

# Cowden Sendromlu Bir Olgu Sunumu

## Report of a Case with Cowden Syndrome

Dr. Duru TABANLIOĞLU ONAN,<sup>a</sup>  
Dr. Burcu MELİKOĞLU,<sup>a</sup>  
Dr. Nuran ALLI<sup>a</sup>

<sup>a</sup>1. Dermatoloji Kliniği,  
Ankara Numune  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 21.04.2009  
Kabul Tarihi/Accepted: 30.06.2009

*Bu çalışma, Ankara Atıf Taşpınar  
Dermatoloji Günleri (Ocak 2009)'nde  
sözel olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Duru TABANLIOĞLU ONAN  
Ankara Numune Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
1. Dermatoloji Kliniği, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
t\_duru@hotmail.com

**ÖZET** Cowden sendromu multipl hamartomlar ve yüksek malignansi riski ile karakterize otozomal dominant nadir görülen bir hastalıktır. Meme, tiroid, uterus, beyin ve mukokutanöz dokular en sık tutulan organlardır. Sendromun en karakteristik özellikleri; fasiyal kutanöz papüller, oral mukozal papillomatozis, akral keratoz ve palmoplantar keratozdan oluşan mukokutanöz lezyonlardır. Burada ilk olarak mukokutanöz bulgularla karşımıza çıkan Cowden sendromlu bir olgu sunulmaktadır. Yirmi beş yaşındaki kadın hasta fasiyal kutanöz papüller ve oral mukozal papillomatozis bulguları ile Cowden sendromu tanısı aldı. Yapılan detaylı taramalarda hastada ayrıca multinodüler guatr, mide ve rektumda yerleşmiş gastrointestinal polipler ve memenin fibrokistik hastalığı saptandı. Herhangi bir malignitesi olmayan hasta yakın takibe alındı.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl hamartom sendromu; deri; tiroid bezi; polipler

**ABSTRACT** Cowden syndrome is a rare, autosomal dominant disease characterised by multiple hamartomas and a high risk of malignancy. Breast, thyroid, uterus, brain and mucocutaneous tissues are the most commonly involved organs. Most characteristic features of the syndrome are the mucocutaneous lesions which are facial cutaneous papules, oral mucosal papillomatosis, acral keratosis and palmoplantar keratosis. Herein we report a case of Cowden syndrome that presents with mucocutaneous symptoms. A 25-year-old female patient with facial cutaneous papules and oral mucosal papillomatosis was diagnosed as Cowden syndrome. Detailed evaluation moreover revealed multinodular goiter, gastrointestinal polyps in stomach and rectum, and fibrocystic disease of the breast. Malignancy was not detected and the patient will be in a life-long follow-up.

**Key Words:** Hamartoma syndrome, multiple; skin; thyroid gland; polyps

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2009;19(3):165-9

Cowden sendromu (CS), her üç embriyonik tabaka kökenli dokuların multipl hamartomatöz malformasyonu ve özellikle tiroid ve memede artmış malignansi riski ile giden multisistem bir hastalıktır. İlk kez 1963 yılında Lloyd ve Dennis tarafından tanımlanmış, 1972 yılında ise önce Weary ve ark. tarafından “multipl hamartom sendromu” olarak ve daha sonra Gorlin ve ark. tarafından “multipl hamartom ve neoplazi sendromu” olarak isimlendirilmiştir. Kadınlarda daha sık görülür ve otozomal dominant kalıtılır. Tümör supresyonunda görevli bir fosfataz olan *PTEN* geninin mutasyonu (kromozom 10q22-23) hastaların %80’inde tespit edilmektedir.<sup>1</sup>

Mukokutanöz lezyonlar CS için en karakteristik ve değişmez özelliklerdir: yüzde çok sayıda düz ve keratotik papüller, oral mukozal papillomatozis, akral keratoz ve palmoplantar keratoz.<sup>2</sup> Hastaların hemen hepsinde 20'li yaşların sonuna kadar mukokutanöz bulgular ortaya çıkar.<sup>3,4</sup>

## OLGU SUNUMU

Yüzde ve ağız içinde kabarıklıklar şikayeti ile başvuran 25 yaşındaki kadın hastanın, hikayesi sorgulandığında; 10 yaşında dilde yarıklanma ve ağız içinde kabarıklıklar, 19 yaşında ise dudaklarda kabarıklıkların geliştiği öğrenildi. Öz geçmişinde kist hidatik operasyonu, demir eksikliği anemisi, üç kez geçirilmiş fasiyal paralizi ve anksiyete bozukluğu

bulunan hastamızın soygeçmişinde ailede benzer deri bulguları mevcut değildi. Fizik muayenesinde patolojik bir bulgu saptanmadı. Dermatolojik muayenesinde; alında, göz kapaklarında, burunda ve kulaklarda deri renginde çok sayıda milimetrik papüller izlendi (Resim 1). Dudakta, dudak mukozasında ve bukkal mukozada kaldırım taşı görünümünde, düz yüzeyle papüller saptandı (Resim 2, 3). Diş etlerinde ve dilde pembe renkli milimetrik papüller vardı. Derin fissürler içeren dil skrotal dil görünümündeydi (Resim 4).

Hastanın alt dudak mukozasındaki papüllerden dış merkezde alınan biyopsinin histopatolojik incelemesi "fibroepitelyal hiperplazi" olarak rapor edilmişti. Hastanın yapılan laboratuvar tetkikle-



**RESİM 1:** Alında ve göz kapaklarında deri renginde çok sayıda milimetrik papüller.



**RESİM 2:** Dudak mukozasında kaldırım taşı görünümünde papüller.



**RESİM 3:** Bukkal mukozada düz yüzeyle, kaldırım taşı görünümünde papüller.



**RESİM 4:** Derin fissürlerin izlendiği skrotal dil görünümüne eşlik eden çok sayıda papüller.

rinde; tam kan sayımında Hb: 10.5 g/dL, periferik yaymada hipokromi ve anizositoz tespit edildi. Rutin biyokimyasal analiz, tiroid fonksiyon testleri ve tümör belirteçleri normal sınırlarda, hepatit belirteçleri ve VDRL negatifti.

Akciğer grafisi normaldi. Tiroid ultrasonografisi (USG)'nde her iki lobda, çok sayıda hipokoik nodüller izlendi ve bunun üzerine yapılan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi nodüllerin benign özellikte olduğu şeklinde yorumlandı. Karaciğer USG'de sağ lobda kalsifiye, kist hidatikle uyumlu lezyon ve abdomen dinamik bilgisayarlı tomografisinde sağ lobda bilobüler kontürlü, içerisinde kistik alanlar içeren, duvarı kalsifiye hipodens lezyon gözlendi. Meme USG'de sol memede areola komşuluğunda birkaç adet basit ve septalı kist izlendi ve memenin fibrokistik hastalığı olarak rapor edildi. Transvajinal USG'de uterus ve overler normal görünümdeydi.

Özefagogastroduodenoskopide antrum büyük kurvatur ve pilorda 5-6 adet, mm polip ve kolonoskopide rektumda 2-3 milimetre çaplı 5-10 adet polipoid oluşum tespit edildi. Kolondaki poliplerden alınan biyopsinin sonucu miks (adenomatöz ve hiperplastik) polip olarak rapor edildi. Herhangi bir sisteme ait malignite saptanmayan hasta yakın takibe alındı.

## TARTIŞMA

CS embriyonik tabakaların üçünden de kaynaklanabilen, malign ve benign (hamartomatöz) lezyonlardan oluşan kompleks bir hastalıktır.<sup>3</sup> Hamartomlar, çoklu organ sistemlerinde dokuların neoplastik olmayan, tümör benzeri, düzensiz aşırı büyümesidir. Bu sendrom deri, mukoz membranlar, meme, tiroid, sindirim sistemi ve santral sinir sistemi (SSS)'nin ektodermal, mezodermal ve endodermal değişikliklerinin kombinasyonu ile karakterizedir.<sup>5</sup>

CS'nin tanısal kriterleri ilk olarak 1983 yılında Salem ve Steck tarafından önerilmiştir. En son 2008 yılında revize edilmiş olan kriterler Tablo 1'de görülmektedir.<sup>1</sup> Hastamızın sağladığı kriterler patognomonik kriterlerden mukokutanöz lezyonlar, minör kriterlerden multinodüler guatr, mide ve

rektumda yerleşmiş gastrointestinal polipler ve memenin fibrokistik hastalığıdır. Tablo 1'de, bireyde işlevsel tanı kriterlerinde yer alan; mukokutanöz lezyonlardan fasiyal kutanöz papüller ve oral mukozal papillomatozis bulgularının her ikisinin de mevcut olması nedeni ile hastamız CS tanısı almıştır. Skrotal dil ve yüksek arklı damak tanısal kriterlerden olmayan, fakat eşlik edebilen ve hastamızda görülen diğer bulgulardır.

CS'de görülebilen tipik mukokutanöz lezyonlar; fasiyal kutanöz papüller, oral mukozal papillomatozis, akral keratoz ve palmoplantar keratozdu. Eşlik edebilen diğer mukokutanöz bulgular ise "café au lait" lekeleri, dermal fibromlar, ksantomlar, multipl akrokordonlar, mukokutanöz nöromlar, lipomlar ve skrotal dil olarak bilinir.<sup>1,2</sup> Hastamızda saptanan deri bulguları; yüz yerleşimli papüller, oral mukozada yer yer kaldırım taşı görünümünde papüller ve derin fissürlerin oluşturduğu skrotal dil görünümüydü.

CS'deki kutanöz papüler lezyonların histolojik değerlendirmesi tipik olarak trikilemmoma veya kıl follikülü hamartomları ile uyumludur.<sup>6,7</sup> Oral mukoza lezyonları ise histolojik olarak epitelyal ve/veya konnektif doku hamartomlarını temsilen benign fibroma ve/veya fibroepitelyal hiperplazi şeklinde tanı alır.<sup>6</sup> Hastamızın alt dudak mukozasındaki papüllerden dış merkezde alınan biyopsinin histopatolojik incelemesi de "fibroepitelyal hiperplazi" olarak sonuçlanmıştır.

CS'de deri ve mukoza dışında görülebilen benign özellikler: gastrointestinal polipler, miyomlar, over kistleri ve genitoüriner sistem malformasyonları, memede fibroadenom ve fibrokistik hastalık, guatr, hiper-hipotiroidizm, serebellumun displastik gangliositomu olarak bilinen Lhermitte-Duclos hastalığı, arteriyovenöz malformasyon ve hemanjiyomlar, testiküler hamartomlar, iskelet anomalileri, makrosefali, adenoid yüz, yüksek damak ve mental retardasyon şeklindedir.<sup>1,2</sup> Hastamızda bu benign özelliklerden mide ve rektum yerleşimli gastrointestinal polipler, memenin fibrokistik hastalığı ve yüksek damak saptanmıştır. Gastrointestinal polipler histopatolojik olarak sadece hamartomatoz değil; juvenil, lipomatoz, lenfoid, inflamatuvar,

**TABLO 1:** Cowden sendromu tanı kriterleri.

Patognomonik kriterler	Minör kriterler
<ul style="list-style-type: none"> <li>Erişkinde Lhermitte-Duclos hastalığı</li> <li>Mukokutanöz lezyonlar: <ul style="list-style-type: none"> <li>Yüzde trikilemmomalar</li> <li>Akral keratozlar</li> <li>Papillomatöz lezyonlar</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diğer yapısal tiroid lezyonları (adenom, MNG)</li> <li>Mental retardasyon (IQ ≤ 75)</li> <li>Gastrointestinal hamartomlar</li> <li>Memenin fibrokistik hastalığı</li> <li>Genitoüriner tümör/yapısal malformasyonlar</li> <li>Fibromlar</li> <li>Lipomlar</li> <li>Miyomlar</li> </ul>
<b>Majör kriterler</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Meme kanseri</li> <li>Tiroid kanseri (papiller veya folliküler)</li> <li>Endometriyal kanser</li> <li>Makrosefali</li> </ul>	
<b>Bireyde işlevsel tanı</b> <p><b>Aşağıdakilerden herhangi biri:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Sadece mukokutanöz lezyonlar olması halinde: <ol style="list-style-type: none"> <li>Yüzde; üç veya daha fazlası trikilemmoma olan 6 veya daha fazla papül veya</li> <li>Fasiyal kutanöz papüller ve oral mukozal papillomatosis veya</li> <li>Oral mukozal papillomatosis ve akrall keratoz veya</li> <li>Palmoplantar keratoz, 6 veya daha fazla</li> </ol> </li> <li>Biri makrosefali veya Lhermitte-Duclos hastalığı olması gereken, 2 veya daha fazla majör kriter veya</li> <li>Bir majör ve üç minör kriter veya</li> <li>Dört minör kriter</li> </ol> <p><b>Bir ailede Cowden tanılı bir birey olması halinde işlevsel tanı</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Bir patognomonik kriter veya</li> <li>Minör kriterlerin eşlik ettiği veya etmediği herhangi bir majör kriter veya</li> <li>İki minör kriter veya</li> <li>Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu hikayesi</li> </ol>	

hiperplastik, leiomyomatoz, nöromatoz, adenomatöz tipte ve hatta hastamızda olduğu gibi miks (adenomatöz ve hiperplastik) tipte de görülebilir.

Meme kanseri CS'ye en sık eşlik eden kanser tipidir. CS'de meme kanseri gelişme riski %25-50 ve ortalama tanı yaşı 38-46 yıl arasındadır.<sup>1,3</sup> CS'de ikinci en sık görülen kanser tipi tiroid kanseridir ve gelişme riski %3-10 olarak rapor edilmektedir. Tipik olarak folliküler, nadiren ise papiller tiroid karsinomu şeklindedir.<sup>1,3</sup> Endometriyal adenokarsinom görülme riski ise yaklaşık olarak %5-10'dur.<sup>8</sup> CS'ye eşlik edebilen diğer kanserler; renal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, melanom, merkel hücreli karsinom ve trikilemmomal karsinomdur.<sup>2</sup> Hastamızın olası malignansi açısından yapılan taramalarında herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır.

CS yüksek malignansi riski nedeni ile ömür boyu izlem gerektiren bir hastalıktır. Meme ve tiroid muayenesini içeren fizik muayene ve dermatolojik muayenenin yıllık tekrarı önem taşımaktadır. Düzenli muayeneler 18 yaşından itibaren başlamalıdır. İlk muayenede bazal bir tiroid ultrasonu yapılır ve yıllık tekrar edilir. Hasta kendi kendine aylık meme muayenesi yapmalıdır.<sup>1</sup>

CS nadir görülen ve malignansi riski yüksek bir sendrom olduğundan tanısı ve yakın takibi önem taşımaktadır. Bu sendrom tıpkı bizim olgumuzdaki gibi ilk olarak mukokutanöz bulgularla ortaya çıkabilir. Böyle bir durumda olası malignitelere yönelik sistemik araştırmaların yapılması hastaların yaşam süresini ve kalitesini artırmak açısından önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *J Genet Couns* 2009; 18(1):13-27.
2. Fistarol SK, Anliker MD, Itin PH. Cowden disease or multiple hamartoma syndrome--cutaneous clue to internal malignancy. *Eur J Dermatol* 2002;12(5):411-21.
3. 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(5):323-6.
4. Eng C. PTEN: one gene, many syndromes. *Hum Mutat* 2003;22(3):183-98.
5. Campos FG, Habr-Gama A, Kiss DR, Atui FC, Rawet V, Goldstein PJ, et al. Cowden syndrome: report of two cases and review of clinical presentation and management of a rare colorectal polyposis. *Curr Surg* 2006;63(1):15-9.
6. Scheper MA, Nikitakis NG, Sarlani E, Sauk JJ, Meiller TF. Cowden syndrome: report of a case with immunohistochemical analysis and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101(5): 625-31.
7. Starink TM, Meijer CJ, Brownstein MH. The cutaneous pathology of Cowden's disease: new findings. *J Cutan Pathol* 1985;12(2):83-93.
8. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 2000;37(11):828-30.