

Síndrome de Cowden

Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP)





- **Guía Clínica**
- **Protocolo Diagnóstico**
- **Protocolo de Seguimiento**
- **Información Mínima Necesaria sobre un Paciente con Síndrome de Cowden**
- **Hoja Informativa a Pacientes**

Síndrome de Cowden

Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP)

Juan de Dios García Díaz
Unidad de Genética Clínica y Consejo Genético,
Hospital Universitario Príncipe de Asturias
Universidad de Alcalá
Alcalá de Henares, Madrid, España.

Revisor Externo: Blanca Gener, MD. Genética Clínica,
Departamento de Pediatría, Hospital de Cruces, Barakaldo, España.

Grupo de Trabajo Sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos
GT-CSGP

Los síndromes de predisposición a cáncer son poco frecuentes y las neoplasias que surgen en este contexto representan sólo el 1-10% de los tumores infantiles. A pesar de ello, la lista es cada vez mayor y los estudios realizados en pacientes afectados y sus familias han sido de singular valor para la comprensión del desarrollo del cáncer en general, por lo que en los últimos años están empezando a recibir una mayor atención tanto a nivel sanitario como de investigación. Sin embargo, existe aún un gran vacío de interés en el subgrupo de síndromes genéticos polimalformativos que presentan una mayor predisposición a desarrollar cáncer.

Por ello, es necesario ofrecer a los profesionales biosanitarios una información actualizada sobre los aspectos clínicos y moleculares de este tipo de síndromes y de sus neoplasias asociadas, de forma que sirva como referente en diagnóstico, prevención y seguimiento de pacientes y familiares, así como en términos de docencia e investigación. Para ello, el Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos se conforma para intentar satisfacer esta carencia, estableciendo diversas estrategias de abordaje desde una perspectiva amplia y multidisciplinar.

Victor Martínez-Glez
Coordinador GT-CSGP

Tabla de Contenidos

	Grupo de Trabajo Sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos	IV
	Tabla de ContenidosV
	RESUMEN	VI
1.	INTRODUCCIÓN1
2.	DESCRIPCIÓN2
2.1.	Epidemiología2
2.2.	Clínica2
2.3.	Criterios diagnósticos.4
2.4.	Diagnóstico diferencial4
2.5.	Etiología: Genética y patogenia4
2.6.	Correlación genotipo-fenotipo.5
2.7.	Métodos diagnósticos5
2.8.	Evolución y Evaluación6
3.	NEOPLASIAS ASOCIADAS7
3.1.	Cáncer de Mama7
3.2.	Cáncer de Tiroides7
3.3.	Cáncer de Endometrio7
3.4.	Otros Tumores7
4.	ASESORAMIENTO GENÉTICO7
5.	PROTOCOLOS.8
5.1.	Protocolo Diagnóstico8
5.2.	Protocolo de Seguimiento.8
6.	ENLACES Y RECURSOS DE INTERÉS9
7.	DEFINICIONES9
8.	REFERENCIAS	10
9.	ANEXOS.	11
9.1.	Información Mínima Necesaria sobre un Paciente con Síndrome de Costello	12
9.2.1	Hojas informativas a pacientes: Síndrome de Cowden	13
9.2.2.	Hojas informativas a pacientes: Herencia Dominante	15

RESUMEN

DEFINICIÓN: El síndrome de Cowden (SC) es un trastorno genético multisistémico, en el que se desarrollan múltiples hamartomas en tejidos derivados de las tres hojas embrionarias. Sus localizaciones más comunes son en piel, mucosas, mama, tiroides y útero. También conlleva un riesgo incrementado para cáncer, cuyas localización más frecuente es también tiroides, mama y endometrio.

CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA: Su incidencia aproximada es 1/200.000-1/250.000. Sus principales rasgos clínicos son la presencia de lesiones mucocutáneas en forma de papilomatosis en cara y boca, con un aspecto típico en empedrado, una queratosis acral en extremidades, una macrocefalia, el desarrollo de un gangliocitoma displásico del cerebelo, lesiones benignas en tiroides y mama, pólipos gastrointestinales o leiomiomas uterinos. El riesgo de desarrollar un cáncer de mama es del 25-50%, en tiroides del 3-10% y en endometrio del 5-10%.

DIAGNÓSTICO: Se basa en una combinación de criterios clínicos, que se clasifican, en función de su especificidad, en patognomónicos, mayores y menores, junto con la historia familiar. Se confirma con la demostración de una mutación en PTEN.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: Con otros síndromes asociados a mutaciones en el gen PTEN, sobre todo el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba y el síndrome de Proteus, y con otras enfermedades cutáneas que cursan con papilomatosis y/o hiperqueratosis.

ETIOLOGÍA: En el 80% de los casos se identifica una mutación en línea germinal en el gen PTEN, que es un supresor de tumores localizado en 10q22-23. En un 10% se localizan variaciones que afectan a su promotor.

ASESORAMIENTO GENÉTICO: El patrón hereditario es autosómico dominante, con expresividad variable y penetrancia cercana al 90% a los 20 años. Se desconoce la frecuencia de mutaciones de novo.

1 INTRODUCCIÓN

El **Síndrome de Cowden** (SC) [OMIM #158350] fue inicialmente descrito por Lloyd y Dennis en 1963 y se eligió este nombre por la primera familia estudiada. En 1972 se describió otro grupo de cinco pacientes que incrementó el espectro de sus rasgos clínicos y se sugirió que el síndrome fuera renombrado como síndrome de hamartomas múltiples.

Se trata de un trastorno genético con herencia autosómica dominante, que forma parte del espectro clínico de enfermedades asociadas a mutaciones del gen PTEN en línea germinal (síndromes con hamartomas y tumores asociados a PTEN)^{1,2}, que incluyen el síndrome de Cowden³⁻⁵, el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba⁶, el síndrome de Proteus o Proteus-like⁷, la enfermedad de Lhermitte-Duclos del adulto⁸ y trastornos del espectro del autismo asociados con macrocefalia⁹.

El **Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba** (SBRR) [OMIM #153480] es un trastorno congénito hereditario autosómico dominante, cuyos rasgos cardinales incluyen macrocefalia, pólipos intestinales hamartomatosos, lipomas o hemangiomas subcutáneos y viscerales y maculas pigmentadas en genitales. Otras características adicionales incluyen retraso en el desarrollo, alto peso al nacer, alteraciones retinianas, hiperlaxitud articular y miopatía proximal con hipotonía.

No se han consensuado criterios diagnósticos, pero su reconocimiento se basa habitualmente en la presencia de los signos cardinales. Inicialmente, se consideraba una entidad separada, pero posteriormente ha mostrado ser alélico con el SC, con hallazgo de mutaciones en secuencias codificantes de PTEN en aproximadamente un 60 % de los pacientes con SBRR.

El **Síndrome de Proteus** [OMIM #176920] es un trastorno complejo y altamente variable, que comprende sobrecrecimiento hamartomatoso de los tejidos con hemihipertrofia, malformaciones congénitas, hiperostosis y nevos epidérmicos y del tejido conectivo, que aparecen con un patrón en mosaico. En algunos de estos pacientes (menos del 20 %) también se han demostrado mutaciones de PTEN en línea germinal y hay un debate sobre si dicha mutación se ha identificado en pacientes que realmente reúnen los criterios diagnósticos de síndrome de Proteus.

La **Enfermedad de Lhermitte-Duclos** (ELD) [OMIM #158350] es un gangliocitoma displásico del cerebelo. Una gran mayoría de los pacientes adultos con ELD también presentan mutaciones de PTEN en línea germinal, en ocasiones en ausencia de otros signos clínicos de SC o SBRR. Dichas mutaciones son menos comunes en los pacientes con ELD de inicio infantil.

También se han encontrado mutaciones de PTEN en un subgrupo de casos que combinan trastornos del espectro del autismo y macrocefalia, con o sin otros antecedentes personales o historia familiar de SC o SBRR. Parece que el grado de macrocefalia puede indicar la probabilidad de encontrar una mutación.

El **Síndrome de poliposis juvenil** [OMIM #174900], que cursa con pólipos hamartomatosos en el estómago, intestino delgado, colon y recto, conlleva un riesgo incrementado para distintos tumores. En aproximadamente el 50 % de los pacientes se han encontrado mutaciones en los genes MADH4 y BMPR1A. Algún estudio ha sugerido que también podían presentar mutaciones en PTEN, mientras que otros autores piensan que, en realidad, se tratan de casos con SC.

2 DESCRIPCIÓN

2.1. Epidemiología

Antes de la identificación del gen, en un registro epidemiológico holandés se estimó que la incidencia del SC era en torno a 1/1.000.000. Sin embargo, tras la identificación del mismo, esta cifra ha sido revisada en el mismo país, para situarla en 1/200.000-1/250.000 (45 pacientes entre 4.5 millones de individuos mayores de 25 años). Se considera que esta incidencia puede estar infraestimada, debido a su expresión variable y a que frecuentemente se presenta con signos cutáneos sutiles, que pueden pasar desapercibidos.

La mayoría de los casos descritos de SC son de origen caucásico y hay un predominio de mujeres. Este síndrome puede diagnosticarse de forma tan precoz como los 13 años o tan tardía como los 65 años.

2.2. Clínica

El SC es un trastorno multisistémico que conlleva el sobrecrecimiento benigno hamartomatoso de diversos tejidos, así como un riesgo incrementado para varios tumores. En la tabla 1 se resumen sus principales manifestaciones y la frecuencia de su hallazgo.

2.2.1. Lesiones Mucocutáneas: Las lesiones cutáneas, al contrario de las anomalías de otras localizaciones, pueden estar sobreestimadas, ya que los datos iniciales procedían de pacientes diagnosticados precisamente por su expresión dermatológica, antes de la adopción de los criterios más amplios por el Consorcio Internacional Cowden. La mayoría de los signos cutáneos característicos se desarrollan en la segunda y tercera décadas, pero la edad de comienzo puede variar de los 4 a los 75 años (con una media hacia los 22 años).

Las pápulas faciales son las lesiones más frecuentes y pueden encontrarse hasta en el 86 % de los pacientes, con una localización preferente en las regiones periorificiales. Consisten en múltiples placas liquenoides pigmentadas de hasta 4 mm de diámetro distribuidas principalmente alrededor de las orejas, a los lados del cuello y en la cara, alrededor de los ojos, boca y ventanas nasales. Pueden presentar un aspecto verrucoso típico en el caso de los triquilemomas.

En más de un 80 % de los casos descritos se encuentran también lesiones papulares o verrucosas en los labios, lengua,

encías, alvéolos dentarios, mucosa oral, paladar y fosas amigdalares. En la mucosa oral y las encías tienden a su coalescencia y originan el característico patrón en empedrado, presente en el 40 % de los casos. Lesiones similares pueden desarrollarse en la región anogenital.

Por otra parte, se han descrito placas rojizas en forma de cúpula de 4-6 mm en la punta nasal, denominadas fibropápulas, compatibles con angiofibromas. Estas lesiones son siempre benignas y suelen permanecer sin cambios a lo largo de la evolución.

Otras lesiones características son la hiperqueratosis verrucosa acra de las superficies extensoras de las extremidades y la queratosis translúcida palmoplantar, reconocidas en un 28% y 20 %, respectivamente. Esta disqueratosis se ha considerado en algún caso como un marcador de cambio premaligno.

Otras posibles lesiones cutáneas son lipomas, hemangiomas, xantomas, vitíligo, neuromas, manchas café con leche, léntigos periorofaciales y acrales y acantosis nigricans. Existe algún dato de que el melanoma maligno puede ser un componente menor del SC, aunque su asociación definitiva es difícil de probar, debido a su relativa alta prevalencia en la población general.

2.2.2. Macrocefalia: A Definida como un perímetro craneal mayor del percentil 97, se ha descrito también en un 40 % de los pacientes con SC. Sin embargo, las frecuencias han variado de una forma muy amplia en la literatura. Las evidencias más recientes sugieren que el 80 % o más de estos pacientes pueden presentar macrocefalia. Algunos pacientes pueden presentar también algunos rasgos faciales peculiares como paladar ojival, nariz aguileña e hipoplasia maxilar o mandibular.

2.2.3. Lesiones Cerebrales: Se han descrito un amplio rango de lesiones cerebrales y neoplasias en pacientes con SC, entre las cuales destaca un riesgo incrementado claro sólo para la enfermedad de Lhermitte-Duclos. Sin embargo, no se puede hacer una estimación precisa de la frecuencia de dichas lesiones, entre ellas los meningiomas, debido a que raramente se hacen pruebas de imagen cerebral en los individuos asintomáticos. En algunas series se ha descrito también una frecuencia entre el 12 y el 15% de retraso mental.

Tabla 1. Manifestaciones frecuentemente descritas en el síndrome de Cowden

Manifestaciones	Prevalencia
Lesiones Mucocutáneas Triquilemomas Queratosis acra Pápulas verrucosas o papulomas	90-100%
Enfermedad Tiroidea Bocio Adenoma Cáncer	50-67%
Alteraciones de la Mama Mastopatía fibroquística / Fibroadenoma	76% de las mujeres
Lesiones Gastrointestinales Pólipos Hamartomatosos o de otro tipo	40%
Alteraciones Genitourinarias Leiomioma uterino	44% de las mujeres
Macrocefalia	40-80%

La enfermedad de Lhermitte-Duclos (gangliocitoma displásico del cerebelo) es una lesión hamartomatosa no maligna y de lento crecimiento, que se diagnostica de forma habitual en la tercera y cuarta décadas, aunque su rango puede oscilar entre la infancia y los 70 años. Los síntomas iniciales son cefaleas, ataxia cerebelosa y problemas visuales. Cuando avanza la enfermedad puede ocasionar un incremento de la presión intracraneal. La prueba diagnóstica de elección es la RMN y su tratamiento la escisión quirúrgica. La frecuencia de esta lesión en el SC es desconocida.

En todo caso, pueden encontrarse mutaciones en línea germinal de la mayoría de los casos de ELD en adultos¹⁰, en los que se ha considerado una manifestación patognomónica del SC; sin embargo, no sucede lo mismo cuando aparece en niños.

2.2.4. Enfermedad de la Mama: En el SC también es común la enfermedad benigna de la mama y se presenta con histologías variadas y, a menudo, complejas. Sin embargo, hasta el 60 % de las mujeres premenopáusicas de la población general pueden desarrollar mastopatía fibroquística y el 2-23 % de las mujeres jóvenes tienen fibroadenomas. Por ello, la magnitud de este incremento de riesgo de mastopatía benigna en el SC no es clara.

2.2.5. Enfermedad Gastrointestinal: Se han descrito múltiples pólipos benignos a lo largo del tracto digestivo, con mayor frecuencia en el recto y sigma y, más raramente, en el intestino delgado, estómago y esófago. Su prevalencia se sitúa alrededor del 70-80 %, si se realiza un estudio exhaustivo. La anatomía patológica de los pólipos es

variable y pueden tratarse de hamartomas, lipomas, fibromas o lesiones hiperplásicas, inflamatorias o adenomatosas. Las lesiones esofágicas compuestas de acantosis glucogénica, en presencia de otros pólipos gastrointestinales benignos deberían de ser consideradas patognomónicas de Síndrome de Cowden.

Como la mayoría de los pólipos gastrointestinales son no adenomatosos y poseen escaso potencial maligno, se ha propuesto que el hallazgo de adenomas digestivos y cáncer pueda ser casual, no necesariamente una característica de la enfermedad.

2.2.6. Enfermedad Tiroidea: Los pacientes con SC presentan una enfermedad tiroidea benigna con una frecuencia superior a la de la población general, que puede alcanzar el 50-70%. Ésta puede consistir en una alteración estructural, como bocio, nódulos o adenomas, que pueden acompañarse también de un trastorno funcional (hipo o hipertiroidismo).

2.2.7. Malformaciones Arteriovenosas y Hemangiomas: Se han encontrado hemangiomas en pacientes con SC con una frecuencia variable que ha oscilado entre el 18 % y el 35 %, comparativamente con el 5-10 % que se encuentran en niños de la población general¹¹. Las malformaciones arteriovenosas parecen menos frecuentes. Tanto los hemangiomas, como las malformaciones arteriovenosas, son componentes característicos del SBRR. Estos hallazgos son consistentes con las investigaciones que han mostrado que PTEN juega un papel en la regulación de la angiogénesis mediada por VEGF.

2.2.8. Trastornos Genitourinarios: En el 40 % de las mujeres con SC se han descrito problemas genitourinarios, fundamentalmente fibroides uterinos, pero también otras malformaciones. A pesar de ello, no existen datos indicativos de que la frecuencia de fibroides sea mayor que en la población general. Sin embargo, la afectación testicular en varones puede haber sido infraestimada y en publicaciones recientes se han descrito la aparición de hamartomas, lipomas y algún tumor maligno ¹².

2.3. Criterios diagnósticos

El SC se caracteriza por una marcada variabilidad en su presentación, incluso dentro de la misma familia. Para facilitar su reconocimiento, el grupo que había identificado el locus (Consortio Internacional Cowden), propuso en 1983 una serie de criterios diagnósticos operativos. Éstos han sido adaptados en 2008 por el Panel de Vigilancia sobre Cáncer Hereditario de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de Estados Unidos (tabla 2). El Consorcio clasificó los criterios en patognomónicos, mayores y menores y el Panel americano ha propuesto la inclusión del cáncer endometrial, como un criterio mayor, y el carcinoma de células renales, como un criterio menor. También se ha incluido a la enfermedad de Lhermitte-Duclos del adulto entre los criterios patognomónicos, junto con las lesiones mucocutáneas.

Las combinaciones de estos criterios requeridas para el diagnóstico de SC en individuos con o sin otros familiares afectados se recogen en la tabla 3.

Tabla 2. Criterios Diadnósticos

Patognomónicos

- Lesiones Mucocutáneas
 - Triquilemomas
 - Queratosis acra
 - Pápulas verrucosas o papulomas
- Enfermedad de Lhermitte-Duclos del adulto

Mayores

- Cáncer de mama
- Cáncer no medular de tiroides
- Cáncer de endometrio
- Macrocefalia

Menores

- Lipomas
- Fibromas
- Mastopatía fibroquística
- Lesiones estructurales tiroideas benignas
- Malformaciones u otras tumoraciones genitourinarias (cáncer de células renales, fibroides uterinos, etc.)
- Retraso mental

2.4. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se plantea con otras enfermedades dermatológicas o sistémicas que producen lesiones similares: hiperqueratosis punctata palmo plantar, enfermedad de Darier, poroqueratosis palmo plantar, síndrome de Gorlin, epidermólisis ampollosa, psoriasis, sarcoidosis, intoxicación crónica por arsénico y las verrugas vulgares.

2.5. Etiología: Genética y patogenia: El SC fue ligado al locus 10q22-23 en 1996 y en 1997 se describieron en pacientes con el síndrome las primeras mutaciones en el gen PTEN (protein tyrosine phosphatase with homology to tensin)¹³. Dicho gen, situado en el cromosoma 10, tiene 9 exones y pertenece al grupo de genes supresores de tumores. Es una fosfatasa de especificidad dual con múltiples funciones no completamente comprendidas en la regulación celular.

Como una fosfatasa lipídica se conoce que activa la vía de señales P13K/Akt/mTOR para causar el detenimiento del ciclo celular en G1 y posterior apoptosis. Su actividad fosfatasa proteínica ha mostrado que regula las vías de supervivencia celular, tales como la vía MAPK (mitogen-activated kinase). Su homología con las moléculas de adhesión focal tensina y auxilina sugiere que puede tener un papel en la migración celular y la adhesión focal. Así, PTEN, podría potencialmente ejercer un papel significativo en numerosas vías moleculares que regulan la proliferación celular, la migración y la apoptosis, procesos todos ellos importantes en la regulación del crecimiento celular normal. La pérdida de su función activaría vías que conducirían a un crecimiento y supervivencia celulares excesivos.

Se encuentran mutaciones de PTEN en línea germinal en el 80 % de los pacientes con SC. Sin embargo, la frecuencia de hallazgo de mutaciones utilizando secuenciación de DNA en pacientes que reúnen los criterios diagnósticos de SC ha oscilado desde porcentajes tan bajos como el 11 % hasta el 81 % en individuos que reunían los criterios diagnósticos. Además, en dos de cuatro familias con múltiples miembros afectados, en los que no se detectó mutación, el estudio de ligamiento excluyó su relación con PTEN, lo cual es una base para sospechar heterogeneidad de locus. Por otra parte, en el estudio original de ligamiento al locus 10q22-23 no encontró evidencia de heterogeneidad genética entre las doce familias estudiadas procedentes de cuatro países distintos.

En un estudio reciente se han encontrado variantes genéticas en línea germinal de los genes SDHB y SDHD en una cohorte de pacientes con fenotipo de SC o SC-like¹⁴. Sin embargo, ninguno de los pacientes con variantes genéticas cumplían los criterios actuales del NCCN para el diagnóstico de SC.

En las familias con miembros afectados tanto de SBRR como de SC, denominadas familias con solapamiento, se han encontrado la mayor frecuencia de mutaciones (91 %).

Tabla 3. Diagnóstico operativo del síndrome de Cowden basado en los criterios diagnósticos

Individuo sin antecedentes familiares

- Lesiones mucocutáneas aisladas si:
 - ≥ 6 pápulas faciales de las cuales ≥ 3 son triquilemomas
 - Pápulas cutáneas faciales asociadas a papilomatosis mucosa
 - Papilomatosis oral mucosa asociada a queratosis acra
 - ≥ 6 queratosis palmoplantar
- Enfermedad de Lhermitte-Duclos asociada a un criterio mayor
- ≥ 2 Criterios mayores, si se incluye entre ellos la macrocefalia
- Un criterio mayor y 3 criterios menores
- Cuatro criterios menores

Familiares de un individuo ya diagnosticado de Síndrome de Cowden

- Un criterio patognomónico
- Cualquier criterio mayor con o sin criterios menores
- ≥ 2 Criterios menores
- Cuadro compatible con Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

Otros estudios moleculares realizados en SC con el uso de sondas de ADN complementario para el gen completo no han encontrado que existiera una delección del gen en un grupo de pacientes en los que no se había encontrado una mutación en PTEN.

Más recientemente, utilizando PCR múltiple en tiempo real no encontraron tampoco evidencia de grandes deleciones o reordenamiento de PTEN entre 95 pacientes con SC en los que tampoco se había encontrado mutaciones en la secuencia codificante mediante DGGE.

Otro estudio con 80 pacientes diagnosticados de SC o SC-like (fundamentalmente con macrocefalia y lipomas), también negativos para mutaciones en PTEN con DGGE, fueron analizados para grandes mutaciones mediante MAPH y se encontraron deleciones en cuatro pacientes (dos restringidas a PTEN y otras dos que afectaban al menos a dos genes adyacentes). Tres de los quince pacientes con diagnóstico clínico de SC tenían deleciones mientras que uno clasificado como SC-like que también tenía una delección, realmente parecía tener un fenotipo de solapamiento entre SC y SBRR (hamartoma cerebeloso, lipomas y lesiones pigmentadas en pene).

Finalmente, se ha mostrado mediante secuenciación de ADN que aproximadamente el 10 % de los pacientes sin mutaciones detectables tienen una variante en el promotor de PTEN. Los estudios de expresión de proteínas sugieren que esas variantes podrían tener también un efecto deletéreo.

La frecuencia de mutaciones de novo para PTEN es desconocida y se ha descrito algún caso aislado de aparente mosaicismos germinal. Su patrón hereditario es autosómico dominante y se había dicho que la penetrancia del SC era casi

completa y alcanzaba el 90 % a la edad de 20 años. Esta cifra se basaba en revisiones antiguas de casos publicados antes de la definición de los criterios diagnósticos del Consorcio, que presentaban fundamentalmente lesiones mucocutáneas. Lógicamente, esta alta penetrancia estaba sesgada de forma importante por la presencia de estas lesiones. Sin embargo, no se conoce de forma precisa cual puede ser la penetrancia al utilizar los nuevos criterios.

2.6. Correlación genotipo-fenotipo

No se han podido demostrar de forma consistente una clara correlación genotipo-fenotipo en el SC⁶. Sin embargo, el hallazgo de una mutación en PTEN en cualquiera de los síndromes con los que se asocia parece incrementar en ellos el riesgo de cáncer, sobre todo de mama. Este riesgo parece mayor cuando, como resultado de la mutación se produce un truncamiento de la proteína^{15,16}. Alguna publicación también ha descrito cierta relación entre la presentación sindrómica y variaciones en el splicing^{17,18}.

2.7. Métodos diagnósticos

En el 80 % de las familias con SC se han encontrado mutaciones en línea germinal del gen PTEN. Se distribuyen por todos su exones, menos en el exón 9, y el 40 % se concentran en el exón 5. Pueden ser sin sentido, de cambio de aminoácido, que afectan al splicing o pequeñas deleciones o inserciones. Alrededor del 5 % de los pacientes con SC en los que no se encuentran mutaciones en la secuencia codificante de PTEN presentan una mutación en el promotor del mismo gen.

En la práctica clínica es difícil precisar unas recomendaciones específicas sobre cuándo se debe indicar el estudio molecular del gen PTEN. En general, se debería estudiar en los individuos que cumplen los criterios diagnósticos y en todos los pacientes con múltiples triquilemomas o con Enfermedad de Lhermitte-Duclos del adulto. Otros pacientes candidatos serían los que presentan macrocefalia y algún otro hallazgo característico del SC. Aunque la presencia de varios criterios menores puede ser frecuentes en la población y coincidir en familiares como rasgos no relacionados, siempre se debe tener en cuenta que las manifestaciones mucocutáneas pueden ser poco aparente y se deben buscar cuidadosamente antes de descartar la realización de la prueba molecular.

En ausencia de otros signos característicos del SC, algunas situaciones en las que se ha demostrado la falta de rentabilidad del estudio del PTEN han sido el cáncer de mama a edades precoces o con agregación familiar y estudio negativo para BRCA¹⁹, los casos aislados de cáncer endometrial, y las asociaciones de cáncer de mama con cáncer de tiroides o de cerebro en la misma mujer o en familiares de primer grado.

Existen dos grandes directorios europeos que recopilan una lista de laboratorios que ofrecen estudios genéticos moleculares, citogenéticos y bioquímicos para el diagnóstico de los desórdenes hereditarios: el EuroGentest de la Comisión Europea, al que se puede acceder desde la página de Orphanet, y el European Directory of DNA Diagnostic Laboratories (EDDNAL). También ofrece este tipo de listado el GeneTests del National Institutes of Health en Estados Unidos de América. Así mismo, la Asociación Española de Genética Humana (AEGH) proporciona un listado parcial de centros nacionales que realizan diagnóstico molecular de diferentes enfermedades genéticas.

2.8. Evaluación y Seguimiento

No existe tratamiento curativo para la enfermedad, aunque sí se consiguen controlar las lesiones mucocutáneas con cirugía (curetaje o criocirugía), ya que éstas no suelen resolverse con tratamientos tópicos. Los triquilemomas faciales responden habitualmente al tratamiento con láser.

Tampoco hay datos que avalen la eficacia de la cirugía profiláctica en cuanto la reducción del riesgo de cáncer o el impacto sobre la mortalidad. Además, es improbable que se genere una evidencia concluyente al respecto, debido a la infrecuencia del síndrome. A pesar de ello, se podría considerar de forma individualizada la mastectomía profiláctica en las mujeres que la soliciten. En pacientes con lesiones tiroideas benignas, como nódulos o adenomas, también se podría plantear como opción una tiroidectomía total. Así, se evitaría el riesgo posterior de cáncer y las dificultades para su diagnóstico diferencial con las lesiones benignas.

Una vía prometedora en investigación, aunque no exenta de riesgos, es el posible uso en estos síndromes de fármacos inhibidores de la vía P13K/Akt/mTOR²⁰, como la rapamicina y el temsirolimus, que han sido los primeros desarrollados.

Las recomendaciones actuales para la evaluación y el seguimiento del SC han sido también establecidas recientemente por el Panel del NCCN americano. Éstas deberían ser aplicadas a todos los pacientes con mutaciones en línea germinal del gen PTEN y a todos los que reunieran criterios para el diagnóstico clínico del síndrome. Probablemente, también pueden ser útiles en pacientes con características típicas del SC, aunque no sean suficientes para cumplir los criterios diagnósticos. Estas recomendaciones se describen en el apartado 5.2 Protocolo de Seguimiento.

La frecuencia de casos de cáncer en pacientes con SC fluctúa entre el 25-50 % para el cáncer de mama y el 3-10 % para cáncer no medular de tiroides. Estas cifras son obtenidas de revisiones de casos publicados en la bibliografía, más que de riesgos a lo largo de la vida obtenidos de cohortes de pacientes no seleccionados. La mayoría de los datos proceden de publicaciones previas al establecimiento de los criterios del Consorcio y pueden haberse solapado casos entre diferentes estudios de revisión.

Respecto a la edad, pueden presentar observaciones sesgadas debido a la tendencia de publicar los casos más jóvenes. Por otro lado, también es posible que algunos pacientes publicados sin cáncer lo pudieran haber desarrollado posteriormente, con la consiguiente infraestimación del riesgo.

3

NEOPLASIAS ASOCIADAS

3.1. Cáncer de Mama

El cáncer de mama fue el primer tumor reconocido como componente del SC en 1978 y ahora se sabe que es el tumor más frecuente. El riesgo descrito de desarrollar cáncer de mama en síndrome de Cowden es del 25-50 %, claramente superior al 12 % de las mujeres de la población general. Los tipos histológicos son los mismos que en el resto de las mujeres. La edad media al diagnóstico se ha situado entre 38 y 46 años. También se han descrito casos con cáncer de mama bilateral, pero se desconoce el riesgo de un segundo tumor primario. Se han publicado casos aislados de cáncer de mama en varones con SC.

3.2. Cáncer de Tiroides

El cáncer de tiroides es la segunda neoplasia maligna más frecuente en pacientes con SC. Su frecuencia es de un 3-10 %, mientras que el riesgo a lo largo de la vida para la población general es del 1 %. El tipo histológico es exclusivamente folicular o papilar. El cáncer medular de tiroides no forma parte de este síndrome. Como sucede con el cáncer de mama, el riesgo real del cáncer de tiroides no puede ser determinado a partir de los datos existentes y es dudosa la afirmación de que el tipo folicular es más frecuente que el papilar. Todos los casos descritos han sido en adultos.

3.3. Cáncer de Endometrio

El riesgo de adenocarcinoma de endometrio en el SC ha sido estimado aproximadamente en un 5-10 %, comparado con el 2.5 % del riesgo a lo largo de la vida para las mujeres de la población general. A pesar de ello, el riesgo específico en mujeres con SC no puede ser bien determinado. Aunque la evidencia es clara de que mutaciones somáticas en PTEN pueden jugar un papel importante en el proceso de carcinogénesis endometrial, la evidencia de que mutaciones germinales incrementan el riesgo de cáncer endometrial es más limitada.

3.3. Otros Tumores

Se ha descrito un riesgo aumentado para otros cánceres diversos, tales como carcinomas de células renales, melanoma cutáneo y cáncer de colon. Sin embargo, no hay datos suficientes para soportar definitivamente dicha asociación. A pesar de ello, sí está confirmada la existencia frecuente de mutaciones somáticas en PTEN en alguno de estos tumores, como el melanoma maligno.

4

ASESORAMIENTO GENÉTICO

Modo de herencia: Autosómico dominante.

El riesgo de recurrencia en los descendientes es el propio de una enfermedad autosómica dominante: el 50 %, independientemente del sexo. Sin embargo, se debe destacar la gran variabilidad en su expresión y la posibilidad de que un adulto con SC tenga hijos con su mismo cuadro clínico o con las de otro síndrome asociado a PTEN (p.ej. SBRR). En todo caso, la mayor penetrancia se corresponde con las lesiones mucocutáneas, que parece superior al 90%, y

pueden ser la única manifestación. Una aproximación a la probabilidad del resto de alteraciones ha sido descrita a lo largo del texto y en la tabla 1.

Una vez que se haya encontrado la mutación en PTEN, se debe ofrecer la posibilidad de una prueba predictiva a otros familiares en riesgo cuando se aproximen a la edad en la que se recomienda el seguimiento (a partir de los 18 años). En ese caso, también es posible el diagnóstico prenatal mediante una biopsia de vellosidades coriónicas.

5 PROTOCOLOS

5.1. Protocolo Diagnóstico

- ◆ Historia familiar con elaboración del árbol, al menos, con tres generaciones.
- ◆ Preguntar específicamente sobre antecedentes familiares y personales de enfermedades de la mama y tiroides, tamaño grande de la cabeza y dificultades de aprendizaje.
- ◆ Exploración física general con especial énfasis en la medición del perímetro cefálico, la exploración detenida de la piel en cara (pápulas) y extremidades (queratosis) y la mucosa oral (papilomatosis con patrón en empedrado) y la palpación cuidadosa del cuello (bocio y/o nódulos tiroideos) y la mama (nódulos).
- ◆ Si hay síntomas neurológicos, debe indicarse una resonancia magnética cerebral.
- ◆ Plantear la derivación a una consulta de Genética Clínica/Consejo Genético para la confirmación del diagnóstico genético de sospecha, el estudio de familiares y ofrecer un adecuado asesoramiento genético.
- ◆ Análisis molecular del gen PTEN, en los casos indicados en el apartado 2.7. Métodos Diagnósticos.
- ◆ Se debe considerar y ofrecer la posibilidad de un diagnóstico predictivo en cascada a los familiares en riesgo mayores de 18 años, ya que se pueden beneficiar, en su caso, del protocolo de seguimiento.
- ◆ Cuando la mutación en la familia ha sido identificada, también es posible el diagnóstico prenatal, mediante una biopsia de vellosidades coriónicas tomada en las semanas 10-12ª del embarazo.

5.2. Protocolo de Seguimiento

1. Seguimiento multidisciplinar coordinado, cuando sea posible, por un genetista clínico. Puede ser también necesaria la evaluación por otras especialidades: Dermatología, Digestivo, Ginecología, Endocrinología, Neurología, etc.
2. Autoexploración mensual de la mama a partir de los 18 años.
3. Exploración clínica de la mama cada 6 meses a partir de los 25 años (o 5-10 años antes de la edad del cáncer más precoz en la familia, si sucedió antes de los 35 años).
4. Mamografía y resonancia magnética (MRI) anuales de la mama a partir de los 30-35 años (o 5-10 años antes de la edad del cáncer más precoz en la familia, si sucedió antes de los 40-45 años).
5. Exploración física general anual con palpación cuidadosa del tiroides.
6. Exploración dermatológica anual.
7. Ecografía anual de tiroides a partir de los 18 años.
8. Consideración individualizada de la mastectomía profiláctica.
9. Participación en estudios para evaluar la efectividad del cribado del cáncer renal (p.ej. ecografía renal y citología de orina anuales).
10. Participación en estudios para evaluar la efectividad del cribado del cáncer de endometrio (p.ej. en mujeres premenopáusicas con aspirado endometrial y en las postmenopáusicas con ecografía transvaginal y biopsia de las zonas sospechosas, en ambos casos una vez al año).
11. Educación respecto a los síntomas y signos generales de cáncer.

6 ENLACES Y RECURSOS DE INTERÉS

- Online Mendelian Inheritance on Man (OMIM): www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim
- Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER): www.enfermedades-raras.org
- Asociación Española de Genética Humana: www.aegh.es
- Sistema Español de Información sobre Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III:
http://iier.isciii.es/er/prg/er_bus2.asp?cod_enf=666
- Orphanet: www.orpha.net
- Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Raras (CIBERER): www.ciberer.es
- Euro Gene Tests: www.eurogentest.org
- European Directory of DNA Diagnostic Laboratories (EDDNAL): www.eddnal.com
- Gene Tests: www.genetests.org
- National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines:
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- Asociación de Síndrome de Cowden de Galicia (aparentemente, la única específica en España):
<http://scowdengalicia.blogspot.com/>, Mail: scowdengalicia@gmail.com, Telfs.: 981267120 y 663133183).

7 DEFINICIONES

- Enfermedad Rara:** Según la definición de la Unión Europea, las enfermedades raras, incluidas las de origen genético, son aquellas enfermedades con peligro de muerte o de invalidez crónica y que tienen una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes.
- Expresividad:** Se usa para referirse al grado de severidad con el que se manifiesta un fenotipo.
- Fenotipo:** La forma en que se expresa el genotipo en un determinado ambiente.
- Genotipo:** Es el contenido genético de un individuo, codificado en el ADN.
- Penetrancia:** Indica, en una población, la proporción de individuos que presentan un genotipo causante de enfermedad y que expresan el fenotipo patológico.
- Splicing:** Proceso de corte y empalme del ARN en su procesamiento postranscripcional.
- Hamartoma:** Anomalía del desarrollo que origina una masa con tejidos normalmente presentes en esa área, pero en proporción y distribución inadecuada, con predominio de un tipo de tejido.
- Papilomatosis:** Acumulación de pequeñas tumoraciones benignas que crecen en la piel o las mucosas.
- Triquilemomas:** Hamartomas que se originan a partir del folículo piloso.
- Gangliocitoma displásico:** Tumoración hamartomatosa benigna de tejido nervioso.
- Patognomónico:** Síntomas o signos propios y exclusivos de una enfermedad, síndrome o trastorno determinado.
- PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa.
- DGGE:** Electroforesis en Gel con Gradiente Desnaturalizante.
- MAPH:** Hibridación de Sondas y Amplificación de Multiplex.



REFERENCIAS

1. Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN hamartoma tumor syndromes. *Eur J Hum Genet* 2008;16:1289-1300.
2. Eng C. PTEN: one gene, many syndromes. *Hum Mutat* 2003;22:183-198.
3. Gustafson S, Zbuk KM, Scacheri C, Eng C. Cowden syndrome. *Semin Oncol* 2007;34:428-434.
4. Uppal S, Mistry D, Coatesworth AP. Cowden disease: a review. *Int J Clin Pract* 2007;61:645-652.
5. Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *J Genet Couns* 2009;18:13-27.
6. Lachlan KL, Lucassen AM, Bunyan D, Temple IK. Cowden syndrome and Bannayan Riley Ruvalcaba syndrome represent one condition with variable expression and age-related penetrance: results of a clinical study of PTEN mutation carriers. *J Med Genet* 2007;44:579-585.
7. Cohen MM, Jr. Proteus syndrome: an update. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;137C:38-52.
8. Robinson S, Cohen AR. Cowden disease and Lhermitte-Duclos disease: an update. Case report and review of the literature. *Neurosurg Focus* 2006;20:E6.
9. Buxbaum JD, Cai G, Chaste P, Nygren G, Goldsmith J, Reichert J, Anckarsater H, Rastam M, Smith CJ, Silverman JM, Hollander E, Leboyer M, Gillberg C, Verloes A, Betancur C. Mutation screening of the PTEN gene in patients with autism spectrum disorders and macrocephaly. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144B:484-491.
10. Zhou XP, Marsh DJ, Morrison CD, Chaudhury AR, Maxwell M, Reifengerber G, Eng C. Germline inactivation of PTEN and dysregulation of the phosphoinositol-3-kinase/Akt pathway cause human Lhermitte-Duclos disease in adults. *Am J Hum Genet* 2003;73:1191-1198.
11. Tan WH, Baris HN, Burrows PE, Robson CD, Alomari AI, Mulliken JB, Fishman SJ, Irons MB. The spectrum of vascular anomalies in patients with PTEN mutations: implications for diagnosis and management. *J Med Genet* 2007;44:594-602.
12. Devi M, Leonard N, Silverman S, Al-Qahtani M, Girgis R. Testicular mixed germ cell tumor in an adolescent with cowden disease. *Oncology* 2007;72:194-196.
13. Tamguney T, Stokoe D. New insights into PTEN. *J Cell Sci* 2007;120:4071-4079.
14. Ni Y, Zbuk KM, Sadler T, Patocs A, Lobo G, Edelman E, Platzer P, Orloff MS, Waite KA, Eng C. Germline mutations and variants in the succinate dehydrogenase genes in Cowden and Cowden-like syndromes. *Am J Hum Genet* 2008;83:261-268.
15. Marsh DJ, Coulon V, Lunetta KL, Rocca-Serra P, Dahia PL, Zheng Z, Liaw D, Caron S, Duboue B, Lin AY, Richardson AL, Bonnetblanc JM, Bressieux JM, Cabarrot-Moreau A, Chompret A, Demange L, Eeles RA, Yahanda AM, Fearon ER, Fricker JP, Gorlin RJ, Hodgson SV, Huson S, Lacombe D, Eng C, . Mutation spectrum and genotype-phenotype analyses in Cowden disease and Bannayan-Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline PTEN mutation. *Hum Mol Genet* 1998;7:507-515.
16. Marsh DJ, Kum JB, Lunetta KL, Bennett MJ, Gorlin RJ, Ahmed SF, Bodurtha J, Crowe C, Curtis MA, Dasouki M, Dunn T, Feit H, Geraghty MT, Graham JM, Jr, Hodgson SV, Hunter A, Korf BR, Manchester D, Miesfeldt S, Murday VA, Nathanson KL, Parisi M, Pober B, Romano C, Eng C, . PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Hum Mol Genet* 1999;8:1461-1472.
17. Agrawal S, Pilarski R, Eng C. Different splicing defects lead to differential effects downstream of the lipid and protein phosphatase activities of PTEN. *Hum Mol Genet* 2005;14:2459-2468.
18. Sarquis MS, Agrawal S, Shen L, Pilarski R, Zhou XP, Eng C. Distinct expression profiles for PTEN transcript and its splice variants in Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Am J Hum Genet* 2006;79:23-30.
19. Guenard F, Labrie Y, Ouellette G, Beauparlant CJ, Bessette P, Chiquette J, Laframboise R, Lepine J, Lesperance B, Pichette R, Plante M, Durocher F. Germline mutations in the breast cancer susceptibility gene PTEN are rare in high-risk non-BRCA1/2 French Canadian breast cancer families. *Fam Cancer* 2007;6:483-490.
20. O'Reilly KE, Rojo F, She QB, Solit D, Mills GB, Smith D, Lane H, Hofmann F, Hicklin DJ, Ludwig DL, Baselga J, Rosen N. mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt. *Cancer Res* 2006;66:1500-1508.

9 ANEXOS

9.1. Información Mínima Necesaria Sobre un Paciente con Síndrome de Cowden

9.2. Hojas Informativas a Pacientes

9.2.1. Síndrome de Cowden

9.2.2. Herencia Dominante

Síndrome de Cowden: Información Mínima Necesaria Sobre un Paciente

Datos del Paciente y Progenitores

Fecha de Nacimiento: _____	Sexo: _____	Mujer: _____	Varón: _____
Edad de la Madre (al nacimiento) _____	Consanguinidad: _____	Sí: _____	No: _____
Edad del Padre (al nacimiento) _____	Embarazo: _____	_____	
Edad gestacional _____	_____		
Peso RN _____	Parto: _____	_____	
Talla RN _____	_____		
Perímetro Cefálico RN _____	Antecedentes de Cáncer: _____	_____	
Profesional e Institución Remitente: _____	_____		
_____	_____		
_____	_____		

Manifestaciones fenotípicas presentes en el paciente

Antecedentes Familiares: _____

Lesiones Mucocutáneas

Triquilemomas: _____

Queratosis acra: _____

Pápulas verrucosas o papulomas: _____

≥ 6 pápulas faciales de las cuales ≥ 3 son triquilemomas

Pápulas cutáneas faciales asociadas a papilomatosis mucosa

Papilomatosis oral mucosa asociada a queratosis acra

≥ 6 queratosis palmoplantar

Enfermedad Tiroidea

Bocio: _____

Adenoma: _____

Cáncer: _____

Alteraciones de la Mama: _____

Mastopatía fibroquística / Fibroadenoma: _____

Lesiones Gastrointestinales: _____

Pólipos Hamartomatosos o de otro tipo: _____

Alteraciones Genitourinarias: _____

Leiomioma uterino: _____

Macrocefalia: _____

Estudios Complementarios

Amniocentesis: _____	Imagen: _____
_____	_____
Cariotipo: _____	_____
PTEN: _____	_____
NEOPLASIA (Histopatología, edad, tratamiento): _____	Otros: _____
_____	_____
_____	_____
_____	_____



SÍNDROME DE COWDEN

HOJA INFORMATIVA A PACIENTES

¿Qué es el Síndrome de Cowden (SC)?

El Síndrome de Cowden es un trastorno genético poco frecuente (aproximadamente un caso entre 200.000-250.000 individuos de la población general), descrito por primera vez en 1.963 en una familia con este apellido. Síndrome es un término médico para referirse a un grupo de alteraciones físicas y síntomas, que están relacionados entre sí.

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas del Síndrome de Cowden?

Las personas con Síndrome de Cowden pueden presentar una o varias de las siguientes alteraciones, aunque es su combinación lo que orienta al posible diagnóstico:

- **Lesiones en la piel de la cara y el interior de la boca:** Suelen tratarse de bultitos o elevaciones parecidas a las verrugas, pero de tamaño muy pequeño y muy numerosas y formando grupos. Suelen agruparse con preferencia alrededor de los orificios de la cara y extenderse hacia su interior. También pueden aparecer otro tipo de bultos benignos en la piel o un engrosamiento de ésta en las manos y pies.
- **Perímetro aumentado de la cabeza:** Se comprueba midiendo el contorno de la cabeza y comparando el resultado con los valores de unas tablas.
- **Posibilidad de tumores benignos dentro de la cabeza:** El más frecuente aparece en adultos y se localiza en el cerebelo. Su nombre es gangliocitoma displásico o Enfermedad de Llermithe-Duclos.
- **Lesiones benignas en la mama:** Toman el aspecto de nódulos, que se llaman fibroadenomas y mastopatía fibroquística. En ambos casos son lesiones también muy frecuentes en las mujeres en general.
- **Problemas en el tiroides:** En ocasiones hay un aumento del tamaño de esta glándula situada en la parte delantera del cuello. También son frecuentes los nódulos de tipo benigno
- **Otras alteraciones:** Éstas pueden ser tumores benignos de tipo fibroso del útero o nódulos en los testículos. Otras lesiones menos frecuentes se localizan en las venas y arterias.
- **Mayor riesgo de algunos tumores malignos:** En el caso de la mama es del 25-50% a lo largo de la vida, para el tiroides del 3-10% y para el endometrio (parte interna del útero) del 5-10%.

Diagnóstico

Se basa en una combinación de los síntomas descritos, que se utilizan como criterios para el diagnóstico, junto con el estudio de la historia familiar. Si se requiere, pueden hacerse también pruebas para ver mejor la glándula tiroides y la mama (ecografías y mamografía) y una resonancia magnética cerebral. En los casos que esté indicado se completa el estudio con un análisis del gen PTEN, generalmente con la recogida de una muestra de sangre, para lo que no hace falta estar en ayunas. Cuando se ha descubierto una mutación en una persona afectada, se facilita el diagnóstico de otros familiares con riesgo, pero que aún no tengan síntomas claros de la enfermedad. También, en este caso, se hace posible el diagnóstico prenatal a partir de una biopsia de la placenta (vellosidades coriónicas) en la semana 10-12ª del embarazo.

¿Cuál es la causa genética y el modo de herencia del Síndrome de Costello?

El SC se relaciona en una gran mayoría de los casos con una modificación (mutación) de un gen llamado PTEN. La función de este gen es fabricar una proteína que regula el crecimiento excesivo de las células y tejidos y previene la aparición de tumores. Si la producción de esta proteína no es correcta pueden aparecer los problemas que antes se han descrito.

En todas las células del cuerpo, salvo en las sexuales (óvulos y espermatozoides) se tienen duplicados los genes, ya que uno procede de la madre y otro del padre. Es suficiente con que uno de ellos tenga la alteración para que pueda presentarse la enfermedad (esto se llama herencia dominante). Cada óvulo o espermatozoide tiene sólo una copia de cada gen y en una persona con SC la mitad tendrán la copia normal y la otra mitad la copia con la mutación. Debido al que el óvulo o espermatozoide que se aporta para tener un hijo se produce al azar, en el caso de que sólo uno de los progenitores tenga el SC, el riesgo de transmitirlo a cada uno de los hijos es del 50% (como que salga cara o cruz al lanzar una moneda al aire), independientemente que sean niño o niña.

En algunas ocasiones, poco frecuentes, unos padres que son ambos normales pueden tener un hijo con SC. Esto se debe a que podría aparecer una mutación nueva en los órganos sexuales de los padres (mosaicismo gonadal) o tras la fecundación del hijo. En estos casos el riesgo para los hermanos es bajo o muy bajo, respectivamente.

¿Qué seguimiento necesitan los pacientes con SC?

Aunque algunas de las lesiones de la piel y mucosas descritas y la macrocefalia pueden estar presentes desde la infancia, la mayoría de los problemas asociados al SC y, especialmente el riesgo de tumores malignos, suceden a partir de la juventud y la edad adulta. Por ello, a partir de los 18 años se recomiendan hacer una ecografía de tiroides cada año y autoexploración de la mama cada mes, tras terminar la regla. Si no existen otros problemas, se inician las mamografías anuales a partir de los 30-35 años (o antes si se han palpado nódulos o hay casos de cáncer de mama muy jóvenes en la familia. Cada año hay que hacer también una exploración general y ginecológica.



HERENCIA DOMINANTE

HOJA INFORMATIVA A PACIENTES

Genes y Cromosomas

Los seres humanos son organismos muy complejos con unas instrucciones muy precisas que permiten su correcto funcionamiento. Estas instrucciones se almacenan en cada una de nuestras células en forma de ADN. El ADN es una secuencia muy larga de combinaciones de 4 tipos de letras (A, T, C, G). Las diferentes secuencias que forman la unidad fundamental de la información y de la herencia se denominan genes. La información contenida en los genes permite generar proteínas, que son los componentes básicos que forman la estructura y hacen funcionar las células. Dentro de las células, el ADN se organiza en estructuras llamadas cromosomas. Cada célula contiene 46 cromosomas que se disponen en parejas (llamados cromosomas homólogos), haciendo en realidad dos juegos de 23 cromosomas. En cada pareja, uno de los miembros es aportado por la madre y el otro por el padre. Igualmente, al tener hijos les transmitimos la mitad de nuestra información (23 cromosomas), que junto con los cromosomas heredados del otro progenitor, obtenemos otra vez 46 cromosomas. Las mujeres tienen dos cromosomas homólogos X, mientras que los varones tienen un cromosoma X y un cromosoma Y, los llamados cromosomas sexuales. A los 22 pares de cromosomas restantes se les denomina autosomas. Se estima que existen unos 22.000 genes (al conjunto de genes se le llama genoma) distribuidos en cada juego de cromosomas y, por lo tanto, tenemos dos copias de cada uno de esos genes, excepto algunos de los que están contenidos en los cromosomas sexuales.

La integridad de la información genética es fundamental para el desarrollo y funcionamiento del organismo. Tanto la ganancia (duplicaciones) y la pérdida (deleciones) de material genético, como los cambios en la secuencia (mutaciones) del ADN, son susceptibles de provocar alteraciones que causen anomalías físicas o mentales.

Tipos de Herencia

La información genética se hereda dependiendo de su localización en el genoma (cromosomas autosómicos y sexuales) y de su funcionalidad (dominante y recesiva). Por lo tanto, hay cuatro tipos básicos de herencia: Autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al sexo dominante y ligada al sexo recesiva. Cada una de ellas tiene unas características específicas y pueden ser diferenciadas a través de la creación de genealogías en familias con varios miembros y generaciones.

Herencia Dominante

Debido a que tenemos dos copias de cada gen, en algunos casos cuando una de las copias está alterada, la copia restante es capaz de producir suficiente proteína para que pueda llevar a cabo su función. En otros casos, es necesario que las dos copias del gen produzcan proteína para que ésta sea completamente funcional. Se dice que algunos trastornos o enfermedades genéticas se transmiten de forma dominante cuando la alteración de una de las copias es suficiente para causar la patología, al contrario de lo que ocurre con la herencia recesiva, en la que se necesitan las dos copias alteradas para que se manifieste la enfermedad. Se podría decir que la copia dañada domina sobre la copia sana del mismo gen. La diferencia entre rasgos dominantes y recesivos no siempre es absoluta y la posible expresión de un rasgo o una enfermedad puede variar ampliamente entre individuos afectados, incluso dentro de una misma familia. También hay que tener en cuenta que algunos trastornos de tipo dominante tienen manifestaciones tardías que podrían no aparecer hasta la edad adulta.

¿Qué ocurre al tener hijos?

En el patrón de herencia dominante, si uno de los progenitores tiene una copia alterada (y por lo tanto muestra la enfermedad), tiene un 50% de probabilidad de heredar esa copia (y la enfermedad) a cada uno de sus hijos, independientemente del sexo. Como se trata de una probabilidad estadística esto

ocurre en cada embarazo. Al igual que al lanzar una moneda al aire, no importa cuántas veces se haga, siempre habrá una probabilidad del 50% de que caiga de un lado y una probabilidad del 50% de que caiga del otro, independientemente del resultado del anterior lanzamiento. El diagrama muestra un patrón típico de herencia dominante.

Si ninguno de los padres tiene rasgos o manifestaciones sugestivas de la enfermedad, entonces hay que considerar que se trata de una mutación nueva (de novo) en el hijo. En estos casos, la probabilidad de que vuelva a ocurrir en una próxima gestación es mínima y se estima que es inferior al 1%, debido a la remota posibilidad de mosaicismo germinal o gonadal, es decir, la presencia en un individuo tanto de células que llevan el gen mutado como de células normales, en porcentajes que pueden variar ampliamente y que incluyen los tejidos de ovario o testículo, que podrían dar lugar a la producción de más de un óvulo o espermatozoide con dicha mutación.



