Observation clinique

Syndrome de Cowden : présentation de 7 cas (2^{ème} partie)

Sara Hauser-Casamenti¹, Fabien Hauser¹, Tommaso Lombardi², Jacky Samson^{1,*}

¹ Division de Stomatologie et Chirurgie orale, Rue Barthélémy-Menn 19, 1205 Genève, Suisse

² Laboratoire d'Histopathologie buccale, Rue Barthélémy-Menn 19, 1205 Genève, Suisse

(Reçu le 14 décembre 2010, accepté le 3 janvier 2011)

Mots clés :
syndrome de Cowden /
hamartomes /
gène PTEN /
transformation maligne

Résumé – Après un premier article consacré à une revue de la littérature sur le syndrome de Cowden (Med Buccale Chir Buccale 2011;17:19-27), ce deuxième article présente 7 cas retrouvés dans deux familles genevoises et suivis dans la Division de Stomatologie et Chirurgie Orale de l'Ecole de Médecine Dentaire de Genève.

Key words:
Cowden syndrome /
hamartomas /
PTEN gene /
malignant transformation

Abstract – Cowden syndrome. Part 2: seven case reports. In the previous paper (Med Buccale Chir Buccale 2011;17:19-27), we have reviewed the literature on Cowden syndrome (Med Buccale Chir Buccale 2011;17:19-27), in this paper we report 7 new cases found in 2 Genova families and followed at the Division of Stomatology and Oral Surgery of the Genova Medicine Dental School.

A partir de deux patients ayant consulté dans la Division de Stomatologie et Chirurgie Orale de l'Ecole de Médecine Dentaire de Genève, l'enquête familiale a permis de retrouver 7 cas de syndrome de Cowden dans deux familles genevoises

Présentation de 7 cas

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-duodenoscopie 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 péri-médullaire opérée à l'Hôpital cantonal de Genève.

* Correspondance : jacky.samson@unige.ch

Fig. 1. Papules de la région périnasale.
Fig. 1. Perinasal papules.

Fig. 4. Papules kératosiques sur la paume des mains.
Fig. 4. Keratotic papules of the palm of the hands.

Fig. 2. Vitiligo dans la région des commissures labiales.
Fig. 2. Vitiligo of the labial commissures.

Fig. 5. Aspect granuleux de la gencive attachée vestibulaire (octobre 2008).
Fig. 5. Cobblestone aspect of the attached buccal gingiva.

Fig. 3. Vitiligo sur la face dorsale des mains.
Fig. 3. Vitiligo of the back of the hands.

Fig. 6. Lésions papuleuses de la gencive attachée vestibulaire supérieure gauche.
Fig. 6. Papular lesions of the upper left buccal gingiva.

Lors de la première consultation le 25 mai 2007, on notait la présence de papules dans la région périnasale (Fig. 1), de macules dépigmentées sur les lèvres (Fig. 2) et sur les mains (Fig. 3), compatibles avec un vitiligo diagnostiqué en 1989, et de papules kératosiques sur la paume des mains (Fig. 4). A l'examen endo-buccal, on observait des lésions hyperplasiques de petite taille sur toute la gencive attachée vestibulaire (Figs. 5 et 6), sur la langue, les piliers antérieurs du voile du palais (Fig. 7) et la face interne de la joue (Fig. 8), 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'excérèse de cette lésion a été réalisée le 29 juin 2007; l'examen histopathologique a montré qu'il s'agissait d'une lésion

Fig. 7. Lésions papuleuses sur les piliers antérieurs du voile du palais.
Fig. 7. Papular lesions of the soft palate.

Fig. 8. Aspect granuleux de la face interne de la joue.
Fig. 8. Cobblestone aspect of the buccal mucosa.

Fig. 9. 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).
Fig. 9. Cobblestone aspect of the buccal gingiva 18 months after the first examination; papular lesions have increased in size on the upper incisor region (march 2010).

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. 9).

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 dans 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.

Fig. 10. Cicatrice secondaire à l'excision, à la naissance, du pouce supplémentaire.
Fig. 10. Scar of the supernumerary thumb excised at birth.

Fig. 11. Hyperplasie gingivale intéressant surtout les papilles interdentaires dans la région incisivo-canine inférieure (octobre 2008).
Fig. 11. Gingival hyperplasia mostly affecting the lower incisor interdental papillae (october 2008).

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. 10) 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 (Figs. 11 et 12). Les papilles

Fig. 12. Détail de la papille interdentaire hyperplasique 42-43.

Fig. 12. Close view of the hyperplastic gingival papilla between tooth 42 and tooth 43.

Fig. 13. Aspect de la gencive 1 an après la première gingivoplastie (avril 2010).

Fig. 13. Gingival aspect 1 year later the first gingivoplasty (April 2010).

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. 13), notamment dans la région incisive inférieure (Fig. 14). 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 (Figs. 15 et 16).

L'examen histopathologique des papilles excisées a montré un épithélium malpighien parakératinisé de configuration irrégulière, avec des crêtes épithéliales quelquefois allongées, focalement spongieuses et envahies par des polynucléaires neutrophiles. Le tissu conjonctif sous-jacent était fibreux et présentait un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire de densité inégale (Fig. 17a et 17b).

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

Fig. 14. Détail des papilles interdentaires vestibulaires inférieures : elles sont moins volumineuses après la gingivoplastie.

Fig. 14. Close view: the lower buccal interdental papillae are smaller after the gingivoplasty.

Fig. 15. Aspect postopératoire de la gencive dans la région incisivo-canine inférieure après la 2^{ème} gingivoplastie.

Fig. 15. Postoperative aspect of the gingiva of mandibular incisor-canine area after the 2nd gingivoplasty.

Fig. 16. Aspect de la gencive dans la région incisivo-canine inférieure 2 semaines après la 2^{ème} gingivoplastie.

Fig. 16. Gingival aspect between mandibular canines 2 weeks after the 2nd gingivoplasty.

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 a constaté la présence de papilles gingivales interdentaires hyperplasiques, d'aspect légèrement granité, intéressant essentiellement la région incisivo-canine supérieure (Figs. 18 et 19). Elles ont été excisées au bistouri

Fig. 17. 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. (HES; a : $\times 3,2$; b : $\times 6,4$).

Fig. 17. Histopathologic aspect of a hyperplastic interdental papilla. Low magnification : parakeratinised epithelium with irregular configuration with some elongated epithelial ridges. At higher magnification: neutrophils penetrating the epithelium, chorium frosis and lymphoplasmocytic infiltrate occasionally situated around vessels (HES ; a : $\times 3.2$; b : $\times 6.4$).

Fig. 18. Papilles dentaires hyperplasiques sur les blocs incisivo-canins supérieur et inférieur (janvier 2009).

Fig. 18. Hyperplastic interdental papillae of the upper and lower incisor-canine region (january 2009).

Fig. 20. Aspect de la gencive 1 an après la gingivoplastie (mars 2010).

Fig. 20. Gingival aspect 1 year after the gingivoplasty (march 2010).

Fig. 19. Détail des papilles hyperplasiques interdentaires 11-12 et 21-22.

Fig. 19. Close view of the hyperplastic interdental papillae 11-12 and 21-22.

Fig. 21. Détail des papilles interdentaires dans la région incisive supérieure : papille de taille normale 1 an après la gingivoplastie.

Fig. 21. The interdental papillae of the upper incisor region: normal size of the papillae 1 year after the gingivoplasty.

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 (Figs. 20 et 21). Il lui a été proposé d'effectuer un examen de contrôle tous les ans.

Fig. 22. Hémangiome (→) dans la partie supéro-externe du mollet gauche.

Fig. 22. Hemangioma (→) of the supero-external left calf.

Fig. 23. IRM, coupe coronale de l'hémangiome du mollet gauche.

Fig. 23. MRI, coronal image of the hemangioma of left calf.

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.

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 d'une maladie de Sever (ostéochondrite du pied), présentait une tuméfaction du mollet gauche (Fig. 22) due à un important hémangiome, diagnostiqué en 2008 et investigué par IRM (Figs. 23 et 24).

A l'examen endo-buccal, on observait des papilles interdentaires hyperplasiques comme chez les autres membres de la famille ; une gingivoplastie 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. 25). On notait également l'apparition d'un petit

Fig. 24. IRM, coupe axiale de l'hémangiome du mollet gauche.

Fig. 24. MRI, axial image of the hemangioma of left calf.

Fig. 25. Aspect de la gencive 1 an après la gingivoplastie (mars 2010).

Fig. 25. Gingival aspect 1 year after the gingivoplasty (march 2010).

Fig. 26. Nodule sur la demi-muqueuse labiale supérieure dans la région commissurale gauche.

Fig. 26. Nodule on the upper lip semimucosa, on the left commissural region.

nodule localisé sur la lèvre supérieure ne gênant pas la patiente (Fig. 26). 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.

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 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 syndrome 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, il a bénéficié d'un test génétique pour rechercher une mutation du gène PTEN. L'analyse de l'ADN 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 exo-buccal, on observait plusieurs lésions pédiculées de petite dimension, siégeant autour du nez; la plupart d'entre elles avaient déjà été excisées par son dermatologue (Fig. 27). Le patient présentait une asymétrie des fentes palpébrales (Fig. 28) et une cicatrice sur la calotte crânienne (Fig. 29) secondaires à l'intervention chirurgicale réalisée pour l'exérèse du cancer de l'éthmoïde, des lésions sur la paume (Fig. 30) et le dos des mains (Fig. 31) (déjà présentes en 1978) changeant d'emplacement et d'aspect selon

Fig. 27. Trichilemmomes sur l'aile du nez.

Fig. 27. Trichilemmoma on the ala of the nose

Fig. 28. Asymétrie des fentes palpébrales secondaire à l'exérèse de l'adénocarcinome papillaire de l'éthmoïde.

Fig. 28. Asymmetric palpebral fissures secondary to the excision of the ethmoid papillary adenocarcinoma.

le patient mais ne disparaissant jamais totalement. A l'examen endo-buccal, on notait l'aspect granuleux des papilles interdentaires, des gencives supérieure et inférieure (Figs. 32 et 33) et de la langue qui avait par ailleurs un aspect fissuraire (Fig. 34). Il y avait, sur la face interne de la joue gauche, un nodule fibreux pédiculé gênant épisodiquement le patient (Fig. 35); 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 récurrence (Fig. 36). Il a été proposé au patient d'effectuer une gingivoplastie dans les régions postérieures (Fig. 37) mais, en l'absence de gêne le patient a demandé à surseoir à l'intervention.

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

Fig. 29. Cicatrice sur la calotte crânienne secondaire l'exérèse chirurgicale du cancer de l'éthmoïde.
Fig. 29. Scar on the calvarium secondary to the excision of the ethmoidal cancer.

Fig. 30. Lésions kératosiques sur la paume des mains.
Fig. 30. Keratotic lesions on the palm of the hands.

Fig. 31. Lésions kératosiques sur la face dorsale des mains.
Fig. 31. Keratotic lesion on the back of the hands.

Fig. 32. Aspect granuleux de la gencive attachée vestibulaire (mars 2009).
Fig. 32. Cobblestone aspect of the buccal attached gingiva (march 2009).

Fig. 33. Hyperplasie des papilles interdentaires et aspect granuleux de la gencive attachée dans le quadrant 2.
Fig. 33. Hyperplastic interdental papillae and cobblestone aspect of the upper left gingival of the upper left side of the maxilla.

Fig. 34. Langue fissuraire et aspect granuleux de la face dorsale.
Fig. 34. Fissured tongue and cobblestone aspect of the dorsal face of the tongue.

Fig. 35. Tumeur hémisphérique sur la face interne de la joue gauche ; il s'agit d'un nodule d'hyperplasie fibro-épithéliale, sans relation avec le syndrome de Cowden.
Fig. 35. Hemispheric tumor on the left buccal mucosa; it is a fibro-epithelial hyperplasia unrelated to the Cowden syndrome.

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.

Fig. 36. Aspect granuleux très discret de la gencive attachée dans la région antérieure 1 an après la gingivoplastie (mars 2010).
Fig. 36. Very discreet cobblestone aspect of the anterior gingiva 1 year after the gingivoplasty (march 2010).

Fig. 38. Discrete papillomatose de la gencive attachée (février 2009).
Fig. 38. Discrete cobblestone aspect of the attached gingiva (february 2009).

Fig. 37. Papilles interdentaires hyperplasiques et aspect granuleux de la gencive dans le quadrant 1 (il n'y a pas eu de gingivoplastie dans cette région).
Fig. 37. Hyperplastic interdental papillae and cobblestone aspect of the upper right maxillary gingiva (no gingivoplasty performed in that region).

Fig. 39. Lésion kératosique sur la paume de la main.
Fig. 39. Keratotic lesion on the palm of the hands.

Fig. 40. Lésions kératosiques sur la plante du pied.
Fig. 40. Keratotic lesions on the sole.

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 du 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 d'ordre esthétique (Fig. 38). A l'examen exo-buccal, on retrouvait des petites lésions kératosiques sur la paume des mains (Fig. 39) et la plante des pieds (Fig. 40).

Lors de l'examen effectué un an plus tard, la réhabilitation prothétique était terminée et l'aspect des gencives avait peu évolué (Fig. 41); on notait toutefois une légère augmentation de la taille des lésions dans le secteur postérieur du quadrant 2 (Fig. 42). Il a été convenu avec la patiente de poursuivre le contrôle annuel des lésions buccales.

Fig. 41. Aspect inchangé de la gencive attachée dans le secteur antérieur depuis 1 an (mars 2010).

Fig. 41. Unchanged appearance of the anterior attached gingiva since 1 year (march 2010).

Fig. 42. Légère augmentation de la taille des lésions papuleuses de la gencive attachée du quadrant 2.

Fig. 42. Slight increase in size of the upper left gingival papula lesions of the upper left maxilla.

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 fibroadénomes 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 n° 5) et la tante Jan D (cas n° 6) : mutation non-sens sur le nucléotide 959 du 8^{ème}

Fig. 43. Cicatrice hypertrophique sur la partie inférieure de la face antérieure du cou après thyroïdectomie.

Fig. 43. Hypertrophic scar on the antero-inferior face of the neck after thyroidectomy.

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 n° 5) et de sa tante Jan D (cas n° 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. 43), et une autre sur le bras gauche, séquelle de l'ablation d'un lipome (Fig. 44). La patiente présentait une asymétrie faciale liée à une plagiocéphalie (Fig. 45).

A l'examen endo-buccal, on observait une fibromuqueuse gingivale granuleuse dans son ensemble, surtout dans la région antérieure (Fig. 46), une langue fissuraire (Fig. 47) et des lésions traumatiques sur la linea alba (Fig. 48). 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 récurrence 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. 49). Elle présentait un nodule localisé sur la lèvre inférieure (Fig. 50) que son dermatologue avait prévu d'exciser.

Fig. 44. Cicatrice hypertrophique sur la face d'extension du bras gauche après l'ablation d'un lipome.

Fig. 44. Hypertrophic scar on the posterior left arm face after the removal of a lipoma.

Fig. 45. Asymétrie faciale en rapport avec une plagiocéphalie.

Fig. 45. Facial asymmetry related to plagiocephaly.

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.

Fig. 46. Papilles interdentaires hyperplasiques et aspect granuleux de la gencive attachée vestibulaire (mars 2009).

Fig. 46. Hyperplastic interdental papillae and cobblestone aspect of the attached buccal gingiva (march 2010).

Fig. 47. Langue discrètement fissuraire.

Fig. 47. Slightly fissured tongue.

Fig. 48. Lésions d'origine traumatique localisées sur la linea alba.

Fig. 48. Traumatic lesions on the linea alba.

En reprenant les critères diagnostiques du NCCN (version 2008), le Tableau I présente un synopsis des manifestations cliniques retrouvées chez les 7 patients.

Famille 1

Cas n° 1 : Ste G (52 ans)

La combinaison d'une papillomatose buccale avec des 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.

Tableau I. Synopsis des manifestations cliniques observées dans les 7 cas de syndrome de Cowden.

Table I. Clinical features observed in 7 cases of Cowden syndrome.

	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 cutanéomuqueuses							
- Trichilemmomes 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

Fig. 49. Papilles d'aspect sensiblement normal 1 an après la gingivoplastie bien qu'il existe probablement un début de récurrence (mars 2010).

Fig. 49. More or less normal aspect of the papillae 1 year after the gingivoplasty, with probably an early recurrence (march 2010).

Cas n° 2 : And G (22 ans)

Dans ce cas, on retrouve une papillomatose buccale, un critère majeur, trois critères mineurs. A noter également la notion de syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba en raison du 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].

Fig. 50. Nodule sur la demi-muqueuse labiale inférieure.
Fig. 50. Nodule on the lower lip vermilion.

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 une papillomatose buccale 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 (papillomatose buccale) 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 7ème exon et celle dans la famille 2 (cas n° 5, 6 et 7) sur le 8ème 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. II).

Chez les 7 patients présentés, il existe au moins une lésion cutané-muqueuse. 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 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 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, 25 à 50 % des sujets développent 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 les 7 patients. Selon la littérature, 60 % des patients présentent une atteinte de la glande thyroïde et 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.

71 % des patients (cas n° 1, 2, 5, 6 et 7) avaient des polypes intestinaux. De plus, 2 des patients (cas n° 1 et 2)

présentaient une acanthose glycogénique œsophagienne. Au total le pourcentage de lésions gastro-intestinales 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, 71 % des patients (cas n° 1, 2, 5, 6 et 7) ont 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 observés chez 50 % des individus et seulement 25 % des sujets ont développé des fibromes, une kératose acrale et des trichilemmomes.

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 66 % des sujets ayant le même génotype, alors que seulement 33 % des individus présentent des trichilemmomes, un cancer de la thyroïde et une malformation génito-urinaire. La pénétrance des différents phénotypes est résumée dans le Tableau III.

Avec la collaboration des patients, on a pu établir l'arbre généalogique de la famille 1 (cas n° 1, 2, 3 et 4) (Fig. 51) 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

Tableau II. Prévalence des manifestations cliniques chez les 7 patients présentés comparée à celle retrouvée dans la littérature.
Table II. Prevalence of clinical features of the 7 patients reported, compared of those found in the literature.

	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.

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

Table III. Penetrance of different phenotypes used as diagnostic criteria of Cowden syndrome of the family who underwent clinical examination.

	Famille 1*	Famille 1**	Famille 2
CRITÈRES PATHOGNOMONIQUES			
Maladie de Lhermitte-Duclos	0 %	0 %	0 %
Lésions cutanéomuqueuses	0 %	0 %	0 %
- Tricholemmomes faciaux	50 %	25 %	33 %
- Kératose acrale	50 %	25 %	66 %
- Papillomatose buccale	100 %	100 %	100 %
CRITÈRES 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 %
CRITÈRES MINEURS			
Autres lésions structurelles 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).

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.

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. 52). 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. Hen V(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

Fig. 51. Arbre généalogique de la famille 1.

Fig. 51. Family tree of family 1.

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 Hen 2V (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.

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.

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

Fig. 52. Arbre généalogique de la famille 2.*Fig. 52. Family tree of family 2.*

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 chirurgien-dentiste devrait connaître l'aspect typique des lésions cutané-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 chirurgien-dentiste doit participer à la prise en charge pluridisciplinaire de ce syndrome et rappeler aux patients l'importance d'une surveillance régulière.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

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, Swishhelm 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, Pober 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, Olopade 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 phosphoinositol-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 macrocephaly. 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, Lebowitz 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-trisphosphate. *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, Jumppanen 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;40:1027.
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, Miliareis 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. *Hered Cancer Clin Pract* 2010;17:1-8.