

# Manifestations cutanées des tumeurs malignes digestives

# Plan:

I - Introduction

II - Métastases cutanées des cancers digestifs

III - Syndromes des polyposes digestives

1 - Syndrome de Gardner

2 - Syndrome de Peutz-Jeghers

3 - Syndrome de Cowden

4 - Syndrome de Cronkhite-Canada

IV - Syndrome de Muir-Torre

V - Syndrome de Howel-Evans

VI - Bibliographie

# I. Introduction

Il existe plusieurs types de manifestations cutanées des tumeurs malignes digestives :

**1. Métastases cutanées** des cancers digestifs

**2. Syndromes paranéoplasiques**

**3. Syndromes familiaux** dont les signes cutanés sont des marqueurs de néoplasies digestives :

- \* syndrome des polyposes digestives
- \* syndrome de Muir-Torre
- \* syndrome de Howel-Evans

→ **Importants à connaître par les dermatologues car leur reconnaissance précoce permet d'initier un suivi pour le patient mais également de faire un dépistage génétique dans la famille**

## II. Métastases cutanées des cancers digestifs

- Les métastases cutanées de cancers digestifs sont **rares**
- Elles sont de mauvais pronostic car elles annoncent un **stade déjà avancé**
- Le plus souvent primitif déjà connu, **diagnostic au cours d'une récurrence**
- Le plus souvent **localisation cutanée proche du cancer d'origine et souvent sur la cicatrice opératoire**
- L'ombilic est une localisation souvent retrouvée : **Nodule de sœur Marie Joseph** ([Figure 1](#))



### **Nodule de sœur Marie-Joseph**

- Nodule ombilicale, dure, rouge-violacé, habituellement non douloureux
- Histoire : Sœur Marie Joseph était l'assistante du chirurgien William J. Mayo. Elle fut la première à remarquer l'association de cette lésion avec les cancers intra-abdominaux
- Le principal diagnostic différentiel est l'omphalite
- Ce nodule signe une pathologie déjà évoluée avec une survie moyenne à 11 mois
- Métastase des cancers de l'ovaire, estomac et pancréas essentiellement

**Figure 1.** Nodule de sœur Marie-Joseph

# II. Syndrome des polyposes digestives

1 - Syndrome de Gardner

2 - Syndrome de Peutz-Jeghers

3 - Syndrome de Cowden

4 - Syndrome de Cronkhite-Canada

# 1 - Syndrome de Gardner

## a. Épidémiologie

- Expression la plus complète et la plus fréquente des polyposes héréditaires: la **Polypose Adénomateuse Familiale (PAF)**
- Mutation du **gène APC** (adenomatous polyposis coli) en 5q21
- Transmission autosomique **dominante**, pénétrance complète, expressivité variable
- **Possible mutation *de novo***

## b. Évolution

**Transformation maligne** inéluctable avant 40 ans de la polypose digestive

→ Surveillance +++

**Risque accrue de cancers:** thyroïdiens, pancréatiques, surrénaliens

## c. Clinique

- **Digestive**

- Polypose adénomateuse colorectale profuse (centaines, milliers de polypes) débutant pendant l'enfance
- Fibromatose mésentérique ou rétropéritonéale

- **Cutanée**

- **Kystes épidermoïdes multiples:** (Figure 2)

Localisés sur : le visage, le cuir chevelu, les extrémités et le tronc

Apparaissent dans l'enfance entre 4 et 10 ans

- **Lipomes**

- Fibromes et tumeurs desmoïdes sur les cicatrices de laparotomies
- Pilomatricomes (évocateurs si multiples et familiaux)

- **Osseuse**

**Ostéomes** chez plus de 75% des patients, petits et multiples : maxillaires, sphénoïdaux +++ et des os longs

**Malformations dentaires** : dents incluses ou surnuméraires

- **Ophtalmologique**

**Hypertrophie de la couche pigmentaire de la rétine** : pas toujours présente mais très spécifique de l'affection





**Figure 2.** Multiples kystes épidermoïdes dans un syndrome de Gardner

## 2 - Syndrome de Peutz-Jeghers

### a. Epidémiologie

- Rare
- Mutation du **gène LKB1/STK11, chromosome 19p13.3**
- Transmission autosomique **dominante**, pénétrance forte, expressivité variable

### b. Evolution

**Transformation maligne des polypes** dans 15% des cas

→ Surveillance +++

**Risque accrue de cancers (X 18/ population générale) :** pancréatiques, mammaires, utérins et ovariens

## c. Clinique

### • Digestive

Polypose surtout jéjuno-iléale mais aussi rectocolique, duodénale voire gastrique

- Soit asymptomatique
- Soit douleurs abdominales récurrentes, syndrome occlusif lié à une invagination parfois
- Soit syndrome hémorragique : méléna, rectorragie, anémie hypochrome

### • Cutanée

#### **Lentiginose pré-orificielle :** (Figure 3)

- Déjà présente à la naissance ou apparition dans les premières années de vie
- Lèvres atteintes de manière quasi constante
- Dans 80% des cas atteinte de la muqueuse buccale : faces internes des lèvres, joues, gencives, palais (langue exceptionnellement)
- Possible extension au pourtour de la bouche et de la région péri-orbitaire, péri nasale et les oreilles

Autres localisations possibles : paumes, plantes, face dorsale des doigts, région anale

Pas de multiplication dans le temps, parfois même décoloration à l'adolescence

#### → Diagnostic différentiel : **Maladie de Laugier**

- Expression plus tardive
- Identique sur le plan de l'atteinte labio-jugale mais pas d'autres localisations des lésions

## **Critères diagnostics du syndrome de Peutz-Jeghers**

Au moins l'un des critères présents :

1. Plus de 3 polypes de Peutz-Jeghers confirmés à l'examen anatomo-pathologique
2. Un nombre quelconque de polypes de Peutz-Jeghers chez un sujet ayant un antécédent familial de polypose de Peutz-Jeghers
3. Pigmentation cutanée-muqueuse caractéristique chez un sujet ayant un antécédent familial de polypose de Peutz-Jeghers
4. Pigmentation cutanéomuqueuse caractéristique chez un sujet ayant un nombre quelconque de polypes de Peutz-Jeghers



**Figure 3.** Multiples lentigines sur et les lèvres et péri-buccales dans le cadre d'un syndrome de Peutz-Jeghers

### 3 - Syndrome de Cowden ou des hamartomes multiples

#### a. Épidémiologie

- Génodermatose rare
- Mutation du **gène PTEN** , **localisé en** 10q23: gène suppresseur de tumeur
- Transmission autosomique **dominante**, pénétrance incomplète, expressivité variable
- Il existe d'autres syndromes associés à la mutation de ce gène (syndrome de Protée et de Bannayan-Riley-Ruvalcaba)

#### b. Évolution

**Risque de néoplasies augmenté** : mammaires , thyroïdiennes , utérines, rénales, colique

## c. Clinique

- **Digestive**

Polypose gastro-intestinale

Polypes inflammatoires ou hamartomateux le plus souvent

Parfois adénomateux : surveillance (première coloscopie indiquée à partir de 35 ans)

Souvent asymptomatique

- **Multiples hamartomes viscéraux**

Risque de transformation maligne

Sites les plus fréquents : thyroïde (adénome) et mammaire (maladie fibrokystique du sein)

Sur le plan neurologique : **maladie Lhermitte Duclos** de qui correspond à un gangliocytome dysplasique cérébelleux qui est une lésion hamartomateuse de la fosse postérieure. C'est une tumeur bénigne mais qui peut mettre en jeu le pronostic vital par hypertension intracrânienne et se révèle par une ataxie cérébelleuse. Rare, mais pathognomonique.

- **Autre :**

Risque malformatif avec macrocéphalie

Retard de développement psycho-moteur

- **Lésions cutanéomuqueuses**

Apparition progressive à partir de l'adolescence

Constamment présentes au cours de l'évolution

- **Tricholemmomes** : papules non kératosiques couleur peau normale ou filiformes  
région centro-faciale, du pourtour de la bouche, des paupières, de la région péri-auriculaire (Figure 4 et 5A)
- **Papillomatose orale**: lésions papuleuses et/ou papillomateuses, voire verruqueuses des lèvres et de la muqueuse buccale avec une **atteinte préférentielle du palais et des gencives**.  
Langue plicaturée et recouverte de multiples papules (Figure 5B)
- **Kératose acrale** : kératoses translucides palmoplantaires  
Lésions simulant des verrues planes sur le dos des mains et des pieds

+/- lentiginose péri orificielle, lipomes, fibromes, angiomes...

**Risque de mélanome augmenté** par rapport à la population générale dans la littérature

→ Surveillance dermatologique recommandée une fois par ans



## Critères diagnostics du syndrome de Cowden :

| Pathognomonic criteria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Major criteria                                                                                                                         | Minor criteria                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Mucocutaneous lesions:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Facial trichilemmomas</li> <li>• Acral keratoses</li> <li>• Papillomatous papules</li> <li>• Mucosal lesions</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>Breast cancer</p> <p>Non-medullary thyroid cancer</p> <p>Macrocephaly</p> <p>Endometrial cancer</p> <p>Lhermitte-Duclos disease</p> | <p>Benign thyroid lesions (goiter/nodules)</p> <p>Mental retardation</p> <p>Hamartomatous intestinal polyps</p> <p>Lipomas</p> <p>Fibrocystic breast disease</p> <p>Fibromas</p> <p>Genitourinary tumors or malformations</p> |
| <p>Operational clinical diagnostic criteria for an individual:</p> <p>Pathognomonic mucocutaneous lesions alone if:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Six or more facial papules, at least three of which are biopsy-confirmed trichilemmomas, or</li> <li>• Cutaneous facial papules plus oral mucosal papillomatosis, or</li> <li>• Oral mucosal papillomatosis plus acral keratoses, or</li> <li>• Six or more palmoplantar keratoses</li> </ul> <p>Two or more major criteria, one of which must be macrocephaly or Lhermitte-Duclos</p> <p>One major plus three minor criteria</p> <p>Four minor criteria</p> |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                               |

**Recommandations de suivi pour les patients atteints d’une mutation germinale de PTEN :**

| Cancer type   | Screening recommendations                                                                             | Surgical options                                                                |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Female breast | Starting at age 30: annual mammogram; consider MRI for patients with dense breasts                    | Prophylactic mastectomy                                                         |
| Thyroid       | Starting from age at diagnosis: annual ultrasound                                                     |                                                                                 |
| Renal         | Starting at age 40: imaging every two years                                                           |                                                                                 |
| Endometrial   | Starting at age 30: annual endometrial biopsy or transvaginal ultrasound                              | Prophylactic hysterectomy (oophorectomy unnecessary) once childbearing complete |
| Colorectal    | Starting at age 35-40: Colonoscopy, with follow-up dependent on degree and type of polyps identified. |                                                                                 |
| Melanoma      | Starting from age at diagnosis: annual dermatologic exam                                              |                                                                                 |



**Figure 4.** Tricholemmomes multiples au cours d' une maladie de Cowden





**Figure 5.** A : Tricholemmomes multiples au cours d' une maladie de Cowden  
B : Langue plicaturée et recouverte de multiples papules

# 4 - Syndrome de Cronkhite-Canada

## a. Épidémiologie

- Exceptionnel (450 cas décrits), **non héréditaire**
- Etiologie inconnue, possiblement **auto-immune**
- Atteint des **sujets d'âge moyen environ 50 ans**, prédominance masculine 3:2

## b. Évolution

Lentement progressive

Mauvais pronostic : **55% de mortalité à 5 ans**

**Traitements uniquement stabilisateurs :**

- antibiotiques , corticoïdes et alimentation parentérale exclusive
- ou mésalazine, antihistaminiques forte dose associés à aziathioprine ou tacrolimus

Recommandation d'éradication d'*Helicobacter pylori*

## c. Clinique

- **Digestive**

Polypose gastro-intestinale diffuse inflammatoire et hamartomatose avec **risque de dégénérescence de 15%**

Tableau clinique **d'entéropathie exsudative** :

- Diarrhées, douleurs abdominales, amaigrissement
- Oedèmes

- **Cutanée et phanérienne : carencielles**

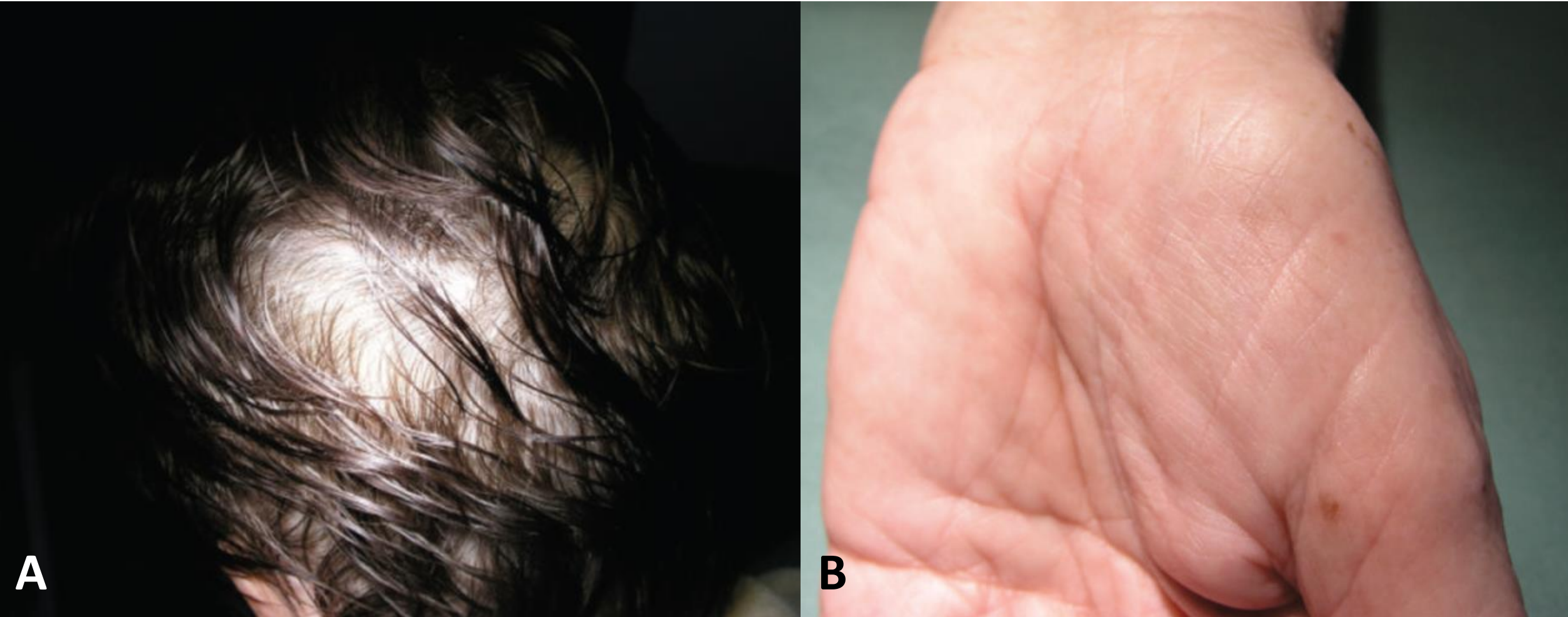
- Pigmentation diffuse de type addisonien plus accentuée sur le visage, cou et extrémités (dos des mains, face palmaire des doigts, paumes et plantes) (Figure 7B)
- Alopécie d'évolution rapide (Figure 7 A)
- Dystrophie de tous les ongles des doigts et des orteils : **signe de plus constant de la maladie** (Figure 6)
- Lésions bulleuses rapportées

Possible régression ou amélioration des lésions cutanées durant les phases d'amélioration de l'atteinte digestive ou après correction des anomalies biologiques



**Figure 6.** Dystrophie de tous les ongles des doigts et des orteils dans le cadre d'un syndrome de Cronkhite-Canada





**Figure 7.** A : Alopécie diffuse dans le cadre d'un syndrome de Cronkhite- Canada  
B : Pigmentation palmaire

# III. Syndrome de Muir-Torre (SMT)

## 1. Épidémiologie

- Transmission autosomique dominante, pénétrance et expressivité variable
- **Variation phénotypique du syndrome de Lynch**
- Mutation d'un gène **MMR (Mismatch repair)** impliqué dans la réparation de l'ADN : MLH1, MSH2, MSH6, PMS2
- Récemment description d'un 2<sup>ème</sup> type de SMT non lié à une instabilité microsatellite et de transmission autosomique récessive
- Prédominance masculine 3:2

## 2. Clinique

- Lésions cutanées

- **Au moins une tumeur sébacée :**

- adénomes sébacés, carcinomes basocellulaires à différenciation sébacée et ou carcinome sébacé (Figure 8 A)

- Association dans 20% des cas à des **kératoacanthome** (Figure 8 B)

- Multiples, siègent sur le visage +++

- Précèdent le diagnostic de cancer viscéral dans 20 à 40 % des cas, parfois de plusieurs années

- **Age de survenu moyen des lésions : 53 ans**

- Lésions néoplasiques

- **Au moins une néoplasie de bas grade de malignité** apparaissant à un âge précoce, de localisation colorectale dans plus de 50% des cas mais aussi génito-urinaire, mammaire ou hématologique

- Souvent polypes coliques (polypose exceptionnelle)

→ **coloscopie annuelle dès l'âge de 25 ans**



**Figure 8.** Syndrome de Muir-Torre

A : Multiples adénomes sébacés du visage

B: Kératoacanthome



**Table I.** Comparison of Muir-Torre syndrome I and II

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MTS I                                                                                                                                                                                                                                                                                                | MTS II                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Represents 65% of tumors in MTS patients</li><li>• Genetic analysis shows microsatellite instability</li><li>• MSH2, MSH6, MLH1, PMS2 implicated</li><li>• Autosomal dominant inheritance</li><li>• Earlier-onset tumors</li><li>• High penetrance</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Represents 35% of tumors in MTS patients</li><li>• Genetic analysis does not show microsatellite instability</li><li>• MYH1 implicated</li><li>• Autosomal recessive inheritance</li><li>• Later-onset tumors</li><li>• Moderate to low penetrance</li><li>• Gastrointestinal polyposis</li></ul> |

*MLH*, MutL Homolog; *MSH*, MutS Homolog; *MTS*, Muir-Torre syndrome.

## Critères diagnostics du syndrome de Muir-Torre

---

Group A

- Sebaceous adenoma
- Sebaceous epithelioma
- Sebaceous carcinoma
- Sebokeratoacanthoma
- Immunohistochemistry of tumor, demonstrating negative staining for MLH1 and MSH6 or MSH2, MLH1, and MSH6
- Microsatellite instability in tumor cells

Group B

- Visceral malignancy
- Colorectal tumor with microsatellite instability

Group C

- Multiple keratoacanthomas
- Multiple visceral malignancies
- Family history of MTS

Results of genetic testing

1. Positive: detection of a pathogenic mutation
  2. Negative: none identified, which does not rule out a mutation not tested; strongly consider personal and family history of malignancy
  3. Inconclusive: variant of uncertain significance
- 

*MLH*, MutL Homolog; *MSH*, MutS Homolog; *MTS*, Muir-Torre syndrome.

\*Either 1 characteristic from Group A and B or all 3 characteristics from Group C to diagnose MTS.

### 3. Analyse immunohistochimique et génétique

- Il faut réaliser une **étude immunohistochimique** de l'expression des gènes du MMR de toute tumeur cutanée sébacée, avec **accord du patient**
- En cas de perte d'expression, une **consultation génétique** sera demandée pour recherche de mutation génétique
- La confirmation d'une mutation germinale des gènes MMR doit conduire à une enquête familiale et à une surveillance régulière : coloscopie tous les 2 ans à partir de 20-25 ans et hystéroscopie annuelle à partir de 30 ans

# IV. Syndrome de Howel-Evans

## 1. Épidémiologie

- **Exceptionnel**
- Transmission autosomique dominante
- Mutation du gène RHBDF2 sur le chromosome 17q



## 2. Clinique

- Lésions cutanées

- **Kératodermie palmoplantaire à caractère focal (tylosis)**. Les paumes peuvent être respectées ([Figure 9A](#))

**Type A :**

Apparition **tardive** entre 5 et 15 ans

**Type B :**

- généralement diagnostiqué à la naissance ou au cours des premières années de vie
  - aires de kératodermiques bien limitées et d'épaisseur uniforme

- **Leucokératose buccale** ([Figure 9B](#))

- Lésions néoplasiques

- **Association aux cancers significative seulement pour le type A**

- Risque **de carcinome de l'œsophage > 90%**

- Associations décrites aussi avec d'autres cancers : peau, estomac, larynx et bronches



**Figure 9.** A: Kératodermie plantaire B: Leucokératose buccale

Polyposes



| Syndromes               | Gènes impliqués        | Manifestations dermatologiques                                                                                                     | Cancers associés                                                     |
|-------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Gardner</b>          | APC                    | Kystes épidermiques<br>Lipomes<br>Tumeurs desmoïdes                                                                                | Colo-rectaux, thyroïdiens,<br>pancréatiques, surrénaliens            |
| <b>Peutz-Jeghers</b>    | LKB1/STK11             | Lentiginose pré-orificielle                                                                                                        | Duodénum, colon,<br>pancréatiques, mammaires,<br>utérins et ovariens |
| <b>Cowden</b>           | PTEN                   | Tricholemmomes<br>Lésions papuleuses et/ou<br>papillomateuses des lèvres et<br>de la muqueuse buccale<br>Kératoses palmoplantaires | Colon, mammaires,<br>thyroïdiens,<br>utérins                         |
| <b>Cronkhite-Canada</b> | ?                      | Signe de malabsorption<br>Alopécie<br>Dystrophie des ongles                                                                        | Gastro-intestinaux                                                   |
| <b>Muir-Torre</b>       | MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 | Tumeurs sébacées<br>kératoacanthomes                                                                                               | Colo-rectal, génito-urinaire,<br>mammaire, hématologique             |
| <b>Howel-Evans</b>      | RHBDF2                 | Kératodermie palmoplantaire à<br>caractère focal (tylosis)<br>Leucokératose buccale                                                | Oesophage+++<br>peau, estomac, larynx,<br>bronches                   |

## VI. Bibliographie

- Jacques J, Mesturoux L, Vong C, Legros R, Loustaud-Ratti V. Un nodule ombilical [An umbilical nodule]. *Rev Med Interne*. 2014;35(1):73–74.
- Bittencourt M de JS, Imbiriba AA, Oliveira OA, Santos JE BD. Cutaneous metastasis of colorectal cancer. *An Bras Dermatol*. déc 2018;93(6):884-6.
- Nesseris I, Tsamakidis C, Gregoriou S, Ditsos I, Christofidou E, Rigopoulos D. Cutaneous metastasis of colon adenocarcinoma: case report and review of the literature. *An Bras Dermatol*. déc 2013;88(6 Suppl 1):56-8.
- Ponti G, Pellacani G, Seidenari S, Pollio A, Muscatello U, Tomasi A. Cancer-associated genodermatoses: skin neoplasms as clues to hereditary tumor syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol*. mars 2013;85(3):239-56.
- Shah KR, Boland CR, Patel M, Thrash B, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part I. *J Am Acad Dermatol*. févr 2013;68(2):189.e1-21; quiz 210.
- Lynch HT, Drescher K, Knezetic J, Lanspa S. Genetics, Biomarkers, Hereditary Cancer Syndrome Diagnosis, Heterogeneity and Treatment: A Review. *Curr Treat Options in Oncol*. 1 sept 2014;15(3):429-42.
- Shen Z, Hoffman JD, Hao F, Pier E. More than just skin deep: faciocutaneous clues to genetic syndromes with malignancies. *Oncologist*. 2012;17(7):930-6.
- Bonnet D, Guimbaud R. Polyposes et cancers colorectaux familiaux. *EMC- gastro-entérologie* 2015; 10 (4):1-7 [Article 9-068-M-10].
- Mester J, Eng C. Cowden syndrome: recognizing and managing a not-so-rare hereditary cancer syndrome. *J Surg Oncol*. janv 2015;111(1):125-30.

- Smerdel MP, Skytte A-B, Jelsig AM, Ebbenhøj E, Stochholm K. Revised Danish guidelines for the cancer surveillance of patients with Cowden Syndrome. *Eur J Med Genet*. 10 févr 2020;103873.
- Cribier B. [Accurate diagnosis of adnexal tumours can be a matter of life or death]. *Ann Dermatol Venereol*. févr 2009;136(2):125-32.
- Chang M-C, Wong J-M, Chang Y-T. Screening and early detection of pancreatic cancer in high risk population. *World J Gastroenterol*. 7 mars 2014;20(9):2358-64.
- Stefanaki C, Stratigos A. Alopecia in Cronkhite-Canada syndrome. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):348-9.
- Kopáčová M, Urban O, Cyrany J, Laco J, Bureš J, Rejchrt S, et al. Cronkhite-Canada syndrome: review of the literature. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:856873.
- Garayar Cantero M, Robledo Sánchez A, Muñoz Fernández-Lomana C. Muir-Torre syndrome. *Rev Clin Esp*. févr 2019;219(1):51-2.
- Ponti G, Ponz de Leon M. Muir-Torre syndrome. *Lancet Oncol*. déc 2005;6(12):980-7.
- John AM, Schwartz RA. Muir-Torre syndrome (MTS): An update and approach to diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol*. mars 2016;74(3):558-66.
- Task Force/Committee Members, Vidal CI, Sutton A, Armbrect EA, Lee JB, Litzner BR, et al. Muir-Torre syndrome appropriate use criteria: Effect of patient age on appropriate use scores. *J Cutan Pathol*. juill 2019;46(7):484-9.
- Macías R, Inga E, Rodriguez R, Conde A, Vergara E, Arrobas Maria I, et al. P-230Muir-Torre Syndrome diagnostic and screening. a single center experience. *Ann Oncol*. juin 2016;27(Suppl 2):ii67.
- Ellis A, Risk JM, Maruthappu T, Kelsell DP. Tylosis with oesophageal cancer: Diagnosis, management and molecular mechanisms. *Orphanet J Rare Dis*. 29 sept 2015;10:126.
- Jenkins LE, Abner S, Schadt C. A survey study with assessment of esophageal screening and genetic counseling in patients with Howel-Evans syndrome. *Dermatol Online J*. 15 juin 2018;24(6).
- Blaydon DC, Etheridge SL, Risk JM, Hennies H-C, Gay LJ, Carroll R, et al. RHBDF2 mutations are associated with tylosis, a familial esophageal cancer syndrome. *Am J Hum Genet*. 10 févr 2012;90(2):340-6..