

HERANÇA RARA DA SÍNDROME DE COWDEN ASSOCIADA AO DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE MAMA

CAMILA CHAGAS PEREIRA*, LUZIMARA EUZEBIO CHAMPOSKI* e PALOMA AMBROSIO*
LAIRE SCHIDLOWSKI FERREIRA**

*Discentes do curso de Biomedicina no Centro Universitário Campos de Andrade-UNIANDRADE, Curitiba/Paraná, Brasil

**Docente do curso de Biomedicina no Centro Universitário Campos de Andrade-UNIANDRADE, Curitiba/Paraná, Brasil

E-mail: camilachagas681@gmail.com

Resumo: A Síndrome de Cowden é uma doença rara, ocasionada por mutações no gene *PTEN* localizado no cromossomo 10q22-23. Afeta ambos os sexos, mas exerce uma predominância maior sob o sexo feminino. Esta enfermidade causa inúmeras lesões benignas e malignas, com enfoque maior no câncer de mamas. O presente estudo realizou uma revisão de literatura nos bancos de dados Google Acadêmico, PubMed e Scielo, com o objetivo de compreender o que é a Síndrome de Cowden, como ela se relaciona com o câncer de mama, seus principais carcinomas e prevenção. Com base nas informações acessadas, foi possível observar que a intercorrência mais grave da síndrome é o carcinoma de mama, pois esta neoplasia apresenta-se de forma amplamente invasiva e agressiva, de maneira precoce, sendo propício o desenvolvimento aos 22 anos, podendo apresentar lesões como o carcinoma ductal invasor, carcinoma lobular e carcinoma tubular, sendo de mera importância realizar exames de acompanhamento desde sua fase inicial. De acordo com este estudo, pôde-se concluir que é de extrema importância realizar o acompanhamento e exames para identificar a doença em seu período inicial e dar início ao tratamento com o intuito de inibir o máximo possível a proliferação desses tumores.

Palavras-chave: Síndrome de Cowden,

Doenças, Mamas, Neoplasias, Carcinoma.

Abstract: Cowden's Syndrome major is a rare disease, caused by mutations on *PTEN* gene, located on chromosome 10q22-23. This disease affects both sexes, but is predominant in females. This syndrome causes many benign and malignant tumors, mainly breast cancer. The present study carried out a literature review through databases as Google Scholar, PubMed and Scielo, in order to understand what is Cowden's Syndrome, and how it relates to breast cancer, its main carcinomas and prevention. Based on the information accessed, it is observed the manly and worst serious complication of the syndrome is breast carcinoma, as this occurrence was more severe, early, being conducive to development at 22 years, and may present as invasive ductal carcinoma, lobular carcinoma and tubular carcinoma, being of mere importance to carry out follow-up exams from its initial phase. According to this study, it is extremely important perform follow-up and exams to identify the disease in its initial stage, and start treatment with the aim of inhibiting the proliferation of tumors.

Keywords: Cowden's Syndrome, Diseases, Breasts, Neoplasm, Carcinoma.

INTRODUÇÃO

No ano de 1963, uma mulher conhecida como Rachel Cowden foi diagnosticada com sintomas e enfermidades de uma doença ainda não tanto reconhecida [1]. Ela apresentava diversas alterações em seu organismo, como língua fissurada, adenomas da tireoide, doença fibrocística da mama com degradação maligna, e alterações no sistema nervoso central [1]. Com tantas indisposições em seu diagnóstico, passaram a realizar estudos sobre ela e sua família, que também apresentaram indivíduos com a manifestação da doença de uma forma mais moderada e com algumas outras alterações. Com isto, Lloyd e Dennis, relataram pela primeira vez, a Síndrome de Cowden [1].

A Síndrome de Cowden é uma doença hereditária que é caracterizada por acometer diversas partes do organismo [1]. Ela se dá por razão de mutações no gene *PTEN*, localizado no cromossomo 10q22-23 e está relacionada ao desenvolvimento de diversas doenças, incluindo o câncer de mama [1].

O principal objetivo deste trabalho é correlacionar a existência de uma síndrome tão rara com o desenvolvimento de uma doença tão comum atualmente para as mulheres do país e do mundo, o câncer de mama, com o intuito de contestar e manter sempre em alerta os indivíduos de ambos os sexos que podem ser afetados por este câncer, como finalidade trazer um assunto incomum e que não está no dia a dia das pessoas, para que elas tenham consciência de todas as causas e formas de prevenção.

METODOLOGIA

Para a presente pesquisa, foi realizado um estudo bibliográfico, com base em pesquisas e coletas de dados nacionais, acervos de bibliotecas online pela Web, jornais eletrônicos, artigos científicos em sites como Scielo, PubMed e Google

Acadêmico, no período de 2002 à 2020. Para o levantamento dos artigos, foram utilizadas palavras como “Síndrome de Cowden” e “Câncer de Mama”.

RESULTADOS

Síndrome

A Síndrome de Cowden, refere-se a uma doença de herança autossômica dominante considerada rara e de pouca incidência. Estima-se que a cada um em duzentos mil indivíduos da população, são afetados por mutações patogênicas no gene responsável por desenvolver esta síndrome [2].

Antecedentemente discernida por Costello, e eventualmente minuciada por Lloyd e Dennis após o relato de diagnóstico da paciente Rachel Cowden com os sintomas ocasionados pela doença, começaram-se estudos que acarretaram a identificação de uma mutação no gene *PTEN*, localizado no cromossomo 10q22-23. Este gene, é responsável por regular a via PI3K/Akt/mTOR (via de sinalização intracelular importante na regulação do ciclo celular), ou seja, ele possui a finalidade de supressão tumoral, que estimula seu efeito de ampliação e proliferação celular, apoptose, migração e angiogênese [2].

Com a perda desta importante função, há a contribuição para a transformação celular descontrolada, aumentando a escala de riscos de desenvolvimento de câncer. Para sua transmissão, já é suficiente que apenas um dos progenitores possua a doença com o gene mutado, passando assim, esta doença para as próximas gerações [2].

As mutações que ocorrem neste gene, são responsáveis por mais de 80% dos casos relacionados a esta enfermidade, sendo que 40 a 60% dos casos é de origem familiar [2].

A síndrome afeta ambos os sexos, porém, obtêm-se uma predominância maior sob o sexo feminino e sob

caucasianos, com média de diagnóstico aos 22 anos de idade [2,3].

Os afetados por esta doença rara manifestam uma tendência no desenvolvimento de múltiplas lesões benignas ou malignas, podendo acometer órgãos como a pele, mamas, sistema nervoso central, tireoide, mucosa oral, e ovários. Também tracto gastrointestinal, contusões de carcinomas na mama, tireoide e endométrio, isto é, de origens ectodérmicas, mesodérmicas e endodérmicas [2,3].

Com enfoque no Câncer de Mama, observa-se que os tumores possuem uma malignidade maior nestes casos, e que frequentemente são referidos nos histopatológicos mamários em mulheres que possuem a Síndrome de Cowden [3].

Dentre estas enfermidades, vale esclarecer casos de neoplasia de mama como o carcinoma ductal invasor, carcinomas lobular e tubular [2]. Podendo citar também a hiperplasia ductal, papilomatose intraductal, fibroadenomas, atrofia lobular e nódulo fibrótico hialino [2].

A afecção mamária traduz-se por doença fibrocística e tem sido encontrada em todos os pacientes do sexo feminino, ocorrendo em torno de 80% dos casos [3].

Câncer

Como descrito acima, a Síndrome de Cowden gera a afecção mamária, que ocasiona a intercorrência mais séria desta síndrome, o carcinoma de mama [3]. Esta patologia atinge cerca de 30 a 50% das mulheres afetadas, onde o acometimento bilateral ocorre em cerca de 25% dos casos [3].

Assim como nos demais casos de neoplasia de mama hereditária, o aparecimento ocorre na faixa etária em torno de 36-46 anos, e normalmente se apresenta como carcinoma ductal invasor, porém, já foram observados os carcinomas lobular e tubular [2]. Pode ser citado também hiperplasia ductal, papilomatose intraductal, fibroadenomas, atrofia lobular

e nódulo fibrótico hialino [2].

Carcinoma ductal: o carcinoma ductal *in situ* da mama ou carcinoma intraductal, trata-se de uma proliferação clonal de células que possuem aparência maligna dentro dos lúmens do ducto mamário, sem que tenha evidência de invasão além da membrana basal epitelial. Esse tipo de carcinoma é pioneiro do câncer de mama invasivo [4].

Carcinoma lobular: trata-se de um tipo especial de câncer, pois apresenta seu comportamento e características clínicas, morfológicas e moleculares, distintas das demais manifestações, dificultando seu diagnóstico [5]. A maioria das mulheres apresenta uma massa mal definida que pode ser palpável, no entanto, também pode apresentar-se como um vago espessamento ou nodularidade fina ou difusa [5].

Carcinomas tubular: possuem células fusiformes, são neoplasias epiteliais renais de baixo grau e são classificadas pela Organização Mundial de Saúde, como uma entidade específica [6]. O tumor é formado por grandes células fusiformes eusinfílicas regulares, que estão separadas por um extrema mixóide com gotículas intercelulares claras positivas para azul alciano [6].

É de extrema importância reconhecer os sintomas iniciais da síndrome, buscando investigar se há casos em gerações da família, para confirmar ou refutar hipóteses, sendo também necessário realizar o acompanhamento médico [2].

Para um diagnóstico de maior precisão do câncer de mama decorrente desta síndrome, é necessária a realização de exames de rotinas como a mamografia anual e a ressonância nuclear magnética, mastectomia bilateral profilática, e acompanhamentos com mastologistas, sendo de extrema importância auto exames a partir dos 18 anos [3].

Para os profissionais da saúde, orientar o paciente abordando opções para redução dos riscos proveniente da mastectomia e histerectomia, fornecendo

também opções de reconstrução [2].

CONCLUSÃO

Com base no estudo apresentado, observou-se que a Síndrome de Cowden trata-se de uma doença rara, ocasionada por mutações no gene *PTEN*, localizado no cromossomo 10q22-23, gene responsável pela regulação da via PI3K/Akt/mTOR associada a proliferação celular. Esta síndrome é responsável por gerar inúmeras patologias decorrentes, como o desenvolvimento de múltiplas lesões benignas e malignas, hemartomas pelos órgãos, pele e trato gastrointestinal, além de carcinoma na tireoide, endométrio e principalmente nas mamas.

Através do material apresentado, pôde-se concluir que tal síndrome está diretamente relacionada ao desenvolvimento do câncer de mama nas pessoas que são portadoras, sendo esta a intercorrência mais grave provocada por esta patologia, pois apresenta-se de forma precoce, em torno de 22 anos, como ocorreu na paciente citada no estudo.

Além disso, conclui-se que mesmo não existindo uma cura para essa síndrome, tendo em vista as possíveis intercorrências devido a ela, torna-se importante a realização de exames de acompanhamento desde o momento inicial da descoberta da doença, pois através disto, passa a ser plausível intervir na fase inicial do carcinoma, fazendo o possível para que ele não evolua para um quadro mais grave e entre até mesmo em estado de metástase, sendo um dos maiores motivos de óbitos decorrentes desta enfermidade.

REFERÊNCIAS

[1] Voltolini RS. Relato de dois casos clínicos incomuns em diagnóstico bucal: Síndrome de Cowden e Doença de Mucha-Habermann. *repositoriunespbr* [Internet]. 2022 Mar 30 [cited 2022 Oct 3];

<https://repositorio.unesp.br/handle/11449/235699>

[2] Rodrigues M, Dra O, Rocha. Artigo tipo “Case Report” Mestrado Integrado em Medicina SÍNDROME DE COWDEN - CASO CLÍNICO Porto 2011 [Internet] <https://repositorioaberto.up.pt/bitstream/10216/63614/2/Sndrome%20de%20Cowden%20%20Caso%20Clinico.pdf> [cited 2022 Oct 2].

[3] De Alencar Branco A, Carvalho E, Lima F, Almeida J, Belo J, Santos D, et al. Patrícia de Barros Guimarães [Internet]. <https://www.scielo.br/j/abd/a/G6Qc4ZZMZ4FQG3vB6MMytWQ/?lang=pt&format=pdf> [cited 2022 Oct 2].

[4] Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal Carcinoma in Situ of the Breast. *New England Journal of Medicine*. 2004 Apr;350(14):1430–41.

[5] Rakha EA, Ellis IO. Lobular breast carcinoma and its variants. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2010 Feb;27(1):49–

[6] Ferlicot S, Allory Y, Compérat E, Mege-Lechevalier F, Dimet S, Sibony M, et al. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma: a report of 15 cases and a review of the literature. *Virchows Archiv*. 2005 Oct 18;447(6):978–83.