

# HET SYNDROOM VAN COWDEN\*)

## MONDAFWIJKINGEN

### SAMENVATTING

Het syndroom van Cowden wordt gekenmerkt door fibropapillomateuze huid- en slijmvliesafwijkingen, die vooral voorkomen rond en in de mond, rond de neusgaten, de oren en op de huid. Bij patiënten die lijden aan dit syndroom ontwikkelen zich goedaardige en kwaadaardige tumoren van de organen, en wel speciaal van de schildklier en het borstklierweefsel. Het autosomaal dominante overervingspatroon maakt een grondig familie-onderzoek noodzakelijk. De meest beschreven goedaardige manifestaties van het syndroom van Cowden zijn papuleuze en verruukeuze afwijkingen van de huid en het mondslijmvlies. Omdat deze afwijkingen vrijwel steeds voorafgaan aan de kwaadaardige veranderingen in andere organen, zijn de tandarts en kaakchirurg – meer dan andere werkers in de gezondheidszorg – in staat dit syndroom in een vroegtijdig stadium te herkennen en daardoor vroegtijdige diagnostiek van de zich ontwikkelende maligniteiten in andere organen mogelijk te maken. Aan de hand van een tweetal families die lijden aan dit syndroom, worden de klinische en histologische aspecten van deze afwijking besproken.

SWART JGN, LEKKAS C, ALLARD RHB. Mondafwijkingen bij het syndroom van Cowden. Ned Tijdschr Tandheelkd 1988; 95: 92-4.

J. G. N. Swart, kaakchirurg  
C. Lekkas, kaakchirurg  
R. H. B. Allard, kaakchirurg

Uit de vakgroep Heelkunde en de Afdeling Mondziekten en Kaakchirurgie van het Academisch Ziekenhuis van de rijksuniversiteit te Leiden.

Trefwoorden: **Mondziekten en kaakchirurgie – Pathologie – Syndroom van Cowden**

Datum van acceptatie: 5 juni 1986.

Adres: Dr. J. G. N. Swart, postbus 9600, 2300 RC Leiden.

\*) Dit artikel is een bewerking van een artikel van dezelfde auteurs getiteld: Oral Manifestations in Cowden's Syndrome, dat is verschenen in Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 59: 264-268, 1985.

### 1. INLEIDING

In 1963 beschreven Lloyd en Dennis een 20-jarige vrouw die leed aan een combinatie van ectodermale, mesodermale en endodermale anomalieën.<sup>1</sup> Omdat deze combinatie niet paste bij enig bekend ziektebeeld vernoemden zij het naar hun patiënte 'Cowden-syndroom'. Weary e.a. veranderden de naam in het meer beschrijvende multipelle-hamartoma-syndroom,<sup>2</sup> terwijl Gorlin e.a. het classificeerden als multipelle-hamartoma en neoplasia-syndroom.<sup>3</sup> Omdat de term multipelle-hamartoma-syndroom ook van toepassing is op vele andere afwijkingen, wordt aan de term 'het syndroom van Cowden' de voorkeur gegeven. Tot op heden zijn 84 patiënten met dit syndroom beschreven, voornamelijk in de dermatologische literatuur. In de beschreven groep, 52 vrouwen en 32 mannen, varieert de leeftijd van 4 tot 75 jaar.

Voor de tandarts is het syndroom van bijzonder belang, omdat bij dit ziektebeeld veranderingen van de huid en de mucosa op de voorgrond staan. Deze veranderingen wisselen in verspreiding en uitgebreidheid en verschijnen gewoonlijk vóór het 20e levensjaar. Intra-orale slijmvliesafwijkingen komen voor bij 84% van de beschreven patiënten. De huidlaesies bestaan uit multipelle, huidkleurige, lichenachtige papels tot 4 mm in diameter die voornamelijk verspreid zijn rond de oren en op de zijkant van de hals. In het aangezicht worden deze laesies gezien vooral rond de ogen, de mond en de neusgaten.<sup>1,2,4-7</sup> De huid van de handpalmen en voetzolen toont eveneens kleine doorzichtige verhoorde plekjes.<sup>5</sup> De huidafwijkingen zijn soms zo klein, dat ze alleen met schuin

opvallend licht zichtbaar worden. De afwijkingen van het mondslijmvlies komen bij vrijwel alle patiënten met het syndroom van Cowden voor. Deze bestaan uit papulaire en wrachtige gezwellen op het slijmvlies van de lippen, wangen, tong, verhemelte, pharynx en gingiva.<sup>3,7-11</sup> Naast deze slijmvliesafwijkingen wordt in de literatuur ook melding gemaakt van andere intra-orale afwijkingen, zoals een lingua scrotalis of fissurata,<sup>3,11-13</sup> ernstige cariës,<sup>1,6,7,13</sup> vergroting van de tong,<sup>14,15</sup> haemorrhagische gingivitis,<sup>16</sup> een hoog palatum<sup>13,17</sup> en een hypoplasie van het zachte verhemelte en de uvula.<sup>6,13</sup> Onderontwikkeling van de maxilla en mandibula zijn eveneens beschreven in samenhang met het syndroom.<sup>10,13,15,17</sup> De afwijkingen in de pharynx kunnen soms doorlopen tot in de larynx en daardoor de spraak bemoeilijken.<sup>18</sup>

Naast afwijkingen van huid en slijmvliezen worden interne anomalieën bij het syndroom van Cowden veelvuldig waargenomen. Adenomen van de schildklier, fibrocysteuze veranderingen van het borstklierweefsel en poliepen in het colon worden het meest aangetroffen.<sup>1,5,13,17,19</sup> Deze afwijkingen degenereren vrijwel steeds maligne en ontwikkelen zich dan tot adenocarcinomen van de schildklier, mamma- en coloncanceren. Daarnaast is bij patiënten die lijden aan het syndroom van Cowden het voorkomen van melanomen, liposarcomen en acute myeloïde leukemie beschreven.<sup>15,17</sup> Ook multipelle angiomen en lipomen zijn beschreven.<sup>18,19</sup> Het zenuwstelsel kan zijn aangetast, waardoor mentale retardatie, neuromen en coördinatiestoornissen kunnen optreden.<sup>2,13,17,19</sup> Ook is bij deze patiënten het voorkomen

van macrocefalie, kyphoscoliose, pectus excavatum, diverticulitis, lever- en pancreasziekten, cholecystitis, uterushypoplasie, oogafwijkingen en pathologische fracturen beschreven.<sup>7,13,14,17,19,20</sup> Misgeboorten komen bij dit syndroom vaak voor.<sup>6</sup>

Het syndroom van Cowden vertoont een autosomale dominante overerving. Gebondenheid aan het X-chromosoom kan worden uitgesloten, omdat man-op-man overdraagbaarheid is beschreven.<sup>6</sup>

### 2. PATIËNTENBESPREKING

#### 2.1. Patiënte 1

Een 53-jarige vrouw werd door haar tandarts ingestuurd voor advies over de slecht passende onderprothese. De patiënte vertelde dat zij in toenemende mate last ondervond van bobbeltjes die onder haar gebit groeiden. Omdat de kaakwal niet glad was, wilde de tandarts geen nieuw gebit maken. Bij uitwendig onderzoek worden op de huid van het aangezicht talloze vleeskleurige keratotische papels gezien. Deze zijn geconcentreerd op het voorhoofd en rond de neusgaten, de mond en de oren. Ook op de rugzijde van beide handen en de onderarmen worden verschillende wittige koepelvormige papels gezien, terwijl de binnenzijden van de handen overdekt zijn met kleine ronde keratotische plekjes.

Bij intra-oraal onderzoek wordt een matig geresorbeerde bovenkaakwal en een sterk geresorbeerde onderkaakwal gezien. De gebitsprothese heeft hierop nauwelijks houvast. Dit houvast wordt voorts bemoeilijkt door de aanwezigheid van fibro-



papillomateuze wallen op de processus alveolaris en vele fibropapillomateuze tumortjes op de buccale mucosa en de mondbodem. Er is een lingua scrotalis en op het oppervlak daarvan worden kleine lenticulaire papels gezien. Bij uitwendig onderzoek blijkt, dat de patiënt bovendien nog lijdt aan een kyphosis en lordosis. Zij is macrocefaal en heeft een litteken op de linkerborst als gevolg van een borstamputatie voor een adenocarcinoom. De huid in de nek, op de borsten, de rug en de billen vertoont eveneens vele kleine witte papels. Bij navraag bleek de patiënte bekend te zijn op de afdeling Dermatologie van het AZL (Hoofd: Prof. Dr. D. Suurmond) waar

drie jaar eerder de diagnose Cowden's syndroom was gesteld. Bij familie-onderzoek bleek de patiënte nog twee dochters te hebben die eveneens aan de ziekte lijden (Afb. 1).

Vanwege de sterke atrofie van de processus alveolaris inferior, werd besloten tegelijkertijd met het diathermisch verwijderen van de intra-orale gezwellen, eveneens een omslagplooiplastiek en mondbodemverdieping uit te voeren. Bij de laatste controle vijf jaar na de operatie werd een goede protheseretentie geconstateerd. Er was geen recidief opgetreden van de fibropapillomateuze woekeringen van het slijmvlies.

## 2.2. Patiënte 2

Bij de 24-jarige dochter van patiënte 1 worden overall op de huid papillaire verhevenheden gezien en de typische verhoorde plekjes op de palmaire zijde van de duim. In de edentate mondholtte wordt eenzelfde aspect aangetroffen als bij de moeder. Ook hier is sprake van uitgebreide fibropapillomateuze woekeringen op de kaakwallen en het dorsum van de tong. Evenals haar moeder is deze patiënte edentat als gevolg van uitgebreide cariës op jeugdige leeftijd. Op verzoek van haar tandarts is bij deze patiënte eveneens een diathermische correctie uitgevoerd van de fibropapillo-

mateuze woekeringen op de processus alveolaris om de retentie van de gebitsprothese te verbeteren. Omdat hier nog voldoende processus alveolaris aanwezig was, werd volstaan met diathermische verwijdering van deze woekingetjes onder lokale anaesthetie. Bij recente controle twee jaar na deze ingreep bleek geen sprake van recidief van de papels. Wel bleek zich een m. Hodgkin van de schildklier te hebben ontwikkeld.

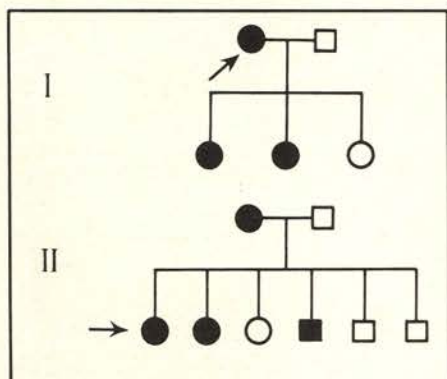
## 2.3. Patiënte 3

De tweede dochter van patiënte 1, een 22-jarige vrouw, werd onderzocht op orale symptomen van het Cowden's syndroom. Op de huid van de lippen zitten enkele kleine, vleeskleurige papels. In de mond is een sterk gerestaureerde dentitie aanwezig. De mondhygiëne is goed. De tong en de gingiva in onder- en bovenkaak tonen papels met een grootte van 1-3 mm. Deze papels zijn niet samengevloeid tot velden, zoals bij de moeder van deze patiënte. Verder werden in de mond geen afwijkingen geconstateerd. De huid toonde kleine witte papels zonder clustervorming.

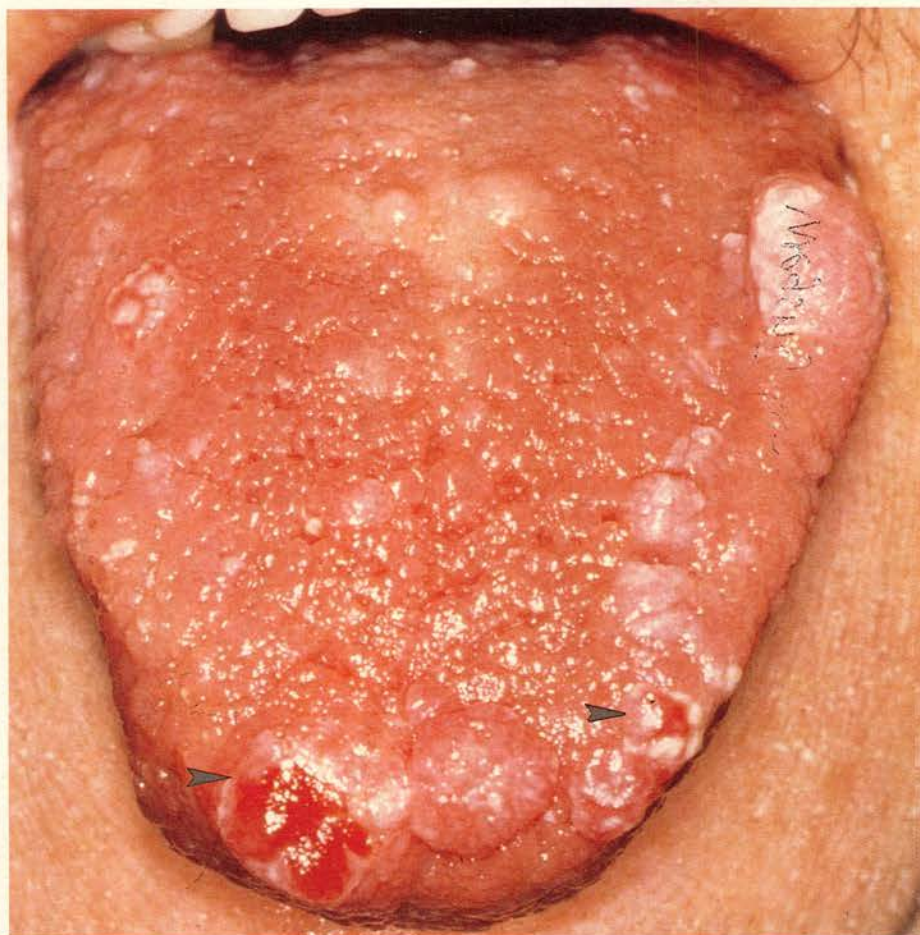
## 2.4. Patiënte 4

Een 57-jarige vrouw werd ingestuurd door de afdeling Klinische Oncologie van het AZL (Hoofd: Prof. Dr. P. Thomas) met pijnklachten, veroorzaakt door een pijnlijke zwelling op de punt van haar tong. Deze patiënte was bekend met het syndroom van Cowden en uit haar anamnese bleek dat bij haar een thyroïdectomie was verricht in 1950 en 1955, en een borstamputatie in 1975 wegens de ontwikkeling van kwaadaardige gezwellen in deze organen. Patiënte lijdt aan diabetes mellitus en heeft een aorta- en mitralis-insufficiëntie.

Bij uitwendig onderzoek worden verschillende papels gezien rond de ogen en de rechter mondhoek. Op de rugzijde van de handen worden vele witte papels gezien. Bij intra-oraal onderzoek blijkt de patiënte een gebitsprothese te dragen. Haar tanden en kiezen zijn geëxtraheerd op 37-jarige leeftijd in verband met ernstige cariës. De processus alveolaris inferior is geresorbeerd. Het slijmvlies van de kaakwallen is bedekt met multipole papillomateuze tumoren, die de houvast van de prothese bemoeilijken. Op de mucosa van de wang en het verhemelte worden kleine papels gezien. Het tuber maxillae toont een grote papillofibromateuze woeking met een erosief oppervlak. De grote tong is bedekt met vele kleine papels 1-10 mm in doorsnede. Twee papels tonen een oppervlakkige erosie en zijn buitengewoon pijnlijk (afb. 2). De pijn, die deze ulcererende papels veroorzaken, belemmert de spraak en het eten. Onder lokale anesthesie zijn de beide erosieve woekeringen op de tong



Afb. 1. I is de stamboom van patiënte 1 en haar beide dochters (patiënten 2 en 3). II is de stamboom van patiënte 4.





met een diathermische lus verwijderd, alsmede de rode tumor op het tuber maxillae. De genezing was voorspoedig, de pijnklachten verdwenen en bij de laatste controle vier jaar na deze ingreep was geen sprake van recidief.

Histologisch onderzoek van de papillomateuze tumor (Pathologisch Laboratorium der rijksuniversiteit te Leiden, Hoofd: Prof. Dr. D. J. Ruiters) toonde weefselstukjes bekleed met verdikt meerlagig normaal uitrijpend plaatepitheel. Er is een sterke proliferatie met anastomose van de reterichels. In het stroma is een grote hoeveelheid rondkernig ontstekingsinfiltraat aanwezig. Er is plaatselijk erosie. Conclusie: 'Papilloom met chronische erosieve ontsteking. Deze afwijking kan bij morbus Cowden voorkomen.'

### 3. DISCUSSIE

Hoewel zeldzaam, is het syndroom van Cowden toch van belang voor de tandarts. De huid- en slijmvliesafwijkingen vormen het meest in het oog lopende beeld van deze afwijking en zijn veelal geconcentreerd rond en in de mond. De tandarts is dan ook de aangewezen persoon om een vroegtijdige diagnose van dit syndroom te kunnen stellen. Hierdoor kunnen de veel ernstiger afwijkingen in de andere organen tijdig worden opgespoord en behandeld, zodat de patiënt veel ellende en wellicht een voortijdige dood worden bespaard.

Bij de differentiële diagnose van de laesies in de mond kan worden gedacht aan een lingua fissurata of lingua scrotalis, aan irritatiefibromen of aan papillomatose van het palatum. De huidafwijkingen bij het syndroom van Cowden kunnen lijken op de ziekte van Darier of op het adenoma sebaceum. De combinatie van intra-orale en extra-orale bevindingen en het histologische beeld zijn echter kenmerkend voor het syndroom van Cowden.

De therapie is symptomatisch en bestaat uit verwijdering van de intra-orale gezwellen en de gezwellen in andere organen, op het moment dat deze worden gediagnosticeerd. Voor de preventie van de ontwikkeling van maligniteiten in de verschillende organen is vroegtijdige diagnostiek van het grootste belang. Bij de afwijkingen in de mond is excisie – bij voorkeur met een diathermische lus onder lokale anesthesie – geïndiceerd. Dit geldt vooral als deze woekeringen de gebitsretentie en spraak bemoeilijken of pijn veroorzaken. Na verwijderen van deze gezwellen hoeft niet te worden gevreesd voor een recidief, maar het is wel van belang, dat irriterende factoren zoveel mogelijk worden weggenomen. Een goed passende prothese is daarom van groot belang. Ook regelmatige controle van het mondslijmvlies is belangrijk om tijdig de prothese te kunnen aanpassen en zonodig nieuwvormingen te

kunnen verwijderen. Hoewel de orale papillomateuze woekeringen vooral voorkomen bij edentate patiënten, worden deze ook gezien bij betande patiënten. Dat deze woekeringen bij edentate patiënten veel meer voorkomen, zal niet alleen het gevolg zijn van de leeftijd, maar ook van de irriterende werking die de prothese op de mucosa uitoefent, waardoor een snelle uitgroei en vermeerdering van de papillomateuze en verruukeuze tumoren zou kunnen worden geïnduceerd.

Drie van de beschreven patiënten waren tandeloos en verloren vrij snel hun dentitie als gevolg van uitgebreide cariës. Dit ondersteunt de indruk dat de cariësfrequentie is verhoogd bij patiënten die lijden aan het syndroom van Cowden.<sup>1 6 7 13 19-21</sup> Ook

hier ligt een taak voor de tandarts, door deze patiënten erop te wijzen, dat een goede mondhygiëne van groot belang is. Indien het syndroom van Cowden wordt vermoed, is een grondig medisch onderzoek nodig om de aanwezigheid van maligne afwijkingen in andere organen uit te sluiten. De sterk verhoogde neiging tot het ontwikkelen van kwaadaardige tumoren bij deze patiënten rechtvaardigt een medisch onderzoek om de zes maanden. Omdat de afwijking autosomaal dominant overerfbaar is, moet dit medisch onderzoek ook worden uitgebreid tot de familie van de patiënt, want een vroegtijdige ontdekking van dit syndroom is zowel in de letterlijke als figuurlijke betekenis van levensbelang.

### SUMMARY

#### ORAL MANIFESTATIONS IN COWDEN'S SYNDROME

Keywords: Oral Surgery - Pathology - Cowden's syndrome

Cowden's syndrome or multiple hamartoma and neoplasia syndrome is a hereditary disorder combining multiple hamartomas, derived from ectodermal, mesodermal and endodermal tissues, which in most cases undergo spontaneous malignant changes. Since small papular cutaneous lesions in the face and papillomatous lesions of the oral mucosa are the most predominant features of the syndrome and often precede the associated malignant degenerations, dentists among other health care workers, are in the most favourable position for an early detection of Cowden's syndrome. Four cases of Cowden's disease are presented, with emphasis on the oral manifestations of this syndrome.

### LITERATUUR

- LLOYD KM, DENNIS M. Cowden's disease: a possible new symptom complex with multiple system involvement. *Ann Intern Med* 1963; 58: 136-42.
- WEARY PE, GORLIN RJ, GENTRY WC, COMER JE, GREER K. Multiple Hamartoma Syndrome (Cowden's disease). *Arch Dermatol* 1972; 105: 682-90.
- THYRESSON HN, DOYLE JA. Cowden's disease (Multiple hamartoma syndrome). *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 179-84.
- WEINSTOCK JV, KAWANISHI H. Gastrointestinal polyposis with orocutaneous hamartomas (Cowden's disease). *Gastroenterology* 1978; 74: 890-5.
- GENTRY WC, REED WB, SIEGEL JM. Cowden's disease. *Birth Defects* 1975; 11: 137-41.
- GENTRY WC, ESKRITT NR, GORLIN J. Multiple hamartoma syndrome. *Arch Dermatol* 1974; 109: 521-5.
- ROSENBERG-GERTZMAN GB, CLARK M, GASTON G. Multiple hamartoma and neoplasia syndrome (Cowden's syndrome). *Oral Surg* 1980; 49: 314-6.
- BURNETT JW, GOLDNER R, CALTON GJ. Cowden's disease. *Br J Dermatol* 1975; 93: 329-36.
- BROWSTEIN MH, MEHREGAN AH, BIKOWSKI B, LUPULESCU A., PATTERSON J. The dermopathology of Cowden's syndrome. *Br J Dermatol* 1979; 100: 667-73.
- CIVATTE J, BELAICH S, DELORT J, MOREL P, LAUFER J. Maladie de Cowden. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1979; 5: 257-9.
- GORLIN RJ., SEDANO HO. Multiple hamartoma syndrome (Cowden's syndrome). *J. Dermatol Surg Oncol* 1979; 5: 12-3.
- BARTRS, KOPF AW. Cowden's disease (Multiple hamartoma syndrome). *J Dermatol Surg Oncol* 1981; 7: 378-80.
- LEIBER B, OLBRICH G. Die klinische Syndrome. Munich-Vienna-Baltimore: Urban and Schwarzenberg, 1981: 207-8.
- NUSS PD, AELING JL, CLEMONS DE, WEBER WN. Multiple hamartoma syndrome (Cowden's disease). *Arch Dermatol* 1978; 114: 743-6.
- RUSCHAK PJ, KAUFMAN YC, LUSCOMBE AH. Cowden's disease associated with immunodeficiency. *Arch Dermatol* 1981; 117: 573-5.
- KUFFER R, ROUGIER M, LAUGIER P, FIORE-DONNO G. Maladie de Cowden. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1979; 5: 246-56.
- ORTONNE JD, LAMBERT R, DAUDET J, BERTHET P, GIANADDA E. Involvement of the digestive tract in Cowden's disease. *Int J Dermatol* 1980; 19: 570-6.
- ROOK A, WILKINSON DS, EBLING FJG (eds.) *Textbook of Dermatology*. London: Blackwell Scientific Publ., 1979: I, 131-2.
- STARINK ThM. Cowden's disease: Analysis of fourteen new cases. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 1127-41.
- TOONSTRA J, VAN HEIJST PJM. Het syndroom van Cowden (multiple hamartoma syndrome). *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 1328-30.
- SWART JGN, LEKKASC, ALLARD RHB. Oral manifestations of Cowden's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 59: 264-8.