

**U. PORTO**

 INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO



Artigo tipo “*Case Report*”  
Mestrado Integrado em Medicina

## **SÍNDROME DE COWDEN – CASO CLÍNICO**

Mariana Jorge Rodrigues

**Orientador**  
**Dra. Estrela Rocha**

Porto 2011

Artigo tipo “*Case Report*”  
Mestrado Integrado em Medicina

## **SÍNDROME DE COWDEN – CASO CLÍNICO**

Mariana Jorge Rodrigues

Instituto Ciências Biomédicas de Abel Salazar

Largo Professor Abel Salazar no. 2, 4099 – 003 Porto

marianajorgerodrigues@gmail.com

**Orientador**

**Dra. Estrela Rocha – Especialista em Oncologia Médica no Centro Hospitalar do Porto**

Porto 2011

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| RESUMO .....   | 1  |
| ABSTRACT .....   | 1  |
| INTRODUÇÃO.....  | 2  |
| PTEN .....   | 3  |
| FIGURA 1 - REPRESENTAÇÃO DA VIA PI3K/AKT/MTOR .....          | 4  |
| TABELA 1 - SÍNDROMES PTHS <sup>[7]</sup> .....               | 5  |
| SÍNDROME DE COWDEN.....                                      | 5  |
| <i>Apresentação Clínica</i> .....                            | 6  |
| TABELA 2 - PRINCIPAIS ALTERAÇÕES CLÍNICAS .....              | 7  |
| APRESENTAÇÃO DO CASO .....                                   | 10 |
| TABELA 3 - RESUMO PATOLÓGICO .....                           | 11 |
| DISCUSSÃO .....  | 11 |
| FIGURA 2 - ALGORITMO DIAGNÓSTICO NO SC <sup>[11]</sup> ..... | 13 |
| TABELA 4 - CRITÉRIOS CLÍNICOS DA DOENTE .....                | 14 |
| TABELA 5 - ACOMPANHAMENTO DE DOENTES COM SC .....            | 15 |
| AGRADECIMENTOS .....   | 16 |
| BIBLIOGRAFIA .....   | 16 |
| ANEXOS .....   | 18 |

### RESUMO

O Síndrome de Cowden, inicialmente descrito em 1940 por Costello e reconhecido como síndrome em 1963 por Lloyd e Dennis, é uma doença rara com uma incidência estimada de 1 para 200000 na população geral. Trata-se de uma doença autossómica dominante de expressividade fenotípica variável e penetrância incompleta, cuja idade média de diagnóstico é aos 22 anos. Mais de 80% dos casos são devidos a uma mutação no gene PTEN com localização no cromossoma 10q22-23. Os doentes com Síndrome de Cowden apresentam uma predisposição para desenvolver uma grande variedade de lesões benignas e/ou malignas. A característica principal deste síndrome são os múltiplos hamartomas, possíveis de serem encontrados em qualquer órgão, porém são mais frequentemente encontrados na pele ou tracto gastrointestinal. Em relação às lesões malignas, o Síndrome de Cowden predispõe para os Carcinomas da Mama, Tiróide e Endométrio. A avaliação diagnóstica do Síndrome de Cowden actualmente obedece a critérios específicos. Desde o ano 2000 que os membros do Consórcio Internacional de Critérios de Diagnóstico para o Síndrome de Cowden organizaram as principais características em 3 categorias: critérios

patognomónicos (lesões mucocutâneas específicas, doença Lhermitte Duclos no adulto), critérios major (Cancro da Mama, Cancro da Tiróide, Cancro do Endométrio e macrocefalia) e critérios minor (oligofrenia, pólipos intestinais hamartomatosos, lipomas, fibromas, doença fibroquística da mama, doença tiróideia, tumores ou malformações genitourinários e fibroma uterino).

Neste estudo, relata-se um caso de uma doente do sexo feminino, que inicialmente apresenta-se aos 20 anos com um diagnóstico de Carcinoma Folicular da Tiróide, macrocefalia e a presença de múltiplos nódulos subcutâneos dispersos nos membros superiores e inferiores. Com o decorrer do tempo, surgem outras lesões benignas, como hamartomas do tracto gastrointestinal, e neoplasias, nomeadamente Carcinoma Ductal Invasor de ambas as mamas, Adenossarcoma uterino, Dermatofibrossarcoma Protuberans e Carcinoma Basocelular. Em 14 de Março de 1999, a doente veio a falecer por neoplasia da mama extensamente metastizada.

### ABSTRACT

The Cowden Syndrome first described by Costello in 1940 and recognized as a syndrome in 1963 by Lloyd

and Dennis, is a rare disease with an estimated incidence of 1 per 200000 in general population. It is an autosomal dominant disease with variable phenotypic expressivity and incomplete penetrance, whose average age at diagnosis is 22 years. Over 80% of cases are due to a mutation in the PTEN gene located on chromosome 10q22-23. Patients with Cowden syndrome are predisposed to develop a variety of benign and / or malignant lesions. The main feature of this syndrome are multiple hamartomas possible to be found in any organ but are most often found in the skin or gastrointestinal tract. Regarding the malignant lesions, Cowden syndrome predisposes to breast, thyroid and endometrium carcinomas. The diagnostic evaluation of Cowden syndrome currently meets specific criteria. Since 2000 the members of the Consensus Diagnostic Criteria for Cowden Syndrome have organized the main manifestations in three categories: pathognomonic criteria (specific mucocutaneous lesions, Lhermitte Duclos disease in adults), major criteria (breast cancer, thyroid and endometrial and macrocephaly) and minor criteria (mental retardation, hamartomatous intestinal polyps, lipomas, fibromas, fibrocystic breast disease, thyroid disease, tumors or

genitourinary malformations and uterine fibroids).

In this study, we report a case of a female patient who initially presents itself at the age of 20 years with a diagnosis of follicular carcinoma, macrocephaly and the presence of multiple subcutaneous nodules scattered throughout the upper and lower limbs. Over the course of time, other benign lesions appear, such as hamartomas of the gastrointestinal tract, as well as neoplasms, including invasive ductal carcinoma of both breasts, Uterus Adenosarcoma, Dermatofibrosarcoma protuberans and basal cell carcinoma. On March 14, 1999, the patient died of widely metastatic breast cancer.

## INTRODUÇÃO

O Síndrome de Cowden (SC) também conhecido por Doença de Cowden e Síndrome de Múltiplos Hamartomas, é uma condição genética que predispõe o indivíduo para um risco acrescido de desenvolver uma variedade de lesões benignas e/ou malignas. Esta doença foi inicialmente descrita em 1940 por Costello, mas foi só em 1963 que Lloyd e Dennis o reconheceram como um síndrome, após o estudo numa família com o mesmo nome <sup>[1,2]</sup>. Trata-se de uma doença extremamente rara, cuja incidência antes da identificação genética responsável pelo

Síndrome estava estimada em 1 para 1000000. Contudo, com a identificação do gene, existe uma incidência actual calculada de 1 para 200 000 na população geral. Presume-se que a incidência esteja subestimada, isto porque o SC apresenta uma grande variabilidade fenotípica que pode ser subvalorizada pela comunidade médica. Existe uma preponderância em caucasianos e em especial no sexo feminino. O diagnóstico é feito entre os 13 e os 65 anos (sendo a idade média de diagnóstico aos 22 anos) <sup>[1,3]</sup>.

Neste trabalho, vou rever o Síndrome de Cowden. Sabendo que se trata de um síndrome bastante raro e com manifestações clínicas de carácter heterogéneo, surgiu a necessidade de conhece-lo melhor, não só para que se faça uma correcta abordagem ao doente e diagnóstico, mas também uma vez deparados com a clínica suspeita do síndrome, se possa extrapolar para um universo paralelo de rastreio. Deste modo, para melhor consegui-lo, pretendo fazer a apresentação de um caso clínico que ocorreu no Centro Hospitalar do Porto (cuja recolha de dados foi aprovada pela comissão de ética do Centro Hospitalar do Porto ao abrigo do disposto no Decreto-lei n.º 97/95 – Anexo 1).

Antes de passar para a descrição do SC em si, gostaria primeiro de explicar os mecanismos que lhe deram origem.

## PTEN

Sabemos que o cancro é uma doença causada pela acumulação de erros genéticos que por sua vez interferem com a regulação do crescimento, diferenciação e morte celular. Contudo a maioria dos erros genéticos causadores de cancro são adquiridos devido a exposições ambientais, carcinogénios ou simplesmente pelo acaso (espontaneamente). Este tipo de dano genético é somático, não afecta a linha germinativa e logo não constitui um risco para os descendentes. Assim, a maioria das neoplasias ocorre de forma esporádica. Porém, alguns cancros são hereditários, ocorrendo dentro da mesma família com uma frequência maior que a esperada (caso fosse ao acaso/esporadicamente). Estima-se que 5-10% das neoplasias são hereditárias, e ocorrem porque existe uma mutação genética na linha germinativa que pode potencialmente afectar qualquer célula, podendo ser transmitida aos descendentes <sup>[4]</sup>.

O SC é uma doença autossómica dominante de expressividade variável e penetrância incompleta. Querendo isto dizer que o SC é uma doença em que basta apenas

um progenitor (com a doença) ter um gene mutado e passá-lo à descendência para que o indivíduo tenha a doença. No entanto, a doença pode manifestar-se de forma diferente em diversos indivíduos (não se expressa sempre do mesmo modo) e ao ter penetrância incompleta implica que nem todos os doentes com SC têm que ter obrigatoriamente a mutação. Mais de 80% dos casos são devidos a uma mutação no gene PTEN (*protein tyrosine phosphatase with homology to tensin*) com localização no cromossoma 10q22-23 [1]. Este gene possui a função de regular a via PI3K/Akt/mTOR, sendo portanto um gene de supressão tumoral que induz o seu efeito no crescimento e proliferação celular, migração, angiogénese e apoptose [5].

PTEN é um gene/proteína que consegue deslocar-se livremente entre o citoplasma e o núcleo, onde exerce os seus efeitos. Pertence a uma subclasse de fosfatases denominadas “*dual specificity phosphatases*”, ou seja, o gene PTEN quando codificado resulta numa proteína de 403 aminoácidos que por sua vez actua como uma fosfatase com especificidade dupla, sendo capaz de desfosforilar proteínas e lípidos. No citoplasma, quando esta proteína exerce a sua actividade desfosforilante em lípidos, nomeadamente sobre o produto de conversão de PI3K

(impedindo a conversão de 3’fosfainositideo em bifosfato- e monofosfato – fosfatidilinositol) vai também diminuir a actividade das outras cinases, nomeadamente Akt e mTOR [6]. Ao inibir, de forma indirecta, a via Akt, PTEN diminui a fosforilação de outras vias iniciadoras de tumores dependentes da via Akt, como a p27, p21, GSK-3, Bad e ASK-1. Quando exerce a sua actividade em proteínas do citoplasma, PTEN desfosforila cinases de adesão e cinases com actividade mitogénica. No núcleo, PTEN consegue desactivar a via MAPK, induzindo a célula a entrar em G1 e impedindo assim a progressão para proliferação celular desregulada [4,7]. Ou seja, a perda de função de PTEN ou a diminuição da sua actividade resulta em diminuição da apoptose, crescimento e proliferação celular, migração e angiogénese desregulados, sendo estes os principais factores iniciadores de tumor (Figura1) [3,5,7].

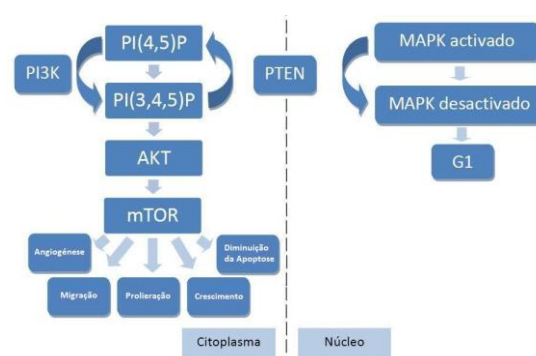


Figura 1- Representação da via PI3K/Akt/mTOR

A mutação PTEN pode estar associada a um conjunto de síndromes colectivamente denominadas por PTEN *hamartoma tumor syndrome* (PHTS), e inclui: SC (em mais de 80% dos casos), Síndrome Bannayan - Riley - Ruvalcaba (BRRS – em aproximadamente 65% dos casos), Síndrome Proteus (PS – em 20% dos casos) e Síndrome Proteus-Like (PLS – em 50% dos casos) (Tabela 1). Uma maior incidência ocorre nos síndromes de *overlap*, especialmente entre o SC e BRRS, onde a percentagem de mutação de PTEN ultrapassa os 92% [4,7].

provocar o Síndrome [4]. As mutações para o SC ocorrem nos exões 5, 7 e 8 do gene PTEN. As mutações descritas foram mutações pontuais de missense e nonsense, deleções e mutações de splicing. Dos 20% dos doentes que não apresentam mutação no gene PTEN, Zhou *et al* demonstraram que 10% dos casos apresentavam mutações na região promotora do gene PTEN, resultando assim em diminuição dos níveis da proteína PTEN e por consequente aumento da fosforilação da via Akt [4,5,7]. Nos 18% dos restantes casos sem explicação, as investigações apontam para uma inactivação

| Síndrome                                 | Prevalência da mutação do gene PTEN | Principais manifestações clínicas  | Neoplasias associadas                    |
|--|-------------------------------------|--|--|
| <b>Síndrome de Cowden</b>                | 80%                                 | Triquilemomas, pápulas papilomatosas mucocutâneas, macrocefalia                              | Carcinomas da Mama, Tiróide e Endométrio |
| <b>Doença de Lhermitte-Duclos</b>        | 83%                                 | Ataxia, aumento da pressão intracraniana, crises epiléticas                                  | Sem evidência de neoplasias demonstrada  |
| <b>Síndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba</b> | 60%                                 | Macrocefalia, atraso no desenvolvimento, hamartomas intestinais, lipomatose, hemangiomatose. | Sem evidência de neoplasias demonstrada  |
| <b>Síndrome Proteus</b>                  | 20%                                 | Malformações congénitas, nevus epidérmicos, crescimento de tecidos.                          | Sem evidência de neoplasias demonstrada  |

Tabela 1 - Síndromes PTHS [7]

Relativamente ao SC, como já referido, a mutação em PTEN está presente em 80% dos casos, sendo aproximadamente 40 a 60% dos casos de origem familiar. Nellen *et al* descreveram 8 mutações diferentes no gene PTEN capazes de

ou degradação da proteína PTEN [4].

## SÍNDROME DE COWDEN

O SC apresenta uma grande variedade de manifestações clínicas, o que

pode dificultar o exercício de diagnóstico ou gerar confusão com outras síndromes. Conforme descrito anteriormente, o SC na maioria dos casos é uma doença genética que confere aos portadores uma predisposição para desenvolver uma variedade de lesões benignas e/ou malignas características deste Síndrome. Contudo, não nos esqueçamos que o SC apresenta uma penetrância incompleta, ou seja, nos doentes sem a mutação no gene PTEN, a apresentação clínica não difere dos doentes com SC com a mutação em PTEN. Como as três linhas germinativas estão afectadas, qualquer anomalia de origem endodérmica, ectodérmica, e/ou mesodérmica podem estar envolvidas na doença, diversificando enormemente os achados físicos encontrados [3]. A característica principal deste Síndrome são os múltiplos hamartomas possíveis de serem encontrados em qualquer órgão, porém são mais frequentemente encontrados na pele ou tracto gastrointestinal [8]. No entanto, outras manifestações envolvendo qualquer órgão ou sistema podem estar presentes, salientando entre as várias lesões uma predisposição para neoplasias da mama, tiróide e endométrio [9,10].

#### *Apresentação Clínica*

Qualquer órgão ou sistema podem estar potencialmente envolvidos, existindo no entanto lesões mais características do SC.

Os principais órgãos ou sistemas envolvidos são: Pele, Tracto Gastrointestinal, Glândula Mamária, Tiróide, Sistema Ocular, Sistema Pulmonar, Sistema Cardiovascular, Sistema Genito-Urinário, Sistema Nervoso e Sistema Esquelético [3] (Tabela 2).

*Pele:* as lesões mucocutâneas estão presentes em 99-100% dos casos, geralmente surgem na segunda ou terceira décadas de vida, mas podem estar presentes tão cedo como aos 4 anos ou tão tarde como aos 75 anos de idade [3,7]. O envolvimento da mucosa está presente em mais de 80% [3]. Vulgarmente as lesões surgem na mucosa gengival, orofaringe, língua, mucosa nasal e anogenital; estas lesões são benignas e surgem habitualmente após as lesões cutâneas. As pápulas faciais e os triquilemomas (lesões hamartomatosas da camada externa da derme, habitualmente junto a folículos pilosos e apresentam uma cor correspondente á tonalidade da pele do indivíduo atingido) estando presentes em mais de 85% dos casos e adoptam como posição preferencial as regiões periorbital e perinasal [3,8]. A queratose acral está presente em 20-28% dos casos; conforme o nome indica, apresentam como localização preferencial a região extensora das extremidades e/ou região palmoplantar. As pápulas verrugosas, presentes até 80% dos casos podem surgir nos lábios, mucosa oral,

| Orgão / Sistema                | Principais alterações   |
|--------------------------------|---|
| <b>Lesões Cutâneas</b>         | Triquilemomas, Queratose Acral, Lipomas, Pápulas Verrugosas, Xantomas, Vitiligo, Neuromas, Manchas Café com Leite, Lentigo Acral.   |
| <b>Tracto Gastrointestinal</b> | Pólipos, Acantose Glicogénica Esofágica   |
| <b>Glândula Mamária</b>        | Doença Fibroquistica, Papilomatose intraductal, Fibroadenomas, Nódulo Fibrótico Hialino, Adenose, Atrofia Lobular, Carcinoma  |
| <b>Glândula Tiróide</b>        | Bócio Multinodular, Disfunção Tiróideia, Tiroidite de Hashimoto e Carcinoma   |
| <b>Sistema Ocular</b>          | Miopia, Coloboma, <i>Pale Papillae</i> , Estrabismo, Cataratas, Glaucoma, Opacidades Lenticulares, <i>Angioid Streaks</i>   |
| <b>Sistema Pulmonar</b>        | Mesenquimomas Intrapulmonares, Lipomas, Quistos Pulmonares, Malformações Arteriovenosas, Adenocarcinoma Pulmonar de Baixo Grau  |
| <b>Sistema Cardiovascular</b>  | Defeitos do septo auricular, Prolapso da válvula mitral, Insuficiência aórtica  |
| <b>Sistema Genito-Urinário</b> | Irregularidades menstruais, Quisto ovárico, Teratoma, Leiomioma uterino, Adenocarcinoma endometrial, Carcinoma do colo do útero, Pólipos benignos da uretra, Carcinoma das células de transição   |
| <b>Sistema Nervoso</b>         | Oligofrenia, Distúrbios da coordenação, Meningioma, <i>Pseudotumor cerebri</i> , Pressão intracraniana aumentada, Hipertrofia cerebelar, Malformações arteriovenosas, Neuromas subcutâneos, Neuromas orais, Mioblastoma de células granulares, Miastenia Gravis |
| <b>Sistema Esquelético</b>     | Macrocefalia, Fácies adenóide, <i>Pectus excavatum</i> , Sindactilia, Braquidactilia, Aracnodactilia, Hipoplasia da Omoplata  |

Tabela 2 - Principais Alterações Clínicas

palato e amígdalas; estas lesões, histologicamente, apresentam características compatíveis com angiofibromas (fibrose perivascular com capilares dilatados e uma rede de fibras de colagéneo entrelaçado com folículos pilosos) [3]. Outras lesões cutâneas descritas incluem lipomas, hemangiomas, xantomas, neuromas, manchas de café com leite, lentigo acral e acantose nigricans [3,8].

*Tracto Gastrointestinal (GI):* O envolvimento do Sistema GI está estimado em 70-90% [7,8]. Os pacientes são habitualmente assintomáticos. Pode atingir qualquer região do tracto GI, sendo as zonas mais atingidas todo o cólon, sigmóide e recto. As áreas menos frequentemente afectadas são o intestino delgado, estômago e esófago. O envolvimento deste sistema surge sob a forma de pólipos que vão desde 1mm até vários centímetros de diâmetro [3]. Os pólipos podem ser hamartomatosos, lipomatosos, fibromatosos, hiperplásicos, inflamatórios e mais frequentemente adenomatosos. A acantose glicogénica esofágica (caracterizada por placas com elevação aproximada de 1mm, de cor acinzentada devido aos depósitos de glicogénio nas células escamosas, localizados na porção distal do esófago) é também relativamente frequente nos doentes com SC. Para alguns autores, acantose glicogénica esofágica na presença de outros

pólipos no tracto GI deveria ser considerado um critério patognomónico de SC. Devido à elevada predisposição para malignidade, os doentes com SC deverão ser avaliados de 6 em 6 meses [1,3].

*Glândula Mamária:* a doença fibroquística da mama foi descrita em mais de dois terços das doentes de sexo feminino com SC, já a sua ocorrência concomitante com o cancro da mama surge em mais de 50% das pacientes. O Cancro da mama é a neoplasia mais frequente nas doentes com SC, surge até 50% dos casos (comparativamente com o risco de 11% das mulheres da população geral [11]) e em alguns casos podendo mesmo ser bilateral [7]. Tal como nos outros casos de neoplasia da mama hereditária, a idade de aparecimento é também mais precoce que na população geral (surge geralmente entre os 36-46 anos). O tipo histológico de cancro mais frequente é o carcinoma ductal invasor, embora os carcinomas lobular e tubular também já foram observados [7]. Existem casos do sexo masculino com SC, nos quais o cancro da mama também foi descrito [4]. Outros achados podem ser: hiperplasia ductal, papilomatose intraductal, fibroadenomas, atrofia lobular e nódulo fibrótico hialino [3].

*Glândula Tiróide:* a glândula tiróide é atingida em aproximadamente 75% dos doentes com SC [4]. Depois do envolvimento

cutâneo, a tiróide é o segundo órgão mais frequentemente envolvido. As manifestações incluem: bócio multinodular, disfunção tiróideia, tiroidite de Hashimoto e cancro da tiróide (especialmente os carcinomas papilar e folicular) <sup>[3]</sup>. As neoplasias da tiróide são as segundas mais frequentes (com a neoplasia da mama em primeiro lugar). O risco de malignidade nos doentes com SC é de 7-10% (comparativamente com o risco 1% da população geral) <sup>[7]</sup>. Outras anormalidades descritas foram: microadenoma, adenoma folicular multicêntrico e adenolipoma <sup>[3]</sup>.

*Sistema Ocular:* as anormalidades oculares surgem em 13% dos casos <sup>[3]</sup>. As várias anormalidades descritas incluem coloboma, pale papillae, *angioide streaks*, opacidades lenticulares, cataratas, glaucoma, estrabismo e miopia <sup>[3]</sup>.

*Sistema Pulmonar:* as lesões mais frequentemente encontradas neste sistema são: mesenquimomas endobrônquicos e intrapulmonares que geralmente são recorrentes e múltiplos, lipomas, quistos pulmonares, malformações arterio-venosas e adenocarcinoma pulmonar de baixo grau <sup>[3]</sup>.

*Sistema Cardiovascular:* foram descritos vários defeitos nos doentes com SC, nomeadamente defeitos do septo auricular, prolapso ou insuficiência da válvula mitral e insuficiência da válvula aórtica <sup>[3]</sup>.

*Sistema Nervoso:* as anormalidades do sistema nervoso foram descritas em um quinto dos pacientes. As principais são: distúrbios da coordenação, oligofrenia, meningioma, *pseudotumor cerebri*, aumento da pressão intracraniana, hipertrofia cerebelar, malformações arterio-venosas, doença de Lhermitte-Duclos, neuromas subcutâneos, ganglioneuromas, neurofibromas, neuromas orais, mioblastoma de células granulares e miastenia gravis <sup>[8]</sup>.

*Sistema Genito-Urinário:* aproximadamente 55% dos doentes de sexo feminino apresentam alguma anormalidade no sistema reprodutor que surge habitualmente na terceira década de vida <sup>[3]</sup>. As anormalidades vão desde distúrbios funcionais, nomeadamente irregularidades menstruais, teratomas, quistos ováricos, leiomiomas uterinos, adenocarcinomas endometriais e carcinoma do colo uterino <sup>[8]</sup>. É importante salientar que o carcinoma do endométrio é a terceira neoplasia mais frequente no SC, apresenta uma frequência de 5-10% dos casos (comparativamente com o risco de inferior a 2.5 na população geral) <sup>[7]</sup>. No sexo masculino as anormalidades mais frequentemente encontradas foram: hidrocelo e varicocelo. Outras anormalidades descritas são: adenoangiomiolopoma, pólipos benignos da uretra, carcinoma das

células de transição da pelve renal e da bexiga e rim em ferradura <sup>[3]</sup>.

*Sistema esquelético:* em 37% dos casos foi descrita algum tipo de anormalidade no sistema esquelético <sup>[3]</sup>. As mais frequentemente encontradas são: macrocefalia, fácies adenóide, cifose torácica, *pectus excavatum*, sindactilia, braquidactilia, aracnodactilia e hipoplasia da omoplata <sup>[3]</sup>.

Dada a diversificada lista de potenciais manifestações clínicas, nem sempre é fácil estabelecer um diagnóstico de SC. É neste contexto que se insere como objectivo desta dissertação o relato de um caso de uma doente com SC, aproveitando a oportunidade para posteriormente rever os critérios que estabelecem o diagnóstico de SC.

### APRESENTAÇÃO DO CASO

M.A.V.M., sexo feminino, caucasiana, nascida a 24 de Junho de 1946, natural e residente no Porto e empregada doméstica. Apresentava uma história familiar relevante de neoplasias, nomeadamente, a mãe que apresentava história de Adenoma da Tiróide, Carcinoma Ductal Invasor da Mama e Carcinoma Basocelular; um irmão que faleceu aos 33 anos por tumor do testículo e uma irmã com Carcinoma

Folicular da Tiróide e Cancro do Ovário, vindo a falecer deste último.

Sem antecedentes patológicos relevantes até aos seus 20 anos (1966), altura em que foi diagnosticado Carcinoma Folicular da Tiróide, tendo feito Tiroidectomia Total. Teve recidiva cervical sete anos depois (1973), tendo sido feito esvaziamento ganglionar cervical. Pela mesma altura, foi também diagnosticado macrocefalia e nódulos subcutâneos dispersos nos membros superiores e inferiores, mas sem diagnóstico anatomopatológico.

Em 1981, surgiu uma lesão nodular na língua, cuja biopsia revelou benignidade (nódulo fibrótico). Ainda no mesmo ano, surgiu com um nódulo na mama esquerda. Tratava-se de um Carcinoma Ductal Invasor. Foi sujeita a cirurgia, quimio-radioterapia e hormono-terapia.

Em 1987, foi diagnosticado um hemangioma cavernoso no tórax.

Em Novembro de 1990, foi-lhe diagnosticado um Carcinoma Ductal Invasor da mama contralateral metastizado, tendo sido sujeita a tratamento paliativo.

Em Março de 1994, foi diagnosticado Mucinosose Focal em nódulo da coxa esquerda e Verruga Vulgaris na fossa nasal esquerda.

Em Março de 1995, foi sujeita a histerectomia com anexectomia bilateral por Adenossarcoma uterino. No mesmo ano, em estudo endoscópico (alto e baixo) foi diagnosticado Polipose Juvenil.

Em Dezembro de 1995, foram detectados micronódulos pulmonares sem características suspeitas de metastização dado o seu comportamento estável.

Em Abril de 1997, foram diagnosticados Dermatofibrossarcoma Protuberans e Linfangioma.

Em Agosto de 1997, foi excisado um Carcinoma Basocelular da pálpebra direita.

Em Novembro de 1998, foi feita uma RMN Cerebral que revelou

meningiomas de pequeno volume nos lobos temporal direito e frontais.

Veio a falecer em 14 de Março de 1999 por neoplasia da mama extensamente metastizado.

## DISCUSSÃO

Actualmente, a discussão reside na diferenciação dos doentes com SC dos outros que apresentam outras síndromes que privilegiam o surgimento de doenças oncológicas, bem como na abordagem diagnóstica dos doentes que surgem com lesões suspeitas e/ou neoplasias para um correcto diagnóstico de SC.

Apesar da imensa listagem de potenciais manifestações clínicas, o diagnóstico deste

| Ano  | Diagnóstico   |
|------|---|
| 1968 | Carcinoma Folicular da Tiróide  |
| 1981 | Nódulo Fibrótico da língua;<br>Carcinoma Ductal Invasor na mama esquerda  |
| 1987 | Hemangioma Caveroso no tórax  |
| 1990 | Carcinoma Ductal Invasor na mama direita metastizado  |
| 1994 | Mucinose focal na face anterior da coxa esquerda;<br>Verruga Vulgaris na fossa nasal esquerda                   |
| 1995 | Adenossarcoma uterino<br>Hamartomas no tracto digestivo – Polipose Juvenil                                      |
| 1997 | Linfangioma<br>Dermatofibrossarcoma Protuberans da parede torácica<br>Carcinoma Basocelular na pálpebra direita |
| 1998 | Meningiomas nos lobos temporal direito e frontais   |

Tabela 3 - Resumo Patológico

síndrome simplificou-se bastante desde 2000, quando os membros do Consórcio Internacional de Critérios de Diagnóstico para o Síndrome de Cowden (ICC) organizaram as principais características em três categorias: Critérios patognomónicos, major e minor <sup>[7]</sup>.

#### Critérios Patognomónicos:

- Doença Lhermitte-Duclos no adulto;
- Lesões mucocutâneas: triquilemomas faciais, queratose acral e lesões papilomatosas <sup>[4,7,8]</sup>.

#### Critérios Major:

- Cancro da Mama;
- Carcinoma da Tiróide (não-medular e especialmente carcinoma folicular);
- Macrocefalia (circunferência occipito-frontal  $\geq 97$  Percentil);
- Carcinoma do Endométrio <sup>[4,7,8]</sup>.

#### Critérios Minor:

- Outras lesões tiróideias (ex.: adenomas, bócio multinodular etc);
- Oligofrenia (QI < 75);
- Pólipos intestinais hamartomatosos;
- Doença fibroquística da mama;
- Lipomas;
- Fibromas;
- Tumores ou malformações genito-urinários;

- Fibromas uterinos <sup>[4,7,8]</sup>.

O diagnóstico de SC é estabelecido quando um indivíduo apresenta:

- Lesões Mucocutâneas Patognomónicas;
  - $\geq 6$  pápulas faciais ( $\geq 3$  triquilemomas), ou
  - pápulas cutâneas faciais e papilomatose na mucosa oral, ou
  - $\geq 6$  pápulas de queratose acral
- $\geq 2$  critérios major;
- 1 critério major e 3 critérios minor;
- $\geq 4$  critérios minor <sup>[4,7,8]</sup>.

No caso dos indivíduos onde existe um familiar já com o SC diagnosticado (40-60% dos casos estimam-se ser familiares), os critérios de diagnóstico são:

- 1 critério patognomónico;
- 1 critério major com ou sem critérios minor;
- $\geq 2$  critérios minor;
- História de BRRS <sup>[7]</sup>.

Estes critérios foram revistos em 2004 pelo ICC e são validados anualmente pelo *US National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) <sup>[7]</sup>.

Actualmente, defende-se que qualquer indivíduo que se apresente com critérios para o diagnóstico de SC seja referenciado para estudo genético para

pesquisa de eventuais mutações em PTEN<sup>[7]</sup>. Os doentes que apresentam critérios clínicos para o diagnóstico de SC mas não apresentam mutação no gene PTEN, recomenda-se que se faça uma análise da região promotora do gene PTEN, de outros genes que possam regular a expressão do gene PTEN e a avaliação dos níveis da proteína PTEN <sup>[7,12]</sup>. O algoritmo de diagnóstico de SC é representado da figura 2.

Contudo, recentemente foi publicado um artigo baseado num estudo

*cohort* na revista “*The American Journal of Human Genetics*” que refere que os critérios utilizados pelo NCCN apesar de úteis apresentam desvantagens <sup>[12]</sup>. A primeira desvantagem que apresentaram foi uma diminuição bastante significativa na prevalência da mutação em PTEN nos doentes seleccionados a partir do diagnóstico realizado pela avaliação das manifestações clínicas segundo a organização das principais

alterações clínicas em critérios patognómicos, major e minor (ou seja: de 3042

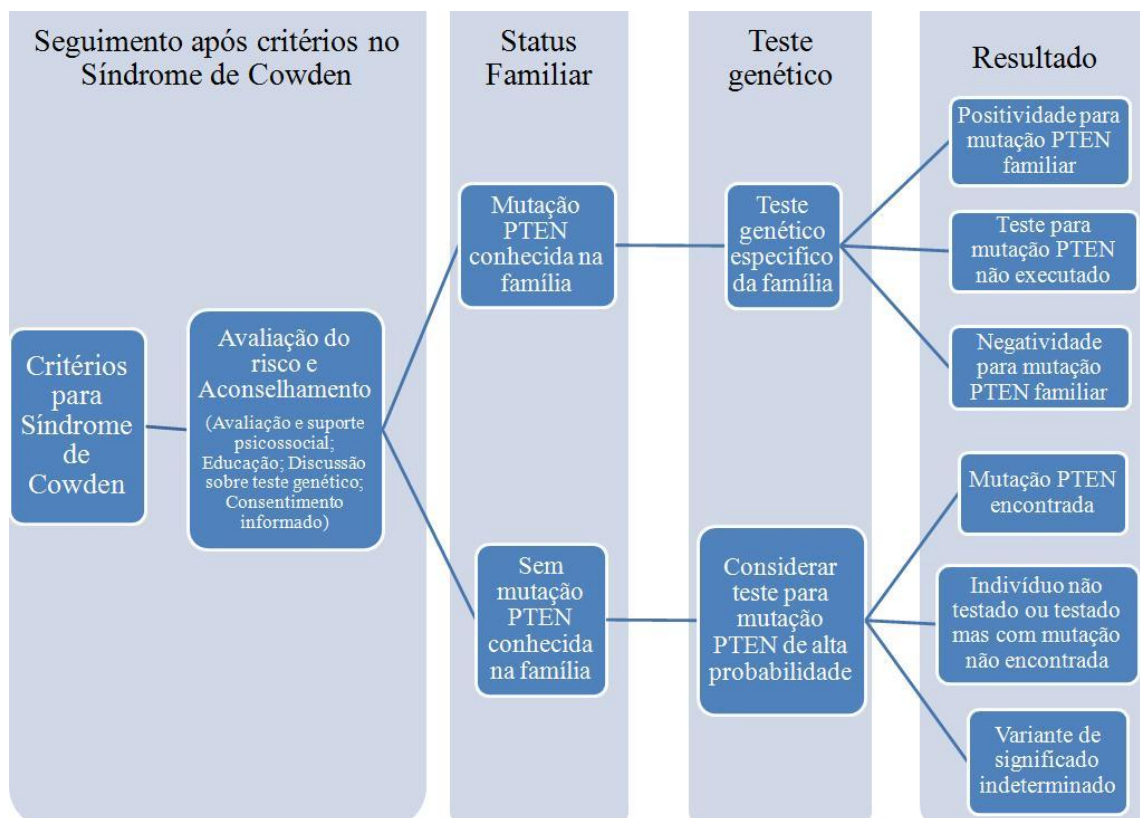


Figura 2 - Algoritmo Diagnóstico no SC <sup>[11]</sup>

indivíduos com o diagnóstico de SC segundo o método em vigor, apenas 9.5% apresentavam mutação em PTEN) [12]. A segunda desvantagem apresentada foi a incapacidade de atribuir um valor correspondente a uma probabilidade pré-teste positiva para mutação PTEN [12]. A terceira e última desvantagem, refere-se ao facto dos critérios actualmente utilizados pelo NCCN não serem específicos para crianças e adultos uma vez que o SC é uma doença que apresenta uma expressividade variável e penetrância incompleta relacionada com a idade [12]. Assim sendo, *Min-Han et al* desenvolveram um modelo optimizado para estimar a probabilidade pré-teste da mutação PTEN a partir dos critérios existentes e ainda em vigor. Neste estudo em vez de organizarem as várias manifestações clínicas em critérios patognomónicos, major e minor, atribuíram um valor numérico individual para cada alteração clínica e organizaram os vários *scores* semiquantitativos em dois grupos: Adultos e Crianças.

Chegaram à conclusão que, em adultos, um  $score \geq 10$  apresenta uma sensibilidade superior a 90% quando realizavam a pesquisa para mutação PTEN [12]. No grupo pediátrico, os critérios que atribuíram aumento da sensibilidade para um valor pré-teste positivo na mutação PTEN eram características fenotípicas diferentes do grupo dos adultos, nomeadamente a presença de macrocefalia como critério necessário para referenciação de estudo genético, uma vez que se apresenta com uma prevalência de 100% nas crianças com SC e com mutação em PTEN (Anexos 2 e 3) [12]. Este estudo reforça ainda a importância da determinação de outros genes reguladores do gene PTEN, ou mutação em outros genes na linha germinativa (nomeadamente mutações nos genes SDHB e SDHD) e dosagem dos níveis da proteína PTEN [12].

Porém, para o caso em estudo desta dissertação, a avaliação diagnóstica foi realizada segundo os critérios do ICC e NCCN em vigor. Então, a doente apresentava as seguintes características: Tabela 4.

| Critérios Patognomónicos | Sem critérios patognomónicos   |
|--------------------------|--|
| <b>Critérios Major</b>   | Cancro da Mama Bilateral;<br>Carcinoma da Tiróide (Folicular);<br>Adenossarcoma do Endométrio;<br>Macrocefalia |
| <b>Critérios Minor</b>   | Pólipos Intestinais Hamartomatosos;<br>Fibrossarcoma   |

Tabela 4 - Critérios clínicos da doente

A doente, na altura do seu diagnóstico, não apresentava história familiar de SC, logo, para se estabelecer o diagnóstico de Síndrome de Cowden, ela pertencia ao grupo de doentes em que seria apenas necessário um critério patognomónico,  $\geq 2$  critérios major, 1 critério major com 3 critérios minor ou  $\geq 4$  critérios minor. Na sua avaliação diagnóstica, é possível verificar que o diagnóstico é possível apenas com os seus critérios major, uma vez que ela apresenta 4 critérios major.

É importante referir que nos doentes com o diagnóstico de SC é importante um acompanhamento de vigilância mais apertado uma vez que eles apresentam um

risco aumentado de cancro da mama, endométrio e tiróide (Tabela 5) <sup>[11]</sup>.

As implicações terapêuticas específicas sobre o diagnóstico de Síndrome de Cowden em relação a doentes da população geral com as mesmas patologias mas sem o SC não são significativas. Ou seja, um doente com SC que surja com uma determinada neoplasia deve ser tratado como os da população geral que apresentam a mesma neoplasia. No entanto, o profissional de saúde, uma vez deparado com um doente com múltiplas neoplasias (especialmente se uma doente surgir com uma tríada de Carcinomas da Mama, Tiróide e Endométrio), deve estar alerta para rastrear a doente para um possível diagnóstico de SC.

| Tipo de rastreio                                       | A partir de quando?  | Com que frequência? |
|--|--|---------------------|
| <b><u>Mulheres</u></b>                                 |  |                     |
| Auto-Exame Mamário                                     | Aos 18 anos  | Mensalmente         |
| Exame clínico mamário                                  | Aos 25 anos ou 5-10 anos antes do cancro da mama familiar mais precoce   | 6 – 6 meses         |
| Mamografia e RMN mamária                               | Aos 30 – 35 anos ou 5-10 anos antes do cancro da mama familiar mais precoce                                      | Anualmente          |
| Biopsia do endométrio                                  | Aos 30 – 35 anos ou 5-10 anos antes do diagnóstico de cancro do endométrio familiar mais precoce até à menopausa | Anualmente          |
| Ecografia endometrial                                  | Pós-menopausa  | Anualmente          |
| <b><u>Homens e Mulheres</u></b>                        |  |                     |
| Exame clínico abrangente com enfoque na tiróide e mama | Aos 18 anos ou 5 anos antes do cancro mais precoce na família  | Anualmente          |
| Ecografia tiróideia                                    | Aos 18 anos  | Anualmente          |
| Exame dermatológico                                    | Aos 18 anos  | Anualmente          |
| Educação sobre sinais e sintomas de cancro             | Aos 18 anos  | Anualmente          |

Tabela 5 - Acompanhamento de doentes com SC

Em conclusão, o estudo e discussão deste caso clínico de uma doente que se apresentou com Síndrome de Cowden, cujo diagnóstico foi possível com o decorrer do tempo e manifestações clínicas típicas da evolução, visa fornecer mais informação sobre o mesmo síndrome. Foi possível estudar as várias formas de manifestações clínicas e rever os critérios de diagnóstico.

#### AGRADECIMENTOS

À Dra. Estrela Rocha pela colaboração, disponibilidade, incentivo e confiança depositada.

#### BIBLIOGRAFIA

1. RaviSM Prakash, Gn Suma, Sumit Goel. Cowden syndrome. *Indian J Dent Res.* 2010;21(3):439.
2. Patient Education Office. Cowden Syndrome [Internet]. 2010 Mar 29; Available from: <http://www2.mdanderson.org/app/pe/index.cfm?pageName=opendoc&docid=2190>
3. Uppal S, Mistry D, Coatesworth AP. Cowden disease: a review. *International Journal of Clinical Practice.* 2007 Abr 1;61(4):645-652.
4. Charis Eng. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS) - GeneReviews - NCBI Bookshelf [Internet]. 2009 Mai 5 [citado 2011 Mai 7]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/>
5. Shenandoah Robinson, Alan R Cohen. Cowden disease and Lhermitte-Duclos disease: an update. Case report and review of the literature. *Neurosurg Focus.* 2006;20(1):E6.
6. Katherine K. Calvo, Emanuel F. Petricoin III, Lance A. Liotta. Genomics and Proteomic. Em: *Cancer Principles and Practice of Oncology.* Lillincott Williams and Wilkins; 2005. p. 54-56.
7. Gideon M Blumenthal, Phillip A Dennis. PTEN hamartoma tumor syndromes. *Eur J Hum Genet.* 2008 online;16(11):1289-1300.
8. Kendall Adkisson, Dirk M. Elston, Katherine H. Fiala, Craig A. Elmets, Richard P. Vinson, Lester F. Libow. Cowden Disease (Multiple Hamartoma Syndrome) [Internet]. 2010 Abr 26; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1093383overview>

9. Genetics Home Reference. Cowden syndrome [Internet]. 2006 Mar [citado 2011 Mai 17];Available from: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/cowdensyndrome>
10. The Ohio State University Medical Center. Cowden Syndrome [Internet]. Available from: [http://medicalcenter.osu.edu/patientcare/healthcare\\_services/breast\\_health/cowden\\_syndrome/Pages/index.aspx](http://medicalcenter.osu.edu/patientcare/healthcare_services/breast_health/cowden_syndrome/Pages/index.aspx)
11. Mary B. Dally, Jeffrey Allen, Jennifer E. Axibund, Saundra Buys, Beth Crawford, Carolyn D. Farrell, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 1.2011 [Internet]. [citado 2011 Mai 21];Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf)
12. Min-Han Tan, Jessica Mester, Charissa Petreson, Yiran Yang, Jin-Lian Chen, Lisa A. Rybicki, et al. A Clinical Scoring System for Selection of Patients for PTEN Mutation Testing Is Proposed in the Basis of a Prospective Study of 3042 Probands. 2001 Jan 7;(88):42-56.

**ANEXOS**