mTORC2), que se define por su interacción con Rictor.



El complejo raptor-mTOR regula de forma positiva el crecimiento celular (acumulación de masa celular), y su inhibición causa una disminución del tamaño celular; también modula la traducción de RNAm.

El complejo Rictor-mTOR controla AKT/PKB para la supervivencia celular, la proliferación, el metabolismo y el citoesqueleto.

AKT es un componente clave en la ruta de señalización de insulina a través de PI3K y modula la supervivencia celular y la proliferación a través de sustratos como los factores de transcripción de la clase FOXO y el regulador de p53. Así, a través de los complejos que contienen Raptor y Rictor de mTOR, afecta el tamaño, la forma y el número de las células.¹⁸



activación conduce a la fosforilación y a la activación de la quinasa ribosomal S6k1, esto incrementa la capacidad de traducción en la célula y ha sido implicado en la supervivencia celular.¹⁸

4.2.3 Los empalmes (splicers).

El empalme del ARNm es esencial para la generación de diversas proteínas y también puede tener funciones reguladoras. El uso alternativo de los sitios de empalme, puede donar o aceptar varios exones o intrones.

La creación de una amplia gama de ARNm de un solo pre-ARNm, es un proceso conocido como "empalme alternativo del ARN."

Más de la mitad de todos los genes humanos generan múltiples ARNm por los empalmes alternativos y el 80% dan lugar a cambios en la codificación de proteínas.

En el gene PTEN se han encontrado expresadas variantes de empalmes que implican supresión de la secuencia normal de codificación e inclusión de segmentos de intrones.

Estas variantes fueron identificadas en condiciones normales y en los tejidos cancerosos, la importancia de las variantes en la carcinogénesis, se han convertido en controversiales patrones de empalmes alternativos en los tejidos, causando enfermedades específicas y por tanto la presencia o los niveles de ARNm específicos empalmados alternativamente pueden proporcionar biomarcadores útiles, incluso sin el conocimiento de sus actividades.^{24, 25}

Un gran número de genes relacionados con el cáncer se han caracterizado por tener empalmes alternativos, causando influencia en el grado de invasión tumoral, afectación ganglionar y metástasis a distancia.



Recientemente, se han identificado ocho nuevas variantes de empalmes en el gene PTEN que dan lugar a diferentes efectos de señalización.^{24, 25}

En el siguiente diagrama se muestran las variantes de empalmes del gene PTEN: SV3a, 3b, 3c, 5a, 5b, 5c, 5d, y exón 6. Con la excepción del exón 6, todas las variantes consistirán en la inserción de las regiones intrónicas (representado por las barras con diferentes patrones).²⁴

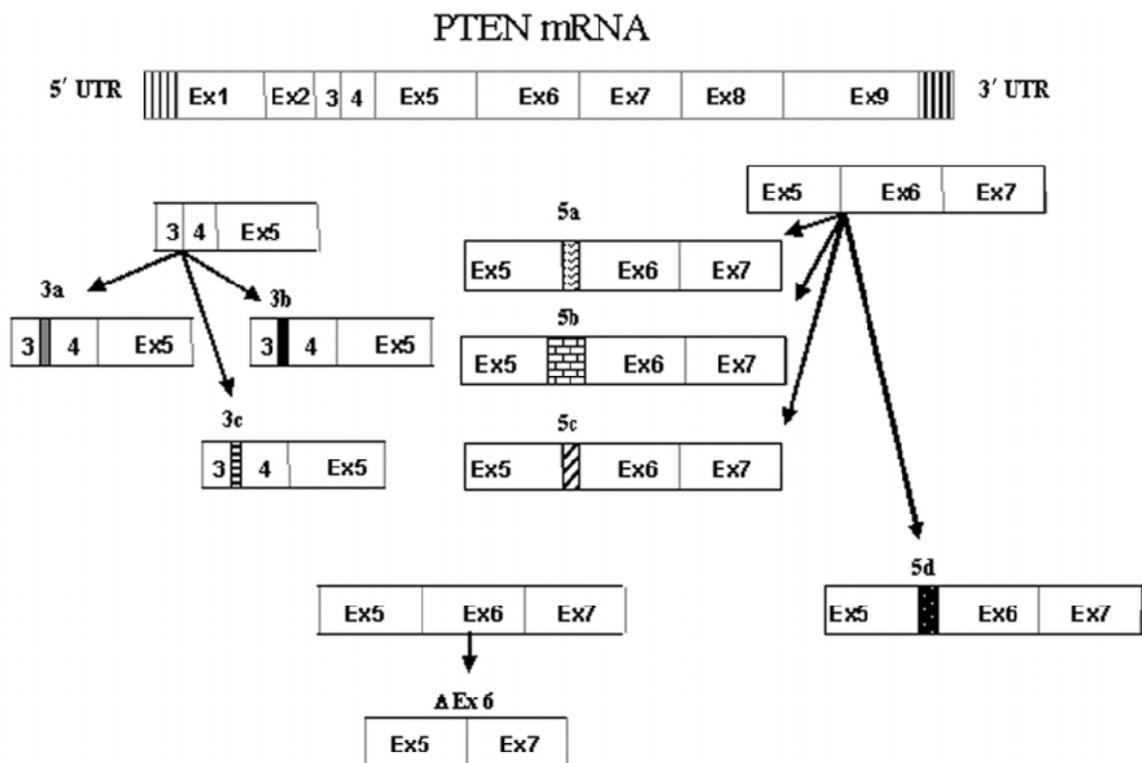


Fig. 14. Las variantes de empalmes en los exones del gene PTEN.²⁴

Representación esquemática de empalmes identificados en el gen PTEN. La tabla de la derecha muestra el tamaño de la transcripción, la predicción del



peso molecular de la proteína y los cambios asociados con la SV, como la inserción de regiones intrónicas o supresión de partes de los exones.²⁵

B

		Size (nt)	Amino acid	Changes
PTEN-WT	1 2 3 4 5★ 6 7 8 9	1212	403	Wild type
SV-3a	1 2 3 ▨ 4 5★ 6 7 8 9	1241	73	Ins 29bp intron 3 [[IVS3+1991 to 2019] or (g.85517 to 85545)]
SV-3b	1 2 3 ▨ 4 5★ 6 7 8 9	1264	73	Ins 52bp intron 3 [[IVS3+1991 to 2042] or (g.85517 to 85568)]
SV-3c	1 2 3 ▨ 4 5★ 6 7 8 9	1252	85	Ins 40bp intron 3 [[IVS3+4660 to 4699] or (g.88186 to 88225)]
SV-5a	1 2 3 4 5★ ▨ 6 7 8 9	1250	178	Ins 38bp intron 5 [[IVS5+3617 to 3654] or (g.94842 to 94879)]
SV-5b	1 2 3 4 5★ ▨ 6 7 8 9	1539	170	Ins 327bp intron 5 [[IVS5+1377 to 1703] or (g.92602 to 92928)]
SV-5c	1 2 3 4 5★ ▨ 6 7 8 9	1371	190	Ins 158bp intron 5 [[IVS5+9356 to 9514] or (g. 100581to 100739)]
SV-DelE5	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1135	87	Del partial ex5, 77bp, c.261-337
SV-DelE6	1 2 3 4 5★ 7 8 9	1070	172	Del ex6, 142bp, c.493-634

★ = phosphatase domain ▼ = stop codon

Tabla 2. Empalmes en el gene PTEN. La localización exacta.²⁵

Se ha demostrado que el exón 5 representa el 20% de toda la secuencia de codificación.

El 40% de las mutaciones le corresponden al exón 5 y aproximadamente dos tercios de las mutaciones se localizan en los axones 5, 7 y 8.^{15, 26}

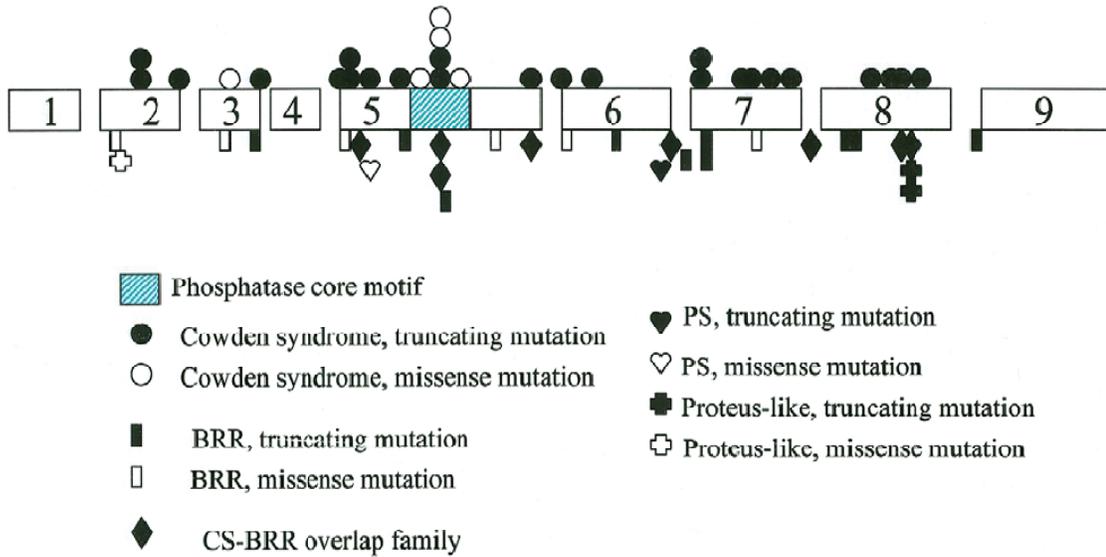


Fig. 15. La localización en los exones de las alteraciones en el síndrome de Cowden, Proteus y Bannayan-Riley-Rubalcaba.²⁶

Las mutaciones en el exón 3 rara vez se presentan, pero hay casos reportados causados por una supresión transcripcional.²⁷

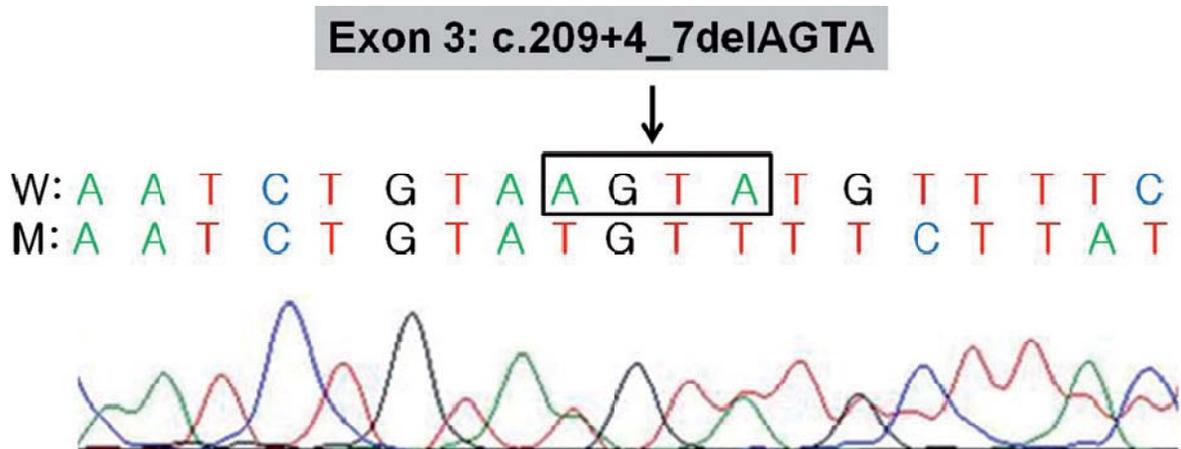


Fig. 16. La supresión de cuatro nucleótidos en el exón 3.²⁷



5. PREVALENCIA DEL SÍNDROME DE COWDEN.

La prevalencia.

De acuerdo al registro nacional de Holanda, se estima que es de 1 entre cada 200,000 ó 250,000 individuos, clínicamente identificados en 45 pacientes entre 4.5 millones de personas mayores de 25 años.^{3, 5}

El síndrome es considerado una entidad muy rara, habiendo registrados en la literatura menos de 500 casos. Sin embargo la prevalencia puede ser en mayor proporción ya que muchos de los signos y síntomas del síndrome de Cowden, se encuentran presentes entre la población general y el diagnóstico es ignorado.²⁸

La incidencia.

Se ha reportado que el síndrome afecta principalmente a la raza caucásica en un 40% a los hombres y un 60% a mujeres de las cuales 96%^{1, 29} son de piel blanca. Las características clínicas generalmente se inician en la segunda década de la vida y a principios de la tercera.

El pronóstico.

Es malo porque del 40 al 45% de los pacientes tienden a desarrollar por lo menos una neoplasia maligna.

La mortalidad.

La mortalidad de los pacientes con síndrome de Cowden está relacionada con el diagnóstico oportuno y la frecuencia de cáncer que desarrollan, principalmente en mamas y tiroides, siendo mayor la incidencia de cáncer de mama en mujeres y el cáncer de tiroides en hombres.¹



6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

6.1 Manifestaciones bucodentales.

En la mucosa oral podemos encontrar lesiones papulosas y fibromatosas, localizadas frecuentemente en los labios, la lengua, la encía, el reborde alveolar y la mucosa yugal, se han descrito otras regiones afectadas tales como el paladar duro y blando, la úvula, la orofaringe, la laringe, la mucosa bucal y los dientes.³⁰

Las lesiones aparecen en gran número agrupándose y dando la apariencia de empedrado principalmente en la lengua.

En pacientes con prótesis mucosoportada, podemos apreciar que se les convierte en un componente irritativo por la fricción con las lesiones.

Las características clínicas de los hamartomas en mucosa oral son:

- Las pápulas son de 1 a 3 mm de tamaño.
- La de forma es redonda.
- El color es ligeramente más rosado que la mucosa normal.
- Son asintomáticas.²⁹
- Su base es sésil o pediculada.
- Se ubican principalmente en la encía y en la lengua.
- Histológicamente corresponden a hiperplasias fibroepiteliales.¹



Fig. 17. En las fotografías se muestran las disposiciones de las lesiones en la mucosa bucal.^{31, 32}

La mayoría de los casos reportados presentan alteraciones en la lengua (lengua escrotal). Caracterizada por múltiples lesiones en los bordes laterales y dorso, que por su agrupación y aspecto de empedrado se dificulta el proceso de masticación.^{32, 33}



Fig. 18. En la fotografía se observan múltiples pápulas en lengua.³⁸

Se han reportado pacientes con presencia de paladar ojival, con una profundidad considerable, causando la obstrucción paulatina de las vías aéreas dificultando el proceso de respiración.



Fig. 19. En la fotografía se observa la profundidad del paladar.³⁵



En varios casos los pacientes presentan hipoplasia del paladar blando y de la úvula,³⁰ presencia de hipoplasia en maxila y/o mandíbula, por consecuencia habrá falta de espacio en ambos procesos alveolares, manifestándose como mal posición dentaria.

Con respecto a los órganos dentarios se han reportado varios casos con raíces enanas, que junto con alteraciones periodontales van a causar la pérdida prematura de órganos dentarios.



Fig. 20. Paciente con pérdida de órganos dentarios.²⁹



Fig. 21. Órgano dentario con raíz enana.³⁶



Fig. 22. En la imagen radiográfica se pueden apreciar las alteraciones óseas en un paciente de 16 años.³⁴



En los pacientes con síndrome de Cowden hay una mayor susceptibilidad a los procesos cariosos, en algunos casos causada por la disminución del flujo salival (xerostomía).



Fig. 23. Fotografía con múltiples procesos cariosos.³⁷



Fig. 24. Lesiones de aspecto papilomatoso en el labio superior, acompañado de lengua escrotal y triquilemomas periorificiarios.³⁰



Fig. 25. Presencia de lesiones en el labio superior y caries en incisivos centrales.³⁵



En la siguiente tabla se enlistan los signos clínicos bucodentales y sistémicos presentes en el síndrome de Cowden.

Tabla 3. Hallazgos clínicos en el síndrome de Cowden.²⁹

Cambios clínicos generales.	Pectus excavatum.
	Escoliosis.
	Pólipos intestinales.
	Enfermedad fibroquística de mama.
	Bocio; enfermedad de Hashimoto.
	Alteraciones ováricas y anomalías uterinas.
	Alteraciones del SNC.
	Baja inteligencia.
Cambios clínicos craneofaciales.	Neoplasias benignas y/o malignas.
	Aumento de la circunferencia craneana.
	Hipoplasia maxilar y/o mandibular.
	Hipertelorismo.
	Puente nasal ancho.
	Facies adenoidea.
	Microstomía.
	Papilomas bucales y fibromas.
	Lengua fisurada o escrotal.
	Enanismo radicular.
	Alteraciones periodontales y pérdida dentaria prematura.
Malposiciones dentarias.	
Cambios clínicos dermatológicos.	Triquilemomas faciales múltiples.
	Fibromas dérmicos.
	Queratosis acral.
	Queratosis palmoplantal.
	Melanomas.



6.2 Manifestaciones sistémicas.

Los pacientes presentan facies adenoide,³⁸ con la cara más alargada, desaparición de los surcos nasogenianos, ojos saltones y mirada apagada, la boca abierta con acortamiento del labio superior y agrandamiento del inferior.



Fig. 26. Facies adenoidea.³⁵

Las alteraciones dermatológicas.

Aproximadamente el 99%³⁸ de los pacientes con síndrome de Cowden, presentan lesiones en la piel que incluyen triquilemomas, queratosis acral y Papilomatosis.¹⁷

Las manifestaciones cutáneas corresponden a hamartomas, representados por pápulas de 1 a 5 milímetros de tamaño que en la cara tienen una distribución periorificiaria, correspondiente a tumoraciones lobuladas que se extienden a través de la dermis formada a partir de un folículo polisebáceo, histológicamente son diagnosticadas como triquilemomas.



Fig. 27. La fotografía muestra una lesión en la pierna que corresponde a un triquilemoma.³⁰



Fig. 28. En la fotografía se aprecia la distribución periorificaria de los triquilemomas.²⁸



La queratosis acral.

Constituida por pápulas queratósicas de 2 a 3 mm de tamaño ubicadas en la palma de la mano y la planta de los pies, con un marcado engrosamiento de las capas de la epidermis, son marcadores patognomónicos para el diagnóstico.^{15, 28, 30, 38, 39, 40}



Fig. 29. Palma de la mano con múltiples pápulas queratósicas.³⁰

Otras de las manifestaciones cutáneas que con menor frecuencia se han reportado son:

- Los lipomas.
- Los xantomas.
- Los fibromas dérmicos.
- La melanosis.
- Las manchas café con leche.
- El vitíligo.^{1, 30, 38}



Alteraciones craneofaciales.

- El aumento de la circunferencia craneal (presente hasta en un 80% de los pacientes).²⁸
- El incremento de presión intracraneal.
- La ataxia.
- Los temblores.
- Las convulsiones.
- Los neuromas.
- Los neurofibromas.³⁸
- La disminución de la audición.
- Las opacidades en la cornea del ojo.
- El glaucoma.

El hipertelorismo¹⁸ caracterizado por una anomalía esquelética, donde se ensanchan las alas menores del esfenoides, aumentando el espacio infraorbitario, ensanchamiento de la base de la nariz y se ha vinculado con retraso mental.

La enfermedad de Lhermitte-Duclos forma parte del cuadro clínico del síndrome de Cowden.

El gangliocitoma displásico del cerebelo (enfermedad de Lhermitte-Duclos),^{8, 38, 41} es una condición hamartomatosa, caracterizada por la proliferación hipertrófica de las células ganglionares y excesiva mielinización de los axones de la capa muscular del cerebelo. Las células granulares y de Purkinje se sustituyen por células neuronales atípicas dispuestas en forma desorganizada.^{15, 29}



Tabla 4. Signos y síntomas de la enfermedad de Lhermitte-Duclos.⁸

Signos y síntomas frecuentes.	
Dolor de cabeza.	70%
Náuseas y vómitos.	60%
Edema de papilar.	60%
Inestabilidad de la marcha.	50%
Ataxia.	40%
Alteraciones visuales.	40%
Parálisis del nervio craneal.	30%
Signos y síntomas menos frecuentes.	
Déficit sensorial y motor.	20%
Vértigo.	20%
Deficiencias neuropsicológicas.	15%

Las alteraciones en la glándula tiroides.

Las anomalías de tiroides están presentes en aproximadamente el 60% de los pacientes,²⁸ siendo las más comunes:

- Hipertiroidismo.
- Hipotiroidismo.
- Bocio.
- Quistes del conducto tirogloso.^{30, 38}



Fig. 30. En la fotografía se puede apreciar clínicamente el bocio.⁴²

Las alteraciones gastrointestinales.

Las alteraciones que se presentan en el 70% de los pacientes son: pólipos en el esófago, estomago, intestino delgado, intestino grueso y en el ano, pero es más común su presencia en el colon.^{28, 38, 43}

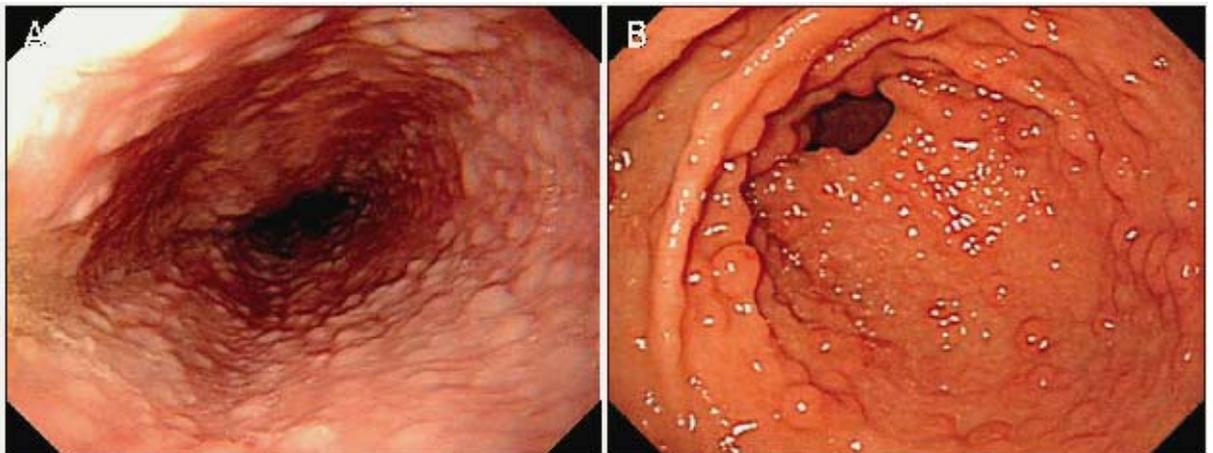


Fig. 31. Imágenes de la endoscopia del tracto gastrointestinal.⁴⁴



Las malformaciones óseas son:

- El pectus excavatum.
- Las anomalías vertebrales.
- La cifosis.
- La craneomegalia.
- Los quistes óseos.^{28, 38}

Las alteraciones en el sistema Genitourinario.

Cerca del 50% de las mujeres presentan anomalías genitourinarias y las más comunes son:

- Los leiomiomas.
- Los quistes ováricos.
- Las menstruaciones irregulares.
- Los quistes vaginales.^{28, 30, 38}

Las alteraciones en el sistema Cardiorrespiratorio.

Dentro de las alteraciones podemos destacar:

- La hipertensión arterial.
- El prolapso de la válvula mitral.
- La insuficiencia de la válvula aórtica.
- Los hamartomas pulmonares.³⁰
- Los lipomas.⁴⁵
- Las malformaciones de arterias y venas.⁴⁶

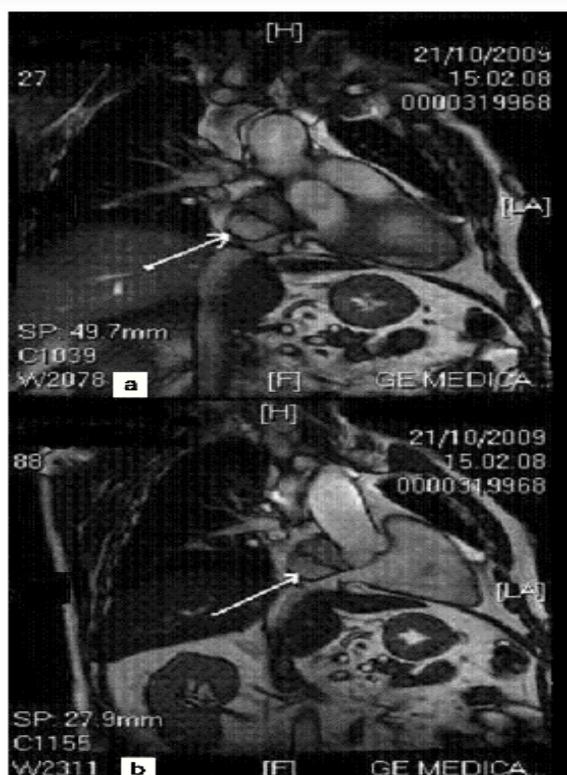


Fig. 32. Imágenes de resonancia magnética cardiaca; muestra en la aurícula derecha una masa que sugiere un lipoma.⁴⁵

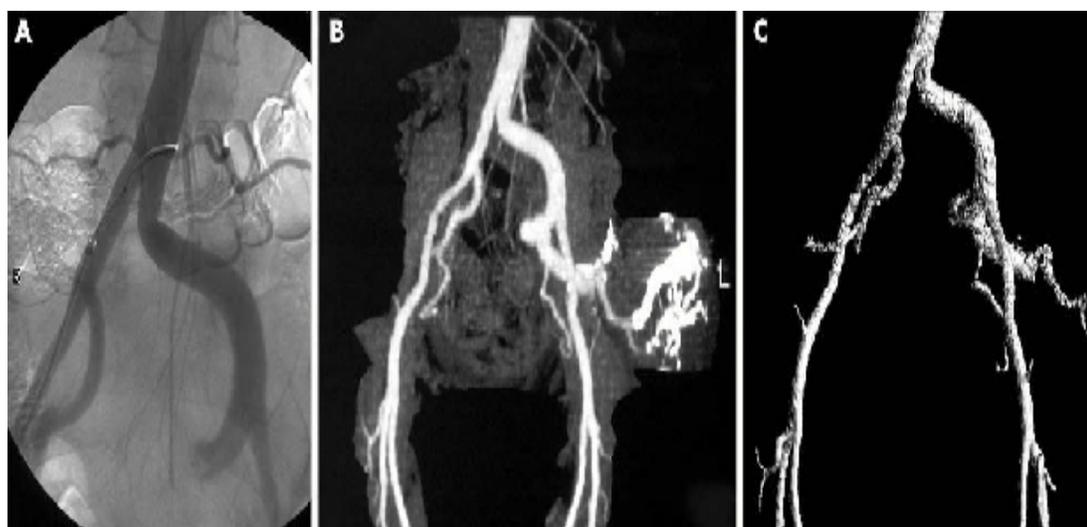


Fig. 33. Angiografía de una malformación en la arteria glútea superior.⁴⁶



7. DIAGNÓSTICO.

El Consorcio Internacional del Síndrome de Cowden ha propuesto criterios para el diagnóstico, que se han modificando conforme se estudia el comportamiento del síndrome, ya que el diagnóstico es clínico, el paciente debe de tener un número requerido de criterios.

7.1 Criterios diagnósticos.

Los criterios son divididos en base a su importancia en: patognomónicos, mayores y menores.³

En base a los criterios se ha facilitado el diagnóstico clínico del síndrome de una manera más temprana, dotando de múltiples alternativas para el oportuno tratamiento, que permite brindar a los pacientes un mejor pronóstico.



Criterio.	Alteraciones y lesiones.
Patognomónico.	Lhermitte-Duclos (LDD). Lesiones mucocutaneas: Triquilemomas faciales. Queratosis acral. Lesiones papilomatosas.
Mayor.	Cáncer de mama. Cáncer de tiroides (papilar o folicular). Macrocefalia. Cáncer de endometrio.
Menor.	Otras lesiones estructurales de tiroides. (Adenoma, bocio multinodular). Retraso mental. ($IQ \leq 75$). Hamartomas gastrointestinales. Enfermedad fibroquística de mama. Lipomas. Fibromas. Tumores genitourinarios.(fibromas en útero, carcinoma de células renales). Malformaciones genitourinarias estructurales. Fibromas uterinos.

Tabla 5. Criterios diagnósticos. Última actualización en el 2008.³



Tabla 6.

	Cualquiera de los siguientes:
Diagnóstico operacional en un individuo.	Lesiones mucocutáneas solo si: Hay seis o más pápulas faciales, de las cuales tres o más tienen que ser triquilemomas ó Pápulas cutáneas, y faciales y papilomatosis en la mucosa oral ó Papilomatosis en la mucosa oral y queratosis acral ó Seis o más queratosis palmoplantares.
	Dos o más criterios mayores, pero debe incluir macrocefalia o LDD.
	Un criterio mayor y tres criterios menores.
	Cuatro criterios menores.

Tabla 7.

Diagnóstico operacional en una familia donde un individuo es para diagnóstico de Cowden.	Un criterio patognomónico.
	Cualquier criterio mayor con cualquier criterio menor.
	Dos criterios menores.
	Historia con síndrome de Bannayan-Riley-Rubalcaba.

Tablas 6 y 7. Contienen datos más precisos para el diagnóstico individual y familiar.³



7.2 Auxiliares de diagnóstico.

Si las manifestaciones clínicas del síndrome de Cowden están presentes, las siguientes pruebas pueden ser consideradas para establecer el diagnóstico en la búsqueda de posibles tumores malignos.

Estudios de laboratorio.

Se deben de realizar biopsias de las lesiones bucales y dermatológicas para confirmar el diagnóstico mediante un estudio histopatológico.²⁸



Fig. 34. Severa hiperplasia epitelial con clavos que se anastomosan formando una red. H&E, x 40 (aumento original).¹



El MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification).

Consiste en el escaneo de determinadas regiones de ADN, mediante sondas que se hibridan con la cadena de ADN, cada sonda se compone de dos oligonucleótidos que reconocen los sitios de destino del ADN.

Los oligonucleótidos son secuencias cortas de ADN y ARN, con 50 o menos pares de bases que se unen con una cadena de ADN donde la enzima polimerasa la va a tomar como molde para sintetizar una nueva, partiendo del oligonucleótido, a este proceso se le conoce como PCR, en el cual se amplifica más de una secuencia de ADN en una misma reacción, se emplean dos o más pares de cebadores en un único tubo con el fin de amplificar simultáneamente múltiples segmentos.

Se combinan en una única reacción todos los pares de cebadores de los sistemas que queremos amplificar simultáneamente, junto con el resto de los reactivos, sus ventajas: se obtiene la información de varios locus en una sola reacción, se utiliza una menor cantidad de molde para el análisis, menor cantidad de reactivos y se obtiene una rápida construcción de base de datos.^{17, 31, 25, 47, 48}

Las aplicaciones del MLPA son:

- La detección de mutaciones y polimorfismos.
- El análisis de metilación del ADN.
- La cuantificación del ARNm.
- La detección de un número de genes copiados.
- La identificación de deleciones en los genes.

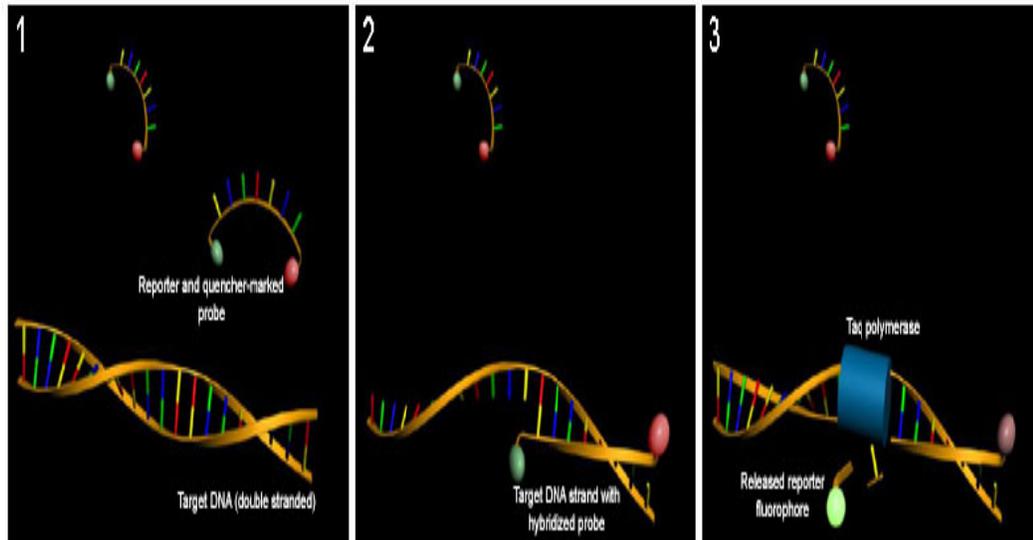


Fig. 35. La replicación de una cadena de ADN a partir de un oligonucleótido.⁴⁷

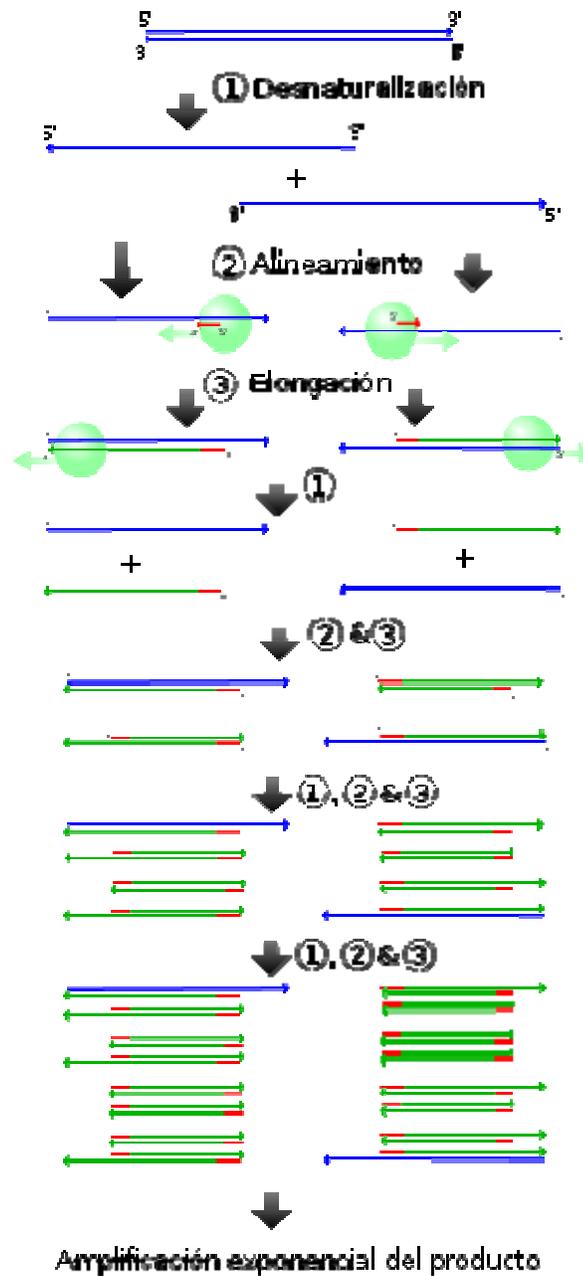


Fig. 36. El esquema de duplicación del ADN a partir de una muestra.⁴⁷



Pruebas de función de la tiroides.

Las pruebas de laboratorio para valorar la función tiroidea se pueden dividir en cinco categorías:

- Las pruebas directas de la función tiroidea.
- Las pruebas relacionadas con la concentración y la unión de las hormonas tiroideas en sangre.
- Los índices metabólicos.
- Las pruebas de control homeostático de la función tiroidea.
- Otras pruebas.

Las determinaciones de T3 y T4 representan en general un método de confirmación de diagnóstico de hipotiroidismo e hipertiroidismo, estas hormonas se unen a determinadas proteínas y circulan por el torrente sanguíneo libres y unidas a proteínas, por lo que las alteraciones de las proteínas interfieren en los niveles hormonales, aunque solo los trastornos de la secreción hormonal producen cambios mantenidos de los niveles de hormona libre; por ello se miden los niveles de hormona libre.

T4 libre, se determina en plasma en la evaluación inicial si la TSH está elevada o suprimida para caracterizar el tipo de disfunción tiroidea.

T3 libre, se determina, en los casos en que la TSH está suprimida y la T4 libre sea normal, para detectar los casos de tirotoxicosis por T3 y diferenciar de esa forma entre hipertiroidismo clínico o subclínico.⁴⁹



Los índices metabólicos

Valoran el efecto de las hormonas tiroideas sobre los tejidos en los que actúa, así las personas con enfermedades tiroideas presentan anomalías en los análisis sanguíneos como: Aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH) y de la aspartato aminotransferasa (GOT) en el hipotiroidismo, disminución en el hipertiroidismo y aumento del colesterol en el hipotiroidismo.

Las pruebas de control homeostático de la función tiroidea.

La determinación de TSH se realiza cuando la secreción hormonal tiroidea se altera por cualquier causa, aunque tal alteración sea mínima o subclínica. Se recomienda por ello la medición de la TSH como la primera determinación a realizar para el diagnóstico de la disfunción tiroidea.

Es la única prueba de laboratorio necesaria en el seguimiento del hipotiroidismo primario tratado y la dosis de reemplazo con hormonas tiroideas debe ajustarse para mantener sus niveles en valores normales.

Otras pruebas.

Los anticuerpos antitiroglobulina no tienen ninguna utilidad diagnóstica en el momento actual salvo en el seguimiento de los carcinomas diferenciados de tiroides donde su positividad puede alterar los resultados de la determinación de tiroglobulina.

La tiroglobulina sintetizada exclusivamente por el tejido tiroideo es utilizada como marcador tumoral de los carcinomas diferenciados de tiroides, su principal indicación diagnóstica es en el seguimiento de los pacientes con carcinomas.⁴⁹



La calcitonina.

Las células tumorales del carcinoma medular de tiroides producen calcitonina en gran cantidad por lo que la determinación de sus niveles séricos se utilizan para el diagnóstico de este tumor.⁴⁹

La gammagrafía tiroidea

En la gammagrafía se aprecia la distribución de un isótopo radioactivo en el seno de la glándula tiroidea (I^{131} , I^{123} , o Tc^{99}). Se trata de un examen funcional y morfológico de la tiroides, donde se visualiza la forma y la topografía del parénquima.

Se practica ambulatoriamente sin necesidad de estar en ayuno, 20 a 30 minutos tras la inyección del (Tc^{99}) o, de 4 a 24 horas tras la aplicación del (I^{123}).

- El tratamiento previo con hormonas tiroideas debe ser interrumpido al menos 4 semanas antes para la L-tiroxina u 8 días para la L-triyodotironina, se puede realizar la gammagrafía si se está con tratamiento antitiroideo.
- La gammagrafía está formalmente contraindicada en el curso del embarazo o de la lactancia.

El análisis de orina.

El análisis es a través del tiempo uno de los estudios complementarios más usados para llegar al diagnóstico, donde la proteinuria puede ser la expresión de una enfermedad renal, como ocurre en la nefropatía; la reacción positiva para la bilirrubina, nos indica la presencia de enfermedades hepáticas.⁵⁰



La endoscopía.

En una técnica diagnóstica que permite mediante la introducción de una cámara al tracto gastrointestinal observar las alteraciones presentes como la aparición de pólipos en el síndrome de Cowden, haciendo uso de la colonoscopia se puede hacer una exploración visual directa de todo el intestino grueso y también, si es necesario, la parte final del intestino delgado, donde es más frecuente la presencia de los pólipos.

La química sanguínea

Es la medición y reporte de los componentes químicos disueltos en la sangre, donde se puede identificar alteraciones por ejemplo anemia por la pérdida de sangre, que puede presentarse por las alteraciones gastrointestinales.

Otras pruebas que se pueden requerir para diagnóstico de las múltiples alteraciones que se pueden presentar en el síndrome de Cowden son:

- Las pruebas de funciones hepáticas.
- El electrocardiograma.
- La mamografía.
- La resonancia magnética.
- La angiografía.²⁸



8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

8.1 Sistémicos.

Es importante establecer adecuadamente el diagnóstico del síndrome de Cowden mediante el conocimiento de la localización, la forma, el aspecto, la frecuencia, y color de las lesiones, confirmándolos con los estudios de laboratorio pertinentes.

La enfermedad de Darier.

Durante el examen clínico de las lesiones cutáneas del síndrome de Cowden, se determinó que se asemejan a las verrugas y queratosis acral de la enfermedad de Darier.⁷

La enfermedad de Darier es una genodermatosis caracterizada clínicamente por pápulas hiperqueratósicas foliculares e histológicamente por una disqueratosis.

Etiológicamente, es de herencia autosómica dominante con penetrancia variable, localizándose en el gen 12 dentro de la región 12q23-24.

La patogenia es desconocida. Estudios inmunocitoquímicos y estructurales revelaron una disolución en la placa de unión de los desmosomas debida a la acatólisis.

Las manifestaciones clínicas están dadas por pápulas verrugosas, hiperqueratósicas, de color gris o pardo, foliculares con una depresión central que se cubre de una costra gris oscuro grasosa, con tendencia a fusionarse y formar placas de aspecto papilomatoso. Localizadas de forma simétrica en la cara, el cuello, el tronco y las extremidades. Afecta a todas las edades pero se manifiesta principalmente en la infancia.⁵¹



El síndrome de poliposis juvenil.

Es autosómico dominante con penetrancia variable, se presenta entre los 5 y 6 años. En la mayoría de los casos se trata de pólipos solitarios, aunque hasta en el 58% de los casos pueden estar presentes 2 o más pólipos, su localización habitual es en las proximidades de la flexura esplénica del colon, su tamaño habitual es de 3 cm, es caracterizado por la presencia de 5 o más pólipos colorectales, con la presencia de una historia familiar positiva con cualquier número de pólipos en intestino.⁵²

El síndrome de Gardner.

También llamado Síndrome de la Osteomatosis Intestinal. Es un trastorno hereditario autosómico dominante con un 80% a 100 % de penetrancia. Consta de:

- a) Los osteomas múltiples principalmente en los huesos faciales.
- b) Los quistes epidermoides en piel.
- c) La poliposis múltiples del intestino grueso.
- d) Los fibromas de la piel.

Es característica la poliposis intestinal múltiple de colon y recto con una acentuada tendencia a la degeneración maligna rápida; los pólipos pueden aparecer antes de la pubertad y casi la mitad de los pacientes presentan a los 20 años degeneración maligna de uno o más pólipos.⁵³



El síndrome de Bannayan-Riley-Rubalcaba.

Es una rara genodermatosis autosómica dominante, vinculada con la mutación del gene supresor tumoral PTEN, clínicamente se presenta con macrocefalia, lipomas subcutáneos y viscerales, hemangiomas, pólipos intestinales y pigmentaciones en los genitales.

El Síndrome de Peutz-Jeghers.

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ). Es causado por mutaciones en el gene STK11 (también llamado LKB1) ubicado en cromosoma 19p13.3. Se caracteriza por el desarrollo de pigmentaciones mucocutáneas, pólipos en todo el sistema digestivo y maculas.

Las máculas se presentan con mayor frecuencia en los labios, mucosa bucal, y área periorbitaria, pero también en los dedos, las plantas de los pies, las palmas de las manos, la zona perianal, los labios, y la mucosa intestinal. Estas son lesiones pigmentadas benignas y no se cree que haya un potencial de malignizarse.

La pigmentación se presenta en la infancia, pero tiende a desaparecer durante la adolescencia, sin embargo, áreas pigmentadas en la boca o en las encías tienden a persistir en la edad adulta.⁵⁵



8.2 Bucodentales.

El linfangioma.

Es un tumor benigno, hamartomatoso del sistema linfático, que por lo general afecta a la cabeza y al cuello. Más que una neoplasia se le considera una lesión del desarrollo, la mayor parte de los linfangiomas están presentes en el nacimiento (60%) y a los 2 años abarca entre el 80 y el 90%.

Cuando se presenta en la boca, la lengua es la zona más afectada en sus 2/3 partes anteriores..^{30, 56}



Fig. 37. En la fotografía se aprecia un linfangioma en el labio inferior.⁵⁶

El granuloma piógeno.³⁰

Es una pequeña protuberancia rojiza en la piel que sangra con facilidad debido a un número alto de vasos sanguíneos, aparece frecuentemente después de una lesión. Normalmente se presentan en las manos, los brazos y en la boca.



La esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville).

Es una enfermedad genética que se hereda como rasgo autosómico dominante pero del 60% al 70% de los casos representa nuevas mutaciones que afecta a múltiples sistemas del organismo. Se trata de un trastorno en la diferenciación y proliferación celular, que se caracteriza por la formación de tumores hamartomatosos benignos: neurofibromas y angiofibromas localizados en diferentes órganos del organismo.

La migración anormal de las neuronas desempeña un papel importante en las disfunciones neurológicas, siendo las más frecuentes el retraso mental, las crisis convulsivas y las alteraciones de la conducta.

Se produce por las mutaciones de los genes *TSC1* y *TSC2*, ambos han sido identificados por clonación posicional *TSC1* en el cromosoma 9q34 y *TSC2* en el cromosoma 16p13.3⁵⁷

La hiperplasia fenitoínica.³⁰

Está asociada al uso de fármacos, es un efecto secundario del tratamiento con fenitoína, debida a la generación de metabolitos tóxicos en el proceso catalítico de los fármacos por enzimas de la encía, estos causan daño local, respuesta inflamatoria y alteración de los niveles de factores de crecimiento y citoquinas, que provocan aumento de la síntesis de procolágeno, así como de otros componentes de la matriz extracelular.

La enfermedad de Heck.

Conocida como Hiperplasia Epitelial Focal (HEF), es una patología que se caracteriza por la presencia de múltiples lesiones papilomatosas distribuidas por la mucosa bucal. Su etiología es viral, producida por subtipos del virus



del papiloma humano (VPH) 13 y 32. Normalmente se encuentra en niños y, ocasionalmente afecta a adultos jóvenes de mediana edad, no parece haber tendencia de género y los sitios locales involucrados incluyen las mucosas labial, yugal y lingual.

Clínicamente, la (HEF) es asintomática y aparece como múltiples lesiones papulares o nodulares, de base sésil o pediculada, de aspecto liso o arrugado y midiendo algunos milímetros de diámetro.

Las lesiones presentan la misma coloración de la mucosa bucal y pueden desaparecer cuando ésta se distiende, están típicamente repartidas por la mucosa bucal, alcanzando respectivamente la mucosa del labio inferior, la mucosa yugal, las comisuras, la mucosa del labio superior, la lengua, las encías, la mucosa alveolar, el paladar y los pilares amigdalinos anteriores.⁵⁸

El Condiloma acuminado múltiple.³

Es una hiperplasia de epitelio plano poliestratificado, inducido por el VPH en los tipos 6, 11, 16 y 18, las lesiones son propias de la región anogenital pero puede encontrarse en la boca, transmitida por vía orogenital.

Clínicamente son tumoraciones indoloras, de base sésil, de color rosa con superficie rugosa, que se presentan generalmente en el labio, el paladar blando y el frenillo lingual y se disponen en racimos de 10 a 15 milímetros de diámetro

Los fibromas traumáticos múltiples.

También llamado hiperplasia fibrosa local, o cicatriz hiperplásica, es considerado el tumor o neoplasia benigna de tejido conjuntivo más común de la cavidad bucal, se origina como una reacción a traumatismos crónicos, como el mordisqueo de carrillo, de labios; o irritación por prótesis, que en



muchos casos tienen que ver con rebases de acrílico defectuosos o dentaduras mal adaptadas que irritan el paladar. Todos estos son considerados sus principales factores etiológicos induciendo un sobre crecimiento patológico de los fibroblastos y del colágeno producido por ellos, lo que origina una masa submucosa evidente al examen clínico.

Desde el punto de vista clínico es una lesión papular o tumoral, de coloración normal a pálida debido a una relativa carencia de vasos sanguíneos, puede ser de base sésil o pediculada y su crecimiento es lento, incluso puede mantener el mismo tamaño durante años, posee un potencial de crecimiento limitado, que por lo general no excede a 1 cm de diámetro y rara vez es mayor de 2 cm.⁵⁹



Fig. 38. El aspecto de un fibroma traumático con excesivo crecimiento.⁵⁹



9. COMPLICACIONES.

En los pacientes con síndrome de Cowden se incrementa el riesgo de desarrollar lesiones malignas, en particular los cánceres de mama, de tiroides, de endometrio, y en menor medida, el del sistema renal, por tal motivo el cáncer constituye la más importante causa en la atención de los pacientes.^{60, 61}

De los pacientes diagnosticados con síndrome de Cowden, el 40% desarrolla un mínimo de un tumor maligno registrados en la literatura, aunque si se les diera un seguimiento a largo plazo, la cifra aumentaría considerablemente.²⁸

El cáncer gastrointestinal.

Los pólipos del tracto gastrointestinal tienen poco potencial de malignizarse. Las mutaciones del gene PTEN identificadas en este síndrome juega un papel importante en el desarrollo del cáncer gástrico. Se ha registrado que cuando está alterada la subunidad P110 de la proteína AKT, se tiene mayor tendencia a desarrollar este tipo de cáncer.⁶⁰

Otros tipos de cáncer que se han registrado son:

- El cáncer de endometrio del 5 al 10%.
- El carcinoma de células transicionales de la vejiga.
- El carcinoma de células renales.
- El osteosarcoma.
- El cáncer de pulmón.^{3, 28}



El cáncer de Mama.

El riesgo de desarrollar cáncer de mama es generalmente de un 30-50%, comparado con el 12% de las mujeres que lo desarrollan en la población en general. La edad media de diagnóstico se dice que es entre 38 y 46 años de edad normalmente, mientras que el cáncer de mama es sin duda, el más común de los componentes del síndrome de Cowden, el riesgo de desarrollarlo es de por vida y la media de edad de diagnóstico no puede determinarse con precisión.⁶⁰

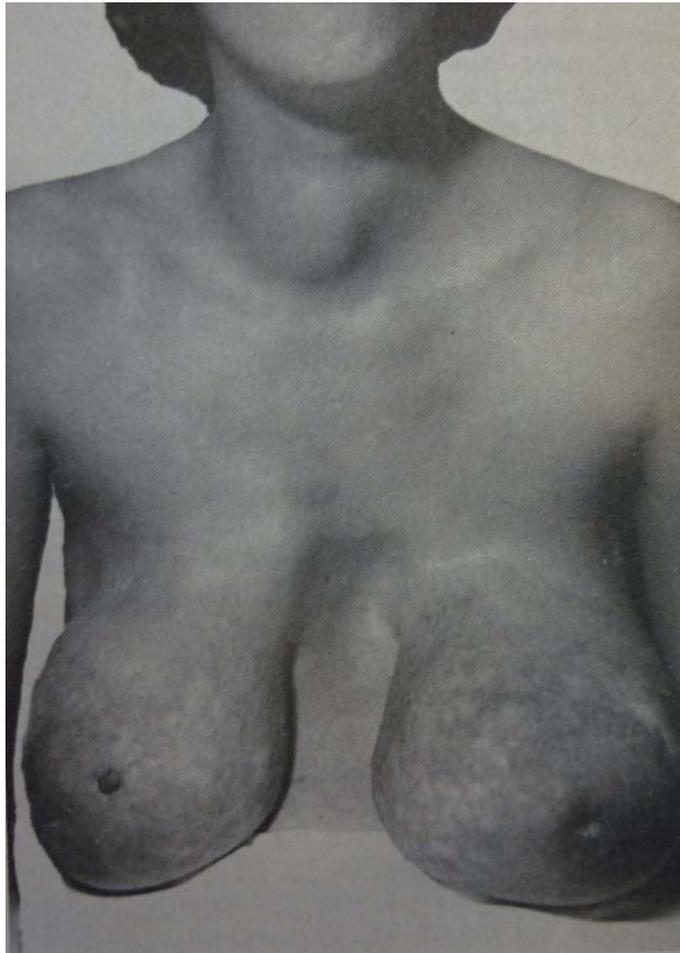


Fig. 39. En la fotografía se aprecia la alteración de las mamas.⁷



El cáncer de tiroides.

Es importante mencionar el riesgo de por vida de malignidad tiroidea, con mayor frecuencia el cáncer folicular de tiroides, presentándose entre 7% y 10% de los pacientes con síndrome de Cowden, afectando principalmente a hombres. La mayoría de las lesiones de tiroides son: Los nódulos y los adenomas foliculares, con una minoría adenomas de células de Hürthle, los adenomas de células claras y los adenolipomas.

A pesar de que algunas lesiones son benignas y bien delimitadas, algunos expertos recomiendan la tiroidectomía total cuando se encuentran en pacientes con síndrome de Cowden, en vista del aumento del riesgo de recurrencia o progresión maligna.



10. TRATAMIENTO.

El síndrome de Cowden presenta una gran variedad de alteraciones en diferentes tejidos y órganos, tal condición hace que el tratamiento se realice multidisciplinariamente con diversos especialistas, aunque todavía no hay un que pueda curar en la totalidad el síndrome, ya hay estudios en etapa experimental para poder disminuir los efectos del comportamiento del síndrome.

El Instituto Nacional de la Salud del Centro Clínico junto con el Instituto Nacional del cáncer diseñaron un estudio para probar la capacidad del medicamento Sirolimus (Rapamicina) para disminuir la sobre actividad de proteínas que se encuentran en los tejidos de los tumores benignos y cancerosos.

El objetivo del estudio es: Probar la capacidad de Sirolimus (Rapamicina) para disminuir la actividad de proteínas que son responsables de los tumores benignos y malignos.

Dentro del método, los pacientes deben de tomar Sirolimus una vez al día en ciclos de 28 días, los pacientes que no tienen cáncer deben de tomar el medicamento durante dos ciclos, un total de 56 días a menos que desarrollen efectos secundarios, aquellos que tienen cáncer pueden continuar con el tratamiento más allá de 2 ciclos hasta que la enfermedad empeore o desarrolle efectos secundarios.⁶²



Para la evaluación de pacientes deben acudir a la clínica donde se les realiza una historia clínica y un examen físico el día 1 de cada ciclo de tratamiento; Antes de dar inicio al tratamiento se realizarán.⁶²

- Una Tomografía por emisión de positrones (PET).
- Las pruebas neuropsicológicas.
- Las fotografías clínicas de las lesiones de la piel.

A los pacientes que no tienen cáncer se les vuelve a tomar control fotográfico a las 2 semanas, posteriormente a las 8 semanas de tratamiento, para observar si las lesiones disminuyen su tamaño o desaparecen con el Sirolimus. A los que presentan cáncer se deben de seguir las repeticiones cada 8 semanas durante el tiempo que dure el tratamiento, además se les realiza junto con la dermatoscopia digital (examen de lesiones de piel con una cámara de alta resolución).

Se les realizan múltiples biopsias de la piel, el intestino grueso y de tumores en caso de presentarlos, posteriormente se repiten a las 2 y a las 8 semanas de tratamiento.

Se toman pruebas de orina y sangre cada dos semanas durante los primeros dos ciclos, posteriormente cada 4 semanas para los que siguen con el tratamiento.

Objetivo primario de resultado:

Los cambios bioquímicos (inhibición de la vía PTEN/AKT/mTOR) en los tejidos de tumores benignos y malignos, evaluados mediante inmunohistoquímica.^{15, 62}



Objetivos secundarios de cambios:

- Los cambios bioquímicos (inhibición de la vía mTOR).
- Los cambios en el tamaño del tumor y la duración según la evaluación de la tomografía computarizada, la fotografía digital, y la dermatoscopia digital.
- Los cambios en el metabolismo del tumor según la evaluación de PET.
- Los cambios en el recuento de linfocitos.
- Los cambios en la función neuropsicológica según la evaluación de una batería de pruebas neuropsicológicas.

Fecha de inicio: Julio del 2008.

Fecha estimada de finalización: diciembre del 2011.

Detalles de intervención:

Radiación: Fludesoxiglucosa F 18

Medicamento: Sirolimus.

Este protocolo piloto de prueba del Sirolimus se administrará en una dosis aprobada por la FDA (6 mg de dosis de carga PO / 2 mg al día PO) en un grupo de quince pacientes.

Criterios de inclusión.

- Los pacientes deben de presentar la mutación del gen PTEN certificado por un análisis de laboratorio.
- Los pacientes deben de cumplir con los criterios clínicos del síndrome de Cowden.



- Los pacientes deben de tener la capacidad de proporcionar el consentimiento informado y demostrar la capacidad de cumplir con un régimen oral.
- Los pacientes deben de tener al menos 6 sitios susceptibles de control de biopsia, piel, aparato digestivo y acceso a tumor maligno, este último en caso de presentarlo.
- Los pacientes no necesitan tener tumores malignos
- Los pacientes no deben haber recibido quimioterapia en los 28 días anteriores a la inscripción.
- Edad mayor o igual a los 18 años.
- Una supervivencia mayor o igual a tres meses.
- Deben de consentir el uso de métodos anticonceptivos de barrera eficaces durante en curso del tratamiento y tres meses después de concluirlo.

Criterios de exclusión.

- Embarazadas y lactantes, debido a los efectos nocivos sobre el embrión.
- Cualquier terapia recurrente con agentes quimioterapéuticos o agentes biológicos o terapia de radiación.
- Los pacientes que toman un agente inmunosupresor, que reciben corticosteroides, que no podrán exceder el equivalente de 20 mg/dl de prednisona.
- Los pacientes que toman inhibidores de CYP3A4 y no puede sustituirlo con otros medicamentos equivalentes para el período del estudio.
- Los pacientes que han recibido vacunas en los últimos 30 días.



- Los pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) debido a posibles interacciones medicamentosas entre Sirolimus y medicamentos anti-retrovirales así como los efectos desconocidos de Sirolimus como agente único en el sistema inmune en pacientes con VIH.
- Los pacientes con enfermedad pulmonar o neumonitis.
- Los pacientes con uso previo de la Rapamicina o un inhibidor de ésta.
- Los pacientes que no estén de acuerdo con que se les realicen múltiples biopsias en repetidas ocasiones.⁶²

Sirolimus (Rapamicina).

Fórmula química $C_{51}H_{79}NO_{13}$

El Sirolimus es un macrólido conocido como Rapamicina, es un medicamento inmunosupresor usado para prevenir el rechazo de órganos trasplantados, especialmente en el trasplante de riñón.⁶³

Presenta 20% de biodisponibilidad después de la ingesta de comidas ricas en grasas, tiene una unión a proteínas del 92%, el metabolismo es hepático, con una vida media de 57 a 63 horas y su excreción es principalmente fecal.

El mecanismo de acción del Sirolimus es mediante la unión a las proteínas citosólicas FKBP12 (FK-binding protein 12) de forma similar al tacrolimus. Sirolimus/FKBP12 inhibe la vía del mTOR. El complejo mTOR es también llamado FRAP (FKBP-rapamycin associated protein) o RAFT (rapamycin and FKBP target). La denominación FRAP y RAFT son actualmente más adecuados dado que reflejan el hecho que el sirolimus debe unirse primero al FKBP12 y solo el complejo FKBP12/Rapamicina puede unirse al FRAP/RAFT/mTOR.



El Sirolimus bloquea las señales de las proteínas AKT y las células pierden la resistencia a la quimioterapia.

Los efectos secundarios son:

- Las cefalalgias.
- El estreñimiento (constipación).
- La diarrea.
- Las náuseas.
- El dolor en las articulaciones.

Los efectos secundarios menos recurrentes son:

- El sangrado o moretones inusuales.
- La tos.
- La piel hinchada, roja, agrietada y escamosa.
- El sarpullido.
- Las erupciones en la piel.
- La picazón.
- La dificultad para respirar o tragar.
- Hinchazón de la cara, garganta, la lengua, los labios, los ojos, las manos, los pies, los tobillos o las piernas.

Anteriormente se han realizado tratamientos experimentales en ratones suprimiendo la actividad del gen PTEN, produciendo que se expresen las alteraciones que hay en el síndrome de Cowden.

Posteriormente se les aplica el tratamiento con Rapamicina, teniendo como objetivo principal la inhibición de la vía AKT/mTOR, el tratamiento promovió



la rápida regresión de las lesiones avanzadas y el alargamiento de la vida de los ratones.⁶⁴

Con lo que respecta a las lesiones en los diferentes sistemas y órganos, solo se pueden dar tratamientos para evitar el deterioro de los mismos.

Para las lesiones en la piel y los pólipos intestinales, se pueden hacer biopsias escisionales o eliminarlas mediante láser, criocirugía, dermoabrasión o cirugía, también se puede administrar interferón-2 alfa y retinoide.^{1, 34}

En las alteraciones de la tiroides se puede recurrir a la tiroidectomía y dar tratamiento con tiroxina 3 y 4, en las lesiones de mama se pueden hacer extirpaciones locales o llegar hasta la mastectomía.³⁸

Los especialistas a los que se debe de recurrir son:

- El neurólogo.
- El odontólogo.
- El ginecólogo.
- El oftalmólogo.
- El gastroenterólogo.
- El dermatólogo.
- El patólogo.



11. ATENCIÓN Y TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO.

Las principales manifestaciones del síndrome de Cowden comienzan a presentarse en la segunda década de vida, edad donde juegan un papel importante los especialistas en el desarrollo de la enfermedad, ya que con un buen diagnóstico podrán dar un tratamiento interventivo y preventivo de las lesiones evitando su desarrollo y la posible malignización.

Por la localización de las lesiones, los pacientes recurren al consultorio dental con múltiples alteraciones en las estructuras bucales, donde el odontólogo debe de elaborar una buena historia clínica y tener el conocimiento adecuado para realizar un diagnóstico lo más acertado posible, ya que es uno de los primeros que puede iniciar un tratamiento mediante el trabajo multidisciplinario haciendo uso de interconsultas.



Fig. 40. Manifestaciones clínicas del síndrome de Cowden en el labio inferior, que se aprecia a simple vista.³⁸



Como primera instancia se les debe de enfatizar a los pacientes en las medidas de higiene bucal ya que con las múltiples alteraciones que posteriormente se desarrollarán, es uno de los aspectos que pasan a segundo término.

La fibropapilomatosis que aparece en la mucosa de carrillos, lengua, paladar y encía, por la gran extensión y el aspecto empedrado,⁶⁶ sería muy radical eliminarlas en su totalidad y solo se evaluaría la eliminación de las que puedan ser erosionadas por factores traumáticos como lo son las que se encuentran en la línea de oclusión de los carrillos y los bordes de la lengua. Las lesiones que queden no causarán mayores problemas por sus características clínicas.^{1, 2, 38}



Fig. 41. En la fotografía se aprecia la fibromatosis en la encía, abarcando una gran extensión.³⁸



La presencia de múltiples caries puede deberse a los hábitos alimenticios, mala higiene o, lo que hace más susceptible al proceso carioso es la resequedad de los tejidos producida por la respiración bucal y la presencia de xerostomía.

El tratamiento para los procesos cariosos, deben de atenderse de manera normal sin hacer distinción alguna, en cuanto a la administración del anestésico no hay ninguna contraindicación especial excepto si el paciente presenta signos vitales alterados o alergia al mismo.

Hoy en día se puede indicar el uso de saliva artificial para mantener una buena humectación de los tejidos.

Para la rehabilitación protésica se debe de hacer una detallada evaluación periodontal y protésica de los dientes pilares y eliminación de la pápulas o lesiones exofíticas en la zona donde se va a soportar la prótesis.

Cuando hay presencia de apiñamiento por falta de espacio en las arcadas debido a hipoplasia de la maxila o la mandíbula y el paladar ojival con obstrucción paulatina de vías aéreas se debe hacer un tratamiento manejado por ortodoncista, cirujano maxilofacial y otorrinolaringólogo si así se requiere.

En la fibropapilomatosis que puede llegar a presentarse en los bordes de los labios, por razones estéticas se puede realizar la exéresis bajo anestesia local.³⁰



12. RECOMENDACIONES PREVENTIVAS.

El síndrome de Cowden es una alteración genética heredable, por tal razón se debe de tener extrema precaución en los hijos de los pacientes con el diagnóstico ya establecido, llevando a cabo acciones preventivas si es que ya se conoce la naturaleza del síndrome.

También, a los pacientes se les hace hincapié en tener una educación sexual implementando el uso de métodos anticonceptivos para evitar tener hijos que puedan tener un alto porcentaje de probabilidad de desarrollar la alteración.

Cuando se establece el diagnóstico después de todas las pruebas necesarias, los pacientes deben de tratar de hacer su vida lo más normal posible, teniendo en cuenta ciertas recomendaciones que aumentarán de manera considerable su calidad de vida.

Recomendaciones y vigilancia del síndrome en mujeres:

- Entrenamiento en autoexamen de mama mensual a partir de los 18 años.
- Examen de laboratorio anual a partir de los 25 años o 5-10 años antes que la edad de aparición de cáncer de mama más temprano en la familia.
- Mamografía y resonancia magnética anual a partir de lo 30-35 años o 5-10 años antes que la edad de aparición de cáncer de mama más temprano en la familia.
- Biopsias endometriales por aspiración anuales para mujeres premenopáusicas desde los 35-40 años o 5 años antes que la edad de aparición de cáncer más temprano en la familia.



- Ecografías endometriales anuales en mujeres postmenopáusicas.
- Tomar en consideración mastectomía profiláctica individualmente en cada caso.

En mujeres y hombres:

- Examen físico exhaustivo anual a partir de los 18 años o 5 años antes que la edad de aparición de cáncer más temprano en la familia, con particular atención en mama y tiroides.
- Análisis de orina anual más citología y ecografía si hay cáncer renal en la familia.
- Ecografía tiroidea anual a partir de los 18 años.
- Educación concerniente a los signos y síntomas del cáncer.
- Examen dermatológico anual.
- Advertir el riesgo a familiares y ofrecer consejo genético.



CONCLUSIONES.

Se ha descrito que la alteración del gene PTEN es la causa de múltiples lesiones, siendo más frecuentes en el tracto gastrointestinal, el tracto genitourinario, las mamas, la tiroides, óseas, múltiples hamartomas en la piel, enfermedad de Lhermitte-Duclos, queratosis acral y la cavidad oral, caracterizadas por crecimientos tumorales con un alto porcentaje a malignizarse. Esta alteración no se puede prevenir y está considerada como una enfermedad rara.

La edad promedio en que se presentan los signos y síntomas es en la segunda década de vida y principios de la tercera.

El cirujano dentista debe orientar al paciente acerca de las características del síndrome, canalizándolo a un hospital a que se realice los exámenes de laboratorio pertinentes para su diagnóstico, ya que algunos de los pacientes ignoran que lo padecen.

Es obligación del odontólogo de atender las alteraciones que se desarrollan en la cavidad oral, mediante la rehabilitación protésica, control de la enfermedad periodontal y los procesos cariosos, dar adecuadas medidas de higiene oral y eliminar los fibropapilomas localizados en los labios por estética y en las zonas donde se lesionan constantemente por la masticación, como en la línea de oclusión de los carrillos y en la lengua. El síndrome no representa ningún riesgo para la atención dental a menos que el paciente sea alérgico al anestésico o a algún medicamento.

Los estudios de laboratorio que se realizan para confirmar el diagnóstico son: La detección de la alteración genética mediante el MLPA, la endoscopia, los estudios histopatológicos, el examen de orina, la gammagrafía, la resonancia magnética y la ecografía tiroidea, todos son indispensables para poder ofrecer tratamientos más adecuados a las necesidades de cada paciente, el principal inconveniente que esto representa, es el elevado costo.

El aspecto más importante es el desarrollo de neoplasias malignas que se han tratado mediante quimioterapias y radioterapias o la eliminación completa del órgano como las mamas o la tiroides, indicando tratamientos hormonales para mantener los niveles normales en el organismo.



Se deberían de crear más instituciones que puedan dar apoyo e información a los pacientes ya que algunos de los tratamientos se encuentran en fase experimental y solo se usan los que disminuyen las alteraciones de manera local.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1- Delgado W, Flores G, Concha H. **Diagnóstico del síndrome de Cowden a partir de papilomatosis oral.** Rev. Estomatol. Herediana. 2006; 16: 46-52.
- 2- Rodríguez G. **Manifestaciones orales en el Síndrome de Cowden.** Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. 2006; 11: 421-424.
- 3- Pilarski R. **Cowden Syndrome: A Critical Review of the Clinical Literature.** J. Genet. Counsel. 2009; 18: 13-27.
- 4- Martínez E, Moreno M J, Muñoz P. **Síndrome de Cowden (a propósito de un caso).** Rev. Valenciana de Med. Fam. 2010; 21: 13-15
- 5- Enfermedad de Cowden. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. Consultado: 27 de Enero 2011. 5:00.
- 6- Calva D, Howe R. **Síndromes de hamartomas polipósicos.** Surg. Clin. North AM. 2008; 88: 4.
- 7- Lloyd K, Dennis M. **A Possible New Symptom Complex with Multiple System Involvement.** Ann. Med Inter. 1963; 58: 136-142.
- 8- Ruggieri M. **Neurocutaneous disorders phakamatoses and hamartoneoplastic syndrome.** Nueva York. 2008.
- 9- Fingu ME. **Anatomía odontológica.** Argentina. Ed. el ateneo. 2001. Pp. 140-150.
- 10- Fuente Directa. Negrete Salas Alfredo.
- 11- Gómez de Ferraris Ma. E. **Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental.** 3^{ra} ed. México. Ed. Médica Panamericana. 2009. 137-177.
- 12- Ferrándiz C. **Dermatología Clínica.** 3^a. ed. Barcelona. España. Ed. Elsevier. 2009. Pp. 1-9.



13- Enfermedades de la piel.

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/framingq.html>

Consultada: 26 de enero 2011. 7:00

14- Linda J, Vorvick. Anatomía del folículo piloso.

http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/9703.htm consultado 26 de enero 2011. 7:44

15- Gideon M, Phillip A. ***PTEN Hamartoma tumor syndromes***. European Journal of Human Genetics. 2008; 16: 1289-1300.

16- PTEN Genetics Home Reference. <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/PTEN>

Consultado: 8 de Febrero 2011. 3:28

17- Kim D, Myung S, Yang S, Hong S. ***Analysis of PTEN gene mutations in Korean Patients With Cowden Syndrome and Polyposis Syndrome***. Dis. Colon Rectum. 2005; 48: 1714-1722.

18- Díaz BN. La Ruta de Señalización PI3K/AKT/mTOR.

<http://www.biocancer.com/journal/1188/6-la-ruta-pi3kaktmtor-y-el-cancer> consultado: 13 febrero 2011. 8:02

19- Fine B, Hodakoshi C, Koujak S, Su T. ***Activación de la vía de PI3K en cáncer mediante la inhibición de PTEN por Exchange factor P-REX2a***. Science. 2009; 325: 1261-1265.

20- Marcus G, Pezzolesi, Kevin M, Kristin A, Charis E. ***Comparative genomic and functional analyses reveal a novel cis-acting PTEN regulatory element as a highly conserved functional E-box motif deleted in Cowden syndrome***. Human Molecular Genetics. 2007; 16: 1058-1071.

21- Fosfatasa and tensin homologue PTEN. OMIM.



- 22- Marcus G, Pezzolesi, Yan Li, Zhou X, Pilarski R, Shen L, Eng C. ***Mutation-Positive and Mutation-Negative patients with Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndromes Associated with Distinct 10q Haplotypes.*** The American journal of human genetics. 2006; 79: 923-934.
- 23- Geoffrey M. The cell: A Molecular approach.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9894/?rendertype=figure&id=A2669> Consultado: 13 de febrero 2011. 10:25.
- 24- Sarquis M, Agrawal S, Shen L, Pilarski R, Eng C. ***Distinct Expression Profiles for PTEN Transcript and Its Splice Variant in Cowden Syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba –Syndrome.*** The Journal of Human Genetics, 2006; 79: 23-30.
- 25- Agrawal S, Eng C. ***Differential expression of novel naturally occurring splice variant of PTEN and their functional consequences in Cowden syndrome and sporadic breast cancer.*** Human Molecular Genetics. 2006; 15: No 5: 777-787
- 26- Waite KA, Eng C. ***Protean PTEN: form and function.*** J. Hum. Genet. 2002; 70: 829-840.
- 27- Byung G, Jung H, Lee S, Hwang C, Hoon J, Lee K, Geol M. ***A Novel PTEN Mutation in a Korean Patient with Cowden Syndrome and Vascular Anomalies.*** Acta Dermatol. Venereologica. 2011; 91: 88-90.
- 28- Kendall A, Fiala K. ***Cowden disease (Multiple Hamartoma Syndrome).*** eMedicine Specialties Dermatology. 2010;
- 29- Blanco V, Keochgerián. ***Cowden's syndrome. Case report, with reference to an affected family.*** Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal, 2006; 11: 12-16.



- 30- Capitán LM, Salinas JL, Martínez SL, Labrot I, Duran D, Sánchez D. **Multiple oral fibropapillomatosis as an initial manifestation of Cowden Syndrome.** *Case report*, Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal, 2006; 11: 319-324.
- 31- Oliveira M, Medina J, Flavia X. **Cowden Syndrome.** Dermatology Online Journal. 2010; 16: No 1.
- 32- Larumbe A, Iglesias M, Illarramendi J, Córdoba A, Gállego M. **Queratosis acras y queratosis folicular invertida como manifestación de la enfermedad de Cowden.** Actas dermosifilogr. 2007; 98: 425-429.
- 33- Mordoh A, Sano S, Aguas S, González E, Lanfranchi H. **Síndrome de Cowden. Caso clínico y revisión de la literatura.** Rev. De la fac. de Odontología (UBA). 2010; 25: No 58: 44-46.
- 34- Ravi S, Suma G, Goel S. **Cowden syndrome.** Indian Journal of Dental Research. 2010; 21: No 3: 439-442.
- 35- Nouel A. Enfermedades de la boca.
http://www.infocompu.com/adolfo_arthur/s_cowden1.htm
Consultado: 16 de febrero 2011. 7:23
- 36- García C. Anomalías Dentarias.
<http://www.galeno.sld.cu/AnomaDent/paginas/tam-03.html>
Consultado: 19 de febrero 2011. 10:25
- 37- Judith. Caries dental.
<http://todosobresaludyenfermedades.blogspot.com/2010/08/las-caries-todo-sobre-salud-y.html> Consultado: 19 de febrero 2011.
11:01
- 38- Segura R, Ceballos A, Toro M, Gándara J. **Manifestaciones orales en el síndrome de Cowden.** *Presentación de un caso clínico.* Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. 2006; 11: 421-424.



- 39-Ferran M, Bussaglia E, Lazaro C, Pujol R. ***Acral papular neuromatosis: an early manifestation of Cowden syndrome.*** British Journal of Dermatology. 2008; 158: 174-176.
- 40- Al-Daraji W, Ramsay H. ***Storiform callagenoma as a clue for Cowden disease or PTEN hamartoma tumour syndrome.*** J. Clin. Path. 2005; 10: 80-842.
- 41- Lavín I, Mut J, Trillo C, Maldonado A. ***Enfermedad de Lhermitte-Duclos Asociada a enfermedad de Cowden: a propósito de un caso.*** An. Med. Interna. 2007; 24: No 5: 239-241.
- 42- Álvarez C, Dassen C, Hillman N. Bocio. Bocio difuso y multinodular normofuncionante.
http://endocrinokevin.blogspot.com/2009_04_01_archive.htm
Consultado: 26 de febrero 2011. 4:54
- 43- Umemura K, Takagi S, Ishigaki Y, Iwabuchi M, Kuroki S, Kinouchi Y, Shimosegawa T. ***Gastrointestinal polyposis with esophageal poliposis is useful for early diagnosis of Cowden´s disease.*** World J. Gastroenterol. 2008; 14: No 37: 5755-5759.
- 44- Seo J, Kim K, Shin E, Lee E, Moon W. ***A case of Cowden´s Disease Associated with Breast Cancer.*** Korean J. Gastroenterol. 2007; 49: 183-186.
- 45- Ceresa F, Calarco G, Franzi E, Patane F. ***Right atrial lipoma in patient with Cowden syndrome.*** Interactive cardiovascular and thoracic surgery. 2010; 11: 803-805.
- 46- Turnbull M, Humeniuk V, Stein B, Suthers GK. ***Arteriovenous malformations in Cowden Syndrome.*** J. Med. Genet. 2005; 42: 1-5.



- 47- Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R. Reacción en cadena de la polimerasa.
http://es.wikipedia.org/wiki/Reacci%C3%B3n_en_cadena_de_la_polidimerasa consultado: 1 marzo 2011. 9:15.
- 48- MRC-Holland. MLPA. (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). http://www.mrcholland.com/pages/support_pagepag.ht Consultado: 1 de Marzo 2011. 10:03
- 49- Bergoglio L, Mestman J. **Guía de Consenso para el Diagnóstico y Seguimiento de la Enfermedad Tiroidea**. Rev. Thyroid. 2003; 13: 4-126.
- 50- Aso MC. Interpretación del análisis de orina.
<http://www.scribd.com/doc/883/Analisis-de-Orina-Interpretacion>
Consultado: 1 de Marzo 2011. 11:20
- 51- Martínez S, Vera A, García C. **Enfermedad de Darier Linial**. Actas Dermosifiliogr. 2006; 97: 139-41.
- 52- Chow E, Macrae F. **Review of Juvenil Polyposis Syndrome**. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2005; 20: 1634-1640.
- 53- Barreto N. **Síndrome de Gardner**. Rev. Salud Militar. 2007; 29: No 1: 17-36.
- 54- Selda H, Cihat S. **Clinical and histopathological findings in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome**. Journal of the American Academy of Dermatology. 2005; 53: No 4: 639-643.
- 55- Gammon A, Jasperson K, Kohlman W. **Hamartomatous Polyposis Syndromes**. Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2009; 23: No 2: 219-231.
- 56- Rodríguez F, Báez J, Muriel P. **Linfangioma en labio inferior. Una presentación inusual**. Avances en odontoestomatología. 2008; 24: No 3: 203-210.



- 57- López E, Escovich L, Vigna A. **Esclerosis tuberosa: Presentación de un caso clínico con manifestaciones estomatológicas.** Med. Oral. 2003; 8: 122-128.
- 58- Gedoz L, Hildebrand L, Chevarrían M, Carvalho A. **Hiperplasia Epitelial Focal: ¿Por qué enfermedad de Heck?** Avances en odontoentomatología. 2003; 19: No 5: 239-246.
- 59- López L, Villarroel M, Lazarde J, Rivera H. **Fibroma Traumático. Revisión de la literatura y reporte de dos casos.** Acta odontol. Venez. 2000; 38: No1.
- 60- Khalid A, Palma L, Marcus V, Cesari M, Kushner Y, Barkun A. **A case of Cowden's syndrome presenting with gastric carcinomas and gastrointestinal polyposis.** Gastroenterology & Hepatology. 2009; 6: No 3: 184-189.
- 61- Douglas L, Gleeson F, Roberts M, Tholen K, bullock M. **Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients.** Rev. Hereditary cáncer in clinical practice. 2010; 8: 6.
- 62- National Institutes of Health Clinical Center. **Sirolimus to treat Cowden Syndrome and Other PTEN Hamartomatous Tumor Syndromes.** 2011.
- 63- **Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. PLM.** México. 2010.
- 64- Squarize C, Casthilo L, Gutkind J. **Chemoprevention and Treatment of Experimental Cowden's Disease by mTOR Inhibition with Rapamycin.** Cancer Res. 2008; 68: No 17: 7066-7072.
- 65- Cowden Syndrome.
http://en.wikipedia.org/wiki/Cowden_syndrome
Consultado: el 24 de Enero 2011. 1:09



66- Nishizawa A, Satoh T, Watanabe R, Takayama K, Nakano H, Saqamura D, Yokozeki H. ***Cowden syndrome: a novel mutation and overlooked glycogenic acantosis in gingiva.*** British Journal of Dermatology. 2009; 160: 1116-1118.