

# Síndrome de Muir-Torre

## *Muir-Torre syndrome*

B. Monteagudo-Sánchez<sup>1</sup>, A. Peteiro<sup>2</sup>, C. Fachal<sup>3</sup>, F. Allegue<sup>4</sup>, JA Ortiz-Rey<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide-Novoa. Santos. Ferrol. <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital POVISA. Vigo.

<sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica. <sup>4</sup>Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

### Correspondencia:

Benigno Monteagudo-Sánchez

Servicio de Dermatología

Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide-Novoa Santos

Estrada de San Pedro de Leixa s/n

15405 Ferrol

e-mail: benims@hotmail.com

### Resumen

El síndrome de Muir-Torre es una genodermatosis de herencia autonómica dominante. Se asocian múltiples tumores viscerales de bajo grado, normalmente carcinomas colorrectales, con tumores sebáceos de la piel. Representa la expresión fenotípica del cáncer de colon familiar no asociado a poliposis. El síndrome de Muir-Torre podría ser el resultado de una mutación en los genes responsables de la reparación del ADN e inestabilidad de microsatélites. Describimos 2 casos de síndrome de Muir-Torre y mostramos el análisis inmunohistoquímico de las neoplasias sebáceas.

(B. Monteagudo Sánchez, A. Peteiro, C. Fachal, F. Allegue, JA Ortiz-Rey. Síndrome de Muir-Torre. Med Cutan Iber Lat Am 2008;36:208-210)

**Palabras clave:** carcinoma colorrectal, genes responsables de la reparación, síndrome de Muir-Torre, tumores de las glándulas sebáceas, cáncer cutáneo.

### Summary

*The Muir-Torre syndrome is an autosomal dominant inherited genodermatosis associating multiple low-grade visceral tumors, namely colorectal carcinomas, with sebaceous tumors of the skin. It is a phenotypic subset of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. The defect is thought to be the result of a mutation in mismatch repair genes and associated with microsatellite instability. We report two cases of Muir-Torre syndrome and show immunohistochemical analysis of the sebaceous neoplasm.*

**Key words:** colorectal carcinoma, mismatch repair defects, Muir-Torre syndrome, sebaceous gland tumor, skin cancer.

El síndrome de Muir-Torre (MTS) se hereda de forma autosómica dominante, con una gran penetrancia y expresión variable. Se han descrito más de 200 casos de MTS en la literatura[1-4]. El diagnóstico clínico precisa la presencia de al menos un tumor de glándulas sebáceas (adenoma, epiteloma, carcinoma, tumor sebáceo quístico, queratoacantoma con diferenciación sebácea) asociado con un tumor visceral primario. También puede diagnosticarse si el paciente presenta múltiples queratoacantomas con múltiples neoplasias internas y una historia familiar de MTS. Los adenomas sebáceos son las lesiones cutáneas más frecuentes. La hiperplasia sebácea, que puede verse en estos pacientes, no es un criterio diagnóstico[1-3]. Los pacientes con MTS pueden tener mutaciones en uno de los genes hMLH1 y hMSH2 responsables de la reparación del ADN, y

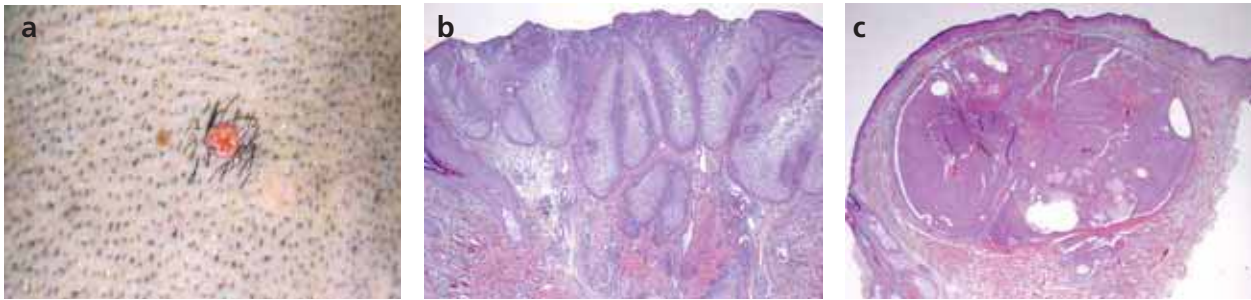
sus tumores sebáceos pueden mostrar inestabilidad de microsatélites[2].

Describimos 2 nuevos casos de MTS y el análisis inmunohistoquímico de las neoplasias sebáceas.

## Casos clínicos

### Caso 1

Varón de 45 años de edad que consultó por la aparición 5 meses antes de unas lesiones cutáneas asintomáticas en el antebrazo derecho y en el mentón. Entre sus antecedentes personales destacaba un cáncer de colon. El estudio cromosómico para la detección de inestabilidad de microsatélites en el tumor de colon fue positivo. A la exploración se apre-



**Figura 1.** a) Imagen clínica de adenoma sebáceo. b) Tumor compuesto de lóbulos sebáceos de distinto tamaño y forma, con múltiples capas de células germinativas periféricas. (H-E x 100). c) Lesión diagnosticada como epiteloma sebáceo, constituido por un nódulo bien circunscrito con cambios quísticos focales y células epiteliales basalioides. (H-E x 50).

ciaron dos tumores amarillentos, bien delimitados, localizados en el antebrazo derecho y el mentón (Figura 1a). El paciente refería una historia familiar extensa de neoplasias: padre, tío paterno y abuela paterna con carcinoma de colon.

Los tumores del antebrazo derecho y mentón fueron extirpados y examinados histológicamente. El tumor del mentón resultó un adenoma sebáceo compuesto de lóbulos sebáceos de distinto tamaño y forma, con múltiples capas de células germinativas en la periferia (Figura 1b). La lesión del antebrazo evidenció un nódulo bien delimitado con cambios quísticos focales y con células epiteliales basalioides. Estos hallazgos orientaron el diagnóstico hacia un epiteloma sebáceo (Figura 1c). Los marcadores inmunohistoquímicos mostraron una pérdida de expresión de la proteína MSH2 y una expresión normal de la proteína MSH1.

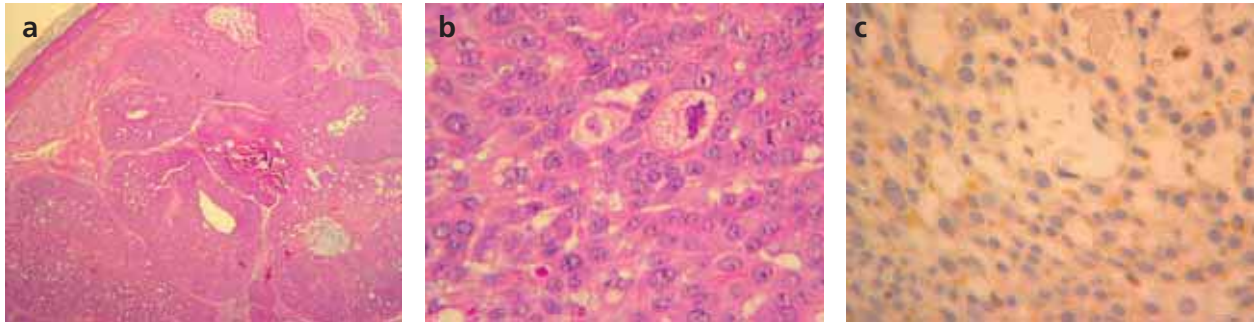
## Caso 2

Varón de 67 años de edad remitido a nuestro Servicio para valoración de una lesión en la espalda de 3 meses de evolución. Entre sus antecedentes personales incluía un carcinoma de colon 20 años antes, un carcinoma gástrico hace 15 años y un carcinoma de próstata hace 11 años. La exploración física demostró un tumor rosado de 2 x 1,5 cm de diámetro localizado en la espalda. El estudio histopatológico de la lesión evidenció lóbulos epiteliales irregulares con un patrón de crecimiento infiltrativo en la dermis (Figura 2a). Aunque muchas de las células eran indiferenciadas se distinguían células sebáceas en el centro de los lóbulos (Figura 2b). Estos hallazgos son característicos de un carcinoma sebáceo. Posteriormente se valoró la expresión de las proteínas MLH1 y MSH2 en el carcinoma gástrico y el sebáceo, mostrando una expresión normal de MLH1 y la pérdida de MSH2 (Figura 2c). Entre los antecedentes familiares destacaba cáncer de colon en una hermana, su hijo y su padre.

## Comentario

Los avances en las investigaciones genéticas establecen que el MTS representa la expresión fenotípica más completa del síndrome de cáncer familiar Lynch tipo III[5]. Las neoplasias gastrointestinales, especialmente el cáncer de colon, son los tumores viscerales más comunes (61%), seguidos por cánceres urogenitales (22%). El lugar de origen más frecuente del cáncer colorrectal en los pacientes con MTS se sitúa entre la zona proximal y el ángulo esplénico. En estos pacientes la neoplasia sigue un curso no agresivo aunque el 60% presenten enfermedad metastásica[1, 3]. Los tumores sebáceos se presentan antes del tumor visceral en el 22% de los pacientes, simultáneamente en el 6% y después en el 56%[1]. La presencia de tumores sebáceos debería alertar sobre la existencia de neoplasias internas. En los pacientes con MTS es obligado un seguimiento para descubrir nuevas neoplasias. El estudio a otros miembros de la familia también es necesario[6, 7].

El MTS y el cáncer de colon familiar no asociado a poliposis están causados por mutaciones en uno de los genes responsables de la reparación del ADN (hMSH2, hMLH1, hPMS2 o hMSH6). Los tumores asociados con un defecto de los genes responsables de la reparación del ADN muestran inestabilidad de microsatélites, que se caracteriza por variaciones de tamaño en las secuencias microsatélites en el ADN tumoral[8-11]. Los dos genes responsables de la reparación del ADN que con más frecuencia están afectados son hMSH2 y hMLH1. En el MTS el 92% de las mutaciones suceden en el hMSH2 y el 8% en el hMLH1. No se encuentran mutaciones en el 25% de los pacientes tanto con cáncer de colon familiar no asociado a poliposis como con MTS. Una gran proporción de tumores cutáneos benignos y malignos (igual que las neoplasias internas) de pacientes con MTS muestran inestabilidad de microsatélites[12]. El despistaje de inestabilidad de microsatélites es laborioso y el estudio de mutaciones en hMSH2 y hMLH1 es costoso y



**Figura 2.** a) Lóbulos epiteliales irregulares con un patrón de crecimiento infiltrativo en la dermis. (H-E x 100). b) Aunque muchas células son indiferenciadas, se distinguen células sebáceas en el centro de los lóbulos. (H-E x 200). c) Ausencia de expresión de la proteína MSH2 en el carcinoma sebáceo.

lento. Una posible alternativa es el análisis de la expresión de las proteínas responsables de la reparación del ADN como representación de las mutaciones en los genes respectivos[13, 14]. Algunos estudios indican que la inestabilidad de microsatélites y la pérdida de expresión inmunohistoquímica de las proteínas MLH1 y MSH2 tienen el mismo valor como marcador para MTS[15].

Como conclusión, dado que los tumores sebáceos preceden a los tumores viscerales en una cuarta parte de los pacientes, el estudio de la inestabilidad de microsatélites y la pérdida de expresión de las proteínas responsables de la reparación del ADN en lesiones cutáneas y neoplasias internas podría servir como despistaje en familiares de pacientes con MTS y cáncer de colon hereditario no polipósico[14, 16].

## Bibliografía

1. Akhtar S, Oza KK, Khan SA, Wright J. Muir-Torre syndrome: Case report of a patient with concurrent jejunal and ureteral cancer and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:681-6.
2. Pettey AA, Walsh JS. Muir-Torre syndrome: a case report and review of the literature. *Cutis* 2005;75:149-55.
3. Schwartz RA, Torre DP. The Muir-Torre syndrome: a 25 year retrospect. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:90-104.
4. Moura C, Pecegueiro MM, Sachse MF, Amaro J, Fonseca I, Fernandes A, Vau N. Report of a case of Muir-Torre síndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:638-40.
5. Lynch HT, Fusaro RM. The Muir-Torre syndrome in kindreds with hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): a classic obligation in preventive medicine. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:797-9.
6. Harrington CR, Egbert BM, Swetter SM. Extraocular sebaceous carcinoma in a patient with Muir-Torre syndrome. *Dermatol Surg* 2004;30:817-9.
7. Gómez-Centeno P, Rodríguez López JA, García-Costa A, Álvarez López J, Cabo Gómez F, Veiga Codesido C, Fonseca Moretón A, Gómez Domínguez JM. Síndrome de Muir-Torre. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94:42-4.
8. Kruse R, Rütten A, Hosseiny-Malayeri HR, Bisceglia M, Friedl W, Propping P, Ruzicka T, Mangold E. "Second hit" in sebaceous tumors from Muir-Torre patients with germline mutations in MSH2: allele loss is not the preferred mode of inactivation. *J Invest Dermatol* 2001;116:463-5.
9. Kruse R, Rütten A, Schweiger N, Jakob E, Mathiak M, Propping P, Mangold E, Bisceglia M, Ruzicka. Frequency of microsatellite instability in unselected sebaceous gland neoplasias and hyperplasias. *J Invest Dermatol* 2003;120:858-64.
10. Hussein MR, Wood GS. Microsatellite instability and its relevance to cutaneous tumorigenesis. *J Cutan Pathol* 2002;29:257-67.
11. Harwood CA, Swale VJ, Bataille VA, Quinn AG, Ghali L, Patel SV et al. An association between sebaceous carcinoma and microsatellite instability in immunosuppressed organ transplant recipients. *J Invest Dermatol* 2001;116:246-53.
12. Machin P, Catusus L, Pons C, Munoz J, Conde-Zurita JM, 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. *J Cutan Pathol* 2002;29:415-20.
13. Popnikolov NK, Gatalica Z, Colome-Grimmer MI, Sánchez RL. Loss of mismatch repair proteins in sebaceous gland tumors. *J Cutan Pathol* 2003;30:178-84.
14. Fiorentino DF, Nguyen JC, Egbert BM, Swetter SM. Muir-Torre syndrome: Confirmation of diagnosis by immunohistochemical analysis of cutaneous lesions. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:476-8.
15. Entius MM, Keller JJ, Drillenburger P, Kuypers KC, Giardiello FM, Offerhaus GJA. Microsatellite instability and expression of hMLH-1 and hMSH-2 in sebaceous gland carcinomas as marked for Muir-Torre syndrome. *Clin Cancer Res* 2000;6:1784-9.
16. Curry ML, Eng W, Lund K, Paek D, Cockerell CJ. Muir-Torre syndrome: role of the dermatopathologist in diagnosis. *Am J Dermatopathol* 2004;26:217-21.