

Síndrome de Cowden - relato de um caso*

*Cowden's Syndrome- A new case report**

Patrícia de Barros Guimarães¹
Francisco Eduardo Lima⁴
Luisa Villa⁷
Tatiana De Perreli⁸

Adeíza de Alencar Branco²
José Roberto Almeida⁵
Sílvia Helena Rodrigues⁸

Elaine Carvalho³
Josemir Belo dos Santos⁶
Roberta Siqueira⁸

Resumo: A síndrome de Cowden (SC) ou síndrome de múltiplos hamartomas (SMH) é genodermatose rara de herança autossômica dominante e expressividade variável. É caracterizada por múltiplas lesões hamartomatosas de origem ectodérmica, mesodérmica e endodérmica. O órgão mais acometido é a pele, e as lesões mucocutâneas estão presentes em proporção que varia de 99 a 100% dos casos. Esses sinais precedem o desenvolvimento do câncer em vários anos, servindo como importantes marcadores clínicos na identificação de pacientes com alto risco para desenvolver câncer da mama e tireóide. Devido a associações com malignidades internas o diagnóstico precoce é essencial. O locus gênico para SC foi identificado no cromossomo 10q22-23. As mutações no gene supressor tumoral, PTEN/MMAC1, localizado no cromossomo 10q23, têm sido implicadas no desenvolvimento do câncer mamário. Os autores relatam um caso dessa rara entidade. Trata-se de paciente do sexo masculino com quadro clínico característico dessa síndrome.

Palavras-chave: neoplasias; Síndrome do Hamartoma Múltiplo.

Summary: Cowden's Syndrome (CS) or Multiple Hamartoma Syndrome (MHS) is a rare genodermatosis of autosomal-dominant inheritance with variable expressivity. It is characterized by multiple hamartomatous lesions of ectodermal, mesodermal and endodermal origins. The organ system that most consistently manifests this syndrome is the skin. Mucocutaneous lesions are present in 99 to 100% of cases. These signs precede the development of cancer by several years, and they serve as important clinical markers for identification of patients at high risk for malignancies of the breast or thyroid. Because of its potentially serious associations with internal malignancy, early and accurate diagnosis is essential. The gene locus for CS has been identified as chromosome 10 q22-23. Mutations in the human tumor suppressor gene, PTEN/MMAC1, located on the 10q23 chromosome, have been implicated in the development of breast cancer. The authors report a case of this rare entity, dealing with a male patient with the clinical characteristics of this syndrome.

Key words: neoplasms; Hamartoma Syndrome, Multiple.

Recebido em 12.03.2001. / Received in March, 12th of 2001.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 23.03.2002. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication in March, 23rd of 2002.

* Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco / Work done at "Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco"

¹ Médica Dermatologista / Mestranda do Departamento de Medicina Tropical -UFPE / M.D., Dermatologist and Master of Tropical Medicine, Tropical Medicine Department, UFPE.

² Médica Dermatologista/ Professora da UFPE / M.D., Dermatologist and professor at UFPE.

³ Odontóloga / Mestranda em Patologia Bucal / Odontologist and Master of Buccal Pathology.

⁴ Cirurgião Gastroenterológico/ Professor da UFPE / Surgeon in Gastroenterology, professor at UFPE.

⁵ Gastroenterologista / Professor da UFPE / Gastroenterologist, professor at UFPE

⁶ Médico Dermatologista/Professor da UFPE / M.D., Dermatologist, professor at UFPE

⁷ Virologista do Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer/SP / Virologist at the Ludwig Cancer Research Institute/São Paulo

⁸ Médica Dermatologista / Médica Dermatologista / M.D., Dermatologist.

INTRODUÇÃO

Em sua pesquisa sobre doenças internas, o médico é, freqüentemente, auxiliado por sinais externos de um processo subjacente.³ Considerando que a difusão de seu conhecimento pode ser de utilidade no diagnóstico de anormalidades internas, apresenta-se um caso de síndrome de Cowden (SC).

A SC é genodermatose rara,^{4,5} de herança autossômica dominante e expressividade variável. Caracteriza-se por múltiplos hamartomas, de origem ectodérmica, mesodérmica e endodérmica.^{1,2,4,5-8} Embora a maioria dos tumores que se desenvolvem seja benigna, a prevalência de malignidade é maior do que na população em geral, sobretudo em carcinomas mamários e tireoideanos. Tal síndrome foi descrita pela primeira vez por Lloyd e Dennis,^{2,5,6} em 1963, e denominada SC em referência a sua paciente^{3,4} Rachel Cowden, que faleceu de carcinoma mamário.² Weary *et al.*,^{3,7} em 1972, reportaram cinco casos adicionais e sugeriram a denominação síndrome de múltiplos hamartomas (SMH).

Desde sua primeira descrição, foram documentados menos de 200 casos.^{4,13} Os relatos são crescentes à medida que aumenta o conhecimento da doença. Mesmo assim, Gentry *et al.*³ acreditam que sua freqüência seja mais comum do que os relatos de literatura, devido à expressividade variável existente nessa genodermatose. Dessa forma, muitos casos não são corretamente diagnosticados.^{3,10} Os sexos são igualmente afetados,¹ embora alguns autores acreditem que a doença seja mais comum no feminino.⁷ Os caucasianos formam a maioria dos pacientes relatados.²

RELATO DO CASO

Foi atendido no ambulatório de dermatologia do Hospital das Clínicas-PE, paciente com 38 anos, do sexo masculino, pele tipo III (segundo classificação de Fitzpatrick), que nunca trabalhou nem freqüentou escola, natural e procedente de Olinda, PE.

Apresentava múltiplas pápulas assintomáticas confluentes, nas gengivas, nos lábios superior e inferior e no dorso da língua, com aparência e textura semelhantes à de pequenas "pedras arredondadas" (Figura 1).

Observou-se, ainda, lipoma solitário na região frontal, fácies adenóide, aumento do diâmetro craniano e deformidades ósseas nos tornozelos, além de retardo mental moderado. O exame físico dos aparelhos cardiovascular, digestivo, genitourinário e sistema nervoso mostrou-se normal.

Figura 1: Múltiplas pápulas nas gengivas, nos lábios superior e inferior. Aspecto semelhante ao de pequenas "pedras arredondadas"



Figure 1: Multiple papules in the gingivae, and upper and lower lips. Aspect similar to small "round pebbles."

INTRODUCTION

In her research on internal diseases, the medical doctor is often assisted by the external signs of an underlying process.³ Given that diffusion of her knowledge may be useful for the diagnosis of internal abnormalities, a case report is presented here of Cowden's syndrome.

CS is a rare genodermatosis,^{4,5} of autosomal-dominant inheritance with variable expressivity. It is characterized by multiple hamartomatous lesions of ectodermal, mesodermal and endodermal origins.^{1,2,4-8} While most CS tumors that develop are benign, the prevalence of malignancy is higher than in the tumor population in general, especially in breast and thyroid carcinomas. This syndrome was first described by Lloyd and Dennis,^{2,5,6} in 1963, and called SC in reference to their patient,^{3,4} Rachel Cowden, who died from breast cancer.² In 1972, Weary *et al.*^{3,7} reported five additional cases and suggested the name of Multiple Hamartoma Syndrome (MHS).

Ever since its first description, less than 200 cases have been documented.^{4,13} Reports grow in number as knowledge of the disease increases. Even so, Gentry *et al.*³ believe that frequency is more common than what is reported in the literature, due to the existing variable expressivity of this genodermatosis. The result is that many cases are not correctly diagnosed.^{3,10} Both sexes are equally affected,¹ though some authors believe the disease to be more common in females.⁷ The majority of the patients reported are caucasians.²

CASE REPORT

A 38-year-old male patient was attended to at the Dermatology Outpatients Clinic of the Hospital das Clínicas in Pernambuco State (PE), due to type III skin (according to Fitzpatrick's classification). The patient had never been employed nor had he ever attended school. He was born in Olinda, PE, where he currently resides.

The patient showed multiple asymptomatic confluent papules in the gingivae, upper and lower lips, and on the back of the tongue, with an appearance and texture similar to small "round pebbles" (Figure 1).

Observation revealed solitary lipoma in the frontal region, adenoid facies, increased skull diameter and bone deformities in the ankles, in addition to moderate mental retardation. Physical examination of the cardiovascular, diges-

Em seus antecedentes pessoais registra-se na infância cirurgia ortopédica nos tornozelos. Sofreu extração dentária completa, há alguns anos, devido a cáries, segundo informações colhidas no momento do exame. A anamnese foi incompleta, pois nem o paciente, nem sua genitora respondiam adequadamente às indagações.

Os antecedentes familiares também foram prejudicados, porque o paciente não tem contato algum com seus parentes, a não ser com sua genitora, que não apresentou características clínicas da síndrome em estudo.

Exames Complementares

Os exames laboratoriais de rotina, hemograma e bioquímica, mostraram-se normais.

O RX de tórax e a tomografia axial computadorizada torácica não demonstraram alterações significativas, bem como a laringoscopia e USG das mamas.

A biópsia das pápulas orais evidenciou lesão polipóide com hiperplasia epitelial à custa de hiperqueratose e acantose. Papilomatose com estroma conjuntivo rico em vasos, com leve infiltração linfo-histiocitária, compatível com papiloma fibroepitelial (Figura 2). A microscopia eletrônica e a imuno-histologia revelaram ausência do HPV.

Na investigação tireoidiana realizou-se dosagem dos hormônios T3, T4 e TSH, que se apresentaram normais; a USG glandular evidenciou nódulo hipoeocóico de 0,3cm no lobo direito; a punção - biópsia do nódulo com o exame citológico - revelou tireoidite de Hashimoto.

Na avaliação do trato gastrointestinal (TGI) realizou-se a esofagogastroduodenoscopia, que demonstrou polipose esofagiana, gástrica e duodenal, além de hérnia de hiato e esofagite erosiva grave (Figura 3). O exame histopatológico revelou gastrite crônica ativa e pólipos com características de hamartoma vascular.

Na colonoscopia foram encontrados pólipos no reto, no cólon transverso, no cólon ascendente e ceco (Figura 4); o estudo histopatológico das lesões intestinais demonstrou pólipos hiperplásicos e pólipos adenomatosos.

Na ressonância magnética encefálica com contraste encontrou-se imagem sugestiva de angioma cavernoso (cavernoma), localizado na região frontal esquerda e com o clássico aspecto *popcorn-like*. Não foi encontrada lesão sugestiva de

Figura 2: lesão com aspecto polipóide com hiperplasia epitelial. Papilomatose com estroma conjuntivo rico em vasos, com leve infiltração linfo-histiocitária



Figure 2: polypoid lesion with epithelial hyperplasia. Papilloma with conjunctive stroma rich in vessels, with light lymphohistiocytic infiltrate.

tive and genitourinary organ and systems, and the nervous system were normal.

During childhood, the patient had undergone orthopedic surgery in the ankles. He had suffered complete dental extraction a few years earlier due to cavities, according to information gathered at the moment of the physical examination. Medical history taking was incomplete, because neither the patient nor his mother responded adequately to the inquiry.

Information on family antecedence was also compromised since the patient does not have any contact with his relatives, and nor does his genitor, who moreover did not show clinical characteristics of the syndrome being studied.

Complementary Tests

Routine hemogram and biochemical laboratory tests were normal.

RX thorax and the computerized axial tomography (CT scan) of the thoracic spine did not show significant alterations, nor did the laryngoscopy and USG breast biopsy.

Biopsy of the oral papules showed evidence of a polypoid lesion with epithelial hyperplasia at the expense of hyperkeratosis and acanthosis. Papilloma with conjunctive stroma rich in vessels, with a light lymphohistiocytic infiltrate, compatible with fibroepithelial papilloma (Figure 2). The electron microscope and immunohistology reveal an absence of HPV.

In the thyroidian investigation, T3, T4 and TSH hormone doses were administered, which were normal; the glandular USG showed evidence of 0.3 cm hypoechoic nodules in the right lobe; the puncture - nodule biopsy with a cytological test - revealed Hashimoto's thyroiditis.

In the colonoscopy polyps were found in the rectum, transversal colon, ascendant colon, and cecum (Figure 4); the histopathologic study of intestinal lesions demonstrated hyperplastic and adenomatous polyps.

In brain magnetic resonance with contrast a suggestive image was found of angioma cavernoma, located at the level of the left frontal region and having the classic 'popcorn-like' aspect. There was no lesion found suggestive of hamartoma (Figure 5).

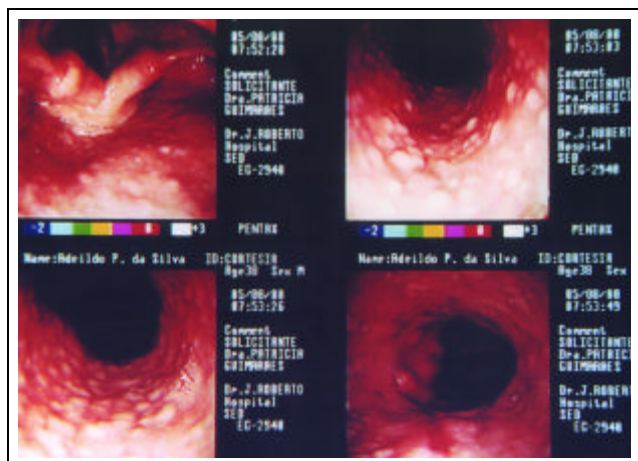


Figura 3: Polipose esofágica, gástrica e duodenal.
Figure 3: Esophageal, Gastric and Duodenal Polyposis.

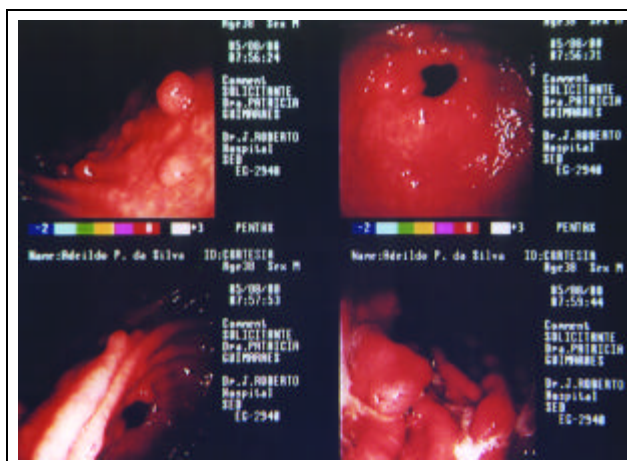


Figura 4: Pólipos no reto, no cólon transverso, no cólon ascendente e ceco. / Figure 4: Polyps in the rectum, transversal colon and ascendant colon and cecum.

hamartoma (Figura 5).

Com base nesses achados clínicos e patológicos, o paciente foi diagnosticado como portador da síndrome de Cowden e está sendo acompanhado nas clínicas dermatológica, endocrinológica, gastroenterológica e neurológica.

DISCUSSÃO

A SC é genodermatose rara com penetrância autossômica dominante e expressividade variável.⁴ É representada por múltiplas lesões hamartomatosas e neoplasias da pele, mucosas, mamas, tireóide, trato gastrointestinal, entre outras anormalidades congênitas.^{2,4,6} Os hamartomas são definidos como malformações de aspecto tumoral, compostos por elementos que normalmente fazem parte do organismo daqueles que se desenvolvem, mas que têm uma disposição errônea.¹⁰

O órgão que mais freqüentemente manifesta sintomas dessa síndrome é a pele,³ sendo os achados mucocutâneos os mais característicos^{1,2} e constantes,^{2,4,5,6} reportados em proporção que varia de 99 a 100% dos casos. Como precedem em muitos anos o desenvolvimento do câncer, servem como importantes marcadores clínicos na identificação de pacientes com alto risco de malignidades nas mamas e tireóide.^{1,4,5,8,13}

As lesões mucocutâneas mais características são múltiplos triquilemomas faciais, papilomas orais e queratose acral.

Os triquilemomas, que representam hamartomas de

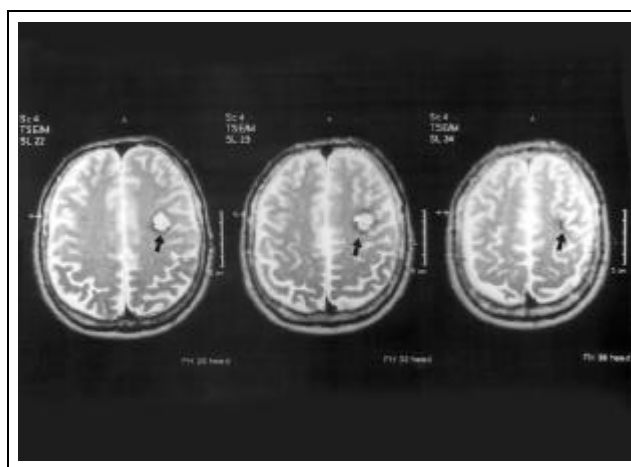


Figura 5: Imagem sugestiva de angioma cavernoso.
Aspecto clássico popcorn-like

Based on these clinical and pathological findings, the patient was diagnosed as a carrier of Cowden's syndrome and is being followed up at the dermatology, endocrinology, gastroenterologic and neurological clinics.

DISCUSSION

CS is a rare genodermatosis with autosomal-dominant penetration and variable expressivity.⁴ It is represented by multiple hamartomatose lesions and neoplasias of the skin, mucose, breast, thyroid, and gastrointestinal tract, among other congenital abnormalities.^{2,4,6} The hamartomas are defined as tumor-like malformations, consisting of elements normally part of the organism in which it develops, but having an erroneous disposition.¹⁰

The organ most frequently manifesting the symptoms of this syndrome is the skin, the mucocutaneous findings of which are the most characteristic^{1,2} and constant,^{2,4,5,6} reported in a proportion varying from 99 to 100% of cases. As they anticipate the development of cancer by several years, they serve as important clinical markers for the identification of patients at high risk of contracting breast and thyroid malignancies.^{1,4,5,8,13}

The most characteristic mucocutaneous lesions are multiple facial trichilemoma, oral papilloma and acral keratosis.

The trichilemmomas, representing hamartomas of hair follicle tissue,^{2,4,12,13} has

Figure 5: Image suggestive of angioma cavernosa.
Classical 'popcorn-like' aspect.

foliculos pilosos,^{2,4,12,13} atingem preferencialmente a face⁷ e podem ser tão numerosos, que coalescem ao redor dos orifícios e contornos faciais, tornando-se cosmeticamente inaceitáveis por parte do paciente.² Caracterizam-se por pápulas e nódulos de 1 a 4mm e, na maioria dos casos, manifestam-se antes da segunda ou terceira década de vida,^{1,2} embora possam ocorrer entre os quatro e os 75 anos.² Esses tumores, quando múltiplos, são patognomônicos e freqüentemente presentes antes das manifestações internas.² Também ocorre distribuição das pápulas nas extremidades distais,^{2,7} incluindo palmas das mãos, plantas dos pés, pescoço e antebraços.⁴ No caso relatado, o paciente não apresentou os triquilemomas característicos.

Os papilomas orais típicos usualmente têm entre um e 3mm e afetam as gengivas, o dorso da língua, a mucosa bucal, o palato, o endotélio alveolar e a fossa tonsilar,⁴ assumindo com freqüência aspecto semelhante ao de "pedras arredondadas".^{1, 2, 9} As lesões verrucosas dos ângulos da boca e mucosa oral podem mimetizar perleche hipertrófica ou hiperplasia gengival benigna.³ O quadro histológico das lesões orais é bastante inespecífico, representando essencialmente hiperplasia fibroepitelial.^{2,9} Apesar da predisposição para neoplasia, carcinoma escamoso oral é complicação muito rara.^{5,13} As lesões papilomatosas orais do caso eram múltiplas e características da síndrome.

A queratose acral está presente em mais da metade dos pacientes,^{2,4,5} ocorrendo na superfície dorsal das mãos e pés, assemelhando-se a queratoses puntadas com depressão central.² Aparenta, clinicamente, verruga vulgar,^{2,13} porém, o papiloma vírus humano não foi detectado até o momento.¹³

Em adição a esses achados mucocutâneos característicos, uma variedade de lesões tem sido descrita com regularidade na SC,^{2,5} incluindo acrocórdons,⁵ lipomas, angioliomas, hemangiomas, xantomas, vitiligo e manchas *café-au-lait*.¹ No caso relatado observou-se a presença de um lipoma solitário na região frontal.

A importância dessa doença decorre dos achados cutâneos e alterações malignas ou benignas presentes em outros sistemas e órgãos,³ em particular glândula tireóide, mama, trato gastrointestinal, sistema nervoso. Esses achados extracutâneos estão presentes em 90% dos pacientes, e várias anormalidades congênitas também estão envolvidas.⁶

A mais freqüente manifestação extracutânea é a doença da tireóide,^{2,7} que pode ocorrer em aproximadamente 65% dos pacientes,^{4,7,14} afetando igualmente ambos os sexos.¹³ Apesar de as lesões serem usualmente de natureza benigna,^{6,7} como bócio, adenomas, tireoidite, hipo e hipertireoidismo e cisto de ducto tireoglossal, o câncer de tireóide ocorre em proporção que varia de três a 10% de todos os indivíduos afetados.^{15,16,19} O tipo histológico mais freqüente nessa neoplasia é o folicular; mais raramente, encontra-se o papilar.²⁰ Na investigação tireoidiana do presente caso evidenciou-se nódulo hipoecóico no lobo direito da glândula.

A afecção mamária traduz-se por doença fibrocística^{2,4,5} e tem sido encontrada em todos os pacientes do sexo feminino.³ Os fibroadenomas também são muito comuns,

a preferential affectation for the face.⁷ It may be so numerous that orifice border and facial contours coalesce, thus becoming cosmetically unacceptable for the patient.² They are characterized by 1 to 4 mm papules and nodules and, in most cases, they are manifested before the second or third decade of life,^{1,2} though they may occur between the fourth decade and 75-years of age.² When multiple, these tumors are patognomonic and are frequently present prior to internal manifestations.² Distribution of papules also occurs in distal extremities,^{2,7} including the palms of the hands, soles of the feet, neck and forearms.⁴ In the case reported, the patient did not present the characteristic trichilemoma.

Typical papilloma is usually between 1 and 3 mm, and affects the gingivae, underside of the tongue, buccal mucous, the palate, alveolar endothelium and tonsillar fossa, often taking on an aspect similar to "round pebbles". The verrucous lesions in the angles of the mouth and oral mucous may mimic perleche hypertrophy or benign gingival hyperplasia.³ The histological form of oral lesions considerably lacks specificity, representing essentially fibroepithelial hyperplasia.^{2,9} Notwithstanding the predisposition to neoplasia, oral squamous carcinoma is a very rare complication.^{5,13} The oral papillomatous lesions of the case studied were multiple and characteristic of the syndrome.

Acral keratosis is present in more than half of all patients.^{2,4,5} It occurs on the dorsal surface of the hands and feet, resembling spotted keratosis with a central depression. 2 It belongs clinically to verruca vulgaris,^{2,1} yet papilloma-virus has not been detected until now.¹³

In addition to these characteristic mucocutaneous findings, a variety of lesions has been regularly described in CS, including achrocordon, lipoma, angiolioma, heman-gioma, xanthomatosis, vitiligo and café-au-lait spots.¹ In the case report the presence was observed of a solitary lipoma in the frontal region.

The importance of this disease arises from the cutaneous findings and malignant or benign disorders present in other systems and organs,³ in particular the thyroid gland, breast, gastrointestinal tract and nervous system. These extracutaneous findings are present in 90% of patients, and various congenital abnormalities are also involved.⁶

The most frequent extracutaneous manifestation is thyroid disease,^{2,7} which may occur in roughly 65% of patients,^{4,7,14} affecting both sexes equally.¹³ Although the lesions are usually of benign nature, like goiter, adenomas, thyroiditis, hypo - and hyperthyroidism and thyroglossal duct cyst, thyroid cancer occurs in proportions varying from 3 to 10% of all individuals affected.^{15,16,19} The most frequent histological type in this neoplasia is follicular neoplasia, but papillar neoplasia is more rarely encountered. In the thyroidian investigation of the present case, hypoe-coic nodule was made evident in the right lobe of the gland.

Breast affection translates as a fibrocystic disease,^{2,4,5} and has been encountered in all of the female patients.³

ocorrendo em torno de 80% dos casos.^{2,3,4,7,13} O carcinoma da mama é a mais séria consequência na SC,² acometendo proporção que varia de 30 a 50% das mulheres afetadas;^{7,13,15,19} 25% das pacientes têm risco de acometimento bilateral da neoplasia.¹³ A idade média de aparecimento do câncer mamário é 40 anos, o que é mais precoce do que a malignidade não associada à síndrome.^{2,13} A doença fibrocística é sempre precedente nas pacientes que desenvolvem carcinoma da mama. No caso original, descrito por Lloyd e Dennis, a paciente foi submetida a mastectomia bilateral devido a uma doença fibrocística inflamatória ulcerativa. Exames microscópicos do tecido excisado revelaram focos de proliferação indistinguíveis de carcinoma intraductal.³ Papiomatose florida intraductal e hiperplasia ductal atípica, marcadores de alto risco para câncer da mama, freqüentemente são reportados nos substratos histopatológicos mamários em mulheres com SC. Pacientes com a síndrome devem ser acompanhadas por mastologista e, freqüentemente, submetidas a autoexames e exames especializados, incluindo mamografia. Alguns autores indicam a mastectomia bilateral profilática.^{2,4,13} Nos pacientes do sexo masculino pode ser encontrada ginecomastia,² porém nenhum caso de câncer da mama em homens foi descrito associado à SC.^{2,13}

As anormalidades no TGI compreendem lesões polípodas que podem desenvolver-se em qualquer parte de seu segmento, como cólon, retossigmóide, estômago, duodeno, intestino delgado e esôfago, em ordem decrescente de acometimento;¹⁴ o ânus também pode ser afetado.^{2,13} Tais pólipos são tipicamente pequenos, múltiplos e sésseis. O quadro histológico das lesões gastrointestinais pode ser hamartomatoso, lipomatoso, linfomatoso, inflamatório, hiperplásico e, ocasionalmente, adenomatoso.⁷ O potencial degenerativo desses pólipos é pequeno.^{2,8} Poucos casos de carcinoma colônico têm sido reportados, e ainda não foi estabelecido um status pré-maligno nessa síndrome, com relação ao TGI.¹⁴ A esofagogastroduodenoscopia e a colonoscopia realizadas na avaliação do caso relatado demonstraram polipose esofágica, gástrica, duodenal, colônica, cecal e retal.

O diagnóstico diferencial da polipose na SC inclui polipose familiar, síndrome de Gardner, síndrome de Peutz Jeghers, síndrome de Turcot, síndrome de Cronkit Canada e múltiplos pólipos adenomatosos. Outros achados incluem divertículos colônicos, hamartomas e cistos hepáticos.^{3,13}

O sistema nervoso pode ser acometido de diversas maneiras:^{3,4} ganglioneuromas e neurofibromas sintomáticos ou assintomáticos, que podem ser encontrados incidentalmente ou em associações com lesões cutâneas.³ Recentemente a doença de Lhermitte-Duclos (DLD) foi considerada manifestação neurológica da SC.^{7,12,13,15,19} Caracteriza-se pela proliferação peculiar de células ganglionares no cerebelo, levando à substituição de células granulares e células de Purkinje, o que representa um hamartoma do tecido neural.² Os pacientes costumam apresentar sinais de hipertensão intracraniana, hidrocefalia, disfunção cerebelar e de nervos cranianos.^{12,13} Koch *et al.*¹² recomendam o exame de

Fibroadenomas are also very common, occurring in roughly 80% of cases.^{2,3,4,7,13} Breast cancer is the most serious consequence in CS.^{7,13,15,19} It involves a proportion ranging from 30 to 50% of women affected. 25% of patients are at risk of contracting bilateral affliction of the neoplasia.¹³ The average age at which breast cancer appears is 40 years, which is earlier than for the malignancy not associated with the syndrome.^{2,13} Fibrocystic disease is always a precedent in patients who go on to develop breast cancer. In the original case, described by Lloyd and Dennis, the patient was submitted to a bilateral mastectomy due to an inflammatory ulcerated fibrocystic disease. Microscopic tests of the excised tissue revealed focuses of proliferation indistinguishable from intraductal carcinoma.³ Intraductal florida papilloma and atypical ductal hyperplasia, high risk markers for breast cancer, are often reported in the histopathological mammary substrate in women with CS. Patients with the syndrome have to be followed up by a mastologist, and often submitted to self-examinations and specialized examinations, including mammography. Some authors indicate bilateral prophylactic mastectomy.^{2,4,13} In male patients ginecomastia may be found,² however no case of breast cancer in men has been described in association with CS.^{2,13}

The abnormalities in TGI include polypoid lesions that may develop at some point in its course, like rectosigmoid colon, duodenum, Delgado intestine and esophagus,¹⁴ in decreasing order of affliction; the anus may be affected as well.^{2,13} Such polyposes are typically small, multiple and sessile. The histological form of the gastrointestinal lesions may be hamartomous, lipomatous, lymphomatous, inflammatory, hyperplastic and occasionally adenomatous.⁷ The degenerative potential of these polyps is low.^{2,8} Few cases of colon carcinoma have been reported, and a premalignant status of this syndrome has still not been established in relation with TGI.¹⁴ The esophagogastroduodenoscopy and colonoscopy performed in the case report demonstrate esophageal, gastric, duodenal, colonic, cecal and rectal polyposes.

The differential diagnosis of polyposis in CS includes familiar polyposis, Gardner's syndrome, Peutz Jeghers's syndrome, Turcot's syndrome, Cronkhite-Canada syndrome and multiple adenomatous polyposis. Other findings included colonic cysts, hamartomas and hepatic cysts.^{3,13}

*The nervous system may be affected in diverse ways;^{3,4} ganglioneuroma and symptomatic or asymptomatic neurofibroma, which may be found incidentally or in association with cutaneous lesions.³ Recently Lhermitte-Duclos disease (DLD) was considered a neurological manifestation of CS.^{7,12,13,15,19} It is characterized by the peculiar proliferation of ganglionar cells in the brain, leading to the substitution of granular cells and Purkinje cells, which represent a hamartoma of the neural tissue.² Patients customarily show signs of intracranial hypertension, hydrocephalus, cerebral and cranial nerve dysfunction.^{12,13} Koch *et al.*¹² recommend a magnetic resonance exam of the skull in all patients,*

ressonância magnética do crânio em todos os pacientes, principalmente os que apresentam megalencefalia.¹² Outros achados neurológicos incluem pseudotumor cerebral, hemorragia subaracnoídea, malformação arteriovenosa, meningioma e alterações eletroencefalográficas. As seqüelas neurológicas compreendem baixa inteligência, distúrbio de coordenação e convulsão.¹²

Em crianças podem ser encontrados apenas macrocefalia e retardo mental. Na ressonância magnética realizada encontrou-se imagem sugestiva de angioma cavernoso na região frontal esquerda, porém sem repercussões clínicas.

As anormalidades no trato genitourinário feminino abrangem, comumente, irregularidades menstruais,^{2,3} cistos ovarianos e leiomiomas.² Outros tumores menos freqüentes são teratomas, fibromas uterinos, adenocarcinomas, carcinomas de uretra e cérvix, cistos vaginais, adenocarcinomas de rim e pólipos benignos da uretra.^{2,13} No trato genitourinário masculino podem ser encontrados ainda hidrocele, varicocele e testículos hipoplásicos.¹³

Um terço dos pacientes com SC tem defeitos esqueléticos, entre eles, aumento da circunferência do crânio,^{2,4} que caracteriza um dos achados extracutâneos mais comuns. Outras alterações esqueléticas encontradas são fácies adenóide,^{5,7} cifose, cifoescoliose, *pectus excavatum*, mãos e pés grandes e sindactilia.^{2,13} Anormalidades estruturais da cavidade oral incluem hipoplasia mandibular e maxilar, palato de arco alto,⁷ microstomia, hipoplasia do palato mole e úvula, língua escrotal, periodonite e cáries dentárias extensas.^{9,13}

Como alterações oculares podem ocorrer opacidade lenticular, hipertelorismo, anormalidade vascular congênita do fundo de olho, glaucoma, estrias angioides, pseudotumor cerebral, glioma de retina⁵ e miopia.² Yang *et al.*⁵ relatam um caso de SC associado a nistagmo congênito.

Em relação ao sistema cardiovascular,^{2,7} verificam-se hipertensão, defeitos no septo atrial, prolapso de válvula mitral e insuficiência aórtica e mitral.⁷ Entretanto, é difícil saber se esses achados são parte da síndrome ou apenas coincidentes.²

Anormalidades do trato respiratório associadas com a SC são raramente descritas. Os achados consistem em hamartomas, pólipos de laringe, cistos pulmonares e malformações arteriovenosas.⁶ Solli *et al.*⁶ descreveram um caso de lipomatose pulmonar múltipla bilateral. A tomografia axial computadorizada torácica realizada não demonstrou alterações significativas.

Associações com a SC menos freqüentemente descritas incluem carcinoma de células de Merckel, carcinomas de células renais, carcinomas cutâneos de células escamosas, carcinomas de células de transição da bexiga, adenocarcinoma do endométrio, linfomas,^{4,5} leucemias⁵ e melanoma maligno.^{13,17}

Apesar da riqueza de manifestações clínicas, o que mais caracteriza a SC são as lesões mucocutâneas, traduzidas pela combinação de hamartomas orofaciais e queratose acral.^{4,5,6} Muitos pacientes, porém, não apresentam o quadro completo, devido à penetrância variável nessa síndrome.

mainly those who show megalencephaly.¹² Other neurological findings include pseudotumor cerebri, subarachnoid hemorrhage, arterio-venous malformation, meningioma, and electroencephalographic alterations. The neurological sequelae include low intelligence, motor disturbance and convulsions.¹²

In children, only macrocephalus and mental retardation can be found. In the magnetic resonance performed, an image was found to be suggestive of cavernous hemangioma in the left frontal region, though without clinical repercussions.

The abnormalities in the female genitourinary tract commonly comprise menstrual irregularities,^{2,3} ovarian cysts and leiomyomas.² Other less frequent tumors are teratoma, uterine fibromas, adenocarcinomas, urethral and cervical carcinomas, vaginal cysts, adenocarcinomas of the kidney and benign polyposes of the urethra.^{2,13} In the male genitourinary tract hydrocele, varicocele and hypoplastic testicles may be found.¹³

A third of SC patients have skeletal defects among which one finds increased skull circumference,^{2,4} characterizing one of the most common extracutaneous findings. Other skeletal alterations found are adenoid facies,^{5,7} cyphosis, cyphoscoliosis, pectus excavatum, big hands and feet and syndactyly.^{2,13} Structural abnormalities of the oral cavity include mandibular and maxilar hypoplasia, high arch of the hard palate,⁷ microstomia, hyperplasia of the soft palate and uvula, scrotal tongue, periodontitis and extensive dental cavities.^{9,13}

Regarding eye alterations, lenticular opacity, hypertelorism, congenital vascular abnormality of the bottom of the eye, glaucoma, angioid streaks, cerebral pseudotumor, retinal glioma, and myopy. Yang et al.⁵ report a case of CS associated with congenital nystagmus.

In relation to the cardiovascular system, hypertension was observed, as were defects in the atrial septum, mitral valve prolapse and aortic and mitral insufficiency.⁷ Nevertheless, it is difficult to know whether these findings are part of the syndrome or only coincidences.²

Respiratory tract abnormalities associated with CS are rarely described. Findings consist of hamartomas, larynx polyps, pulmonary cysts, and arterio-venous malformations.⁶ Solli et al.⁶ described a case of multiple bilateral pulmonary lipomatosa. Performing computerized thoracic axial tomography did not demonstrate any significant alterations.

Seldom described associations with CS include merckel cell carcinoma, renal cell carcinoma, cutaneous squamous cell carcinoma, transitional cell bladder carcinomas, endometrial adenocarcinoma, lymphomas,^{4,5} leukemias⁵ and malignant melanoma.^{13,17}

In spite of the wealth of clinical manifestations, most characteristic with CS are mucocutaneous lesions that translate into a combination of orofacial hamartomas and acral keratosis.^{4,5,6} Yet many patients do not show the com-

Com base nesses aspectos, Salem e Steck,^{2,5,18} em 1983, propuseram os critérios diagnósticos, dividindo-os em critérios maiores, menores e história familiar (Tabela 1).

O diagnóstico foi considerado definitivo na presença de dois critérios maiores; um critério maior e um menor; um critério maior e história familiar positiva ou dois critérios menores e história familiar positiva.

Os aspectos genéticos e moleculares têm sido investigados em profundidade na SC.^{6,7} Recentemente o gene PTEN/MMAC1, um gene supressor tumoral, foi localizado no cromossomo 10q 22-23^{12,13,16,19} e responsabilizado pelas malignidades da mama e da tireóide encontradas na SC. As mutações no gene PTEN identificadas em familiares e pacientes com SC podem ser a causa da tendência à proliferação desordenada dos tecidos, levando à formação de hamartomas.^{12,15,19}

A síndrome é herdada com traço autossômico dominante, mostrando alto grau de penetrância e grande variação de expressividade,¹ o que permite encontrar manifestações discretas nos familiares desses pacientes ou mesmo casos de história familiar negativa. A identificação do gene envolvido na SC possibilita o diagnóstico pré-sintomático da doença.¹⁵

O tratamento da SC é controverso e visa principalmente à melhora do aspecto estético das lesões e à busca ativa de neoplasias associadas.

Os triquilemomas faciais e papilomas orais podem ser excisados com bisturi,^{2,21} eletrocirurgia, dermoablação ou nitrogênio líquido,²¹ que traz mais benefícios ao paciente, porém todas as lesões removidas recorrem rapidamente. Aplicações tópicas de tretinoína têm pouco sucesso terapêutico.²¹

Da mesma forma que na pele, a experiência de

plete form, due to variable degrees of penetration in the syndrome.

Based on these aspects, Salem and Steck,^{2,5,18} in 1983, proposed the following diagnostic criteria, divided into major and minor criteria, and family history. (Table 1).

The diagnosis was considered definitive in the presence of two larger criteria; a major criterion and minor one; a major criterion and positive family history, or two minor criteria and positive family history.

The genetic and molecular aspects in CS have been investigated in depth.^{6,7} The PTEN/MMAC1 gene, a tumor suppressor gene, was recently localized in chromosome 10q 22-23^{12,13,16,19} and made responsible by the breast and thyroid malignancies found in CS. Mutations in the PTEN gene identified in acquaintances and patients with CS may be the cause behind the tendency for disordered tissue proliferation, leading to the formation of hamartomas.^{12,15,19}

The syndrome is inherited with an autosomal-dominant trace, exhibiting a high degree of penetration and large variation of expressivity,¹ which enables the identification of discreet manifestations among the patient's relatives or even cases of negative family history. Identification of the gene involved in CS enables the pre-symptomatic diagnosis of the disorder.¹⁵

CS treatment is controversial and aims principally toward improving the aesthetic aspect of the lesion and to the active search for associated neoplasias.

Facial trichilemmomas and oral papillomas may be excised by means of laser,^{2,21} electro-surgery, dermoabrasion or liquid nitrogen,²¹ which is more beneficial for the patient. However all removed lesions recur quickly. Topical applications of tretinoin have little therapeutic success.²¹

Tabela 1: Critérios diagnósticos para a doença de Cowden*

Table 1: Diagnostic criteria for Cowden's disease*

| Critério clínico maior <i>Major clinical criteria</i> | Critério clínico menor <i>Minor clinical criteria</i> | História familiar de doença de Cowden <i>Family history of Cowden's disease</i> |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| a) pápulas cutâneas faciais <i>a) cutaneous facial papules</i> | a) ceratose acral <i>a) acral keratosis</i> | Diagnóstico definitivo: <i>Definitive diagnosis:</i> 1 a + 1 b (1 a ou / or 1 b) + (2 a ou / or 2 b) (1 a ou / or 1 b) + 3 2 a + 2 b + 3 |
| b) papilomatose da mucosa oral <i>b) papillomatosis of oral mucous</i> | b) ceratose palmoplantar <i>b) palmoplantar keratosis</i> | Diagnóstico provável: <i>Probable diagnosis:</i> 1 a ou / or 1 b (2 a ou / or 2b) + 3 |
| | | Diagnóstico possível: <i>Possible diagnosis:</i> 2 a e/ou / and /or 2 b |

*Proposto por Salem e Steck / *Proposed by Salem and Steck*

Gentry *et al.*³ demonstrou que a excisão de pólipos, com fulguração da base, não erradica essas lesões. O segmento com exame sigmoidoscópico em dois casos evidenciou a recorrência de lesões benignas nos mesmos sítios dos neoplasmas anteriores.³

Cnudde *et al.*¹⁰ relataram um caso de SC associado a psoríase, no qual foi introduzida acitretina na dose de 0,75mg/kg/dia para tratamento desta última. Detectou-se regressão das lesões cutâneas, tanto psoriáticas como as relacionadas à SC, num período de três meses. Não foi realizado, entretanto, o acompanhamento das lesões digestivas. As manifestações mucocutâneas mostraram sensibilidade particular aos retinóides orais,¹⁰ porém a regressão das lesões foi transitória, com o reaparecimento do aspecto inicial quando se diminuiu a dose dos retinóides ou o tratamento foi interrompido.

Thivolet *et al.*,¹¹ por sua vez, relataram um caso de paciente com SC tratado com 30mg/dia de etretinato durante nove meses, comprovando o desaparecimento espetacular das manifestações cutâneas e a diminuição marcante das poliposes retais.

Certamente, os médicos e odontólogos devem estar aptos a reconhecer a presença dos sinais e sintomas da SC como marcadores clínicos para a identificação de pacientes com alto risco de desenvolver neoplasias internas. A possibilidade de carcinoma da mama e tireóide deve estar sempre em mente. Sendo assim, todos os pacientes devem ser rigorosamente submetidos à busca de malignidades ocultas, com ênfase para mama, glândula tireóide, trato gastrointestinal e sistema nervoso. O reconhecimento precoce e o manuseio dessas associações podem reduzir a morbidade e mortalidade presentes na síndrome de Cowden.⁵ □

As with the skin, the experiment conducted by Gentry et al.³ demonstrated that excision of polyps, with fulguration of the base, does not eradicate the lesions. The sigmoidoscopic exam segment showed evidence in two cases of the recurrence of benign lesions at the same site as previous neoplasms. Cnudde et al.¹⁰ report a case of CS associated with psoriasis, in which acitretine was introduced in a 0.75 mg per kg daily dose for treatment of the latter. Regression of the psoriatic and SC-related cutaneous lesions was detected over a three-month period, though follow-up to the digestive lesion was not performed. The mucocutaneous manifestations show particular sensitivity to oral retinoids,¹⁰ but the regression of lesions was transitory, with the initial aspect reappearing when the retinoid dose was tapered or the treatment interrupted.

Thivolet et al.¹¹ in turn report a case of a CS patient treated with 30 mg daily of etretinate for nine months, which confirmed the spectacular disappearance of cutaneous manifestations and the marked reduction of rectal polyposis.

To be sure, medical doctors and odontologists must be able to recognize the presence of CS signs and symptoms as clinical markers for the identification of patients at high risk of developing internal neoplasias. The possibility of breast and thyroid carcinoma must always be borne in mind. As such, all of the patients have to be rigorously submitted to a search for hidden malignancies, with an emphasis on the breasts, thyroid gland, gastrointestinal tract and nervous system. Early recognition and management of these associations may reduce the morbidity and mortality present in Cowden's syndrome.⁵ □

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. Textbook of Dermatology. 6th ed. Oxford: Blackwell, 1998;390-91.
2. Mallory SB. Cowden Syndrome(Multiple Hamartoma Syndrome). Genodermatoses with malignant potential. In: Maddin S, McLean D, eds. Dermatologic Clinics. Philadelphia WB Saunders, 1995;13(1):27-31.
3. Gentry C W, Jr, R Nyles ,et al. Multiple Hamartoma Syndrome(Cowden Disease). Arch Dermatol 1974;109:521-525.
4. Porter S, Cawson R, et al. Multiple hamartoma syndrome presenting with oral lesions. Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod. 1996;82(3):295-301.
5. Yang J-H, Cheng H-M, et al. Cowden's Disease: Report of the First Case in a Chinese. The Journal of Dermatology 1994;21:415-420.
6. Solli P, Rossi G, et al. Pulmonary abnormalities in Cowden's disease. J Cardiovasc Surg 1999;40:753-755.
7. Lee H-R, Moon Y-S, et al. Cowden's Disease. A Report on the First Case in Korea and Literature Review. J Korean Med Sci. 1997;12(6):570-575.
8. Nudenberg B, Pöex A, Escovich L, G Reeves, Alonso H, Sarano H. Enfermedad de Cowden. Med Cut I. L.A. 1977; 1: 47-52.
9. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Patologia Oral e Maxilofacial.1a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998:541-43.
10. Cnudde FR, Boulard F, et al. Maladie de Cowden: Traitement par acitrétine. Cas clinique. Ann Dermatol. Venereol. 1996;123: 739-741.
11. Thivolet J, Mauduit G, et al. Maladie de Cowden: Efficacité de L'Étrétinate sur les manifestations cutanées et digestives. Ann Dermatol. Venereol. 1984;111:1017-1018. 12. Koch R, Scholz M, et al. Lhermitte-Duclos disease as a component of Cowden's syndrome. Case report and review of the literature. J Neurosurg 1999;90:776-779.
13. Schweitzer S, Hogge P J, Grimes M, Bear H D, de Paredes E S. Cowden Disease: A Cutaneous Marker of Increase Risk of Breast Cancer. Case Report. AJR 1999;172:349-351.
14. Cho C K, Sundaram K, Sebastiano S L. Filiform Polyposis of the Small Bowel in a Patient with Multiple Hamartoma Syndrome(Cowden Disease). AJR1999; 173:501-502.
15. Sanson M, Zhou X-P, Brault J-L, et al. A Novel Germiline Mutation of the PTEN/MMAC1 Gene in a Patient with Cowden Disease. Acta Oncologica. 1999;38(7):973-975.

16. De Vivo I, Gertig D M, Nagase S, et al. Novel germline mutations in the PTEN tumour suppressor gene found in woman with multiple cancers. *J Med Genet* 2000;37:336-341.
17. Siegel JM. Cowden's disease: report of a case with malignant melanoma. *Cutis* 1975;16:255-8.
18. Salem OS, Steck WD. Cowden's disease (multiple hamartoma syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1983;8:686-96.
19. Çelebi JT, Tsou HC, Chen FF, et al. Phenotypic findings of Cowden syndrome and Bannayan-Zonana syndrome in a family associated with a single germline mutation in PTEN. *J Med Genet* 1999;36:360-364.
20. Gimm O, Perren A, Weng L-P, et al. Differential Nuclear and Cytoplasmic Expression of PTEN in Normal Thyroid Tissue, and Benign and Malignant Epithelial Thyroid Tumors. *American Journal of Pathology*. 2000;156(5):1693-1700.
21. Siegel J M. Tuberous Sclerosis (Forme Fruste) vs Cowden Syndrome. *Arch Dermatol* 1974;110:476-77.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

Patricia de Barros Guimarães

Rua da Harmonia 430/804

Casa Amarela Recife PE 52051-390

Tel/Fax: (81) 34415792 / 99679197

E-mail: patriciagui@ig.com.br