



Thèse

2011

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Syndrome de Cowden : présentation de 7 cas

Hauser, Sara

How to cite

HAUSER, Sara. Syndrome de Cowden : présentation de 7 cas. Doctoral Thesis, 2011. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:14620

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:14620>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:14620](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:14620)

Section de *médecine Dentaire*
Division de Stomatologie, Chirurgie
orale et Radiologie dento-maxillo-
faciale

Thèse préparée sous la direction du Professeur Jacky SAMSON

SYNDROME DE COWDEN : PRESENTATION DE 7 CAS

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Sara HAUSER-CASAMENTI
de

Vacallo (Tessin)

Thèse n° 693

Genève
2011



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

Doctorat en médecine dentaire

Thèse de :

Sara HAUSER-CASAMENTI

originaire de Vacallo (TI)

Intitulée :

Syndrome de Cowden : présentation de 7 cas

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur Jacky Samson, professeur honoraire à la Section de médecine dentaire, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 21 janvier 2011

Thèse n° **693**

Jean-Louis Carpentier
Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

REMERCIEMENTS

Toute ma sympathie, ma gratitude, mon profond respect et mes plus sincères remerciements...

...Au Professeur Jacky Samson qui, avec ses connaissances encyclopédiques, sa passion pour la stomatologie et son investissement professionnel, m'a suivie, encadrée et enrichie durant ces quatre ans au sein de sa division et qui m'a soutenue tout au long de la réalisation de ce travail.

...Au Dr. Tommaso Lombardi qui, avec sa profonde connaissance du sujet, sa méticulosité professionnelle et sa chaleureuse disponibilité, m'a encouragée chaque matin pendant la rédaction de cette thèse.

...A tous les patients cités dans le texte qui ont suscité l'intérêt pour ce sujet et qui, grâce à leur collaboration, leur disponibilité et leur remarquable gentillesse, ont permis la réalisation de ce travail.

...A mon mari, Fabien Hauser qui, avec son amour, ses conseils avisés et son immense patience, m'a soutenue et encouragée tout au long de la réalisation de cette thèse.

...A mes parents, Lorella et Giuliano Casamenti qui, avec leur affection, leur persévérance et leur approche psychologique (!), ont toujours su me motiver pour atteindre mes objectifs.

Ai miei genitori

RESUME

Le syndrome de Cowden est une affection rare, héréditaire, à transmission autosomique dominante.

Il est caractérisé par l'apparition d'hamartomes multiples principalement sur le revêtement cutaneo-muqueux, dans les seins, la glande thyroïde, le tractus gastro-intestinal, l'endomètre et le cerveau. Certaines lésions ont un potentiel de transformation maligne. Ce syndrome est dû à des mutations du gène PTEN.

Faute de traitement curatif, la prise en charge comprend le traitement de manifestations cliniques et surtout la surveillance pour le dépistage de toute transformation maligne. En raison de la multiplicité des organes atteints, la prise en charge doit être pluridisciplinaire. L'aspect typique des lésions buccales permet au médecin-dentiste d'aider au diagnostic précoce et de s'intégrer dans l'équipe pluridisciplinaire.

Les 7 cas présentés dans ce travail ont été retrouvés dans 2 familles genevoises, ils sont suivis dans la division de Stomatologie et Chirurgie orale de l'Ecole de Médecine Dentaire de Genève.

Table des matières

Glossaire	2
1. Introduction	3
2. Historique	3
3. Description du syndrome	4
3.1. Epidémiologie	4
3.2. Manifestations générales	4
3.3. Manifestations buccales	5
3.3.1. Aspect clinique	5
3.3.2. Histologie et diagnostic	6
3.3.3. Diagnostic différentiel	6
3.3.4. Attitude thérapeutique	6
4. Données génétiques	7
5. Critères diagnostiques	9
6. Prise en charge	10
6.1. Traitement des manifestations cliniques	10
6.1.1. Lésions cutanéomuqueuses	10
6.1.2. Seins	10
6.1.3. Glande thyroïde	10
6.1.4. Polypes intestinaux	10
6.1.5. Lipomes et fibromes	10
6.1.6. Anomalies vasculaires	10
6.2. Surveillance	10
7. Présentation de 7 cas	11
7.1. Cas n°1 : Ste G	11
7.2. Cas n°2 : And G	13
7.3. Cas n°3 : Noa G	16
7.4. Cas n°4 : Sha G	17
7.5. Cas n°5 : Rob V	19
7.6. Cas n°6 : Jan D	22
7.7. Cas n°7 : Hel V	23
8. Discussion	26
9. Conclusion	32
10. Bibliographie	33

Glossaire

DGGE	Denaturing Gradient Gel Electrophoresis
HES	Hématoxyline-Eosine-Safran
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
LDD	Lhermitte-Duclos Disease
PTEN	Phosphatase and TENsin homolog
PTHS	PTEN Hamartoma Tumor Syndrome

1. Introduction

En mai 2007, un patient est venu consulter pour une lésion bourgeonnante sur la fibromuqueuse gingivale vestibulaire supérieure dans la région médiane, responsable d'une gêne esthétique. L'ensemble de la muqueuse buccale était recouvert par de nombreuses petites papules qui lui donnaient un aspect granuleux. En complétant l'anamnèse, le patient a alors expliqué qu'il était atteint d'une maladie génétique, le syndrome de Cowden.

Pour la prise en charge de ce patient, on a été amené à consulter la littérature sur le sujet. On a alors découvert une affection génétique faisant appel à des notions d'embryologie, de médecine et de carcinogenèse.

Cette affection présente donc de multiples facettes dont l'une concerne la Médecine dentaire.

Il paraissait donc intéressant de faire une mise au point sur le syndrome de Cowden et de présenter 7 cas résidant dans la région genevoise.

2. Historique

En 1963, Lloyd et Dennis décrivent l'observation de Rachel Cowden, une jeune femme de 20 ans présentant un dysmorphisme squelettique, des lésions cutané-muqueuses (lésions verruqueuses sur le dos des mains et papillomatose sur la muqueuse buccale), des adénomes thyroïdiens multiples, des lésions fibrokystiques dans les seins avec des signes histologiques de malignité, des lésions hépatiques et une atteinte neurologique non systématisée. L'anamnèse familiale les a conduit à la découverte de lésions identiques chez 5 autres membres dans la branche maternelle. Ceci leur a permis de confirmer qu'il s'agissait probablement d'un nouveau syndrome auquel ils ont donné le nom de la patiente, le syndrome de Cowden^[1].

En 1972, Weary, Gorlin et Gentry publient 5 nouveaux cas de patients présentant le même tableau clinique^[2]. Leur analyse révèle qu'une partie des lésions correspond à des hamartomes, c'est-à-dire à des malformations dues à l'association anormale d'éléments constitutifs normaux d'un tissu donné. Ces malformations focales ressemblent à une néoplasie du tissu d'origine et se développent à partir de l'un des trois feuillet embryonnaires, au même rythme que l'organe dans lequel elles se trouvent. Ils proposent alors le terme de syndrome des hamartomes multiples. Les lésions les plus fréquentes sont cutané-muqueuses, mammaires, thyroïdiennes et gastro-intestinales.

Il s'agit d'une affection à transmission héréditaire sur un mode autosomique dominant, sans anomalies chromosomiques identifiables à l'époque^[2]. En 1974, Gentry, Eskritt et Gorlin analysent 7 cas observés dans la même famille sur 3 générations, et confirment les observations précédentes^[3]. En 1986, Starink confirme également le mode transmission en analysant 21 cas appartenant à 7 familles différentes^[4].

En 1979, Browstein et al. décrivent de façon détaillée les lésions cutané-muqueuses après avoir procédé à de multiples analyses histologiques. Les 53 lésions faciales examinées correspondent à des trichilemmomes et les lésions palmoplantaires à des kératoses bénignes. Les lésions buccales sont constituées par des fibromes^[5]. En 1983, Salem et Steck proposent une liste de critères pour établir le diagnostic clinique du syndrome de Cowden^[6].

En 1996, Nelen et al. localisent le locus du gène responsable du syndrome de Cowden sur le chromosome 10q23^[7]. Un an plus tard, trois groupes de chercheurs, dirigés respectivement par Li J et al., Steck PA et al. et Li DM et al., identifient sur cette séquence le gène suppresseur de tumeur PTEN^[8-10]. Liaw et Nelen et al. décrivent la même année des mutations du gène PTEN chez des sujets atteints du syndrome de Cowden^[11,12]. Tsou et al. font la même observation un an plus tard^[13]. A partir de 1997, les patients avec un syndrome de Cowden clinique peuvent bénéficier d'un bilan génétique.

En 1995, la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) a établi une nouvelle liste de critères cliniques pour le diagnostic; elle a été révisée en 2000, 2006 et 2008^[14].

3. Description du syndrome

3.1. Épidémiologie

Le syndrome de Cowden, ou syndrome des hamartomes multiples, est une affection rare, à transmission héréditaire autosomique dominante, touchant aussi bien les hommes que les femmes. Le 96% des sujets atteints est de race blanche ^[15,16]. Le syndrome de Cowden fait partie d'un groupe de syndromes connus sous le nom de PTHS, c'est-à-dire PTEN Hamartoma Tumor Syndromes, car ils sont secondaires à une mutation sur le gène PTEN. Il s'agit d'affections phénotypiquement différentes mais qui partagent certaines caractéristiques cliniques ; elles sont secondaires à une prolifération cellulaire non régulée qui conduit à la formation d'hamartomes. Ce groupe comprend le syndrome de Cowden, le syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, le syndrome de Protée et le syndrome de Protée-like^[17,18].

Décrit pour la première fois en 1963, le syndrome de Cowden a une prévalence probablement sous-estimée, d'environ 1 cas pour 200000 habitants ^[12]. La pénétrance n'est pas connue avec certitude mais elle semble très élevée après l'âge de 20 ans. En revanche, on estime la pénétrance inférieure à 10% chez les sujets en dessous de 15 ans^[7]. Il n'y a pas de saut de génération documenté. Le génotype du syndrome n'est pas associé à un seul phénoype^[19] : l'expression de l'affection est très variable d'une famille à l'autre, et même entre les différents individus au sein d'une même famille^[20].

3.2. Manifestations générales

Le syndrome de Cowden comporte des hamartomes multiples qui peuvent se développer dans les tissus dérivés de l'un des trois feuillets embryonnaires (ectoderme, mésoderme, endoderme) lors du développement embryonnaire et fœtal^[21], principalement sur le revêtement cutanéomuqueux, dans les seins, la glande thyroïde, le tractus gastro-intestinal, l'endomètre et le cerveau. Parfois, on observe une transformation maligne de ces lésions.

Sur le revêtement cutanéomuqueux, on retrouve cliniquement au moins une des lésions suivantes chez 90-100% des patients : papules cutanées faciales, papules buccales, kératose acrale ou kératose palmoplantaire^[4,22]. Les papules cutanées faciales correspondent le plus souvent à des tricholemmomes, localisés principalement dans la région péri-bucco-nasale. La kératose acrale touche les mains et les pieds et se traduit par des papules verrucoïdes ou lisses, légèrement pigmentées ou incolores. La kératose palmoplantaire apparaît ponctuellement, donnant des plages légèrement translucides. Les papules buccales forment des pavés, constitués par une hyperplasie fibro-épithéliale ; le terme de fibrome proposé par Brownstein et al. ^[5] dans la description initiale des lésions buccales est donc impropre. Les lésions cutanéomuqueuses comportent également, de façon moins fréquente, des neuromes, des lipomes et des hémangiomes sous-cutanés.

La glande mammaire présente des lésions fibrokystiques ou un fibro-adénome dans 75% des cas ; 25 à 50% des femmes atteintes du syndrome de Cowden développe un cancer^[14,23] alors que le taux est de 12% dans la population générale^[24]. Les hommes atteints du syndrome peuvent également développer un cancer du sein^[25]. Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent dans le syndrome de Cowden et l'âge moyen d'apparition se situe entre 38 et 46 ans^[14].

La glande thyroïde est le siège d'anomalies dans 60% des cas. Il s'agit le plus souvent d'un goitre, d'un adénome bénin, d'un kyste du canal thyroïdienne ou d'un adénocarcinome folliculaire. Le développement d'une lésion maligne est plus fréquent chez l'homme et environ 15% des patients sont concernés. Le cancer de la glande thyroïde constitue, par ordre de fréquence, le deuxième cancer dans le syndrome de Cowden ; à l'examen histologique, on observe uniquement des carcinomes folliculaires ou papillaires.

Le tractus gastro-intestinal est touché chez 72% des patients sous forme d'acanthose glycogénique de l'œsophage et de polypes de l'œsophage, de l'estomac, du duodénum, de l'intestin grêle et du colon. L'association d'une acanthose glycogénique et d'une polyposé colique est très rarement retrouvée dans la population générale : elle est donc considérée comme quasi pathognomonique du syndrome de Cowden^[26]. Le potentiel de transformation maligne de ces lésions est faible et comparable à celui de la

population générale ; le cancer colorectal n'est pas considéré comme un élément caractéristique du syndrome de Cowden^[27].

Le tractus génito-urinaire est surtout le siège de léiomyomes et de kystes ovariens. On peut également observer des tératomes, des adénocarcinomes de l'urètre et du cervix, des carcinomes transitionnels, des polypes urétraux bénins, des cancers de l'endomètre et des cancers du rein.

Des anomalies vasculaires ont été décrites : hémangiomes cutanés et anomalies veineuses intracrâniennes^[28,29]. Le pourcentage d'hémangiomes est plus élevé que dans la population générale : environ 30% de sujets atteints d'un syndrome de Cowden contre 5 à 10% dans la population générale. Certes moins fréquentes que les hémangiomes, des malformations artério-veineuses ont été rapportées dans plusieurs cas^[14].

Les anomalies squelettiques comportent une macrocéphalie (retrouvée chez 80% des sujets), un faciès adénoïde, des petits maxillaires, un palais ogival, des kystes osseux, une cyphose thoracique et une cyphoscoliose.

Le syndrome de Cowden comporte parfois un retard mental ou une atteinte du cervelet avec une prolifération hamartomateuse des cellules de Purkinje et des cellules ganglionnaires hypertrophiques qui remplacent celles de la couche cellulaire granulaire normale. Cette atteinte est connue sous le nom de maladie de Lhermitte-Duclos (LDD) : elle est considérée comme une manifestation du syndrome de Cowden^[30-32]. En 2003, Zhou et al. mettent en évidence une anomalie du gène PTEN chez les 15 sujets atteints de LDD^[33]. Wells et al. proposent une surveillance des enfants atteints de la LDD car le développement des signes spécifiques et des néoplasies du syndrome de Cowden apparaissent seulement 2 à 3 décennies après la naissance^[34]. L'apparition d'une LDD chez un adulte est considéré comme pathognomonique d'un syndrome de Cowden^[33].

Il existe une superposition partielle des signes cliniques du syndrome de Cowden avec ceux retrouvés dans un autre syndrome : le syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba. Aussi connu sous le nom de syndrome de Bannayan-Zonana, il associe les anomalies suivantes : macrocéphalie, polypose intestinale, lipomes multiples, malformations vasculaires, thyroïdite d'Hashimoto, macules pigmentées sur le gland, développement moteur retardé et léger retard mental^[17,35-38]. Il n'y a pas de consensus pour les critères diagnostiques mais, en 1999, Marsh et al. ont proposé qu'au moins 3 des caractères suivants, macrocéphalie, lipomatose, hémangiomes ou macules pigmentées sur le pénis, soient retrouvés chez un patient pour poser le diagnostic clinique^[18].

Dans le syndrome de Cowden, les manifestations cliniques apparaissent surtout pendant la deuxième décennie, tandis que dans le syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, elles apparaissent précocement dans l'enfance et il n'y a pas de risque de transformation maligne^[19,39]. L'origine de ce syndrome est également génétique. Une mutation du gène PTEN est retrouvée chez le 60% des patients^[18] et les mutations du gène PTEN intéressent les exons de 6 à 9^[40]. Parmi les 40% restants, environ 10% des sujets présentent une délétion du gène PTEN^[33]. Les cas de syndrome de Cowden et de syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba avec une mutation du gène PTEN semblent constituer deux aspects phénotypiques différents d'un même syndrome^[41,42].

3.3. Manifestations buccales

3.3.1. Aspect clinique

Dans les lésions buccales décrites dans le syndrome de Cowden, on retrouve un aspect granité ou papuleux des muqueuses, une hyperplasie des papilles interdentaires et une langue fissuraire.

L'aspect granité ou papuleux des muqueuses intéresse principalement la gencive attachée vestibulaire, mais il peut être retrouvé sur la fibromuqueuse palatine, la gencive libre, la muqueuse labiale et jugale. Des papules de dimensions variables, mais le plus souvent de petite taille (en général de 0.5-1mm de diamètre), recouvrent la gencive et lui confèrent un aspect « en pavé ». La densité des lésions est très variable : les lésions sont peu nombreuses et discrètes ou nombreuses et elles tendent alors à recouvrir toute la gencive attachée.

Les papilles interdentaires sont souvent hyperplasiques et inflammatoires. Cette inflammation confère une fragilité supplémentaire aux tissus gingivaux qui saignent facilement.

Des excroissances pseudopédiculées peuvent aussi être observées.

La description d'une langue scrotale est souvent retrouvée dans la littérature et, bien que non spécifique, le caractère fissuraire de la langue peut orienter le diagnostic, surtout s'il est associé à un aspect granité des gencives.

Les lésions buccales rencontrées dans le syndrome de Cowden sont de nature bénigne et il n'a jamais été rapporté de transformation maligne.

3.3.2. Histologie et diagnostic

L'examen histopathologique des lésions buccales met en évidence une hyperplasie de l'épithélium et du tissu conjonctif. L'épithélium hyperplasique peut présenter un aspect papillaire avec des longues digitations, ou un aspect nodulaire. Dans le tissu conjonctif, on observe une augmentation des fibres de collagène sans prolifération des fibroblastes, ce qui permet d'exclure le diagnostic de fibrome.

3.3.3. Diagnostic différentiel

L'hyperplasie fibro-épithéliale du syndrome de Cowden peut faire évoquer un papillome ou une hyperplasie fibro-épithéliale réactionnelle dans le diagnostic différentiel, mais ces lésions intéressent rarement la fibromuqueuse gingivale et elles sont en général uniques ; lorsqu'elles sont multiples leur nombre ne dépasse pas 2 ou 3 éléments. De plus le papillome constitue le plus souvent une tumeur pseudo-pédiculée, avec une surface papillomateuse. L'hyperplasie fibro-épithéliale réactionnelle est presque toujours d'origine traumatique et le traumatisme chronique est facile à mettre en évidence.

3.3.4. Attitude thérapeutique

Une gingivoplastie des régions atteintes peut être préconisée pour des raisons esthétiques et elle est fortement conseillée pour faciliter le nettoyage et diminuer l'inflammation qui peut, à long terme, favoriser le développement d'une atteinte parodontale.

Les lésions ont tendance à récidiver et il est important de prévenir les patients.

4. Données génétiques

Des mutations du gène PTEN sont à l'origine des anomalies retrouvées dans le syndrome de Cowden. Le gène PTEN (Phosphatase and TENsin homolog), localisé sur le chromosome 10q22-q23^[7], codent pour une protéine de 403 acides aminés. Il est constitué de 9 exons : les exons de 1 à 6 codent le domaine N-terminal et les exons de 7 à 9 le domaine C-terminal^[43].

La protéine enzymatique correspondant à ce gène est une phosphatase, exprimée dans la grande majorité des cellules de l'organisme humain. Elle est présente dans le cytoplasme cellulaire et le noyau^[44-51]. Il s'agit d'une phosphatase lipidique et protéinique qui déphosphoryle les phosphatidyl-inositol (3,4,5) triphosphates [PI(3,4,5)P₃] et d'autres substances comme la tyrosine, la sérine et la thréonine^[52-54]. L'action du PTEN cytoplasmique est notamment antagoniste de la phosphatidyl-inositol 3'-kinase (PI 3-kinase ou PI3K).

La protéine PTEN diminue la concentration intracellulaire du PI(3,4,5)P₃ et, par conséquent, elle bloque la voie de signalisation cellulaire de la kinase Akt normalement activée par le PI(3,4,5)P₃. La fonction principale de la protéine Akt est l'inhibition de l'apoptose. La protéine PTEN, en inhibant la voie de Akt, exerce un contrôle négatif sur la survie cellulaire (Fig.1).

La protéine PTEN, par sa fonction antagoniste de la phosphatidyl-inositol 3'-kinase, inhibe également la voie de signalisation médiée par rac et cdc42 ; ces deux protéines ayant pour principale fonction la réorganisation des filaments d'actine. Le remaniement du cytosquelette cellulaire qui résulte de l'activation de rac et cdc42 favorise la migration des cellules. La protéine PTEN, en inhibant ces médiateurs, diminue la motilité cellulaire (Fig. 2). Elle est également un facteur important dans le contrôle du métabolisme des lipides et des sucres.

Un déséquilibre entre la propagation et la terminaison des signaux de la voie de signalisation PIK3/PTEN/Akt peut aussi mener à une résistance à l'insuline et à un diabète de type II^[55]. La protéine PTEN nucléaire semble jouer un rôle dans la régulation du cycle cellulaire^[45,50,56,57], dans la stabilité des chromosomes et dans les processus de réparation de l'ADN^[58,59].

Elle contrôle la progression du cycle cellulaire en diminuant le taux de cycline D1 et en augmentant celui de p27. La cycline D1 est indispensable pour le passage de la phase G1 à la phase S, alors que p27 a un effet inhibiteur ; l'activité de PTEN induit un blocage du cycle cellulaire à la phase G1^[60]. Le gène PTEN est donc considéré comme un gène suppresseur de tumeur^[61,62].

Lors d'un déficit en protéine PTEN, on observe une augmentation de la prolifération^[63-65] et de la migration^[66,67] et une diminution de l'apoptose cellulaires^[68,69].

Le gène PTEN est le deuxième gène le plus fréquemment muté dans les cancers humains après celui de la p53^[70] ; cette dernière est également un facteur de transcription pour PTEN car elle en augmente son expression^[71]. Les protéines PTEN et p53 interagissent aussi physiquement en formant un complexe qui autorégule l'expression du gène PTEN^[72].

Le gène PTEN est aussi responsable de pathologies telles que l'autisme, le retard mental et la macrocéphalie^[73].

Des mutations du PTEN peuvent donc être à l'origine du développement de tumeurs des seins, de la thyroïde, de l'endomètre et de l'intestin, de la macrocéphalie, de l'autisme et du retard mental chez les patients atteints du syndrome de Cowden.

Des mutations du gène PTEN, dans la séquence 10q23, sont retrouvées chez 85% des patients atteints d'un syndrome de Cowden, chez 60% des patients atteints du syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba et chez 20% des patients atteints du syndrome de Protée et Protée-like^[17,18,33,74-77]. Chez les patients atteints du syndrome de Cowden, toutes les mutations siègent dans un des 8 premiers exons du gène. Environ 67% des mutations sont localisées sur les exons 5, 7 et 8, dont plus de 40% localisées sur l'exon 5 qui code pour la partie centrale de la phosphatase^[17]. On ignore le mécanisme qui conduit, à partir de la même mutation, à des phénotypes différents^[61].

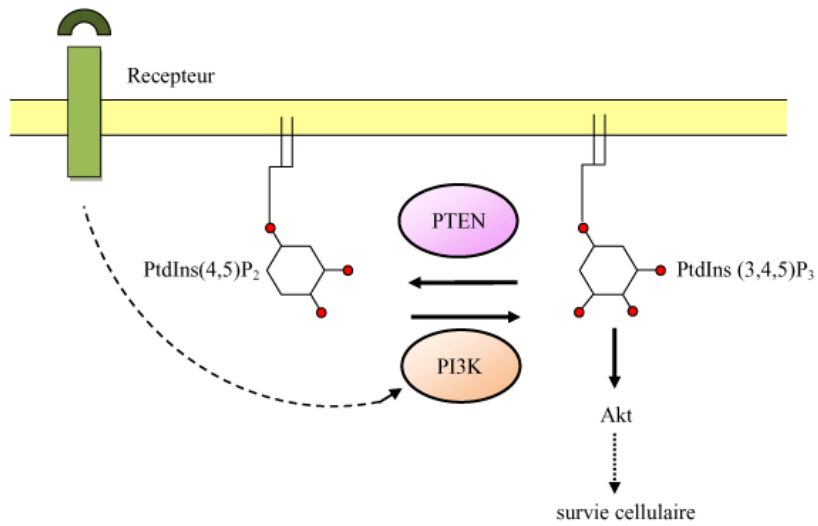


Fig. 1. Voie de signalisation du gène PTEN dans le contrôle de l'apoptose, modifié d'après ^[78].

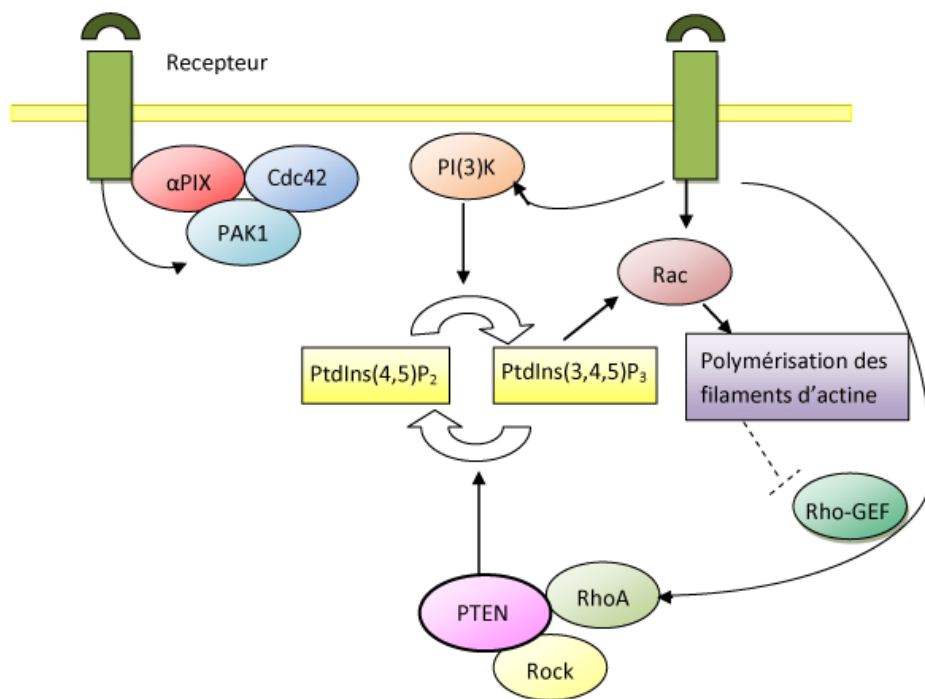


Fig. 2. Voie de signalisation du gène PTEN dans le contrôle de la motilité cellulaire, modifié d'après ^[79].

5. Critères diagnostiques

En 1983, Salem et Steck établissent une première liste de critères diagnostiques pour le syndrome de Cowden^[6], elle a été complétée par un groupe international d'experts en 1995^[74]. A partir de cette date, le diagnostic clinique de syndrome de Cowden est posé lorsque certains critères, subdivisés en critères majeurs et critères mineurs, sont réunis chez le même individu. Ces critères diagnostiques ont été modifiés par le NCCN en 2000, 2006 et 2008 (Tab. 1)^[14].

Critères pathognomiques	• Maladie de Lhermitte-Duclos chez l'adulte • Lésions cutanéomuqueuses – Trichilemmomes faciaux – Kératose acrale – Lésions papillomateuses de la muqueuse buccale
Critères majeurs	• Cancer du sein • Cancer de la glande thyroïde (papillaire ou folliculaire) • Macrocéphalie ($\geq 97^{\text{ème}}$ centile) • Cancer de l'endomètre
Critères mineurs	• Autres lésions structurelles de la glande thyroïde (adénome, goitre multinodulaire) • Retard mental ($QI \leq 75$) • Hamartomes gastro-intestinaux • Maladie fibrokystique des seins • Lipomes • Fibromes • Malformations structurelles génito-urinaires • Tumeurs génito-urinaires (fibrome de l'utérus, cancer du rein)

Tab. 1. Critères pour le diagnostic clinique du syndrome de Cowden (liste établie par le NCCN en 2008)^[14].

Pour retenir le diagnostic de syndrome de Cowden, le sujet doit présenter l'un des quatre tableaux cliniques suivants :

- 1) lésions cutanéomuqueuses seules, à condition qu'elles comprennent :
 - a. au moins 6 papules cutanées faciales, dont au moins 3 sont des trichilemmomes,
 - b. des papules cutanées faciales associées à une papillomatose de la muqueuse buccale,
 - c. une papillomatose de la muqueuse buccale associée à une kératose acrale,
 - d. au moins 6 lésions kératosiques palmo-plantaires,
- 2) au moins deux critères majeurs, dont un doit être la macrocéphalie ou la maladie de Lhermitte-Duclos,
- 3) un critère majeur et trois critères mineurs,
- 4) quatre critères mineurs.

S'il y a déjà un autre cas de syndrome de Cowden dans la famille, il suffit que le sujet présente un des quatre tableaux cliniques suivants :

- 1) un critère pathognomique,
- 2) un critère majeur avec ou sans critère mineur,
- 3) deux critères mineurs,
- 4) un syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba.

6. Prise en charge

Il n'y a pas de traitement curatif pour le syndrome de Cowden. La prise en charge des patients atteints du syndrome comprend le traitement de manifestations cliniques, la prévention des manifestations primaires et surtout la surveillance pour le dépistage précoce d'une transformation maligne.

6.1. Traitement des manifestations cliniques

6.1.1. Lésions cutanéomuqueuses

Leur ablation par agents topiques, curettage, laser ou chirurgie peut être effectuée s'il existe une plainte, notamment esthétique. Il faut noter que l'exérèse chirurgicale donne parfois naissance à une cicatrice hypertrophique, voire à une chéloïde ; de plus, les récurrences sont souvent précoces.

6.1.2. Seins

Une mastectomie prophylactique peut être préconisée chez les femmes dont le tissu mammaire est très dense ou chez celles qui ont subi plusieurs biopsies en raison d'une suspicion à l'échographie. La mastectomie prophylactique réduit de 90% le risque de développement d'un cancer chez les femmes à haut risque^[80].

6.1.3. Glande thyroïde

L'ablation partielle ou totale de la glande peut être effectuée en cas de suspicion de malignité à l'échographie ou après aspiration à l'aiguille fine.

6.1.4. Polypes intestinaux

Leur exérèse est indiquée lorsqu'ils deviennent symptomatiques ou qu'ils présentent des signes de transformation maligne.

6.1.5. Lipomes et fibromes

L'ablation chirurgicale est préconisée lorsque les lésions deviennent invalidantes ou responsables d'un préjudice esthétique. Comme pour le traitement des lésions cutanées, il existe un risque de cicatrice hypertrophique ou de chéloïde.

6.1.6. Anomalies vasculaires

Suivant le type de malformations et leur localisation, ces lésions peuvent être excisées chirurgicalement si le rapport bénéfice-risque apparaît favorable.

6.2. Surveillance

Les patients atteints d'un syndrome de Cowden présentent un risque augmenté de développer un cancer, notamment du sein, de la glande thyroïde et de l'endomètre. Des recommandations pour la surveillance de ces patients ont été proposées par le NCCN en 2008. Ces recommandations devraient être suivies pour tous les patients présentant une mutation du gène PTEN ainsi que par tous les patients qui remplissent les critères diagnostiques pour le syndrome de Cowden.

D'une manière générale, un examen clinique annuel comportant un examen dermatologique et un examen cytologique du col de l'utérus devraient être réalisés à partir de l'âge 18 ans, ou au moins 5 ans avant l'âge d'apparition du cancer le plus précoce retrouvé dans la famille.

Les recommandations conseillent des examens de contrôle plus spécifiques pour les organes les plus fréquemment atteints par une pathologie maligne. Pour les seins, un auto-examen doit être pratiqué tous les mois par tous les patients, hommes et femmes, un examen clinique tous les six mois à partir de 25 ans ou 5 à 10 ans avant l'âge du diagnostic du cancer du sein le plus précoce retrouvé dans la famille ainsi qu'une mammographie et une IRM chaque année à partir de l'âge de 30-35 ans ou 5 à 10 ans avant l'âge du diagnostic du cancer du sein le plus précoce retrouvé dans la famille. Pour la glande thyroïde, une première échographie est préconisée à 18 ans et l'indication d'une échographie annuelle peut être alors conseillée, bien que l'examen clinique de la région thyroïdienne soit souvent suffisant. Pour le cancer de l'endomètre, le NCCN a retiré en 2007 l'indication d'une surveillance spécifique ^[39].

7. Présentation de 7 cas

7.1. Cas n°1 : Ste G

Ce patient, né le 4 août 1958, est venu pour un bilan annuel de dépistage de caries en mai 2007 et il a signalé qu'il était atteint d'un syndrome de Cowden. Il avait consulté en 1981, à l'âge de 23 ans, dans le service de Dermatologie de l'Hôpital cantonal de Genève pour des papules sur le front et le nez apparues environ 2 ans auparavant, des lésions filiformes dans les plis naso-labiaux, une hyperkératose prurigineuse de la plante des pieds et plusieurs papules sur la langue et la fibromuqueuse gingivale vestibulaire supérieure. Ce tableau clinique et la notion d'ablation de plusieurs lipomes ont fait évoquer le diagnostic du syndrome de Cowden. L'oesophago-gastro-duodénoscopie avait révélé la présence de multiples petits nodules blancs dans l'oesophage et environ une vingtaine de polypes de 2 à 4 cm dans l'estomac. La coloscopie avait mis en évidence 3 polypes dans le rectum, sans signes de transformation maligne. Le bilan thyroïdien (dosage des hormones thyroïdiennes, échographie et scintigraphie) était normal. En 1988, le patient a été opéré d'un nodule dans les fosses nasales qui s'est révélé être un fibrome. En 1999, il a développé un vitiligo sur le visage, les mains et sur les chevilles ; les macules dépigmentées n'ont plus évolué depuis cette date.

En 1990, lors d'une échographie thyroïdienne de contrôle, un goitre multinodulaire a été mis en évidence ; il n'y avait pas de cellules suspectes dans le prélèvement effectué par aspiration à l'aiguille fine. En 1992, une hémithyroïdectomie a été réalisée pour suspicion de cancer ; le diagnostic n'a pas été confirmé par l'examen histopathologique. Toujours en 1992, une papule non kératosique sur le nez a été excisée ; il s'agissait d'un tricholemmome. En 1995, le patient a développé un lichen plan cutané touchant les pieds, confirmé par l'examen histopathologique.

C'est seulement en mars 2002 que le patient a bénéficié d'un test génétique pour le syndrome de Cowden. L'analyse par criblage DGGE (Denaturing Gradient Gel Electrophoresis) des 9 exons du gène PTEN a montré une mutation de type non-sens : remplacement de la cytosine en position 697 par une thymine sur le 7^{ème} exon, responsable de la transformation de l'arginine 233 en codon stop.

En 2008, de fortes douleurs cervicales ont amené à la découverte d'une malformation artério-veineuse cervicale périmédullaire qui a été opérée par le Prof. D. Rufenacht à l'Hôpital cantonal de Genève.

Lors de la première consultation le 25 mai 2007, on notait la présence de papules dans la région périnasale (Fig. 3), de macules dépigmentées sur les lèvres (Fig. 4) et sur les mains (Fig. 5), compatibles avec un vitiligo diagnostiqué en 1989, ainsi que des papules kératosiques sur la paume des mains (Fig. 6). A l'examen endo-buccal, on observait des lésions hyperplasiques de petite taille sur toute la gencive attachée vestibulaire (Fig. 7 et 8), sur la langue, les piliers antérieurs du voile du palais (Fig. 9) et la face interne de la joue (Fig. 10), ce qui donnait un aspect granuleux à la muqueuse buccale.

Une lésion plus volumineuse que les autres, située sur la gencive attachée vestibulaire supérieure, à hauteur des incisives centrales, constituait une gêne esthétique. L'exérèse de cette lésion a été réalisée le 29 juin 2007; l'examen histopathologique a montré qu'il s'agissait d'une lésion pseudo-

papillomateuse richement vascularisée, recouverte par un épithélium malpighien hyperplasique et parakératinisé. Le patient n'a pas souhaité la réalisation d'une gingivoplastie pour éliminer les autres lésions.

Il a été proposé au patient d'effectuer un examen de contrôle tous les ans : les lésions gingivales augmentaient lentement et progressivement de taille mais elles ne constituaient pas une gêne pour le patient (Fig. 11).



Fig. 3. Papules de la région périnasale.



Fig. 4. Vitiligo dans la région des commissures labiales.



Fig. 5. Vitiligo sur la face dorsale des mains.



Fig. 6. Papules kératosiques sur la paume des mains.



Fig. 7. Aspect granuleux de la gencive attachée vestibulaire (octobre 2008).



Fig. 8. Lésions papuleuses de la gencive attachée vestibulaire supérieure gauche.



Fig. 9. Lésions papuleuses sur les piliers antérieurs du voile du palais.



Fig. 10. Aspect granuleux de la face interne de la joue.



Fig. 11. Aspect granuleux de la gencive attachée vestibulaire 18 mois après la 1^{ère} consultation; les lésions papuleuses ont augmenté de volume sur le bord libre de la gencive dans la région incisivo-canine supérieure (mars 2010).

7.2. Cas n° 2 : And G

And G, né le 6 mai 1988, est le fils de Ste G. Il présentait à la naissance un pouce supplémentaire à la main droite et un périmètre crânien augmenté. Le développement psychomoteur s'est déroulé normalement. En 1992, le diagnostic de syndrome de Duane (maladie congénitale se traduisant par une anomalie des mouvements oculaires) a été posé et, en 1993, le diagnostic du syndrome de Cowden a été évoqué après la découverte d'un lipome sur la paroi abdominale ; il n'a pas été excisé car il n'était pas invalidant. En 1996, l'hypothèse diagnostique est confortée par l'apparition de macules pigmentées brunâtres de 3 à 5 mm de diamètre sur le gland. En 2001, le patient a subi plusieurs investigations : endoscopie œsophagienne, coloscopie, échographie thyroïdienne. Ces examens ont mis en évidence une acanthose glycogénique œsophagienne et des polypes coliques.

L'analyse génétique par criblage DGGE des 9 exons du gène PTEN, réalisée en 2002, a mis en évidence une mutation non-sens sur le 7^{ème} exon : remplacement de la cytosine en position 697 par une thymine, responsable de la transformation de l'arginine 233 en codon stop.

Une surveillance régulière a été mise en place. En 2004, une ponction a été réalisée après la découverte de nodules dans la glande thyroïde ; il s'agissait de nodules simples. Les examens de contrôle, effectués en 2004 et en 2006, ont permis de constater que les polypes coliques n'avaient pas évolué. En 2009, le patient a développé un lipome de grande taille dans la région lombaire ; il a été excisé car il est rapidement devenu invalidant lors de toute activité physique.

And G est venu consulter en 2008 pour un bilan dentaire. Il a signalé qu'il était atteint d'un syndrome de Cowden comme son père (Cas n°1). A l'examen exo-buccal, on remarquait une cicatrice sur la main droite correspondant à l'excision du pouce supplémentaire (Fig. 12) ainsi qu'une anomalie d'adduction de l'œil gauche compatible avec le syndrome de Duane.

A l'examen endo-buccal, quelques papilles interdentaires étaient hyperplasiques et présentaient une surface granitée, semblables à celles observées chez le père; elles étaient toutefois beaucoup plus discrètes (Fig. 13 et 14). Les papilles interdentaires les plus volumineuses ont été excisées et l'examen histopathologique a confirmé le diagnostic clinique d'hyperplasie fibreuse et papillomateuse de la gencive.

Lors de l'examen de contrôle effectué 1 an plus tard, on pouvait constater une récurrence de l'hyperplasie papillaire. Les lésions étaient beaucoup plus discrètes que lors de la première consultation (Fig. 15), notamment dans la région incisive inférieure (Fig. 16). Le patient n'était pas gêné par l'aspect inesthétique de la gencive, mais il existait une inflammation importante. Une nouvelle gingivoplastie a été proposée pour faciliter les soins d'hygiène bucco-dentaire afin de diminuer le risque d'atteinte parodontale. Le remodelage gingival a été effectué au bistouri à lame et au bistouri électrique (Fig. 17 et 18).

L'examen histopathologique des papilles excisées a montré un épithélium malpighien parakératinisé de configuration irrégulière, avec des crêtes épithéliales quelquefois allongées, focalement spongiées et envahies par des polynucléaires neutrophiles. Le tissu conjonctif sous-jacent était fibreux et présentait un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire de densité inégale (Fig. 19a et 19b).



Fig. 12. Cicatrice secondaire à l'excision, à la naissance, du pouce supplémentaire.



Fig. 13. Hyperplasie gingivale intéressant surtout les papilles interdentaires dans la région incisivo-canine inférieure (octobre 2008).



Fig. 14. Détail de la papille interdentaire hyperplasique 42-43.



Fig. 15. Aspect de la gencive 1 an après la première gingivoplastie (avril 2010).



Fig. 16. Détail des papilles interdentaires vestibulaires inférieures : elles sont moins volumineuses après la gingivoplastie.



Fig. 17. Aspect postopératoire de la gencive dans la région incisivo-canine inférieure après la 2^{ème} gingivoplastie.



Fig. 18. Aspect de la gencive dans la région incisivo-canine inférieure 2 semaines après la 2^{ème} gingivoplastie.

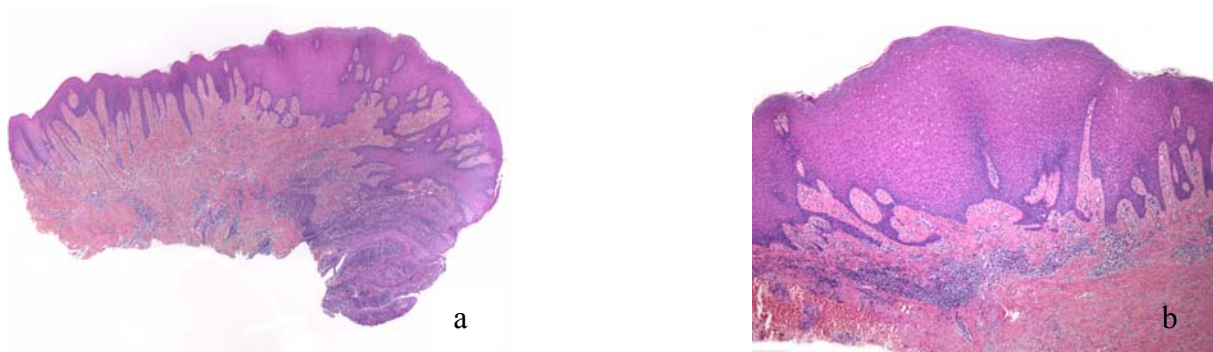


Fig. 19. Aspect histopathologique d'une papille interdentaire hyperplasique. A faible grossissement, l'épithélium parakératinisé présente une configuration irrégulière avec des crêtes épithéliales parfois allongées. A plus fort grossissement, on note dans l'épithélium la présence de polynucléaires neutrophiles ; dans le chorion, une fibrose et un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire de densité inégale, siégeant parfois autour des vaisseaux. (a : x 3,2 ; b : x 6,4 ; HES)

7.3. Cas n°3 : Noa G

Noa G, née le 23 décembre 1996, fille de Ste G, est venue consulter dans le cadre d'un dépistage précoce du syndrome de Cowden (père et frère aîné atteints). La patiente s'est présentée à la consultation, accompagnée par sa mère et sa sœur jumelle.

A l'anamnèse, on note une macrocéphalie congénitale et un hémangiome sur la cheville droite diagnostiqué en 2009. A l'examen endo-buccal, on constate la présence de papilles gingivales interdentaires hyperplasiques, d'aspect légèrement granité, intéressant essentiellement la région incisivo-canine supérieure (Fig.20 et 21). Elles ont été excisées au bistouri électrique en raison du préjudice esthétique et afin de faciliter les soins d'hygiène bucco-dentaire.

Les généticiens ayant en charge la famille G ont proposé d'attendre que la patiente ait 18 ans pour effectuer le test génétique afin qu'elle prenne la décision elle-même.

La patiente a été revue pour un examen de contrôle 1 an après la première consultation : il n'y avait pas de récurrence des lésions gingivales et le résultat esthétique de la gingivoplastie était satisfaisant (Fig.22 et 23). Il lui a été proposé d'effectuer un examen de contrôle tous les ans.

Depuis la dernière consultation, une échographie de la glande thyroïde et des seins a été réalisée en 2009. Des nodules thyroïdiens ont été mis en évidence : une surveillance échographique annuelle a été proposée. L'échographie mammaire n'a révélé aucune anomalie.



Fig. 20. Papilles dentaires hyperplasiques sur les blocs incisivo-canins supérieur et inférieur (janvier 2009).



Fig. 21. Détail des papilles hyperplasiques interdentaires 11-12 et 21-22.



Fig. 22. Aspect de la gencive 1 an après la gingivoplastie (mars 2010).



Fig. 23. Détail des papilles interdentaires dans la région incisive supérieure : papille de taille normale 1 an après la gingivoplastie.

7.4. Cas n°4 : Sha G

Sha G, née le 23 décembre 1996, est la dernière patiente examinée de la famille G. C'est la fille de Ste G, sœur cadette de And G et sœur jumelle de Noa G. La patiente, atteinte de la maladie de Sever (ostéochondrite du pied), présentait une tuméfaction du mollet gauche (Fig. 24) due à un important hémangiome, diagnostiqué en 2008 et investigué par IRM (Fig. 25 et 26).

A l'examen endo-buccal, on observait des papilles interdentaires hyperplasiques comme chez les autres membres de la famille ; une gingivoplasie au bistouri électrique a été réalisée pour des raisons esthétiques et pour faciliter les soins d'hygiène bucco-dentaire.

Comme pour la sœur, les généticiens ont proposé d'attendre qu'elle ait 18 ans afin qu'elle prenne seule la décision.

La patiente a été revue 1 an après la gingivoplastie et on a pu observer une relative stabilité du résultat esthétique (Fig. 27). On notait également l'apparition d'un petit nodule localisé sur la lèvre supérieure ne gênant pas la patiente (Fig. 28). En accord avec la patiente et son père qui l'accompagnait à la consultation, il a été décidé de ne pas intervenir et de procéder à une réévaluation lors du prochain examen de contrôle dans 1 an.

En 2009, comme sa sœur jumelle, la patiente a bénéficié d'échographie mammaire et thyroïdienne. Les examens ont mis en évidence des nodules dans la glande thyroïde et une surveillance annuelle a été proposée; les seins étaient indemnes de toute lésion.



Fig. 24. Hémangiome dans la partie supéro-externe du mollet gauche.

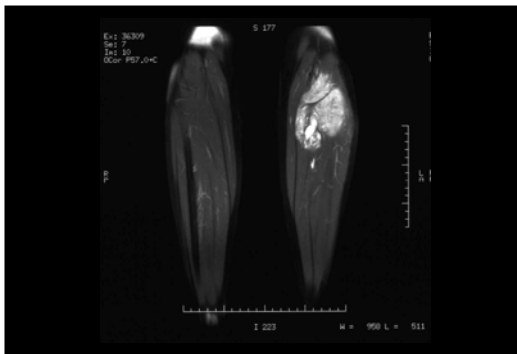


Fig. 25. IRM, coupe coronale de l'hémangiome du mollet gauche.

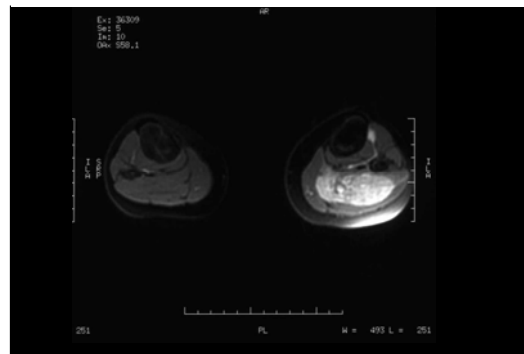


Fig. 26. IRM, coupe axiale de l'hémangiome du mollet gauche.



Fig. 27. Aspect de la gencive 1 an après la gingivoplastie (mars 2010).



Fig. 28. Nodule sur la demi-muqueuse labiale supérieure dans la région juxta-commissurale gauche.

7.5. Cas n°5 : Rob V

Ce patient, né le 8 février 1950, a consulté en 1978 dans la Division de Stomatologie et Chirurgie orale de l'Ecole de Médecine Dentaire de Genève pour des lésions buccales accompagnées de saignements^[81]. L'examen clinique endo-buccal a montré un aspect papillomateux intéressant les papilles gingivales interdentaires, supérieures et inférieures, et la langue. A l'examen exo-buccal, le patient présentait des papules de petites dimensions disposées autour du nez, des formations rondes kératosiques sur le dos des mains et des lésions cornées déprimées au centre de la paume des mains. Il existait des cicatrices cutanées secondaires à l'exérèse d'un lipome lombaire gauche, réalisée en 1960, et à l'excision d'un hémangiome caverneux de genou droit en 1971. En présence de ces éléments cliniques, le diagnostic clinique de maladie de Cowden a été posé et le patient a accepté de réaliser des investigations complémentaires. La scintigraphie thyroïdienne a alors montré la présence d'un goitre nodulaire et deux nodules bénins qui ont été énucléés. Plusieurs polypes dans le tractus digestif ont été mis en évidence par endoscopie et lavement baryté.

Entre 1978 et 1999, le patient n'a effectué aucun examen de contrôle. En 1999, le patient a bénéficié d'un test génétique pour rechercher une mutation du gène PTEN. L'analyse de l'ADN transmis a montré une mutation non-sens sur le nucléotide 959 du 8^{ème} exon (remplacement d'une thymine par une adénine) qui a transformé la leucine 320 en codon stop.

En 1999 et en 2000, deux prothèses de hanches ont été mises en place et, en 2003, le patient a développé un adénocarcinome papillaire de bas grade de l'éthmoïde qui a été traité par exérèse chirurgicale et radiothérapie. Toujours en 2003, une cytoponction du goitre multinodulaire a mis en évidence une prolifération macro-folliculaire avec des cellules atypiques ; une thyroïdectomie a été effectuée. L'examen histopathologique a confirmé l'existence d'une hyperplasie nodulaire micro et macro-folliculaire ainsi qu'un carcinome papillaire de moins de 0.2 cm dans son grand axe. En 2006, un CT-scan abdominal a révélé des lacunes intra-hépatiques correspondant à des angiomes, des kystes rénaux bilatéraux, une lipomatose des glandes surrénales et de multiples polypes dans le duodénum, l'intestin grêle et le colon.

Ce patient est venu pour un examen de contrôle en 2009 et les manifestations buccales liées au syndrome de Cowden ont pu être observées 31 ans après leur description initiale. A l'examen clinique exo-buccal, on observait plusieurs lésions pédiculées de petite dimension, siégeant autour du nez; la plupart d'entre elles avait déjà été excisée par son dermatologue (Fig. 29). Le patient présentait une asymétrie des fentes palpébrales (Fig. 30) et une cicatrice sur la calotte crânienne (Fig. 31) secondaires à l'intervention chirurgicale pour l'exérèse du cancer de l'éthmoïde, des lésions sur la paume (Fig. 32) et le dos des mains (Fig. 33) (déjà présentes en 1978) changeant d'emplacement et d'aspect selon le patient mais ne disparaissant jamais totalement. A l'examen clinique endo-buccal, on notait l'aspect granuleux des papilles interdentaires, des gencives supérieure et inférieure (Fig. 34 et 35) et de la langue qui avait par ailleurs un aspect fissuraire (Fig. 36). Il y avait, sur la face interne de la joue gauche, un nodule fibreux pédiculé gênant épisodiquement le patient (Fig. 37) ; il a été excisé. En raison de l'inflammation, une gingivoplastie intéressant toute la fibromuqueuse gingivale antérieure a été réalisée afin de permettre une meilleure hygiène bucco-dentaire. L'examen histopathologique a confirmé qu'il s'agissait d'une hyperplasie fibro-épithéliale présentant différents degrés d'inflammation.

Lors de l'examen effectué 1 an après la gingivoplastie, il n'y avait pas de signes de récidence (Fig. 38). Il a été proposé au patient d'effectuer une gingivoplastie dans les régions postérieures (Fig. 39) mais, en l'absence de gêne le patient a demandé à surseoir à l'intervention.



Fig. 29. Tricholemmomes sur l'aile du nez.



Fig. 30. Asymétrie des fentes palpébrales secondaire à l'exérèse de l'adénocarcinome papillaire de l'éthmoïde.



Fig. 31. Cicatrice sur la calotte crânienne secondaire l'exérèse chirurgicale du cancer de l'éthmoïde.



Fig. 32. Lésions kératosiques sur la paume des mains.



Fig. 33. Lésions kératosiques sur la face dorsale des mains.



Fig. 34. Aspect granuleux de la gencive attachée vestibulaire (mars 2009).



Fig. 35. Hyperplasie des papilles interdentaires et aspect granuleux de la gencive attachée dans le quadrant 2.



Fig. 36. Langue fissuraire et aspect granuleux de la face dorsale.



Fig. 37. Tumeur hémisphérique sur la face interne de la joue gauche ; il s'agit d'un nodule d'hyperplasie fibro-épithéliale (anciennement dyapneusie), sans relation avec le syndrome de Cowden.



Fig. 38. Aspect granuleux très discret de la gencive attachée dans la région antérieure 1 an après la gingivoplastie (mars 2010).



Fig. 39. Papilles interdentaires hyperplasiques et aspect granuleux de la gencive dans le quadrant 1 (il n'y a pas eu de gingivoplastie dans cette région).

7.6. Cas n°6 : Jan D

Cette patiente, née le 12 octobre 1954, est la sœur du patient Rob V. Elle a également été examinée en 1978 dans la Division de Stomatologie et Chirurgie orale de l'Ecole de Médecine Dentaire de Genève après la découverte d'un syndrome de Cowden chez son frère ^[81]. A l'examen endo-buccal, on observait une papillomatose gingivale très discrète et un élément nodulaire sur le bord gauche de la langue. Elle présentait également des papules translucides sur le dos et la paume des mains et sur la plante des pieds. Des examens complémentaires ont été effectués en 1978 dans le Service de Dermatologie de l'Hôpital Cantonal de Genève : ils ont permis de diagnostiquer des tumeurs adipeuses hamartomateuses dans les deux seins, des polypes digestifs (estomac, duodénum et colon transverse) ainsi qu'un goitre du lobe thyroïdien gauche, sans anomalie hormonale. Le diagnostic clinique de syndrome de Cowden était donc confirmé.

La patiente a été opérée en 1964 d'un lipome du dos et en 1976 d'un angio-fibrolipome de la plante du pied droit. En 1979, elle a subi l'ablation partielle de la glande thyroïde pour des nodules bénins, en 1981 et en 1983 une kystéctomie mammaire, en 1985 une hystérectomie totale en raison de cycles menstruels douloureux, très fréquents et d'ovaires polykystiques. En 1989, l'ablation totale de la glande thyroïde a été effectuée après la découverte de nodules dans la partie résiduelle de la glande. En 1992, un lipome a été excisé sur le bras gauche et un autre sur l'avant-bras droit en 2004. En 1994, l'ablation des canaux galactophores du sein gauche a été réalisée en raison d'écoulements persistants. La patiente a été opérée de trois angiomes : dans la région temporale gauche en 1998, sur la main droite en 2001 et sur le coude gauche en 2007. En 2000, un névrome sur le bord droit de la langue a été excisé car elle le mordait fréquemment. En 2006, elle a subi l'ablation d'un fibrome du genou droit.

Le diagnostic de syndrome de Cowden a été confirmé par l'analyse génétique en 1999. Comme son frère, la patiente présente une mutation non-sens sur le nucléotide 959 sur le 8^{ème} exon (remplacement d'une thymine par une adénine) du gène PTEN transformant la leucine 320 en codon stop.

Jan D a été examinée dans le cadre d'une expertise pour une réhabilitation prothétique. Il existait une papillomatose gingivale généralisée, discrète, pour laquelle la patiente n'exprimait aucune plainte, y compris esthétique (Fig. 40). A l'examen exo-buccal, on retrouvait des petites lésions kératosiques sur la paume des mains (Fig. 41) et la plante des pieds (Fig. 42).

Lors de l'examen effectué un an plus tard, la réhabilitation prothétique était terminée et l'aspect des gencives avait peu évolué (Fig. 43) ; on notait toutefois une légère augmentation de la taille des lésions dans le secteur postérieur du quadrant 2 (Fig. 44). Il a été convenu avec la patiente de poursuivre le contrôle annuel des lésions buccales.



Fig. 40. Discrète papillomatose de la gencive attachée (février 2009).



Fig. 41. Lésion kératosique sur la paume de la main.



Fig. 42. Lésions kératosiques sur la plante du pied.



Fig. 43. Aspect inchangé de la gencive attachée dans le secteur antérieur depuis 1 an (mars 2010).



Fig. 44. Légère augmentation de la taille des lésions papuleuses de la gencive attachée du quadrant 2.

7.7. Cas n°7 : Hel V

Cette patiente, née le 16 mai 1980, est la fille aînée de Rob V. Le développement de plusieurs lipomes a fait évoquer le diagnostic de syndrome de Cowden en raison du contexte familial.

En 1994, elle a été opérée d'un kyste du pied gauche et d'un lipome lobulé de grande dimension sur l'omoplate gauche. En 2003, un acantho-papillome a été excisé sur le flanc gauche, un molluscum pendulum dans la région sacrée et un fibrome pléiomorphe sur l'épaule droite.

L'échographie mammaire, réalisée en 1998, a révélé une lipomatose mammaire diffuse avec de nombreux fibro-adénomes qui sont restés stables sur les échographies successives (1999, 2000, 2003 et 2006). En 2006, la patiente a subi une thyroïdectomie totale après cytoponction d'un goitre multinodulaire qui avait révélé la présence de cellules microfolliculaires. L'examen histopathologique a montré qu'il s'agissait d'une hyperplasie multinodulaire sans éléments suspects de malignité.

Le diagnostic de syndrome de Cowden a été confirmé par l'analyse génétique en 1999. Cette analyse a retrouvé la même mutation que chez le père Rob V (cas 5) et la tante Jan D (cas 6) : mutation non-sens sur le nucléotide 959 du 8^{ème} exon du gène PTEN avec remplacement d'une thymine par une adénine, ce qui transforme la leucine 320 en codon stop.

Après la prise en charge de son père Rob V (cas 5) et de sa tante Jan D (cas 6), Hel V est venue consulter dans la Division de Stomatologie et Chirurgie orale de l'Ecole de Médecine dentaire de Genève. Lors de l'examen exo-buccal, on notait une cicatrice hypertrophique sur la partie inférieure de la face antérieure du cou, séquelle de la thyroïdectomie (Fig. 45), et une autre sur le bras gauche, séquelle de l'ablation d'un lipome (Fig. 46). La patiente présentait une asymétrie faciale liée à une plagiocéphalie (Fig. 47).

A l'examen endo-buccal, on observait une fibromuqueuse gingivale granuleuse dans son ensemble, surtout dans la région antérieure (Fig. 48), une langue fissuraire (Fig. 49) et des lésions traumatiques sur la linea alba (Fig. 50). La patiente était en fin de traitement orthodontique pour une béance antérieure. Une gingivoplastie limitée à quelques papilles interdentaires a été réalisée; et l'analyse histopathologique a confirmé le diagnostic d'hyperplasie papillaire inflammatoire. La patiente était satisfaite du résultat esthétique.

Elle a consulté 1 an après l'intervention et on a pu observer une légère récidence de l'hyperplasie sur quelques papilles interdentaires mais il n'y avait pas de gêne esthétique : le résultat était dans l'ensemble très satisfaisant (Fig. 51). Elle présentait un nodule localisé sur la lèvre inférieur (Fig. 52) que son dermatologue avait prévu d'exciser.



Fig. 45. Cicatrice hypertrophique sur la partie inférieure de la face antérieure du cou après thyroïdectomie.



Fig. 46. Cicatrice hypertrophique sur la face d'extension du bras gauche après l'ablation d'un lipome.



Fig. 47. Asymétrie faciale en rapport avec une plagiocéphalie.



Fig. 48. Papilles interdentaires hyperplasiques et aspect granuleux de la gencive attachée vestibulaire (mars 2009).



Fig. 49. Langue discrètement fissuraire.



Fig. 50. Lésions d'origine traumatique localisées sur la linea alba.



Fig. 51. Papilles d'aspect sensiblement normal 1 an après la gingivoplastie bien qu'il existe probablement un début de récidence (mars 2010).



Fig. 52. Nodule sur la demi-muqueuse labiale inférieure.

8. Discussion

Les 7 cas rapportés appartiennent à 2 familles différentes. Ils répondent aux critères pour le diagnostic clinique de syndrome de Cowden ; ce diagnostic a été confirmé par une analyse génétique dans 5 cas. En reprenant les critères diagnostiques du NCCN (version 2008), le Tab. 2 présente un synopsis des manifestations cliniques retrouvées chez les 7 patients.

	Ste G	And G	Noa G	Sha G	Rob V	Jan D	Hel V
	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7
Age des patients	52 ans	22 ans	14 ans	14 ans	60 ans	56 ans	30 ans
CRITERES PATHOGNOMONIQUES							
Maladie de Lhermitte-Duclos							
Lésions cutané-muqueuses							
- Tricholemmomes faciaux	X				X		
- Kératose acrale	X				X	X	
- Lésions papillomateuses buccales	X	X	X	X	X	X	X
CRITERES MAJEURS							
Cancer du sein							
Cancer de la thyroïde					X		
Macrocéphalie		X	X				
Cancer de l'endomètre							
CRITERES MINEURS							
Autres lésions structurelles de la glande thyroïde	X	X	X	X	X	X	X
Retard mental							
Hamartomes gastro-intestinaux	X	X			X	X	X
Seins fibrokystiques						X	X
Lipomes	X	X			X	X	X
Fibromes	X					X	X
Tumeurs génito-urinaires							
Malformations génito-urinaires						X	
Syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba		X					

Tab. 2. Synopsis des manifestations cliniques observées dans les 7 cas de syndrome de Cowden.

Famille 1

Cas n°1 : Ste G (52 ans)

La combinaison d'une papillomatose buccale avec de papules faciales (tricholemmomes) et une kératose acrale permet de suspecter le diagnostic. En plus des signes pathognomoniques, ce patient présente quatre critères mineurs, mais aucun critère majeur.

Cas n°2 : And G (22 ans)

Dans ce cas, on retrouve une papillomatose buccale, un critère majeur, trois critères mineurs. A noter également une notion de syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba dans un contexte familial. En 2000, Perriard et al. ont évoqué un syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba chez ce patient et ils ont publié ce cas et celui de son père ^[82].

Cas n°3 : Noa G (14 ans)

Cette patiente présente une papillomatose buccale, un critère majeur et un critère mineur. Le contexte familial a permis d'évoquer le syndrome de Cowden.

Cas n°4 : Sha G (14 ans)

Cette patiente présente des lésions papillomateuses buccales et un critère mineur. A nouveau, c'est le contexte familial qui permet d'évoquer le syndrome de Cowden.

Aucun sujet de cette famille ne présente de troubles métaboliques (diabète, surpoids...).

Famille 2

Cas n°5 : Rob V (60 ans)

Ce patient, qui a de nombreux antécédents médico-chirurgicaux, présente un tableau clinique où l'on retrouve 3 critères pathognomoniques (papillomatose buccale, papules faciales, kératose acrale), 1 critère majeur et 3 critères mineurs.

Cas n°6 : Jan D (56 ans)

Cette patiente présente 2 critères pathognomoniques (papillomatose buccale et kératose acrale) et 6 critères mineurs.

Cas n°7 : Hel V (30 ans)

Elle présente 1 critère pathognomonique (lésions papillomateuses buccales) et cinq critères mineurs.

Aucun sujet de cette famille ne présente de troubles métaboliques (diabète, surpoids...).

En plus du diagnostic clinique, tous les patients qui ont bénéficié d'une investigation génétique (cas n° 1, 2, 5, 6 et 7), présentent une mutation de la séquence génétique 10q23.3. La mutation dans la famille 1 (cas n° 1 et 2) se situe sur le 7^{ème} exon et celle dans la famille 2 (cas n° 5, 6 et 7) sur le 8^{ème} exon. Ces résultats correspondent avec les données actuelles de la littérature qui localisent le 67% des mutations sur les exons 5, 7 et 8 ^[17].

Pour ces sept cas, la prévalence des manifestations cliniques correspond aux données retrouvées dans la littérature (Tab. 3).

	Littérature	Cas présentés		
Au moins une lésion cutanéomuqueuse	90-100%	100%		
Altération de la glande mammaire	75%	29%*	50%**	100%***
Cancer du sein	25-50%	0%		
Anomalies thyroïdiennes	60%	100%		
Cancer de la thyroïde	15%	14%		
Anomalies du tractus gastro-intestinal	72%	71%		
Hémangiomes et malformations artério-veineuses	30%	71%		
Lipomes	< 30%	71%		

* : % par rapport à l'ensemble de nos patients ; ** : % par rapport aux patientes du groupe ; *** : % par rapport aux patientes ayant plus de 15 ans.

Tab. 3. Prévalence des manifestations cliniques chez les 7 patients présentés comparée à celle retrouvée dans la littérature.

Chez les 7 patients présentés, il existe au moins une lésion cutanéomuqueuse. Cette dernière constitue un critère pathognomonique dont la prévalence varie de 90 à 100% dans la littérature. Les lésions de la muqueuse buccale sont décrites chez le 80% des patients atteints^[83,84]. Elles sont les seules lésions retrouvées dans tous les cas présentés, y compris chez les sujets les plus jeunes.

Pour les altérations de la glande mammaire, on observe des seins fibrokystiques chez les deux femmes âgées de 30 et 56 ans (cas n° 6 et 7), c'est-à-dire chez le 29% de nos patients. En considérant uniquement les sujets féminins, la prévalence est de 50%, et de 100% si l'on prend en compte uniquement les sujets féminins de plus de 15 ans ; la pénétrance du syndrome de Cowden est inférieure à 10% au dessous de cet âge^[7]. Aucun des 7 patients n'a présenté jusqu'à ce jour de signes de malignité alors que, dans la littérature, le 25 à 50% des sujets développe un cancer du sein, entre 38 et 46 ans en moyenne. En cas de lésion mammaire à risque, une mastectomie préventive est recommandée.

Une anomalie de la glande thyroïde a été diagnostiquée chez l'ensemble des 7 patients. Selon la littérature, le 60% des patients présente une atteinte de la glande thyroïde et le 15 % un cancer. Un seul patient sur les 7 (cas n°5) a développé un microcarcinome papillaire retrouvé lors d'une thyroïdectomie totale. Une hémithyroïdectomie a été effectuée pour le cas n°1 et une ablation totale de la glande thyroïde pour le cas n°5, 6 et 7. Sans ces interventions, la prévalence de lésions malignes serait probablement plus élevée.

Le 71% des patients (cas n°1, 2, 5, 6 et 7) avait des polypes intestinaux. De plus, 2 des patients (cas n°1 et 2) présentent une acanthose glycogénique œsophagienne. Au total le pourcentage de lésions gastrointestinales correspond à celui retrouvé dans la littérature (72%).

La prévalence des hémangiomes et autres malformations artério-veineuses est bien plus élevée dans les 7 cas rapportés que dans la littérature : 71% (cas n° 1, 3, 4, 5 et 6) contre 30% . De même pour les lipomes, le 71% des patients (cas n°1, 2, 5, 6 et 7) a présenté au moins un lipome qui a été excisé, alors que la prévalence dans la littérature est inférieure à 30%.

Ces variations entre les différentes données peuvent être expliquées par le nombre restreint de sujets et de familles examinés. Les pourcentages décrits dans la littérature sont assez récents^[14], mais de nouveaux cas sont constamment publiés, ce qui implique une révision permanente des données. De plus, la pénétrance est très variable en fonction du phénotype considéré.

Dans la famille 1, si on considère uniquement les sujets dont le génotype est connu, on retrouve une pénétrance complète pour les lésions buccales, les lésions structurales de la glande thyroïde, les lésions gastro-intestinales et les lipomes, une pénétrance de 50% pour la macrocéphalie, les fibromes, la kératose acrale et les trichilemmomes. En revanche, si on inclut dans l'analyse le cas n°3 et n°4, qui n'ont pas encore eu de confirmation moléculaire mais qui ont probablement le même génotype que les cas n°1 et n°2, une pénétrance complète est retrouvée uniquement pour les lésions buccales et les lésions thyroïdiennes ; la macrocéphalie, les hamartomes gastro-intestinaux et les lipomes sont présents chez le 50% des individus et seulement le 25% des sujets présente des fibromes, une kératose acrale et des tricholemmomes.

Dans la famille 2, on retrouve une pénétrance complète pour les lésions buccales, les lésions de la glande thyroïde, les lésions gastro-intestinales et les lipomes. La kératose acrale, les lésions fibrokystiques des seins et les fibromes sont retrouvés chez le 66% des sujets ayant le même génotype, alors que seulement le 33% des individus présente des tricholemmomes, un cancer de la thyroïde et une malformation génito-urinaire. La pénétrance des différents phénotypes est résumée dans le Tab. 4.

	Famille 1*	Famille 1**	Famille 2
CRITERES PATHOGNOMONIQUES			
Maladie de Lhermitte-Duclos	0%	0%	0%
Lésions cutanéomuqueuses	0%	0%	0%
- Tricholemmomes faciaux	50%	25%	33%
- Kératose acrale	50%	25%	66%
- Lésion papillomateuses buccales	100%	100%	100%
CRITERES MAJEURS			
Cancer du sein	0%	0%	0%
Cancer de la thyroïde	0%	0%	33%
Macrocéphalie	50%	50%	0%
Cancer de l'endomètre	0%	0%	0%
CRITERES MINEURS			
Autres lésions structurales de la glande thyroïde	100%	100%	100%
Retard mental	0%	0%	0%
Hamartomes gastro-intestinaux	100%	50%	100%
Seins fibrokystiques	0%	0%	66%
Lipomes	100%	50%	100%
Fibromes	50%	25%	66%
Tumeurs génito-urinaires	0%	0%	0%
Malformations génito-urinaires	0%	0%	33%

* en considérant seulement les patients ayant un génotype connu ; ** en considérant tous les patients de la famille (génotype présumé identique).

Tab. 4. Pénétrance des différents phénotypes utilisés comme critères diagnostiques pour le syndrome de Cowden dans les familles examinées.

Avec la collaboration des patients, on a pu établir l'arbre généalogique de la famille 1 (cas n°1, 2, 3 et 4) (Fig. 56) jusqu'aux grands-parents de Ste G (cas n°1). La grand-mère de Ste G (a) a présenté un fibrome utérin, des kystes ovariens et un cancer du sein à l'âge de 74 ans. L'apparition tardive de ces pathologies ne permet pas de suspecter un syndrome de Cowden. Le grand-père de Ste G (b) avait une macrocéphalie et deux de ses frères sont décédés respectivement d'un cancer de l'intestin à l'âge de 43 ans (c) et d'un carcinome épidermoïde du pharynx à l'âge de 70 ans (d).

La présence de signes cliniques correspondant au syndrome de Cowden chez plusieurs individus de la même fratrie laisse supposer que la mutation génétique a été transmise à la mère de Ste G (e) par son père (b) et non pas par sa mère (a).

La mère de Ste G (e) avait une macrocéphalie. Elle a eu quatre enfants : Luc G (f) et Sil G (g) qui ont eu un diagnostic moléculaire négatif pour le syndrome, Emm G (h) qui n'a pas de signes cliniques évoquant un syndrome de Cowden et qui n'a pas accepté de faire l'analyse moléculaire, et Ste G (cas n°1).

Ste G a quatre enfants : And G (cas n°2) avec le diagnostic clinique et génétique positif pour le syndrome de Cowden, deux jumelles Noa G (cas n°3) et Sha G (cas n°4) qui ont un diagnostic clinique positif et Lar G (i), la fille aînée qui n'a pas de signes cliniques évoquant le syndrome de Cowden et un diagnostic moléculaire négatif.

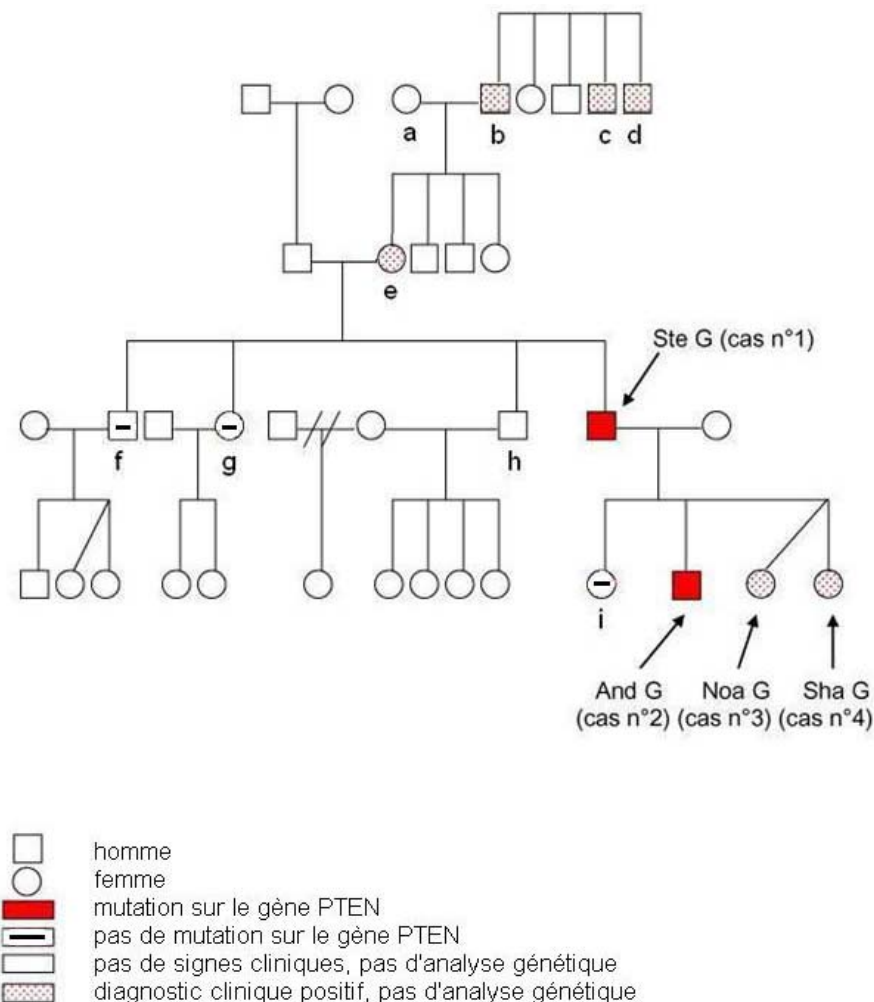


Fig. 56. Arbre généalogique de la famille 1.

Avec la collaboration de Jan D (cas n° 6), on a pu établir aussi l'arbre généalogique de la famille 2 (cas n°5, 6 et 7) (Fig. 57). Il a été possible de remonter jusqu'aux grands-parents paternels de Rob V (cas n°5) et Jan D (cas n°6). Le grand-père paternel, Leo V (a), avait un goitre. Il a eu six enfants. Quatre des cinq filles (c, d, e, f) et le fils (b) présentaient des signes cliniques de syndrome de Cowden. Hen₁V(b), père de Rob V (cas n°5) et de Jan D (cas n° 6) est décédé des suites d'une perforation intestinale survenue sur un cancer du colon métastatique (foie et poumons). Ode V (c) a eu un cancer du sein, sa sœur jumelle Ger V (d) un cancer « généralisé », Mar V (e) un goitre et Sim V (f) une tumeur du cerveau. On ne dispose pas d'éléments sur ces différentes pathologies mais, en raison du contexte familial, on peut supposer que ces cinq sujets étaient atteints d'un syndrome de Cowden. Hen₁V (b) a eu trois enfants : Rob V (cas n°5), Jan D (cas n°6) et Pie V (g). Pour les cas n° 5 et 6, il y a un diagnostic clinique et génétique de syndrome de Cowden. Pie V (g) n'a plus de contact avec le reste de la famille 2. Néanmoins, selon sa sœur, il présenterait plusieurs protubérances diffuses sur le corps et il a subi une thyroïdectomie totale. Il présente très probablement un diagnostic clinique de syndrome de Cowden, sans confirmation moléculaire. Il a eu trois filles : Joc V (i) qui n'a pas de signes évidents de la maladie, Joe V (j) qui a eu un diagnostic clinique et génétique positif pour le syndrome de Cowden et Ali V (k) qui a développé un cancer du sein à l'âge de 33 ans. Le diagnostic clinique de syndrome de Cowden a été confirmé chez Ali V (k) mais elle refuse tout suivi et tout examen complémentaire.

Rob V (cas n°5) a deux enfants : Hel V (cas n°7) et Hen₂V (h). Tous les deux ont eu un diagnostic clinique et génétique positif pour le syndrome de Cowden. Hen₂V (h) n'est pas venu en consultation stomatologique car il accepte mal sa maladie et il n'a pas souhaité réaliser un examen stomatologique.

Jan D (cas n°6) a deux filles qui n'ont pas de signes cliniques évoquant le syndrome de Cowden et ont un diagnostic moléculaire négatif.

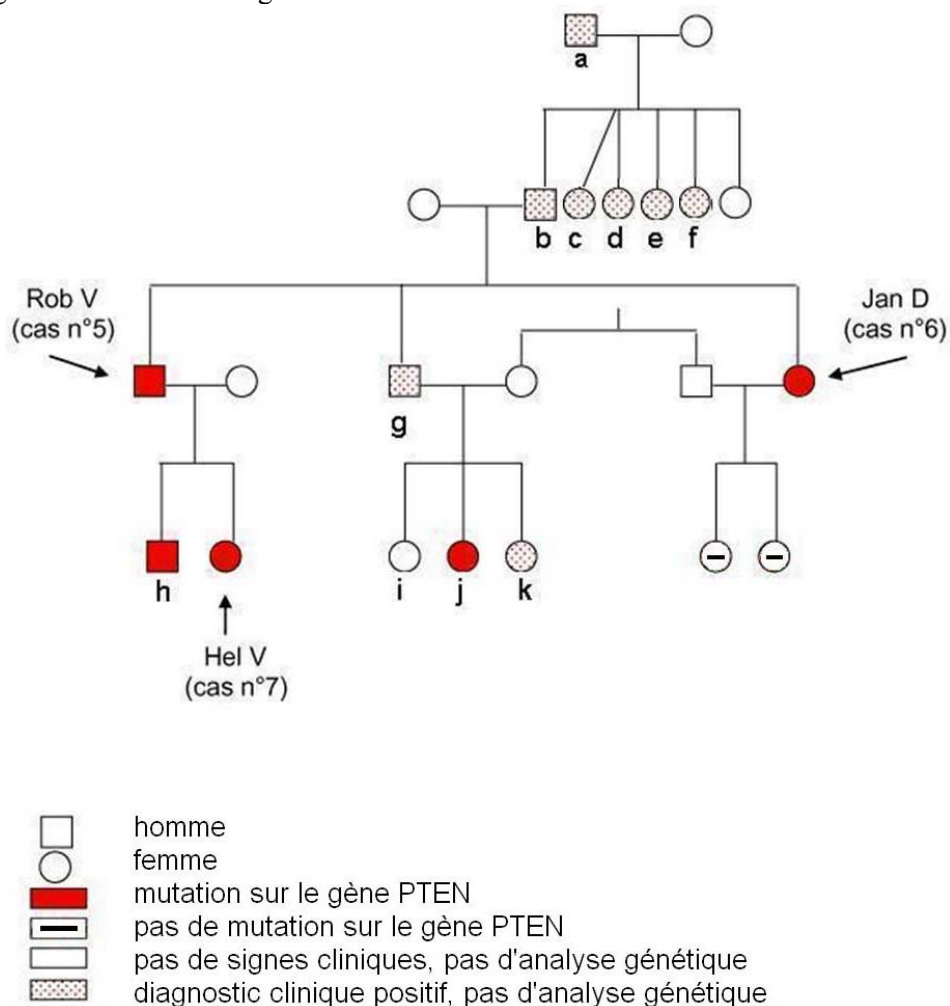


Fig. 57. Arbre généalogique de la famille 2.

Au total, 211 cas de syndrome de Cowden ont été décrits dans la littérature ^[85] et la prévalence retrouvée est de 1 cas pour 200'000 habitants ^[12]. Si on tient compte des 4 cas de la famille 1, des 7 cas de la famille 2 (seulement 3 ont été examinés) et des 2 patients (probablement encore vivants) rapporté par Kuffer et al. en 1979 ^[81], on arrive à un total de 13 patients atteints d'un syndrome de Cowden originaires de la région genevoise. La prévalence dans la région genevoise, avec au moins 1 cas pour 35'000 habitants, est nettement supérieure à celle retrouvée dans la littérature.

9. Conclusion

Le syndrome de Cowden est une affection rare, héréditaire, à transmission autosomique dominante, caractérisée par l'apparition d'hamartomes multiples dont certains ont un potentiel de transformation maligne.

Dans la plupart des syndromes de Cowden, on retrouve une mutation du gène PTEN, le plus souvent localisée sur les exons 5,7 et 8. Cependant on ignore pourquoi la même mutation peut conduire à des phénotypes différents. De même la relation entre le syndrome de Cowden et le syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, également le plus souvent dû à une mutation du gène PTEN, reste assez confuse.

Le syndrome de Cowden est une maladie qui touche plusieurs organes d'où la nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire. Le médecin-dentiste devrait connaître l'aspect typique des lésions cutanéo-muqueuses, et en particulier celui des lésions buccales, car elles peuvent apparaître dès l'enfance contrairement à la plupart des autres manifestations qui sont en général plus tardives.

La découverte des lésions buccales caractéristiques (hyperplasie granuleuse ou papuleuse de la gencive) conduit à rechercher dans l'anamnèse familiale et personnelle d'autres éléments caractéristiques du syndrome de Cowden, surtout s'il y a des antécédents familiaux.

Le médecin-dentiste doit participer à la prise en charge pluridisciplinaire de ce syndrome et rappeler aux patients l'importance d'une surveillance régulière.

10. Bibliographie

1. Lloyd KM, Dennis M. Cowden's disease: a possible new symptom complex with multiple system involvement. *Ann Intern Med* 1963;58:136-42.
2. Weary PE, Gorlin RJ, Gentry WCJ, Comer JE, Greer KE. Multiple hamartoma syndrome (Cowden's disease). *Arch Dermatol* 1972;106:682-90.
3. Gentry WC Jr, Eskritt NR, Gorlin RJ. Multiple hamartoma syndrome (Cowden disease). *Arch Dermatol* 1974;109:521-5.
4. Starink TM, van der Veen JP, Arwert F, de Waal LP, de Lange GG, Gille JJ, Eriksson AW. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet* 1986;29:222-33.
5. Brownstein MH, Mehregan AH, Bikowski JB, Lupulescu A, Patterson JC. The dermatopathology of Cowden's syndrome. *Br J Dermatol* 1979;100:667-73.
6. 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.
7. Nelen MR, Padberg GW, Peeters EAJ, Lin AY, van den Helm B, Frants RR, Coulon V, Goldstein AM, van Reen MMM, Easton DF, Eeles RA, Hodgson S, Mulvihill JJ, Murday VA, Tucker MA, Mariman ECM, Starink TM, Ponder BAJ, Ropers HH, Kremer H, Longy M, Eng C. Localization of the gene for Cowden disease to 10q22-23. *Nat Genet* 1996;13:114-6.
8. Li J, Yen C, Liaw D, Podsypanina K, Bose S, Wan SI, Puc J, Miliareis C, Rodgers L, McCombie R, Bigner SH, Giovanella BC, Ittmann M, Tycko B, Hibshoosh H, Wigler MH, Parsons R. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997;275:1943-7.
9. Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, Yung WKA, Lin H, Ligon AH, Langford LA, Baumgard ML, Hattier T, Davis T, Frye C, Hu R, Swedlund B, Teng DHR, Tavtigian SV. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nature Genet* 1997;15:356-62.
10. Li DM, Sun H. TEP1, encoded by a candidate tumor suppressor locus, is a novel protein tyrosine phosphatase regulated by transforming growth factor beta. *Cancer Res* 1997;57:2124-9.
11. Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PLM, Wang SI, Zheng Z, Bose S, Call KM, Tsou HC, Peacocke M, Eng C, Parsons R. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet* 1997;16:64-7.
12. Nelen MR, van Staveren WC, Peeters EA, Ben Hassel M, Gorlin RJ, Hamm H, Lindboe CF, Fryns JP, Sijmons RH, Woods DG, Mariman ECM, Padberg GW, Kremer H. Germline mutations in the PTEN/MMAC1 gene in patients with Cowden disease. *Hum Mol Genet* 1997;6:1383-7.
13. Tsou HC, Ping XL, Xie XX, Gruener AC, Zhang H, Nini R, Swisshelm K, Sybert V, Diamond TM, Stuphen R, Peacocke M. The genetic basis of Cowden's syndrome: three novel mutations in PTEN/MMAC1/TEP1. *Hum Genet* 1998;102:467-73.
14. Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *J Genet Couns* 2009;18:13-27.
15. Mignogna MD, Lo Muzio L, Ruocco V, Bucci M. Early diagnosis of multiple hamartoma and neoplasia syndrome (Cowden disease). The role of the dentist. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;79:295-9.
16. Lee HR, Moon YS, Yeom CH, Kim KW, Chun JY, Kim HK, Choi HS, Kim DK, Chung TS. Cowden's disease: a report on the first case in Korea and literature review. *J Med Sci* 1997;12:570-5.
17. Marsh DJ, Coulon V, Lunetta KL, Rocca-Serra P, Dahia PLM, Zheng Z, Liaw D, Caron S, Duboué B, Lin AY, Richardson AL, Bonnetblanc JM, Bressieux JM, Cbarrot-Moreau A, Chompret A, Demange L, Eeles RA, Yahanda AM, Fearon ER, Fricker JP, Gorlin RJ, Hodgson SV, Huson S, Lacombe D, Le Prat F, Odent S, Toulouse C, Olopade OI, Sobol H, Tishler S, Woods CG, Robinson BG, Weber HC, Parsons R, Peacocke M, Longy M, Eng C. Mutation spectrum and genotype-phenotype analyses in Cowden disease and Bannayan-Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline PTEN mutation. *Hum Mol Genet* 1998;7:507-15.
18. Marsh DJ, Kum JB, Lunetta KL, Bennett MJ, Gorlin RJ, Ahmed SF, Bodurtha J, Crowe C, Curtis MA, Dasouki M, Dunn T, Feit H, Geraghty MT, Graham JM, Hodgson SV, Hunter A, Korf BR,

- Manchester D, Miesfeldt S, Murday VA, Nathanson KL, Parisi M, Poher B, Romano C, Tolmie JL, Trembath R, Winter RM, Zackai EH, Zori RT, Weng LP, Dahia PLM, Eng C. PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Hum Mol Genet* 1999;8:1461-72.
19. Lachlan KL, Lucassen AM, Bunyan D, Temple IK. Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome represent one condition with variable expression and age-related penetrance: results of a clinical study of PTEN mutation carriers. *J Med Genet* 2007;44:579-85.
 20. Hachicha M, Kammoun T, Chabchoub I, Bahloul, Turki H, Drira M, Zahaf, Triki A. La maladie de Cowden: une nouvelle observation pédiatrique. *Arch Pediatr* 2006;13:459-62.
 21. Gimm O, Attié-Bitach T, Lees JA, Vekemans M, Eng C. Expression of the PTEN tumor suppressor protein during human development. *Hum Mol Genet* 2000;9:1633-9.
 22. Longy M, Lacombe D. Cowden disease. Report of a family and review. *Ann Genet* 1996;39:35-42.
 23. Hand JL, Rogers RS 3rd. Oral manifestations of genodermatoses. *Dermatol Clin* 2003;21:183-94.
 24. SEER cancer statistics review, 1975-2005. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/
 25. Fackenthal JD, Marsh DJ, Richardson AL, Cummings SA, Eng C, Robinson BG, Olopadi OI. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations. *J Med Genet* 2001;38:159-64.
 26. Kay PS, Soetikno RM, Mindelzun R, Young HS. Diffuse esophageal glycogenic acanthosis: an endoscopic marker of Cowden's disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1038-40.
 27. Chen HM, Fang JY. Genetics of the hamartomatous polyposis syndromes: a molecular review. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:865-74.
 28. Turnbull MM, Humeniuk V, Stein B, Suthers GK. Arteriovenous malformations in Cowden syndrome. *J Med Genet* 2005;42:e50.
 29. Tan WH, Baris HN, Burrows PE, Robson CD, Alomari AI, Mulliken JB, Fishman SJ, Irons MB. The spectrum of vascular anomalies in patients with PTEN mutations: implications for diagnosis and management. *J Med Genet* 2007;44:594-602.
 30. Padberg GW, Schot JDL, Vielvoye, GJ, Bots GT, De Beer FC. Lhermitte-Duclos disease and Cowden disease: a single phakomatosis. *Ann Neurol* 1991;29:517-23.
 31. Albrecht S, Haber RM, Goodman JC, Duvic M. Cowden syndrome and Lhermitte-Duclos disease. *Cancer* 1992;70:869-76.
 32. Eng C, Murday V, Seal S, Mohammed S, Hodgson SV, Chaudary MA, Fentiman IS, Ponder BA, Eeles RA. Cowden syndrome and Lhermitte-Duclos disease in a family: a single genetic syndrome with pleiotropy? *J Med Genet* 1994;31:458-61.
 33. Zhou XP, Waite KA, Pilarski R, Hampel H, Fernandez MJ, Bos C, Dasouki M, Feldman GL, Greenberg LA, Ivanovich J, Matloff E, Patterson A, Pierpont ME, Russo D, Nassif NT, Eng C. Germline PTEN promoter mutations and deletions in Cowden/Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome result in aberrant PTEN protein and dysregulation of the phosphoinositide-3-kinase/Akt pathway. *Am J Hum Genet* 2003;73:404-11.
 34. Wells GB, Lasner TM, Yousem DM, Zager EL. Lhermitte-Duclos disease and Cowden's syndrome in an adolescent patient. Case report. *J Neurosurg* 1994;81:133-6.
 35. Riley HD, Smith WR. Macrocephaly, pseudopapilledema and multiple hemangiomas. A previously undescribed hereditary familial syndrome. *Pediatrics* 1960;26:293-300.
 36. Bannayan GA. Lipomatosis, angiomas, and macrocephalia. A previously undescribed congenital syndrome. *Arch Pathol* 1971;92:1-5.
 37. Zonana J, Rimoin DL, Davis DC. Macrocephaly with multiple lipomas and hemangiomas. *J Pediatr* 1976;89:600-2.
 38. Ruvalcaba RHA, Myhre S, Smith DW. Sotos syndrome with intestinal polyposis and pigmentary changes of the genitalia. *Clin Genet* 1980;18:413-6.
 39. Hobert JA, Eng C. PTEN hamartoma tumor syndrome: an overview. *Genet Med* 2009;11:687-94.
 40. Eng C. PTEN: one gene, many syndromes. *Human Mutation* 2003;22:183-98.
 41. Celebi JT, Tsou HC, Chen FF, Zhang H, Xiao LP, Leubwhol MG, Kezis J, Peacocke M. Phenotypic findings of Cowden syndrome and Bannayan-Zonana syndrome in a family associated with a single germline mutation in PTEN. *J Med Genet* 1999;36:360-4.

42. Hendriks YM, Verhallen JT, Van der Smagt JJ, Kant SG, Hilhorst Y, Hoefsloot L, Hansson KB, Van der Straaten PJ, Boutkan H, Breuning MH, Vasen HF, Bröcker-Vriends AH. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: further delineation of the phenotype and management of PTEN mutation-positive cases. *Fam Cancer* 2003;2:79-85.
43. Lee JO, Yang H, Georgescu MM, Di Cristofano A, Maehama T, Shi Y, Dixon JE, Pandolfi P, Pavletich NP. Crystal structure of the PTEN tumor suppressor: implications for its phosphoinositide phosphatase activity and membrane association. *Cell* 1999;99:323-34.
44. Ginn-Pease ME, Eng C. Increased nuclear phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 is associated with G0-G1 in MCF-7 cells. *Cancer Res* 2003;63 :282-6.
45. Liu JL, Sheng X, Hortobagyi ZK, Mao Z, Gallick GE, Yung WK. Nuclear PTEN-mediated growth suppression is independent of Akt down-regulation. *Mol Cell Biol* 2005;25 :6211-24.
46. Chung JH, Ginn-Pease ME, Eng C. Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 (PTEN) has nuclear localization signal-like sequences for nuclear import mediated by major vault protein. *Cancer Res* 2005;65:4108-16.
47. Chung JH, Eng C. Nuclear-cytoplasmic partitioning of phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 (PTEN) differentially regulates the cell cycle and apoptosis. *Cancer Res* 2005;65:8096-100.
48. Gil A, Andres-Pons a, fernandez E, Valiente M, torres J, Cervera J, Pulido R. Nuclear localization of PTEN by a Ran-dependent mechanism enhances apoptosis : involvement of an N-terminal nuclear localization domain and multiple nuclear exclusion motifs. *Mol Biol Cell* 2006;17:4002-13.
49. Denning G, Jean-Joseph B, Prince C, Durden DL, Vogt PK. A short N-terminal sequence of PTEN controls cytoplasmic localization and is required for suppression of cell growth. *Oncogene* 2007;26:3930-40.
50. Trotman LC, Wang X, Alimonti A, Chen Z, Teruya-Feldstein J, Yang H, Pavletich NP, Carver BS, Cordon-Cardo C, Erdjument-Bromage H. Ubiquitination regulates PTEN nuclear import and tumor suppression. *Cell* 2007;128 :141-56.
51. Lobo GP, Waite K, Planchon S, Romigh T, Houghton JA, Eng C. ATP modulates PTEN subcellular localization in multiple cancer cell lines. *Hum Mol Genet* 2008;17:2877-85.
52. Myers MP, Stolarov JP, Eng C, Li J, Wang SI, Wigler MH, Parsons R, Tonks NK. P-TEN, the tumor suppressor from human chromosome 10q23, is a dual-specificity phosphatase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:9052-7.
53. Maehama T, Dixon JE. The tumor suppressor, PTEN/MMAC1, dephosphorylates the lipid second messenger, phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate. *J Biol Chem* 1998;273:13375-8.
54. Maehama T, Dixon JE. PTEN : a tumor suppressor that functions as a phospholipid phosphatase. *Cell Biol* 1999;9:125-8.
55. Peyrou M, Bourgoin L, Foti M. PTEN in liver diseases and cancer. *World J Gastroenterol* 2010;16:4627-33.
56. Chung JH, Ostrowski MC, Romigh T, Minaguchi T, Waite KA, Eng C. The ERK1/2 pathway modulates nuclear PTEN-mediated cell cycle arrest by cyclin D1 transcriptional regulation. *Hum Mol Genet* 2006;15:2553-9.
57. Liu F, Wagner S, Campbell R, Nickerson J, Schiffer C, Ross A. PTEN enters the nucleus by diffusion. *J Cell Biochem* 2005;96:221-34.
58. Shen W, Balajee A, Wang J, Wu H, Eng C, Pandolfi PP, Yin Y. Essential role for nuclear PTEN in maintaining chromosomal integrity. *Cell* 2007;128:157-70.
59. Saal LH, Gruvberger-Saal SK, Persson C, Lovgren K, Junttinen M, Staaf J, Jonsson G, Pires MM, Maurer M, Holm K. Recurrent gross mutations of the PTEN tumor suppressor gene in breast cancers with deficient DSB repair. *Nat Genet* 2008;40:102-7.
60. Weng LP, Brown JL, Eng C. PTEN induces apoptosis and cell cycle arrest through phosphoinositol-3-kinase/Akt-dependent and -independent pathways. *Hum Mol Genet* 2001;3:237-42.
61. Waite KA, Eng C. Protean PTEN: form and function. *Am J Hum Genet* 2002; 70:829-44.
62. Yin Y, Shen WH. PTEN : a new guardian of the genome. *Oncogene* 2008;27:5443-53.

63. Davies MA, Lu Y, Sano T, Fang X, Tang P, La Puschin R, Koul D, Bookstein R, Stokoe D, Yung WKA, Mills GB, Steck PA. Adenoviral transgene expression of MMAC/PTEN in human glioma cells inhibits Akt activation and induces anoikis. *Cancer Res* 1998;58:5285-90.
64. Sun H, Lesche R, Li DM, Liliental J, Zhang H, Gao J, Gavrilova N, Mueller B, Liu X, Wu H. PTEN modulates cell cycle progression and cell survival by regulating phosphatidylinositol 3,4,5,-trisphosphate and Akt/protein kinase B signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:6199-204.
65. Backman SA, Stambolic V, Suzuki A, Haight J, Elia A, Pretorius J, Tsao MS, Shannon P, Bolon B, Ivy GO, Mak TW. Deletion of PTEN in mouse brain causes seizures, ataxia and defects in soma size resembling Lhermitte-Duclos disease. *Nat Genet* 2001;29:396-403.
66. Tamura M, Gu J, Matsumoto K, Aota S, Parsons R, Yamada KM. Inhibition of cell migration, spreading, and focal adhesions by tumor suppressor PTEN. *Science* 1998;280:1614-7.
67. Liliental J, Moon SY, Lesche R, Mamillapalli R, Li D, Zheng Y, Sun H, Wu H. Genetic deletion of the PTEN tumor suppressor gene promotes cell motility by activation of Rac1 and Cdc42 GTPases. *Curr Biol* 2000;10:401-4.
68. Li J, Simpson L, Takahashi M, Miliareisis C, Myers MP, Tonks N, Parsons R. The PTEN/MMAC1 tumor suppressor induces cell death that is rescued by the AKT/protein kinase B oncogene. *Cancer Res* 1998;58:5667-72.
69. Stambolic V, Suzuki A, de la Pompa JL, Brothers GM, Mirtsos C, Sasaki T, Ruland J, Penninger JM, Siderovski DP, Mak TW. Negative regulation of PKB/Akt-dependent cell survival by the tumor suppressor PTEN. *Cell* 1998;95:29-39.
70. Simpson L, Parsons R. PTEN: life as a tumor suppressor. *Exp Cell Res* 2001;264:29-41.
71. Stambolic V, MacPherson D, Sas D, Lin Y, Snow B, Jang Y, Benchimol S, Mak TW. Regulation of PTEN transcription by p53. *Mol Cell* 2001;8:317-25.
72. Tang Y, Eng C. p53 down-regulates phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 protein stability partially through caspase-mediated degradation in cells with proteasome dysfunction. *Cancer Res* 2006;66:6139-48.
73. Redfern RE, Daou M-C, Li L, Munson M, Gericke A, Ross AH. A mutant form of PTEN linked to autism. *Prot Sci* 2010;19:1948-56.
74. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 2000;37:828-30.
75. Zhou XP, Gimm O, Hampel H, Niemann T, Walker MJ, Eng C. Epigenetic PTEN silencing in malignant melanomas without PTEN mutation. *Am J Pathol* 2000;157:1123-8.
76. Zhou X, Hampel H, Thiele H, Gorlin RJ, Hennekam RC, Parisi M, Winter RM, Eng C. Association of germline mutation in the PTEN tumour suppressor gene and Proteus and Proteus-like syndromes. *Lancet* 2001;358:210-1.
77. Smith JM, Kirk EP, Theodosopoulos G, Marshall GM, Walker J, Rogers M, Field M, Brereton JJ, Marsh DJ. Germline mutation of the tumour suppressor PTEN in Proteus syndrome. *J Med Genet* 2002;39:937-40.
78. Leslie NR, Downes CP. PTEN function: how normal cells control it and tumour cells lose it. *Biochem J* 2004;382:1-11.
79. Meili R, Sasaki AT, Firtel A. Rho rocks PTEN. *Nat Cell Biol* 2005;7:334-5.
80. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, Petty PM, Sellers TA, Johnson JL, McDonnell SK, Frost MH, Jenkins RB. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340:77-84.
81. Kuffer R, Rougier M, Laugier P, Fiore-Donno G. Maladie de Cowden. Observation de deux familles suisses. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1979;80:246-56.
82. Perriard J, Saurat J-H, Harms M. An overlap of Cowden's disease and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome in the same family. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:348-50.
83. Chaudhry SI, Shirlaw PJ, Morgan PR, Challacombe SJ. Cowden's syndrome (multiple hamartoma and neoplasia syndrome): diagnostic dilemmas in three cases. *Oral Dis* 2000;6:248-52.
84. Hildenbrand C, Burgdorf WH, Lautenschlager S. Cowden syndrome-diagnostic skin signs. *Dermatology* 2001;202:362-6.

85. Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, Tholen K, Youngborg L, Bullock M, Boardman LA. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hereditas* 2010;117:1-8.