

# Doença de Cowden ou Síndrome dos Hamartomas Múltiplos\*

## *Cowden's Disease or Multiple Hamartoma Syndrome\**

Gerson Vettorato<sup>1</sup>Paulo Ricardo Martins Souza<sup>2</sup>Márcia Paczco Bozko<sup>3</sup>Flávia Maria Lamb<sup>4</sup>

**Resumo:** Os autores descrevem um caso de doença de Cowden ou síndrome dos hamartomas múltiplos. Doença de transmissão autossômica dominante cuja tríade dermatológica clássica compõe-se de tricolemmomas faciais múltiplos (hamartomas do infundíbulo folicular), fibromas orais e queratoses acrais benignas. Afeta múltiplos órgãos e é associada a várias neoplasias, tais como de mamas, tireóide, cólon e outras. Os autores apresentam um caso de paciente do sexo feminino em cujo exame físico notaram-se pápulas cor da pele na face, lesões papulosas na cavidade oral, mucosa jugal, língua plicata e hiperqueratose palmoplantar puntata bilateral. História patológica pregressa de tireoidectomia subtotal por adenoma folicular. **Palavras-chave** - Síndrome do hamartoma múltiplo; Doenças da boca.

**Summary:** A case of Cowden's disease or Multiple Hamartoma Syndrome is reported. The disorder is inherited as an autosomal dominant trait, the classic dermatological features of which are multiple facial trichilemmomas (hamartomas of the follicular infundibula), oral fibroma and benign acral keratosis. Multiple organs are affected and it is associated with mama, thyroid and colon malignant neoplasms. We present a young woman with skin-colored flat-topped papules in the central facial area, papular gingival and palatal lesions, fissured tongue, palmoplantar keratoses and prior history of subtotal thyroidectomy.

**Key words:** Multiple hamartoma syndrome; Mouth diseases.

### INTRODUÇÃO

A síndrome de Cowden é genodermatose que pode acometer vários órgãos, como pele, mucosa oral, tireóide, mamas, ovários e sistema nervoso central. Os órgãos extracutâneos mais comumente afetados são mama e tireóide. Alterações mamárias variam de doença fibrocística a adenocarcinoma. Na tireóide pode ocorrer carcinoma ou adenoma, sendo este último o mais freqüente. Existe grande variabilidade de apresentações clínicas.

### INTRODUCTION

Cowden's disease (CD) is a genodermatosis that can involve various organs, such as the skin, oral mucous membrane, thyroid, mammas, ovaries and central nervous system. The most commonly affected extracutaneous organs are the mamma and thyroid. Mammary alterations vary from fibrocystic disease to adenocarcinoma. Carcinoma or more frequently adenoma can occur in the thyroid. There is a great variability in the clinical presentations.

Recebido em 19.06.2001. / Received in June, 19<sup>th</sup> of 2001.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 26.07.2002. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication in July, 26<sup>th</sup> of 2002.

\* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS no Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre. / Work done at Dermatology Service of the Federal University of Rio Grande do Sul - UFRGS, Santa Casa Hospital Complex, Porto Alegre.

<sup>1</sup> Médico dermatologista do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS no Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre / M.D. dermatologist at the Dermatology Service of the Federal University of Rio Grande do Sul - UFRGS, Santa Casa Hospital Complex, Porto Alegre.

<sup>2</sup> Médico dermatologista do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Ambulatório de Estomatologia, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre. / M.D. dermatologist at the Dermatology Service of the Federal University of Rio Grande do Sul - UFRGS, Stomatology out-patient clinic, Santa Casa Hospital Complex, Porto Alegre.

<sup>3</sup> Médica dermatologista do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS no Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre. / M.D. dermatologist at the Dermatology Service of the Federal University of Rio Grande do Sul - UFRGS, Santa Casa Hospital Complex, Porto Alegre.

<sup>4</sup> Médica residente do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS no Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre. / SResident M.D. at the Dermatology Service of the Federal University of Rio Grande do Sul - UFRGS, Santa Casa Hospital Complex, Porto Alegre

O caso relatado diz respeito à síndrome completa, com histórico de neoplasia associada à doença precedendo o diagnóstico em três anos. As lesões cutâneas, embora presentes, são bastante discretas, principalmente na face e mucosa oral.

O quadro cutâneo facial nem sempre é facilmente detectado, como no caso aqui descrito, mas em conjunto com as manifestações intraorais e a história pregressa possibilitam o diagnóstico.

### RELATO DE CASO

Paciente de 26 anos, do sexo feminino, branca, solteira, natural de Três Passos, RS, procedente de Ivoti, RS, operária da indústria de calçados, consultou o serviço de dermatologia queixando-se de manchas acastanhadas no rosto.

Ao exame físico notavam-se manchas acastanhadas nas regiões malares, frontal, perioral e mentoniana; hirsutismo na região mentoniana; pápulas cor da pele, algumas de superfície achatada, outras lesões filiformes nas regiões paranasal, lábio superior (Figura 1), na região medial do olho esquerdo e nos pavilhões auriculares. Foram encontrados, também, lesões papulosas na cavidade oral (região gengival, mucosa jugal e dorso da língua) e língua plicata (Figura 2). Apresentava ceratose pilar na face de extensão dos braços e antebraços, e hiperkeratose plurifocal, puntata, bilateral nas regiões palmoplantares (Figura 3). Como antecedentes pessoais, referia tireoidectomia subtotal realizada em junho de 1997, sendo o anatomopatológico compatível com adenoma folicular e hematoquezia eventual. Negava outras alterações e presença de quadro semelhante na família.

The case reported concerns the complete syndrome, with a history of neoplasia associated to the disease preceding the diagnosis by three years. The cutaneous lesions, although present, are very discreet, principally in the face and oral mucous membrane.

The facial cutaneous picture is not always easily detected, as in the case described here, but together with the intraoral manifestations and prior history a diagnosis was reached.

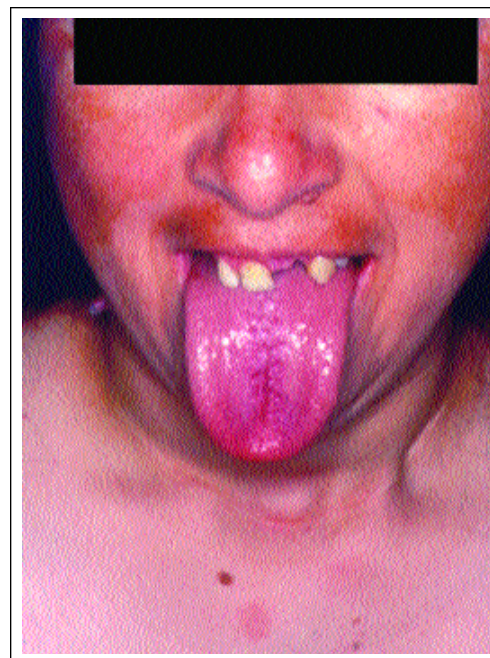
### CASE REPORT

Patient 26 years old, female, white, unmarried woman, natural of Tres Passos, RS, resident in Ivoti, RS, worker in the footwear manufacturing industry, presented at the dermatology service complaining of brownish stains in the face.

Physical exam showed brownish stains in the malar, frontal, perioral and menton regions; hirsutism in the menton region; skin-colored papules, some flat-topped, other filiform lesions in the paranasal regions, upper lip (Figure 1), in the medial region of the left eye and auricular pavilions. Papular lesions were also found in the buccal cavity (gingival area, jugal mucous membrane and dorsal surface of the tongue) as well as fissured tongue (Figure 2). She presented keratosis pilaris in the extensor surface of the arms and forearms, and multifocal, punctate, bilateral hyperkeratosis in the palmoplantar regions (Figure 3). Regarding personal antecedents, she cited subtotal thyroidectomy performed in June, 1997, the anatomicopathological exam was compatible with follicular adenoma and eventual hematochezia. She denied other alterations or presence of a similar picture in the family.



**Figura 1:** Na região centrofacial, discretas lesões papulosas cor da pele.  
**Figure 1:** discreet, skin-colored papular lesions in the centrofacial region.



**Figura 2:** Língua plicata e lesões papulosas na gengiva.  
**Figure 2:** Fissured tongue and papular lesions in the gums.

**Figura 3:**  
**Hiperkeratose**  
**puntata plantar.**



**Figure 3:**  
**Punctate plantar**  
**hyperkeratosis.**

Foram realizadas biópsias de três lesões: pápula na região medial do olho esquerdo, lesão hiperqueratótica palmar e pápula na região labial superior, cujos resultados foram: tricolemoma (Figuras 4 e 5), queratose actínica e hiperplasia sebácea, respectivamente.

A paciente foi então orientada quanto à síndrome e encaminhada ao oncologista e ginecologista para acompanhamento e rastreamento de possíveis neoplasias; seguiu também acompanhamento no ambulatório de dermatologia.

Foi solicitada a presença dos familiares para exame dermatológico, mas ninguém compareceu, e a paciente até o momento não realizou as avaliações das outras especialidades.

## DISCUSSÃO

A doença de Cowden (DC) caracteriza-se por múltiplos hamartomas de origem endo, ecto e mesodérmica;<sup>1,3,4,6</sup> descrita primeiramente por Lloyd e Dennis em 1963,<sup>2,4</sup> tem até hoje cerca de 150 casos relatados.<sup>5</sup> Sua tríade dermatológica clássica compõem-se de tricolemomas faciais múltiplos, fibromas orais e queratoses acrais benignas.<sup>2,4,6</sup> Afeta múltiplos órgãos e é associada a vários graus de degenera-

logy clinic.

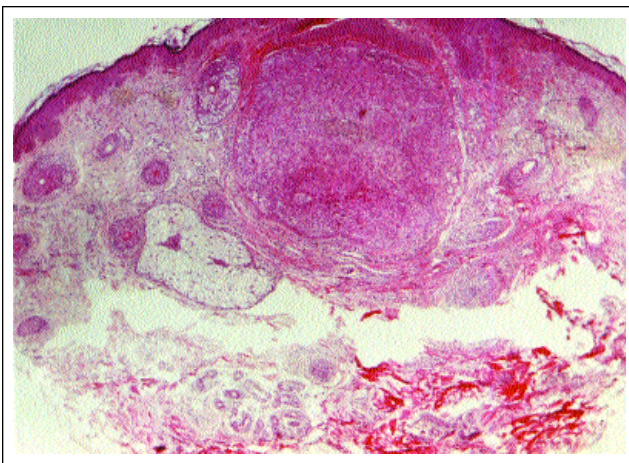
The presence was requested of her relatives for dermatological exam, but nobody attended, and to date the patient has not submitted herself for evaluations by other specialties.

## DISCUSSION

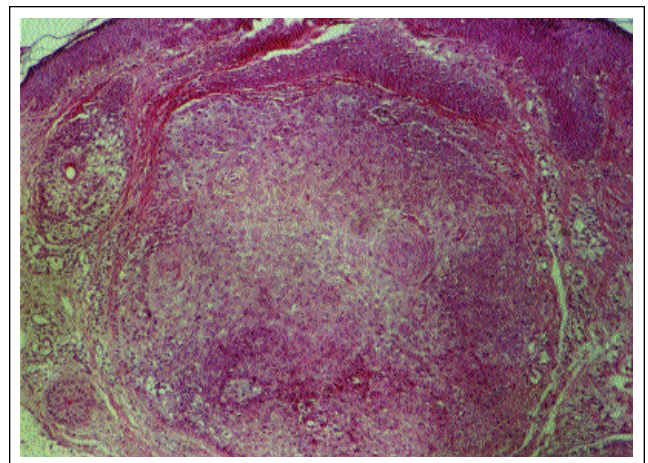
Cowden's disease is characterized by multiple hamartomas of endo-, ecto- and mesodermal origin,<sup>1,3,4,6</sup> first described by Lloyd and Dennis in 1963,<sup>2,4</sup> there have been approximately 150 cases reported to date.<sup>5</sup> The classic dermatological triad is composed of multiple facial trichilemmomas, oral fibromas and acral benign keratosis.<sup>2,4,6</sup> It

Biopsies of three lesions were performed: papule from the medial region of the left eye, palmar hyperkeratotic lesion and papule in the superior labial region, the results of which were: trichilemmoma (Figures 4 and 5), actinic keratosis and sebaceous hyperplasia, respectively.

The patient was counseled regarding the syndrome and referred to an oncologist and gynecologist for attendance and screening for possible neoplasia; she was also followed-up at the dermato-



**Figura 4:** Tricolemoma, mostrando lesão nodular dérmica no trajeto do folículo piloso (H&E, 50x). / **Figure 4:** Trichilemmoma, presenting nodular dermal lesion in the trajectory of the pilar follicle (H&E, 50x).



**Figura 5:** Detalhe do tricolemoma mostrando algumas células epiteliais de citoplasma claro. Formação de paliçada periférica (H&E, 100x). / **Figure 5:** Details of the trichilemmoma showing some epithelial cells of clear cytoplasm. Peripheral palisade formation. (H&E, 100x).

ção maligna das mamas, tireóide e cólon, entre outros.<sup>1,2,3</sup> É de transmissão autossômica dominante.<sup>2,3,4,5</sup> O gene de suscetibilidade para a DC foi designado *PTEN* (*phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10*) por Li e colegas em 1997, sendo esse um gene de supressão tumoral.<sup>5</sup> Mutações nesse gene localizado no cromossoma 10 estão associadas tanto a DC como a síndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba.<sup>3,6</sup>

As lesões mucocutâneas são as mais representativas da doença,<sup>1,3</sup> e consistem de:

- pápulas liquenóides achatadas da cor da pele normal de distribuição centropacial com tendência ao agrupamento ao redor dos olhos, nariz e boca. Podem ser encontradas no pescoço. Não são encontradas no restante do corpo;
- lesões verrucosas papilomatosas filiformes que tendem a se agrupar ao redor dos ouvidos, olhos, nariz e boca;
- pápulas achatadas hiperqueratósicas semelhantes a verrugas planas no dorso das mãos e punhos, que não aparecem no dorso dos pés;
- queratoses translúcidas nas palmas, plantas e face lateral de mãos e pés, que lembram as queratoses arsenicais;
- lipomas múltiplos;
- angiomas cutâneos;
- lesões papulosas no palato e nas gengivas, de diâmetro variando de um a 3mm, com tendência a coalescer, e aspecto de paralelepípedo;
- lesões papilomatosas e verrucóides na mucosa bucal, orofaringe e laringe;
- língua escrotal.<sup>1</sup>

Quanto ao acometimento extracutâneo, a tireóide é o órgão mais afetado (60%), sendo o adenoma de tireóide o tumor mais comum encontrado na síndrome.<sup>3</sup> As alterações extracutâneas envolvem, além da tireóide (adenoma, carcinoma), mamas (doença fibrocística, carcinoma), trato gastrointestinal (polipose, diverticulose), ovários (cistos e tumores). Podem ser encontrados hidrocele, cisto tireogoloso, dedos supranumerários, ganglioneuroma da mão, meningioma do canal auditivo,<sup>1</sup> pólipos de bexiga, cranio-megalia, retardo mental, lesões oculares múltiplas, *pectus excavatum*,<sup>4</sup> lesões prostáticas.<sup>5</sup>

Anormalidades do trato respiratório associadas à doença são raramente relatadas na literatura e incluem pólipos de laringe, cistos pulmonares, malformações arteriovenosas e hamartomas. Já foram descritas lesões pulmonares e colônicas de aspecto lipomatoso.<sup>4</sup> No caso original descrito em 1963 foram relatados fâscies adenóide com hipoplasia de maxila e mandíbula, palato em ogiva, *pectus excavatum*.<sup>1</sup>

Os tumores mais comuns relacionados à DC são de mama e tireóide, mas há também outras neoplasias relatadas, como linfoma não Hodgkin, melanoma, carcinomas espinocelular e basocelular da pele, leucemia mielocítica aguda, carcinoma transicional da bexiga, lipossarcoma, tumor ovariano,<sup>3</sup> carcinoma de colo uterino,<sup>4</sup> carcinoma de endométrio, carcinoma das células de Merkel, carcinoma

*involves multiple organs and is associated to various degrees of malignant degeneration of the mammas, thyroid and colon, among others.<sup>1,2,3</sup> It is of autosomal dominant transmission.<sup>2,3,4,5</sup> The susceptibility gene for CD was designated *PTEN* (*phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10*) by Li et al in 1997, which is a tumoral suppressor gene.<sup>5</sup> Mutations of this gene located in chromosome 10 are associated to both CD and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome.<sup>3,6</sup>*

*Mucocutaneous lesions are the most characteristic aspects of the disease<sup>1,3</sup> and consist of:*

- *skin-colored, flat-topped lichenoid papules with a centropacial distribution and tendency to grouping in the periorbital region, nose and mouth. They can also be found in the neck, but not in the remainder of the body;*
- *filiform papillomatous verrucose lesions with a tendency for grouping around the ears, eyes, nose and mouth;*
- *flat-topped, papular hyperkeratose lesions similar to plane warts in the back of the hands and fists, that do not occur in the dorsal surfaces of the feet;*
- *translucent keratosis in the palms, soles and lateral face of hands and feet, that are similar in appearance to arsenical keratosis;*
- *multiple lipoma;*
- *cutaneous angioma;*
- *papular lesions in the palate and gums, with diameter varying from one to 3mm, tendency to coalesce and paving-stone aspect;*
- *papillomatous and verrucose lesions in the buccal mucous membrane, oropharynx and larynx;*
- *fissured tongue.<sup>1</sup>*

*Regarding extracutaneous involvement, the thyroid is the most affected organ (60%), and thyroid adenoma is the most common tumor found in the syndrome.<sup>3</sup> Besides the thyroid (adenoma, carcinoma), such extracutaneous alterations involve the mammas (fibrocystic disease, carcinoma), gastrointestinal tract (polyposis, diverticulosis) and ovaries (cysts and tumors). Other findings include: hydrocele, thyroglossal duct cyst, polydactyly, ganglioneuroma of the hand, meningioma of the auditory canal,<sup>1</sup> bladder polyps, wide cranial structure, mental retardation, multiple ocular lesions, *pectus excavatum*<sup>4</sup> and prostatic lesions.<sup>5</sup>*

*Abnormalities of the respiratory tract associated to the disease are rarely reported in the literature and include polyps of the larynx, pulmonary cysts, arteriovenous malformations and hamartomas. While pulmonary and colonic lesions with a lipomatous aspect have been described.<sup>4</sup> In the original case described in 1963, adenoid fasciae were reported with hypoplasia of the maxilla and mandible, arched palate and *pectus excavatum*.<sup>1</sup>*

*The most common tumors related to CD involve the mamma and thyroid, although other neoplasias have been reported, such as non-Hodgkin's lymphoma, melanoma, squamous cell and basal cell carcinomas of the skin, acute myelocytic leukemia, transitional cell carcinoma in the bladder, liposarcoma, ovarian tumor,<sup>3</sup> carcinoma of the ute-*

renal, osteossarcoma, meningioma e glioma.<sup>5</sup> O carcinoma de mama acomete proporção que varia de 30 a 50% das mulheres afetadas pela DC, sendo bilateral em um terço delas.<sup>5</sup> Alguns autores recomendam mastectomia bilateral profilática para as mulheres afetadas que apresentam doença fibrocística avançada da mama.<sup>1,3</sup>

Homens afetados geralmente não apresentam manifestações mamárias, embora já tenha sido descrita ginecomastia nesses pacientes.<sup>2</sup>

Participam do diagnóstico diferencial da DC a doença de Darier,<sup>1</sup> a esclerose tuberosa, a neurofibromatose I e II, a doença de von Hippel-Lindau,<sup>3,5</sup> a síndrome da polipose juvenil,<sup>5</sup> a síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba,<sup>4</sup> a paquioníquia congênita, a hialinose mucocutânea, o hamartoma generalizado do folículo piloso e a queratose folicular invertida.<sup>1</sup>

Apresenta-se este caso em virtude da importância do diagnóstico correto da síndrome, uma vez que a abordagem do paciente quanto ao diagnóstico precoce das neoplasias pode em muito melhorar sua sobrevida e qualidade de vida. □

*rine cervix,<sup>4</sup> endometrioid carcinoma, Merkel cell tumor, renal carcinoma, osteosarcoma, meningioma and glioma.<sup>5</sup> Breast cancer involves from 30 to 50% of women with CD and is bilateral in one third of these.<sup>5</sup> Some authors recommend prophylactic bilateral mastectomy for affected women that present advanced fibrocystic disease of the mamma.<sup>1,3</sup>*

*Mammary manifestations are not usually present in males with CD, although gynecomastia has been described in these patients.<sup>2</sup>*

*The following diseases should be considered in the differential diagnosis of CD: Darier's disease,<sup>1</sup> tuberous sclerosis, neurofibromatosis I and II, von Hippel-Lindau syndrome,<sup>3,5</sup> juvenile polyp syndrome,<sup>5</sup> Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome,<sup>4</sup> pachyonychia congenita, mucocutaneous hyalinosis, generalized hamartoma of the pilar follicle and inverted follicular keratosis.<sup>1</sup>*

*The present case was reported because of the importance of a correct diagnosis of the syndrome, since both appropriate management of the patient and precocious diagnosis of the neoplasia result in an improvement in survival and life quality. □*

## REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Weary P. E.; Gorlin R. J.; Gentry W. C., Jr; Comer J.E. Greer K. E.: Multiple Hamartoma syndrome (Cowden's Disease). Arch Derm 1972;106:682-89.
2. Perriard J.; Saurat J.; Harms M. An Overlap of Cowden's disease and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome in the same family. J Am Acad Dermatol 2000;42:348-50.
3. Solli P., Rossi G., Carbognani P., Spaggiari L., Gabrielli M., Tincani G., Rusca M.: Pulmonary abnormalities in Cowden's disease. J Cardiovasc Surg 1999;40:82-86.
4. Stratakis C. A.; Ball D. W.: A Concise Genetic and clinical Guide to Multiple Endocrine Neoplasias and Related Syndromes. J of Ped. End. & Metab 2000;13 :457-465
5. Walton B. J.; Morain W. D.; Baughman R.D.; Jordan A.; Crichlow R. W.: Cowden's disease: A further indication for prophylactic mastectomy. Surgery 1986;99:82-86.
6. Robinson S., Cohen A. R.: Cowden Disease and Lhermitte-Duclos Disease: Characterization of a New phakomatosis. Neurosurgery 2000;46 :371-383.

---

### ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

**Paulo Ricardo Martins Souza**  
**Avenida Independência, 172 / 902**  
**Porto Alegre RS 90035-070**  
**Tel/Fax: (51) 3228-2454 / 3225-8749**  
**E-mail: pmartins@pro.via-rs.net**