



**HAL**  
open science

# Prédispositions héréditaires aux tumeurs thyroïdiennes de souche folliculaire

Myriam Decaussin-Petrucci

► **To cite this version:**

Myriam Decaussin-Petrucci. Prédispositions héréditaires aux tumeurs thyroïdiennes de souche folliculaire. *Annales de Pathologie*, 2020, 40, pp.142 - 147. 10.1016/j.annpat.2020.02.011 . hal-03490418

**HAL Id: hal-03490418**

**<https://hal.science/hal-03490418v1>**

Submitted on 20 May 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## **Prédispositions héréditaires aux tumeurs thyroïdiennes de souche folliculaire**

### **Hereditary predispositions to follicular thyroid tumors**

Myriam Decaussin-Petrucci\*<sup>ab</sup>

<sup>a</sup>Service d'anatomie et cytologie pathologique, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, 165 chemin grand revoyet, 69310 Pierre Bénite, France.

<sup>b</sup>Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, INSERM1052 CNRS5286, Université Lyon 1, France.

\*auteur correspondant

Adresse e-mail : [myriam.decaussin-petrucci@chu-lyon.fr](mailto:myriam.decaussin-petrucci@chu-lyon.fr)

Téléphone : 04 78 86 20 28

Fax : 04 78 86 57 13

## Résumé :

Les cancers thyroïdiens familiaux de souche folliculaire sont rares et comportent [des tumeurs thyroïdiennes](#) associées à des syndromes, et des cancers non syndromiques. [Dans la Polypose Adénomateuse Familiale](#), la prévalence du cancer thyroïdien est de 2-12% et dans 20-40% des cas il s'agit d'un carcinome papillaire variante cribriforme et morulaire. Les morules et l'aspect cribriforme sont les deux caractéristiques principales, associées à une positivité nucléaire et cytoplasmique de la beta caténine en immunohistochimie. Le syndrome DICER1 comporte un pleuropneumoblastome, des tumeurs ovariennes et en pathologie thyroïdienne un goitre multinodulaire et plus rarement un cancer thyroïdien bien différencié. Le syndrome de Cowden comporte principalement des hamartomes multiples et 2/3 des patients développent une pathologie thyroïdienne, de type nodulaire (50-67%) ou cancer (35%), ce dernier étant un des critères diagnostiques majeurs du syndrome. La triade du complexe de Carney associe lentiginose, myxomes et des anomalies endocrines variées dont la pathologie thyroïdienne qui survient dans 10% des cas et peut être bénigne ou maligne. Dans le syndrome de Werner le cancer de la thyroïde est présent dans 18% des cas. Le syndrome de Mc Cune-Albright associe dysplasie fibreuse, taches café au lait et diverses endocrinopathies dont une hyperthyroïdie et une hyperplasie nodulaire. Les cancers thyroïdiens non syndromiques qui représentent la majorité des cancers familiaux sont le plus souvent des carcinomes papillaires. [En pratique, devant la présence de multiples nodules thyroïdiens bénins et/ou d'un cancer thyroïdien chez un jeune, ou de formes familiales, le pathologiste doit penser aux prédispositions héréditaires pour proposer une consultation d'oncogénétique.](#)

## Mots clés

Carcinome thyroïdien familial

Syndrome DICER1

Polypose adénomateuse familial

Syndrome de Cowden

Cancer héréditaire

## Abstract

Familial thyroid cancers of follicular origin are rare and include syndromic and non-syndromic tumours. In [Familial Adenomatous Polyposis](#), the prevalence of papillary thyroid cancer is 2-12% and in 20-40% of cases it is a cribriform-morular papillary thyroid carcinoma. Morules and cribriform pattern are the two main typical criteria, associated with a nuclear and cytoplasmic immunopositivity for beta catenin. DICER1 syndrome is associated with pleuropneumoblastoma, ovarian tumors and thyroid pathology (multinodular goiter and less frequently a well-differentiated thyroid cancer [without microscopic particularity](#)). Cowden syndrome is characterized by multiple hamartomas and two-thirds of patients develop thyroid pathology, including multinodular goiter (50-67%) and cancer (35%), the latter being one of the major diagnostic criteria of the syndrome. Classic triad of Carney complex associates lentiginosis, myxoid tumors, and various endocrine abnormalities; thyroid pathology occurs in 10% of cases and may be benign or malignant. In Werner's syndrome thyroid cancer is present in 18% of cases. McCune-Albright Syndrome is characterized by fibrous dysplasia, café-au-lait spots and various endocrinopathies including hyperthyroidism and nodular hyperplasia. Non-syndromic thyroid cancers, which represent the majority of familial cancers, are most often papillary carcinomas. [In daily practice, in the presence of multiple benign thyroid nodules and/or thyroid cancer in a young person, or with family thyroid diseases, the pathologist should be aware about hereditary predispositions to propose an oncogenetic consultation.](#)

## Key words

Familial thyroid carcinoma

DICER1 syndrome

Familial adenomatous polyposis

Cowden syndrome

Hereditary cancer

Les cancers thyroïdiens familiaux peuvent être de souche folliculaire ou dériver des cellules C. Concernant les cancers thyroïdiens familiaux **de souche folliculaire**, les avancées en génétique ont permis récemment de mieux préciser ces pathologies, encore très méconnues et qui représentent moins de 5% des cancers thyroïdiens. Deux groupes de pathologies sont possibles : **des** tumeurs thyroïdiennes associées à des syndromes (tableau 1), et des tumeurs non syndromiques [1-2].

### Principaux syndromes héréditaires

#### **Polypose adénomateuse familiale (PAF)**

Il s'agit d'une maladie autosomique dominante due à une mutation germinale du gène *APC*. La pathologie principale est une polypose diffuse colorectale évoluant inévitablement vers le cancer colique [1]. **La PAF (ou syndrome de Gardner)** comporte des manifestations extra intestinales [3] notamment ostéomes multiples, anomalies dentaires, kystes épidermiques, tumeurs desmoïdes, pilomatrixome, hépatoblastome, médulloblastome, polypes gastriques et duodénaux. La prévalence du cancer de la thyroïde est faible (2-12%) et dans 25-30% des cas le carcinome papillaire est la première manifestation clinique du syndrome [4]. Il peut s'agir d'un carcinome papillaire classique mais dans 20 à 40% des cas, c'est une forme particulière de carcinome papillaire de la thyroïde, dénommée carcinome papillaire cribriforme et morulaire [1]. **Il survient quasi exclusivement chez la femme. La multifocalité et la bilatéralité ne sont pas toujours au premier plan, et n'empêcheront pas d'évoquer le diagnostic. Ce carcinome n'est pas toujours encapsulé, et se caractérise par une architecture cribriforme, folliculaire, trabéculaire, papillaire et solide et des formations arrondies squamoïdes sans kératinisation appelées morules (figure 1).** Il n'y a pas de colloïde. Les cellules sont cylindriques, cubiques ou plus fusiformes dans les morules. Les noyaux ont des caractéristiques nucléaires de carcinomes papillaires atténuées, ils sont ronds ou ovales, plutôt hyperchromatiques, entassés, avec de rares incisures ou pseudo-inclusions. Dans les morules,

les noyaux sont plus clarifiés. Les morules et l'architecture cribriforme sont les deux caractéristiques les plus typiques (figure 1). Si cette variante est surtout présente avec une mutation germinale du gène *APC*, certains cas sont liés à une mutation somatique. L'inactivation d'*APC* induit une modification de la beta caténine avec une accumulation nucléaire. En immunohistochimie, ceci se traduit par une délocalisation de la beta caténine qui devient cytoplasmique et nucléaire au lieu du marquage membranaire présent dans les cellules normales (figure 1). Cette forte positivité cytoplasmique et nucléaire est caractéristique de cette variante. Le reste du profil immunohistochimique est : TTF1 positif, thyroglobuline faible ou négative, récepteurs œstrogènes et progestérone positifs, index de prolifération Ki 67 inférieur à 5%. Par contre dans les morules, le profil est beta caténine positif, TTF1 négatif, thyroglobuline négative, CDX2 positif [5]. Le carcinome papillaire cribriforme et morulaire ne comporte pas de mutation de *BRAF* ou *RAS*. Le pronostic du carcinome papillaire cribriforme et morulaire est identique au carcinome papillaire classique, avec moins de 10% de formes agressives. [L'identification par le pathologiste de cette variante doit conduire à rechercher une PAF.](#)

### **Syndromes tumoraux hamartomateux liés à PTEN/ syndrome de Cowden**

Il s'agit d'une maladie autosomique dominante due à une mutation germinale de *PTEN* (gène suppresseur de tumeurs) mais aussi des gènes *SDHB-D*, *PIK3CA*, *AKT1*, *KLLN* ou *SEC23B*. La maladie se caractérise par le développement de multiples hamartomes atteignant de nombreux tissus associés à une élévation du risque de cancer (au niveau du sein, de l'endomètre, du rein, du colon et de la thyroïde). Deux tiers des patients développent une pathologie thyroïdienne, avec dans 50-67% des cas une hyperplasie nodulaire et 35% un cancer de la thyroïde [1]. Le carcinome thyroïdien est un des critères diagnostiques majeurs et l'hyperplasie nodulaire un critère mineur [6]. La présence de multiples nodules thyroïdiens bénins et malins chez un jeune doit faire évoquer un syndrome de Cowden. La pathologie

thyroïdienne **inclut** des goitres multinodulaires, des nodules adénomateux multiples (survenant dans 75% des cas), des adénomes folliculaires (25%), des carcinomes folliculaires (45%), et des carcinomes papillaires (60%). Il s'y associe une thyroïdite lymphocytaire et une hyperplasie des cellules C (55%) mais sans carcinome médullaire [7]. Les nodules adénomateux sont multiples, bilatéraux et ne laissent persister que peu de parenchyme thyroïdien atrophique entre les nodules. Il s'agit de nodules homogènes (figure 2). Ils sont denses, cellulaires, micro vésiculaires, et n'ont que peu de capsule contrairement aux nodules hyperplasiques habituels [8]. En immunohistochimie, il existe une perte totale de PTEN dans 63% des cas, et une baisse dans 38%. La conservation de PTEN exclut le diagnostic. L'association à une thyroïdite lymphocytaire et une hyperplasie des cellules C doit faire évoquer le diagnostic.

Du point de vue morphologique et pronostique, les carcinomes papillaires ou folliculaires n'ont pas de particularité par rapport aux formes sporadiques avec une cytologie à tendance oncocytaire plus fréquente et surtout la présence de nombreux nodules adénomateux associés [1]. Le carcinome folliculaire est présent dans 10-15% des cas et il est souvent multicentrique, ce qui est en dehors de cette pathologie tout à fait exceptionnel [9]. L'incidence élevée de la pathologie thyroïdienne dans le syndrome de Cowden incite à recommander une thyroïdectomie [9].

### Syndrome DICER 1

Il s'agit d'un syndrome rare de type autosomique dominante due à un variant constitutionnel pathogène du gène DICER1. Les principales pathologies rencontrées associées aux mutations germinales de DICER1 sont vues en pédiatrie : il s'agit de tumeurs malignes avec en premier lieu les pleuropneumoblastomes (PPB) et les tumeurs ovariennes des cordons sexuels

(notamment tumeur de Sertoli-Leydig) [15]. Cependant le spectre des pathologies du syndrome DICER1 s'élargit régulièrement. Le syndrome DICER1 s'accompagne aussi d'un risque de développer des kystes pulmonaires, un néphrome kystique, un sarcome du rein, une tumeur de Wilms, un hamartome nasal chondro-mésenchymateux, un médulloépithéliome, un rhabdomyosarcome embryonnaire, des blastomes hypophysaires [1]. La pathologie thyroïdienne comporte le goitre multinodulaire et les carcinomes différenciés [16-18] (figure 3). Le cancer thyroïdien est le plus souvent un carcinome papillaire variant folliculaire ou un carcinome folliculaire. Il s'agit le plus souvent de formes indolentes, guéries par thyroïdectomie. La pathologie thyroïdienne est le trait phénotypique le plus fréquent des patients atteints de ce syndrome : 3/4 des femmes et 1/6 des hommes développeront un goitre, et le risque de cancer est multiplié par 16 à 24. A 20 ans, l'incidence du goitre est de 32% chez la femme et 13% chez l'homme. Dans les recommandations de dépistage [19], la présence d'un goitre ou d'un cancer thyroïdien dans l'enfance ou dans un contexte familial doit faire rechercher un syndrome DICER1 [20].

### Autres syndromes

#### **Complexe de Carney**

Il s'agit d'un syndrome autosomique dominant dû à des mutations du gène *PRKA-R1a*. Le syndrome associe des lésions cutanées (lentiginose, nævus bleus et pigmentés), des myxomes (de l'oreillette et extracardiaques), des tumeurs du système nerveux périphérique, notamment des schwannomes, et une hyperactivité endocrine [1]. La pathologie endocrine est très variée : au niveau hypophysaire le plus souvent un adénome à GH avec acromégalie, au niveau surrénalien un syndrome de Cushing par maladie nodulaire pigmentée primitive des surrénales, des tumeurs gonadiques. La pathologie thyroïdienne, variée, survient dans environ 10% des cas, le plus souvent tardivement. [10]. Il peut s'agir de pathologies bénignes

(hyperplasie nodulaire uni ou bilatérale, adénome folliculaire) accompagnées parfois d'une hyperthyroïdie ou de tumeurs malignes. L'incidence du cancer thyroïdien est de 15% et il s'agit le plus souvent d'un carcinome folliculaire. Celui-ci est parfois multifocal, bilatéral et métastatique.

### **Syndrome de Werner**

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive due à une mutation du gène *WRN*. Ce syndrome affecte des individus dans la troisième décennie qui présentent un vieillissement précoce avec alopécie, peau fine, rides et atrophie musculaire. Ceci s'associe à un diabète, une ostéoporose, une cataracte et une pathologie cardiaque et vasculaire [11]. Le risque de pathologie maligne est élevé, comportant mélanome, sarcome et cancer de la thyroïde (dont la fréquence est de 18%). Celui-ci survient chez le sujet autour de 30 ans : il s'agit par ordre de fréquence d'un carcinome vésiculaire, d'un carcinome anaplasique ou plus rarement d'un carcinome papillaire [1].

### **Syndrome de Mc Cune-Albright**

Il s'agit d'une maladie liée à des mutations somatiques activatrices de *GNAS*, entraînant une maladie en mosaïque avec un spectre lésionnel incluant dysplasie fibreuse, taches café au lait et diverses endocrinopathies (hyperthyroïdie, adénomes pituitaires avec excès de GH, syndrome de Cushing et puberté précoce) [1]. L'hyperthyroïdie est la deuxième manifestation endocrine la plus fréquente de ce syndrome, après la puberté précoce. La thyroïde présente fréquemment une hyperplasie nodulaire (64% des cas) et des adénomes folliculaires [12]. Certains de ces nodules sont fonctionnels et ont un aspect d'adénome folliculaire avec des projections papillaires [13]. Les carcinomes thyroïdiens sont très rares [14].

## **Carcinomes thyroïdiens familiaux non médullaires non syndromiques**

En réalité, 95% des cancers thyroïdiens familiaux sont non syndromiques. Ces carcinomes sont une entité clinique maintenant définie et représentent 5-10% de toutes les tumeurs thyroïdiennes de souche folliculaire [1-2]. Les gènes impliqués sont multiples et de découverte très récente : les anomalies les mieux identifiées sont des mutations de *HABP2*, *SRRM2*, *FOXE1*, *PTCSC2*, *MYH9*, *SRGAP1*, *BRCA1*, *CHEK2B*, *ATM*, *RASAL1*, *XRCC1*, *TITF-1/NKX2.1*, *PTCSC3* [21-24]. Le diagnostic repose sur la présence de carcinomes thyroïdiens non médullaires chez 2-3 ou plus membres de la famille au premier degré, en l'absence d'autre syndrome. Il s'agit dans la très grande majorité des cas de carcinomes papillaires, sans aspect morphologique particulier. Ces formes s'accompagnent de plus d'un risque de pathologies multifocales. Le pronostic est similaire à celui des formes sporadiques. Dans ces familles, on note aussi une fréquence élevée de goitre multinodulaire.

## **Place du pathologiste dans les tumeurs thyroïdiennes héréditaires**

Si la consultation en oncogénétique est nécessaire pour affirmer une tumeur thyroïdienne héréditaire, le pathologiste a aussi un rôle à jouer.

Du point de vue morphologique, la découverte d'un carcinome papillaire cribriforme et morulaire doit toujours faire évoquer une polypose adénomateuse familiale. Devant cet aspect, il est intéressant de réaliser un immunomarquage avec la beta caténine car la forte positivité cytoplasmique et nucléaire est caractéristique de cette variante. Pour toutes les autres pathologies thyroïdiennes héréditaires, l'aspect morphologique n'est souvent pas spécifique. Ainsi, quelque soit les aspects morphologiques, la présence de multiples nodules thyroïdiens bénins et malins chez un jeune doit alerter le pathologiste, qui doit inciter à

réaliser une consultation d'oncogénétique. Ces formes héréditaires doivent aussi être évoquées en cas de goitre ou de tumeurs thyroïdiennes de type familial.

## **Conclusion**

Les cancers thyroïdiens familiaux de souche folliculaire sont rares et leur identification récente. Certaines pathologies thyroïdiennes sont syndromiques (notamment Polypose Adénomateuse Familiale, le syndrome de Cowden, le complexe de Carney et de découverte beaucoup plus récente le syndrome DICER1). Parmi l'ensemble des cancers thyroïdiens familiaux, en réalité 95% sont non syndromiques et les anomalies génétiques associées sont peu connues. Toutes ces formes nouvelles héréditaires doivent conduire le pathologiste à proposer une analyse génétique devant une tumeur bénigne ou maligne thyroïdienne chez un jeune, ou devant une forme familiale.

## Déclaration de lien d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

## Références :

1. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. Inherited tumour syndromes. In: IARC WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed. 2017.
2. Guilmette J & Nosé V. Hereditary and familial thyroid tumours Histopathology 2018;72: 70–81.
3. Dinarvand P, Davaro E, Doan J, Ising M, Evans N, Nancy J. et al. Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations. Arch Pathol Lab Med. 2019;143:1382–1398.
4. Steinhagen E, Guillem JG, Chang G, Salo-Mullen EE, Shia J, Fish S, et al. The prevalence of thyroid cancer and benign thyroid disease in patients with familial adenomatous polyposis may be higher than previously recognized. Clin Colorectal Cancer. 2012 Dec;11:304-8.
5. Cameselle-Teijeiro JM, Peteiro-González D, Caneiro-Gómez J, Sánchez-Ares M, Abdulkader I, Eloy C et al. Cribriform-morular variant of thyroid carcinoma: a neoplasm with distinctive phenotype associated with the activation of the WNT/ $\beta$ -catenin pathway. Mod Pathol 2018; 31:1168–1179
6. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden Syndrome and the PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: Systematic Review and Revised Diagnostic Criteria. J Natl Cancer Inst 2013;105:1607–1616
7. Laury AR, Bongiovanni M, Tille JC, Kozakewich H, Nosé V. Thyroid pathology in PTEN-hamartoma tumor syndrome: characteristic findings of a distinct entity. Thyroid. 2011;21:135-44.
8. Nosé V. Familial Follicular Cell Tumors: Classification and Morphological Characteristics. Endocr Pathol 2010;21:219–226.
9. 8. Nosé V. Thyroid Cancer of Follicular Cell Origin in Inherited Tumor Syndromes. Adv Anat Pathol 2010;17:428–436.
10. Carney JA, Lyssikatos C, Seethala RR, Lakatos P, Perez-Atayde A, Lahner H, and Stratakis CA. The Spectrum of Thyroid Gland Pathology in Carney Complex: The Importance of Follicular Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2018 May; 42: 587–594
11. Lauper JM, Krause A, Vaughan TL, Monnat RJ. Spectrum and risk of neoplasia in Werner syndrome: a systematic review. PLoS One 2013;8:e59709.
12. Tessaris D, Corrias A, Matarazzo P, De Sanctis L, Wasniewska M, Messina MF, Vigone MC, Lala R. Thyroid Abnormalities in Children and Adolescents with McCune-Albright Syndrome. Horm Res Paediatr 2012;7:151-7.
13. Mete O, and Asa SL. Pitfalls in the Diagnosis of Follicular Epithelial Proliferations of the Thyroid. Adv Anat Pathol 2012;19:363–373.
14. Thyroid Carcinoma in the McCune-Albright Syndrome: Contributory Role of Activating Gs alpha Mutations. Collins MT, Sarlis NJ, Merino MJ, Monroe J, Crawford SE, Krakoff JA, et al. J Clin Endocrinol Metab 2003;88: 4413–4417.

15. Hill DA, Ivanovich J, Priest JR, Gurnett CA, Dehner LP, Desruisseau D, et al. DICER1 Mutations in Familial Pleuropulmonary Blastoma. *Science* 2009;325:965-965.
16. Frio TR. DICER1 Mutations in Familial Multinodular Goiter With and Without Ovarian Sertoli-Leydig Cell Tumors. *JAMA* 2011;305:68.
17. Durieux E, Descotes F, Mauduit C, Decaussin M, Guyetant S, Devouassoux-Shisheboran M. The co-occurrence of an ovarian Sertoli-Leydig cell tumor with a thyroid carcinoma is highly suggestive of a DICER1 syndrome. *Virchows Arch* 2016;468:631-6.
18. Ravella L, Lopez J, Descotes f, Lifante JC, David C, Decaussin-Petrucci M. carcinome papillaire thyroïdien variante solide/trabéculaire avec mutation DICER 1 chez une enfant de 11 ans. *Ann Pathol* 2018;38:316-320.
19. Schultz KA, Williams GM, Kamihara J, Stewart DR, Harris AK, Bauer AJ et al. DICER1 and Associated Conditions: Identification of At-risk Individuals and Recommended Surveillance Strategies. *Clin Cancer Res.* 2018;24:2251-2261.
20. Oliver-Petit I, Bertozzi AI, Grunewald S, Gambart M, Pigeon-Kerchiche P, Sadoul JL, et al. Multinodular goitre is a gateway for molecular testing of DICER1 syndrome. *Clin Endocrinol.* 2019;91:669-675.
21. Gara SK, Jia L, Merino MJ, Agarwa SK, Zhang L, Cam M, et al. Germline HBP2 Mutation Causing Familial Nonmedullary Thyroid Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 448-455.
22. Tomsic J, He H, Akagi K, Liyanarachchi S, Pan Q, Bertani B, et al. A germline mutation in SRRM2, a splicing factor gene, is implicated in papillary thyroid carcinoma predisposition. *Sci Rep.* 2015;5:10566.
23. Peiling Yang S and Ngeow J. Familial non-medullary thyroid cancer: unraveling the genetic maze. *Endocrine-Related Cancer* 2016;23: R577-R595.
24. Hincza K, Kowalik A and Kowalska A. Current Knowledge of Germline Genetic Risk Factors for the Development of Non-Medullary Thyroid Cancer. *Genes* 2019;10, 482.

## Figures

### **Figure 1 : syndrome de Gardner : carcinome papillaire cribriforme et morulaire**

Figure 1a : carcinome papillaire avec architecture trabéculaire, cribriforme et solide et des morules

Figure 1b : noyaux augmentés de taille, clarifiés avec caractéristiques nucléaires de type papillaire atténuées et présence de morules

Figure 1c : immunohistochimie : expression cytoplasmique et nucléaire de la beta caténine

### **Figure 2 : syndrome de Cowden : hyperplasie nodulaire**

Figure 2 a : multiples nodules microvésiculaires

Figure 2b : nodule adénomateux microvésiculaire dense non encapsulé

### **Figure 3 : syndrome DICER1 : carcinome thyroïdien**

carcinome papillaire variante solide/trabéculaire avec des noyaux de type papillaire

## **Figures**

### **Figure 1: Gardner syndrome: cribriform-morular papillary thyroid carcinoma**

Figure 1a: cribriform-morular papillary thyroid carcinoma with trabecular, cribriform and solid pattern

Figure 1b: enlarged nuclei, with attenuated papillary nuclear features and morules

Figure 1c: immunohistochemistry: cytoplasmic and nuclear expression of beta catenin

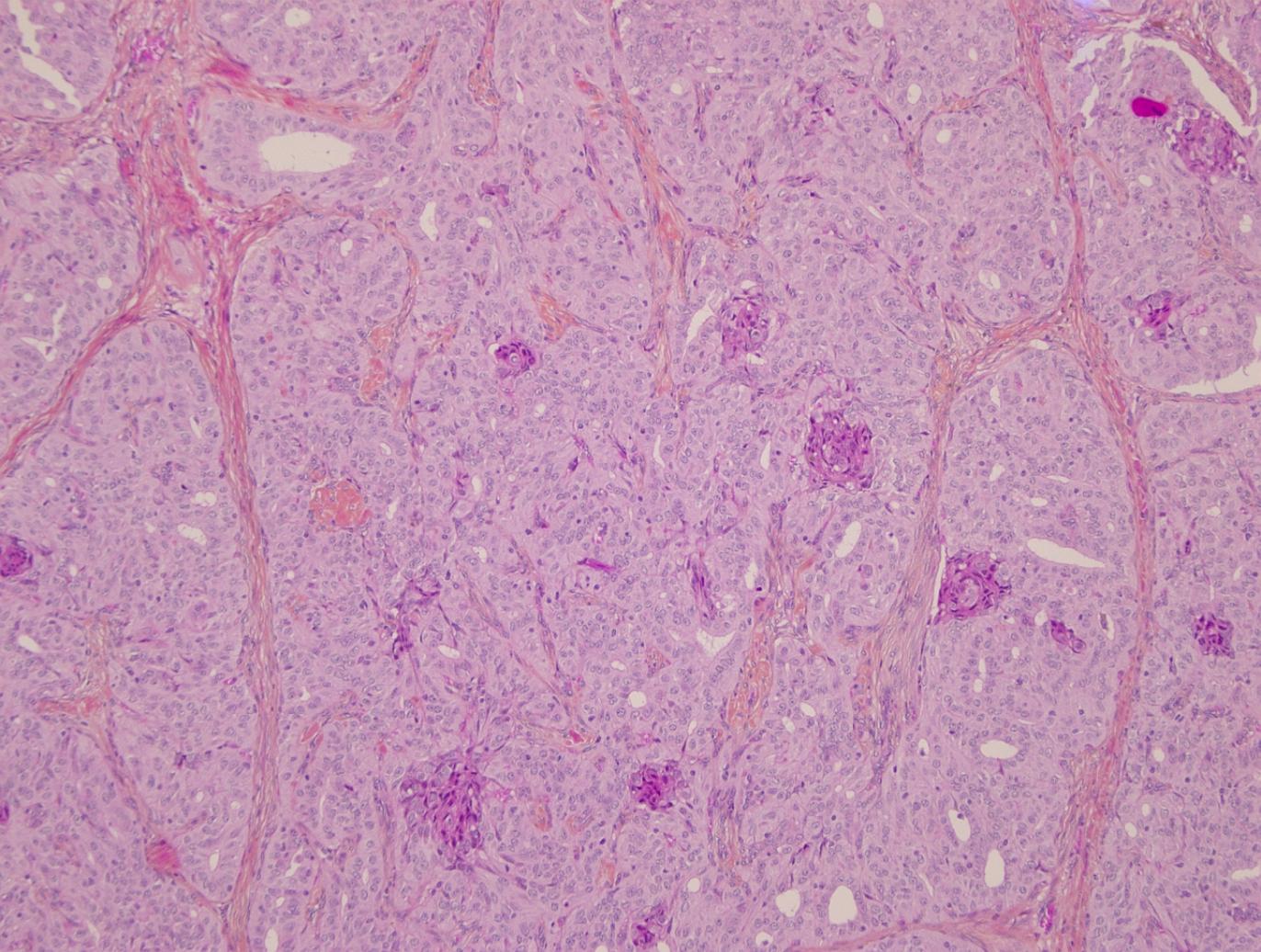
### **Figure 2: Cowden syndrome: nodular hyperplasia**

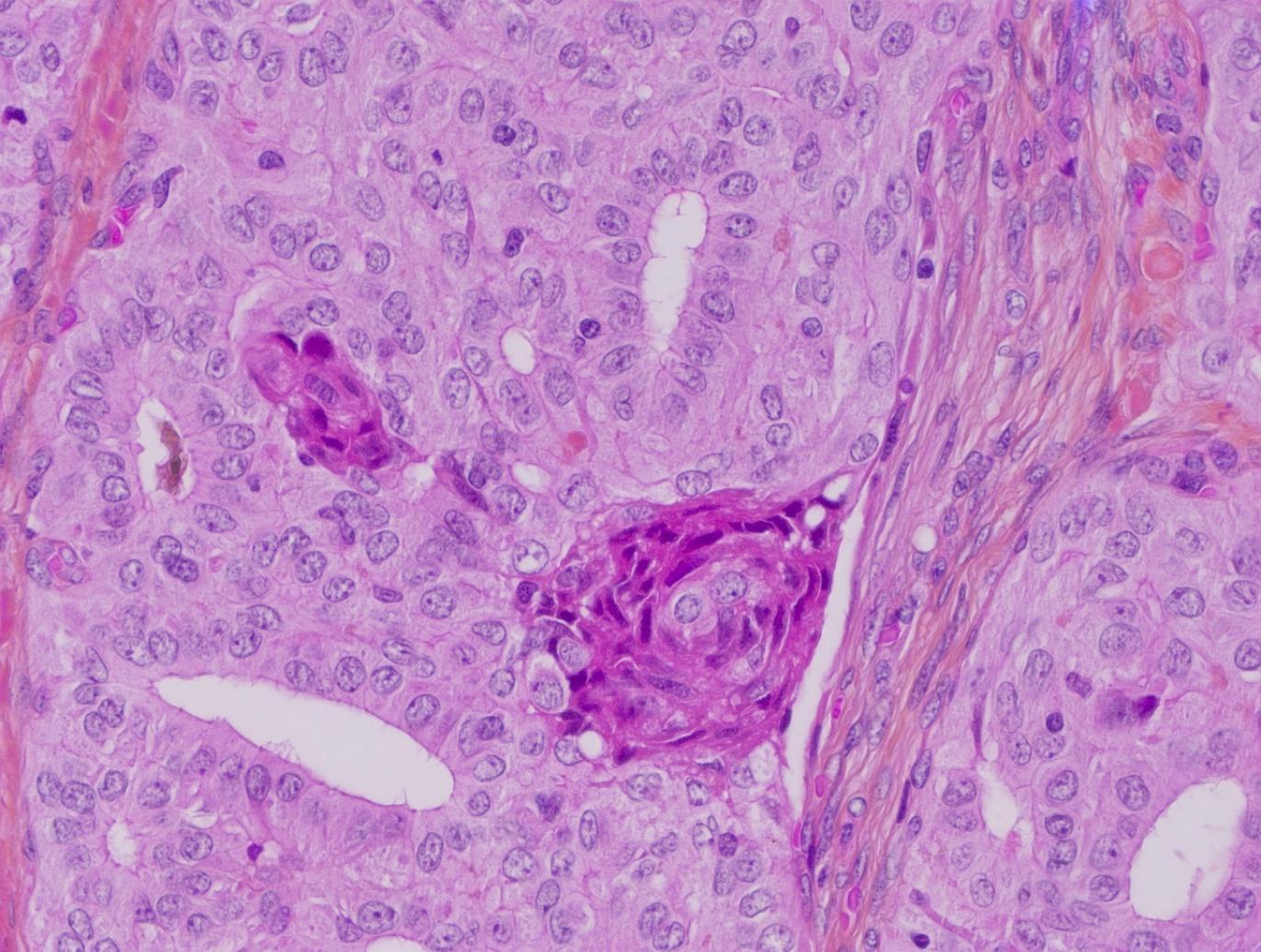
Figure 2a: multiple microfollicular nodules

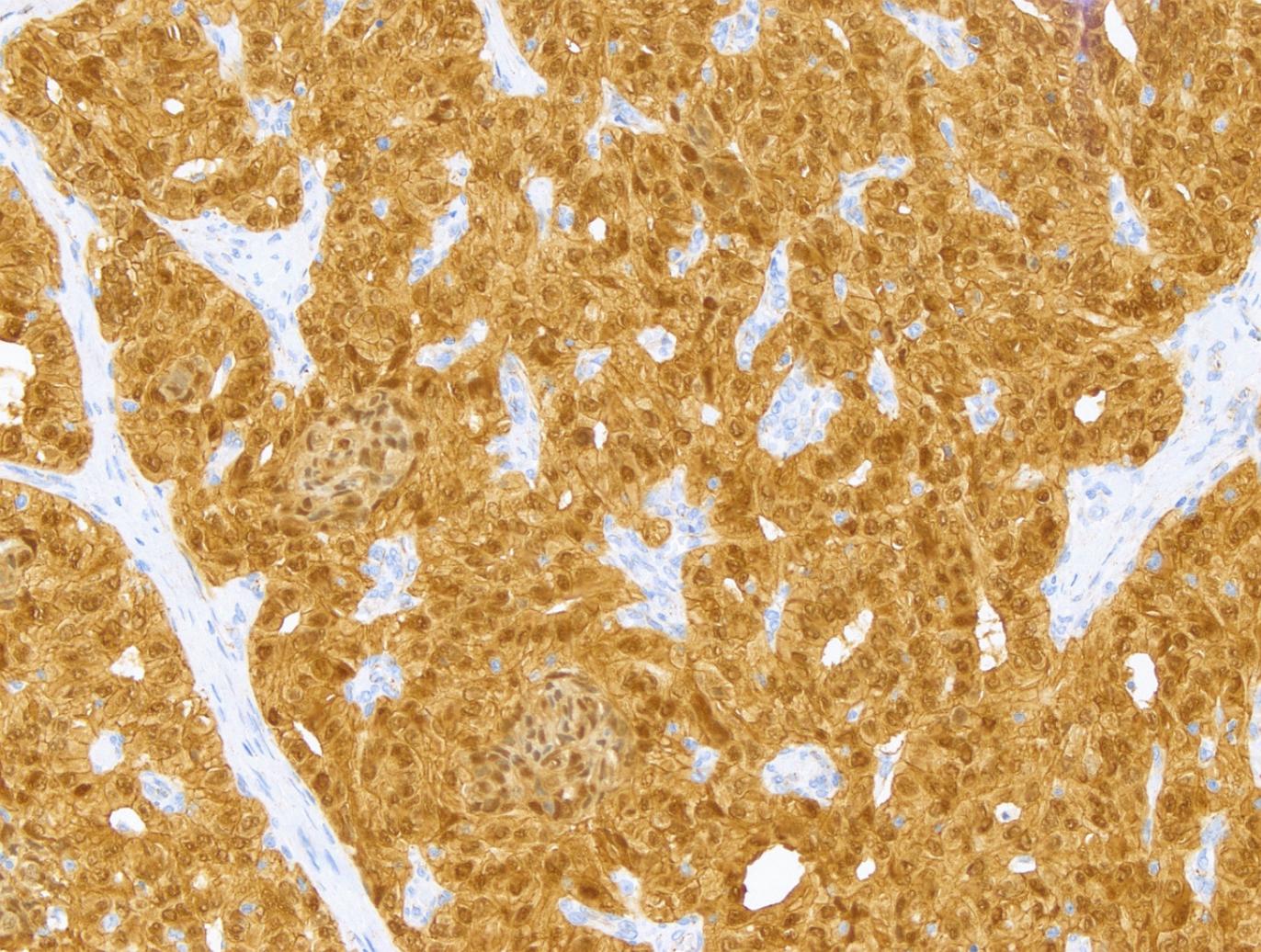
Figure 2b: non encapsulated adenomatous microfollicular nodule

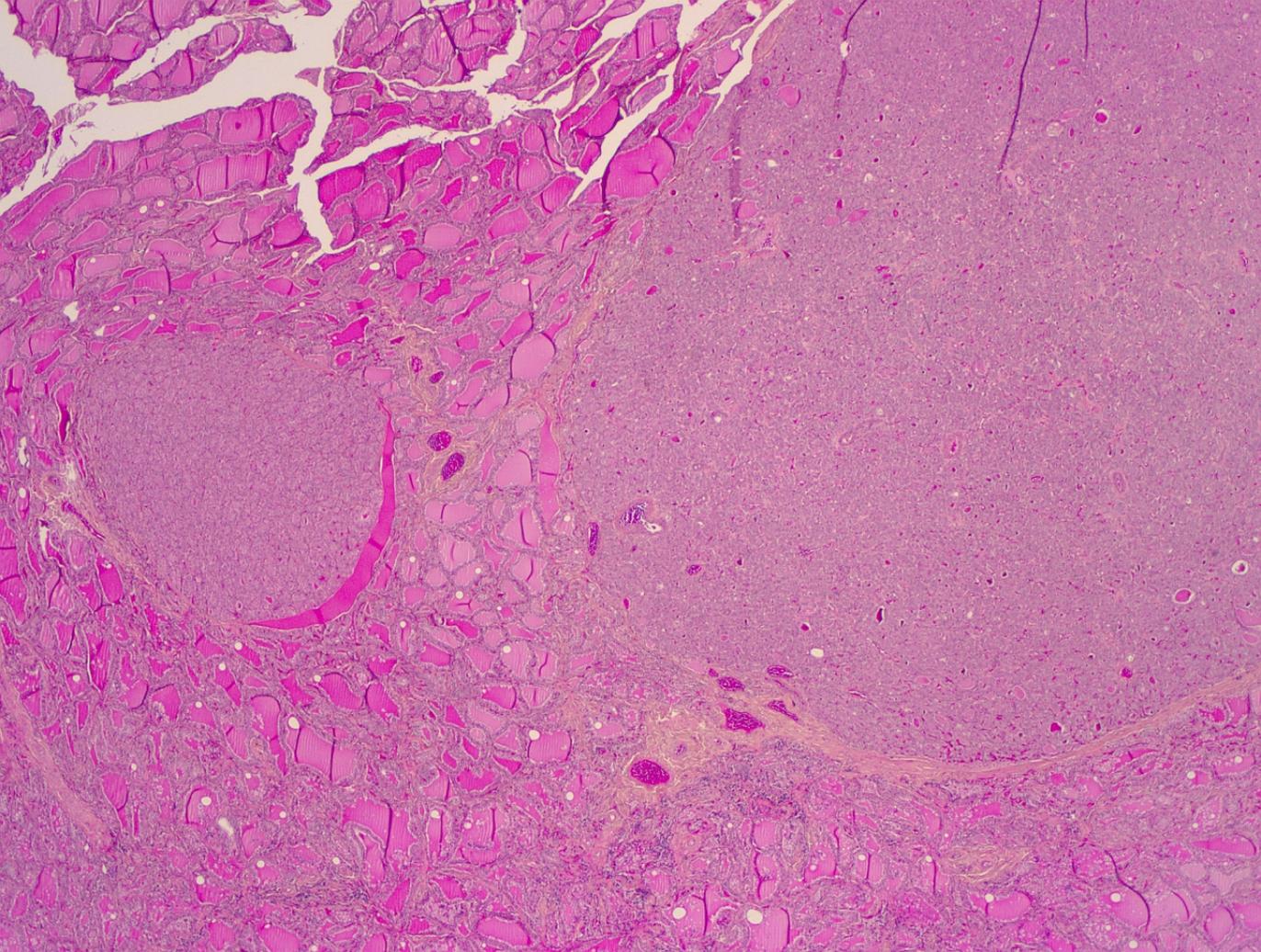
### **Figure 3: syndrome DICER1: thyroid carcinoma**

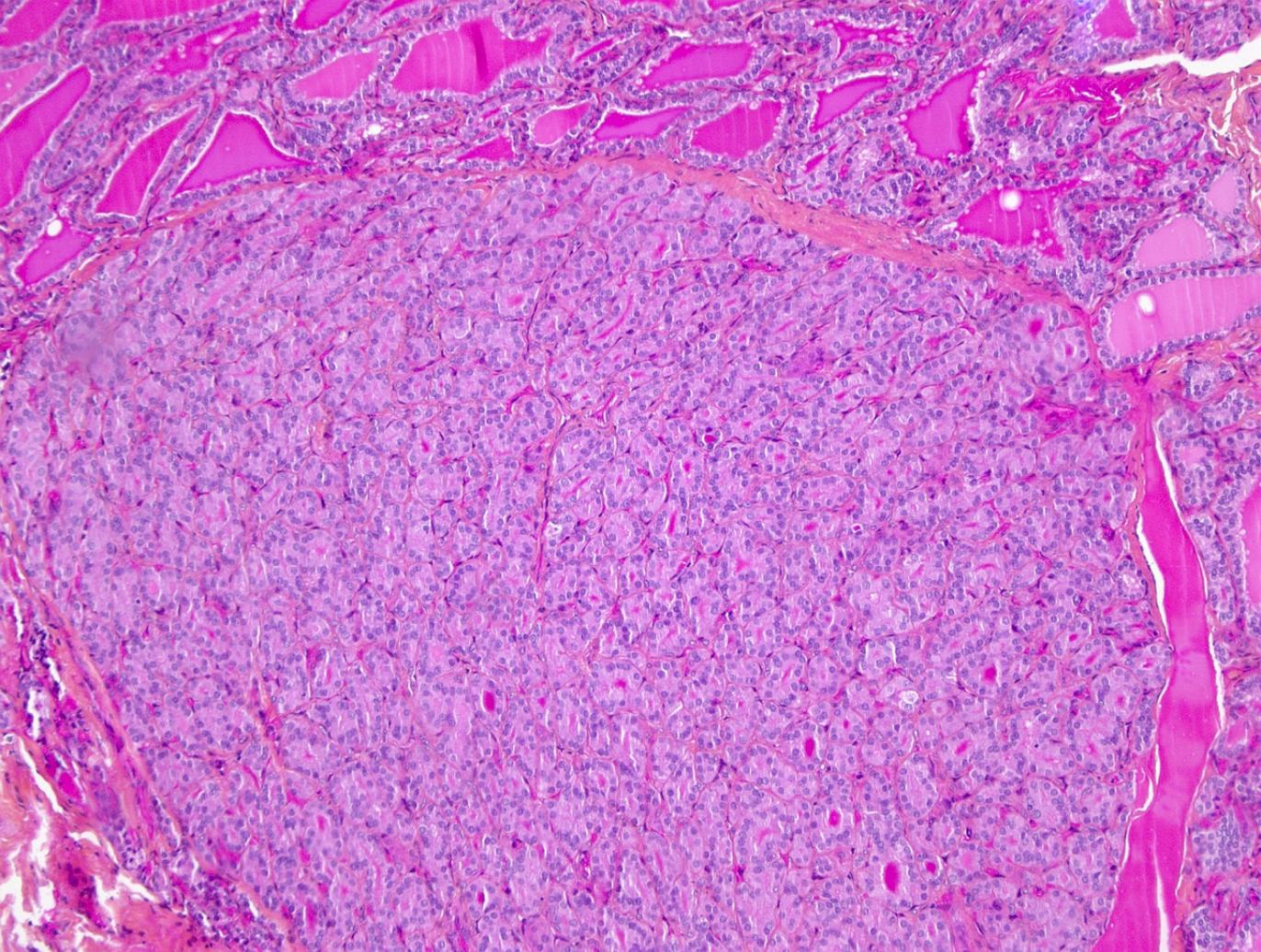
Figure 3: solid/trabecular thyroid papillary carcinoma with papillary-type nuclear features











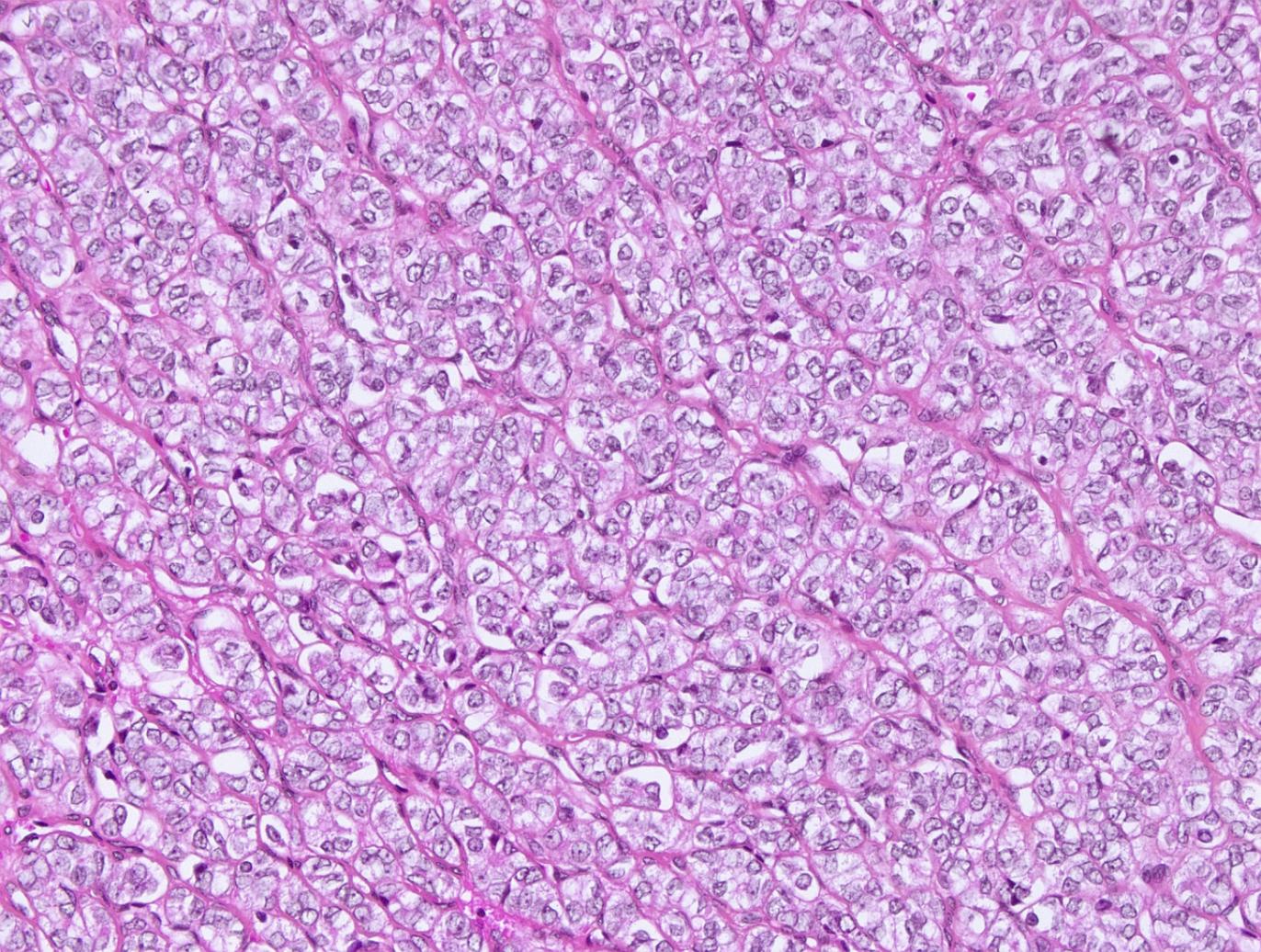


Tableau 1 : syndromes associés aux tumeurs folliculaires thyroïdiennes

Table 1: Syndromes associated with follicular thyroid tumors

Syndrome	Gène	Signes cliniques principaux	Tumeur thyroïdienne	Incidence du cancer thyroïdien (%)
PAF	<i>APC</i>	Adénomes multiples du colon Ostéomes Tumeurs desmoïdes Carcinome thyroïdien	Carcinome papillaire Carcinome papillaire de type cribriforme et morulaire (20-40%)	2-12%
Maladie de Cowden	<i>PTEN</i> <i>SDHB-D</i> <i>PIK3CA</i> <i>AKT1</i> <i>KLLN</i> <i>SEC23B</i>	Hamartomes multiples Cancer du sein, endomètre, thyroïde, peau, rein	Goitre Carcinome papillaire d'architecture folliculaire Carcinome folliculaire	35%
Syndrome DICER1	<i>DICER1</i>	Pleuropneumoblastome Tumeurs ovariennes des cordons sexuels Kystes pulmonaires Néphrome kystique Sarcome	Goitre Carcinome papillaire d'architecture folliculaire Carcinome folliculaire	rare
Complexe de Carney	<i>PRKAR1α</i>	Lentiginose Myxomes Hyperplasie nodulaire pigmentée primitive de la surrénale Adénome à GH Tumeurs gonadiques	Carcinome folliculaire Carcinome papillaire Adénome papillaire	15%
Syndrome de Werner	<i>WRN</i>	Vieillesse précoce Mélanome Sarcome Cancer thyroïdien	Carcinome folliculaire Carcinome anaplasique Carcinome papillaire	18%
Syndrome de McCune-Albright	<i>GNAS</i>	Dysplasie fibreuse Taches café au lait Endocrinopathies	Hyperthyroïdie Adénome folliculaire avec des projections papillaires Hyperplasie nodulaire	-