

seram 34

Sociedad Española de Radiología Médica

Congreso Nacional

PAMPLONA $\frac{24}{27}$ MAYO 2018

Palacio de Congresos Baluarte

23 mayo Cursos Precongreso

SÍNDROME DE COWDEN: SIGNOS RADIOLÓGICOS

María Gredilla Sáenz
Hospital Universitario de Donostia
24-27/05/2018
Pamplona

INTRODUCCIÓN:

- Síndromes de Tumor Hamartoma PTEN (PHTS):
 - Sd. de Cowden
 - Sd. Bannayan-Riley-Ruvalcaba
 - Sd. Proteus-like
- Epidemiología:
 - 1/200.000/250,000: infraestimada
 - > 200 variantes secuenciales patogénicas
 - Edad inicio: nacimiento-46 años
 - Frecuencia: mujeres ≈ hombres
 - Incidencia de malignidades:
 - Cáncer tiroides: hombres
 - Cáncer mama: mujeres

1972: sugerencia de herencia AD

1995: Consorcio Internacional del Cowden: criterios diagnósticos


NECESIDAD DE MÁS ESTUDIOS

1962: primera descripción (paciente Rachel Cowden)

1983: Sd. de Cowden y Sd. de Bannayan-Riley-Ruvalcaba manifestaciones similares?

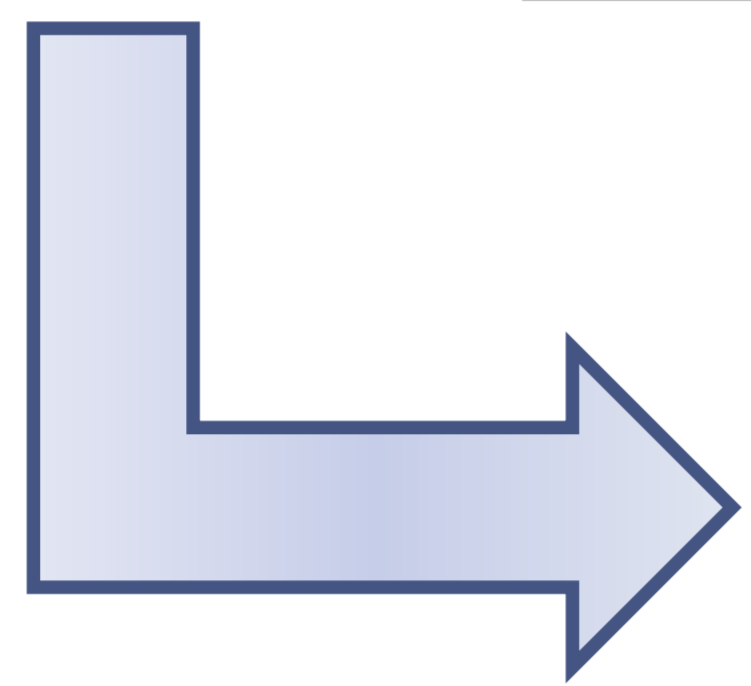
2013: National Comprehensive Cancer Network: criterios del Sd. de Cowden

INTRODUCCIÓN:

- Síndrome de Neoplasias Hamartomas Múltiples
 - Hamartomas cutáneos y viscerales, de origen:
 - Endodérmico
 - Mesodérmico
 - Ectodérmico
 - Desarrollo de lesiones benignas y malignas
 - Riesgo de cáncer:
 - Mama
 - Tiroides
 - Endometrio
 - Riñón
 - Colorrectal
- 

FISIOPATOLOGÍA:

- Herencia: Autosómica Dominante
- Cromosoma 10q23
- Gen **PTEN**: regulador negativo de PI3K-AKT



**GEN SUPRESOR
DE TUMORES**

- Otras alteraciones:
 - Hipermetilación promotor KLLN: expresión ↓
 - Mutaciones de novo: 10-30%



PTEN ✓



PI3K-AKT ↓

- No proliferación celular

PTEN ✗

PI3K-AKT ↑

- Proliferación celular
- Progresión del ciclo
- Apoptosis

SD COWDEN

CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO:

- No clara
- Presencia de mutación PTEN: riesgo de cáncer



MANIFESTACIONES MUCOCUTÁNEAS:

- Muchas veces hallazgo inicial
- En general a partir de 2ª década

Melanoma?:
Se necesitan más
estudios

- Tipos de lesiones:
 - Pápulas faciales:
 - Las más frecuentes (86%)
 - Predilección por: áreas periorificiales
 - Papilomatosis oral



MANIFESTACIONES MUCOCUTÁNEAS:

- Tipos de lesiones:
 - Queratosis acral:
 - Pápulas verrucosas 1-4mm
 - Cara dorsal de manos, muñecas y pies
 - Queratosis punctiforme de palmas y plantas



- Triquilemomas:
 - Hamartomas de la vaina del folículo piloso
 - Múltiples: ≥ 3
 - Al menos una debe biopsiarse



CÁNCER DE MAMA:

- Enfermedad **maligna** más frecuente
- Riesgo vital: 25-50%
 - Estudios recientes hablan de un riesgo acumulado de 81-85%
- Aparición precoz: 38-46 años
- Origen ductal
- Tendencia más agresiva: multifocales y bilaterales

Condiciones benignas de mama:

Frecuencia casi iguales a la población general (NO evidencia suficiente)

TIROIDES:

- Manifestación **extracutánea** más frecuente >50%
- Anomalías benignas con mayor frecuencia 50-70%:
 - Bocio multinodular
 - Tiroiditis linfocítica de Hashimoto
 - Adenomas
- Riesgo de cáncer no medular x70:
 - Predomina el tipo papilar
- Edad media: 35 años

Cáncer de tiroides en niños:
ESTUDIAR!

HAMARTOMAS DE TEJIDOS BLANDOS:

- Lesiones NO encapsuladas compuestas de:

- Tejido adiposo
- Tejido fibroso denso y/o mixoide
- Tejido vascular anormal

De características
maduras:

- No atipia
- No mitosis
- No necrosis

- Afecta a :

- Músculo: la mayor parte
- Fascia
- Grasa subcutánea
- En ocasiones: dermis
- Raramente: hueso

- Localización:

- Extremidad inferior: la mayoría
- Extremidad superior
- Tronco
- Cabeza y cuello

- Edad de media: 15 años

RM:

- T1 con contraste:
REALZA
- T2: HIPERINTENSA

GENITO-URINARIO:

- **BENIGNO:**

- Hombres: lipomatosis testicular
 - ECO: lesiones hiperecogénicas bilaterales múltiples

Fibromas uterinos en mujeres:

No clara evidencia de que sean más frecuentes

- **MALIGNO:**

- Cáncer de endometrio:
 - Recientemente reconocido como criterio mayor
 - Riesgo acumulado 13-28%
- Carcinoma de célula renal:
 - 2-5% de pacientes
 - Riesgo acumulado 13-34%
 - Histología: papilar o cromóforo

Se ha demostrado ENFERMEDAD BILATERAL
pero NO enfermedad metastásica

GASTRO- INTESTINAL:

- **PÓLIPOS COLÓNICOS:**

- Prevalencia: 93%
- Recto y sigma
- Histología:
 - Hamartomatosos
 - Inflamatorios
 - Ganglioneuromas
 - Adenomas
 - Leiomiomas
 - Lipomas
 - Hiperplásicos

Más
frecuentes

- **PÓLIPOS GÁSTRICOS Y DUODENALES:**

- Frecuencia 66-100%
- Histología variable:
 - Hamartoma
 - Pólipos hiperplásicos
 - Ganglioneuromas
 - Adenomas
 - Pólipos inflamatorios

Cáncer gástrico y duodenal:
No clara relación

GASTRO- INTESTINAL:

- **ACANTOSIS GLUCOGÉNICA ESOFÁFICA:**
 - Elevaciones redondas, blanco-grisáceas, múltiples, de tamaño uniforme en una mucosa por lo demás normal
 - Región media
 - Frecuencia exacta: desconocida
 - Clínicamente: irrelevante
 - Estudiar si: asocia pólipos hamartomatosos GI
- **CÁNCER COLORECTAL:**
 - Aumento de riesgo: recientemente descrito
 - Riesgo aproximado 18% a los 60 años
 - Surgen de:
 - Pólipos adenomatosos
 - Pólipos hamartomatosos

Necesidad de
seguimiento
endoscópico

Lesiones esofágicas de acantosis
glucogénica
+
otros pólipos gastrointestinales benignos
=
SER CONSIDERADAS PATOGNOMÓNICAS

NEUROLÓGICO:

- **MACROCEFALIA:**

- Circunferencia occipito-frontal > 97 percentil
 - Mujeres media: 60 cm
 - Hombres media: 62,8 cm
- Estudios recientes estiman frecuencia de 94,4 %
- Algunos asocian rasgos faciales peculiares:
 - Paladar ojival
 - Nariz aguileña
 - Hipoplasia maxilar o mandibular

Niños con macrocefalia
+
Alguna otra característica
=
ESTUDIAR!!

- **RETRASO MENTAL Y RETRASO DEL DESARROLLO:**

- 12-20%
- Asociación de autismo y macrocefalia

NEUROLÓGICO:

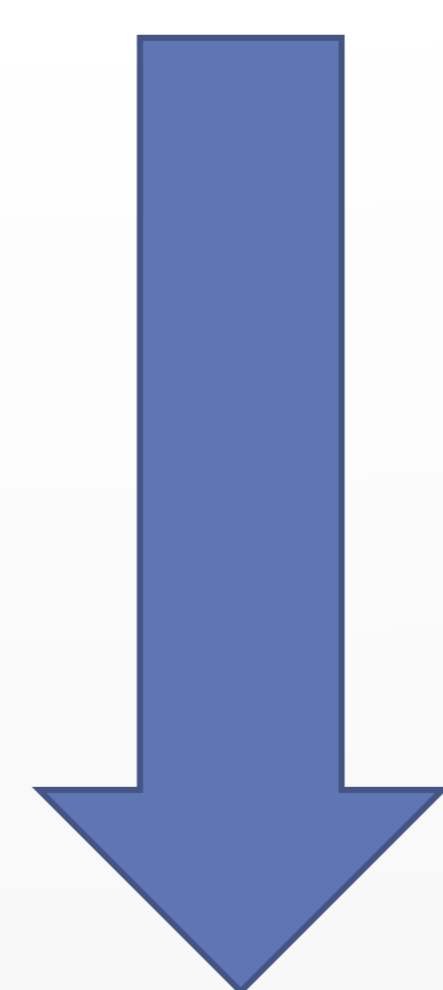
GANGLIOCITOMA DISPLÁSICO DEL CEREBELO O ENFERMEDAD LHERMITTE-DUCLOS DEL ADULTO:

○ PATOGNOMÓNICA

- Tumor hamartomatoso del córtex cerebelar
- Benigno de lento crecimiento
- Frecuencia estimada: 6-32%
- Diagnóstico: 3^a-4^a décadas
- Síntomas por efecto masa en fosa posterior:
 - Cefalea
 - Náuseas
 - Vómitos
 - Ataxia cerebelosa
 - Papiledema

○ OTRAS:

- ANGIOMAS VENOSO Y CAVERNOSOS
- MENINGIOMAS



Difícil de estimar la frecuencia exacta

FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES:

MANIFESTACIONES	PREVALENCIA
Lesiones mucocutáneas: <ul style="list-style-type: none">• Triquilemomas• Queratosis acral• Pápulas verrucosas	90-100%
Enfermedad tiroidea: <ul style="list-style-type: none">• Bocio• Adenoma• Cáncer	50-67%
Alteraciones de la mama: <ul style="list-style-type: none">• Mastopatía fibroquística/fibroadenoma	76% de las mujeres
Lesiones gastrointestinales: <ul style="list-style-type: none">• Pólipos hamartomatosos o de otro tipo	40%
Alteraciones genitourinarias: <ul style="list-style-type: none">• Leiomioma uterino	44% de las mujeres
Macrocefalia	40-80%

DIAGNÓSTICO:

- Historia familiar: 3 generaciones
- Preguntar por AP familiares y personales de:
 - Mama
 - Macrocefalia
 - Tiroides
 - Dificultad aprendizaje
- Exploración física con énfasis en:
 - Perímetro cefálico
 - Exploración de cara (pápulas), extremidades (queratosis) y mucosa oral (papilomatosis)
 - Palpación de cuello (bocio y/o nódulos)
 - Palpación de mama (nódulos)
 - Si síntomas neurológicos: RM cerebral

SIEMPRE:

- Valorar la necesidad de Consejo Genético
- Ofrecer estudio a familiares en riesgo mayores de 18 años

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS:

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Cáncer de mama	
Cáncer de endometrio	Cáncer renal
Cáncer de tiroides (folicular)	Cáncer de tiroides (papilar)
	Lesiones tiroideas: adenoma, bocio multinodular
Hamartomas gastrointestinales	Acantosis glicogénica esofágica ≥ 3
	Cáncer de colon
Enfermedad Lhermitte-Duclos del adulto	Trastorno del espectro autista
Macrocefalia (≥ 97 percentil)	Retraso mental ($IQ \leq 75$)
Pigmentación macular del glande	Lipomatosis testicular
• Trichilemomas múltiples ≥ 3	Anomalías vasculares
• Queratosis acral ≥ 3	Lipomas ≥ 3
• Neuromas mucocutáneos ≥ 3	
• Papilomatosis oral múltiple ≥ 3	

En negrita se describen los hallazgos **patognomónicos**

- Diagnóstico:
 - ≥ 3 **criterios mayores:** incluyendo macrocefalia, Lhermitte-Duclos hamartomas gastrointestinales
 - **2 criterios mayores y 3 menores**
- Diagnóstico familiar (un miembro ya diagnosticado):
 - **Cualquier criterio mayor con o sin criterio menor**
 - **Uno mayor y uno menor**
 - **3 menores**

MARCADOR DE RIESGO:

- Marcador de la Cleveland Clinic (CC):
 - Basado en estudio multicéntrico
 - Validado en un estudio de cohortes prospectivo
 - Asesoramiento individualizado de riesgo para adultos con mutaciones de la línea germinal PTEN

Incluye **criterios pediátricos**, principalmente:
Macrocefalia

+

Al menos uno de los siguientes:

- Autismo
- Alteraciones dermatológicas relevantes
- Alteraciones vasculares (Ej. Malformaciones arteriovenosas)
 - Pólipos gastrointestinales

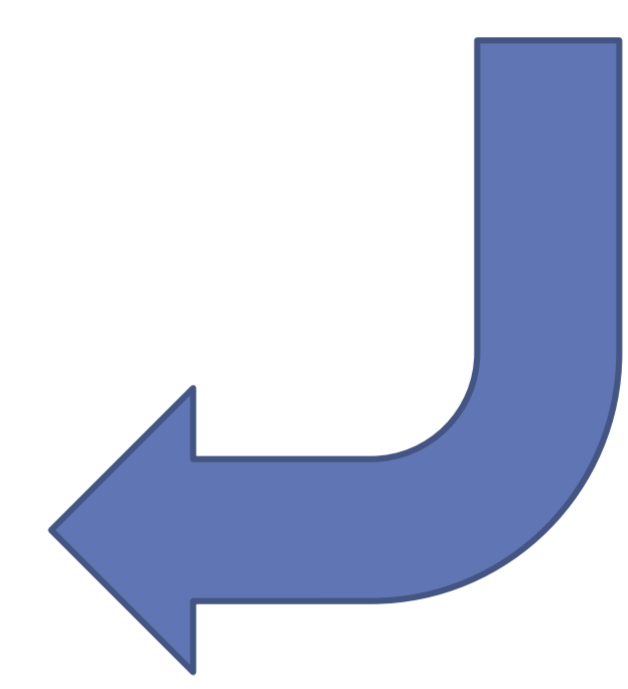
Esta marcador se encuentra disponible en:

<http://www.lerner.ccf.org/gmi/ccscore/>

ESTUDIO DEL GEN PTEN:

- Difícil precisar recomendaciones específicas

Varios criterios menores son frecuentes en la población general y pueden coincidir en familiares



- Estudiar a:
 - Individuos con criterios diagnósticos
 - Múltiples triquilemomas
 - Enfermedad Lhermitte-Duclos del adult
 - Macrocefalia y algún otro hallazgo

Estudio de **PTEN NO** rentable:

- Cáncer de mama a edades precoces o con agregación familiar y estudio negativo para BRCA
- Casos aislados de cáncer endometrial
- Asociaciones de cáncer de mama y tiroides o cerebro en la misma mujer o en familiares de primer grado

SEGUIMIENTO:

- Multidisciplinar coordinado:
 - Genetista, dermatología, digestivo, ginecología, endocrinología, neurología, etc
- Explorar:
 - Tiroides:
 - Palpación cuidadosa anual desde los 18 o 5 años del primer caso familiar
 - ECO anual desde el diagnóstico
 - Exploración dermatológica anual
 - Colonoscopia desde los 35 cada 5 años
 - ECO renal desde los 40 cada 1 o 2 años
 - Asesoramiento psicomotor en niños y RM cerebral si síntomas

EDUCACIÓN DE SÍNTOMAS Y
SIGNOS GENERALES DE CÁNCER
AL PACIENTE Y FAMILIARES

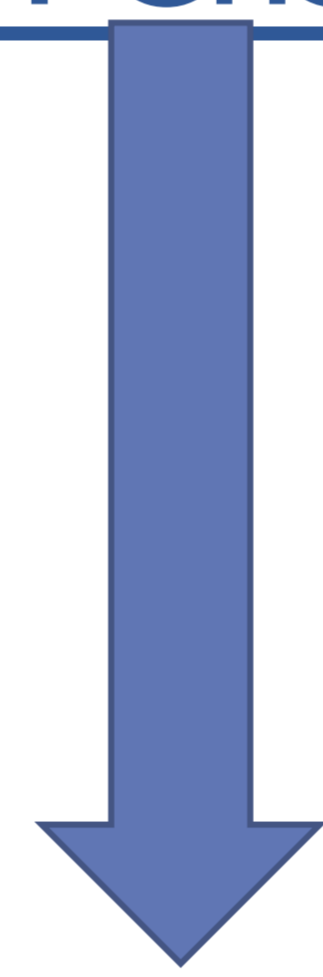
RECOMENDACIONES

A MUJERES:

- Autoexploración de mama desde los 18
- Exploración clínica cada 6/12 meses desde los 25 o 5-10 años antes de la edad del cáncer más precoz en la familia (si antes de los 35 años)
- Mamografía y RM anuales desde los 30-35 años o 5-10 años antes de la edad del cáncer más precoz en la familia (si antes de los 40-45 años)
- Educación sobre cáncer de endometrio y síntomas
- Considerar biopsias aleatorias de endometrio
- ECO transvaginal desde los 30-35
- Consideración individualizada de mastectomía y/o histerectomía profiláctica

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO:

- Morbimortalidad asociada a tumores malignos:
 - ≥40% pacientes: presentan al menos un tumor maligno primario
- Tratamiento centrado en:
 - Detección precoz de cánceres de alto riesgo
 - Muchos de ellos: curables

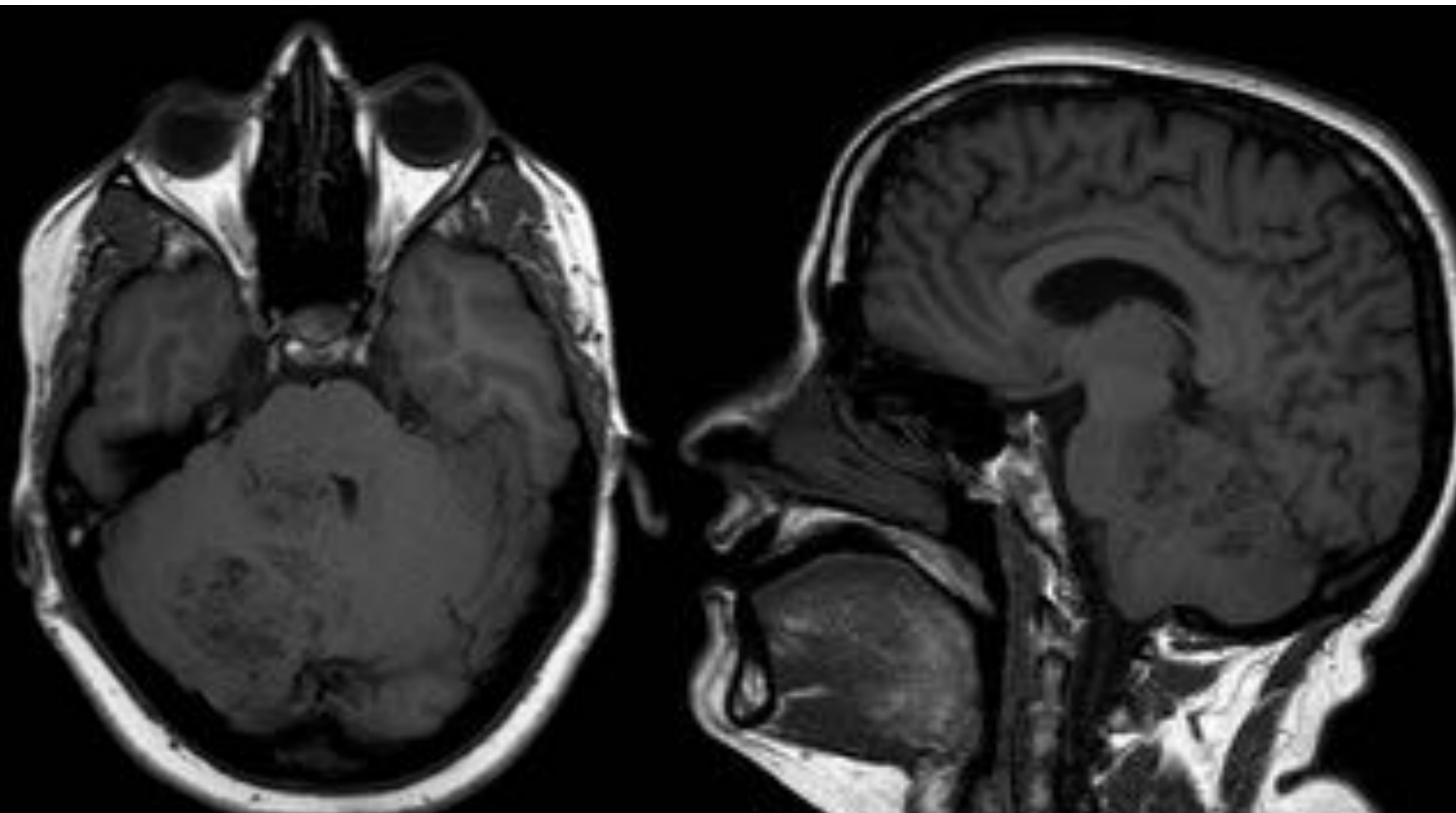


Por ello es IMPORTANTE:

- Seguimiento estrecho
- Educación a cerca de los signos precoces de los cánceres más comunes

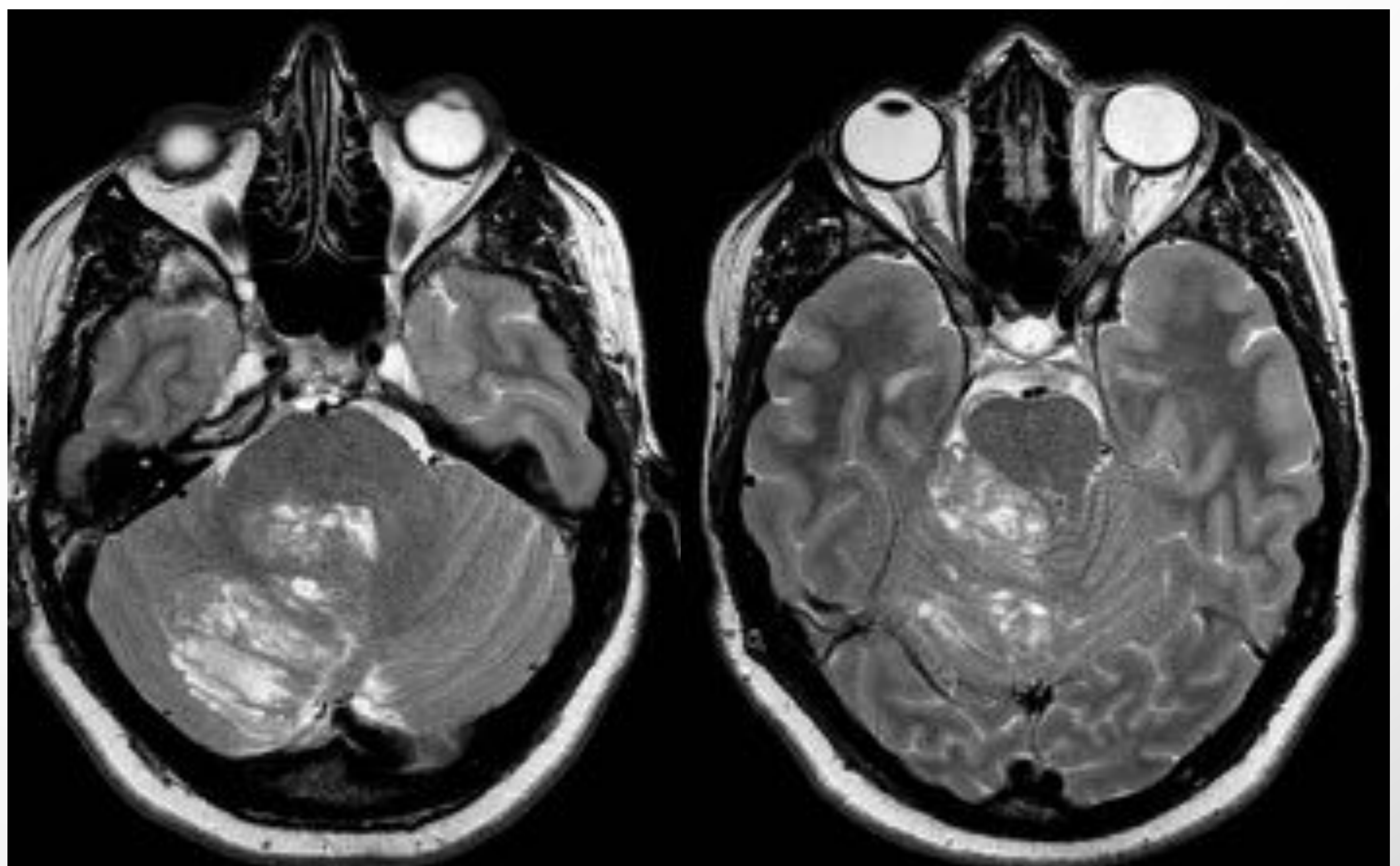
CASO 1:

- Mujer de 38 años
- AP:
 - Macrocefalia
 - Trichilemomas
 - Pólipos hamartomatosos colónicos (confirmados por biopsia)
 - Enfermedad Lhermitte-Duclos
- Genética: mutación del gen PTEN +

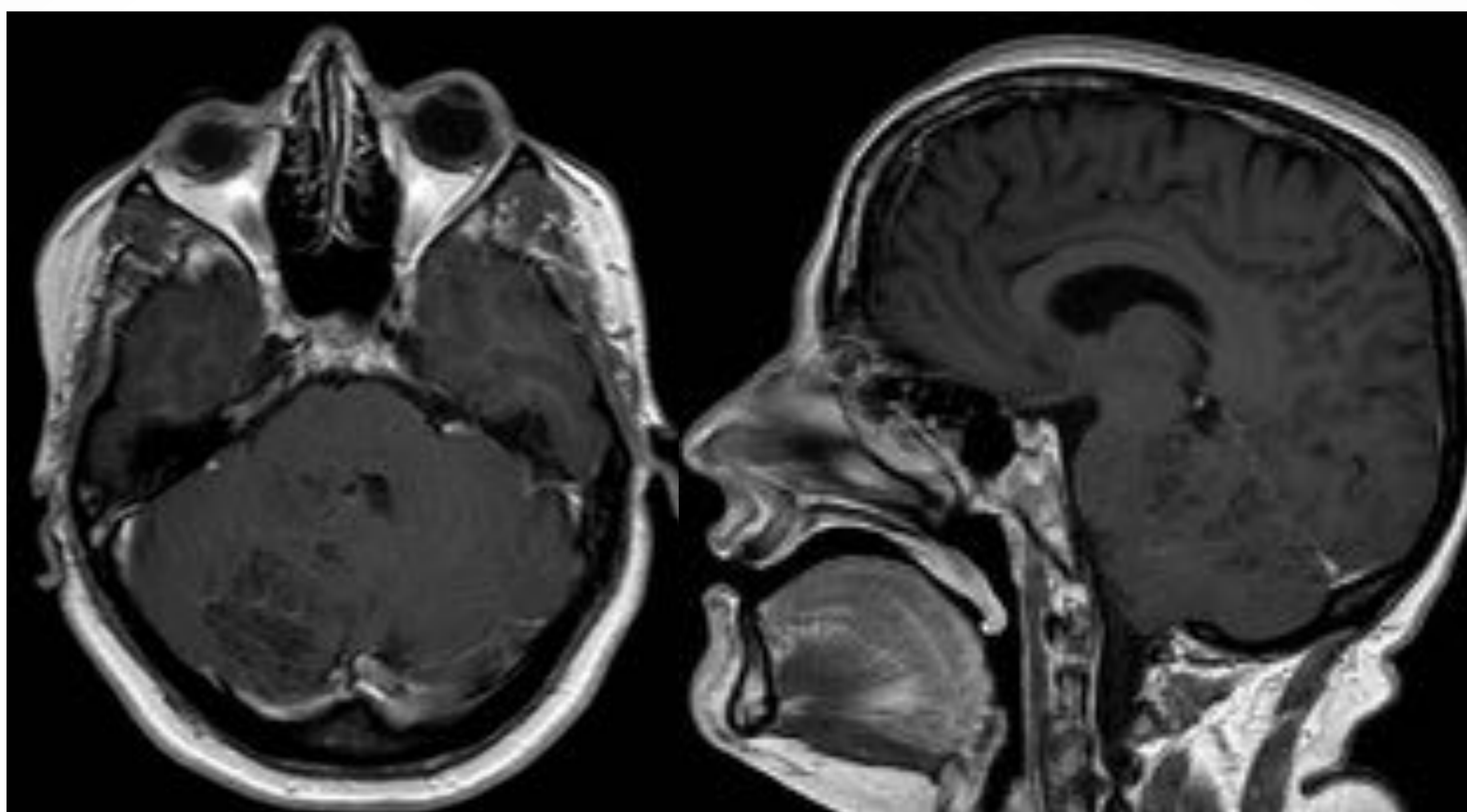


T1W AXIAL Y SAGITTAL:
MASA CEREBELAR DERECHA:
ESTRIACIONES PROMINENTES
HIPO/ISOINTENSAS

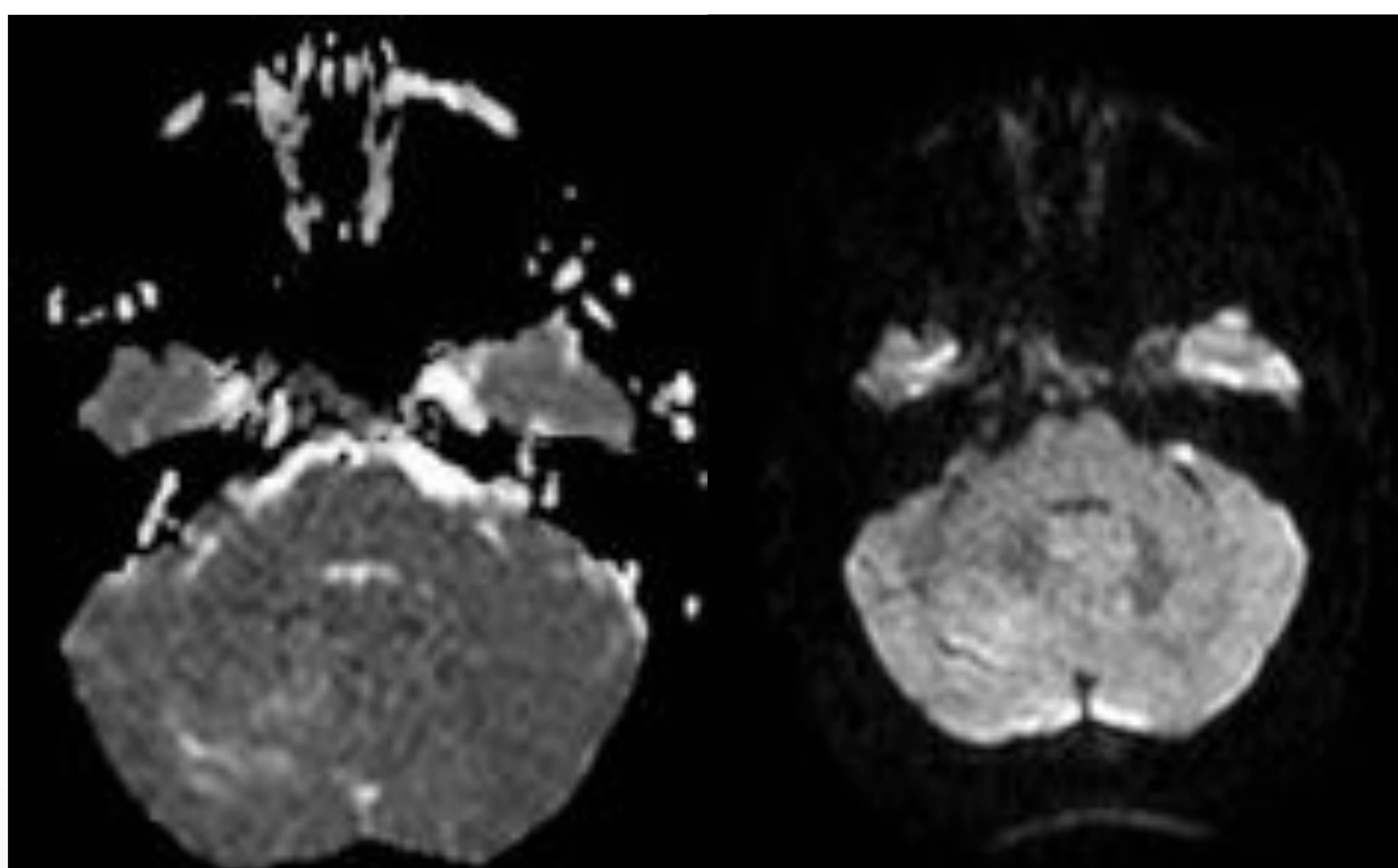
T2W AXIAL:
EFECTO MASA SOBRE EL 4º VENTRÍCULO
ALTERNANDO BANDAS
HIPER/ISOINTENSAS
(ASPECTO "ATIGRADO")



CASO 1:



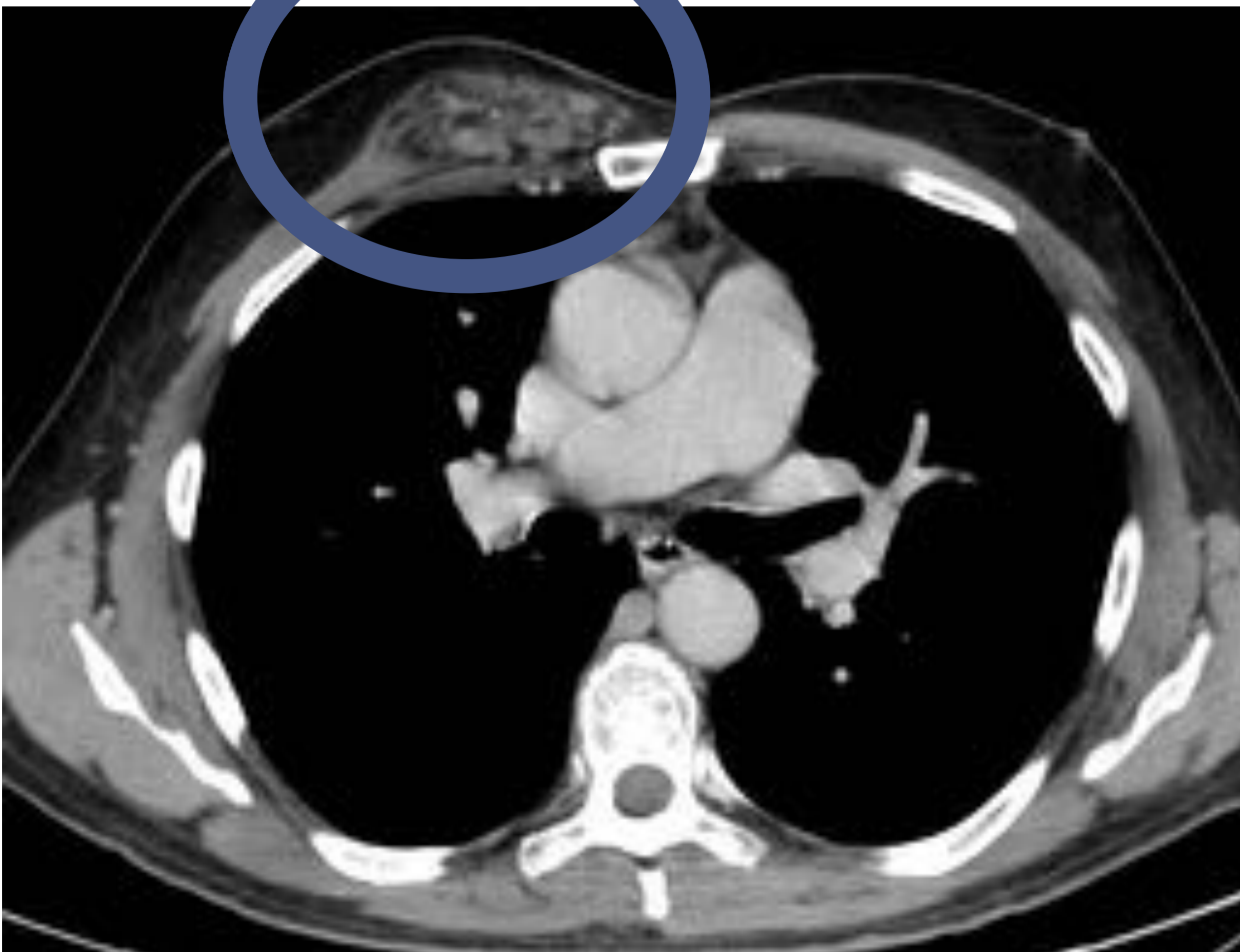
T1W AXIAL Y SAGITTAL TRAS
ADMINISTRACIÓN DE GADOLINIO:
NO SE OBSERVA REALCE NI EDEMA
PERILESIONAL



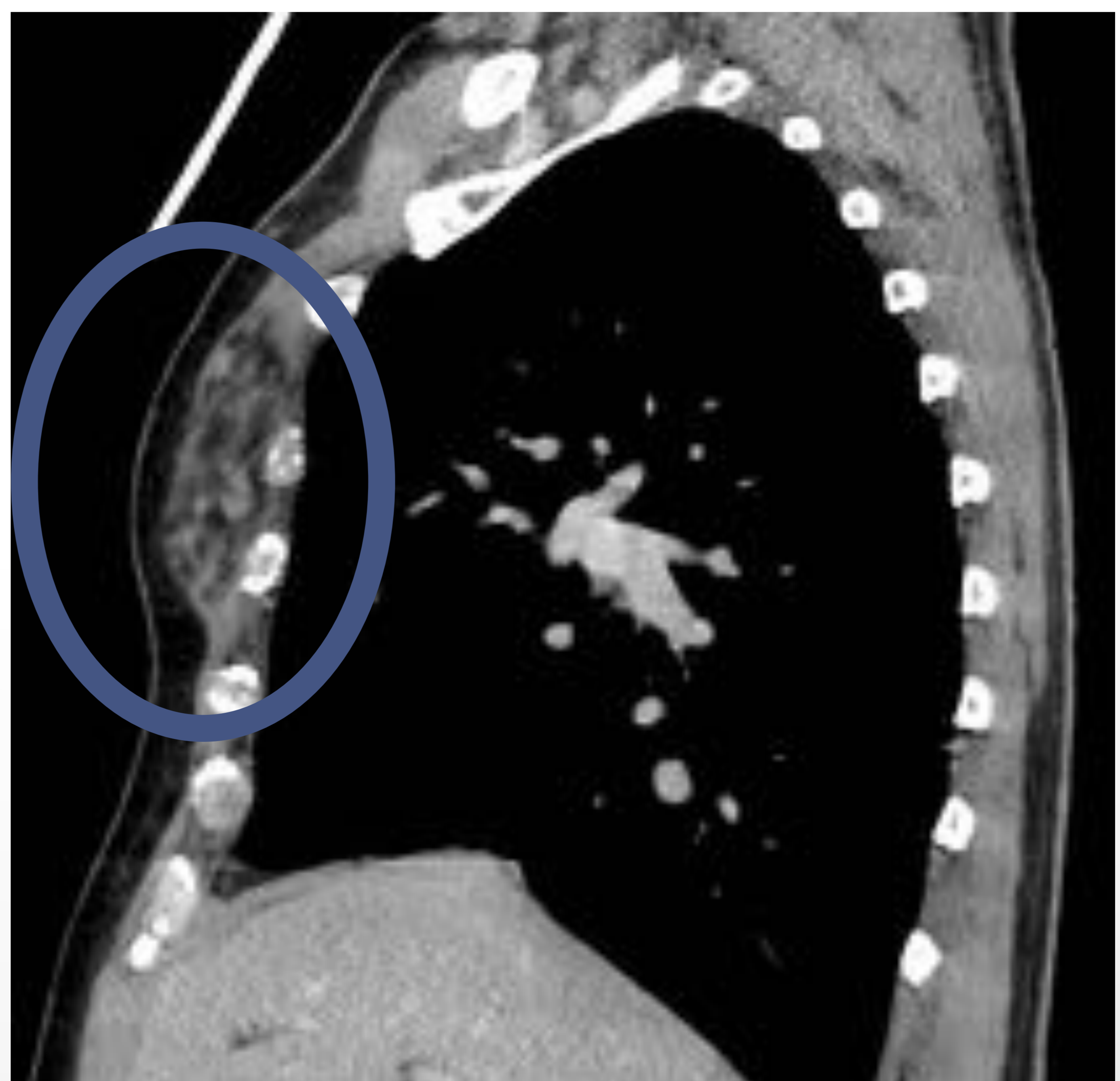
SECUENCIA DE DIFUSIÓN Y MAPA
ADC:
NO PRESENTA RESTRICCIÓN

CASO 2:

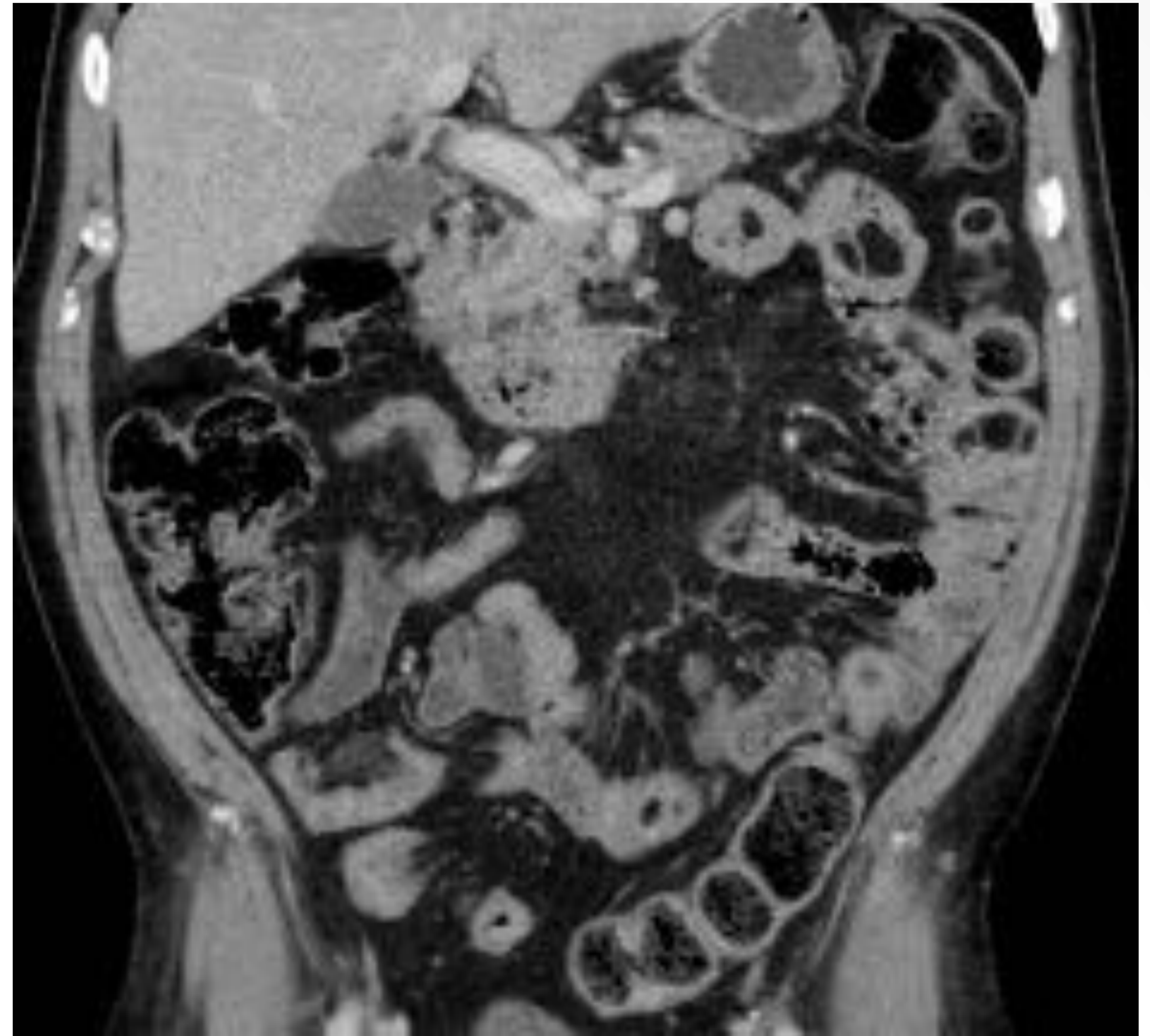
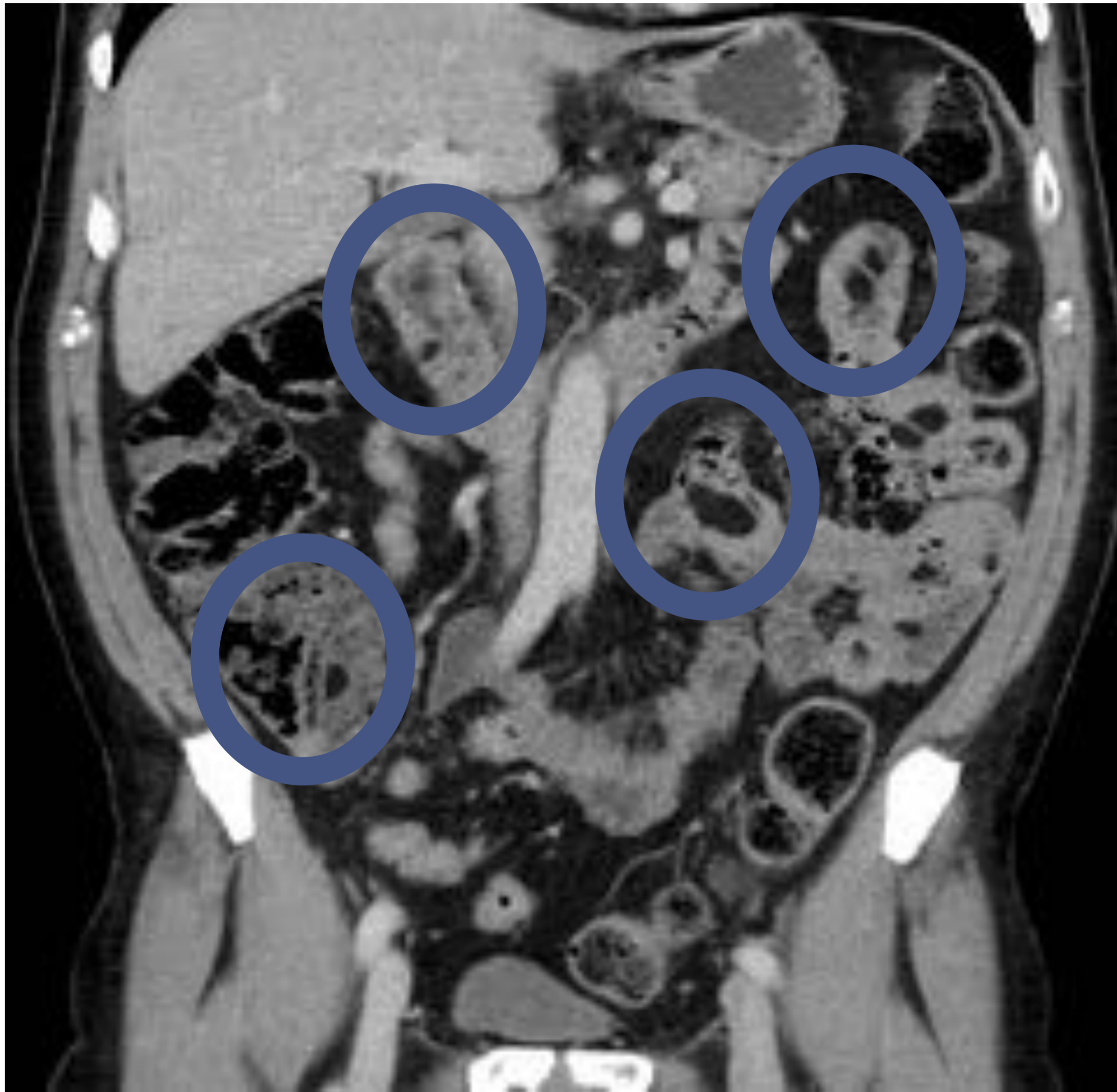
- Varón de 56 años
- AP:
 - Tiroidectomía por cáncer papilar
 - Papilomas mucocutáneos múltiples
 - Carcinoma renal cromóforo demostrado por biopsia
 - Hamartomas GI demostrados en biopsia
- Genética: mutación del gen PTEN -



HAMARTOMAS
DE PARTES
BLANDAS



CASO 2:

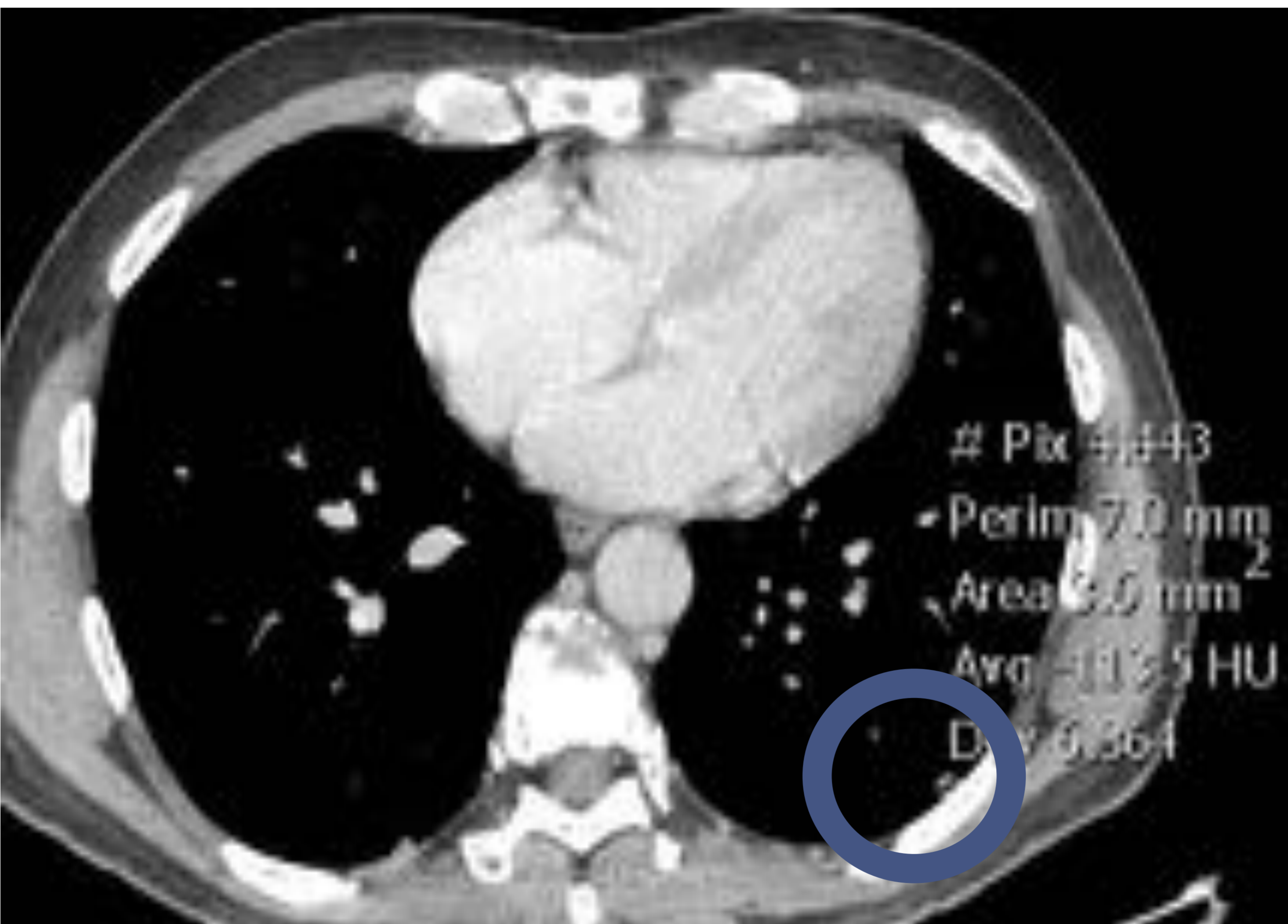
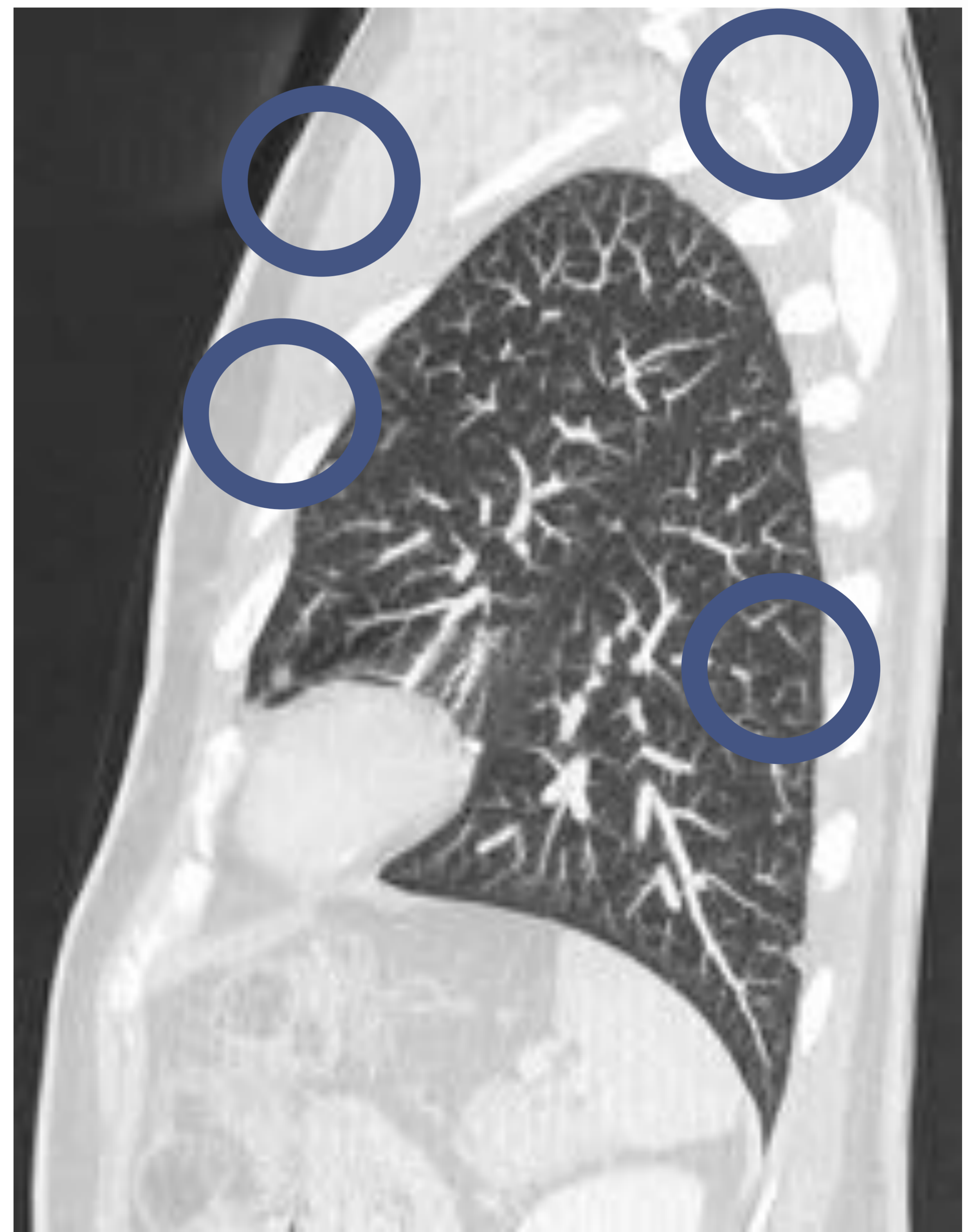


PÓLIPOS
HAMARTOMATOSOS
GASTROINTESTINALES

LIPOMAS
PANCREÁTICOS



CASO 2:

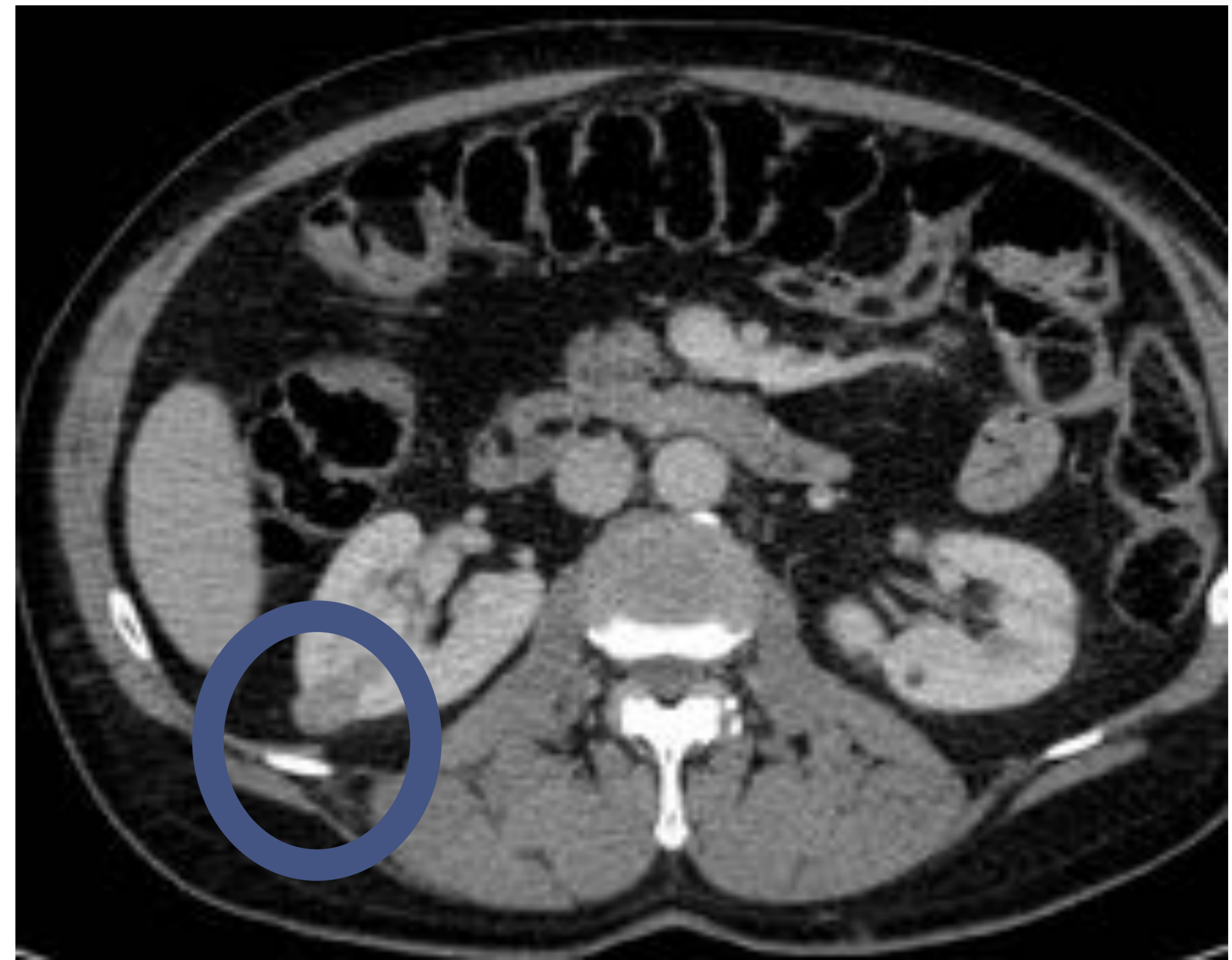
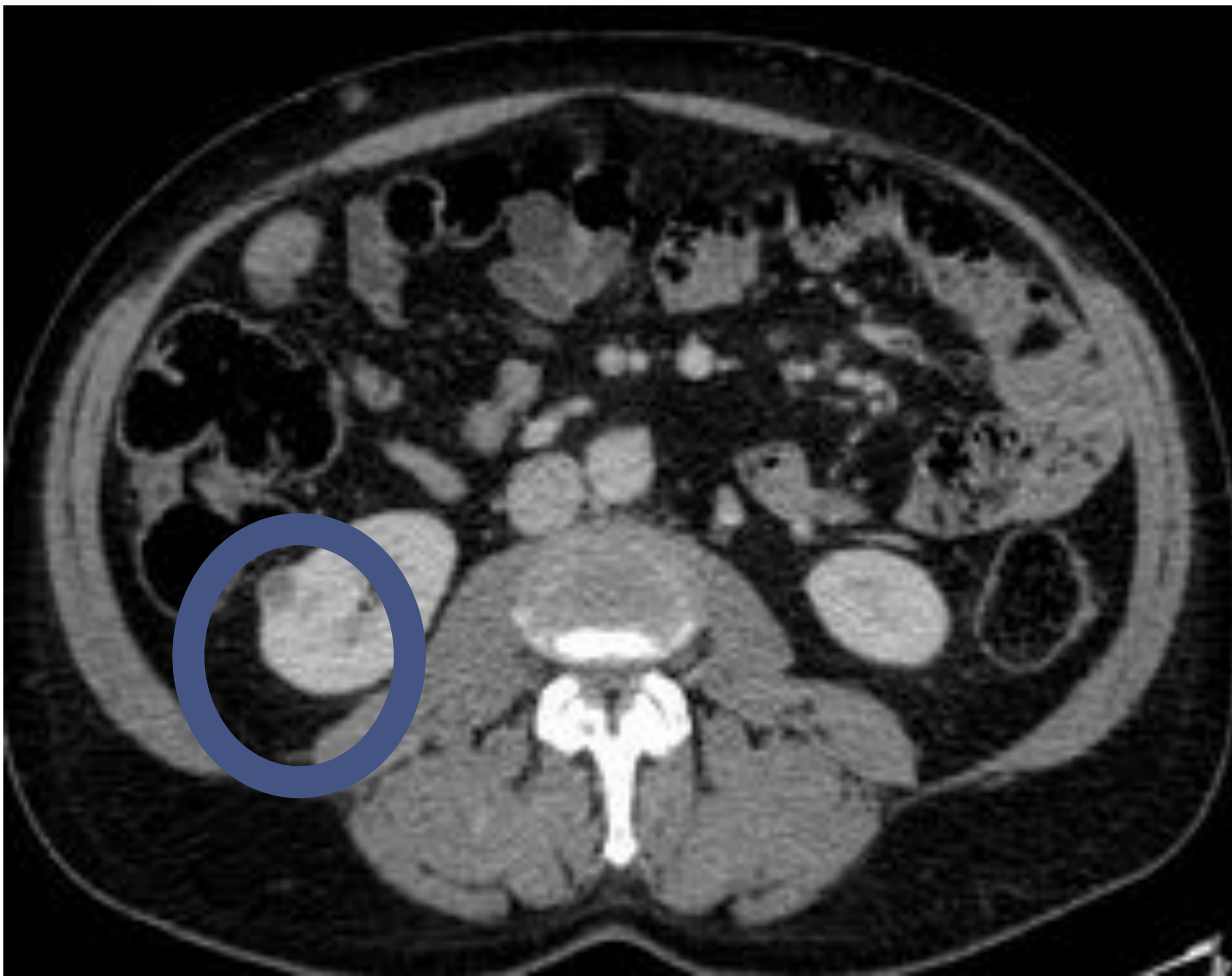


Unidades
Hounsfield:
-113,5

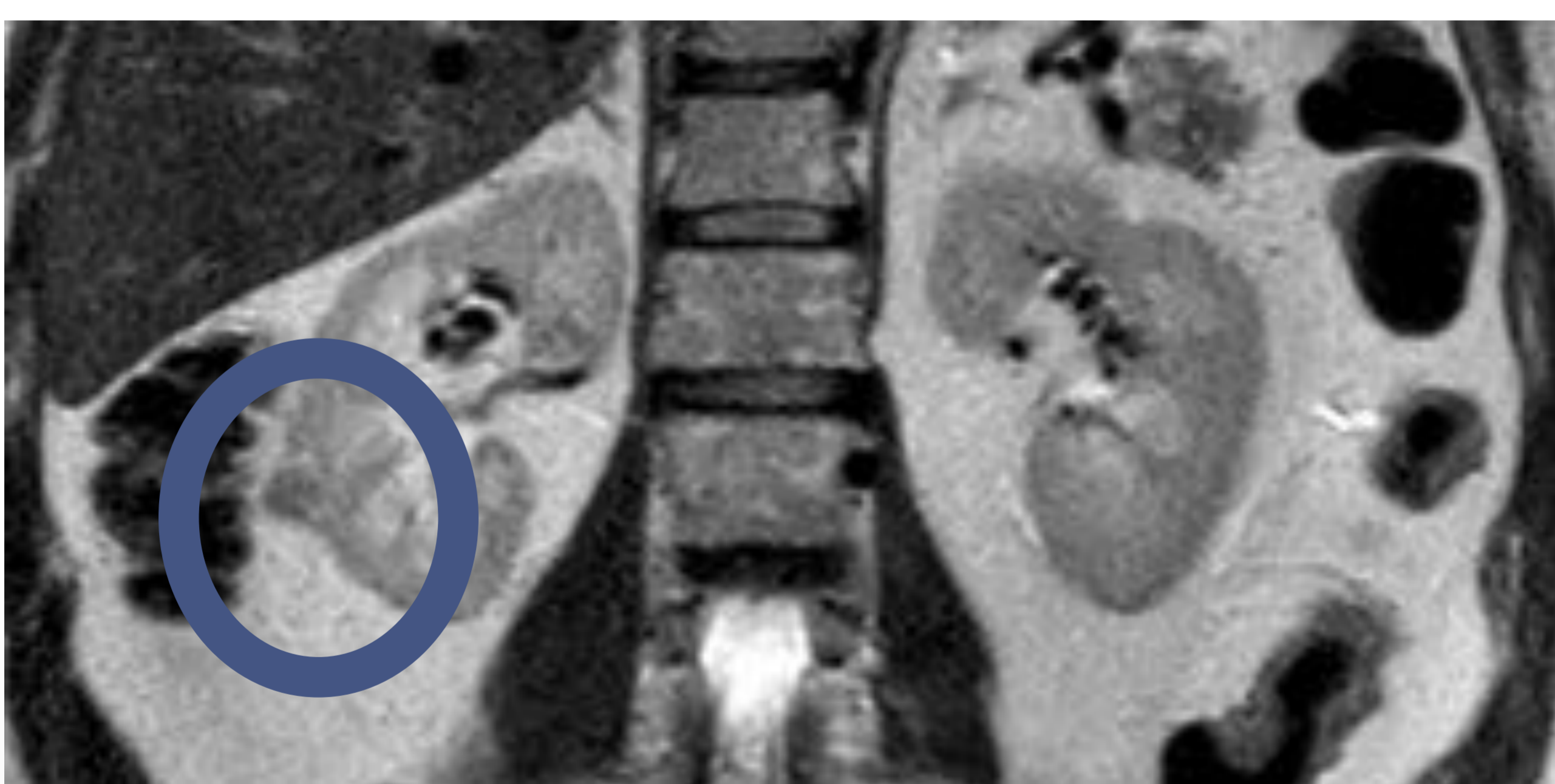
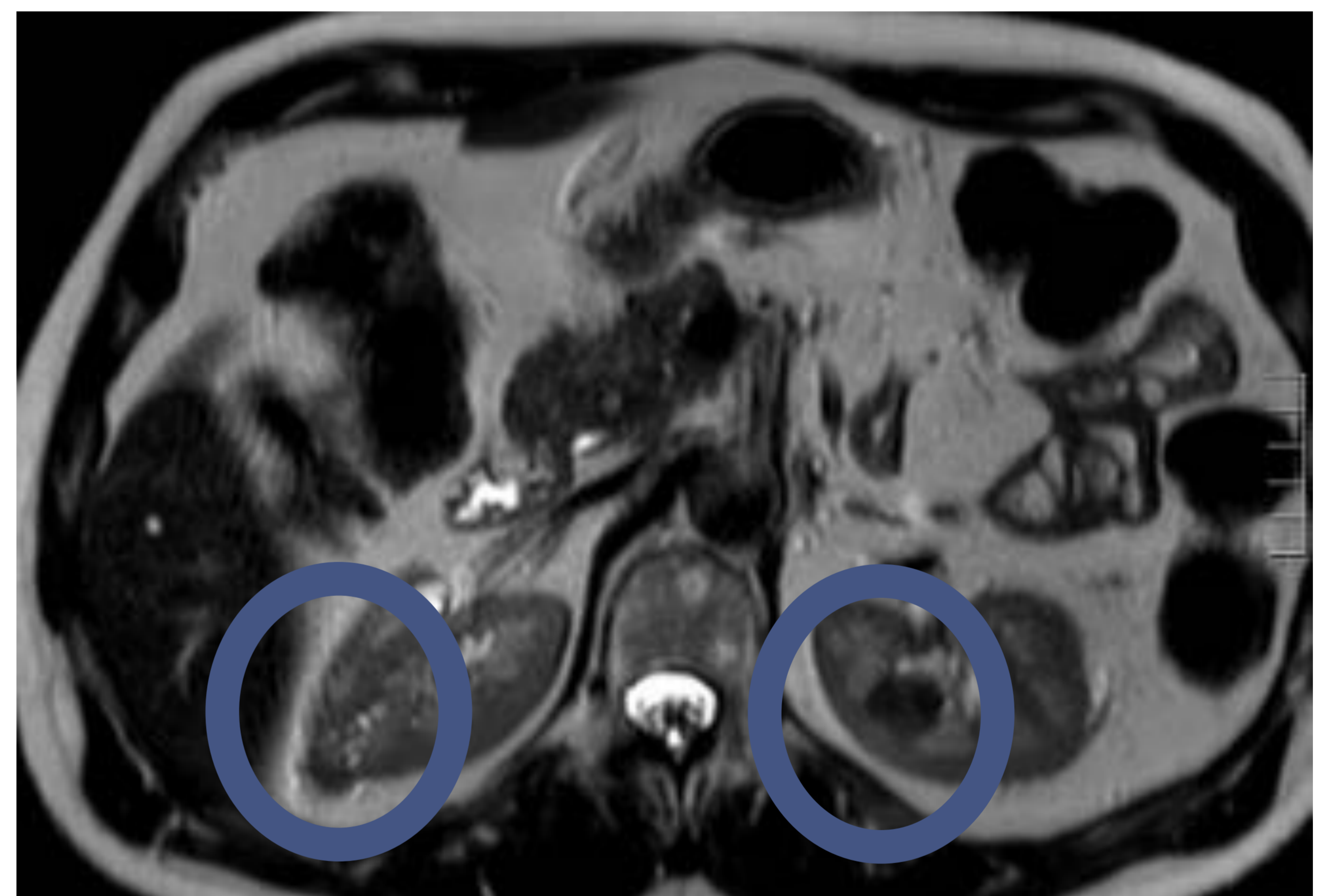
HAMARTOMAS PULMONARES
MÚLTIPLES

CASO 2:

CARCINOMA RENAL MÚLTIPLE

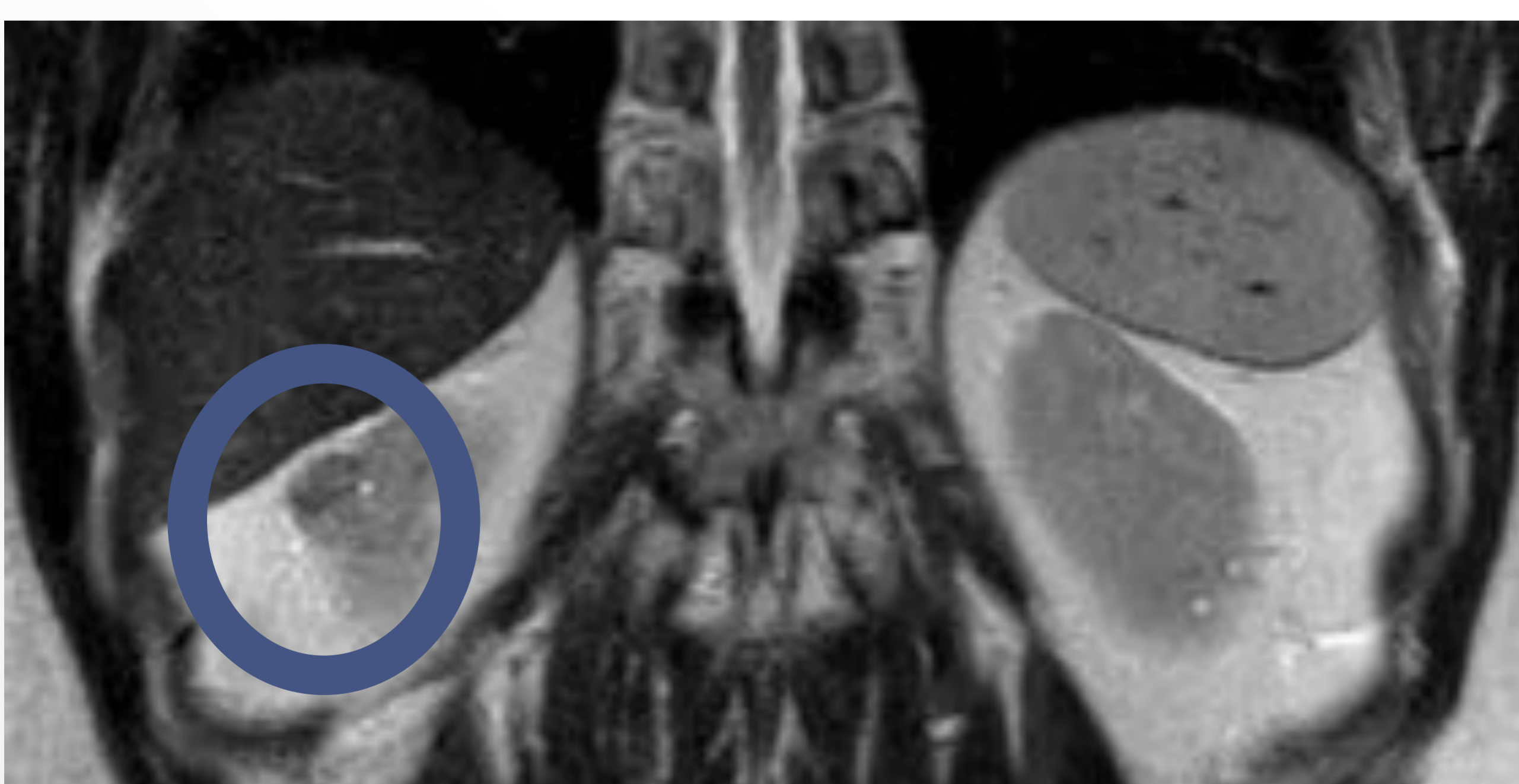


TC: Lesión hipovascular con realce moderado y homogéneo



RM T2:

- Realce moderado y homogéneo
- Hipointensa



Anatomía patológica BAG:
Compatible con carcinoma de células renales **CROMÓFOBO** eosinófilo

INFORMACIÓN MÍNIMA NECESARIA:

Síndrome de Cowden: Información Mínima Necesaria Sobre un Paciente

Datos del Paciente y Progresiones

Fecha de Nacimiento: _____	Sexo: _____	Mujer: _____	Virgin: _____
Edad de la Madre (al nacimiento): _____	Conseguibilidad: _____	Si: _____	No: _____
Edad del Padre (al nacimiento): _____	Embazo: _____		
Edad gestacional: _____			
Peso RN: _____	Parto: _____		
Talla RN: _____			
Primeros Células RN: _____	Antecedentes de Cáncer: _____		
Profesional e Institución Reciente: _____			

Manifestaciones fenotípicas presentes en el paciente

Antecedentes Familiares: _____

Lesiones Mucocutáneas

- Triquelomomas: _____
- Queratosis actínica: _____
- Pápulas verrucosas o papilomatosas: _____

- 2 ó 6 pápulas faciales de las cuales 2 ó 3 son triquelomomas
- Pápulas cutáneas faciales asociadas a papilomatosis mucosa
- Papilomatosis oral mucosa asociada a queratosis actínica
- 2 ó 6 queratosis palmo/plantar

Enfermedad Tiroides

- Bocio: _____
- Adenoma: _____
- Cáncer: _____

Alteraciones de la Mama

- Mastopatía fibroquistica / Fibroadenoma: _____

Lesiones Gastrointestinales

- Pólipos Hamartomatosos o de otro tipo: _____

Alteraciones Ginecológicas

- Leiomiosarcoma uterino: _____

Mielocistitis: _____

Estudios Complementarios

Amniocentesis: _____	Imágenes: _____
Carotipo: _____	_____
PTEN: _____	_____
NEOPLASIA (Histopatología, edad, tratamiento): _____	Otros: _____
_____	_____
_____	_____

CONCLUSIONES:

- Es probable que el Síndrome de Cowden sea una condición infradiagnosticada
- Su identificación es de vital importancia debido a su predisposición a generar cáncer
- Se debe considerar la posibilidad del Síndrome de Cowden cuando hallemos tumores en varios órganos, buscando otras manifestación, especialmente los característicos triquilemomas
- Se pueden realizar pruebas genéticas para detectar la mutación, si bien deben ser utilizados siempre los criterios diagnósticos consensuados
- Aunque el estudio de esta enfermedad es complejo, son necesarios más estudios, preferiblemente multicéntricos y prospectivos, para una mejor caracterización de la misma

BIBLIOGRAFÍA:

- Juan de Dios García Díaz; Síndrome de Cowden; Grupo de trabajo sobre cáncer en síndrome genéticos pilomalformativos (GT-CSGP); Orphanet febrero 2012; <https://www.orpha.net/data/patho/ES/CSGP-Cowden.pdf>
- Katherine H. Fiala, Christopher G. Staples, Richard P. Vinson, Lester F. Libow, William D. James; Cowden Disease (Multiple Hamartoma Syndrome); Medscape 24 junio 2016; <https://emedicine.medscape.com/article/1093383-overview>
- JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volumen 106, edición 6, 1 junio 2014, <https://doi.org/10.1093/jnci/dju130>
- Kurek KC, Howard E, et al; The American Journal of Surgical Pathology; PTEN hamartoma of soft tissue: a distinctive lesion in PTEN syndromes; mayo 2012; 36 (5): 671-687; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446940>
- Peter P. Stanich, Noralane M. Lindor; PTEN hamartoma tumor syndrome, including Cowden syndrome; 11 enero 2018; <https://www.uptodate.com/contents/pten-hamartoma-tumor-syndrome-including-cowden-syndrome>
- Joanne Ngeow, Kaitlin Sesock, Charis Eng; Clinical Implications for Germline PTEN Spectrum Disorders; Endocrinology and Metabolism Clinics of North America; junio 2017; volumen 46, edición 2: 503-517; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2017.01.013>
- Jessica Mester, Charis Eng; Cowden Syndrome: Recognizing and Managing a Not-So-Rare Hereditary Cancer Syndrome; Journal of Surgical Oncology; 2015; 111:125-130; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25132236>
- Pilarski R., Burt R., Kohlman W., Pho L., Shannon KM., Swisher E.; Cowden Syndrome and the PTEN hamartoma syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria; JNCI: Journal of the National Cancer Institute, volumen 105, edición 21, 6 de noviembre de 2013; 1607-16; <https://doi.org/10.1093/jnci/djt277>