

Síndrome de Muir-Torre

Matías Mayor Arenal, Isabel Burón Álvarez, Iolanda Prats Caelles, Eduardo López de Ayala Casado, Isabel Esteban Rodríguez^a, Félix Contreras Rubio^a y Mariano Casado Jiménez

Servicio de Dermatología y ^aDepartamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Resumen.—El síndrome de Muir-Torre es una genodermatosis caracterizada por la asociación de tumores cutáneos derivados de las glándulas sebáceas y neoplasias viscerales, destacando su carácter familiar, multiplicidad, lenta evolución y buen pronóstico vital.

Presentamos el caso de un varón de 65 años diagnosticado de adenocarcinoma de colon y adenocarcinoma gástrico que desarrolló dos sebaceomas, un adenoma sebáceo y tres hiperplasias sebáceas. En la familia existe, además, una marcada incidencia de neoplasias viscerales, por lo que el cuadro puede encuadrarse como un síndrome de Muir-Torre en el contexto de un síndrome de cáncer familiar.

Realizamos una revisión de la literatura, destacando las características clinicopatológicas más importantes de esta entidad.

Palabras clave: síndrome de Muir-Torre, tumores sebáceos, neoplasia visceral, adenocarcinoma de colon, adenocarcinoma gástrico, síndrome de cáncer familiar.

Mayor Arenal M, Burón Álvarez I, Prats Caelles I, López de Ayala Casado E, Esteban Rodríguez I, Contreras Rubio F, Casado Jiménez M. Síndrome de Muir-Torre. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94(2):37-41.

MUIR-TORRE SYNDROME

Abstract.—Muir-Torre syndrome is a rare genodermatosis characterized by the association of sebaceous gland tumors, and visceral neoplasms. Several features, such as familial inheritance, multiplicity of lesions, slow progression and favourable life prognosis are typical of this entity.

We report a case of a 65 year old man, diagnosed of colon and gastric adenocarcinoma, who developed two sebaceomas, one sebaceous adenoma, and three sebaceous hyperplasias. In addition, there was a high incidence of internal malignancies in his family.

We review the literature regarding the most significant clinicopathologic features of this entity.

Key words: Muir-Torre syndrome, sebaceous tumors, visceral neoplasms, colon adenocarcinoma, gastric adenocarcinoma, cancer family syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Muir-Torre (SMT) es una rara entidad, caracterizada por la aparición de tumores cutáneos derivados de las glándulas sebáceas, asociados a neoplasias malignas internas. Fue inicialmente descrito por Muir en 1967¹ y posteriormente por Torre en 1968². El número de casos descritos en la literatura hasta la actualidad supera escasamente los 200, pero probablemente sea un síndrome infradiagnosticado y su frecuencia sea mayor.

Actualmente se acepta como una genodermatosis de transmisión autosómica dominante, con penetrancia y expresividad variables^{3,4}. Recientemente ha sido descrita en asociación a otras enfermedades de base genética, como déficit de alfa-1-antitripsina⁵ e hiperlipidemia familiar⁶.

La detección de una historia familiar de carcinoma en estos pacientes^{4,7,8} ha llevado a encuadrar al SMT dentro del síndrome de carcinomatosis múltiple fami-

liar (SCF) o síndrome de Linch II, como una manifestación fenotípica peculiar de éste, recomendándose la realización de despistaje en familiares asintomáticos, dado el riesgo de desarrollo de procesos neoplásicos en diferentes órganos⁹⁻¹².

Inicialmente existió gran controversia sobre qué tipos de proliferaciones sebáceas debían ser incluidas en el síndrome hasta que Cohen et al^{13,14} establecieron los criterios diagnósticos, aceptando como únicos marcadores cutáneos el adenoma, el epiteloma sebáceo o sebaceoma y el carcinoma sebáceo.

CASO CLÍNICO

Un varón de 65 años con antecedentes de adenocarcinoma de colon, tratado quirúrgicamente en dos ocasiones (años 1981 y 1992), y adenocarcinoma gástrico, intervenido en 1995, fue remitido tras el diagnóstico de su primera neoplasia visceral a nuestra consulta por presentar varias lesiones cutáneas en el área facial. Entre los años 1992 y 1998 desarrolló 6 lesiones papulosas y papulonodulares, de coloración variable, amarillentas a marronáceas, de tamaño variable entre 0,3 y 0,8 cm de diámetro, localizadas en frente, mejilla izquierda, nariz y cuello (figs. 1A y B). Tras la exé-

Correspondencia:

Matías Mayor Arenal. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid.
Correo electrónico: mmayorarenal@yahoo.com

Aceptado el 30 de septiembre de 2002.

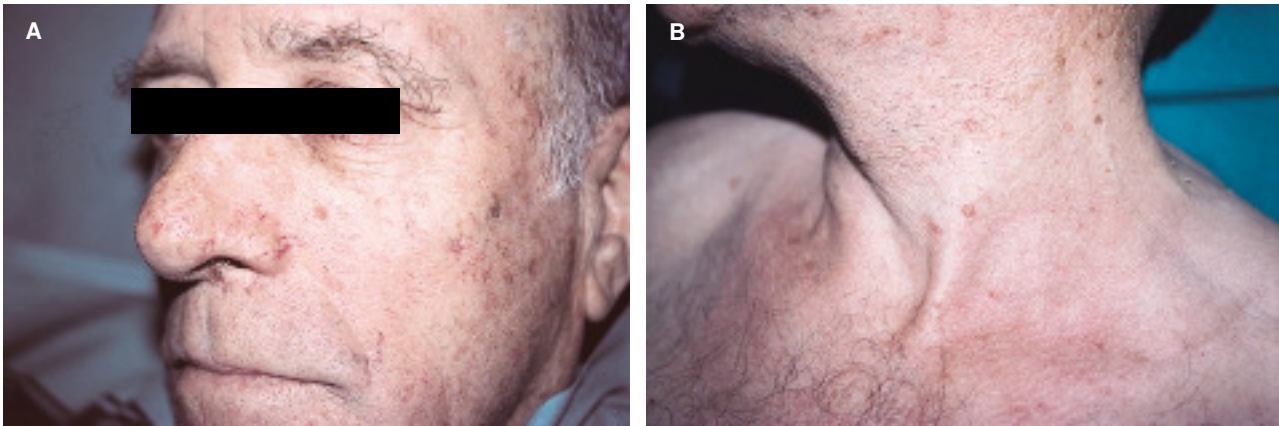


Fig. 1.—A: sebaceoma en mejilla izquierda. B: lesión papulosa amarillenta en cuello correspondiente a un adenoma sebáceo.

resis, el diagnóstico histológico fue de dos sebaceomas, un adenoma sebáceo y tres hiperplasias sebáceas (figs. 2 y 3). Con la asociación de neoplasias viscerales y tumores de estirpe sebácea se estableció el diagnóstico de síndrome de Muir-Torre (SMT). El pa-

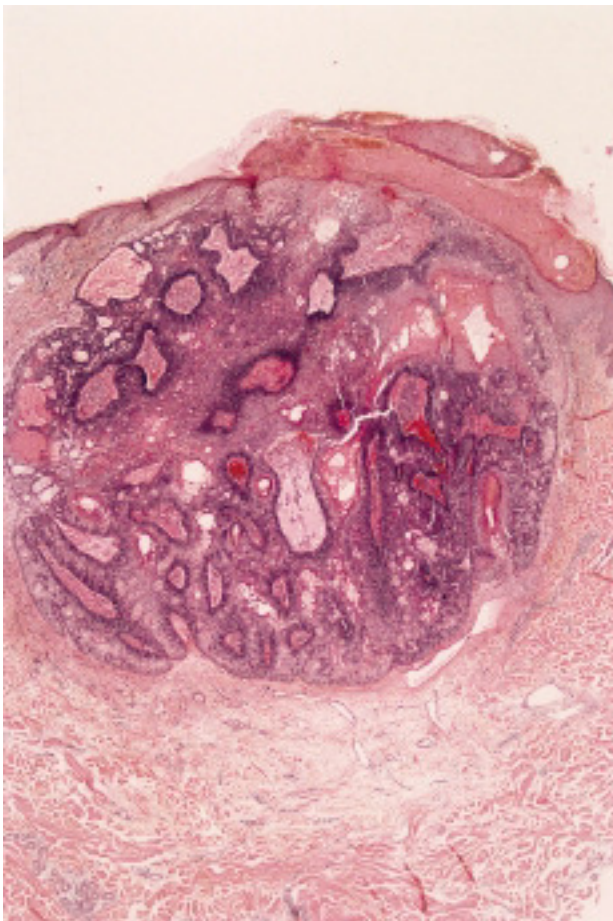


Fig. 2.—Imagen histológica del sebaceoma: nódulo polilobulado, bien delimitado en dermis superficial, con presencia de células basaloides inmaduras y nidos centrales de células sebáceas maduras sin atipia citológica (hematoxilina-eosina, 40x).

ciente evolucionó favorablemente, sin signos de recidiva ni metastásis.

Existe además una importante historia de cáncer familiar por vía paterna, destacando padre, un tío, un primo y un sobrino fallecidos por neoplasias no filia- das, dos primos fallecidos por carcinomas de colon y estómago y un primo en tratamiento por adenocarcinoma de colon.

DISCUSIÓN

El adenoma sebáceo es el tumor más frecuente en el SMT^{3,7,15}; se localiza fundamentalmente en el área facial, no metastatiza y no recidiva. Aunque semejantes datos clínicos aparecen también descritos en la población normal, hay que destacar el desarrollo de múltiples adenomas en otras localizaciones, no faciales, en los pacientes afectados de SMT^{15,16}. El epiteloma sebáceo tiene un comportamiento benigno, y aunque puede invadir localmente, el riesgo de metás-

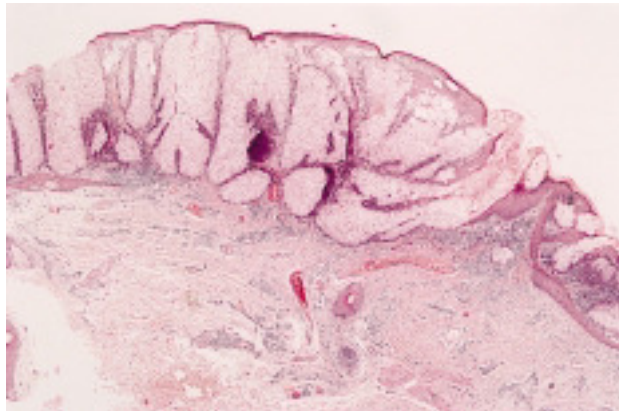


Fig. 3.—Imagen histológica del sebaceoma, apreciándose lóbulos sebáceos, de tamaño irregular, con predominio de células sebáceas maduras incompletamente diferenciadas, rodeadas de una capa de células basaloides (hematoxilina-eosina, 40x).

tasis es mínimo^{15, 17, 18}. El carcinoma sebáceo, originado a partir de las glándulas de Meibomio, suele localizarse a nivel oculopalpebral, siendo importante destacar su menor poder metastatizante frente a localizaciones extraoculares^{1, 19-22}. Las hiperplasias sebáceas se asocian frecuentemente, aunque no se consideran un marcador diagnóstico. Suelen aparecer en personas de edad avanzada, pero no implican un aumento de la incidencia de neoplasias viscerales malignas^{15, 16, 23}. Los queratoacantomas aparecen descritos en un 20% de los pacientes con SMT, mostrando predilección por la edad media y localizándose en áreas fotoexpuestas³.

En este amplio espectro de proliferaciones sebáceas presentes en el SMT se incluyen, además, el hamartoma quístico foliculosebáceo^{24, 25}, el epitelioma basocelular con diferenciación sebácea²⁶, el tricofolículo sebáceo²⁷ y el sebomatricoma, nueva denominación establecida por Sánchez Yús et al para un amplio grupo de lesiones cutáneas benignas con diferenciación sebácea²⁸. No obstante, ninguna de las clasificaciones existentes es enteramente satisfactoria, agrupándose algunas bajo la denominación genérica de proliferación o lesión sebácea²⁹. Otro hecho que dificulta el correcto diagnóstico es la ausencia de correlación clinicohistológica que frecuentemente se observa⁹.

Algunos autores propusieron como origen de determinados tumores derivados del complejo pilosebáceo, un fenómeno paraneoplásico inducido por algunas proteínas específicas producidas por tumores viscerales³⁰. En la actualidad, el análisis genético molecular está esclareciendo algunos aspectos etiopatogénicos del SMT. Se acepta como una variante del SCF o del «cáncer colorrectal familiar no polipósico» (CCFNP), pues un subgrupo es alélico con ambas entidades^{10, 31, 32}. Tanto en el SMT como en el CCFNP existe un error en la replicación genómica conocido como inestabilidad microsátélite, originada por mutaciones en la línea germinal heterocigota en los genes encargados de la reparación del ADN. Si además aparecen mutaciones somáticas adicionales en otros alelos, se pierde la capacidad para la reparación y aparece una clara predisposición al desarrollo de tumores en diferentes tejidos^{31, 33-35}. Si los oncogenes y/o genes supresores también mutan, se desarrolla la neoplasia^{31, 36}.

En el SMT las mutaciones se localizan fundamentalmente en la línea germinal h MSH2, y en algún caso aislado en h MLH1, mientras que en el CCFNP el trastorno genético afecta a ambos genes de forma similar y con menor frecuencia a las líneas germinales h PMS1 y h PMS2³⁷⁻⁴¹. La razón de la afectación predominante del epitelio colónico y de las glándulas sebáceas es un hecho aún no esclarecido³¹.

En una reciente revisión de la literatura se han descrito 205 casos de SMT con 399 neoplasias viscerales⁴².

El número de tumores viscerales diagnosticados en cada paciente es variable y oscilan entre 1 y 9, aunque suelen ser únicos²⁰. La relación temporal entre la aparición de las lesiones cutáneas y el diagnóstico del cuadro neoplásico visceral es variable. El diagnóstico de la neoplasia interna fue previa a la del tumor sebáceo en el 56%, posterior en el 22% y simultáneo en el 6%. En el 16% de los casos publicados no se estableció una relación temporal⁴². El dermatólogo, por tanto, tiene un papel fundamental en el diagnóstico precoz del MTS ya que la detección de un adenoma, un epitelioma o un carcinoma sebáceo debe alertar sobre la posibilidad del desarrollo, ya establecido o posterior, de neoplasias viscerales. Son características asociadas al SMT una evolución lenta del proceso neoplásico sistémico, una capacidad metastatizante menor que en pacientes oncológicos no afectados de esta entidad y una larga supervivencia, con una media de 12 años a partir del diagnóstico³.

El carcinoma colorrectal es el tumor asociado con mayor frecuencia (aproximadamente el 60% del total)⁴². Presenta algunas particularidades, tales como su inicio en edades tempranas y su localización proximal al ángulo esplénico, a diferencia de la población normal, en la que el colon distal y el recto son los tramos más comúnmente afectados^{15, 42}. El 28% de los pacientes desarrollan, además, poliposis colónica, asociación que constituye un marcador de riesgo para la aparición de otras neoplasias digestivas⁴³.

En el 20%-25% de los casos aparecen tumores genitourinarios en todas sus localizaciones⁴². Los órganos implicados con mayor frecuencia son útero, riñón, ovario y próstata³. Menos habitual es la presencia de carcinoma de mama y procesos hematológicos, como linfomas Hodgkin y no Hodgkin, leucemia linfática crónica y policitemia vera^{3, 42, 44}. Excepcionalmente, el SMT se desarrolla en el contexto de tumoraciones de cabeza, cuello, intestino delgado, estómago y páncreas, o asociada a melanoma^{3, 45}.

La existencia de múltiples familiares afectados de neoplasias internas en un paciente afecto de SMT es frecuente, considerándose éste una expresión fenotípica más completa del SCF. Recientemente hemos diagnosticado en nuestro hospital otro SMT asociado a linfoma gástrico no Hodgkin primario sin infiltración linfomatosa en otros órganos, hecho clinicopatológico de gran interés, pues es una asociación previamente no descrita, coexistiendo además una significativa incidencia tumoral familiar⁴⁶.

Es importante remarcar la conveniencia de la realización de un estudio sistémico completo y un seguimiento posterior a todo paciente diagnosticado de una o varias tumoraciones cutáneas de origen sebáceo dada su posible asociación a neoplasias viscerales internas. Al tratarse de un cuadro genético debe estudiarse la mayor cantidad posible de familiares de pacientes

afectos, incluso asintomáticos, ya que en ellos el riesgo de desarrollar neoplasias internas malignas es mayor que en el resto de la población.

BIBLIOGRAFÍA

- Muir EG, Bell AJY, Barlow KA. Multiple primary carcinomata of the colon, duodenum, and larynx associated with keratoacanthoma of the face. *Br J Surg* 1967;54:191-5.
- Torre D. Multiple sebaceous tumors. *Arch Dermatol* 1968; 98:549-55.
- Cohen PR, Köhn SR, Kurzrock R. Association of sebaceous gland tumors and internal malignancy: the Muir-Torre syndrome. *Am J Med* 1991;90:606-13.
- Lynch HT, Lynch PM, Pester J, Fusaro RM. The cancer family syndrome: rare cutaneous phenotypic linkage of Torre's syndrome. *Arch Intern Med* 1981;141:607-11.
- Guitart J, McGillis ST, Bergfel WF, Tuthill RJ, Bailin PL, Camisa CH. Muir-Torre syndrome associated with alpha-1 antitripsin deficiency and cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:875-7.
- Ródenas JM, Herranz MT, Tercedor J, López B, Naranjo R, Delgado V. Muir-Torre syndrome associated with a family history of hyperlipidemia. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:285-8.
- Schwartz RA, Goldberg DJ, Mahmood F, De Jager RL, Lambert WC, Najem AZ, Cohen PJ. The Muir-Torre syndrome: a disease of sebaceous and colonic neoplasms. *Dermatologica* 1989;178:23-8.
- Spielvogel RL, Devillez RL, Roberts LC. Oral isotretinoin therapy for familial Muir-Torre syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:475-80.
- Burdorf WH, Pitha J, Fahmy A. Muir-Torre syndrome: histologic spectrum of sebaceous proliferations. *Am J Dermatopathol* 1986;8:202-8.
- Hall NR, Williams MAT, Murday VA, Newton JA, Bishop DT. Muir-Torre syndrome: a variant of the cancer family syndrome. *J Med Genet* 1994;31:627-31.
- Lynch HT, Fusaro RM, Roberts L, Voorhees GS, Lynch JF. Muir-Torre syndrome in several members of a family with a variant of the cancer family syndrome. *Br J Dermatol* 1985;113:295-301.
- Fusaro RM, Lynch HT, Pester J, Lynch PM. Torre's syndrome as phenotypic expression of cancer family syndrome. *Arch Dermatol* 1980;116:986-7.
- Cohen PR, Köhn SR, Davis DA, Kurzock R. Muir-Torre syndrome. *Dermatol Clin* 1995;13:79-89.
- Cohen PR. Diagnosing the Muir-Torre syndrome (Letter). *J Oral Maxillofac Surg* 1992;50:660.
- Finan MC, Connolly SM. Sebaceous gland tumors and systemic disease: a clinicopathologic analysis. *Medicine* 1984; 63:232-42.
- Sciallis GF, Winkelmann RK. Multiple sebaceous adenomas and gastrointestinal carcinoma. *Arch Dermatol* 1974; 110:913-6.
- Zacklein HS. The sebaceous epithelioma: a clinical and histologic study. *Arch Dermatol* 1964;89:711-24.
- Urban FH, Winkelmann RK. Sebaceous malignancy. *Arch Dermatol* 1961;84:113-22.
- Rulon DB, Helwig EB. Cutaneous sebaceous neoplasms. *Cancer* 1974;33:82-102.
- Page EH, Assaad DM. Morpheic plaque of the lower eyelid. *Arch Dermatol* 1987;123:653-8.
- Wolfe JT III, Cambell RJ, Yeatts RP, Waller RR, Wick MR. Sebaceous carcinoma of the eyelid: errors in clinical and pathologic diagnosis. *Am J Surg Pathol* 1984;8:597-606.
- Cohen PR. Sebaceous carcinomas of the ocular adnexa and the Muir-Torre syndrome (Letter). *J Am Acad Dermatol* 1992;27:279-80.
- Mehregan AH, Rahbari H. Benign epithelial tumors of the skin II: benign sebaceous tumors. *Cutis* 1977;19: 317-20.
- Kimura K, Miyazawa H, Aoyagi T, Ackerman B. Folliculosebaceous cystic hamartoma. A distinctive malformation of the skin. *Am J Dermatopathol* 1991;13:213-20.
- Templeton SF. Folliculosebaceous cystic hamartoma: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:71-8.
- Vissuzaine C, Vilotte J, Grossin M. Cancer viscéraux multiples associés à un épithélioma sébacé isolé. *Ann Pathol* 1991;11:181-5.
- Seoane MJ, Sánchez-Aguilar D, Peteiro C, Toribio J. Síndrome de Muir-Torre. *Med Cut Iber Lat Am* 1994;22:189-92.
- Sánchez Yús E, Requena L, Simón P, del Río E. Sebomathricoma: a unifying term that encompasses all benign neoplasms with sebaceous differentiation. *Am J Dermatopathol* 1995;17:213-21.
- Fahmy A, Burgdorf WHC, Schosser RH, Pitha J. Muir-Torre syndrome: report of a case and reevaluation of the dermatopathologic features. *Cancer* 1982;49:898-903.
- Banse-Kupin L, Morales A, Barlow M. Torre's syndrome: report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:803-17.
- Esche C, Kruse R, Lamberti C, Friedl W, Propping P, Lehmann P, Ruzicka T. Muir-Torre syndrome: clinical features and molecular genetic analysis. *Br J Dermatol* 1997;136:913-7.
- Hall NR, Murday VA, Chapman P, Williams MA, Burn J, Finan PJ, et al. Genetic linkage in Muir-Torre syndrome to the same chromosomal region as cancer family syndrome. *Eur J Cancer* 1994;30A(2):180-2.
- Honchel R, Halling KC, Schaid DJ, Pittelkow M, Thibodeau SN. Microsatellite instability in Muir-Torre Syndrome. *Cancer Res* 1994;54:1159-63.
- Liu B, Parsons R, Pappadopoulos N, Nicolaides NC, Lynch HT, Watson P, et al. Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Nature Med* 1996;2:169-74.
- Langenbach N, Kroiss MM, Ruschoff J, Schlegel J, Landthaler M, Stolz W. Assessment of microsatellite instability and loss of heterozygosity in sporadic keratoacanthomas. *Arch Dermatol Res* 1999;291:1-5.
- Lazar V, Grandjouan S, Bognel C, Couturier D, Rougier P, Bellet D, et al. Accumulation of multiple mutations in tumour suppressor genes during colorectal tumorigenesis in HNPCC patients. *Hum Mol Genet* 1994;3:2257-60.
- Bapat BV, Madlensky L, Temple LK, Hiruki T, Redston M, Baron DL, et al. Family history characteristics, tumor microsatellite instability and germline MSH2 and MHL1 mutations in hereditary colorectal cancer. *Hum Genet* 1999;104:167-76.
- Mathiak M, Rütten A, Mangold E, Fisher HP, Ruzicka T, Friedl W, et al. Loss of DNA mismatch repair proteins in skin tumors from patients with Muir-Torre syndrome and MSH2 or MLH1 germline mutations. Establishment of

- immunohistochemical analysis as a screening test. *Am J Surg Pathol* 2002;26:338-43.
39. Kruse R, Rutten A, Lamberti C, Hosseiny-Malagni HR, Wang Y, Ruelfs C, et al. Muir-Torre phenotype has a frequency of DNA mismatch-repair-gene mutations similar to that in hereditary nonpolyposis colorectal cancer families defined by the Amsterdam criteria. *Am J Hum Genet* 1998;63:63-70.
 40. Peris K, Onorati MT, Keller G, Magnini F, Donati P, Muscardin L, et al. Widespread microsatellite instability in sebaceous tumours of patients with the Muir-Torre syndrome. *Br J Dermatol* 1997;137:356-60.
 41. Southey MC, Young MA, Whitty J, Mifsud S, Keilar M, Mead L, et al. Molecular pathologic analysis enhances the diagnosis and management of Muir-Torre syndrome and gives insight into its underlying molecular pathogenesis. *Am J Surg Pathol* 2001;25:936-41.
 42. Akhtar S, Oza KK, Khan SA, Wright J. Muir-Torre syndrome: case report of a patient with concurrent jejunal and ureteral cancer and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:681-6.
 43. Lynne-Davies G, Brown J. Multiple sebaceous gland tumors associated with polyposis of the colon and bony abnormalities. *Can Med Assoc J* 1974;110:1377-9.
 44. Umbert I, López-Gil F, Torné R, Umbert P. Sebaceoma associated with centroblastic-centrocytic lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:533-4.
 45. Smith DB, Arnold JE, Fox B, Blakeslee DB. Hereditary carcinoma syndromes associated with benign head and neck tumors. *Head Neck* 1989;11:247-51.
 46. Casado M, Mayor M, Simón A, et al. Paciente de 75 años con lesiones cutáneas y tumoraciones viscerales (sesión clínica cerrada). *Rev Clín Esp* 1998;198:385-92.