

Síndrome de Muir-Torre con pérdida de expresión MSH2 y MSH6: presentación de un caso

Muir-Torre Syndrome with Loss of Expression MSH2 and MSH6: A Case Report

Víctor Hugo Ávila López¹ y Marcela Saeb Lima²

¹ Residente de segundo año de la especialidad de Dermatología, Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Noreste 25, Monterrey, Nuevo León

² Dermatopatóloga, Sección de Patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México

RESUMEN

El síndrome de Muir-Torre es una genodermatosis rara, caracterizada por la aparición de neoplasias sebáceas y/o múltiples queratoacantomas asociados a la presencia de una neoplasia maligna interna. Presentamos el caso de un paciente masculino de 55 años de edad con antecedente de adenocarcinoma de colon diagnosticado en 2016. Se valoró porque presentaba una neoformación localizada en la región glútea izquierda, de tres meses de evolución, en la que se realizó biopsia excisional, ésta fue concluyente con adenocarcinoma sebáceo, presentó falta de expresión de MSH2 y MSH6, se diagnosticó como síndrome de Muir-Torre.

PALABRAS CLAVE: síndrome de Muir-Torre, síndrome de Lynch tipo II.

ABSTRACT

Muir-Torre syndrome is a rare genodermatosis, characterized by the presence of sebaceous neoplasms and/or multiple keratoacantoma associated with the presence of an internal malignant neoplasm. We report a 55-year-old male with a history of colon adenocarcinoma and he also presented a tumor on the left gluteal region with a three-month evolution, to which an excisional biopsy was performed. Sebaceous adenocarcinoma, presenting lack of expression of MSH2 and MSH6, confirming Muir-Torre syndrome.

KEYWORDS: Muir-Torre syndrome, Lynch syndrome type II.

Introducción

El síndrome de Muir-Torre (SMT) es una rara genodermatosis hereditaria, caracterizada por la presencia de tumores sebáceos y/o queratoacantomas asociados con neoplasias malignas internas.¹ El número de casos reportados en la literatura supera escasamente los 200. Se considera una variante fenotípica del síndrome de Lynch tipo II con manifestaciones cutáneas, ya que se han detectado mutaciones en los genes reparadores de discordancias del ADN que comparten ambos síndromes.² El tumor maligno interno mayormente relacionado es el cáncer colorrectal, y de los tumores sebáceos, el carcinoma y el adenoma sebáceo son los más asociados. El diagnóstico es clínico con posterior confirmación genética.³ Se sigue la misma estrategia de cribado de las neoplasias internas que en el síndrome de Lynch.⁴

Presentación del caso

Exponemos el caso de un paciente del sexo masculino de 55 años de edad, entre sus antecedentes de relevancia destacan: padre y sobrino finados por cáncer de colon, diagnosticado con adenocarcinoma de colon poco diferenciado en 2016, recibió tratamiento con hemicolectomía derecha y quimioterapia adyuvante con folfox y posteriormente capiri + bevacizumab debido a que continuaba con actividad tumoral.

El 2 de agosto de 2019 acudió a consulta de dermatología porque presentaba una dermatosis de tres meses de evolución, localizada en la región glútea izquierda. Durante la exploración física dermatológica presentaba una neoformación cupuliforme, coloración rojo-violácea, con bordes bien delimitados, de 1 cm de diámetro de aspecto granular y con su superficie ulcerada. Se realizó

CORRESPONDENCIA

Dr. Víctor Hugo Ávila López ■ hugo4319@hotmail.com ■ Teléfono: 66 8160 5738
Centro Médico Nacional del Noreste 25, IMSS, Monterrey, Nuevo León

biopsia excisional la cual se tiñó con hematoxilina y eosina, se observó una tumoración en la dermis compuesta por lóbulos sebáceos con áreas de necrosis focal y sebocitos pleomórficos en distintos grados de diferenciación, fue concluyente con carcinoma sebáceo bien diferenciado *in situ*. Se hizo inmunohistoquímica la cual presentó positividad para MLH1 y falta de expresión de MSH2 y MSH6. Debido al antecedente de cáncer de colon en asociación con una tumoración sebácea, pérdida de expresión de MSH2 y MSH6, además del antecedente familiar, se concluyó el diagnóstico de SMT (figuras 1-5).

Discusión

El síndrome de Muir-Torre (SMT) es una rara genodermatosis autosómica dominante considerada como un subtipo de cáncer colorrectal hereditario no polipósico

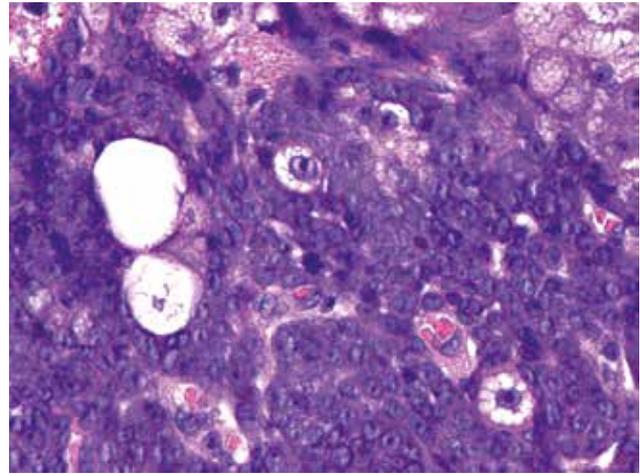


Figura 3. Acercamiento de la tumoración en donde se observan células sebáceas en distintos grados de diferenciación y pleomorfismo nuclear, lo cual es concluyente para carcinoma sebáceo *in situ* bien diferenciado.



Figura 1. Tumoración localizada en la región glútea izquierda.

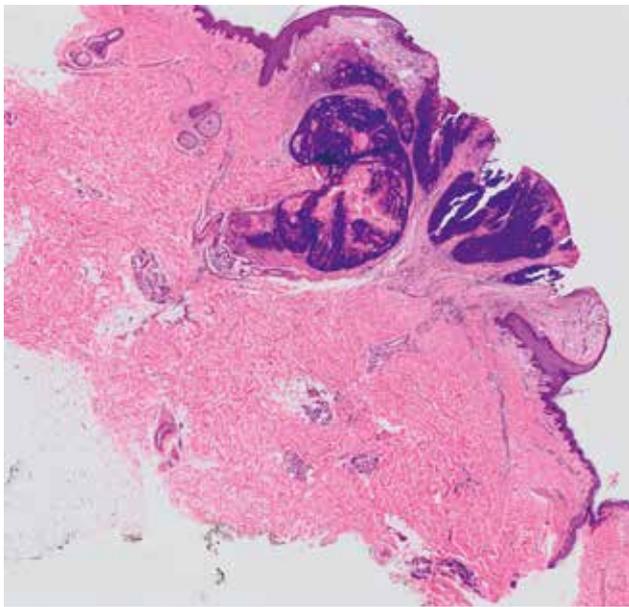


Figura 2. Biopsia de piel en la que se muestra una tumoración de células con diferenciación sebácea, no infiltrante.

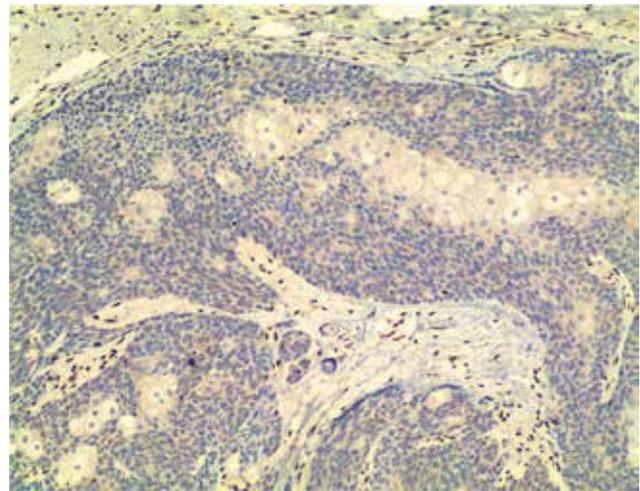


Figura 4. Ausencia de expresión MSH2.

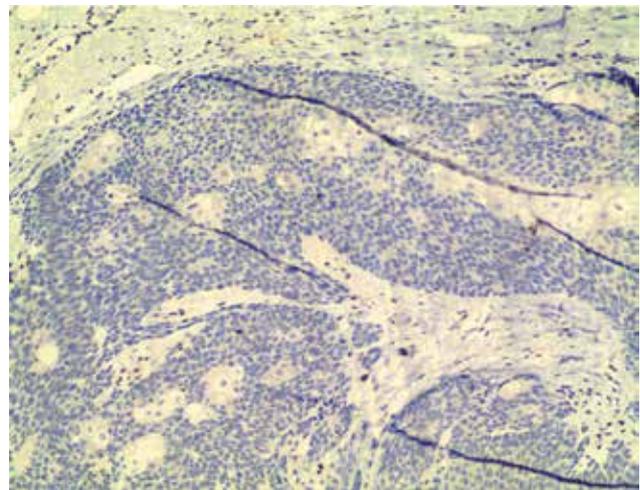


Figura 5. Ausencia de expresión MSH6.

(CCHNP), también denominado síndrome de Lynch, y se caracteriza por la asociación de neoplasias sebáceas (adenoma, epiteloma/sebaceoma, carcinoma) y neoplasias internas (colon, endometrio, urotelial, entre otros).¹

El primer estudio del síndrome de Muir-Torre data de 1967, cuando Muir y sus colegas describieron a un hombre maltés con muchos carcinomas primarios en el colon, el duodeno y la laringe, quien también tenía múltiples queratoacantomas en la cara. En 1968 Torre informó sobre un paciente con muchos tumores sebáceos, que además presentaba un carcinoma primario de la ampolla de Vater que se reseco cuando éste tenía 50 años, y un segundo carcinoma primario a los 53 años.⁶

El número de casos reportados en la literatura supera escasamente los 200, pero es probable que se trate de un síndrome infradiagnosticado y que en realidad su frecuencia sea mayor. Se considera una variante del síndrome de Lynch tipo II, en el que se asocian neoplasias sebáceas y queratoacantomas junto con neoplasias viscerales. La proporción hombre-mujer es 3:2 y suele presentarse entre los 50 y 60 años.¹³

Actualmente el SMT se considera una variante del CCHNP. De hecho, el espectro de tumores viscerales en SMT es similar al de CCHNP; y algunos pacientes con SMT también se han encontrado en familias que cumplen con los criterios para CCHNP.⁷ Además, se han detectado mutaciones de la línea germinal en genes de reparación de desajustes (principalmente MLH1 y MSH2) en familias con SMT y CCHNP, aunque MSH2 parece estar involucrado sobre todo en SMT.⁸

Los genes de reparación del desajuste del ADN son responsables de mantener la integridad genómica al corregir los desajustes de sustitución de bases y los pequeños desajustes de inserción-eliminación generados por errores en el emparejamiento de bases durante la replicación del ADN. La inestabilidad de microsatélites (IMS) es el sello distintivo de la deficiencia de estos genes.^{6,8}

Los microsatélites son secuencias repetitivas de mononucleótidos, dinucleótidos, trinucleótidos o tetranucleótidos que se distribuyen por todo el genoma.² Son especialmente propensos a errores de replicación debido a su estructura; así, la inestabilidad de microsatélites se convirtió en un sello distintivo de una deficiencia en los genes de reparación de desajustes del ADN. A diferencia del síndrome de Lynch, en el que las mutaciones de la línea germinal se distribuyen casi por igual en todos los genes MMR, la mayoría de los pacientes con síndrome de Muir-Torre tienen mutaciones en MSH2.⁶⁻⁷ En el SMT, en 86% de los casos se encuentra inactivado MSH2, en 11% MLH1 y en 3% MSH6.^{3,8}

El SMT se caracteriza por la asociación de al menos un tumor cutáneo sebáceo y/o queratoacantomas y al menos una neoplasia maligna visceral. Los adenomas sebáceos y los carcinomas sebáceos son los tumores más típicos en pacientes con SMT. En la población general los tumores sebáceos son poco frecuentes (excluyendo hiperplasia y nevo sebáceo), pero hasta el 50% de estos tumores se asocian a SMT.³ La hiperplasia sebácea es un aumento benigno del tamaño de las glándulas sebáceas. Se asocia al SMT, pero la alta prevalencia en la población general hace que no se considere un criterio diagnóstico. El adenoma sebáceo es el tumor cutáneo que con más frecuencia se asocia al SMT; aparece hasta en 70% de los casos. Es un tumor benigno del color de la piel o rosado, de crecimiento lento, que puede medir hasta 1 cm. El epiteloma sebáceo se manifiesta como una pápula amarillenta de bordes lisos. El carcinoma sebáceo es un tumor raro, en el 75% de los casos se localiza en el área periocular, y su ubicación más frecuente es en el párpado inferior. Se manifiesta con un nódulo indoloro de crecimiento rápido que sangra con facilidad, aunque también puede presentarse como un engrosamiento difuso de la piel o como lesiones pediculadas. Existen altas tasas de recurrencia y de metástasis.^{13,6}

Las neoplasias asociadas presentan una evolución lenta, una capacidad metastatizante menor que en pacientes oncológicos no afectados por el síndrome y una larga supervivencia, con una media de 12 años a partir del diagnóstico. El tumor asociado con más frecuencia es el carcinoma colon, que aparece hasta en 66% de los casos y, a diferencia del esporádico, su localización suele ser proximal al ángulo esplénico. Le siguen las neoplasias genitourinarias con una frecuencia de 22% y las neoplasias hematológicas con 11%.^{3,9}

Los tumores sebáceos pueden preceder en un 22%, ocurrir simultáneamente en 6% o seguir el diagnóstico de malignidad interna en 56% de los casos.³

Para su diagnóstico se emplea como primer paso la tinción inmunohistoquímica de tumores sebáceos para las proteínas MSH2, MLH1 y MSH6, el cual es un método relativamente simple para evaluar IMS. La inmunohistoquímica permite ver si las proteínas encargadas de la reparación del desajuste del ADN están presentes en los tejidos. La sensibilidad de la inmunohistoquímica en la detección de la expresión de proteínas de reparación del desajuste de ADN es de aproximadamente 90%.¹⁰

La falta de expresión de MLH1 o MSH2 se asocia con IMS en el 100% de los casos. En contraste, el mantenimiento de la expresión de estas proteínas se asocia con IMS en sólo el 7% de los casos. En los casos en que se expresan MLH1 o MSH2 pero persiste la sospecha clínica del síndrome de Muir-Torre, se debe realizar un análisis de IMS.¹⁰

Si la tinción inmunohistoquímica y/o el análisis de IMS en un tumor sebáceo es indicativo de una mutación de las proteínas de reparación del desajuste del ADN, se debe realizar una secuenciación genómica de leucocitos sanguíneos para identificar mutaciones de la línea germinal en los genes MLH1, MSH2 y MSH6. La ausencia de una mutación de línea germinal detectable en pacientes con tumores que muestran deficiencia de las proteínas de reparación ya mencionadas, sugiere entonces una participación de otras proteínas de reparación, como resultado de mutaciones somáticas o hipermetilación de la región promotora.¹¹

El seguimiento de los pacientes con síndrome de Muir-Torre es paralelo al de las personas con CCHNP. Al menos el 57% de los pacientes diagnosticados con el síndrome de Muir-Torre presentan una enfermedad maligna interna (especialmente cáncer colorrectal) antes de que se desarrollen las lesiones cutáneas.⁶ Por lo tanto, en portadores de genes e individuos de alto riesgo (desde su posición en el árbol genealógico) se debe examinar todo el intestino grueso mediante endoscopia inferior, comenzando a la edad de 25 a 30 años y repitiendo cada dos a tres años. Detección anual de cáncer de endometrio y ovario con examen pélvico, biopsia endometrial y ecografía transvaginal a partir de los 30 a 35 años. La endoscopia superior con biopsia del antro gástrico a partir de los 30 a 35 años y la vigilancia posterior cada dos o tres años. Análisis de orina anual y examen citológico a partir de los 30 a 35 años.^{6,12,13}

Las lesiones cutáneas son fáciles de detectar con un seguimiento dermatológico anual. Los tumores sebáceos benignos y los queratoacantomas se pueden tratar con escisión o crioterapia. Los dermatólogos son cruciales para el reconocimiento temprano y el diagnóstico del carcinoma sebáceo periocular, y la propensión del carcinoma sebáceo extraocular a la metástasis debe inducir al clínico a realizar una evaluación clínica exhaustiva para establecer el alcance de la enfermedad. La escisión local amplia con márgenes de 5-6 mm sigue siendo la base del tratamiento para el carcinoma sebáceo. Se debe realizar una aspiración con aguja fina para cualquier ganglio linfático sospechoso, seguido de linfadenectomía regional para metástasis ganglionares confirmadas. El papel de la radioterapia en el tratamiento del carcinoma sebáceo es principalmente paliativo y debe reservarse para la enfermedad metastásica.^{3,14}

La sobrevida de los pacientes con carcinoma sebáceo asociado a SMT es de 52.5% a los cinco años del diagnóstico, por lo que es importante el cribado del paciente y de familiares de primer grado para la búsqueda de neoplasias, principalmente colon, ovario, endometrio, estómago y genitourinario.⁴

Conclusión

El SMT es un padecimiento raro y con una mortalidad que va de 30 a 50% a los cinco años del diagnóstico; es muy importante la pronta detección de esta entidad para realizar un cribado adecuado tanto del paciente como de los familiares de primer grado, para el diagnóstico y tratamiento temprano de los tumores asociados a este síndrome.

En estos casos, el papel del dermatólogo resulta importante debido a que hasta en un 30% de los casos las tumoraciones internas se presentan al momento o después del diagnóstico de una tumoración sebácea asociada al síndrome. Por esto es importante plantear el estudio inmunohistoquímico y genético de las tumoraciones sebáceas ya mencionadas, las cuales hasta en 50% de los casos se encuentran asociadas al síndrome.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tulpule S, Ibrahim H, Osman M, Zafar S *et al*, Muir-Torre syndrome presenting as sebaceous adenocarcinoma and invasive MSH6-positive colorectal adenocarcinoma, *Case Reports in Oncology* 2016; 9(1):95-9.
2. Mahalingam M, MSH6, past and present and Muir-Torre syndrome: connecting the dots, *The American Journal of Dermatopathology* 2016; 39(4):239-49.
3. Lucas S, Armengot M, Barrado N, Lloret C y Gimeno E, Síndrome de Muir-Torre, *Piel* 2016; 31(3):170-3.
4. Schierbeck J, Vestergaard T y Bygum A, Skin cancer associated genodermatoses: a literature review, *Acta Dermato Venereologica* 2019; 99.
5. Moliné J, Ferrari B, Alperovich R, Waimann J, Clara A, Schroh R *et al*, Carcinoma sebáceo, *Dermatol Argent* 2013; 19(2):112-6.
6. Ponti G y Ponz de León M, Muir-Torre syndrome, *Lancet Oncol* 2005; 6(12):980-7.
7. Perera S, Ramyar L, Mitri A, Pollett A, Gallinger S y Speevak M, A novel complex mutation in MSH2 contributes to both Muir-Torre and Lynch syndrome, *Journal of Human Genetics* 2009; 55(1):37-41.
8. Machin P, Catusas L, Pons C, Muñoz J, Conde-Zurita J, Balmana J *et al*, Microsatellite instability and immunostaining for MSH-2 and MLH-1 in cutaneous and internal tumors from patients with the Muir-Torre syndrome, *Journal of Cutaneous Pathology* 2002; 29(7):415-20.
9. Abbas O y Mahalingam M, Cutaneous sebaceous neoplasms as markers of Muir-Torre syndrome: a diagnostic algorithm, *Journal of Cutaneous Pathology* 2009; 36(6):613-9.
10. Abbas O y Mahalingam M, Cutaneous sebaceous neoplasms as markers of Muir-Torre syndrome: a diagnostic algorithm, *J Cutan Pathol* 2009; 36(6):613.
11. Roberts M, Riegert-Johnson D, Thomas B *et al*, A clinical scoring system to identify patients with sebaceous neoplasms at risk for the Muir-Torre variant of Lynch syndrome, *Genet Med* 2014; 16(9):711.
12. Syngal S, Brand R, Church J, Giardiello F, Hampel H y Burt R, ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes, *Am J Gastroenterol* 2015; 110(2):223.
13. Stoffel E, Mangu P, Gruber S, Hamilton S, Kalady M y Lau M, Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines, *J Clin Oncol* 2015; 33(2):209.
14. South CD, Hampel H, Comeras I, Westman J, Frankel W y De la Chapelle A, The frequency of Muir-Torre syndrome among Lynch syndrome families, *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(4):277.