

LESIONES CUTÁNEAS EN LOS SÍNDROMES DE CÁNCER FAMILIAR

Dr. Carlos Monteagudo.

Hospital Clínico Universitario, Valencia.

Existen varios síndromes de cáncer hereditario o familiar en los que el hallazgo de lesiones cutáneas, habitualmente benignas, y en muchos casos no neoplásicas, puede ser revelador de una alta predisposición para el desarrollo de determinados cánceres viscerales. Revisaremos a continuación aquellos síndromes que implican habitualmente al patólogo.

-Enfermedad de Cowden (síndrome de hamartomas múltiples) (autosómica dominante): Se caracteriza a nivel cutáneo-mucoso por el desarrollo de tricolemomas faciales múltiples, queratosis foliculares invertidas, tumores del infundíbulo folicular, lesiones intermedias entre las anteriores, fibromas escleróticos, papilomas orales confluentes, y queratosis acrales de características similares a verrugas vulgares. Se asocia a una alta incidencia de cáncer de mama, tiroides y endometrio, y existen pólipos hamartomatosos gastrointestinales en el 60% de casos. Se ha demostrado la implicación del gen supresor PTEN, detectándose mutaciones en línea germinal en el 80% de pacientes.

-Síndrome de Muir-Torre (autosómico dominante): Se caracteriza por la aparición de una o más neoplasias sebáceas (adenoma sebáceo, epitelioma sebáceo / sebaceoma, carcinoma sebáceo, y carcinoma basocelular con diferenciación sebácea) en asociación con uno o más cánceres viscerales. Un 25% de pacientes presenta queratoacantomas, que si son múltiples y tienen componente sebáceo también se asocian con cánceres viscerales incluso en ausencia de las neoplasias sebáceas. Aunque la hiperplasia sebácea no se asocia a este síndrome, en casos en que ésta presente rasgos atípicos debe considerarse también esta posibilidad. Las lesiones

cutáneas aparecen más frecuentemente en la cara, y en 1 de cada 4 pacientes se detectan antes que el cáncer visceral. Son frecuentemente quísticas y de características inusuales que hacen difícil su clasificación. Estos pacientes desarrollan con mayor frecuencia carcinomas colo-rectales, seguidos de genitourinarios y, en menor medida, mamarios y hematológicos. Se trata de una variante fenotípica del síndrome de Lynch (cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis) y como en él existen mutaciones fundamentalmente de los genes hMSH2 y hMLH1, que participan en la reparación de errores comunes en la replicación del DNA. Estas alteraciones dan lugar a secuencias incorrectas y repetitivas de DNA (inestabilidad de microsatélites) que facilitan el diagnóstico, que puede realizarse en las biopsias de lesiones cutáneas, donde también puede comprobarse por inmunohistoquímica la ausencia de inmunotinción para las proteínas hMSH2 y hMLH1.

-Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (autosómico dominante): Consiste en la aparición, generalmente después de los 25 años, de múltiples lesiones en cara, cuello y tronco, correspondientes principalmente a hamartomas con diferenciación folicular: fibrofoliculomas, tricodiscomas, lesiones intermedias entre ambos, y acrocordones. Se han descrito también colagenomas y fibromas perivasculares. Es controvertido si los acrocordones son tales o más bien fibrofoliculomas o tricodiscomas pediculados, y si los fibromas perifoliculares están también asociados o son en realidad fibrofoliculomas insuficiente o inadecuadamente muestreados. El gen de susceptibilidad (BHD), recientemente identificado, codifica para una proteína a la que se ha llamado foliculina. Estos pacientes desarrollan con frecuencia neoplasias

renales: carcinoma cromóforo, neoplasias híbridas de oncocitoma y carcinoma cromóforo y, en menor medida, carcinomas de células claras.

-Síndrome de Gorlin (o de carcinomas basocelulares nevoides) (autosómico dominante). Se debe a mutaciones en línea germinal del gen PATCHED/PTC. Además de carcinomas basocelulares múltiples (>2) y precoces (edad media 20 años), en cara, cuello y espalda, ocasionalmente pigmentados y pediculados, presentan queratoquistes maxilares. En 25% de casos desarrollan fibromas ováricos, y con menor frecuencia meduloblastomas, meningiomas y fibrosarcomas.

-Xeroderma pigmentosum: (autosómico recesivo): Además de lesiones precoces de lentigo solar, estos pacientes presentan un riesgo 2.000 veces mayor de desarrollar melanomas, carcinomas espinocelulares y basocelulares en zonas expuestas, y 10.000 veces mayor de carcinoma epidermoide del apex lingual. El riesgo de sufrir leucemia o carcinomas de pulmón, mama, páncreas, cerebro y testículo se multiplica por 10 a 20. Presentan mutaciones en alguno de 8 genes (XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG, XPV) encargados de la reparación por escisión del daño producido por la radiación ultravioleta.

-Síndrome de Gardner (autosómico dominante): Variante fenotípica de la Poliposis Adenomatosa Familiar (con mutaciones en línea germinal del gen APC, y desarrollo de adenocarcinoma colo-rectal en pacientes no tratados) asociado a lesiones cutáneas y de partes blandas (quistes epidermoides solitarios o múltiples, pilomatricomas, lipomas y fibromatosis desmoides), y óseas (osteomas).

-Otros síndromes (con referencia exclusiva a las lesiones cutáneo-mucosas): **MEN1** (Neoplasias Endocrinas Múltiples tipo 1): angiofibromas múltiples, colagenomas, manchas café con leche, lipomas, pápulas gingivales múltiples, y eritema necrolítico migratorio asociado a

glucagonoma; **MEN2** (Neoplasias Endocrinas Múltiples tipos 2A y 2B):
liquen amiloideo y neuromas mucosos. **Complejo de Carney** (síndrome NAME o
LAMB): mixomas, nevus azul epitelioides, manchas café con leche.
Esclerosis tuberosa: angiofibromas faciales, fibromas periungueales,
fibromas blandos o péndulos.

Referencias

- Somoano B, Niendorf CB, Tsao H. Hereditary cancer syndromes of the skin. Clin Dermatol 2005;23:85-106.
- Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. J Med Genet 2000;37:828-830.
- Fistarol SK, Anliker MD, Itin PH. Cowden disease or multiple hamartoma syndrome - cutaneous clue to internal malignancy. Eur J Dermatol 2002;12:411-421.
- Bussaglia E, Pujol RM, Gil MJ, et al. PTEN mutations in eight spanish families and one brazilian family with Cowden syndrome. J Invest Dermatol 2002;118:639-644.
- Curry MM, Eng W, Lund K, Paek D, Cockerel CJ. Muir-Torre syndrome: Role of the dermatopathologist in the diagnosis. Am J Dermatopathol 2004;26:217-221.
- Ponti G, Losi L, DiGregorio C, et al. Identification of Muir-Torre syndrome among patients with sebaceous tumors and keratoacanthomas. Cancer 2005;103:1018-1025.
- Rutten A, Burgdorf W, Hugel H, et al. Cystic sebaceous tumors as marker lesions for the Muir-Torre syndrome. Am J Dermatopathol 1999;21:405-413.
- Vincent A, Farley M, Chan E, James WD. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a review of the literature and the differential diagnosis of firm facial papules. J Am Acad Dermatol 2003;49:698-705.
- Toro JR, Glenn G, Duray P, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome. A novel marker of kidney neoplasia. Arch Dermatol 1999;135:1195-1202.
- Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome. Cancer Cell 2002;2:157-164.