



## CAPÍTULO 3

# DO GENE AO PACIENTE: MANEJO CLÍNICO NA SÍNDROME DE COWDEN E OUTRAS ALTERAÇÕES NO *PTEN*

**Lucas Amorim Schmittel**

Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento. Brasil, Vitória, Espírito Santo  
Autor correspondente

**Rebeca Perim Pereira**

Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento. Brasil, Vitória, Espírito Santo  
Autor correspondente

**Samara Almeida de Lacerda Paixão**

Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento. Brasil, Vitória, Espírito Santo

**Taissa dos Santos Uchiya**

Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento. Brasil, Vitória, Espírito Santo

**Matheus Correia Casotti**

Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento. Brasil, Vitória, Espírito Santo

**Iúri Drumond Louro**

Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento. Brasil, Vitória, Espírito Santo

**Débora Dummer Meira**

Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento. Brasil, Vitória, Espírito Santo

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** A Síndrome de Cowden é uma condição genética rara, autossômica dominante, associada a mutações no gene *PTEN*, que aumentam a predisposição a múltiplas neoplasias, sobretudo de mama, tireoide e endométrio. **RELATO DE CASO:** Mulher de 35 anos, portadora de mutação patogênica em *PTEN*, com diagnóstico de câncer de mama e histórico familiar significativo de neoplasias malignas mamárias e tireoidianas. **RESULTADOS:** Ferramentas de estratificação, como *QCancer* e *ASK2ME*, evidenciaram risco cumulativo expressivamente elevado para câncer, com destaque para o câncer de mama, cuja estimativa pode alcançar até 90% ao longo da vida. **DISCUSSÃO:** A detecção precoce de mutações germinativas permite vigilância direcionada, intervenções preventivas e individualização do seguimento clínico, impactando diretamente a redução da morbimortalidade. **CONCLUSÃO:** A oncogenética desempenha papel central na identificação de indivíduos de alto risco, no aconselhamento genético e na otimização do manejo clínico e preventivo.

**Palavras-chave:** Aconselhamento genético 1. Neoplasias múltiplas 2. Predisposição hereditária ao câncer 3. *PTEN* 4. Rastreamento oncológico 5. Síndrome de Cowden 6.

## FROM GENE TO PATIENT: CLINICAL MANAGEMENT IN COWDEN SYNDROME AND OTHER *PTEN*-RELATED DISORDERS

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Cowden syndrome is a rare autosomal dominant genetic condition associated with mutations in the *PTEN* gene, which increase susceptibility to multiple neoplasms, particularly breast, thyroid and endometrial cancers. **CASE REPORT:** A 35-year-old woman carrying a pathogenic *PTEN* mutation, with a diagnosis of breast cancer and a significant family history of breast and thyroid malignancies. **RESULTS:** Risk stratification tools, such as *QCancer* and *ASK2ME*, demonstrated a markedly elevated cumulative cancer risk, with particular emphasis on breast cancer, for which lifetime risk estimates may reach up to 90%. **DISCUSSION:** Early detection of germline mutations enables targeted surveillance, preventive interventions, and individualized clinical follow-up, directly contributing to reduced morbidity and mortality. **CONCLUSION:** Oncogenetics plays a central role in identifying high-risk individuals, providing genetic counseling, and optimizing clinical and preventive management.

**KEYWORDS:** Genetic counseling 1. Multiple neoplasms 2. Hereditary cancer predisposition 3. *PTEN* 4. Cancer surveillance 5. Cowden syndrome 6.

### INTRODUÇÃO

A Síndrome de Cowden é uma síndrome hereditária rara autossômica dominante que predispõe fortemente ao desenvolvimento de diversas neoplasias malignas, principalmente em mama, tireoide e endométrio. Trata-se de uma condição de predisposição ao câncer, cuja identificação precoce permite implementar estratégias de rastreamento e prevenção fundamentais para reduzir a mortalidade e melhorar o manejo clínico. Nesse sentido, cerca de 80% dos pacientes com sintomas clínicos apresentam mutação no gene *PTEN*. Nos casos restantes, foram identificadas deleções e outras causas genéticas. As principais manifestações dessa condição são macrocefalia (>97%); câncer de mama, de tireoide e de endométrio; tumor renal de células claras ou cromóforo (16,7%); crescimento exagerado de tecidos presentes na pele, tireoide e no cólon; ceratose acral e papilomas oromucosos.<sup>2</sup>

O diagnóstico da síndrome é realizado com base em critérios clínicos validados pela *International Cowden Consortium* (incluindo lesões mucocutâneas patognomônicas, macrocefalia e cânceres associados), podendo ser confirmado através de testes

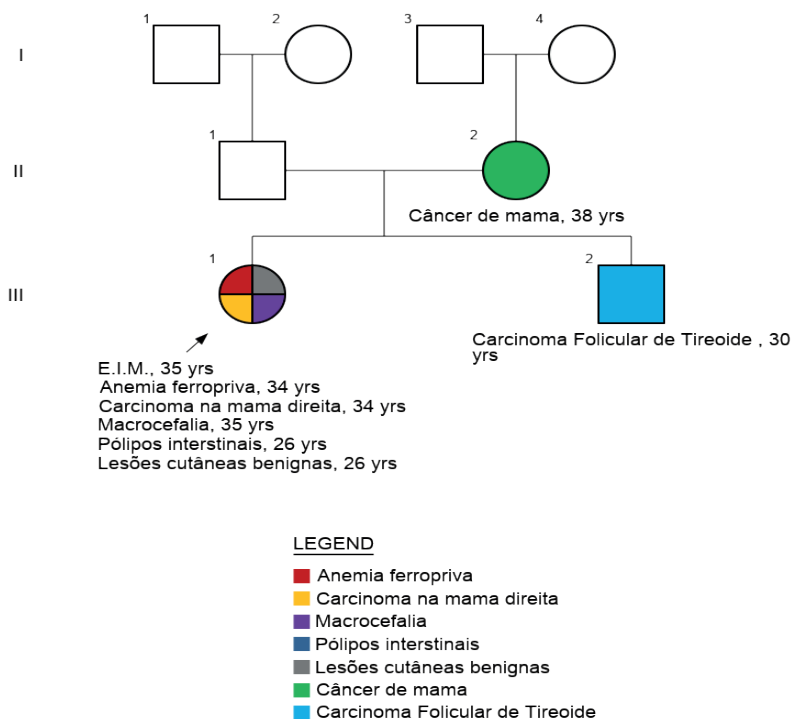
genéticos em busca de mutações germinativas. Nessa ótica, vale ressaltar o *PTEN*, que é um gene supressor de tumor que regula a via PI3K/AKT/mTOR, controlando proliferação celular, ciclo, e apoptose. Nesse sentido, a perda de função de *PTEN* promove a tumorigênese. Além disso, a prevalência da síndrome estimada é de 1 a cada 200.000 pessoas, embora seja provável que seja subestimada, devido à dificuldade de diagnóstico e à heterogeneidade clínica.<sup>9</sup>

## RELATO DE CASO

E.L.M., mulher negra de 35 anos, com 1,60 m e 72 kg, foi encaminhada ao serviço de Mastologia após a identificação de múltiplos nódulos mamários há cerca de 6 meses e macrocefalia notada desde a infância. Relatou também histórico pessoal de lesões cutâneas benignas e pólipos intestinais na última década. Afirma que seus ciclos menstruais são irregulares, sendo sua primeira menstruação com 13 anos, e que está realizando tratamento para anemia ferropriva, diagnosticada há 9 meses. Sua mãe teve câncer de mama aos 38 anos, e seu irmão foi diagnosticado com carcinoma folicular de tireoide aos 30. Exames de imagem evidenciaram massa sólida irregular na mama direita, e a biópsia confirmou carcinoma. O estudo genético apontou mutação no gene *PTEN*. Por fim, refere desconforto abdominal logo após ingestão de laticínios, notada há 2 meses, com melhora após evacuações e massagem abdominal.

## RESULTADOS

Observa-se abaixo o heredograma referente ao caso apresentado no qual é possível verificar as condições que acometem o probando e seus familiares (Figura 01):



**Figura 01.** No heredograma acima, pode-se verificar que o probando é acometido de cinco principais condições associadas à Síndrome de Cowden: Anemia ferropriva, carcinoma mamário, macrocefalia, pólipos intestinais e lesões cutâneas benignas. É possível identificar que o irmão do probando apresenta carcinoma folicular de tireoide e a mãe desenvolveu câncer de mama aos 38 anos de idade. Fonte: *Invitae*.<sup>8</sup>

### Estimativa de risco utilizando a ferramenta *QCancer*

Para complementar a análise genética e clínica do caso, foi utilizado o modelo preditivo *QCancer (ClinRisk)*, que permite estimar o risco individual de desenvolvimento de neoplasias ainda não diagnosticadas. Considerando os dados da paciente como idade, histórico pessoal e familiar de neoplasias, além de fatores reprodutivos e clínicos, a ferramenta estimou um risco de 4,17% de apresentar algum tipo de câncer não identificado no momento da avaliação (Figura 02).<sup>11</sup>

Especificamente, o risco calculado para câncer de mama foi de 3,28%, valor expressivamente superior ao observado em uma mulher típica da mesma faixa etária e sexo, sem antecedentes familiares ou clínicos relevantes, cujo risco estimado foi de apenas 0,13%. Isso representa um risco relativo 32 vezes maior para a paciente em relação à população de referência.<sup>11</sup>

Câncer	Tipo	Risco
Sem câncer		95,83%
Qualquer câncer		4,17%
	seios	3,28%
	cervical	0,33%
	outro	0,3%
	sangue	0,14%
	uterino	0,06%
	ovário	0,03%
	colorretal	0,02%
	trato renal	0,01%
	gastroesofágico	0%
	pulmão	0%
	pancreático	0%

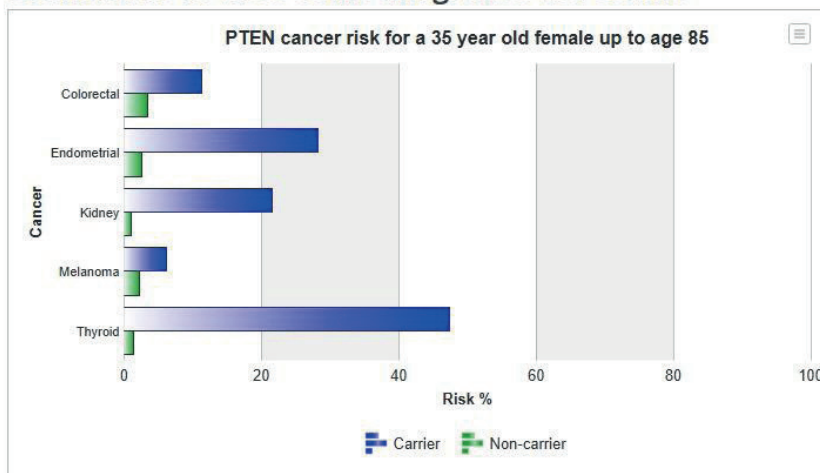
**Figura 02.** Quadro evidenciando o risco da paciente desenvolver algum câncer não diagnosticado calculado com base em idade, sexo, histórico familiar, hábitos e sintomas. Segundo o modelo, a probabilidade estimada de não ter câncer é 95,83%, e de ter algum tipo de câncer é 4,17%, sendo a chance de câncer de mama de 3,28%. Além disso, o risco relativo calculado de 32,1 indica que a paciente apresenta risco 32 vezes maior do que o da média para alguém da mesma idade e sexo.<sup>11</sup>

## ESTIMATIVA DE RISCO EM PORTADORES DE VARIANTES PATOGENICAS NO GENE *PTEN*

O gene *PTEN* (phosphatase and tensin homolog), localizado no cromossomo 10q23.3, atua como um importante supressor tumoral, regulando negativamente a via de sinalização PI3K/AKT/mTOR, fundamental para o controle da proliferação celular, sobrevivência e angiogênese. Variantes patogênicas neste gene estão classicamente associadas à PHTS, cujo espectro clínico abrange a síndrome de Cowden, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, síndrome de Proteus e formas relacionadas. Essas condições apresentam herança autossômica dominante e conferem risco aumentado para múltiplos tipos de neoplasias.<sup>3</sup>

Com base na ferramenta *ASK2ME*, foi estimado o risco cumulativo de câncer até os 85 anos para uma paciente de 35 anos portadora de mutação patogênica em *PTEN*. Os resultados indicam que portadores da mutação apresentam risco consideravelmente maior do que não portadores, especialmente para neoplasias malignas ginecológicas, colorretais, cutâneas e tireoideanas (Figura 03).<sup>13</sup>

### Estimativas de risco como um gráfico de resumo



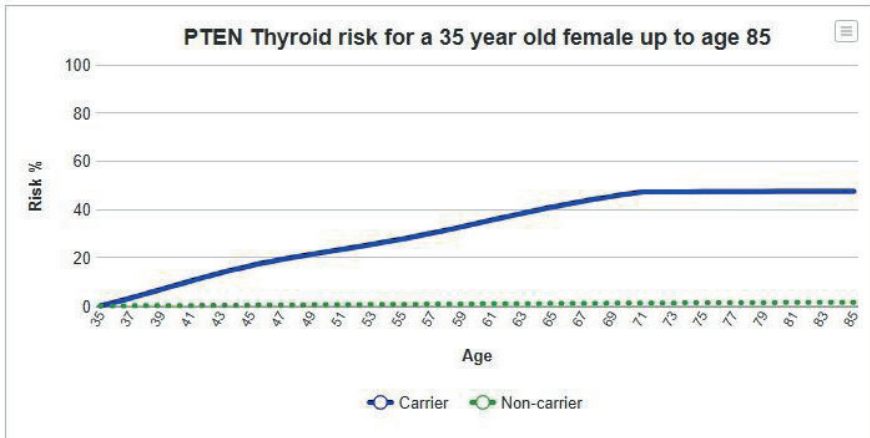
**Figura 03.** Gráfico comparativo do risco do desenvolvimento de cânceres diversos entre portadores ou não da mutação *PTEN*. Ele indica elevação expressiva do risco em comparação à população geral, com probabilidade de câncer de mama entre 85 e 90% (versus menos de 15% na população geral), risco de câncer de tireoide entre 35 e 40%, predominantemente dos tipos folicular e papilífero, e risco de câncer endometrial em torno de 25%. Observa-se ainda risco renal estimado em cerca de 20%, praticamente inexistente em não portadores, além de risco moderado de câncer colorretal (10 a 15%, aproximadamente cinco vezes o risco populacional) e discreto aumento na probabilidade de melanoma cutâneo, inferior a 10%. Fonte: *Ask2Me*.<sup>13</sup>

Dentre os cânceres mais associados à mutação em *PTEN*, destaca-se o câncer de mama, cujo risco acumulado pode ultrapassar 90% ao longo da vida para as portadoras (Figura 04). Ainda, vale enfatizar que o risco para câncer de tireoide também se destaca, atingindo quase 50% aos 85 anos (Figura 05).<sup>13</sup>

### Risco de PTEN para mama em uma mulher de 35 anos até 85 anos

Idade	Operadora %	% Não portador
40	7,23	0,36
45	19,09	1,11
50	37,23	2,21
55	59,42	3,49
60	77,4	4,94
65	84,5	6,69
70	87,12	8,71
75	89,25	10,66
80	91,08	12,33
85	92,44	13,56

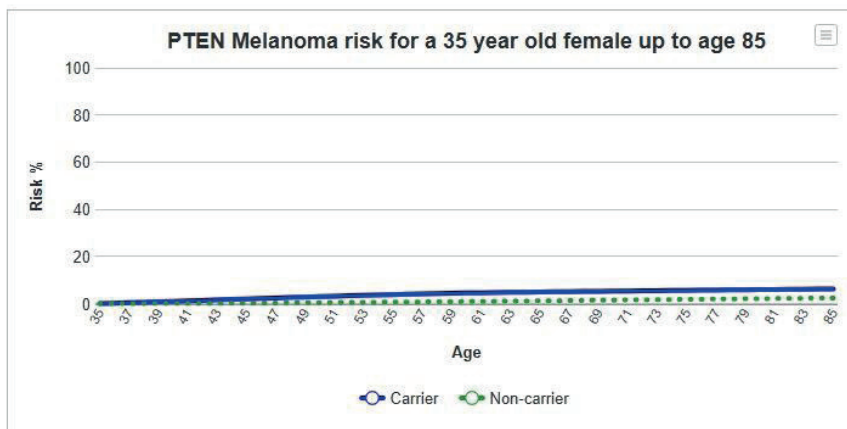
**Figura 04.** Tabela de risco de câncer de mama para portadoras de mutação em *PTEN*. A tabela demonstra que o risco acumulado para uma portadora da mutação aumenta drasticamente com a idade, chegando a 92,44% aos 85 anos, enquanto para não portadoras o risco máximo é de 13,56%. Fonte: Ask2Me.<sup>13</sup>



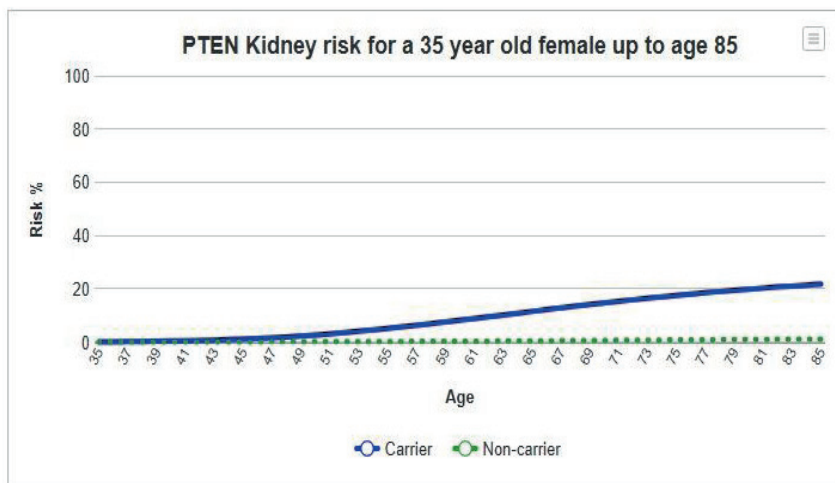
**Figura 05.** Gráfico de risco de câncer de tireoide. O gráfico ilustra que portadores de mutação no gene *PTEN* apresentam um risco crescente e significativo de desenvolver câncer de tireoide, atingindo aproximadamente 48% aos 85 anos, em contraste com o risco próximo de zero para não portadores. Fonte: Ask2Me.<sup>13</sup>

Variantes patogênicas em *PTEN* também estão associadas à susceptibilidade ao desenvolvimento de outras neoplasias. O risco de melanoma aumenta de forma mais discreta, permanecendo abaixo de 10% (Figura 06). Em contrapartida, o risco de desenvolver tumor renal é mais pronunciado, com um aumento linear que alcança

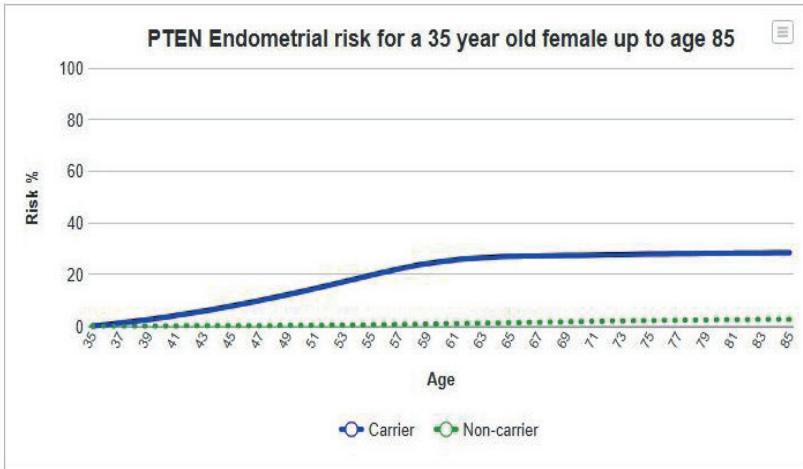
cerca de 22% ao longo da vida (Figura 07). O risco de câncer de endométrio também é substancial, atingindo um patamar de aproximadamente 28% por volta dos 65 anos (Figura 08). Finalmente, o risco de câncer colorretal aumenta de forma mais lenta, chegando a cerca de 9% aos 85 anos (Figura 09).<sup>13</sup>



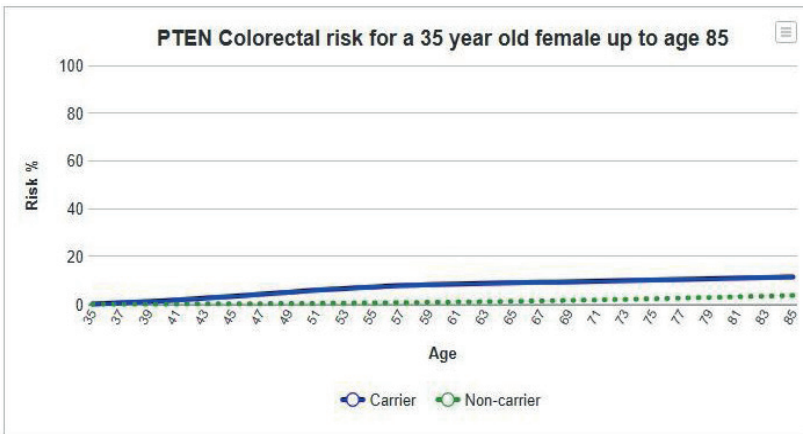
**Figura 06.** Gráfico de risco de melanoma. A figura demonstra que o risco de melanoma para portadores de mutação no gene *PTEN* é baixo, aumentando de forma sutil ao longo da vida, mas permanecendo abaixo de 10% aos 85 anos. Fonte: *Ask2Me*.<sup>13</sup>



**Figura 07.** Gráfico de risco de tumor renal. O gráfico evidencia um aumento linear e considerável no risco de câncer renal para portadores da mutação no gene *PTEN*, que alcança cerca de 22% aos 85 anos. Fonte: *Ask2Me*.<sup>13</sup>



**Figura 08.** Gráfico de risco de câncer de endométrio. A ilustração mostra que o risco de câncer de endométrio para portadoras da mutação no gene *PTEN* aumenta progressivamente com a idade, atingindo um patamar de aproximadamente 28% por volta dos 65 anos. Fonte: *Ask2Me*.<sup>13</sup>



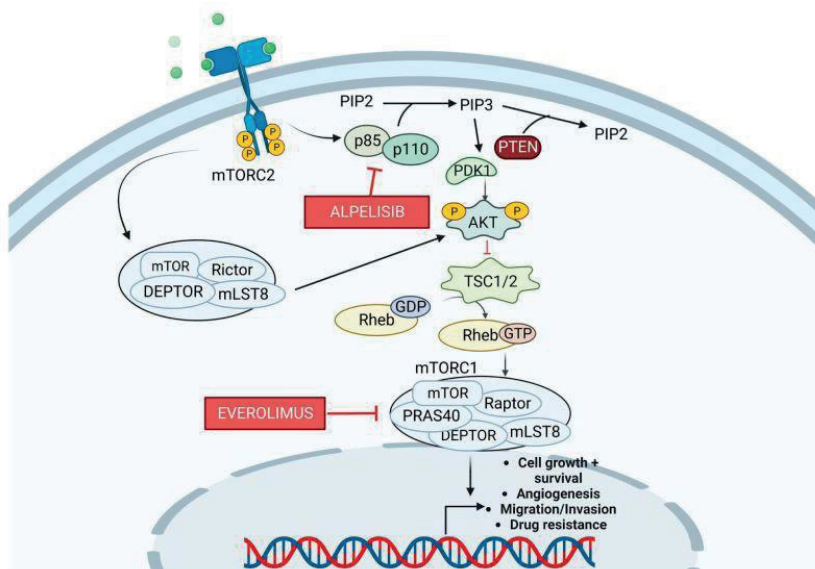
**Figura 09.** Gráfico de risco de câncer colorretal. O gráfico demonstra que o risco de câncer colorretal para portadores de mutação no gene *PTEN* aumenta de forma lenta e gradual, chegando a cerca de 9% aos 85 anos. Fonte: *Ask2Me*.<sup>13</sup>

Além dos tumores malignos, variantes patogênicas em *PTEN* também estão associadas a uma ampla gama de manifestações benignas, incluindo macrocefalia, lipomas, pólipos intestinais, cistos ovarianos, miomas uterinos, doença fibrocística da mama e doença de Lhermitte-Duclos. Essas alterações benignas podem servir como marcadores clínicos de suspeição, sendo fundamentais para o diagnóstico precoce da síndrome.<sup>3</sup>

De forma integrada, os resultados da simulação reforçam que indivíduos com mutação em *PTEN* pertencem a um grupo de altíssimo risco oncológico, justificando protocolos de vigilância diferenciados e o acompanhamento por equipe multidisciplinar. O manejo clínico deve incluir rastreamento oncológico intensivo, avaliação ginecológica e endócrina periódica, bem como aconselhamento genético familiar, dada a herança autossômica dominante e o risco de transmissão vertical.<sup>2</sup>

## DISCUSSÃO

A Síndrome de Cowden é uma doença autossômica dominante caracterizada pelo desenvolvimento de múltiplos tumores benignos que podem afetar a pele, a boca, a tireóide, as mamas, o intestino e outros órgãos. A condição aumenta significativamente o risco de desenvolvimento de certos tipos de câncer, como o de mama, tireoide e endométrio. Ela está relacionada à mutação no gene *PTEN*, localizado no cromossomo 10 (10q23), que codifica uma proteína que atua como uma fosfatase lipídica e proteica, regulando negativamente a via de sinalização PI3K/Akt/mTOR (Figura 10). Essa via é crucial para crescimento, proliferação e sobrevivência celular, cujo ponto de partida se dá quando um receptor de fator de crescimento é ativado na superfície celular, desencadeando a ativação da PI3K (fosfoinositídeo 3 - quinase).<sup>3</sup>



**Figura 10.** Via de sinalização PI3K/Akt/mTOR. A ilustração demonstra o papel da fosfatase produzida pelo gene *PTEN* como um supressor tumoral que inibe a via, impedindo a proliferação celular. Mutações no *PTEN* levam à ativação descontrolada dessa via, resultando em crescimento tumoral. Fonte: *GeneReviews*.<sup>3</sup>

A PI3K catalisa a conversão de fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP2) em fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3), um segundo mensageiro essencial para recrutar e ativar a proteína AKT. Uma vez ativada, a AKT desencadeia uma cascata de eventos que promovem a sobrevivência, o crescimento e a proliferação da célula. A proteína *PTEN* inativa a via, agindo como supressor tumoral ao remover o *PTEN* grupo fosfato da molécula PIP3, convertendo-a de volta para PIP2. Ao fazer isso, o *PTEN* interrompe a ativação da AKT e, conseqüentemente, desliga toda a via de sinalização.<sup>3</sup>

Para que a doença se manifeste, o indivíduo com a mutação germinativa no *PTEN* geralmente precisa de uma segunda mutação (mutação somática) na outra cópia funcional do gene. Quando essa segunda mutação acontece, a célula perde completamente a função da proteína *PTEN*. Sem a ação do *PTEN*, a via PI3K/Akt/mTOR fica desregulada e hiperativa, o que resulta em proliferação celular descontrolada, diminuição da apoptose e crescimento de tumores.<sup>3</sup>

## Síndrome do Tumor Hamartomatoso associado ao gene *PTEN* (PHTS)

De acordo com as diretrizes clínicas da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), o manejo de pacientes com a Síndrome do Tumor Hamartomatoso associado ao gene *PTEN* (PHTS) exige uma abordagem multifacetada e especializada. O acompanhamento destes indivíduos deve ser centralizado em centros de referência com experiência na síndrome, dada a sua complexidade. A base do manejo clínico consiste em um exame físico completo anual, com início preconizado aos 18 anos ou cinco anos antes da idade do diagnóstico de câncer mais precoce na família, com ênfase particular na avaliação da glândula tireóide. Adicionalmente, a educação do paciente sobre os sinais e sintomas associados à PHTS é um componente mandatório para assegurar a procura precoce por avaliação médica.<sup>1</sup>

A vigilância para o carcinoma mamário em mulheres portadoras da mutação no *PTEN* é intensiva. O protocolo de rastreamento preconiza uma abordagem multimodal que se inicia com a conscientização sobre as mamas (“*breast awareness*”) e é complementada por exames clínicos semestrais ou anuais a partir dos 25 anos. O pilar do rastreamento por imagem é a combinação de mamografia anual com ressonância magnética mamária com contraste, também anual, a ser iniciada aos 30 anos ou dez anos antes do caso familiar mais precoce. A discussão sobre a mastectomia profilática redutora de risco com a paciente é, ainda, um passo mandatório, mediante aconselhamento detalhado.<sup>2</sup>

O rastreamento de neoplasias do trato gastrointestinal e do sistema reprodutivo feminino inicia-se aos 35 anos. Para o câncer colorretal, a colonoscopia deve ser iniciada a essa idade, com periodicidade de cinco anos, a menos que a presença de

sintomas ou pólipos justifique intervalos menores. A vigilância endometrial, por sua vez, pode ser realizada através de biópsias a cada um ou dois anos. É notório que o ultrassom transvaginal não é recomendado como método de rastreamento primário em mulheres na pré-menopausa devido à sua baixa especificidade. A histerectomia redutora de risco é uma opção a ser considerada para pacientes com prole definida, sendo possível a preservação ovariana, visto que não há elevação do risco de câncer de ovário.<sup>1</sup>

A vigilância de outros órgãos-alvo segue cronogramas específicos. O rastreamento para o carcinoma de células renais é indicado a partir dos 40 anos, por meio de ultrassonografia renal a cada um ou dois anos. A vigilância da tireoide é a mais precoce, iniciando-se aos 12 anos com ultrassonografia anual, refletindo o alto risco para esta topografia. Por fim, recomenda-se o exame dermatológico anual para o rastreamento de melanoma e outras manifestações cutâneas associadas à síndrome.<sup>1,2</sup>

A estratégia de manejo para a paciente E.L.M. fundamenta-se em um paradigma duplo, que engloba tanto a abordagem terapêutica para a neoplasia mamária diagnosticada quanto a instituição de um protocolo de vigilância prospectiva e perene para os múltiplos órgãos sob risco, conforme o que é inerente à PHTS. A conduta primordial consiste no tratamento oncológico da lesão primária, seguindo os preceitos de estadiamento e caracterização imuno-histoquímica do tumor. Contudo, a intervenção de maior impacto e recomendação preponderante, dada a elevada probabilidade de uma segunda neoplasia primária - risco magnificado pela história familiar de câncer de mama materno em idade precoce, é a excisão cirúrgica radical. Esta contempla a mastectomia terapêutica da mama acometida concomitantemente à mastectomia contralateral profilática, o que constitui a estratégia de máxima redução de risco futuro para o carcinoma mamário.<sup>2</sup>

Paralelamente à intervenção terapêutica, impõe-se a imediata instituição de um regime de vigilância multidisciplinar. O rastreamento da glândula tireóide assume caráter primordial, em virtude dos critérios do NCCN e da anamnese familiar positiva para carcinoma folicular. De igual urgência é a realização da colonoscopia; embora o intervalo padrão seja de cinco anos, a história pregressa de pólipos intestinais da paciente exige uma frequência de vigilância maior, a ser definida pelos achados do exame inicial. No âmbito ginecológico, o escrutínio endometrial compreende tanto a orientação para o reconhecimento de padrões menstruais e a pronta comunicação de sangramentos anormais quanto a realização de biópsia endometrial seriada a cada um ou dois anos. Adicionalmente, pondera-se a histerectomia profilática após a conclusão da prole como medida definitiva para a profilaxia do câncer endometrial. O protocolo de vigilância estende-se ao rastreamento renal, com ultrassonografia a partir dos 40 anos, e à avaliação dermatológica anual, justificada tanto pelo risco aumentado de melanoma quanto pelo histórico pessoal de lesões cutâneas.<sup>1</sup>

## 2. Síndrome de Cowden

A Síndrome de Cowden não tem um sistema de estadiamento formal como o câncer (TNM), pois é uma síndrome de predisposição. O diagnóstico é feito com base em critérios clínicos do Consórcio Internacional, que incluem critérios maiores (ex: macrocefalia) e características patognomônicas, como lesões mucocutâneas. O diagnóstico molecular, por meio de teste genético para a mutação no gene *PTEN*, é essencial para a confirmação. Um exemplo de lesão mucocutânea patognomônica, o triquilemoma, é apresentado abaixo (Figura 11).<sup>2</sup>



**Figura 11.** Triquilemoma em paciente. A imagem exhibe uma lesão mucocutânea papular na face, característica da Síndrome de Cowden e critério maior para o diagnóstico clínico da síndrome. Fonte: *Journal of the National Cancer Institute*<sup>2</sup>

O manejo da Síndrome de Cowden (CS) segue uma abordagem estruturada que se inicia com a identificação de indivíduos de risco com base em critérios clínicos estabelecidos pelas diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, estendendo-se ao paciente E.L.M e aos seus familiares.<sup>2</sup>

As diretrizes estabelecem indicações clínicas para a realização do teste genético. A testagem é recomendada para qualquer indivíduo pertencente a uma família com mutação patogênica em *PTEN* previamente identificada, para pacientes com diagnóstico de Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS) ou para aqueles que já preenchem os critérios diagnósticos formais para a CS. A indicação se estende a um espectro de pacientes que, embora não atinjam o limiar diagnóstico completo, apresentam achados de alta suspeição. Este grupo inclui indivíduos com histórico pessoal de Doença de Lhermitte-Duclos, a concomitância de transtorno do espectro autista e macrocefalia, ou combinações específicas de critérios, tais como dois ou mais tricolemomas histologicamente confirmados, dois critérios maiores (sendo um

deles macrocefalia), três critérios maiores na ausência de macrocefalia, um critério maior associado a três ou mais menores, ou a presença de quatro ou mais critérios menores. O escopo da indicação abrange também o contexto familiar e oncológico, incluindo indivíduos com parentes que possuem diagnóstico clínico sem confirmação genética, pacientes com variantes de *PTEN* detectadas em painéis genômicos tumorais e aqueles com histórico familiar sugestivo de parentes falecidos.<sup>2</sup>

Para a aplicação dessas indicações, os critérios maiores, que representam os achados de maior peso diagnóstico, englobam as neoplasias malignas de mama, endométrio (epitelial) e tireoide (folicular). Incluem-se também a Doença de Lhermitte-Duclos em adultos, a macrocefalia, a pigmentação macular da glândula e a presença de três ou mais hamartomas ou ganglioneuromas gastrointestinais. As lesões mucocutâneas constituem um pilar deste grupo, manifestando-se como múltiplos tricoleiomas, fossetas ceratóticas palmoplantares, neuromas mucocutâneos ou papilomas orais, com especificações quanto ao número e à necessidade de confirmação diagnóstica. Por sua vez, os critérios menores são constituídos por manifestações associadas à síndrome com menor especificidade, como o transtorno do espectro autista, deficiência intelectual, outras neoplasias como câncer de cólon e carcinoma de células renais, além de diversos achados benignos.<sup>2</sup>

Nesse contexto, a análise da história clínica da paciente E.L.M. confirma que ela preenche os critérios para o diagnóstico da Síndrome de Cowden, visto que apresenta múltiplos critérios maiores, incluindo o carcinoma de mama, a macrocefalia, o histórico de pólipos intestinais e as lesões mucocutâneas. Portanto, mesmo na ausência da confirmação molecular, esse conjunto de achados já estabeleceria o diagnóstico clínico e constituiria uma forte indicação para o teste genético do gene *PTEN*.

Uma vez confirmado o diagnóstico na paciente-índice, o protocolo para seus familiares de primeiro grau torna-se um processo sequencial, que se inicia com a estratificação do risco genético para determinar a conduta clínica subsequente. O passo fundamental consiste no aconselhamento genético, seguido pela realização do teste genético direcionado. Como a variante patogênica específica no gene *PTEN* já foi identificada na paciente, o rastreamento genético de seus parentes é focado exclusivamente na pesquisa desta mutação familiar, um método definitivo para confirmar se eles herdarão a predisposição.<sup>2</sup>

O resultado deste teste genético é, então, o principal determinante do protocolo de rastreamento clínico. Para os familiares com resultado positivo, que confirma a herança da mutação, o diagnóstico de Síndrome de Cowden é estabelecido e eles devem ser inseridos no mesmo protocolo de vigilância multissistêmica e intensiva indicado para a paciente. Em contrapartida, um resultado negativo no teste genético exclui a herança da síndrome para o familiar testado. Nesses casos, o risco individual de desenvolver os cânceres associados é estratificado novamente para o da população geral, não se aplicando o protocolo de vigilância especializado e intensivo.<sup>2</sup>

Diante do exposto, o tratamento da doença é focado no gerenciamento e monitoramento dos tumores, além da prevenção e detecção precoce de câncer. Recomenda-se realizar exames de rastreamento periódicos para detectar tumores em estágios iniciais, como mamografias e ressonâncias magnéticas de mama, ultrassom de tireoide, colonoscopias e exames ginecológicos. Além disso, é necessário remover tumores benignos ou malignos. Para o câncer de mama, a mastectomia profilática pode ser considerada. Para o câncer de tireoide, a tireoidectomia é frequentemente recomendada, mesmo em casos de doença benigna devido ao alto risco. Pode também ser feita a terapia com inibidores da via PI3K/Akt/mTOR. Como a disfunção do *PTEN* hiperativa essa via, medicamentos que a inibem estão sendo estudados para o tratamento de tumores associados à Síndrome.<sup>3</sup>

Diante do quadro apresentado no relato de caso, a conduta diagnóstica mais adequada seria confirmar a suspeita clínica através de teste genético molecular para *PTEN*, uma vez que a presença da mutação estabelece o diagnóstico definitivo para, dessa forma, permitir que seja feito o rastreamento e seguimento sistemático para neoplasias associadas (mama, tireoide, endométrio, rim, cólon). Além disso, é necessário fazer o aconselhamento genético na família e a testagem genética em parentes de primeiro grau a fim de acompanhar melhor o desenvolvimento de possíveis tumores entre eles.<sup>2</sup>

A individualização do tratamento e da vigilância decorre justamente desse contexto genético. Pacientes portadores da mutação em *PTEN* necessitam de rastreamento oncológico intensificado e em idade mais precoce, além de abordagem multidisciplinar, que inclui mastologia, endocrinologia e genética médica. Assim, a identificação da mutação permite personalizar condutas preventivas e orientar familiares em risco.<sup>2</sup>

A indicação do teste genético em síndromes hereditárias, como no caso da mutação em *PTEN*, transcende a esfera biológica. A confirmação do diagnóstico pode gerar impacto emocional importante, especialmente diante do aumento do risco de câncer, suscitando quadros de ansiedade e depressão relacionados ao medo da doença, às incertezas prognósticas e à necessidade de cirurgias preventivas ou exames frequentes. Há também fatores sociais a considerar. Em alguns contextos, indivíduos com mutações germinativas podem sofrer discriminação socioeconômica, seja em oportunidades de trabalho, seguros de saúde ou relacionamentos interpessoais, devido ao estigma associado à predisposição hereditária para câncer.<sup>3</sup>

Do ponto de vista prático, outro desafio é o acesso desigual aos exames genéticos. Em países como o Brasil, os altos custos, a limitação da cobertura por planos de saúde e a concentração dos serviços especializados em grandes centros dificultam o diagnóstico molecular oportuno. Além disso, a realização de exames exige suporte psicológico adequado, já que o resultado positivo pode impactar não apenas o paciente, mas também familiares biológicos, que passam a ser potenciais portadores da mesma mutação.<sup>3</sup>

Portanto, os testes genéticos devem sempre ser acompanhados por aconselhamento genético, a fim de reduzir o impacto emocional, orientar sobre condutas médicas e sociais, e auxiliar o paciente e sua família a compreenderem o significado dos resultados.<sup>3</sup>

O manejo de pacientes com Síndrome de Cowden, cujo diagnóstico é estabelecido com base em critérios clínicos revisados, requer um protocolo de vigilância e prevenção robusto e multidisciplinar, detalhado primariamente pelas diretrizes do NCCN e complementado por revisões clínicas especializadas.<sup>1-3</sup> O protocolo de vigilância é intensivo e visa a detecção precoce de lesões, compreendendo exames clínicos anuais com foco na tireoide, avaliações semestrais das mamas e um exame dermatológico anual. A vigilância por imagem é igualmente extensa. Essa abordagem rigorosa para as mamas é justificada pelo altíssimo risco de câncer, que, como demonstra a Figura 04, pode ultrapassar 90% ao longo da vida para as portadoras da mutação. Da mesma forma, o acompanhamento da tireoide com ultrassonografia anual é crucial, visto que o risco de câncer nesse órgão se aproxima de 50% aos 85 anos, como evidenciado na Figura 05.<sup>1,13</sup>

Adicionalmente, pode-se considerar uma ressonância magnética de encéfalo como exame de base no momento do diagnóstico, devido ao risco de Doença de Lhermitte-Duclos. O rastreamento se completa com a realização de colonoscopia a partir dos 35 anos e biópsias endometriais como método preferencial de vigilância uterina. A recomendação para a vigilância uterina é igualmente embasada pelo risco elevado de câncer de endométrio, que, conforme a Figura 08, atinge cerca de 28% desses pacientes.<sup>1,3,13</sup>

Além dos cânceres de mama, tireoide e endométrio, que representam os maiores riscos, a síndrome também eleva a predisposição a outras neoplasias. Conforme ilustrado na Figura 07, o risco de desenvolver câncer renal aumenta de forma linear e clinicamente significativa, alcançando aproximadamente 22% ao longo da vida. Já os riscos de câncer colorretal e melanoma, embora maiores que na população geral, são comparativamente inferiores, ficando em torno de 9% e menos de 10%, respectivamente (Figuras 09 e 06), o que influencia as estratégias de rastreamento para esses tumores.<sup>13</sup>

Ainda, a análise pelo *QCancer* evidenciada na Figura 2 corrobora os achados, indicando que a paciente encontra-se em um grupo de alto risco para câncer de mama, reforçando a relevância do diagnóstico genético prévio de mutação no *PTEN* e fortalecendo a recomendação de estratégias personalizadas de prevenção e detecção precoce.<sup>11</sup>

Nesse contexto, esses achados enfatizam a importância do acompanhamento oncológico intensivo e da manutenção de protocolos rigorosos de rastreamento, como mamografia em intervalos menores, ressonância magnética mamária anual e,

em casos selecionados, a discussão sobre medidas profiláticas. Além disso, o resultado reforça a necessidade do aconselhamento genético familiar, uma vez que outros parentes de primeiro grau podem compartilhar risco semelhante.<sup>2,11</sup>

Além da vigilância, as estratégias de redução de risco incluem intervenções farmacológicas e cirúrgicas. No que tange à quimioprevenção, as diretrizes atuais não estabelecem um padrão de cuidado. Contudo, a pesquisa clínica tem focado em inibidores da via mTOR, como o Sirolimus, que se mostra promissor no manejo de lesões hamartomatosas, embora seu uso para prevenção primária de câncer permaneça investigacional. Em contraste, as cirurgias profiláticas são um pilar estabelecido no manejo. A mastectomia bilateral redutora de risco é a estratégia mais eficaz para a prevenção do câncer de mama e deve ser discutida com as pacientes. Similarmente, a histerectomia profilática é recomendada para mulheres com prole definida para eliminar o risco de câncer de endométrio. A tireoidectomia, por sua vez, não é recomendada profilaticamente, sendo uma medida terapêutica baseada em achados suspeitos na vigilância.<sup>1,3</sup>

A indicação para biópsia é uma consequência direta dos achados nos exames de rastreamento, servindo como o passo definitivo para a confirmação diagnóstica de uma lesão. Lesões mamárias (BI-RADS 4 ou 5) e nódulos de tireoide (TIRADS 4 ou 5) com características suspeitas requerem investigação histopatológica, assim como qualquer lesão cutânea com evolução atípica. A biópsia endometrial é indicada tanto como forma de rastreamento periódico a cada 1-2 anos, quanto para a investigação de qualquer sangramento uterino anormal. No trato gastrointestinal, a prática padrão é a remoção e análise de todos os pólipos (polipectomia) encontrados durante os exames endoscópicos.<sup>1,3</sup>

## CONCLUSÃO

O caso clínico apresentado é compatível com Síndrome de Cowden, confirmada pelos achados clínicos e familiares. Trata-se de uma síndrome de predisposição hereditária ao desenvolvimento de múltiplos tumores benignos e malignos, principalmente de mama, tireoide, endométrio, rim e cólon. Assim, a conduta diagnóstica fundamental é a confirmação molecular da mutação em *PTEN*, permitindo o rastreamento sistemático de neoplasias associadas, além de aconselhamento e testagem genética em familiares de primeiro grau. As ferramentas de bioinformática transformaram os dados brutos de sequenciamento e informações clínicas em decisões práticas e individualizadas, orientando o rastreamento, o manejo terapêutico e o aconselhamento familiar de forma mais precisa e eficiente. O manejo deve priorizar vigilância rigorosa, diagnóstico precoce e intervenções profiláticas ou terapêuticas adequadas para redução da morbimortalidade.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesses envolvidos na pesquisa em questão.

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa está vinculada ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) do Departamento de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

## REFERÊNCIAS

1. *National Comprehensive Cancer Network*. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate (NCCN Guidelines®) [Internet]. Version 1.2026. Plymouth Meeting (PA): *National Comprehensive Cancer Network*; 2025 Jul 10 [citado 2025 ago 27]. Disponível em: <https://www.collinsdictionary.com/dictionary/portuguese-english/diretriz>
2. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al. Cowden syndrome and the *PTEN* hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(21):1607-16.
3. Yehia L, Eng C. *PTEN* Hamartoma Tumor Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editores. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. 2001 Jul 19 [atualizado 2024 Jan 11].
4. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline *PTEN* mutations. *Clin Cancer Res*. 2012;18(2):400-7.
5. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Linehan WM. Germline *PTEN* mutation Cowden syndrome: an underappreciated form of hereditary kidney cancer. *J Urol*. 2013;190(6):1990-8.
6. Tan MH, Mester J, Eng C. *PTEN* Hamartoma Tumor Syndrome/Cowden Syndrome: Genomics, Oncogenesis, and Imaging Review for Associated Lesions and Malignancy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(13):3120.
7. Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PL, Wang SI, Zheng Z, et al. Germline mutations of the *PTEN* gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet*. 1997;16(1):64-7.
8. Murad A. Onconews - Entendendo a via de sinalização PI3K/AKT/mTOR [Internet]. *Family History Invitae*. [data de publicação desconhecida] [citado 2025 out 19]. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/login/?next=/>

9. Eng C. *PTEN* Hamartoma Tumor Syndrome. [local de publicação desconhecido]: [editora desconhecida]; [data de publicação desconhecida]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/>
10. Van der Velden JJ, van der Waal I, de Jong AW. Skin abnormalities in individuals with macrocephaly: Cowden disease from a dermatologist's point of view. *Int J Dermatol*. 2008;47(Suppl 1):45-8.
11. Medina-Lara A, Grigore B, Lewis R, et al. Cancer diagnostic tools to aid decision-making in primary care: mixed-methods systematic reviews and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2020;24(66):1-332.
12. Hippisley-Cox J, Coupland C. QDiabetes®-2025 risk calculator. [local de publicação desconhecido]: QResearch; 2025.
13. *Ask2Me*. Risk Calculator [Internet]. Boston (MA): Dana-Farber Cancer Institute; c2025 [citado 2025 out 19].