

Síndromes de neoplasias múltiples familiares con manifestaciones cutáneas

Familial multiple cancer syndromes with cutaneous findings

Antoni Bennàsar y Juan Ferrando

Servicio de Dermatología. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona.

Correspondencia:

A. Bennàsar-Vicenç
Servicio de Dermatología. Hospital Clínic
c/ Villarroel, 170
08036 Barcelona. España
Tel.: 93 227 54 00 (extensión 2422)
e-mail: tbennassar@hotmail.com

Resumen

Los síndromes de neoplasias múltiples familiares son síndromes genéticamente determinados que conllevan un riesgo aumentado de presentar neoplasias tanto benignas como malignas en múltiples órganos y tejidos. El objetivo de la presente comunicación es revisar aquéllos que además se pueden considerar genodermatosis, ya que sus manifestaciones cutáneas son de especial relevancia para establecer el diagnóstico. Es por este motivo que los dermatólogos deberíamos conocer las manifestaciones cutáneas de estos síndromes que, aunque poco frecuentes, conllevan un elevado riesgo de asociar neoplasias internas. Además, en los últimos años se han descubierto muchos de los genes causantes de estos síndromes, motivo que ha llevado a reclasificarlos según sus alteraciones genéticas.

(A. Bennàsar-Vicenç, J. Ferrando. Síndromes de neoplasias múltiples familiares con manifestaciones cutáneas. *Med Cutan Iber Lat Am* 2009;37(2):71-78)

Palabras clave: genodermatosis, neoplasias múltiples familiares, gen PTEN, gen APC, síndrome de Gardner, síndrome de Cowden, MEN, síndrome de Muir-Torre, síndrome de Peutz-Jeghers, complejo Carney.

Summary

Familial multiple cancer syndromes are genetically determined disorders characterized by benign or malignant tumors in at least two tissues. The aim of this review is to describe those familial multiple cancer syndromes with important mucocutaneous involvement that must be well known by dermatologists because those patients should undergo a thorough investigation to exclude associated diseases, especially internal malignancies. Moreover, in the last few years many specific genes mutations have been associated to a particular clinical syndrome and thus have been newly classified attending to genetic patterns.

Key words: genodermatoses, familial multiple cancer syndromes, PTEN, APC, Gardner syndrome, Cowden syndrome, Muir-Torre syndrome, Peutz-Jeghers syndrome, Carney complex.

Entendemos por genodermatosis aquellas enfermedades o síndromes que se originan debido a un defecto genético, concido o no, y cuyas manifestaciones clínicas en la piel se consideran de especial relevancia para establecer el diagnóstico.

El objetivo de la presente es la descripción de varias genodermatosis con las que los dermatólogos deberíamos estar familiarizados por su asociación a múltiples alteraciones sistémicas, en especial las endocrinológicas y digestivas, y su especial riesgo de desarrollar múltiples neoplasias internas.

Se ha prestado especial interés en la clasificación genética de los mismos agrupando los diferentes síndromes y enfermedades según sus similitudes genéticas conocidas hasta la fecha[1].

Poliposis adenomatosa familiar

La *poliposis adenomatosa familiar* (PAF) es un síndrome de cáncer colorrectal hereditario caracterizado por la aparición de cientos de pólipos adenomatosos que evolucionan invariablemente a cáncer colorrectal antes de los 40 años de



Figura 1. Quistes infundibulares de gran tamaño (10-20 cm), múltiples y de localización en cuello, tórax y abdomen en una paciente con síndrome de Gardner.

edad. A esta predisposición se le puede asociar hipertrofia congénita del epitelio pigmentado de la retina, tumores desmoides y otras neoplasias extracolónicas como el carcinoma papilar de tiroides o el hepatoblastoma[2-3]. Se trata de un síndrome que se hereda de forma autosómica dominante con alta penetrancia y expresividad variable que se produce por mutaciones en la línea germinal del gen *APC* (*adenomatous polyposis coli*) situado en el cromosoma 5q21. Dicho gen pertenece a la familia de oncogenes *ras*, cuyas mutaciones afectan a la cascada de señalización intracelular dando lugar a una proliferación celular descontrolada[4-5].

Las manifestaciones clínicas producidas por mutaciones del gen *APC* se han agrupado en tres entidades: el síndrome de Gardner, el síndrome de Turcot y la enfermedad desmoides hereditaria.

Síndrome de Gardner (SG). Es un proceso poco frecuente que afecta aproximadamente a uno de cada 8.300-16.000 recién nacidos[6] y se caracteriza por la aparición de pólipos adenomatosos premalignos gastrointestinales asociados a osteomas así como a múltiples tumores cutáneos y de tejidos blandos.

Entre las manifestaciones cutáneas destaca la presencia de quistes infundibulares (Figura 1) en un alto porcentaje de estos pacientes (50-100%), pudiendo estar presentes en el momento del nacimiento. Tienden a localizarse en la cabeza y cuello y aparecen en un número y tamaño mucho mayor que en los pacientes no afectados obligando a sucesivas resecciones quirúrgicas. Otros signos cutáneos que se pueden observar incluyen fibromas, leiomiomas o lipomas.

Los osteomas están presentes en un alto porcentaje de pacientes (80%) pudiendo detectarse ya durante la infancia.

Suelen ser benignos y asintomáticos y se localizan preferentemente en la mandíbula y maxilar superior aunque pueden observarse en otras localizaciones anatómicas. Además, en un 20% de los pacientes se pueden observar alteraciones dentales tales como odontomas, dientes supranumerarios o múltiples caries. Otras anomalías óseas que se observan con menor frecuencia son exostosis, endóstosis o engrosamiento de la cortical de los huesos largos[1-4].

Entre las manifestaciones extradigestivas también se observan quistes desmoides (10%), que son tumores derivados de los tejidos blandos musculoponeuróticos, no encapsulados y benignos aunque con un alto potencial de invasión local y marcado predominio del sexo femenino (70-85%). Podemos encontrar también fibromas en la piel, tejido subcutáneo, mesenterio o retroperitoneo de estos pacientes. En alrededor del 63% de ellos se puede observar una hipertrofia congénita del epitelio pigmentario retiniano siendo un signo precoz para predecir la presencia de enfermedad[7].

La existencia de pólipos en el tracto digestivo en número que habitualmente supera el centenar es la principal manifestación del SG y la que marca el pronóstico. Se trata de pólipos adenomatosos menores de 1 cm que se localizan principalmente en el colon aunque pueden aparecer en otras áreas del tracto gastrointestinal como estómago, duodeno o intestino delgado e incluso en la vesícula biliar. No suelen detectarse antes de los 10 años de vida aunque a los 20 años el 50% de los pacientes tiene pólipos demostrables. El principal riesgo es el altísimo potencial de malignización que presentan dichos pólipos. Se calcula que en el momento del diagnóstico aproximadamente un 67% de los pacientes han desarrollado ya una neoplasia de colon y que el resto la desarrollarán en un futuro, habitualmente antes de los 40 años. Otras neoplasias asociadas al SG son el carcinoma papilar de tiroides, el hepatoblastoma y carcinomas de suprarrenal o de la vejiga urinaria[8].

En cuanto al tratamiento la mayoría de expertos recomienda la colectomía total profiláctica puesto que el 100% de los pacientes con SG desarrollarán un cáncer de colon (la colectomía subtotal es una opción aceptada aunque obliga a la realización de sigmoidoscopias cada 6 meses). Además, estos pacientes deberán realizar un estrecho seguimiento con fibrogastroscopia anual para examinar estómago y duodeno, en especial la ampolla de Vater por ser una zona de especial riesgo de malignidades además de un estudio anual o bianual del intestino delgado mediante cápsula endoscópica[4, 9]. La toma de AINEs ha demostrado reducir el riesgo de cáncer colorrectal y de quistes desmoides[10].

Los quistes infundibulares pueden ser tratados mediante excisión quirúrgica cuando sean sintomáticos o aumenten



Figura 2. Síndrome de Cowden (SC). Los tricolemomas faciales (A) y los fibromas escleróticos (B) son marcadores cutáneos específicos del SC. Otros signos cutáneos que aparecen con frecuencia en el SC son las queratosis palmoplantares puntuadas (C) con depresión central y las pápulas faciales inespecíficas (D). Cortesía Dr. E. Darwich.

de tamaño. Los quistes desmoides también deberán ser tratados con cirugía aunque la recurrencia es la norma, entonces el tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia pueden ser de utilidad.

Dado el alto riesgo de neoplasias en los pacientes afectados de SG, el estudio de los familiares más cercanos al paciente para la detección de individuos asintomáticos y el consejo genético se hacen imperativos[4].

Síndrome de Turcot. Se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos adenomatosos colónicos a los que se les asocian tumores del sistema nervioso central (SNC), en especial el meduloblastoma aunque también se han descrito casos de ependimomas o astrocitomas anaplásicos que obligan a un estrecho seguimiento digestivo y del SNC[11].

Dentro de las manifestaciones clínicas de las mutaciones del gen *APC* también se incluye la *enfermedad desmoide hereditaria* que se caracteriza por la aparición de múltiples tumores desmoides de localización preferentemente en la musculatura paravertebral, pecho, brazos o piernas que, salvo excepciones, no se asocian a poliposis colónica[12].

Síndrome de los tumores hamartomatosos por mutaciones del gen *PTEN*

Se trata de un espectro de entidades producidas por mutaciones alélicas en la línea germinal del gen supresor de tumores *PTEN* que incluye: el síndrome de Cowden, el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcava, el síndrome Proteus y el síndrome de Lhermitte-Duclos[13]. Puesto que se ha observado un alto porcentaje de solapamiento de la mani-

festaciones clínicas en dichos pacientes, algunos autores han propuesto el acrónimo MATCHS (Macrocephaly, Autosomal dominant, Thyroid disease, Cancer, Hamartomas, Skin abnormalities).

El gen *PTEN* (10q 22-23) codifica una proteína con actividad fosfatasa que regula la proliferación celular y la apoptosis actuando como gen supresor de tumores. Así, mutaciones en la línea germinal del gen *PTEN* producen alteraciones en aquellos tejidos con alta capacidad proliferativa como son la epidermis, la mucosa oral y gastrointestinal y los epitelios del tiroides y los ductos mamarios[14].

Síndrome de Cowden (SC). Es un proceso genético poco común que se caracteriza por la aparición de múltiples tumores hamartomatosos de origen ectodérmico, mesodérmico y endodérmico.

El SC afecta principalmente a individuos de raza caucásica con un marcado predominio femenino y, aunque la prevalencia estimada del SC es de alrededor de 1/300.000 habitantes, probablemente sea superior debido a la existencia de formas subclínicas no diagnosticadas[1].

Las manifestaciones mucocutáneas son las más características y constantes en el SC estando presentes en un 99-100% de los casos al final de la tercera década de la vida. Entre las lesiones mucocutáneas más específicas del SC destacan los tricolemomas de localización preferentemente facial (Figura 2a), fibromas escleróticos múltiples (Figura 2b), pápulas queratósicas palmoplantares con depresión central (Figura 2c), papilomatosis oral y múltiples pápulas inespecíficas periorificiales. Otras manifestaciones cutáneas incluyen lipomas, angioliipomas o hemangiomas[1, 13, 15].

En dos tercios de los pacientes se objetivan alteraciones tiroideas, en especial bocio, adenomas tiroideos, quistes

tiroglicos y en aproximadamente un 10% adenocarcinoma típicamente folicular[15-16]. La enfermedad fibroquística de la mama ocurre en el 75% de las mujeres afectas de SC siendo el cáncer de mama el principal riesgo para dichas pacientes con un riesgo del 25-50%[16]. También se pueden observar otras alteraciones ginecológicas como quistes ováricos, disfunción endometrial o leiomiomas y adenocarcinomas de endometrio entre otros. Entre las manifestaciones extracutáneas del SC también encontramos la presencia de múltiples pólipos hamartomatosos menores de 5 mm con bajo potencial de malignización que, aunque suelen localizarse en el colon, se pueden observar en cualquier parte del tracto gastrointestinal. En el tracto urinario se pueden hallar pólipos y carcinoma transicional en la vejiga así como carcinomas renales. La macrocefalia por craneomegalia es la alteración esquelética observada más frecuentemente llegando a afectar al 80% de estos pacientes. Otras anomalías esqueléticas son la fascies adenoidea, alteraciones en el paladar duro, *pectus excavatum*, quistes óseos o sindactilia. No es infrecuente el retraso mental en estos pacientes[1, 13, 15].

El manejo de los pacientes con SC debe basarse en el alto riesgo de desarrollar neoplasias que tienen estos pacientes. Así se recomienda exploraciones mamarias anuales por el ginecólogo desde los 25 años, autoexploraciones periódicas así como mamografías anuales a partir de los 30 años de edad. Algunos autores proponen la mastectomía bilateral profiláctica, en especial en aquellas pacientes con enfermedad fibroquística, aunque es una opción personal que debe valorarse individualmente. También se recomienda la realización de biopsias endometriales a ciegas anuales a partir de los 35 años. Además, se recomiendan exploraciones físicas anuales, en especial de la zona de cabeza y cuello con ecografías anuales de tiroides a partir de los 18 años así como citologías de orina y ecografía renal anual en aquellos pacientes con historia familiar de carcinoma de células renales. En cuanto al tracto gastrointestinal no están indicadas las exploraciones seriadas por el bajo potencial de malignización y los estudios se deberán basar en la sintomatología de cada paciente. Las pápulas faciales se pueden tratar mediante curetaje, excisión quirúrgica, isotretinoína o laser con respuestas variables[1, 13].

Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcava (SBRR) es un cuadro congénito recientemente atribuido a mutaciones en la línea germinal del gen *PTEN*. Comparte manifestaciones clínicas con el SC y se han descrito familias en las que coexisten individuos con SC y otros con SBRR. Son típicas del SBRR las alteraciones oftalmológicas, la hemangiomatosis, máculas pigmentadas en el pene, retraso del desarrollo psicomotor, hipotonía, miopatía y macrosomía al nacer. Aunque clásicamente el SBRR no se ha asociado con incremen-

to del riesgo de desarrollar neoplasias, la identificación de mutaciones en la línea germinal del gen *PTEN* y a falta de guías de práctica clínica específicas, nos deberían hacer considerar un manejo similar al de aquellos pacientes diagnosticados de SC[13, 17].

Síndrome Proteus. También se han demostrado mutaciones del gen *PTEN* en la línea germinal en un 20% de los pacientes diagnosticados de *síndrome Proteus* (SP). El SP es una entidad que se caracteriza por crecimientos hamartomatosos de múltiples tejidos, nevus epidérmicos y del tejido conectivo, hiperostosis y malformaciones vasculares que se expresan en un patrón de mosaico. Hasta la fecha no se conoce si el SP está asociado o no a neoplasias, por lo que se considera prudente manejar a dichos pacientes como al resto de procesos asociados a mutaciones del gen *PTEN*[13, 18].

Enfermedad de Lhermitte-Duclos (gangliomatosis displásica cerebelosa). Consiste en un sobrecrecimiento hamartomatoso de las células ganglionares cerebelosas que puede dar lugar a ataxia e hipertensión endocraneal. En el 83% de los pacientes que debutan en la edad adulta se han identificado mutaciones del gen *PTEN* y es considerado un criterio mayor para el diagnóstico de SC siendo aconsejable un seguimiento similar [13, 19].

Síndrome de Muir-Torre

El síndrome de Muir-Torre (SMT) es una genodermatosis poco frecuente que se caracteriza por múltiples tumores de origen sebáceo y queratoacantomas asociados a neoplasias internas.

El SMT se trasmite de forma autosómica dominante con alta penetrancia y expresividad variable. La mutación más frecuente descrita es la del gen *MSH2* (2p) que codifica para un enzima reparador del ADN[1, 2]. Otras mutaciones detectadas en el SMT son la del gen *MLH1* (3p) que también codifica para un proteína reparadora de material genético así como la recientemente descrita mutación en el gen *MSH6* cuya disfunción provoca inestabilidad en los microsátélites[20].

La presencia de múltiples tumores de estirpe sebácea son la manifestación dermatológica más característica y constante del SMT. Suelen localizarse en cabeza, en especial periocular y cuello y pueden preceder, coexistir o aparecer después del diagnóstico de la neoplasia interna. Los adenomas son los tumores sebáceos más frecuentes aunque también se han descrito hiperplasias, tumores sebáceos quísticos, epitelomas o carcinomas. Los queratoacantomas son tumores de crecimiento rápido que pueden observarse en aproximadamente un cuarto de los pacientes con SMT[1].

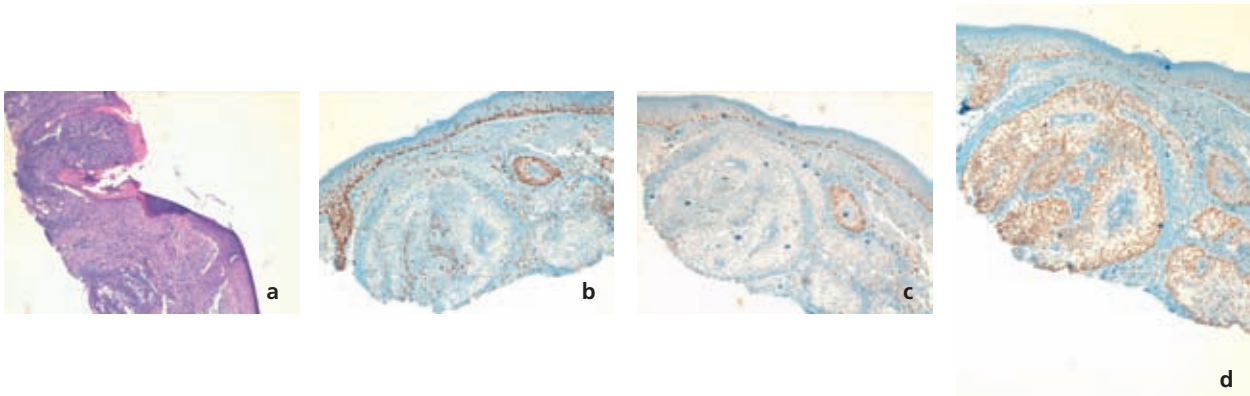


Figura 3. Síndrome de Muir-Torre (SMT). (A) Adenoma sebáceo facial en un paciente con síndrome de Muir-Torre. En el estudio inmunohistoquímico se aprecia pérdida de los genes *MSH-2* (B) y *MSH-6* (C) en la lesión cutánea. En cambio conserva la expresión del gen *MLH-1* (D). En la mayoría de casos, este patrón inmunohistoquímico es idéntico al encontrado en los tumores gastrointestinales del mismo paciente.

La neoplasia interna más frecuentemente encontrada en el SMT es el cáncer colorrectal (50-60%) que suele aparecer de media unos 10 años antes que en la población general. Le siguen en frecuencia las neoplasias genitourinarias (20%) así como hematológicas, de cabeza y cuello o de tracto digestivo alto. Afortunadamente, tanto la neoplasias internas como las cutáneas se comportan de manera poco agresiva en comparación con las no asociadas al SMT[1, 8, 21].

El diagnóstico clínico se basa en la presencia de, como mínimo, un tumor sebáceo (Figura 3a) asociado a una neoplasia interna. Además del estudio histológico convencional, las tinciones inmunohistoquímicas para las proteínas expresadas por *MSH 2*, *MSH6* y *MLH1* (Figuras 3b-c-d) son de gran utilidad para el *screening* de los tumores asociados al SMT[21].

En caso de confirmarse el diagnóstico de SMT, los pacientes deberán someterse a colonoscopias anuales a partir de los 20-25 años así como a revisiones uroginecológicas y hematológicas periódicas. Para el tratamiento de los tumores cutáneos se recomiendan terapias locales como el curetaje o la electrocoagulación, mientras que la cirugía micrográfica se reserva para los carcinomas sebáceos[1, 8].

Neoplasia endocrina múltiples

El término *neoplasia endocrina múltiple* (*MEN*) agrupa un conjunto de genodermatosis caracterizadas por la presencia de neoplasia o hiperplasia en dos o más órganos endocrinos que se asocian frecuentemente a alteraciones mucocutáneas.

Desde el punto de vista clínico y genético se pueden diferenciar 3 tipos: *MEN I*, *MEN IIA* y *MEN IIB*[1, 2].

El *MEN I*, *síndrome de Wermer* o *adenomatosis endocrina múltiple* se hereda de forma autosómica dominante por mutaciones en el gen supresor de tumores *MEN1* localizado en el cromosoma 11q13 que codifica para una proteína nuclear de función desconocida llamada menina[1].

La alteración endocrina más frecuentemente descrita es el hiperparatiroidismo por hiperplasia o adenoma de la glándula. Los tumores de hipófisis se presentan en alrededor del 20% de estos pacientes siendo el prolactinoma el más frecuente al que le siguen los adenomas secretores de GH y ACTH. En el páncreas se pueden desarrollar hiperplasia, adenoma o carcinomas multifocales de los islotes (gastrinoma, insulinoma o glucagonoma) en edades tempranas. Otras alteraciones menos frecuentes incluyen las neoplasias de corteza suprarrenal o el adenoma folicular de tiroides, siendo muy raro el feocromocitoma. Las manifestaciones cutáneas más frecuentes y características de este cuadro incluyen los angiofibromas faciales múltiples, los colagenomas y los lipomas aunque también son típicas las pápulas gingivales múltiples y múltiples máculas en *confetti* hipopigmentadas[1, 8].

El *MEN IIA* y el *MEN IIB* comparten un mismo sustrato genético: se heredan de forma autosómica dominante por mutaciones en el gen *RET* (10q11.2) que codifica para un receptor con actividad tirosínkinasa[1, 8, 22].

El *MEN IIA* o *síndrome de Sipple* se produce por mutaciones del gen *RET* en el dominio extracelular del receptor y se caracteriza por hiperplasia de células C o carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo



Figura 4. Múltiples léntigos en mucosa bucal (A) y semimucosa labial (B) en un paciente con síndrome de Peutz-Jeghers. (Cortesía Dra. MA González-Enseñat).

por hiperplasia o adenoma. A nivel cutáneo se han descrito lesiones en la zona escapular que recuerdan la notalgia parestésica o la amiloidosis macular.

En el *MEN IIB* o *síndrome Wagenmann-Froboese* se produce en más del 95% una mutación *missense* (Met918Thr) en la zona de la hendidura destinada al reconocimiento del sustrato. Clínicamente se caracteriza por la presencia de múltiples neuromas en la conjuntiva, labios, mucosa orofaríngea y nasal así como feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides y ganglioneuromatosis digestiva difusa.

El manejo de estos pacientes debe ir encaminado a estudios periódicos de laboratorio y de imagen para el diagnóstico y tratamiento precoz de las neoplasias descritas anteriormente.

Síndrome de Peutz-Jeghers

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) es un trastorno que se hereda de manera autosómica dominante causado por mutaciones en el gen *STK11* del cromosoma 19p13.3. Se caracteriza por la presencia de léntigos mucocutáneos asociados a múltiples pólipos hamartomatosos gastrointestinales y riesgo aumentado de neoplasias internas.

A nivel cutáneo se pueden objetivar léntigos que afectan preferentemente la mucosa conjuntival y oral (Figura 4), las zonas periorificiales faciales así como las zonas ventrales de manos y pies[2, 8]. Estos pacientes tienen riesgo de malignización de los pólipos gastrointestinales así como de otras neoplasias como la de mama, pulmón, páncreas, ovario o testículo[23]. En cuanto al seguimiento, se aconseja la realización de endoscopia alta y baja bianuales con resección de los pólipos sospechosos.

Complejo Carney

El complejo Carney (CC) es un síndrome autosómico dominante producido por mutaciones en el gen *PRKARIA* que se caracteriza por la asociación de múltiples léntigos y tumores. El CC es un concepto de reciente descripción que viene a agrupar las características clínicas de dos síndromes ya conocidos: el síndrome NAME (Nevi, Atrial mixoma, Myxoid neurofibromas, Ephelides) y el síndrome LAMB (Lentiginosis, Atrial myxoma, Mucocutaneous myxoma, Blue nevi). Las manifestaciones cutáneas más importantes incluyen lentiginosis y nevus azules mucocutáneos así como mixomas cutáneos. Los tumores internos que se asocian al CC con más frecuencia son los mixomas auriculares, el tumor calcificante testicular de células de Sertoli y las neoplasias de tiroides. También podemos encontrar schwannomas psamomatosos melanóticos, adenomas hipofisarios productores de hormona del crecimiento así como enfermedad adrenocortical pigmentada nodular[1].

Además, y aunque no se han tratado en este trabajo, existen una serie de enfermedades y síndromes genéticamente determinados y con importante componente cutáneo que llevan asociado un aumento del riesgo de neoplasias internas. Entre ellos destacan: la ataxia telangiectásica, algunas queratodermias palmoplantares, inmunodeficiencias primarias, el síndrome de von Hippel-Lindau, la Neurofibromatosis, el síndrome de Cronkhite-Canada, el síndrome de Rothmund-Thomson, el síndrome de Werner y, posiblemente, el síndrome de Kindler.

Bibliografía

- Bayliss SJ, Dogramaci AC. Genodermatoses. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. 2ª edición. Elsevier, 2008. London.
- Tsao H. Update on familial cancer syndromes and the skin. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:939-69.
- Bisgaard ML, Fenger K, Bülow S, Niebuhr E, Mohr J. Familial adenomatous polyposis: Frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat* 1994;3:121-5.
- Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:385-98.
- Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB, Smith KJ, et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 1991;253:661-5.
- Naylor EW, Leberthal E. Gardner's syndrome. Recent developments in research and management. *Dig Dis Sci* 1980;25:945-59.
- Shields JA, Shields CL, Shah PG, Pastore DJ, Imperiale SM Jr. Lack of association among typical congenital hypertrophy of the retinal epithelium, adenomatous polyposis and Gardner syndrome. *Ophthalmology* 1992;99: 1709-13.
- A. Fontábal, P. Amaro. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades gastrointestinales. Segunda parte. *Gastr Latinoam* 2005;16:205-17.
- Bilkay U, Erdem O, Ozek C, Helvacı E, Kilic K, Ertan Y, Gurler T. Benign osteoma with Gardner syndrome: review of the literature and report of a case. *J Craniofacial Surg* 2004;15:506-9.
- Hughes-Fulford M, Boman B. Growth regulation of Gardner's syndrome colorectal cancer cells by NSAIDs. *Adv Exp Med Biol* 1997;407:433-41.
- Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, Krush AJ et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:839-47.
- Eccles DM, Van der Luijt R, Breukel C, Bullman H, Bunyan D, Fisher A, Barber J et al. Hereditary desmoid disease due to a frameshift mutation at codon 1924 of the APC gene. *Am J Hum Genet* 1996;59:1193-201.
- Pilarski R, Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up (again)? Expanding mutational and clinical spectra of the PTEN hamartoma tumor syndrome. *J Med Genet* 2004;41:323-26.
- Di Cristofano A, Pesce B, Cordon-Cardo C, Pandolfi PP. Pten is essential for embryonic development and tumor suppression. *Nat Genet* 1998;19:348-55.
- Starink TM. Cowden's disease: analysis of fourteen new cases. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:1127-41.
- Starink TM, Van Der Veen JPW, Arwet F, de Waal LP, de Lange GG, Gille JJ, Eriksson AW. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet* 1986;29:222-33.
- Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Condon LM, Burke BA. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Am J Med Genet* 1992;44:307-14.
- Zhou X, Hampel H, Thiele H, Gorlin RJ, Hennekam RC, Parisi M, Winter RM, Eng C. Association of germline mutation in the PTEN tumor suppressor gene and a subset of Proteus and Proteus-like syndromes. *Lancet* 2001;358:210-1.
- Vantomme N, Van Calenbergh F, Goffin J, Sciot R, Damaerel P, Plets C. Lhermitte-Duclos disease is a clinical manifestation of Cowden's syndrome. *Surg Neurol* 2001;56: 201-5.
- Mangold E, Rahner N, Friedrichs N, Buettner R, Pgenstecher C, Aretz S, Friedl W et al. MSH6 mutation in Muir-Torre syndrome: could this be a rare finding? *Br J Dermatol* 2007;156:158-62.
- Curry ML, Eng W, Lund K, Paek D, Cockerell CJ. Muir-Torre syndrome: the role of dermatopathologists in diagnosis. *Am J Dermatopathol* 2004;26:217-21.
- Wells SA, Donis-Keller H. Current perspectives on the diagnosis and management of patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:215-28.
- Spigelman AD, Munday V, Phillips RK. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 1989;30:1588-90.

Cuestionario de autoevaluación

- Las mutaciones en la línea germinal del oncogen APC pueden dar lugar a todos estos cuadros clínicos exceptuando uno:
 - Poliposis adenomatosa familiar.
 - Síndrome de Gardner.
 - Síndrome de Cowden.
 - Síndrome Turcot.
 - Enfermedad desmoide hereditaria.
- ¿Cuál de los siguientes síndromes hereditarios se caracteriza por la aparición de pólipos adenomatosos premalignos gastrointestinales asociados a osteomas y tumores cutáneos y de tejidos blandos?
 - Síndrome de Gardner.
 - Síndrome de Muir-Torre.
 - Síndrome de Cowden.
 - Síndrome de Turcot.
 - Enfermedad desmoide hereditaria.
- ¿Cuál es la manifestación cutánea más frecuente en el síndrome de Gardner?
 - Fibromas cutáneos.
 - Quistes infundibulares.
 - Tumores desmoides.
 - Adenomas sebáceos.
 - Leiomiomas.
- A propósito de los pólipos digestivos en el síndrome de Gardner. Señale la respuesta falsa:
 - Son pólipos adenomatosos.
 - Suelen estar presentes ya desde el nacimiento.
 - Su localización principal es el colon.
 - La exploración complementaria de elección para su diagnóstico y seguimiento es la fibrocolonoscopia.
 - Su potencial de malignización se aproxima al 100% a los 40 años de vida.
- Mutaciones alélicas en la línea germinal del gen supresor de tumores PTEN pueden dar lugar a todos los siguientes síndromes excepto uno:
 - Síndrome de Cowden.
 - Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcava.
 - Síndrome Proteus.
 - Síndrome de Peutz-Jeghers.
 - Síndrome de Lhermitte-Duclos.
- Señale la respuesta falsa respecto a las manifestaciones cutáneas del síndrome de Cowden:
 - Están presentes virtualmente en todos los pacientes al final de la tercera década de la vida.
 - Son lesiones muy específicas.
 - Las más características son los tricolemomas faciales, los fibromas escleróticos y pápulas queratósicas palmoplantares.
 - Carecen de potencial de malignización.
 - La hipertrofia congénita del epitelio pigmentado de la retina es un marcador temprano de afectación cutánea.

7. Respecto al potencial de malignización de los pacientes con síndrome de Cowden, señale la respuesta correcta:
 - a) El carcinoma medular de tiroides es el más frecuente y característico.
 - b) Todas las mujeres con enfermedad fibroquística de la mama desarrollan cáncer de mama.
 - c) Los pólipos son típicamente adenomatosos.
 - d) Los pólipos tienen un bajo potencial de malignización.
 - e) Se debe practicar una mastectomía bilateral profiláctica en todas las pacientes.
8. Respecto al síndrome Proteus (SP) señale la respuesta falsa:
 - a) Se han demostrado mutaciones del gen PTEN en la línea germinal en aproximadamente un 20% de los pacientes.
 - b) El 90% de pacientes desarrolla algún tipo de neoplasia maligna antes de los 30 años de edad.
 - c) El SP es una entidad que se caracteriza por crecimientos hamartomatosos de múltiples tejidos.
 - d) Los nevus epidérmicos y del tejido conectivo son manifestaciones cutáneas características.
 - e) Son frecuentes las malformaciones vasculares.
9. Respecto a las manifestaciones cutáneas del síndrome de Muir-Torre (SMT) señale la respuesta correcta:
 - a) Siempre preceden la aparición de neoplasias internas.
 - b) El adenoma sebáceo es el tumor más frecuente y característico.
 - c) En más de la mitad de los pacientes degeneran a adenocarcinoma.
 - d) La hiperplasia sebácea es la lesión más específica.
 - e) Los queratoacantomas aparecen en virtualmente todos los pacientes.
10. Respecto a las alteraciones genéticas del SMT señale la respuesta falsa:
 - a) Se transmite con patrón de herencia autosómico dominante.
 - b) Los genes mutados están implicados en la reparación del DNA.
 - c) Se puede detectar mediante técnicas de inmunohistoquímica la pérdida de expresión de las proteínas codificadas por los genes MSH2, MLH1 o MSH6.
 - d) La penetrancia de las mutaciones en el SMT es muy baja.
 - e) Tanto en los tumores cutáneos como en las neoplasias internas se detectan las mismas mutaciones.
11. Todas las afirmaciones siguientes respecto a los tumores en el SMT son ciertas excepto una:
 - a) El cáncer colorrectal es la neoplasia interna más frecuente.
 - b) El cáncer colorrectal aparece a edades más tempranas que en la población general.
 - c) Se recomienda la colectomía profiláctica en todos los pacientes.
 - d) Las neoplasias internas asociadas a SMT tienen en general mejor pronóstico que en la población general.
 - e) En general, se recomienda fibrocolonoscopia y exploraciones uroginecológicas y hematológicas seriadas para la detección precoz de neoplasias internas.
12. Con respecto a los síndromes de neoplasias endocrinas múltiples (MEN), señale la afirmación correcta:
 - a) Se heredan de forma autosómica dominante.
 - b) Todos comparten una misma mutación como sustrato genético.
 - c) Suelen presentar atrofia e hipofunción poliglandular endocrina.
 - d) La neoplasia interna más frecuente en estos pacientes es el adenocarcinoma de colon.
 - e) Las manifestaciones cutáneas son patognomónicas.
13. Del síndrome de Wermer o MEN tipo I, todas las respuestas siguientes son correctas excepto una:
 - a) En la mayoría de pacientes es causado por mutaciones en el gen supresor de tumores MEN1.
 - b) La alteración endocrinológica más frecuente es el hiperparatiroidismo por hiperplasia o adenoma.
 - c) El tumor hipofisario más frecuente es el prolactinoma.
 - d) En el páncreas se pueden desarrollar hiperplasia, adenoma o carcinomas multifocales de los islotes (gastrinoma, insulinoma o glucagonoma) en edades tempranas.
 - e) El 90% de los pacientes desarrolla un feocromocitoma.
14. Entre las manifestaciones cutáneas características del MEN tipo I no se encuentra:
 - a) Angiofibromas faciales.
 - b) Colagenomas y lipomas.
 - c) Pápulas gingivales múltiples.
 - d) Candidiasis mucocutáneas de repetición.
 - e) Máculas hipopigmentadas en confetti.
15. El MEN IIA o síndrome de Sipple se caracteriza por todo lo siguiente excepto:
 - a) Hiperplasia de células C tiroideas.
 - b) Carcinoma papilar de tiroides.
 - c) Feocromocitoma.
 - d) Hiperparatiroidismo por hiperplasia o adenoma.
 - e) Lesiones cutáneas en la zona escapular que recuerdan la notalgia parestésica o la amiloidosis macular.
16. No es típico del síndrome Wagenmann-Froboese:
 - a) Feocromocitoma.
 - b) Múltiples neuromas en la conjuntiva, labios, mucosa orofaríngea y nasal.
 - c) Feocromocitoma y carcinoma medular de tiroides.
 - d) Ganglioneuromatosis digestiva difusa.
 - e) Lentigos mucocutáneos.
17. El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) es un trastorno que se hereda de manera autosómica dominante y se caracteriza por todo lo siguiente excepto:
 - a) Lentiginosis mucocutánea.
 - b) Elevado riesgo de malignización de los lentigos en las superficies mucosas.
 - c) Pólipos hamartomatosos digestivos.
 - d) Potencial malignización de los pólipos digestivos.
 - e) Se pueden asociar neoplasias de mama, pulmón, páncreas, ovario o testículo.
18. En el complejo Carney son típicos todos los siguientes tumores excepto uno:
 - a) Mixomas auriculares.
 - b) Tumor calcificante testicular de células de Sertoli.
 - c) Neoplasias de tiroides.
 - d) Schwannomas psamomatosos melanóticos.
 - e) Prolactinoma.
19. Entre las manifestaciones cutáneas del complejo Carney no se encuentran:
 - a) Adenocarcinoma sebáceo.
 - b) Lentigos, nevus y efélides.
 - c) Neurofibromas mixoides.
 - d) Mixomas mucocutáneos.
 - e) Nevus azul.
20. ¿En cuál de los siguientes procesos el paciente tiene un mayor riesgo de desarrollar un adenocarcinoma colorrectal?
 - a) Síndrome de Gardner.
 - b) Síndrome de Peutz-Jeghers.
 - c) Síndrome de Muir-Torre.
 - d) Complejo Carney.
 - e) MEN tipo IIA.

Respuestas del cuestionario: Aparecerán en esta página en el número 4 de 2009.

Respuestas del cuestionario del número 6 de 2008: 1e 2b 3e 4e 5b 6a 7d 8c 9d 10b 11a 12c 13e 14e 15e 16d 17d 18b 19b 20e