



Nehir Parlak,
Bengü Nisa Akay*,
Nihal Kundakcı*

Cowden Sendromlu Bir Olgu

A Case with Cowden Syndrome

Özet

Cowden sendromu üç germ yaprağının tamamından gelişebilen dokularda çok sayıda hamartom ile karakterli otozomal dominant geçişli nadir bir sendromdur. Fasiyal trikilemmoma, akral keratoz, papillomatoz papüller gibi mukokutanöz lezyonlar, makrosefali ve meme, tiroid bezi, endometrial karsinomayı içeren maligniteler hastalığın patognomonik bulgularıdır. Burada Cowden sendromu tanısı alan mukokutanöz lezyonlar, gastrointestinal polipler ve makrosefalinin eşlik ettiği 47 yaşında erkek hasta sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Cowden sendromu, intestinal polipozis, makrosefali, papillom, PTEN mutasyon, kalıtsal kanser sendromları

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Abstract

Cowden syndrome is an autosomal dominant rare inherited disorder characterized by multiple hamartomas in variety of tissues from all three embryonic layers. Mucocutaneous lesions like facial trichilemmomas, acral keratoses, papillomatous papules, also macrocephaly and malignancies including breast, thyroid and endometrial carcinoma are hallmark of the disease. Here we report a 47-year-old male patient with mucocutaneous lesions, gastrointestinal polyposis and macrocephaly diagnosed as Cowden syndrome.

Key words: Cowden syndrome, intestinal polyposis, macrocephaly, papilloma, PTEN mutation, hereditary cancer syndromes

Conflicts of Interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

Prof. Dr. Celal Ertuğ Etimesgut
Devlet Hastanesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar
Kliniği, Ankara, Türkiye

*Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıklar Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Nehir Parlak,
Prof. Dr. Celal Ertuğ Etimesgut
Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi
Hastalıklar Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 530 286 18 44
E-posta: nehirkukslu@hotmail.com
Geliş Tarihi/Submitted: 01.01.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 04.01.2014

@Telif Hakkı 2015 Türk Dermatoloji
Derneği Makale metnine www.
turkdermatolojidergisi.com web
sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2015 by Turkish Society
of Dermatology - Available on-line
at www.turkdermatolojidergisi.com

Giriş

Cowden sendromu her üç germ yaprağından köken alabilen organlarda multipl hamartomlar ile karakterli, gastrointestinal kanalda hamartomatoz polipler ve mukokutanöz lezyonların görüldüğü otozomal dominant kalıtılan nadir bir sendromdur (1). Tümör supresyonunda görevli kromozom 10'da (10q22-q23) yerleşen fosfotaz ve tensin homolog (PTEN) geninde germline mutasyon olguların %80'inde görülür (2). Görülme sıklığı 1/200,000-250,000'dir (3,4). Sendromda özellikle meme, tiroid, endometrium, gastrointestinal sistem ve böbreği içine alan çok sayıda organda artmış malignite riski bulunmaktadır (5).

Olgu

Kırk yedi yaşında erkek hasta aksiller ve inguinal bölgelerinde çok sayıda et beni bulunması şikayeti ile başvurdu. Hastanın yapılan dermatolojik muayenesinde aksiller, inguinal, periorbital bölgede ve boyunda çok sayıda deri renginde yumuşak fibrom ile ensede kutis verticis girata, yüzde çok sayıda sebace hiperplazi ile uyumlu papüller saptandı (Resim 1). Oral mukaza muayenesinde gingiva ve dilde çok sayıda papillomlar ile makroglossi izlendi (Resim 2, 3). Ayrıca fizik muayenede makrosefali saptandı.

Hastanın gingivadan alınan biyopsisinin histopatolojik değerlendirmesi skuamöz papillom, aksiller bölgeden alınan biyopsinin

histopatolojik değerlendirmesi fibroepitelyal polip, alından alınan papüllerin histopatolojik değerlendirmesi sebace bez hiperplazisi olarak raporlandı.

Bu bulgular ile Cowden sendromu ön tanısı ile eşlik edebilecek diğer organ sistemleri tutulumu açısından tetkik edilen hastanın üst ve alt gastrointestinal endokopisinde mide, duodenum ve kolonda özellikle rektosigmoid bölgede sayılamayacak kadar çok sayıda en büyüğü 1 cm çapında polipler saptandı. Hastanın takiplerinde poliplerden alınan biyopsilerin histopatolojik değerlendirmesi adenomatoz, tübüler, hamartomatoz, hiperplastik polip ve mukozal ganglionöroma şeklinde sonuçlandı.

Torako-abdomino-pelvik bilgisayarlı tomografisinde (TAP BT) her iki sürrenalde miyelolipomlar, sağ böbrekte ise anjiomiyolipom ile uyumlu oluşumlar; torakal 9, lumbal 2 ve lumbal 5 vertebra korpuslarında hemanjiom saptandı. Tiroid bezi ultrasonografisinde (USG) multipl nodüler guatr saptanan hastanın ince iğne aspirasyon biyopsi sonucu lenfositik tiroidit olarak sonuçlandı, takiplerde hastaya total tiroidektomi yapıldı, histopatolojisi benign multipl nodüler guatr olarak raporlandı.

Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sağ serebellar hemisferde kavernöz malformasyon saptandı.

Hastada makrosefali ve mukozal ganglionöroma saptanması nedeniyle hasta akromegali, pakidermoperiostoz ve multipl endokrin neoplazi (MEN) tip 2b açısından endokrinoloji ile fizik tedavi ve rehabilitasyon bölümlerince değerlendirildi. Hastanın tüm kemik sintigrafisi, tüm uzun kemik grafileri, sella spot grafisi, insülin büyüme faktörü 1 (IGF1), somatotropin (STH), açlık kan şekeri, açlık insülin, tiroid uyarıcı hormon (TSH), luteinize edici hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH), testosteron, prolaktin, alkalen fosfataz (ALP), parathormon (PTH), 25(OH)D3 vitamini, osteokalsin, kemik mineral dansitometrisi (DEXA), 24 saatlik idrarda vanilmandelik asit, normetanefrin ve metanefrin tetkikleri değerlendirildi. Tetkik sonuçları değerlendirilen hastada agromegali ve MEN 2b düşünülmüdü.

Makrosefali, gastrotintestinal kanalda hamartomatöz polipler, multinodüler guatr ve mukokutanöz fibromlar saptanan hastaya Cowden sendromu tanısı konuldu.

Tartışma

Cowden sendromu otozomal dominant geçiş gösteren, çeşitli malignitelere artmış riskin görüldüğü çok sayıda hamartomların bulunduğu bir sendromdur (6). Erken tanı, eşlik edebilecek kanserlerin erken tanısı nedeniyle önemlidir. Hastalığın klinik görünümü değişken olmasına rağmen kutanöz lezyonlar yaygın ve patognomoniktir. Ancak bulguların bir kısmının sağlıklı bireylerde de görülebilmesi nedeniyle tanıda zorluklar olabilir (7). Bizim olgumuzda da deri ve zührevi hastalıklar polikliniklerinde sıklıkla karşılaşılan yumuşak fibromlar nedeniyle Cowden sendromu tanısına ulaşılmıştır.

Cowden sendromunun tanı kriterleri 1983'te Salem ve Steck tarafından ortaya konulmuş, 2008 yılında ise yeniden düzenlenmiştir (2,4) (Tablo 1). Olgumuzda 1 majör kriter makrosefali; 3 minör kriter gastrointestinal kanalda hamartomatöz polipler, multinodüler guatr, mukokutanöz



Resim 1. Aksiller yumuşak fibromlar



Resim 2. Gingivada papillomlar



Resim 3. Dilde papillomlar

fibromlar (kutanöz yumuşak fibromlar ve oral mukozal papillomatosis) bulunmaktaydı ve bu bulgular ile Cowden sendromu tanısı aldı.

Cowden sendromunda olguların neredeyse %100'ünde mukokutanöz lezyonlar görülmektedir (8-10). Olguların %80'inde ise mukozal lezyonlar görülür (11). Mukokutanöz lezyonların doğumdan itibaren 46 yaşa kadar başlayabildiği bildirilmektedir. Papillomatöz papüller, fasiyal trikilemmoma ve palmoplantar keratoz karakteristik mukokutanöz

lezyonlardır. Subkutanöz lipomlar, dermal fibromlar, yumuşak fibromlar, hemanjiomlar, akantozis nigrikans, nöromlar, kafeola lekeleri, vitiligo, ksantom, perioral-akral lentiginler ve skrotal dil görülen diğer mukokutanöz lezyonlardır (12). Oral papillomlar olguların %85'inde, yumuşak fibromlar ise %16-36'sında bildirilmektedir (2). Bizim olgumuzda uyumlu olarak gingiva ve dilde çok sayıda papillomlar; aksiller, inguinal, boyun, periorbital bölgede çok sayıda yumuşak fibromlar bulunmaktaydı. İlginç olarak yakın zamanda yapılan bir çalışmada Cowden sendromlu olgularda melanom prevalansı %6 olarak bildirilmiştir (13).

Meme lezyonları Cowden sendromlu kadın olguların yaklaşık %75'inde görülür ve sıklıkla fibrokistik hastalıktır (14). Meme kanseri Cowden sendromu ile ilişkili en yaygın malignitedir. Olguların %25-50'sinde görülmektedir (15). Tiroid hastalıkları ise en yaygın ekstrakutanöz bulgudur ve olguların %75'inde görülür (14). Tiroid kanseri ikinci en yaygın malignitedir ve %3-10 oranında görülmektedir (9). Multinodüler guatr, lenfositik tiroidit, nodüler ve foliküler adenom görülen benign tiroid hastalıklarıdır. Bizim olgumuzda da multinodüler guatr bulunmaktaydı. Cowden sendromlu olguların yaklaşık %70-85'inde gastrointestinal sistem tutulumu görülmektedir (1). Gastrointestinal sistemde görülen poliplerin çapı 1 mm ile bir kaç cm arasında değişmektedir. Genellikle kolonda bulunan polipler ince barsak, mide ve özafagusda nadiren görülmektedir. Bizim olgumuzda kolonda polipler bulunmasının yanında ince barsak ve midede de polipler saptanmıştır (16). Poliplerin histopatolojisi ise hamartomatoz, lipomatöz, fibromatöz, hiperplastik, inflamatuvar ve adenomatöz olabilmektedir. Bizim olgumuzda adenomatöz, hamartomatoz, hiperplastik polipler bulunmasının yanında; nadiren bildirilen ganglionöromatoz polip de bulunmaktadır (16,17).

Cowden sendromlu kadın hastaların %5-10'unda endometrium kanseri görülmektedir (18). Testiküler lipomatoz hamartom, seminom, uterin fibroid, ovaryan kistler, ovaryan malformasyonlar, renal hücreli karsinom ve mesane karsinomu görülen diğer genitoüriner sistem anomalileridir (1). Bizim olgumuzda ise daha önce Cowden sendromlu olgularda bildirilmeyen; her iki sürrenalde miyelolipomlar, sağ böbrekte ise anjiomiyolipom saptanmıştır. Adrenal miyelolipomlar, matür adipoz doku ve adalar halinde dağılan hematopoietik hücrelerden oluşan nadir nonfonksiyonel benign tümörlerdir (19). Görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artması ile genellikle insidental olarak saptanan miyelolipomlar sıklıkla unilateraldir ve litertürde 300'den az olgu bildirilmektedir. Renal anjiomiyolipomlar ise kan damarları, düz kas hücreleri ve matür adipositlerden oluşan nadir benign hamartomatoz tümörlerdir (20). Anjiomiyolipomların %80'i sporadiktir ve genetik bir hastalık ile ilişkili değildir, kalan kısmı ise tüberoskleroz ve sporadik lenfanjioleomiyomatozis ile ilişkilidir.

Cowden sendromunda nörolojik bulgular da görülebilmektedir. Makrosefali (kafa çevresinin 97 persentilin üzerinde olması) olguların %80'inde bildirilmiştir (2). Cowden sendromunun erken tanısında önemli bir ipucu olabilmektedir. Bizim olgumuzda da makrosefali bulunmaktadır. Tanı kriterlerinden majör bulgu olan Lhermitte Duclos hastalığı ise serebellar korteksin hamartomatoz lezyonudur.

Tablo 1. Cowden sendromu tanı kriterleri

Patognomonik Kriterler
Erişkinde Lhermitte-Duclos hastalığı
Mukokutanöz lezyonlar
Yüzde trikilemmomalar
Akral keratoz
Papillomatöz papüller
Majör Kriterler
Meme kanseri
Tiroid kanseri (papiller veya foliküler)
Endometrial kanser
Makrosefali
Minör Kriterler
Diğer yapısal tiroid lezyonları (adenom, MNG)
Mental retardasyon (IQ 75 ve altında)
Gastrointestinal hamartomlar
Memenin fibrokistik hastalığı
Genitoüriner tümör veya yapısal malformasyonlar
Fibromlar
Lipomlar
Miyomlar
Bireyde İşlevsel Tanı
Aşağıdakilerden herhangi biri
1) Mukokutanöz lezyonlar olması halinde:
Yüzde; üç veya daha fazlası trikilemmomaa olan 6 veya daha fazla papül veya
Fasiyal kutanöz papüller ve oral mukozal papillomatosis veya
Oral mukozal papillomatosis ve akral keratoz veya
Palmoplantar keratoz (6 veya daha fazla)
2) Biri makrosefali veya Lhermitte Duclos hastalığı olması gereken iki veya daha fazla majör kriter veya
3) Biri majör ve üç minör kriter veya
4) Dört minör kriter
Bir Ailede Cowden Tanılı Bir Birey Olması Halinde Tanı
1) Bir patognomonik kriter veya
2) Minör kriterlerin eşlik ettiği veya etmediği herhangi bir majör kriter veya
3) İki minör kriter veya
4) Bannayan-Riley-Rubalcaba sendromu hikayesi

Tablo 2. Cowden sendromlu hastaların takibi

18 yaşından itibaren yıllık fizik muayene, hastaların aylık kendi meme muayenelerini yapmaları, tanıda bazal tiroid USG çekilmesi ve her yıl tekrar edilmesi
25 yaşından itibaren 6 ayda bir meme muayenesi yaptırılması (ya da 35 yaşın altındakiler, ailede meme kanseri tanısı alınan yaştan 5-10 sene önce başlayarak)
30-35 yaşından itibaren yıllık mamografi ve meme MRG çekilmesi (ya da 40-45 yaşın altındakiler, ailede meme kanseri tanısı alınan yaştan 5-10 sene önce başlayarak)
Hasta temelinde değerlendirme ile profilaktik mastektomi
Yıllık dermatolojik muayene yapılması
Klinik gereklilik görüldüğüne endometriyal ve renal kanser taraması yapılması
USG: ultrasonografi, MRG: manyetik rezonans görüntüleme

Hemanjiom ve arteriovenöz malformasyon gibi vasküler malformasyonlar Cowden sendromlu olguların %18'inde görülmektedir (21). Bizim olgumuzda da benzer şekilde sağ serebellar hemisferde kavernoöz malformasyon, torakal ve lumbal vertebra korpuslarında hemanjiom saptandı.

Cowden sendromunda prognoz ve beklenen yaşam süresi altta yatan malignitelere bağlıdır (22). Özellikle meme, tiroid bezi, genitoüriner ve gastrointestinal sistemlerde artmış kanser riski nedeniyle detaylı araştırmalar ve yaşam boyu kontrollerin yapılması gerekmektedir. Çoğunlukla ilk olarak mukokutanöz bulgular ile ortaya çıkan, mukokutanöz bulguların normal popülasyonda da görülebilecek lezyonlara benzer olabildiği sendromda doğru tanıyı koymak ve sonrasında olası maligniteler açısından ileri tetkik ve takip önemlidir (Tablo 2) (2).

Nadir görülmesi ve özellikle çok sayıda organda malignite gelişebilmesi nedeniyle multipl mukokutanöz papillomları olan hastalarda Cowden sendromunun akla gelmesi, sistemik tutulum açısından değerlendirilmeleri ve takibe alınmaları önemlidir. Cowden sendromunun nadir görülmesi, polikliniklerde sık karşılaştığımız yumuşak fibromların sendromun bir komponenti olması, miyelolipom ve anjiomyolipomların eşlik ettiğinin daha önce bildirilmemesi nedeniyle olgumuzu sunmayı uygun bulduk.

Kaynaklar

1. Farooq A, Walker LJ, Bowling J, Audisio RA. Cowden syndrome. *Cancer Treat Rev* 2010;36:577-83.
2. Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *J Genet Couns* 2009;18:13-27.
3. Mukamal LV, Ferreira AF, Jacques Cde M, et al. Cowden syndrome: review and report of a case of late diagnosis. *Int J Dermatol* 2012;51:1494-9.
4. Nelen MR, Kremer H, Konings IB, Schoute F, et al. Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations. *Eur J Hum Genet* 1999;7:267-73.
5. Ha JW. Autosomal Dominant Inherited Cowden's Disease in a Family. *Clin Endosc* 2013;46:85-90.
6. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 2000;37:828-30.
7. Pilarski R, Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up (again)? Expanding mutational and clinical spectra of the PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet* 2004;41:323-6.
8. Fistarol SK, Anliker MD, Itin PH. Cowden disease or multiple hamartoma syndrome--cutaneous clue to internal malignancy. *Eur J Dermatol* 2002;12:411-21.
9. Starink TM, Hausman R. The cutaneous pathology of facial lesions in Cowden's disease. *J Cutan Pathol* 1984;11:331-7.
10. Kovich O, Cohen D. Cowden's syndrome. *Dermatol Online J* 2004;10:3.
11. Salem OS, Steck WD. Cowden's disease (multiple hamartoma and neoplasia syndrome). A case report and review of the English literature. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:686-96.
12. Tabanlıoğlu Onan D, Melikoğlu B, Allı N. Cowden sendromlu bir olgu sunumu. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2009;19:165-9.
13. Bubien V, Bonnet F, Brouste V, Hoppe S, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet* 2013;50:255-63.
14. Porto AC, Roider E, Ruzicka T. Cowden Syndrome: report of a case and brief review of literature. *An Bras Dermatol* 2013;88:52.
15. Nusbaum R, Vogel KJ, Ready K. Susceptibility to breast cancer: hereditary syndromes and low penetrance genes. *Breast Dis* 2006;27:21-50.
16. Coriat R, Mozer M, Caux F, Chryssostalis A, et al. Endoscopic findings in Cowden syndrome. *Endoscopy* 2011;43:723-6.
17. Trufant JW, Greene L, Cook DL, McKinnon W, et al. Colonic ganglioneuromatous polyposis and metastatic adenocarcinoma in the setting of Cowden syndrome: a case report and literature review. *Hum Pathol* 2012;43:601-4.
18. Blumenthal GM, Dennis PA. Germline PTEN mutations as a cause of early-onset endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2234.
19. Nabi J, Rafiq D, Authoy FN, Sofi GN. Incidental detection of adrenal myelolipoma: a case report and review of literature. *Case Rep Urol* 2013;2013:789481.
20. Lienert AR, Nicol D. Renal angiomyolipoma. *BJU Int* 2012;110 Suppl 4:25-7.
21. Starink TM, van der Veen JP, Arwert F, de Waal LP, et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet* 1986;29:222-33.
22. Tutluer S, Tanriover MD, Guven GS. Cowden syndrome: a major indication for extensive cancer surveillance. *Med Oncol* 2012;29:1365-8.