

Síndrome de Cowden - relato de caso

Cowden's syndrome - case report

Doglas Cecchin*
Gaspar Vinicius Girardi*
Soliete Oliveira da Silva**

Resumo

A síndrome de Cowden ou do hamartoma múltiplo é uma doença de caráter autossômico dominante, cujas manifestações mais frequentes são lesões papulares da cor da pele, hiperqueratoses palmoplantares, lesões papilomatosas na mucosa bucal, afecções de tireóide, mama e polipose intestinal. O critério consistente para o diagnóstico é a presença de múltiplas lesões hamartomatosas cutaneomucosas, encontradas em 99 a 100% dos casos. Neste trabalho os autores realizam uma revisão da literatura sobre a síndrome de Cowden e relatam o caso de um paciente masculino com 55 anos que apresentava múltiplas lesões na mucosa bucal, hiperqueratose palmoplantar e, na pele, inúmeros nódulos disseminados em várias regiões do corpo.

Palavras-chave: síndrome de Cowden, hamartomas, hiperqueratose palmoplantar, papilomatose da mucosa bucal.

Introdução

A síndrome de Cowden ou do hamartoma múltiplo é uma genodermatose rara de herança autossômica dominante e expressividade variável, que afeta igualmente ambos os sexos. Caracteriza-se pela presença de múltiplos hamartomas de origem endodérmica, mesodérmica e ectodérmica. Os pacientes portadores podem apresentar lesões cutaneomucosas, hiperqueratose acral, pólipos intestinais, carcinomas de mama e de tireóide, além da possibilidade de outros órgãos serem afetados.

A síndrome de Cowden foi descrita pela primeira vez em 1963 por Lloyd e Dennis e sua denominação faz referência ao primeiro paciente portador, Rachel Cowden, a qual foi ao óbito por câncer de mama. Em 1972, após a descrição de cinco novos casos, foi sugerida a denominação de "síndrome do hamartoma múltiplo" para a patologia. Desde então, foram documentados mais de duzentos casos na literatura. Os relatos sobre a síndrome têm aumentado à medida que melhoram os conhecimentos sobre a doença.

Quanto à etiologia, infecções virais e imunodeficiência, incluindo diminuição das células *natural killer* (NK), também têm sido sugeridas (BOTMA et al., 2002).

Este artigo apresenta uma revisão de literatura sobre a síndrome de Cowden e relata um caso clínico dessa manifestação.

Revisão de literatura

Nos portadores da síndrome de Cowden são encontrados múltiplos hamartomas de origem endo, meso e ectodérmica na pele (órgão mais afetado), nas vísceras e na cavidade bucal (DEVLIN, BARRIE e WARD-BOTH, 1992; WILLIARD et al., 1992; MANIGLIA et al., 1998; CHAUDHRY et al., 2000; BESÓ et al., 2001; BOTMA et al., 2002; GUIMARÃES et al., 2002; NEVILLE et al., 2004; VETTORATO et al., 2003; REIFENBERGER et al., 2003; LASKARIS, 2004). A presença de lesões papulares cutaneomucosas é o sinal mais característico para se suspeitar da doença (MANIGLIA et al., 1998).

* Acadêmicos do curso de Odontologia da UPF.

** Doutora em Estomatologia Clínica pela PUCRS, professora Titular das disciplinas de Patologia Geral e Diagnóstico Oral da UPF.

Os hamartomas são malformações de aspecto tumoral, compostos por elementos que fazem parte do organismo nos quais se desenvolvem, porém com disposição anatômica errônea (VETTORATO et al., 2003).

Nos portadores dessa síndrome as alterações cutâneas apresentam-se na forma de lesões papulares e hiperqueratoses palmo-plantares (WILLIARD et al., 1992; MANIGLIA et al., 1998; CHAUDHRY et al., 2000; GUIMARÃES et al., 2002); apresentam também verrugas vulgares, porém o vírus papiloma (HPV) ainda não foi detectado nessas lesões (VETTORATO et al., 2003).

Nas regiões mucosas dos portadores de síndrome de Cowden são observadas múltiplas lesões papulares, papilomatosas ou verrucosas (DEVLIN, BARRIE e WARD-BOOTH, 1992; WILLIARD et al., 1992; MANIGLIA et al., 1998; BOTMA et al., 2002; VETTORATO et al., 2003), que usualmente medem entre 1 e 3 mm e localizam-se na gengiva, palato, língua, rebordos, pilares amigdalíacos, amígdalas, orofaringe e laringe, porém a última com menor frequência (DEVLIN, BARRIE e WARD-BOOTH, 1992; WILLIARD et al., 1992; MANIGLIA et al., 1998; CHAUDHRY et al., 2000; BESÓ et al., 2001; BOTMA et al., 2002; GUIMARÃES et al., 2002; NEVILLE et al., 2004; VETTORATO et al., 2003; LASKARIS, 2004). Maniglia et al. (1998) afirmam que fibromas, hemangiomas, neuromas e hamartomas podem acompanhar esta síndrome.

As crianças portadoras podem apresentar macrocefalia e retardo mental. Um terço dos pacientes com síndrome de Cowden tem defeitos esqueléticos, como aumento da circunferência do crânio, cifose, cifoescoliose, mãos e pés grandes e sindactilia. Anormalidades da cavidade bucal incluem hipoplasia mandibular e maxilar, microstomia, hipoplasia do palato mole, úvula e língua fissurada (GUIMARÃES et al., 2002).

Segundo Shafer, Hine e Levy (1987), lesões papilomatosas, assim como lesões pedregosas e fibromas na cavidade bucal, são reconhecidas como manifestações da síndrome de hamartomas e neo-

plasias múltiplas - síndrome de Cowden. Essa doença autossômica dominante é caracterizada por triquilemomas faciais associados a anomalias do trato gastrointestinal, da tireóide (bócio, adenoma e carcinoma), do sistema nervoso central e musculoesquelético, bem como a lesões bucais. É considerada também como marca cutânea do câncer de mama.

Conforme Guimarães et al. (2002), a maior parte das neoplasias de tireóide e mamas (lesões fibrocísticas ou neoplasias) que se desenvolvem nos pacientes acometidos pela síndrome é benigna, porém a tendência à malignidade é maior nestes pacientes do que na população em geral. Os mesmos autores, na avaliação gastrointestinal de um portador, reportaram a presença de polipose esofágica, gástrica, duodenal, além de hérnia de hiato, esofagite erosiva grave, lesões polipóides no cólon, ceco e reto.

No Quadro 1 estão sintetizadas as manifestações mais frequentes da síndrome de Cowden.

Pápulas cutâneas distribuídas ao redor dos olhos, nariz, boca e pescoço
Hiperqueratoses verrucóides palmares e plantares
Lipomas múltiplos
Angiomas cutâneos
Pápulas com dimensões variáveis de 1 a 3 mm no palato, língua, gengiva, rebordo residual, lábios, pilares amigdalíacos, orofaringe e bochecha
Hemangiomas na mucosa bucal
Língua fissurada
Anomalias na tireóide (bócio, carcinoma e adenoma)
Lesões nas mamas (lesões fibrocísticas ou neoplasias)
Lesões no trato gastrointestinal (lesões polipóides em qualquer parte do seu segmento)
Macrocefalia e retardo mental (crianças)
Defeitos esqueléticos (cifose, cifoescoliose, mãos e pés grandes e sindactilia)
Anomalias na face e na cavidade bucal (hipoplasia maxilar e mandibular, hipoplasia do palato mole, úvula e microstomia)

Quadro 1 - Síntese das manifestações da síndrome de Cowden

Análises genéticas recentes designaram o gene PTEN/MMC1 como o de suscetibilidade para a doença de Cowden; mutações nesse gen localizado no cromossomo 10q.22-23 podem ser a causa da tendência da proliferação desordenada dos tecidos, levando à formação de hamartomas (GUIMARÃES et al., 2002; VETTORATO et al., 2003), que são associadas à síndrome de Cowden e à síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (VETTORATO et al., 2003).

Como suporte para o diagnóstico da síndrome de Cowden pode-se usar o Quadro 2, de Salem e Steck (1983, apud GUIMARÃES et al., 2002), que propõem critérios diagnósticos. O diagnóstico pode ser considerado definitivo ou provável, de acordo com as combinações dos critérios indicados no Quadro 2.

Crítérios	Diagnósticos
Critério maior	Diagnóstico definitivo
1 – Pápulas cutâneas faciais	1 – Dois critérios maiores
2 – Papilomatose da mucosa oral	2 – Um critério maior e um critério menor
	3 – Um critério maior e história familiar de síndrome de Cowden
	4 – Dois critérios menores e história familiar de síndrome de Cowden
Critério menor	
1 – Ceratose acral	
2 – Ceratose palmoplantar	Diagnóstico provável
	1 – Um critério maior
	2 – Um critério menor e história familiar de síndrome de Cowden

Fonte: Salem e Steck (1983, apud Guimarães et al., 2002)

Quadro 2 - Critérios diagnósticos para síndrome de Cowden

Participam do diagnóstico diferencial da doença de Cowden a doença de Darier, esclerose tuberosa, neurofibromatose I e II, doença de Von Hippel-Lindau, síndrome da polipose juvenil, síndrome de Bannayan-

Riley-Ruvalcavaba, paquioníquia congênita, hamartoma generalizado do folículo piloso e queratose folicular invertida (DEVLIN, BARRIE e WARD-BOOTH, 1992; WILLIARD et al., 1992; BOTMA et al., 2002; GUIMARÃES et al., 2002; VETTORATO et al., 2003).

O tratamento da síndrome de Cowden visa principalmente à melhora do aspecto clínico das lesões. As lesões bucais e faciais podem ser tratadas por excisão, cauterização, dermoabrasão e eletrocirurgia, porém as lesões removidas tendem a recorrer (GUIMARÃES et al., 2002).

Apesar da riqueza de manifestações clínicas, o que caracteriza melhor a síndrome de Cowden são as lesões mucocutâneas, traduzidas pela combinação de hamartomas bucofaciais e queratose acral. Muitos pacientes não apresentam o quadro completo em razão da penetrância variável dessa síndrome (GUIMARÃES et al., 2002).

Relato do caso clínico

O paciente permitiu a publicação do caso ao assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Paciente do sexo masculino, com 55 anos, leocoderma, procurou tratamento odontológico, queixando-se de desconforto sob a prótese superior.

Investigando-se o estado de saúde geral, verificou-se a presença de numerosos nódulos ao longo dos braços e antebraços (Fig. 1) ceratoses puntiformes na região palmar (Fig. 2) e no dorso do pé (Fig. 3) e lesões papulares na asa do nariz (Fig. 4).



Figura 1 - Aspecto clínico dos nódulos no braço e antebraço (setas)

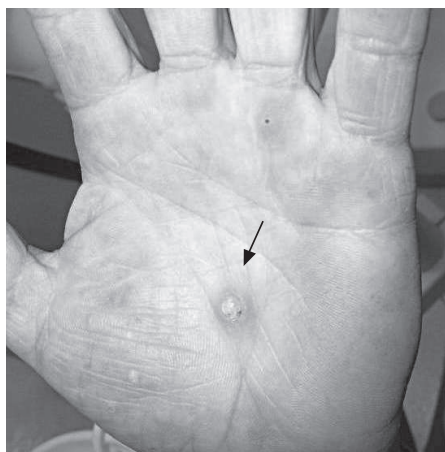


Figura 2 - Aspecto clínico da ceratose palmar (seta)



Figura 3 - Aspecto clínico das lesões ceratóticas nos pés (seta)

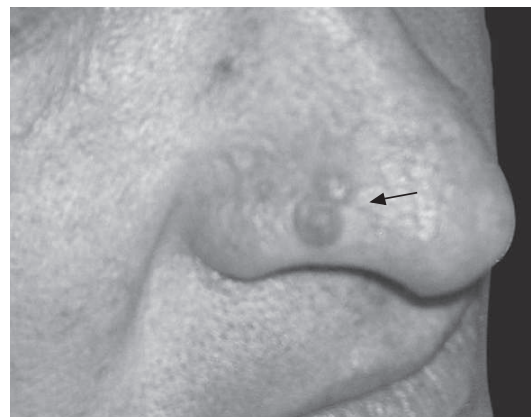


Figura 4 - Aspecto clínico das lesões papulares na asa do nariz (seta)

Ao exame clínico intrabucal, observaram-se múltiplas pápulas róseas, ligeiramente esbranquiçadas e de consistência branda em todo rebordo residual superior (Fig. 5 e 6), mucosa labial inferior (Fig. 7), mucosa jugal, amígdalas palatinas, pilares amigdalídeos e mesmo entre os dentes anteriores inferiores remanescentes.



Figura 5 - Aspecto clínico das lesões papulares em rebordo alveolar superior anterior

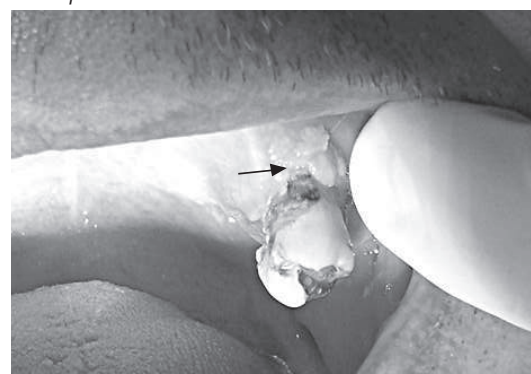


Figura 6 - Aspecto clínico de lesões papulares em gengiva - rebordo alveolar superior (seta)



Figura 7 - Aspecto clínico das lesões papilomatosas na mucosa labial inferior

Os resultados do hemograma e da pesquisa de hormônios tireoidianos solicitados ao paciente não apresentaram alterações. Na anamnese não foram referidas alterações de mama, nem distúrbios intestinais ou alterações em outros órgãos. O paciente desconhecia a presença de casos semelhantes na família, mas relatou a morte por câncer de um familiar.

Na ausência de um diagnóstico clínico na primeira consulta, indicou-se a biópsia de uma das lesões. Foram removidos dois fragmentos de tecido mole do rebordo superior, lado direito. As amostras teciduais foram encaminhadas para exame histopatológico, o qual revelou hiperplasia epitelial irregular, papilomatose e proliferação fibrosa com áreas de infiltrado inflamatório em ambas as amostras (Fig. 8).

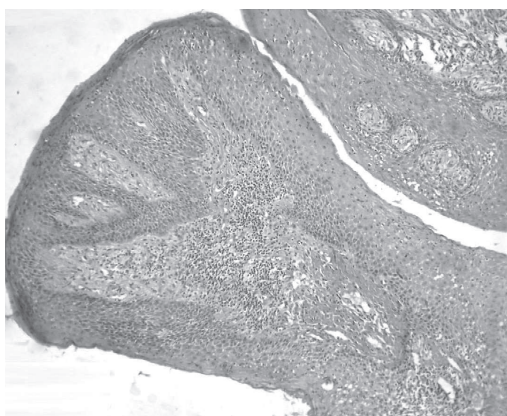


Figura 8 - Fotomicrografia da lesão papilomatosa de rebordo alveolar (HE-32X)

Com base na presença de lesões papilomatosas múltiplas na região da cavidade bucal, hamartomas múltiplos, ceratoses puntiformes na região de mãos e pés e resultado do exame histopatológico, foi estabelecido o diagnóstico de síndrome de Cowden.

O paciente foi orientado quanto à evolução e prognóstico da síndrome e encaminhado a um endocrinologista para investigação e controle de possíveis alterações de tireóide, mama e para avaliação gastrointestinal. Quanto às lesões bucais, motivo pelo qual o paciente procurara atendimento, foi encaminhado para a confecção de uma prótese adequada às condições da mucosa e também foi indicada a exodontia do dente 27.

Considerações finais

Na literatura são reportados poucos casos da síndrome de Cowden. Tendo em vista a grande variedade de manifestações cutaneomucosas da doença e o risco de o paciente desenvolver uma neoplasia maligna, tanto

os cirurgiões-dentistas quanto os médicos devem estar atentos às suas características para suspeitar do diagnóstico dessa síndrome. Uma vez cientes da importância de se proceder à investigação e ao estabelecimento de diagnóstico definitivo, os profissionais da saúde devem observar complicações que venham a ocorrer e buscar possibilidades preventivas e terapêuticas precoces, pois essas atitudes podem aumentar e melhorar a sobrevida dos portadores dessa síndrome.

Abstract

The Cowden's disease or Multiple Hamartoma Syndrome is a dominant autosomal transmitted disorder, the most common manifestations are papular lesions in the same color of skin, palmo-plantar hyper-keratosis, papillomatous lesions in oral mucosa, thyroid and breast diseases and intestinal polyps. The most consistent criterion for diagnosis is the presence of multiples hamartomatous cutaneous-mucosal lesions, present in 99 – 100% of the cases. The authors describe a 55-year-old male patient with multiple papillomatous lesions in oral mucosa, palmo-plantar hyper-keratosis and numerous tallo- cysts around the body. The objective of the work is to do a literature review on Cowden's Syndrome and, also, to show a clinical case.

Key words: Cowden's syndrome, hamartomas, palmo-plantar hyper-keratosis, buccal mucosal papillomatosis.

Referências

- BESÓ, R. A. et al. Síndrome de Cowden: presentación de un caso clínico con lesiones orales. *An Med Interna*, v. 18, p. 426-428, 2001.
- BOTMA, M. et al. Cowden's disease: a rare cause of oral papillomatosis. *J Laryngol Otolaryg*, v. 116, p. 221-223, Mar. 2002.
- CHAUDHRY, S. I. et al. Cowden's syndrome (multiple hamartoma and neoplasia syndrome): diagnostic dilemmas in three cases. *Oral Diseases* 6, p. 248-252, 2000.
- DEVLIN, M. F.; BARRIE, R.; WARD-BOOTH, R. P. Cowden's disease: a rare but important manifestation of oral papillomatosis. *Br J Oral Maxillofac Surg*, v. 30, p. 335-336, 1992.
- GUIMARÃES, P. B. et al. Síndrome de Cowden – relato de um caso. *An Bras Dermatol*, v. 77, n. 6, p. 711-720, nov./ dez. 2002.
- LASKARIS, G. *Atlas Colorido de doenças da boca*. São Paulo: Art-med, 2004.
- MANIGLIA, J. J. et al. Síndrome do hamartoma múltiplo (síndrome de Cowden): importância das manifestações cutâneas mucosas para o otorrinolaringologista. *Rev Bras Otorrinolaringol*, v. 64, ed. 6, p. 631-634, nov./ dez. 1998.
- NEVILLE, B. W. et al. *Patologia Oral e Maxilofacial*. São Paulo: Guanabara Koogan, 2004.
- REIFENBERGER, J. et al. Cowden's disease: clinical and molecular genetic findings in a patient with a novel PTEN germline mutation. *Br J Dermatol*, v. 148, p. 1040-1046, 2003.
- SHAFFER, W. G.; HINE, M. K.; LEVY, B. M. *Tratado de patologia bucal*. 4. ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1985. 837 p.
- VETTORATO, G. et al. Doença de Cowden ou síndrome dos hamartomas múltiplos. *An Bras Dermatol*, v. 78, n. 2, p. 209-213, Mar./ Abr. 2003.
- WILLIARD, W. et al. Cowden's disease: A case report with analyses at the molecular level. *Cancer*, v. 69, n. 12, p. 2969-2974, June 1992.

Endereço para correspondência

Soliete Oliveira da Silva
Rua Padre Nóbrega, 475 / 301
CEP: 99072-140 - PASSO FUNDO - RS
Fone/Fax: (54) 3316-8402
E-mail: soluete@upf.br