

Tumores sebáceos: ¿Tan inocentes como creemos? Síndrome de Muir-Torre

Sebaceous tumors: As benign as we think? The Muir-Torre Syndrome

Gisela Vaglio Giors¹, María José Leiva², Damián Ferrario³, Victoria Volonteri⁴,
Alicia Kowalcuk⁵, Carlos Vaccaro⁵, Ricardo Galimberti⁶

¹ Médica asociada, Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. Coordinadora, Servicio de Dermatología, Sanatorio Belgrano de Mar del Plata, Argentina.

² Médica asociada, Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

³ Médico de planta, Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

⁴ Médica asociada, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

⁵ Médico de planta, Servicio de Cirugía, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

⁶ Jefe, Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. Profesor titular, Universidad Nacional de Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

El síndrome de Muir-Torre (SMT) es una variante fenotípica del cáncer de colon hereditario sin poliposis, en la que hay un defecto en el sistema de reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN). Se caracteriza por asociar tumores de las glándulas sebáceas, queratoacantomas y al menos una neoplasia interna.

Se presentan los resultados de un estudio retrospectivo que incluyó a los pacientes con SMT atendidos en el Hospital Italiano de Buenos Aires en el periodo enero 2005-diciembre 2010, incluyendo sus características demográficas, clínicas, histopatológicas y genéticas.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Muir-Torre (SMT), tumores de glándulas sebáceas, mutaciones genéticas.

Introducción

En 1967, Muir y Torre describieron, de manera independiente, una entidad que asociaba manifestaciones cutáneas con tumores de órganos sólidos.^{3,4} Sin embargo cien años antes que ellos, Fagge comunicó un caso similar en Londres.⁵

El hoy denominado síndrome de Muir-Torre (SMT) es un trastorno genético caracterizado por la asociación de tumores de la glándula sebácea, queratoacantomas y al menos una neoplasia interna.¹⁻⁴ La entidad se ha descrito como un trastorno autosómico dominante, de penetrancia variable, que causa inestabilidad en el genoma y precipita defectos en la reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN).²

En el periodo de enero 2005 a diciembre 2010, los servicios de cirugía y dermatología del Hospital Italiano de

ABSTRACT

The Muir-Torre syndrome (MTS) is a phenotypic variant of hereditary non-polyposis colon cancer, in which the repair system for deoxyribonucleic acid (DNA) is defective. The association of sebaceous tumors, keratoacanthomas and at least one internal neoplasm characterizes the entity.

This paper describes the results of a retrospective study of MTS patients in our hospital, spanning the January 2005-December 2010 period and including demographic, clinical, histopathological and genetic data.

KEYWORDS: Muir-Torre Syndrome, sebaceous gland tumors, genetic mutations

Buenos Aires estudiaron, conjuntamente, cinco pacientes con este diagnóstico.

Material y métodos

Debido a la rareza de la entidad, se realizó un estudio retrospectivo que incluyó a los pacientes con diagnóstico de síndrome de Muir-Torre atendidos en el Hospital Italiano de Buenos Aires durante el periodo señalado, a fin de identificar sus características demográficas, clínicas, histopatológicas y genéticas.

Resultados

El Cuadro 1 describe las características demográficas, clínicas, histopatológicas y genéticas de los 5 pacientes estudiados.

CORRESPONDENCIA

Gisela Vaglio Giors ■ gisela.vaglio@hospitalitaliano.org.ar
Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. J. D. Perón 4230 (C1181ACH),
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Teléfono: +54-11-4991900.

Cuadro 1. Características demográficas, clínicas, histopatológicas y genéticas de los cinco pacientes estudiados.

PACIENTE	SEXO/EDAD DE DIAGNÓSTICO DEL PRIMER CÁNCER	FAMILIARES AFECTADOS (LOCALIZACIÓN DEL CÁNCER)	TUMORES (EDAD DE DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER PARTICULAR)	CLÍNICA CUTÁNEA	DESCRIPCIÓN HISTOPATOLÓGICA DE LA LESIÓN CUTÁNEA Y DIAGNÓSTICO	IHQ (PRUEBA DIAGNÓSTICA INDIRECTA)	ANÁLISIS GENÉTICO (PRUEBA DIAGNÓSTICA DIRECTA)
1	Femenino/ 44	• Madre (pulmón) • Padre (colon) • Tía (mama)	• Colon (44) • Útero (50) • QA (65)	Tumor exofítico, color marrón rojizo, cupuliforme, de 1 cm de diámetro, asintomático, ubicado sobre labio superior	Lóbulos de células queratinizadas, bien diferenciadas, con cráter central. <i>Diagnóstico:</i> queratoacantoma	• MLH1: + • MSH2: -	Mutación heterocigota exón 1: MSH2
2	Masculino/ 48	• Hermana (colon) • Hermano (colon) • 2 sobrinos (colon)	• Colon (48) • Recto (58) • QA (58)	Tumor exofítico, marrón rojizo, ulcerado, 1.3 cm de diámetro, asintomático, ubicado en escote	Lóbulos de células queratinizadas, bien diferenciadas, con cráter central. <i>Diagnóstico:</i> queratoacantoma		Codón stop: MSH2 truncado
3	Masculino/ 48	• Hermana (útero) • Padre (colon) • Tíos (colon-recto) • Abuela (colon)	• QA (48) • Colon (51)	Tumor exofítico, eritematoso, ulcerado, 2 cm de diámetro, asintomático, ubicado en pierna izquierda	Cordones de células epiteliales escamosas bien diferenciadas, con escaso pleomorfismo celular, presenta una cavidad con abundante queratina y erosión de la superficie. <i>Diagnóstico:</i> queratoacantoma	• MLH1: + • MSH2: -	MSH2 exón 3
4	Masculino/ 49	• Madre (colon) • Hermanos (colon) • Hermana (útero)	• Colon (49) • Carcinoma Sebáceo (51) • Tm vía urinarias (52)	Tumor redondeado, amarillento, brillante, de 1 cm de diámetro, con ulceración central, doloroso crecimiento rápido, ubicado en mejilla derecha	Masa neoplásica constituida por células de estirpe sebácea, atípicas, con focos de necrosis y hemorragia. <i>Diagnóstico:</i> carcinoma sebáceo	• MLH1: + • MSH2: - • MSH6: no evaluable	Codón stop: MSH2 truncado
5	Femenino/ 45	• Padre (colon) • Tíos (colon) • Tías (endometrio) • Hijo (colon y páncreas) • Hija (colon y ovario)	• Colon (45) • Endometrio (50) • Mama (52) • QA (60)	Tumor cupuliforme, eritematoso-amarillento, 1cm, doloroso, crecimiento rápido, ubicado en mejilla derecha	Lóbulos de células queratinizadas, bien diferenciadas. <i>Diagnóstico:</i> queratoacantoma	• MLH1: -	Mutación no identificable

Comentarios

SMT se considera una variante fenotípica del cáncer de colon hereditario sin poliposis o síndrome de Lynch, trastorno autosómico dominante, de expresividad variable y alto grado de penetrancia.^{2,3} A objeto de establecer el diagnóstico de SMT, es necesario que los pacientes reúnan los criterios de Ámsterdam (Cuadro 2).^{6,7}

Las mutaciones que afectan a estos individuos involucran genes responsables de corregir los errores ocurridos durante la replicación del ADN –el sistema de reparación de incongruencias o “mismatch”,² sobre todo los genes mutS homolog 2 (MSH2) y mutL homolog 1 (MLH1) del cáncer de colon hereditario sin poliposis-, lo cual impide reparar los defectos de replicación.

El síndrome, que suele manifestarse alrededor de los 53 años y tiene mayor incidencia en varones,² se caracteriza por la presencia de tumores sebáceos y/o queratoacantomas asociados con, por lo menos, una neoplasia interna.

Respecto de las manifestaciones cutáneas, se han descrito tres tipos de neoplasias sebáceas: sebaceomas, carcinomas sebáceos y carcinomas basocelulares con diferenciación sebácea.

Los sebaceomas son tumores benignos que, clínicamente, aparecen como lesiones circunscritas de límites bien definidos y que suelen tener zonas amarillentas en su superficie. Como todas estas neoplasias, se localizan con mayor frecuencia en cabeza y cuello, donde abundan las glándulas sebáceas, acompañándose de sangrado, dolor y ulceración.⁷

El carcinoma sebáceo suele localizarse en el área periorcular y se manifiesta como un tumor o nódulo indoloro con piel suprayacente eritematosa, de crecimiento rápido y que sangra fácilmente, aunque también puede presentarse como un engrosamiento difuso de la piel o como lesiones pediculadas.

El carcinoma basocelular con diferenciación sebácea semeja un carcinoma basocelular lobulado, a veces con zonas amarillentas en su superficie.^{8,9}

Los queratoacantomas también pueden formar parte del síndrome, a menudo descritos como lesiones múltiples o que aparecen de forma eruptiva. Nuestra casuística reveló que fue la tumoración más frecuente y que casi siempre se presentó de forma aislada (Figura 1).¹⁰ Se ha sugerido que, en los casos de presentación única, el hallazgo histopatológico de diferenciación sebácea aumentaba la probabilidad de asociación con SMT, hecho que no se observó en nuestra población, evidenciándose sólo los hallazgos típicos de queratoacantomas (Figura 2).^{4,10} Por su parte, Ackerman señala que un carcinoma sebáceo quístico en continuidad o presencia simultánea en la

Cuadro 2. Criterios diagnósticos

Al menos una neoplasia visceral maligna más alguno de los siguientes:

- Adenoma sebáceo
- Carcinoma sebáceo
- Sebaceoma
- Queratoacantoma con diferenciación sebácea

O bien, todos los siguientes:

- Queratoacantomas múltiples
- Neoplasias malignas viscerales múltiples
- Historia familiar de SMT



Figura 1. Imagen inicial de la paciente: tumor exofítico con zona central ulcerada, 1.5 x 2cm, de crecimiento rápido, asintomático y ubicado en labio superior.

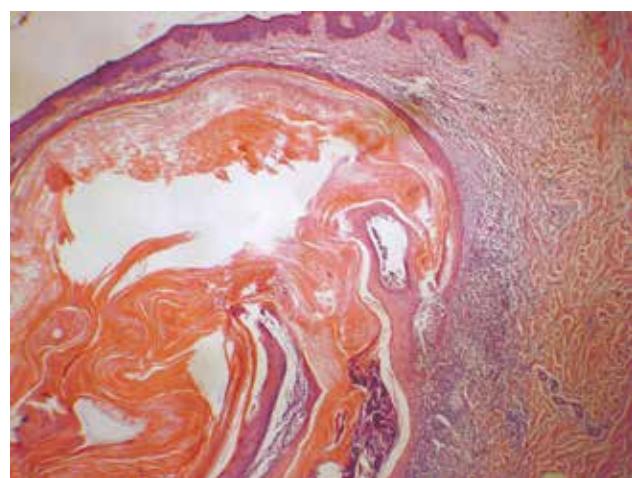


Figura 2. Histopatología que muestra los hallazgos típicos del queratoacantoma: proliferación exofítica de células queratinocíticas, bien diferenciadas, con cráter central de queratina. Alrededor de la zona central se observan polymorfonucleares eosinófilos y neutrófilos. (Aumento 10x)

misma lesión al realizar el estudio histopatológico con un queratoacantoma es signo de SMT.¹

En cuanto a la histopatología, los carcinomas sebáceos muestran características de malignidad típicas como asi-

metría estructural, células sebáceas de diferentes tamaños, atipia nuclear y numerosas mitosis. Por su parte, los carcinomas basocelulares con diferenciación sebácea se distinguen por la presencia de lóbulos tumorales de células basaloides con empalizada periférica (típicos del carcinoma basocelular) con halo de retracción periférico, células sebáceas intercaladas y estructuras similares a ductos. El sebaceoma es descrito como una lesión circunscrita, simétrica, conformada por agregados de células basaloides entremezcladas con células sebáceas maduras o inmaduras, conformando estructuras quísticas o ductales en dermis papilar y diferenciables de los adenomas sebáceos, debido a que estos presentan pequeños agregados de células sebáceas, poco diferenciadas, monomorfas, mezcladas con adipocitos maduros que semejan glándulas rodeadas de un estroma escleroso denso. En general, todos son tumores de baja agresividad, excepto por los carcinomas sebáceos de párpado, que suelen recurrir a pesar de un adecuado tratamiento.^{1,7,11}

A fin de establecer el diagnóstico de SMT, se han desarrollado criterios específicos que orientan al diagnóstico presuntivo; sin embargo, para confirmar SMT, es necesario que los pacientes reúnan también los criterios de Ámsterdam (Cuadro 3).^{6,7}

En cuanto al tratamiento, si bien se ha descrito que la administración oral de isotretinoína con o sin interferón alfa para suprimir el desarrollo de neoplasias en pacientes con SMT,^{2,11} todos nuestros pacientes fueron sometidos a cirugía convencional (que es la regla en las lesiones benignas) salvo en el caso de los carcinomas sebáceos pues,

por su potencial metastásico, se recomienda el tratamiento con cirugía micrográfica de Mohs. Este procedimiento se utilizó en un caso (Figura 1), ya que el queratoacantoma se encontraba localizado en el labio superior.⁴

Se ha sugerido que hasta 40% de los pacientes con neoplasia sebácea tiene una o más neoplasias viscerales malignas y que, en términos generales, dichas neoplasias siguen un curso más indolente en individuos con SMT respecto de los que no presentan el síndrome.^{2,12}

Como se observó en nuestra población de estudio, las localizaciones más comunes de las tumoraciones son colorrectal (47-51%) y genitourinaria (21-25%). Hasta 58% de los cánceres de intestino son proximales al ángulo esplénico del colon y suelen presentarse a edad más temprana que el cáncer colorrectal en pacientes sin SMT; el porcentaje restante puede afectar la parte proximal del colon, el tracto respiratorio y rara vez, presentarse como una neoplasia del sistema hemolinfático.^{2,3,9,10,12}

Alrededor de 20 a 50% de los casos de SMT desarrollan manifestaciones cutáneas antes o simultáneamente con el diagnóstico de la neoplasia interna, por lo que todo paciente con tumores sebáceos debe ser evaluado para descartar tumores intestinales o genitourinarios. En la población del presente estudio, las lesiones aparecieron simultáneamente con el tumor interno en 6-9% de los casos, y 56-59% después de diagnosticarse la neoplasia interna.^{1,6,10}

Ante la sospecha de SMT, se sugieren realizar estudios para detectar posibles alteraciones genéticas. Los errores en la replicación de ADN pueden identificarse con técnicas indirectas, como inmunohistoquímica de tejidos o pequeñas secuencias de ADN llamadas microsatélites e indirectamente, mediante un análisis genético.²

El análisis inmunohistoquímico se fundamenta en la especificidad antígeno-anticuerpo y en el uso de anticuerpos monoclonales en tejidos fijados en parafina. El examen tiene alta sensibilidad y especificidad, ya que los anticuerpos monoclonales utilizados van dirigidos contra las enzimas que reparan los errores de incongruencia o "mismatch". Además, para facilitar la observación, suelen utilizarse controles internos (tejidos que expresan la enzima).¹² Se practicó este análisis en el caso citado anteriormente (Figura 1), demostrándose la presencia de MLHI y déficit de MSH2 (Figuras 3 y 4).

Los microsatélites son secuencias normales y repetitivas de ADN que tienen una longitud de uno a seis pares de bases. Las mutaciones en las enzimas de reparación de ADN resultan en la acumulación de errores en esas secuencias, las cuales se vuelven más cortas o largas, revelando la falla del sistema.¹⁰

Cuadro 3. Criterios de Ámsterdam I y II

Criterios de Ámsterdam I
• Tres o más familiares con cáncer colorrectal
• Uno debe ser familiar de primer grado de los otros dos.
• Exclusión de poliposis adenomatosa familiar
• Cáncer colorrectal que compromete al menos dos generaciones sucesivas
• Al menos un cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años

Criterios de Ámsterdam II
• Tres o más familiares con cáncer colorrectal, endometrial, intestino delgado, ureteral o renal
• Uno debe ser familiar de primer grado de los otros dos
• Exclusión de poliposis adenomatosa familiar
• Cáncer colorrectal que compromete al menos dos generaciones sucesivas
• Al menos un cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años

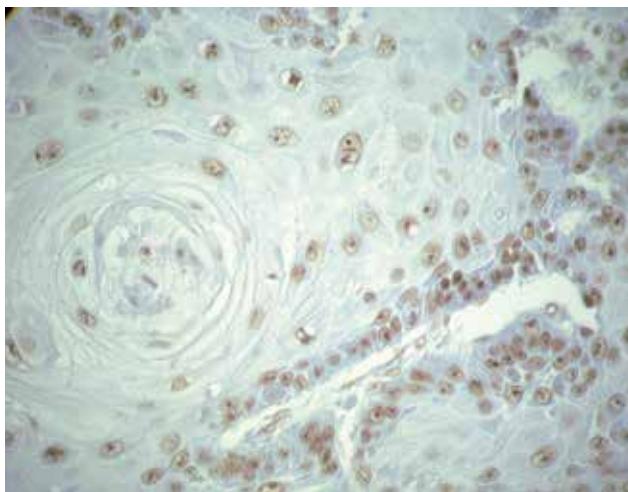


Figura 3. Análisis inmunohistoquímico que demuestra la presencia de MLH1.

Por último, el análisis genético permite evaluar a los pacientes para determinar la existencia de una o más mutaciones que puedan estar ocasionando la enfermedad.²

Las distintas técnicas fueron utilizadas en todos los pacientes de nuestro estudio (Cuadro 1), lo que permitió confirmar el diagnóstico y asesorar a los familiares para que se practicaran las pruebas genéticas correspondientes. Los individuos en quienes se detectaron las mutaciones fueron incluidos en protocolos de seguimiento fundamentados en los lineamientos de la Red Nacional Integral del Cáncer (National Comprehensive Cancer Network), con objeto de realizar un diagnóstico precoz y prevenir el avance de las neoplasias.¹³

El SMT es un síndrome genético cuyo diagnóstico permite identificar neoplasias de manera precoz y realizar una detección familiar del trastorno. Aunque en todos nuestros pacientes el diagnóstico de SMT se hizo después del descubrimiento de la neoplasia visceral, fue a partir de esa población que pudo crearse un grupo de trabajo hospitalario cuya misión es actuar conjuntamente en la detección de nuevos casos para brindarles atención oportuna.

Siglas

- SMT: síndrome de Muir-Torre
- IHQ: inmunohistoquímica
- QA: queratoacantoma
- MSH2: gen mutS homolog 2 del cáncer de colon hereditario sin poliposis
- MLH1: gen mutL homolog 1 del cáncer de colon hereditario sin poliposis tipo 2.

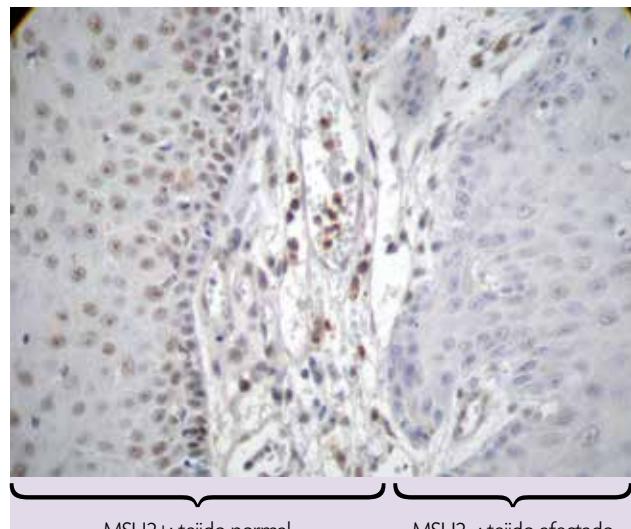


Figura 4. Análisis inmunohistoquímico que demuestra la ausencia de MSH2 (izquierda). MSH2+: tejido normal MSH2-: tejido afectado

BIBLIOGRAFÍA

1. Ackerman AB, Nussen-Lee S, Tan MA. *Histopathologic diagnosis of neoplasms with sebaceous differentiation. Atlas and text.* 2^a ed. Nueva York, Ardor Scribendi, 2009.
2. Ko CJ. "Muir-Torre syndrome: facts and controversies". *Clinics in Dermatology* 2010; 28: 324-329.
3. Torre D. "Multiple sebaceous tumors". *Arch Dermatol.* 1968; 98: 549-551.
4. Muir G, Bell AJY, Barlow KA. "Multiple primary carcinomatous of the colon, duodenum, and larynx associated with kerato-acanthomata of the face". *Br J Surg.* 1967; 54: 191-195.
5. Fagge CH. "On the anatomy of a case of molluscum fibrosum". *BMJ.* 1870; 2: 128.
6. Cohen PR, Kohn SR, Kurzrock R. "Association of sebaceous gland tumors and internal malignancy: the Muir-Torre syndrome". *Am J Med.* 1991;90: 606-613.
7. Troy J, Akerman AB. "Sebaceousoma". *Am J Dermopathol.* 1984; 6: 7-13.
8. Eisen D and Michael D. "Sebaceous lesions and their associated syndromes: Part I". *Journal of the American Academy of Dermatology* 2009; 61: 549-560.
9. Lachiewicz A, Wilkinson T, Groben P, Ollila D; Thomas N. "Muir-Torre Syndrome". *Am J Clin Dermatol.* 2007; 8: 315-319.
10. Eisen D and Michael D. "Sebaceous lesions and their associates syndromes: Part II". *Journal of the American Academy of Dermatology* 2009; 61: 563-578.
11. Schwartz RA, Torre DP. "The Muir-Torre syndrome: a 25-year retrospect". *J Am Acad Dermatol.* 1995; 33: 90-104.
12. Abbas O, Mahalingam M. "Cutaneous sebaceous neoplasms as markers of Muir-Torre syndrome: a diagnostic algorithm". *J Cutan Pathol.* 2009; 36: 613-619.
13. Burt RW, Barthel JS, Cannon JA. "Colorectal Cancer Screening. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology" 2012; 1-88.