



Journal Homepage: [-www.journalijar.com](http://www.journalijar.com)

INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)

Article DOI:10.21474/IJAR01/17275
DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/17275>



RESEARCH ARTICLE

SYNDROME DE COWDEN : A PROPOS DE TROIS CAS

K. Ikouch¹, O. Wajih¹, S. Tossi¹, Y. Gourja¹, Y. Benchrif², M. Benhessou², M. Ennachit² and M. Elkerroumi³

1. Résident, Centre Mohammed 6 Pour Le Traitement Du Cancer. Chu Ibn Rochd Casablanca, Maroc.
2. Professeur, Centre Mohammed 6 Pour Le Traitement Du Cancer. Chu Ibn Rochd Casablanca, Maroc.
3. Chef de service, Centre Mohammed 6 Pour Le Traitement Du Cancer. Chu Ibn Rochd Casablanca, Maroc.

Manuscript Info

Manuscript History

Received: 20 May 2023
Final Accepted: 24 June 2023
Published: July 2023

Abstract

Le syndrome de Cowden est une maladie héréditaire autosomique dominante rare, caractérisée par de multiples hamartomes. Il s'agit d'un syndrome de prédisposition au cancer avec un risque accru de développer une tumeur maligne dans de nombreux tissus, mais surtout dans le sein, la thyroïde et l'endomètre. 80 % des patients présentant une mutation germinale du gène suppresseur de tumeur PTEN. Les signes et symptômes présentés sont très polymorphes. Néanmoins, les cliniciens devraient être capables de reconnaître ce syndrome afin que les patients puissent être dépistés pour des excroissances, l'opportunité de subir un test génétique pour les aider, ainsi que les membres de leur famille, à prendre des décisions en matière de prise en charge médicale. Nous présentons trois cas de patientes diagnostiquées de syndrome de Cowden, ainsi qu'une revue de la littérature, en faisant le point sur les critères de diagnostic, les caractéristiques cliniques, la génétique.

Copy Right, IJAR, 2023,. All rights reserved.

Introduction:-

Le syndrome ou maladie de Cowden a été décrit pour la première fois par Lloyd et Dennis en 1963 dans le rapport d'une patiente nommée Rachel Cowden, présentant des hamartomes multiples, une maladie fibrokystique du sein et des anomalies neurologiques. [1] C'est une génodermatose de transmission autosomique dominante. Caractérisés par des mutations germinales du gène suppresseur de tumeurs PTEN (retrouvées chez 80% des patients avec SC clinique). [2] Le syndrome de Cowden a une prédisposition héréditaire au cancer, caractérisé par l'apparition de lésions hyperplasiques, hamartomateuses et tumorales touchant de multiples organes. Caractérisés par des mutations germinales du gène suppresseur de tumeurs PTEN (retrouvées chez 80% des patients avec SC clinique). PTEN régule négativement, par son activité de phosphatase lipidique, la voie de survie PI3K/Akt/mTOR. La perte de fonction de PTEN active donc la croissance, la migration, la prolifération et la survie cellulaire. [3] Le syndrome de Cowden est caractérisé par un polymorphisme clinique. Le diagnostic repose sur des critères cliniques. L'incidence de la CS avant l'identification du gène a été estimée à être estimée à 1/1 000 000. [3] Cependant, après l'identification du gène, Nelen et al. (1999) ont estimé que la prévalence de la CS se situait entre 1 sur 200 000 à 1 sur 250 000 en se basant sur les chiffres projetés d'une étude épidémiologique clinique hollandaise. [4] Même ce chiffre a été considéré comme sous-estimé, compte tenu de la difficulté à diagnostiquer la SC en raison de son expression variable et du fait que bon nombre des caractéristiques qui la composent sont subtiles et se retrouvent dans la population générale et peuvent être facilement manquées.

Corresponding Author:-O.Wajih

Address:-Résident, Centre Mohammed 6 Pour Le Traitement Du Cancer. Chu Ibn Rochd Casablanca, Maroc.

Observation 1:-

Mme E.S, âgée de 51 ans, nulligeste, qui s'est présentée en consultation pour une lésion nodulaire du sein droit de 3 cm, avec des lésions cutanées étendues sur tout le corps (figure.1), dans un contexte familial (3 membres de la familles ayant les mêmes lésions cutanées). L'écho-mammographie a montré une masse d'allure suspecte au niveau de la jonction des quadrants inférieurs du sein droit, mesurant 22,5x15mm, associés à deux formations nodulaires contiguës gauches suspectes de malignité mesurant respectivement 6,3 et 5,6mm, classées BIRADS 5. (Figure 2) Une biopsie au TRU-CUT a été réalisée, objectivant un carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique de grade SBR III, avec un profil immuno-histochimique triple négatif. L'IRM mammaire avait objectivé une masse du QIE de 46x23mm classé BIRADS 6, et deux lésions du sein gauche contiguës de 8mm et 9mm classées ACR4. Le bilan d'extension était négatif. Une zonectomie du sein gauche en monobloc, emportant les deux lésions sur deux harpons a été réalisée. L'anatomopathologie était en faveur d'un carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique, avec une composante canalaire in situ estimée à 30%. La patiente a ensuite reçu 6 cures de chimiothérapie. L'examen clinique a retrouvé un nodule de 2x1 cm au niveau de la jonction des quadrants inférieurs avec une distance inférieure à 1 cm de la plaque aréolaire, ainsi qu'une cicatrice de zonectomie du sein gauche. L'écho-mammographie de contrôle avait objectivé des foyers de microcalcifications éparses dispersées dans le rétro-aréolaire inférieure, sans foyer de surdensité d'allure suspecte. La patiente a bénéficié d'une pamectomie avec ganglion sentinelle 2N+/3N sur le sein droit complété d'un curage axillaire, et d'un ganglion sein gauche qui était négatif. Une radiothérapie a été réalisée. Le suivi n'avait pas révélé d'anomalies.



A.

B.



C.

Figure 1:- Lésions cutanées papuleuses étendues au visage et au tronc.

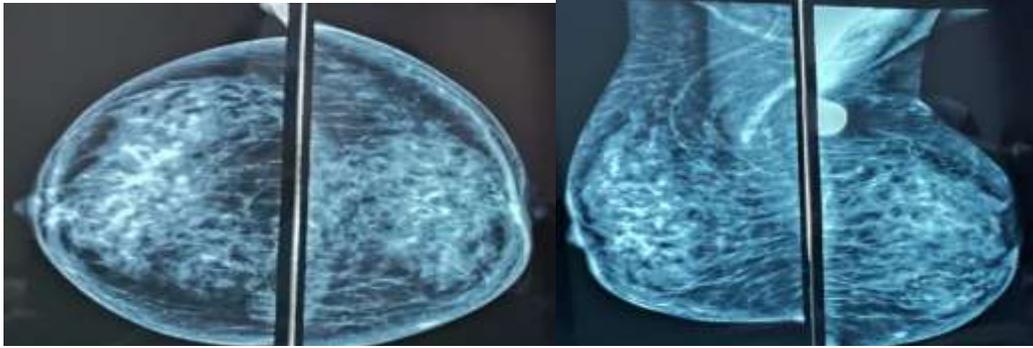


Figure 2:- Lésions mammaires suspectes bilatérales.

Observation 2

Mme D.F, âgée de 70 ans, ayant comme antécédent une sœur décédée d'un cancer de l'endomètre. Elle consulte suite à l'autopalpation d'un nodule du sein gauche avec inflammation en regard. L'examen clinique retrouvait, des multiples excroissances cutanées, un sein gauche inflammatoire, avec une lésion de 8 cm à cheval des quadrants inférieurs, et deux adénopathies axillaires homolatérales. (Figure.3) L'écho-mammographie avait retrouvé une lésion suspecte du sein gauche mesurant 77x56mm, associée à deux volumineuses adénopathies axillaires de 21x10mm et 20x10mm. La biopsie au tru-cut a révélé un carcinome mammaire infiltrant, SBR II, RE à 100%, RP à 90%, Ki67 à 50 %, Her2 négatif, en faveur d'un profil immuno-histochimique LUMINAL B. Le bilan d'extension était négatif. La patiente a ensuite reçu 6 cures de chimiothérapie néoadjuvante. L'examen clinique retrouve une lésion nécrosée du quadrant supéro-interne sans nodule palpable, et une croissance cutanée de consistance molle à cheval des quadrants internes, mesurant 3 cm avec une adénopathie axillaire de 1 cm. La patiente a bénéficié ensuite d'une mastectomie gauche avec un curage axillaire homolatérale et biopsie cutanée.



A.

B.



C.

Figure 3:- Lésions papuleuses étendues au visage et au tronc.

Observation 3

Mme A.K, âgée de 62 ans, ménopausée, suivie pour un carcinome mammaire infiltrant Luminal B HER 2 enrichi du sein gauche ayant bénéficié d'un traitement conservateur, une chimiothérapie, tamoxifène et de l'herceptine, ainsi qu'un carcinome thyroïdien pour lequel elle a eu une thyroïdectomie et une IRAtérapie. La patiente s'est présentée en consultation pour une distension abdominale associée et des métrorragies post ménopausiques, une asthénie et une perte de poids chiffrée à 20 kg. L'examen clinique une lésion au niveau de la lèvre supérieure du col utérin, un abdomen distendu avec une matité des flancs. L'échographie abdomino-pelvienne a montré une ascite de moyenne à grande abondance avec un épaissement endométrial de 21mm. L'IRM pelvienne parlait d'une hypertrophie endométriale microkystique mesurant 17mm, sans masse latéro-utérine. Le frottis cervico utérin a objectivé présence des cellules en dysplasie modérée à sévère CINII à III. La biopsie de la lésion du col sous colposcopie : parlait d'une métaplasie malpighienne immature. Les marqueurs tumoraux étaient à CA125: 2270 UI/ml CA19.9: 38.43 UI/ml ACE:4.60 UI/ml. La patiente a bénéficié d'une coelioscopie diagnostic, une hystérocopie avec curetage de l'endomètre ainsi qu'une conisation.

Discussion:-

Le syndrome de Cowden a été décrit pour la première fois par Lloyd and Dennis en 1963, chez une patiente qui s'appelait Rachel Cowden qui a donné son nom à un syndrome caractérisé par des hamartomes multiples, des signes cutanés et faciaux inhabituels de la peau et du visage, des anomalies du système nerveux centrale, et une maladie fibrokystique du sein. [1]

L'incidence du syndrome de Cowden avant d'avoir identifié le gène a été estimée à 1/1000000. [3] En 1999 Nelen et al. ont estimé que la prévalence était entre 1/200.000 et 250.000. [4]

Le syndrome de Cowden est une affection souvent mal connue bien qu'ayant fait l'objet de plusieurs publications. Dans 95 % des cas, il intéresse la population caucasienne et affecte plus volontiers les sujets de sexe féminin (60 %). [5-7]

La majorité des nouveaux cas diagnostiqués surviennent isolément, sans aucuns antécédents familiaux. [8] Toutefois Carlson signale que dans 10 à 20 % des cas, un autre membre de la famille présente cette affection. [9]

Le diagnostic repose principalement sur des critères cliniques, proposés par Salem et Stecken 1983. [10] Ils ont été par la suite révisés, modifiés et établis par le Consortium international de Cowden pour le diagnostic du syndrome de Cowden. récemment, aux États-Unis, le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a publié des critères de dépistage du syndrome de Cowden basés sur des critères pathognomoniques et des critères diagnostiques majeurs et mineurs. [11]

Les critères pathognomoniques de la maladie ont fait l'objet d'un consensus (Tab. 1), selon la NCCN

Tableau 1:- Critères diagnostic du syndrome de Cowden.

Critères pathognomonique	Critères majeurs	Critères mineurs
Maladie de Lhermitte-Duclos Lésions cutanéomuqueuses Trichilemmomes faciaux Kératoses Lésions papillomateuses	Cancer du sein Cancer de la thyroïde non médullaire Macrocéphalie Carcinome endométrial	Goitre thyroïdien Retard mental Hamartomes gastrointestinaux Maladie fibrokystique du sein Lipomes Fibrome Tumeurs uro-génitales (en particulier le carcinome à cellules rénales) Manifestations structurelles de l'appareil uro-génital Fibromes utérin

Le diagnostic de certitude d'un syndrome de Cowden est fait lorsqu'au moins un de ces critères est retrouvé : [12]

- ✓ Présence de lésions cutanéomuqueuses pathognomoniques seules si elles associent :
 - Soit 6 papules faciales dont au moins 3 trichilemmomes.
 - Soit une papillomatose gingivale et une kératose acrale.
- ✓ Sur deux critères majeurs dont une macrocéphalie ;
- ✓ Sur un critère majeur et au moins trois critères mineurs.
- ✓ Sur quatre critères mineurs.

Dans une famille où une personne est déjà atteinte d'un syndrome de Cowden, les critères diagnostiques sont modifiés et se présentent ainsi : [12]

- ✓ Lésions cutanéomuqueuses pathognomoniques.
- ✓ Au moins un critère majeur avec ou sans critères mineurs.
- ✓ Deux critères mineurs.

Des mutations génétiques de la protéine PTEN (phosphatase et homologue de la tensine), gènesuppresseur de tumeur localisé en 10q23.3, ont été retrouvées dans 80 % des cas ; plus de 80 mutations différentes ont été identifiées. [13-16]

Ils confirment bien que dans 90 % des cas on retrouve des lésions cutanéomuqueuses avec présence de trichilemmomes faciaux, de kératoses papillomateuses et de lésions muqueuses. [6,7]

Lésions cutanéomuqueuses

Les lésions cutanéomuqueuses caractéristiques du syndrome de Cowden sont retrouvées dans presque 100 % des cas. [17-19] L'âge d'apparition de ces lésions cutanéomuqueuses caractéristiques va de la naissance à 46 ans (en moyenne).[18] Dans sa thèse, Giannada (1980) a classé les lésions cutanées en 6 groupes (papules lichénoïdes, kératoses acrales, kératoses translucides de la paume de la main, lésions verruqueuses, lésions papillomateuses et lésions mixtes). [20]

Les critères plus récents du NCCN pour l'examen du syndrome de Cowden ne distinguent que les trichilemmomes faciaux, les papules papillomateuses et les kératoses acrales. [11]

Les trichilemmomes sont des lésions hamartomateuses bénignes de la gaine de la racine externe du follicule pileux (trichilemma). Ils se développent lentement, de couleur chair, mesurent généralement de 1 à 5 mm de diamètre. Les

papules papillomateuses sont des lésions cutanéomuqueuses bénignes qui apparaissent le plus souvent sur la muqueuse buccale, le visage et les points de pression tels que les surfaces palmaires et plantaires. [21]

Les kératoses acrales consistent histologiquement en des foyers discrets d'orthokératose qui peuvent ressembler cliniquement à des "puits" ou à des indentations s'ils sont petits et à des microplaques ou à des papules s'ils sont plus grands. [23,24]

Glande mammaire

Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquemment associée au syndrome de Cowden. Bien que le risque de cancer du sein chez ces patientes soit basé sur de petites séries et des rapports de cas, un risque de 25 à 50 % a été estimé, ce qui est significativement plus élevé que le risque pour la population générale de 12 à 13 %. L'âge moyen du diagnostic se situe entre 20 et 30 ans. Comme pour les autres syndromes de susceptibilité au cancer du sein, l'âge au moment du diagnostic est beaucoup plus jeune que dans le cas du cancer du sein sporadique. Toutefois, contrairement aux autres syndromes de prédisposition au cancer du sein, le risque accru de cancer du sein bilatéral et de développement d'un second cancer du sein après la résection initiale est plus élevé que dans les autres syndromes. [24,25]

Glande thyroïde

Le cancer de la thyroïde est le deuxième cancer le plus fréquent chez les patients atteints de syndrome de Cowden. [18] Le cancer de la thyroïde associée au syndrome de Cowden est généralement de type folliculaire ou papillaire. Des données limitées suggèrent que le cancer folliculaire pourrait être plus fréquent que le cancer papillaire. [26] Un cas de carcinome médullaire de la thyroïde a été décrit chez un adolescent atteint de syndrome de Cowden. [27] L'âge moyen au moment du diagnostic du cancer de la thyroïde chez les patients atteints du syndrome de Cowden n'est pas connu, mais il a été signalé chez des enfants âgés de 11 ans. En outre, un goitre multinodulaire bénin, des nodules adénomateux et des adénomes folliculaires sont présents chez 75 % des personnes atteintes de syndrome de Cowden. [26]

Appareil génito-urinaire

Les mutations somatiques de la PTEN jouent un rôle majeur dans le développement du cancer de l'endomètre. [28-29] La littérature suggère qu'il existe un risque de 5 à 10 % de cancer de l'endomètre au cours de la vie pour les femmes atteintes d'un syndrome de Cowden, contre un risque de 2 à 4 % dans la population générale. [10,18,29,30] Les fibromes utérins, les kystes bénins de l'ovaire, des malformations ainsi que des anomalies menstruelles fonctionnelles ont été signalés en association avec un syndrome de Cowden. [10,17]

Quelques rapports de cas de carcinome à cellules rénales, de carcinome à cellules transitionnelles de la vessie et du bassin rénal chez des patientes souffrant de CS existent également. [18,31] De nombreux cas d'atteinte des testicules ont été rapportés chez des patients atteints de syndrome de Cowden. Woodhouse et al. (2006) ont décrit une lipomatose testiculaire bénigne chez des patients atteints. [32] L'implication du testicule dans le CS n'est pas surprenante car il y a une forte expression de PTEN dans la couche basale entourant les cellules séminifères du fœtus, ainsi qu'une fréquence élevée de mutation de la PTEN dans les lignées cellulaires cultivées du cancer du testicule chez l'homme. [42]

Appareil digestif

La fréquence de l'atteinte gastro-intestinale dans le syndrome de Cowden est de 70 à 85 %. [10,18] Les polypes du tractus gastro-intestinal peuvent avoir une taille allant de 1 mm à plusieurs centimètres de diamètre et peuvent être présents tout au long du tractus gastro-intestinal et touchent presque toujours le rectum et le sigmoïde, mais rarement l'intestin grêle, l'estomac et l'œsophage. Dans les cas de polypes gastro-intestinaux, le diagnostic du syndrome de Cowden est confirmé par la présence de lésions cutanéomuqueuses typiques qui sont invariablement présentes. La pathologie des polypes varie et n'est spécifique d'aucune zone particulière, y compris la muqueuse buccale. Le type histologique prédominant est hamartomateux, bien que le type lipomateux, fibromateux, hyperplasique, inflammatoire et adénomateux ont été décrits. [33-35] Il a été suggéré que les lésions œsophagiennes composées d'acanthose glycogénique en présence d'autres polyposes gastro-intestinales bénignes doivent être considérées comme pathognomoniques. [36,37]

Système nerveux

La maladie de Lhermitte-Duclos, qui est désormais considérée comme une composante pathognomonique du syndrome, se caractérise par des excroissances hamartomateuses du cervelet à croissance lente. [38,39] Les symptômes sont fait de maux de tête, une ataxie cérébelleuse, des troubles visuels et une pression intracrânienne élevée. Une macrocéphalie peut être associée. Des problèmes de développement ou un retard mental ont été signalés dans 12 à 20 % des cas. [40,41]

En outre, les méningiomes, les pseudo-tumeurs cérébrales, les malformations artérioveineuses dures, les névromes sous-cutanés, les ganglio-neuromes, les neurofibromes, les névromes buccaux, les névromes buccaux, myoblastome à cellules granuleuses et myasthénie grave ont tous été signalés chez des patients atteints du syndrome de Cowden. [18] Cependant, il n'a pas été prouvé que ces lésions étaient liées au PTEN, et les données ne font que confirmer un risque accru de maladie de Lhermitte-Duclos chez les patients atteints de syndrome de Cowden.

Système squelettique

Un large éventail d'anomalies squelettiques a été rapporté chez les patients atteints de syndrome de Cowden, notamment la macrocéphalie, la cyphose, la cyphoscoliose, le pectus excavatum, mains et pieds de grande taille, syndactylie, hypoplasie mandibulaire et maxillaire et hypoplasie des scapulae. [18] Là encore, les données sur la fréquence de ces anomalies chez les patients atteints sont insuffisantes et sur le lien avéré avec les mutations du gène PTEN font également défaut.

Conclusion:-

Le syndrome de Cowden est une cause rare d'affections cutanéomuqueuse et des lésions fibro-papillomateuses. Le développement de ces lésions précède souvent l'apparition des affections tumorales. La prise en charge de ce syndrome nécessite un diagnostic précoce et un suivi régulier des patients afin de dépister l'apparition de lésions malignes. Le caractère familial justifie un suivi de la famille. Des mammographies périodiques sont recommandées ainsi que des bilans thyroïdiens, et des contrôles gynécologiques répétés.

Références:-

1. Lloyd KM, Denis M. Cowden's disease: a possible new symptom complex with multiple system involvement. *Ann Intern Med* 1963;58:136–42.
2. Scheper MA, Nikitakis NG, Sarlani E, Sauk JJ, Meiller TF. Cowden syndrome: report of a case with immunohistochemical analysis and review of the literature. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol Endodentol* 2006;101(5):625–31.
3. Nelen MR, Padberg GW, Peters EAJ, Lin AY, van den Helm B, Frants RR, et al. Localization of the gene for Cowden disease to 10q22–23. *Nat Genet* 1996;13:114–6.
4. Nelen MR, Kremer H, Konings IBM, Schoute F, van Essen AJ, Koch R, et al. Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype–phenotype correlations. *Eur J Human Genet* 1999;7:267–73
5. Capitan Canadas LM, Salinas Sanchez JL, Martinez Castillo SL, Labrot Moléon N, Duran Moreno D, Sanchez Lopez D, Valencia Laseca E. Multiple oral fibropapillomatosis as an initial manifestation of Cowden syndrome. *Case Report. Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006 ; 11 : E319-24.
6. Waite KA, Eng C. Protean PTEN : form and function. *Am J Human Genet* 2002 ; 70 : 829.
7. Olympia Kovich MD, Cohen D. Cowden's syndrome: *Dermatology Online Journal* 2004 ; 10 : 3.
8. Hildenbrand C, Burgdorf WH, Lautenschlager S. Cowden syndrome : diagnostic skin signs. *Dermatology* 2001 ; 2002 : 362
9. Carlson GJ, Nivatvongs S, Snover DC. Colorectal polyps in Cowden's disease (multiple hamartoma syndrome). *Am J Surg Pathol* 1984 ; 8 : 763-70.
10. 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(5):686–96.
11. The NCCN 1.2009 Cowden syndrome clinical practice guidelines in oncology. National Comprehensive Cancer Network, 2009. Available from: . Adapted with permission from NCCN [accessed 10.06.09]. (To view the most recent and complete version of the guideline, go online to www.nccn.org).
12. M.Sardinou, I.Raingard, D.Bessis, I.Coupié, E.Renard, J.Bringer : Cowden syndrome or multiple hamartomatous tumour syndrome, in *clinical endocrinology*. *Annales d'endocrinologie* 71 (2010) 264-273

13. Bussaglia E, Pujol RM, Gil MJ, Marti RM, Tuneu A, Febrer MI, Garcia-Patos V, Ruiz EM, Barnadas M, Alegre M, Serrano S, Matias-Guiu X. PTEN mutations in eight Spanish families and one Brazilian family with Cowden syndrome. *J Invest Dermatol* 2002 ; 118 : 6.
14. Zhou XP, Waite KA, Pilarski R, Hampel H, Fernandez MJ, Bos C, Dasouki M, Fedman 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
15. Reifenberg J, Rauch L, Beckmann MW, Megahed N, Ruzicka T, Reifenberg G. Cowden's disease: clinical and molecular genetic finding in a patient with a novel PTEN germline mutation. *Br J Dermatol* 2003 ; 148 : 1040
16. Pilarski R, Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up (again)? Expanding mutational and clinical spectra of the PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet* 2004 ; 41 : 323-6.
17. Fistarol SK, Marc D, Anliker MD, Peter H. Cowden disease or multiple hamartoma syndrome – cutaneous clue to internal malignancy. *Eur J Dermatol* 2002;12(5):411–21.
18. Starink TM, Hausman R. The cutaneous pathology of facial lesions in Cowden's disease. *J CutanPathol*1984;11:331–7.
19. Kovich O, Cohen D. Cowden's syndrome. *Dermatol Online J* 2004;10(3):3.
20. Giannada E. Maladie de Cowden ou syndrome des hamartomes multiples: revue generale a propos d'un cas; thesis, Department of Dermatology, University of Lausanne, 1980, p. 1–196
21. ornayvaz FR, Philippe J. Mucocutaneous papillomatous papules in Cowden's syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2008;33(2):151–3.
22. Brownstein MH, Mehregan AH, Bikowski JB, Lupulescu A, Patterson JC. The dermatopathology of Cowden's syndrome. *Brit J Dermatol* 1979;100(6):667–73.
23. Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN hamartomatous syndromes. *Eur J Human Genet* 2008;16:1289–300
24. Brownstein MH, Wolf M, Bikowski JB. Cowden's disease: a cutaneous marker of breast cancer. *Cancer* 1978;41:2393–8
25. Lynch ED, Ostermeyer EA, Lee MK, Arena JF, Ji H, Dann J. Inherited mutations in PTEN that are associated with breast cancer, Cowden syndrome and juvenile polyposis. *Am J Human Genet* 1997;61:1254–60
26. Harach HR, Soubeyran I, Brown A, Bonneau D, Longy M. Thyroid pathologic findings in patients with Cowden disease. *Ann DiagnPathol* 1999;3(6):331–40. 35.
27. Koksall Y, Sahin M, Koksall H, Orhan D, Unal E, Alagoz E. Thyroid medullary carcinoma in a teenager with Cowden Syndrome. *Laryngoscope* 2007;117:1180–2.
28. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Baak JP, Lees JA. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J National Cancer Institute* 2000;92(11):924–30.
29. Blumenthal GM, Dennis PA. Germline PTEN mutations as a cause of early-onset endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(13):2234
30. Aylesworth R, Vance JC. Multiple hamartoma syndrome with endometrial carcinoma and the sign of Leser-Trelat. *Arch Dermatol* 1982;118:136–8.
31. Haibach H, Burns TW, Carlson HE, Burman KD, Deftos LJ. Multiple hamartoma syndrome (Cowden's disease) associated with renal cell carcinoma and primary neuroendocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma). *Am J Clin Pathol* 1992;97(5):705–12.
32. Woodhouse J, Ferguson MM. Multiple hyperechoic testicular lesions are a common finding on ultrasound in Cowden disease and represent lipomatosis of the testis. *Brit J Radiol* 2006;79(946):801–3.
33. Carlson GJ, Nivatvongs S, Snover DC. Colorectal polyps in Cowden's disease (multiple hamartoma syndrome). *Am J SurgPathol* 1984;8(10):763–70.
34. Taylor AJ, Dodds WJ, Stewart ET. Alimentary tract lesions in Cowden's disease. *Brit J Radiol* 1989;62(742):890–2.
35. Olschwang S, Serova-Sinilnikova OM, Lenoir GM, Thomas G. PTEN germ-line mutations in juvenile polyposis coli. *Nat Genet* 1998;18(1):12–4
36. Kay PS, Soetikno RM, Mindelzun R, Young HS. Diffuse esophageal glycogenic acanthosis: an endoscopic marker of Cowden's disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92(6):1038–40. 50.
37. McGarrity TJ, Baker MJ, Ruggiero FM, Thiboutot DM, Hampel H, Zhou XP. GI polyposis and glycogenic acanthosis of the esophagus associated with PTEN mutation positive Cowden syndrome in the absence of cutaneous manifestations. *Am J Gastroenterol* 2003;98(6):1429–34.
38. Robinson S, Cohen AR. Cowden disease and Lhermitte–Duclos disease: An update. Case report and review of the literature. *Neurosurg Focus* 2006;20(1).

39. Padberg GW, Schot JDL, Vielvoye GJ, Bots GTAM, de Beer FC. Lhermitte-Duclos disease and Cowden syndrome: a single phakomatosis. *Ann Neurol* 1991;29:517–23.
40. Hanssen AM, Werquin H, Suys E. Cowden syndrome: report of a large family with macrocephaly and increased severity of signs in subsequent generations. *Clin Genet* 1993;44:281–6.
41. Parisi M, Dinulos MB, Leppid KA, Sybert VP, Eng C, Hudgins L. The spectrum and evolution of phenotypic findings in PTEN mutation positive cases of Bannayan–Riley–Ruvalcaba syndrome. *J Med Genet* 2001;38:52–7.
42. Mazereeuw-Hautier J, Assouere MN, Moreau-Cabarrot A, Longy M, Bonafe JL. Cowden’s syndrome: possible association with testicular seminoma. *Brit J Dermatol* 2004;150(2):378–9.