

11212

5
REJ



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

Facultad de Medicina

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

SERVICIO DE DERMATOLOGIA Y MICOLOGIA MEDICA

Hospital de Especialidades

"Dr. Bernardo Sepúlveda"

Centro Médico Nacional Siglo XXI

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**Manifestaciones Cutaneas
en Pacientes con Poliposis
Intestinal**

TESIS DE POSTGRADO

Para Obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

P R E S E N T A:

Dra. Haydee Dorotea Ibarra Urzua

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA



IMSS

MEXICO, D. F.

ToTal

FEBRERO 1995

FALLA DE ORIGEN

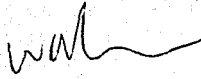


UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

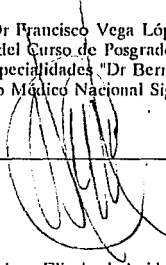
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

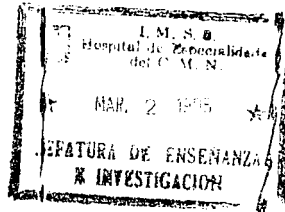
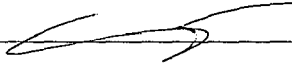


Dr. Niels Wachter Rodarte
Jefe de Enseñanza e Investigación
Hospital de Especialidades "Dr Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr Francisco Vega López
Profesor Titular del Curso de Posgrado en Dermatología
Hospital de Especialidades "Dr Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI



Dra Adriana Elizabeth Anides Fonseca
Director de Tesis
Hospital de Especialidades "Dr Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI



INDICE

Lista de Gráficas, Cuadros y figuras	1
Abreviaturas	2
Agradecimientos	3
Dedicatorias	4
CAPITULO 1	
Introducción	5
CAPITULO 2	
Síndromes Cutáneos Asociados a Poliposis Intestinal	6
2.1. Síndrome de Gardner	6
2.2. Enfermedad de Cowden	8
2.3. Síndrome de Peutz-Jeghers	11
2.4. Síndrome de Muir-Torre	13
2.5. Síndrome de Cronkhite-Canada	17
2.6. Síndrome de Von Reclinghausen	19
2.7. Síndrome de Ruvalcaba-Myhre-Smith	24
2.8. Fibromas Laxos Asociados a Poliposis	24
CAPITULO 3	
Manifestaciones Cutáneas en Pacientes con Poliposis Intestinal	
3.1. Objetivos	26
3.2. Material y Métodos	27
3.3. Resultados	29
3.4. Ilustración de Casos Clínicos	37
3.5. Conclusiones	44
CAPITULO 4	
DISCUSION	45
Bibliografía	47

LISTA DE GRAFICAS, CUADROS Y FIGURAS

Gráfica 1. Distribución por Edad y Sexo	29
Gráfica 2. Evolución de Poliposis Intestinal	30
Gráfica 3. Localización de Poliposis Intestinal	31
Gráfica 4. Tipos Histológicos de Poliposis Intestinal	32
Gráfica 5. Antecedente de Adenocarcinoma de Colon	33
Gráfica 6. Manifestaciones Cutáneas	35
Cuadro 1. Fibromas Laxos	36
Figura 1. Manchas Café con Leche	38
Figura 2. Neurofibroma plexiforme	38
Figura 3. Neurofibromas múltiples en dorso	38
Figura 4. Hiperplasias y adenoma sebáceos	39
Figura 5. Quistes Epidermoides	40
Figura 6. Osteomas en cráneo	40
Figura 7. Lipoma retroauricular	41
Figura 8. Quistes epidermoides múltiples	42
Figura 9. Manchas hiperpigmentadas en labios	43

ABREVIATURAS

PCF: Poliposis Colónica Familiar

TAC: Tomografía Axial Computarizada

cols.: Colaboradores

cms: Centímetros

mm: Milímetros

GIT: Gastrointestinal

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

NF1: Neurofibromatosis Tipo 1

NF2: Neurofibromatosis Tipo 2

>: Mayor

<: Menor

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Adriana E. Anides Fonseca:
Por haberme motivado en este proyecto y brindarme su amistad

Al Dr. Francisco Javier Barrientos:
Por su valiosa colaboración en este trabajo

Al Dr. Francisco Vega López
Por todo el apoyo otorgado durante mi estancia hospitalaria en C.M.N. Siglo XXI

A los Doctores:
A. Ancona, A. Arévalo, L. Serrano, R. Blancas, L.J. Méndez y E. Velázquez.
Por su participación y colaboración en la enseñanza constante
durante mi periodo de adiestramiento dermatológico

DEDICATORIAS:

A DIOS:

Por iluminar mi camino y llenarme de nuevas esperanzas

A BERNARDO:

Porque mis triunfos también son tuyos. Gracias por tu infinito apoyo y ternura en los momentos difíciles

A MI MADRE Y HERMANOS:

Por estar siempre a mi lado de manera incondicional sin importar tiempo y espacio

A MIS PADRES POLITICOS Y CUÑADOS:

Por darme todo el apoyo moral cuando más lo necesité

A MIS AMIGAS Y COMPAÑERAS:

Alejandra, Gloria, Alicia, Gabriela, Emma, Lalú y Adriana
Por haber compartido conmigo los buenos y malos momentos
Siempre las llevaré en mi corazón

CAPITULO 1

INTRODUCCION:

La piel y el tracto gastrointestinal se encuentran íntimamente relacionados ya que ambos están cubiertos por un epitelio lineal, se comunican con el medio externo y las regiones mucocutáneas unen ambos sistemas. Algunas enfermedades gastrointestinales frecuentemente tienen manifestaciones cutáneas y en ocasiones éstas pueden ser el marcador diagnóstico final. (1) La Poliposis Colónica Familiar (PCF) fue descrita en 1890 por Cripps, y desde entonces se han integrado diferentes síndromes que predisponen a carcinoma de colon en la gran mayoría (2). Ponz de León estudió una población italiana de 139 pacientes con poliposis intestinal y el 39% presentó carcinoma en colon o recto; por lo que es recomendable el estudio rectosigmoidoscópico en pacientes y familiares con poliposis intestinal, con intervalos de 6 meses a 3 años (3)(4); así como la realización de colectomía e íleo-recto anastomosis como tratamiento y profilaxis (1)(4)(5)(6). La PCF es transmitida a través de herencia autosómica dominante, con alta penetrancia y expresividad variable, cuyo gene afectado está localizado en el cromosoma 5 cercano a las bandas 5q21-q22; tiene una incidencia de 1 en 8.000 a 1 en 16.000 nacidos vivos; en una serie de 338 pacientes la edad de presentación fue de 36 años (1)(7)(8). Por lo tanto, es importante realizar un estudio integral en pacientes con Poliposis Intestinal, que incluya la exploración dermatológica por el alto riesgo de presentar cáncer de colon.

CAPITULO 2

SINDROMES CUTANEOS ASOCIADOS A POLIPOSIS INTESTINAL.

Se han descrito 8 diferentes sindromes asociados a Poliposis Intestinal, los cuales incluyen: Síndrome de Gardner, Síndrome de Cowden, Síndrome de Peutz-Jeghers, Síndrome de Muir-Torre, Síndrome de Cronkhite-Canada, Síndrome de Von Recklinghausen, Síndrome de Ruvalcaba-Myhre-Smith y recientemente se han asociado Fibromas Laxos en pacientes con Poliposis Intestinal. A continuación realizaremos una descripción de cada uno de estos sindromes.

2.1. SINDROME DE GARDNER.

Es una variante de PCF; es de tipo autosómico dominante con alta penetrancia; la presentación de este síndrome en pacientes con PCF es muy variable, del 8.5% a 60% de casos. La incidencia es de 1 en 8,300 a 1 en 16,000 nacidos vivos; puede presentarse a cualquier edad (2 a 70 años). Generalmente las manifestaciones óseas y dermatológicas aparecen en edades tempranas, y la poliposis intestinal se manifiesta a los 25 o 35 años, y se malignizan 15 a 20 años después del diagnóstico (9)(10).

El diagnóstico de Síndrome de Gardner se realiza en base a los siguientes parámetros: poliposis adenomatosa, quistes epidermoides, tumores desmoides, osteomas, anomalías dentales, lesiones pigmentadas en fondo de ojo, tumores benignos y malignos de otros órganos (1).

a) Los pólipos son adenomatosos en número de 100 o más, afecta el intestino grueso; se desarrollan entre la tercera y cuarta décadas de la vida, y pueden permanecer asintomáticos hasta que degeneran a carcinoma muchos años después; los sitios de neoplasia aparecen en el 100% de pólipos, con un rango de malignidad del 50 a 100%. Se han observado además pólipos en estómago y duodeno en 50 a 70% de casos y dichas localizaciones pueden malignizarse (11)(12)(13); por tal motivo

es necesario realizar rectosigmoidoscopia anual, así como colectomía total con ileostomía terapéutica y profiláctica (1).

b) Los quistes epidermoides se presentan en la infancia o niñez, generalmente son múltiples; pueden presentarse en cualquier topografía, tienen predilección por piernas, cara, piel cabelluda y brazos; estas lesiones se observan en el 50 a 100% de pacientes con PCF (1). Son tumores intradérmicos o subcutáneos, firmes, redondos, de crecimiento lento, con diámetro de 1 a 5 cm; los hallazgos histológicos son similares a los observados en el pilomatrixoma; en lesiones recientes se reconocen varias capas de células escamosas y granulares, en las más antiguas la pared se atrofia y puede consistir en una o dos filas de células aplastadas y el quiste está ocupado por material córneo dispuesto en láminas (15)(16).

c) Los tumores desmoides se presentan aproximadamente en el 9% de pacientes, por lo que no constituyen un marcador diagnóstico; son un hallazgo en la cirugía de colon o pueden ser una complicación postoperatoria (1). Se sitúan en la pared o cavidad abdominal donde llegan a obstruir a intestinos y ureteros; teniendo un crecimiento rápido, por lo que deben extirparse tempranamente; miden hasta 25 cms de diámetro; histológicamente se compone de fibroblastos que producen abundante colágeno, en algunos lugares se observan fibroblastos en haces entrelazados, los núcleos son regulares y no hiper cromáticos (15)(16).

d) Los Osteomas se observan en el 75% de pacientes; pueden ser evidentes clínicamente (exostosis), o bien a través de estudios de gabinetes (radiografías de cráneo o TAC); la localización más común es el maxilar y cráneo (90%), generalmente son múltiples (1)(11)(15)(17). Los osteomas se presentan en un pequeño porcentaje de la población general; y pueden ser un marcador temprano de poliposis intestinal en familiares directos de pacientes con Síndrome de Gardner.

por lo que deben buscarse de manera intencionada (1)(10).

e) Alteraciones dentales. Los cambios a este nivel incluyen pérdida temprana de las piezas dentales, dientes impactados, dientes supernumerarios y quistes dentales (1)(10)(15).

f) Las alteraciones oculares se presentan en el 90% de los casos; de éstos, las lesiones pigmentadas en retina son bilaterales y múltiples (más de 4) en el 78%, siendo un marcador clínico de Síndrome de Gardner. Las lesiones son probablemente congénitas y se observan a los 3 meses de edad, sobretodo en infantes con alto riesgo. Traboulsi y cols. observaron que la frecuencia de lesiones bilaterales pigmentadas de la retina en el grupo control era de 4.8% y en el grupo de pacientes fue del 78%; por lo que debe sospecharse el síndrome en caso de observarse una o dos lesiones pigmentadas de gran tamaño en uno o ambos ojos en personas con alto riesgo (familiar directo) (1)(9).

g) Otras neoplasias extracolónicas observadas en este síndrome incluyen: adenomas duodenales, adenomas gástricos, adenomas neuroendócrinos, carcinoma de tiroides, hepatoblastoma y cáncer de mama (1)(11)(12)(17).

2.2. ENFERMEDAD DE COWDEN (SINDROME DE HAMARTOMAS MULTIPLES). El primer caso publicado por Costello data de 1940: en una mexicana de 27 años quien presentaba triquilemomas faciales, fibromas orales y carcinoma metastásico de mama; pero hasta 1963 Lloyd y Dennis lo denominaron Síndrome de Cowden en memoria de otra paciente llamada Rachel Cowden, quien falleció por carcinoma metastásico de mama, y además presentaba fascies adenoides, hipoplasia de maxilar, paladar hendido, hipoplasia de paladar blando y de úvula, microstomía, papilomatosis en labios y orofaringe, lengua escrotal, adenomas tiroideos múltiples, hipertrofia de mamas con enfermedad fibroquistica y degeneración maligna temprana; pectus excavatum, escoliosis, metástasis a hueso e hígado y una historia de datos similares en

otros miembros de la familia. En 1972, Weary y cols definieron al síndrome como un "complejo de lesiones hamartomatosas de ectodermo, mesodermo y endodermo"; postulando que los hallazgos mucocutáneos son elementos claves del diagnóstico y proponen denominarlo "Síndrome de Hamartomas Múltiples", con el epónimo de Enfermedad de Cowden. Hasta 1987 se habían publicado 100 casos en la literatura. Esta genodermatosis tiene un patrón de herencia autosómico dominante; la edad diagnóstica ha sido de 13 a 65 años; aunque la edad de inicio de las manifestaciones es desde el nacimiento hasta 46 años (media 22 años). La afección por sexo es de 1:1. Sin duda, la afección mucocutánea es el marcador principal en esta enfermedad, pero existen alteraciones a diferentes órganos, incluyendo el tracto gastrointestinal, ya que un 30% de casos presentan pólipos en recto sigmoideos que histológicamente corresponden a pólipos hamartomatosos, los cuales no son premalignos y cursan asintomáticos, existiendo controversia respecto a su extirpación temprana (1)(17)(18)(19).

Salem, Steck y Barax han propuesto criterios mayores y menores para el Síndrome de Hamartomas Múltiples, en base a los hallazgos cutáneos y se muestran en la siguiente clasificación (1)(18).

SINDROME DE COWDEN

1. CRITERIOS CLINICOS MAYORES:

- a.- Triquilemomas cutáneo faciales
- b.- Papiomatosis de la mucosa bucal

2. CRITERIOS CLINICOS MENORES:

- a.- Queratosis acral
- b.- Queratosis palmoplantar

3. HISTORIA FAMILIAR DE ENFERMEDAD DE COWDEN

DIAGNOSTICO DEFINITIVO: 1a + 1b

(1a o 1b) + (2a o 2b)

(1a o 1b) + 3

2a + 2b + 3

DIAGNOSTICO PROBABLE: 1a o 1b

DIAGNOSTICO POSIBLE: 2a y/o 2b

CRITERIOS MAYORES: Los triquilemomas cutáneo faciales se observan en el 83% de pacientes y son la clave diagnóstica: son tumores múltiples y tienen dos aspectos clínicos: pueden presentarse como pápulas del color de la piel, con o sin depresión central en la región centofacial o peribucal; o bien, estas pápulas adquieren un aspecto verrugoso alrededor de boca, nariz y ojos; en ocasiones son necesarias varias biopsias para descubrir el diagnóstico histológico, que consiste en uno o varios lóbulos que descienden de la epidermis a la dermis, en ocasiones rodean a un folículo piloso, en la periferia de los lóbulos se

distinguen células cilíndricas en palizada y engrosamiento de la zona basal. en la superficie se aprecia queratinización epidermoide (1)(16)(18)(20).

La papilomatosis se manifiesta en el 83% de pacientes, y al igual que los triquitileomas, son indicadores de la enfermedad: consiste en pápulas de superficie lisa, de consistencia suave, miden 1 a 3 mm de diámetro, se localizan en paladar, encías y labios; cuando afecta lengua, ésta se fisura y toma un aspecto escrolal; la histología es similar a un fibroma benigno (1)(11)(18).

CRITERIOS MENORES: La Queratosis Acal se presenta en el 63% de casos; estas lesiones son inespecíficas tanto clínica como histológicamente, y se caracterizan por pápulas del color de la piel o ligeramente hiperpigmentadas, de superficie rugosa o lisa, miden 1 a 4 mm de diámetro, aparecen en dorso de manos y pies, ocasionalmente en tronco y extremidades, pueden ser similares a verrugas vulgares; e histológicamente se presenta ortoqueratosis no específica, hipergranulosis y acantosis (1)(11).

La Queratosis Palmoplantar está presente en el 42% de los casos y se manifiesta por pápulas traslúcidas, de consistencia firme, con o sin depresión central, se localizan en palmas y plantas; pueden ser similares a las queratosis arsenicales e histológicamente son semejantes a las queratosis acrales comunes (1)(11)(18).

2.3. SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHIERS.

El primer caso fue descrito en 1921 por Peutz en una familia con poliposis gastrointestinal y manchas hiperpigmentadas en labios; en 1949 Jeghers publicó otra serie de casos, y en 1964 Bruwer y cols. denominaron al Síndrome de Peutz-Jeghers a una asociación de poliposis intestinal y manchas hiperpigmentadas mucocutáneas. Es un trastorno autosómico dominante con alta penetrancia, la

incidencia estimada es de 1 en 8,300 a 1 en 29,000 nacidos vivos (1)(23)(24). Las edades de diagnóstico tienen un rango de 6 a 56 años; la afección por sexo es 1:1 (23). Las manifestaciones digestivas iniciales son dolor abdominal que puede condicionar obstrucción intestinal, rectorragia, melena o hematemesis moderada a severa; en una tercera parte de los casos se palpa una masa abdominal; el estudio radiológico y endoscópico confirman el diagnóstico de poliposis intestinal. Los pólipos en la mayoría de casos son de tipo hamartomatosos, aunque se han reportado asociaciones con pólipos adenomatosos, y estos últimos son los que degeneran a adenocarcinoma de colon; los sitios de afección son principalmente yeyuno e íleon, pero también se localizan en estómago, duodeno y colon. Generalmente los pólipos son múltiples, pero la presencia de un pólipo puede ser considerado diagnóstico (1)(15)(23)(25). El riesgo de presentar cáncer de colon, de intestino delgado, o de otro sitio, se ha observado que se está elevando en el Síndrome de Peutz-Jeghers. Tanto en pacientes afectados como en sus familiares: en un estudio de 260 sujetos de 16 familias con Síndrome de Peutz-Jeghers, se diagnosticó cáncer en 22 de 50 pacientes afectados y en 5 de 210 no afectados. Dodds y cols en 1972 realizaron un seguimiento de 12 años en 31 pacientes con Síndrome de Peutz-Jeghers y demostraron la presencia de carcinomas a diferentes niveles (estómago, colon, ovario, páncreas, mama, endometrio, pulmón) en un 48% de casos; observando que tenían un riesgo 18 veces mayor de presentar carcinoma que la población general. Sin embargo, algunos autores contradicen que existe un riesgo elevado de carcinoma en este síndrome. El riesgo estimado en general para cáncer gastrointestinal en pacientes con Síndrome de Peutz-Jeghers es de 2 a 3% y el riesgo relativo para cáncer extraintestinal es del 9%. (1)(24).

La hiperpigmentación mucocutánea generalmente inicia en la infancia o en la

nifíez, con el desarrollo de manchas café oscuras o café-azules que miden 1 a 12 mm, localizadas en labios (95.6%) y mucosa bucal (83%); otros sitios menos afectados son dorso de los dedos, palmas, plantas, párpados, nariz, encías y paladar duro. Las manchas de labios tienden a disminuir de intensidad en la edad adulta. No se ha documentado que exista relación con la severidad de la afección intestinal respecto a la cantidad o tamaño de las manchas. Histológicamente estas lesiones semejan a efélides o lentigo simple; presentan aumento de los gránulos de melanina en la capa basal y tienen un número normal o aumentado de melanocitos. La patogénesis de estas manchas no se ha documentado; pero existe un trabajo por Miyaki y cols, quienes observaron un aumento en la sensibilidad de fibroblastos para transformarse a través del virus del Sarcoma Murino y producir pigmento (1)(25). Debe realizarse una historia clínica completa a los pacientes que presenten manchas mucocutáneas sin sintomatología digestiva; haciendo énfasis en el antecedente familiar de poliposis intestinal, y en caso afirmativo, debe recomendarse una consulta con el gastroenterólogo. A los pacientes con este síndrome se les recomienda resección quirúrgica de pólipos y revisión anual endoscópica, así como extirpación transendoscópica de nuevos pólipos (que sean sintomáticos o mayores de 1.5 cm). También se recomienda el examen ginecológico que incluya exploración de mamas para detectar tempranamente malignización a este nivel (1)(23).

2.4. SÍNDROME DE MUIR-TORRE.

En 1967 Torre presentó el caso de un paciente de 57 años ante la Sociedad Dermatológica de New York; quien tenía adenocarcinoma de ampulla de Váter y múltiples neoplasias sebáceas (más de 100); ese mismo año Muir presentó otro caso similar. En 1973 Ruten y Helwig's presentaron 5 casos y propusieron que se trataba de una nueva entidad nosológica. En 1974 Bitran y Pelletiere propusieron

el epónimo de Síndrome de Torre (26)(27)(28). El Síndrome de Muir-Torre es un trastorno con un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia variable; y hasta 1991 sólo se habían documentado 120 casos en la literatura. La edad diagnóstica oscila entre los 37 y 89 años, con una media de 55 años; la relación de afección por sexo de hombre a mujer es de 3:2 respectivamente. El diagnóstico se establece al asociar tumores de glándulas sebáceas (adenoma, epitelioma, carcinoma) en pacientes con una neoplasia visceral (1)(26)(27)(28). Los tumores de glándulas sebáceas aparecen previamente o concomitante al carcinoma visceral en el 41% de casos; Los tumores sebáceos se observan después del diagnóstico de carcinoma interno en el 59%. Las lesiones cutáneas preceden al carcinoma hasta por 25 años; la edad de inicio de los tumores de glándulas sebáceas depende del tipo de carcinoma asociado; pero en general la edad de inicio tiene un rango de 23 a 89 años (media 53 años); y el rango de diagnóstico de cáncer es de 23 a 81 años (media 50 años); por lo que los tumores sebáceos son un marcador cutáneo para el diagnóstico de certeza. Recientemente han sido definidos los criterios histológicos para diferenciar estos tumores.

Todas estas lesiones pueden tener una similitud clínica: pápulas o nódulos amarillentos e incluyen hiperplasias sebáceas, adenomas sebáceos, epitelomas sebáceos y carcinomas sebáceos; algunos autores consideran al carcinoma basocelular con diferenciación sebácea como marcador cutáneo; también se han observado queratocantomas múltiples en 30 a 50% de pacientes (1)(26)(28)(29)(31)(33)(34).

Las Hiperplasias Sebáceas son neoformaciones blandas, amarillentas y algo umbilicadas, miden 2 a 3 mm de diámetro, afectan cara en particular frente y mejillas; algunos pacientes tienen estas lesiones asociadas a otros tumores sebáceos, ya que si se presentan solas no son consideradas como diagnósticas;

histológicamente consiste en una glándula sebácea aumentada de tamaño, compuesta de numerosos lóbulos agrupados alrededor de un conducto central amplio (este corresponde a la umbilicación central), los cortes seriados revelan que los lóbulos se conectan con el lóbulo central (1)(26).

Las lesiones más comunes y específicas para el diagnóstico son los adenomas sebáceos, que generalmente son múltiples; sin embargo, se ha propuesto que una sola lesión puede ser diagnóstica; Consiste en neoformaciones amarillentas, bien circunscritas, localizadas en cabeza, cuello, en menor proporción en tronco y extremidades; histológicamente están constituidos por lóbulos sebáceos con diferenciación incompleta, de forma y tamaño irregulares, se distinguen dos tipos de células: basaloideas indiferenciadas y células sebáceas maduras(1)(16)(29)(31)(32).

El Epitelioma Sebáceo (sebaceoma) oscila entre un nódulo circunscrito y un placa mal delimitada, algunas lesiones son amarillas y se localizan en cara o piel cabelluda; el aspecto histológico puede ser similar al adenoma sebáceo o al epitelioma basocelular con diferenciación sebácea; en general se advierten masas irregulares en las cuales más de la mitad de las células corresponden a basaloideas indiferenciadas, pero con agregados significativos de células sebáceas y de transición, en algunas áreas las células sebáceas se desintegran(16)(26)(29).

Los Carcinomas Sebáceos son más frecuentes en párpados, originándose de las glándulas de Meibomio, y menos a menudo en las glándulas de Zeiss; no obstante pueden localizarse en cualquier sitio. En párpados se manifiesta como blefaroconjuntivitis crónica o chalazión; y en resto de piel se caracteriza por un nódulo ulcerado o intacto; una sola lesión es diagnóstica, no generan metástasis. Histológicamente el tamaño de los elementos lobulares es muy

variable: existen células sebáceas atípicas con núcleos de diferente tamaño y forma; muchas células indiferenciadas tienen citoplasma eosinofílico y con tinciones especiales revelan glóbulos lipídicos delicados, algunos lóbulos grandes poseen áreas compuestas por células queratinizantes atípicas(26)(29)(31)(32)(34)

Han sido descritos múltiples Queratoacantomas en el 30 a 50% de pacientes con Síndrome de Muir-Torre, se presentan en cabeza y cuello; consiste en una tumoración cupuliforme y firme de 1 a 2.5 cm de diámetro, con un cráter central lleno de queratina; el cual tiene un crecimiento rápido y puede involucionar espontáneamente; a nivel histológico durante la etapa proliferativa inicial se observa una invaginación epidérmica llena de material córneo con proyecciones hacia la dermis, en muchas áreas estas bandas no se distinguen con claridad del estroma circundante y pueden contener células con atipias nucleares y formas mitóticas, en la dermis existe un infiltrado inflamatorio abundante. En lesiones bien desarrolladas el centro consiste en un cráter irregular grande, ocupado por queratina, en la base las proliferaciones epidérmicas ascienden hacia el cráter y también descienden, con atipia nuclear y un infiltrado inflamatorio denso. En el estadio involutivo la proliferación cesa y la mayor parte de las células de la base del cráter están queratinizadas, pueden identificarse células eosinofílicas retraídas, sugiriendo que la degeneración celular seguida de apoptosis contribuye a la involución de queratoacantomas. La presencia de queratoacantomas y carcinoma visceral con ausencia de tumores de glándulas sebáceas ha sido aceptada como Síndrome de Muir-Torre por algunos autores, pero otros no lo consideran así(1)(26)(28)(32).

El número de carcinomas en el Síndrome de Muir-Torre oscila entre uno a nueve; el 53% desarrollan sólo un carcinoma; el 37% presentan dos o tres tipos de

cáncer; y el 10% tienen de 4 a 9 carcinomas. La neoplasia más frecuente es el carcinoma colorectal (47%), menos frecuentes son el carcinoma genitourinario (21%), de mama (12%) y hematológicos (9%). En 120 pacientes con Síndrome de Muir-Torre se observaron un total de 235 carcinomas internos; y más de un tipo histológico de carcinoma colorectal se presentó en la mitad de estos individuos; la detección de carcinoma colorectal tiene un rango de edad de 27 a 81 años (media 50 años); en contraste con la edad de inicio del cáncer colorectal familiar que se presenta 10 años antes que en este síndrome (media 40 años). La localización en el 60% de casos es en la región proximal del ángulo esplénico, esto es similar a lo observado en la población general que desarrolla cáncer colorectal, aunque en ellos también se afecta colon distal (1) (26).

En relación a la asociación del Síndrome de Muir-Torre con poliposis intestinal, Schwartz y cols. han sido los primeros en investigarlo; ya que de 120 pacientes con el síndrome, 28% presentaron pólipos en colon, y sólo un paciente tenía pólipos gástricos. La mayoría de pacientes con pólipos tenía cáncer colorectal y sólo 4% de ellos presentaron cáncer en otros sitios (carcinoma de vejiga, melanoma, carcinoma de mama, linfoma de Hodgkin) (26)(30).

Se han descrito asociaciones con otras enfermedades sistémicas como hiperlipidemia familiar y deficiencia de alfa-1-antitripsina, de manera aislada (32)(35).

La mayoría de pacientes con Síndrome de Muir-Torre tienen una supervivencia prolongada una vez establecido el diagnóstico de malignidad; el seguimiento en 68 casos tuvo una supervivencia de 12 años en el 50% (26).

2.5. SÍNDROME DE CRONKHITE-CANADA.

En 1955 Cronkhite y Canada comunicaron dos casos de un síndrome caracterizado por pólipos intestinales, hiperpigmentación cutánea, alopecia y oncodistrofia; y

desde entonces han sido descritos más de 60 casos. No existe evidencia de transmisión genética en este síndrome. La edad de inicio tiene un promedio de 59 años (rango 31 a 86 años) (1)(36)(37)(38)(39)(40)(41).

Los síntomas gastrointestinales (GIT) consisten en diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso, acompañados de ataque al estado general, desequilibrio hidroelectrolítico; que generalmente preceden a las manifestaciones cutáneas por varias semanas o meses; sin embargo en algunos casos los cambios cutáneos son iniciales; en los dos primeros casos comunicados por Cronkhite-Canada, la histología de los pólipos correspondía al tipo hamartomatoso, y en estudios posteriores se han detectado de tipo hamartomatoso. De 55 pacientes, 8 presentaron malignización, y 20 fallecieron por la enfermedad o sus complicaciones (hemorragia, perforación y sepsis) (39)(40)(41). Los pólipos se localizan en intestino delgado, raramente en esófago o estómago; son pequeños en colon (0.5 a 1 cm); se ha descrito involución espontánea de los mismos, o bien posterior a la resección parcial de intestino (41).

La etiología del síndrome es desconocida, las manifestaciones cutáneas pueden ser secundarias a la sintomatología GIT; a consecuencia de deficiente absorción de vitaminas, riboflavina, piridoxina, ácido nicotínico, ácido ascórbico; aunque estas hipótesis no han sido demostradas, por lo que Jarnum y Jensen han concluido que los cambios ectodérmicos no son debidos a deficiente absorción intestinal (39).

Las manifestaciones cutáneas forman una triada que es necesaria para el diagnóstico y consiste en hiperpigmentación cutánea, alopecia y cambios ungueales (1).

La hiperpigmentación tiene un patrón reticular, afecta principalmente palmas, dorso de manos y brazos; y en menor frecuencia extremidades inferiores, cabeza.

cuello y tronco; no involucra mucosa bucal; el examen histológico revela aumento en la pigmentación de la capa basal, sin hiperplasia melanocítica; y adelgazamiento de fibras colágenas; las lesiones pigmentadas pueden desaparecer espontáneamente y recidivan meses o años previos a las manifestaciones digestivas (1)(37)(38)(39)(41).

La alopecia es rápidamente progresiva (3 días a 4 semanas), afecta inicialmente piel cabelluda y después los silios con pelo terminal, provocando alopecia parcial o difusa de las áreas involucradas; el mecanismo es desconocido; microscópicamente la piel cabelluda presenta atrofia severa de la epidermis, atrofia de algunos pelos, ausencia de pelo normal y de músculo piloerector. Estas manifestaciones pueden preceder a los síntomas GI (1)(36)(41).

El diagnóstico de Síndrome de Cronkhite-Canada debe considerarse en cualquier paciente con uno o más de los cambios ectodérmicos adquiridos señalados previamente, debe acompañarse de síntomas GI sugestivos de poliposis intestinal; por lo que requieren valoración gastroenterológica, así como vigilancia hidroelectrolítica y nutricional; la cirugía se reserva para el tratamiento de las complicaciones (intususcepción, prolapso intestinal o malignidad) (1). El pronóstico es variable, teniendo un rango de mortalidad del 40 a 60% (1)(36).

2.6. SÍNDROME DE VON RECLINGHAUSEN O NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 (NF-1).

En 1887 Von Reclinghausen describe dos pacientes con múltiples manchas café con leche, neurofibromas cutáneos y neurofibromas malignizados en estómago y duodeno, denominando a la entidad "Neurofibromatosis". En 1937 Lisch demostró la presencia de nódulos pigmentados en el iris de pacientes con NF1. La asociación de pequeñas manchas hiperpigmentadas en axilas e ingles fue descrita por Crowe en 1964. En 1982 Ricardi propuso una clasificación que incluía 7 categorías diferentes, pero no fue aceptada, debido a que los tipos III (mixto), IV (variante) y VII (inicio

cardíaco) no estaban bien diferenciados: por lo que en 1987 se realizó el Congreso de Neurofibromatosis en Bethesda, Maryland; y se propuso la clasificación vigente hasta el momento de Neurofibromatosis: está dividida en 2 grandes grupos, e incluyen los siguientes criterios (42)(43)(44):

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 *

- A.- Seis o más manchas café con leche >5 mm de diámetro en pre-púberes y >15 mm en post-púberes.
- B.- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme.
- C.- Signo de Crowe
- D.- Glioma óptico
- E.- Dos o más nódulos de Lisch (hamartoma de iris)
- F.- Displasia de esfenoides o adelgazamiento de la corteza ósea con o sin pseudoartrosis.
- G.- Historia familiar de NF-1

* DIAGNOSTICO: 2 o más de los criterios

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 2 **

- A.- Tumor neural bilateral confirmado con TAC o RM
- B.- Tumor neural unilateral:
 - Neurofibroma
 - Meningioma
 - Glioma
 - Schwannoma
 - Opacidad lenticular subcapsular juvenil

C.- Historia familiar directa de NF-2

** DIAGNOSTICO: A + C ó B + C

En vista de que la NF-1 está relacionada con la dermatología, se describirán a continuación sus principales características. En 1980 se realizó la Fundación Nacional de Neurofibromatosis en New York a través de la organización de

pacientes afectados por esta enfermedad (42).

La NF1 es un trastorno con un patrón de herencia autosómica dominante. La afección genética encontrada consiste en una mutación en el cromosoma 17 (42)(45)(46)(47)(48). La incidencia es de 1:2,500 a 1:3.300 nacidos vivos; no existe predominio en cuanto a la afección por sexo; y el 75% de casos acuden por primera vez al médico antes de los 20 años de edad (49).

Las Manchas Café con Leche pueden identificarse al nacimiento o demorar hasta un año en manifestarse; preceden a los tumores cutáneos; son diagnósticas en número de 6 o más, con tamaño >5mm en prepúberes y >15mm en post-púberes; pueden tener cualquier topografía y en 24% de niños puede ser la primera manifestación de enfermedad; la biopsia en impregnación argéntica revela mayor cantidad de melanina en los melanocitos y queratinocitos (16) (43).

Los Neurofibromas Periféricos se clasifican en cutáneos o subcutáneos; los primeros afectan epidermis y dermis, la mayoría aparecen como nódulos discretos de color ligeramente violáceo y son de consistencia blanda o gelatinosa; miden 0.1 cm hasta varios centímetros de diámetro; son numerosos y afectan tronco y zonas expuestas; se acompañan de prurito (21%) y ocasionalmente son dolorosos; se ha observado aumento de tamaño de las lesiones durante el embarazo (33% de mujeres afectadas). Los neurofibromas subcutáneos son menos frecuentes y tienen dos formas: nódulos firmes y discretos unidos a un nervio, o bien tienen un desarrollo voluminoso de tejido subcutáneo que en ocasiones alcanza un tamaño enorme (le tumor royal); estos últimos se observan con mayor frecuencia en cara, cráneo, cuello y tronco, provocando deformidad de la región; cuando estos tumores denominados neuromas plexiformes, paquidermatocel o elefantiasis neurofibromatosa son palpados, dan la sensación de una bolsa llena de gusanos; el hueso subyacente puede aumentar de tamaño y provocar dolor, debilidad

muscular, atrofia y disminución de la sensibilidad. Histológicamente las lesiones son circunscritas, no están encapsuladas, se componen de fibras de colágena onduladas, delgadas y poco eosinofílicas; se disponen en bandas laxas con diferentes direcciones, entre ellas se detectan núcleos ovalados o fusiformes (16)(43)(50).

Los Neurofibromas son extirpados por cuestiones estéticas, o bien por dolor intenso. Ricarddi en 1987 propone el uso de Ketotifeno para disminuir la sintomatología (prurito y/o dolor), así como el tamaño del tumor (51).

El signo de Crowe consiste en manchas hiperpigmentadas, pequeñas, similares a efélides y están localizadas a axilas, o diseminadas a la región inguinal y axilar. Se consideran un hallazgo patognomónico de la enfermedad. Se deben a un exceso de melanosomas en las células de Halpighi, en algunas de las células basales se observan melanosomas voluminosos que miden varios micrones de diámetro (16)(50).

El Glioma más común en NF1 afecta al nervio y quiasma ópticos; la incidencia de presentación es en el 15% de pacientes; el diagnóstico se realiza a través de RMN, cuya imagen revela todos los segmentos de las vías ópticas (esto no se detecta con TAC); el glioma óptico corresponde a un Astrocitoma Poliquístico Grado I o II (42)(43).

Los nódulos de Lisch son lesiones superficiales alrededor de iris, se observan con lámpara de hendidura; en ocasiones son poco visibles y llegan a medir hasta 2mm de diámetro; cuando los nódulos son múltiples pueden observarse a simple vista. Se presentan en el 93% de pacientes con NF1. Corresponden a hamartomas de iris; generalmente aparecen en la pubertad, pero han sido observados en edades menores (42)(43).

Las alteraciones óseas consisten en un defecto de la pared de órbita posterior,

que conlleva a exoftalmia pulsátil. Otra alteración frecuente es xifoesciosis que puede alcanzar un ángulo marcado comprometiendo la médula espinal (43)(50)(52). Las alteraciones en el Sistema Nervioso Central en la NF1 incluyen hamartomas no neoplásicos, gliomas, neurofibromas plexiformes, neurofibroma intraespinal, y ectasia dural (42)(52). En el 25% de pacientes existen neurofibromas GII; otras estirpes histológicas son leiomiomas, sarcomas, neuroepiteliomas, ganglioneuromas; y los sitios de mayor afección son yeyuno, estómago; menos frecuentes íleo, duodeno y colon. Sólo en pocos casos se han presentado poliposis intestinal sin que exista descripción de la estirpe histológica (1)(54)(55)(56).

2.7. SÍNDROME DE RUALCABA-MYHRE-SMITH

Este síndrome fue descrito en 1980 por Rualcaba, Myhre y Smith; y le denominaron Síndrome de Soto; comunicaron el caso de un paciente con macrocefalia, deformidad craneofacial, alteraciones esqueléticas, poliposis intestinal y manchas hiperpigmentadas en prepucio y glande. En 1983 Di Liberti y cols. comunicaron otros casos y asignaron a la entidad el epónimo de Síndrome de Rualcaba Myhre-Smith. El patrón de herencia en esta entidad probablemente sea autosómico dominante. La poliposis afecta colon y la estirpe histológica es de tipo hamartomatosa, no se ha documentado degeneración maligna de los pólipos. Las manchas hiperpigmentadas en pene tienen un aspecto lentiginoso tanto clínica como histológicamente. Este síndrome desafortunadamente no ha sido estudiado con profundidad, ya que existen pocos casos publicados en la literatura; por lo que debe sospecharse y todo dermatólogo está obligado a conocerlo (1)(57).

2.8. FIBROMAS LAXOS ASOCIADOS A POLIPOSIS INTESTINAL.

En 1982, Klein y cols comunicaron una asociación entre fibromas laxos y poliposis adenomatosa en pacientes con acromegalia; la presencia de pólipos estaba

relacionada con edades mayores de 50 años y con 5 o más fibromas laxos (1)(58). En 1985, Chobanian y cols realizaron un estudio en 100 pacientes a quienes se les practicó colonoscopia por diferentes causas (hematoquezia, sangre oculta en heces, masa abdominal), y de éstos, 41 tuvieron pólipos intestinales (adenomatosos) y 47 tuvieron fibromas laxos; esta asociación fue significativa ($p < 0.001$), no hubo diferencias en relación a edad y sexo (59)(60).

En 1986 Luck realizó un estudio colonoscópico en 187 individuos asintomáticos que eran familiares de pacientes con poliposis intestinal; y observaron poliposis intestinal en 18 sujetos, y el valor predictivo de fibromas laxos con poliposis fue de 18%. De igual manera, Gould encontró resultados similares en una población de 492 individuos, y de ellos, 266 tenían fibromas laxos y poliposis intestinal; la prevalencia fue de 1.3 y el valor predictivo positivo fue de 10.2%; observaron además que estos resultados no tienen diferencia con la población general. Por lo que estos dos últimos autores insisten en que no existe una correlación predictiva entre fibromas laxos y poliposis intestinal(61)(62)(63).

En relación a la localización y frecuencia de fibromas de acuerdo a edad y sexo, Banik realizó un estudio en una población abierta de 750 sujetos sanos con edades de 1 a 90 años; observó que el 25% de hombres y el 21% de mujeres tenían fibromas laxos, y que la frecuencia aumenta con la edad (afección principal en la 5a. década); en relación al número de lesiones dermatológicas, el 75% de pacientes tuvieron menos de 3 lesiones por localización; las regiones anatómicas afectadas fueron axilas (48%), cuello (35%), inguinal (2%) y otras como párpados, abdomen y dorso (16%) (64). En general, los fibromas laxos son tumores blandos, plegados, pequeños, del color de la piel o ligeramente hiperpigmentados; no se malignizan, y a nivel histológico están constituidos por papilomatosis, hiperqueratosis y acantosis regular (1)(16)(57).

CAPITULO 3

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS EN PACIENTES CON POLIPOSIS INTESTINAL

3.1. OBJETIVOS:

En el presente trabajo se plantearon dos objetivos primordiales:

- 1.- Conocer la frecuencia y el tipo de manifestaciones cutáneas en pacientes con Poliposis Intestinal en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- 2.- Conocer cuáles son los síndromes cutáneos asociados a Poliposis Intestinal en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

3.2. MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, abierto, transversal y descriptivo.

Se incluyeron aquellos pacientes con diagnóstico previo de Poliposis Intestinal, enviados del servicio de Coloproctología y Endoscopia del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Fueron interrogados y se llenó un cuestionario escrito; haciendo énfasis en la historia familiar y personal de Poliposis Intestinal. Se realizó una exploración dermatológica meticulosa en la Consulta Externa de Dermatología del Hospital de Especialidades del C.H.N. Siglo XXI, por medio de dos dermatólogos, quienes en forma conjunta concluyeron si realmente las lesiones cutáneas podrían integrar un síndrome de Poliposis Intestinal. Una vez localizada la lesión cutánea, se procedió a realizar biopsia de la misma; la cual se envió al Servicio de Patología del Hospital de Oncología del C.H.N. Siglo XXI; éstas fueron procesadas con técnicas habituales y revisadas por dos patólogos para corroborar el diagnóstico. En algunos casos, los pacientes se enviaron a los Servicios de Oftalmología y Radiología, en búsqueda de manifestaciones extracutáneas.

CRITERIOS DE INCLUSION: Se incluyeron todos aquellos pacientes de cualquier sexo, sin límite de edad y con diagnóstico previo de Poliposis Intestinal a través de estudios con alta sensibilidad y especificidad como son la videocolonoscopia, rectosigmoidoscopia y/o colon por enema; enviados de la Consulta Externa de Coloproctología y Endoscopia del Hospital de Oncología del C.H.N. Siglo XXI.

CRITERIOS DE EXCLUSION: Aquellos pacientes que recibieron radioterapia previa al estudio.

VARIABLES DEPENDIENTES: Fueron los Síndromes Cutáneos: Síndrome de Gardner, Síndrome de Cowden, Síndrome de Muir-Torre, NF-1, Síndrome de Cronkhite-Canada, Síndrome de Ruvalcaba-Myhre-Smith y Fibromas Laxos asociados a Poliposis Intestinal.

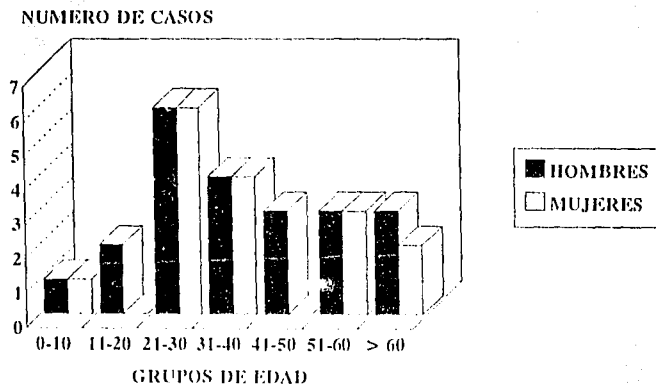
VARIABLE INDEPENDIENTE: Pacientes con Poliposis Intestinal.

ANALISIS ESTADISTICO: Se realizaron tablas de distribución de frecuencias y se calcularon porcentajes.

3.3. RESULTADOS.

Se estudiaron un total de 40 pacientes que fueron captados durante los meses de Marzo a Octubre de 1994. Pero dos pacientes no reunieron los criterios; de los 38 restantes, 23 (60.5%) fueron hombres y 15 (39.5%) mujeres; con un rango de 6 a 80 años. Los grupos más afectados se encontraban entre la tercera y cuarta décadas de la vida. En la gráfica 1, se muestra la distribución por edad y sexo.

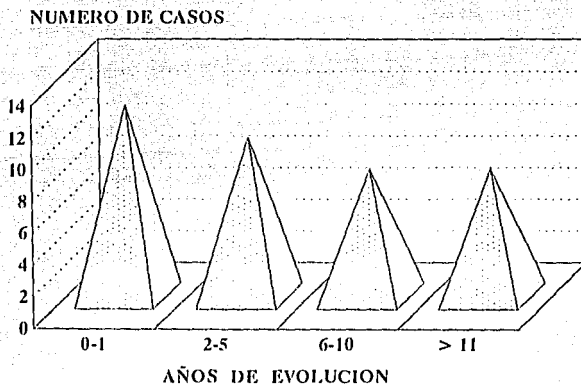
GRAFICA I DISTRIBUCION POR EDAD



La primera parte de los resultados está enfocada a los hallazgos observados en relación a la Poliposis Intestinal: posteriormente hablaremos sobre las manifestaciones cutáneas y los síndromes clasificados.

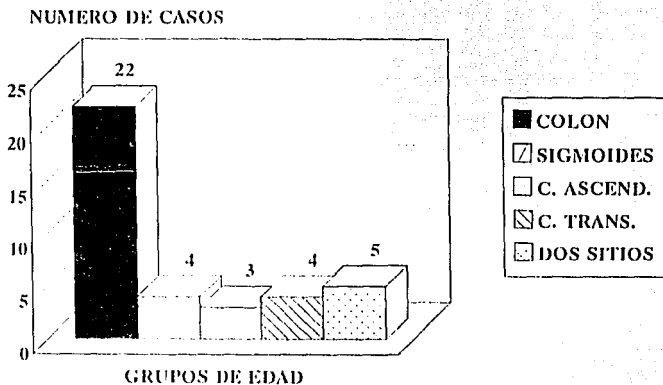
El tiempo de evolución de la Poliposis Intestinal, tuvo un rango de un mes a 28 años: y en la mayoría de los casos fue menor de un años de evolución(31%); como puede apreciarse en la gráfica 2.

GRAFICA II EVOLUCION DE POLIPOSIS INTESTINAL



Respecto a la localización de la Poliposis Intestinal, la afección a todo el colon se presentó en 22 pacientes (57%); recto-sigmoideas en 4 pacientes (11%); colon transverso 4 pacientes (11%); colon ascendente 3 pacientes (8%); y dos sitios afectados en 5 casos (13%); como se muestra en la gráfica 3.

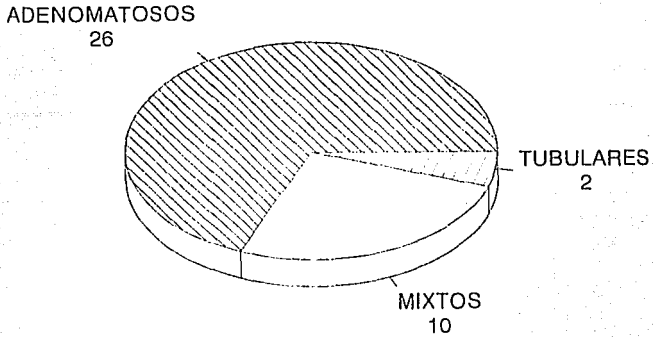
GRAFICA III LOCALIZACION DE POLIPOSIS



Los estudios histopatológicos de estos pólipos mostraron que 22 pacientes (68%) tenían pólipos adenomatosos: 10 pacientes (26%) tenían de tipo mixto (adenomatoso, tubular, hiperplásico, planos, y displásicos); y en 2 pacientes (6%) fueron tubulares; puede observarse este hallazgo en la gráfica 4.

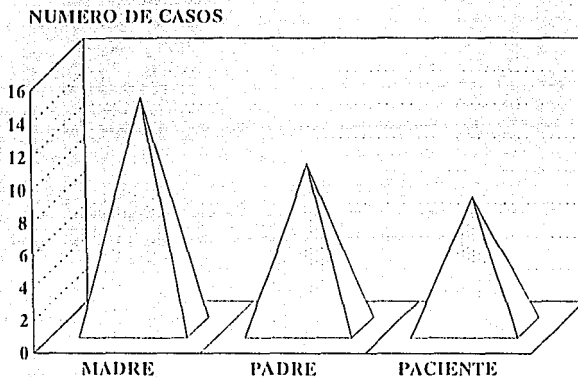
GRAFICA IV

TIPOS HISTOLOGICOS DE POLIPOS



Un dato interesante observado en la población estudiada es que casi en el 70% de pacientes presentaban un antecedente familiar directo o indirecto de adenocarcinoma de colon; y además, 8 pacientes estaban afectados por cáncer de colon; se muestra en la gráfica 5.

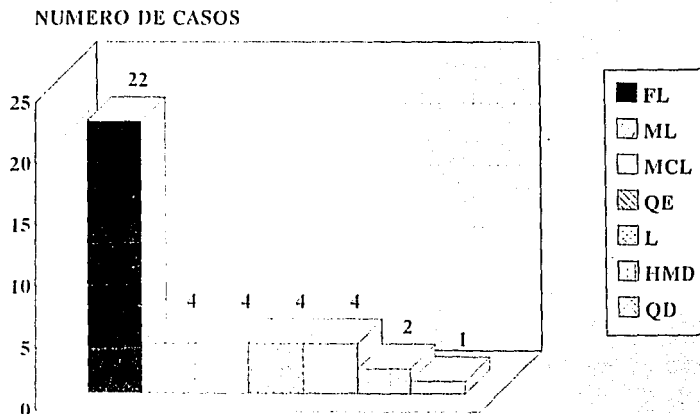
GRAFICA V ANTECEDENTES CA. DE COLON



En relación a las manifestaciones extracutáneas que tuvieron trascendencia para la clasificación sindrómica, se encontraron los siguientes datos: dos pacientes tenían maculopatía retiniana, 6 pacientes presentaron osteomas de cráneo, un paciente tenía antecedente de carcinoma neuroendócrino de páncreas, y una paciente tenía metástasis a ovario.

En la población estudiada 30 pacientes (78,4%) tuvieron manifestaciones dermatológicas; y de éstos, 12 pacientes (40%) presentaron 2 lesiones diferentes; y en orden de frecuencia son: fibromas laxos en 22 pacientes (73,33%); manchas lentiginosas en 4 (13,33%); manchas café con leche en 4 (13,33%); quistes epidermoides en 4 (13,33%); lipomas en 4 (13,33%); hiperpigmentación macular difusa en 2 (6,6%) y tumor desmoide en un caso (3,3%). Estos datos se muestran en la Gráfica 6.

GRAFICA VI LESIONES CUTANEAS



- FL: Fibromas laxos
- ML: Manchas lentiginosas
- MCL: Manchas café con leche
- QE: Quistes epidermoides
- L: Lipomas
- HMD: Hiperpigmentación macular difusa
- QD: Quiste dermoide

FALLA DE ORIGEN

Los pacientes con fibromas laxos tenían un rango de edad de 6 a 65 años; pero 8 pacientes (36.36%) eran menores de 33 años, y en la mayoría de éstos, la evolución de los fibromas precedía al diagnóstico de Poliposis Intestinal; además en 4 pacientes jóvenes el número de lesiones fue mayor de 8 (señalados con asterisco en el cuadro 1). Las regiones anatómicas afectadas fueron en orden de frecuencia: cuello en 9 pacientes; axilas 8 pacientes; perianal 3 pacientes; inguinal 2 pacientes; y en 4 casos habían 2 sitios afectados.

CUADRO I FIBROMAS LAXOS

EDAD	EVOLUCION POLIPOSIS	EVOLUCION DE FIBROMAS
6	2/12	1
6	2/12	1
21	9	2
22	2	3*
26	8	8
30	5	6*
31	1/12	3*
33	2	4*

Respecto al resto de lesiones cutáneas observadas, se puede señalar lo siguiente: la evolución en el 80% de las lesiones cutáneas precedían al diagnóstico de Poliposis Intestinal; además con la mayoría de estas lesiones fue posible integrar un total de 6 síndromes: un caso de NF1, un Síndrome de Muir-Torre, 3 casos de Síndrome de Gardner y un Síndrome de Peutz-Jeghers: los cuales serán descritos en la siguiente sección.

3.4. ILUSTRACION DE CASOS CLINICOS.

Se integró un caso de Enfermedad de Von Reclinghausen (NF1) en un masculino de 24 años de edad; con múltiples manchas café con leche de 20 años de evolución, de diferentes tamaños (2-15 cm) , diseminadas a tronco, extremidades superiores e inferiores, múltiples fibromas en dorso; un neurofibroma plexiforme en piel cabelluda; signo de Crowe (+); en el colon por enema se identificaron 2 pequeños pólipos en colon transverso. En las figuras 1,2 y 3 se muestran las lesiones cutáneas comentadas.



Fig. 1

Manchas Café con leche



Fig. 2

Borra de la ma plástica

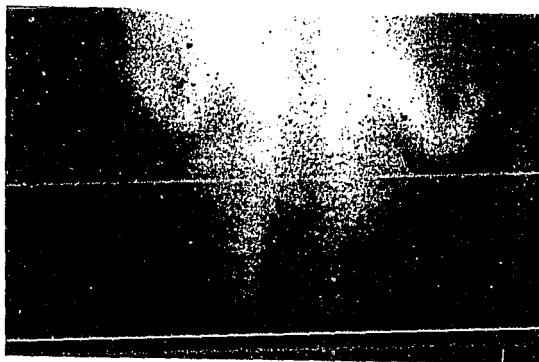


Fig. 3

Borra de la ma plástica

FALDA DE ORIGEN

Se clasificó un Síndrome de Muir-Torre en una paciente del sexo femenino de 58 años de edad; quien tenía adenocarcinoma de colon y colectomía parcial 2 años previos al estudio; posteriormente se realizó rectosigmoidoscopia y observaron poliposis adenomatosa en colon ascendente; la revisión dermatológica mostró la presencia de hiperplasias sebáceas y un adenoma sebáceo en la región frontal; un dato relevante fue que las lesiones cutáneas precedían al diagnóstico de adenocarcinoma; ya que tenían 8 años de evolución. En la figura 4 se muestran las lesiones cutáneas.

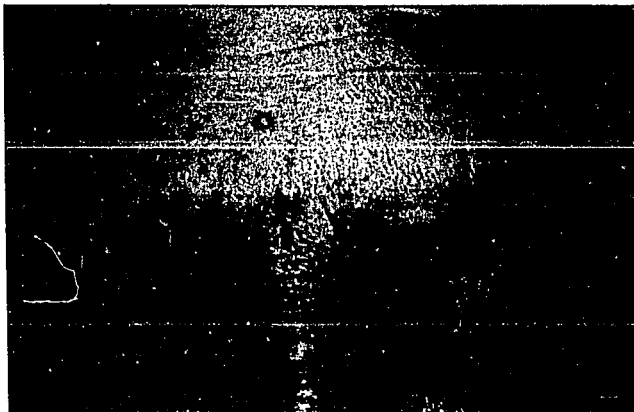


Fig. 4
Hiperplasias y Adenomas Sebáceos

Una paciente del sexo femenino de 60 años de edad tenía Síndrome de Gardner en base a que presentó poliposis adenomatosa en colon ascendente de un mes de evolución; cuando se realizó el estudio dermatológico se palparon tumoraciones de consistencia pétreas en cráneo y al solicitar radiografías simples de cráneo y T.A.C. se corroboraron osteomas múltiples; presentaba además dos quistes epidermoides en dorso de 16 años de evolución; durante la adolescencia le habían extirpado un lipoma en antebrazo derecho y tenía antecedente familiar directo de adenocarcinoma de colon. En las figuras 5 y 6 se muestran las afecciones cutáneas y óseas.

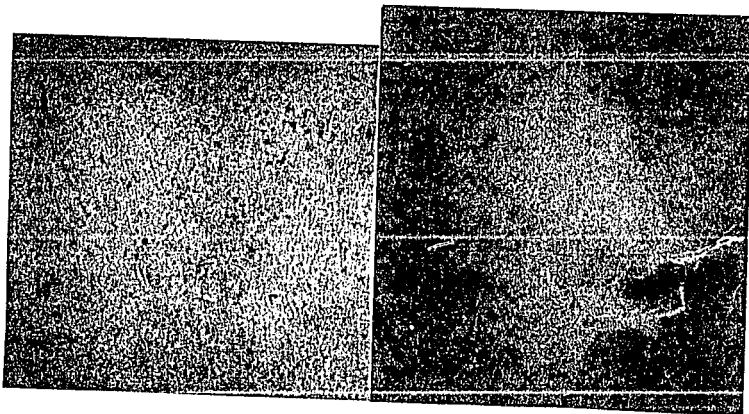


Fig. 5
Cráneo (osteomas)

Fig. 6
T.A.C. (osteomas)

Se integró un caso de Síndrome de Gardner en un paciente del sexo masculino de 61 años de edad: tenía poliposis adenomatosa en todo colon de 4 años de evolución; durante la cirugía se detectó un tumor desmóide de mesenterio que medía 15 cm de diámetro; se extirpó y se realizó colectomía total. En la exploración dermatológica se detectó un lipoma retroauricular derecho de 7 años de evolución. Fue enviado al servicio de Oftalmología donde observaron maculopatía retiniana. Se realizó una radiografía simple de cráneo y se reportaron 2 osteomas. En la fig. 7 se muestran las lesiones cutáneas.

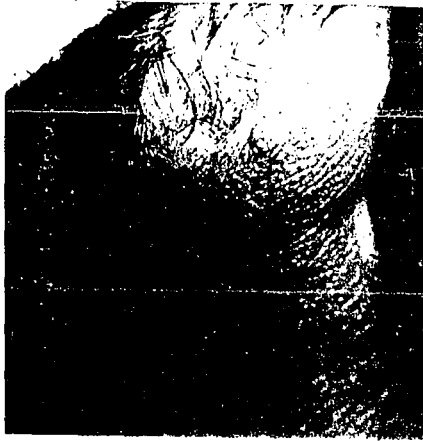


Fig. 7
Lipoma Retroauricular

Un tercer caso de Síndrome de Gardner fue clasificado en un paciente masculino de 21 años de edad, tenía poliposis adenomatosa múltiple de 8 años de evolución, presentó un tumor neuroendócrino de páncreas de 6 meses de evolución. Se detectaron múltiples quistes epidermoides pequeños en espalda y dorso de manos de 10 años de evolución; así como un lipoma en piel cabelluda de un año de evolución. En la fig. 8 se muestran los quistes epidermoides de dorso de mano.

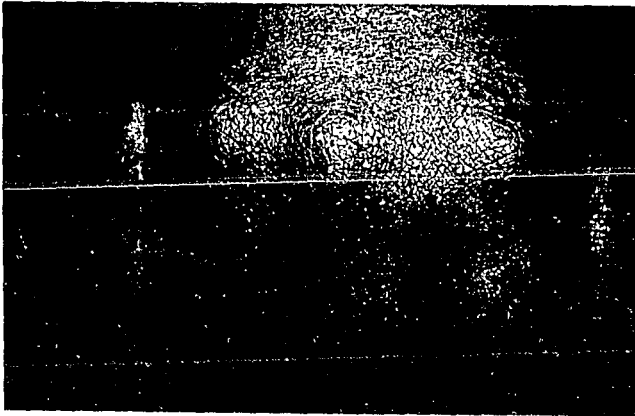


Fig.8

Quistes Epidermoides

Se clasificó como Síndrome de Peutz-Jeghers a un paciente del sexo masculino de 23 años de edad, quien tenía poliposis adenomatosa de 5 años de evolución; maculopatía retiniana desde la infancia y manchas hiperpigmentadas en labios. Además presentaba antecedente de adenoacrinoma de colon en familiar directo (padre). Las manchas mucocutáneas se muestran en la Fig.9

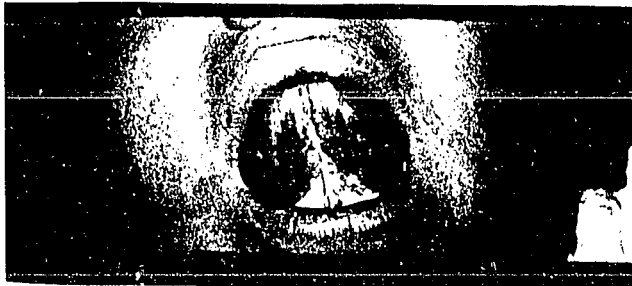


Fig. 9

Manchas hiperpigmentadas

3.5. CONCLUSIONES.

Las manifestaciones cutáneas en pacientes con Poliposis Intestinal se presentaron en el 78.4% (30 pacientes) en esta serie. Las lesiones observadas incluyeron: fibromas laxos, manchas café con leche, hiperpigmentación macular difusa, manchas hiperpigmentadas mucocutáneas, quistes epidermoides, lipomas y tumor desmoide. Un dato relevante fue que la mayoría de estas lesiones aparecieron antes de diagnosticarse la poliposis intestinal (rango de 1 a 12 años) en 30 pacientes (80%).

Sin duda alguna, los fibromas laxos tuvieron una incidencia alta, ya que afectaron al 73% de pacientes (22 casos); 8 de éstos eran menores de 33 años. La localización de fibromas fue inusual en 3 pacientes jóvenes, ya que afectaban la región perianaal. El número de lesiones fue variable (2 a 18) y en 4 pacientes jóvenes se observaron más de 8 fibromas laxos.

Las manifestaciones extracutáneas fueron importantes para la integración diagnóstica; y se identificaron maculopatía retiniana (2 casos); osteomas en cráneo (3 pacientes); y carcinoma neuroendócrino de páncreas (1 paciente).

Se realizó la asociación de todas las manifestaciones y con ello se pudieron integrar 6 síndromes: 3 casos de Síndrome de Gardner que correspondió al 7.8% de la población estudiada; un caso de Síndrome de Von-Reclinghausen (2.6%); un caso de Síndrome de Muir-Torre (2.6%) y un caso de Síndrome de Peutz-Jeghers (2.6%). Un dato relevante observado fue el antecedente de adenocarcinoma de colon en familiares directos (padre o madre), manifestado en casi el 70% de pacientes; además 8 pacientes (21%) estaban afectados por esta patología.

CAPITULO 4

D I S C U S I O N

Las manifestaciones cutáneas en pacientes con Poliposis Intestinal generalmente se manifiestan antes del diagnóstico digestivo; lo que tiene importancia respecto al estudio completo en estos casos que ha sido recomendado por varios autores; esto pudo ser corroborado en nuestra serie, ya que en el 80% de los casos las manifestaciones precedieron al diagnóstico gastrointestinal.

En ocasiones es difícil integrar los síndromes de Poliposis Intestinal, ya que se requieren de diferentes criterios; pero en caso de encontrar una lesión dermatológica sospechosa, deben buscarse de manera intencionada más datos para el diagnóstico final. Además es importante señalar que en el caso de familiares de pacientes con poliposis intestinal que presenten las lesiones cutáneas ya señaladas, deben vigilarse y estudiarse por el alto riesgo de manifestar adenocarcinoma de colon.

En relación a los Síndromes de Poliposis Intestinal; es más frecuente el Síndrome de Gardner, lo cual pudo comprobarse en esta serie; ocupando una incidencia del 7.8%; otros autores han comunicado una incidencia del 8.5% a 60% de los pacientes con P.C.F. Las edades de presentación de las lesiones cutáneas también precedieron a las manifestaciones GIT. La asociación con adenocarcinoma de colon se manifestó en un caso, así como un tumor neuroendócrino de páncreas en otro paciente; lo que habla de la degeneración maligna en este síndrome y de la vigilancia que debe llevarse a cabo.

Los otros tres síndromes observados son menos frecuentes; cabe señalar que el Síndrome de Muir-Torres y la NF1 no son considerados dentro de la clasificación de Poliposis Intestinal; pero en vista de que nuestros pacientes presentaron afección GIT consideramos importante incluirlos.

En todos los pacientes con poliposis intestinal debe realizarse un estudio integral incluyendo la revisión dermatológica; puesto que el pronóstico cambiaría por completo si se lograra integrar el diagnóstico sindromático tempranamente. En vista de que los fibromas laxos se presentaron en un porcentaje considerable de pacientes, por lo que es importante hacer las siguientes consideraciones: este es un estudio observacional, por lo que es necesario un estudio comparativo para determinar si realmente estas lesiones pueden considerarse como marcadores cutáneos en pacientes con Poliposis Intestinal.

BIBLIOGRAFIA.

1. Gregory B, Ho VC CUTANEOUS MANIFESTATIONS OF GASTROINTESTINAL DISORDERS J Am Acad Dermatol 1992; 26: 153-166.
2. Sarre RG, Frosch AG, Jagelman DG et al GASTRIC AND DUODENAL POLYPS IN FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS Gut 1987;28:306-314
3. Pozz de León, Antonielli A, Ascari A, et al INCIDENCE AND FAMILIAL OCCURRENCE OF COLORECTAL CANCER AND POLYPS IN A HEALTH-CARE DISTRICT OF NORTHERN ITALY Cancer 1987; 60: 2848-2859.
4. Spigelman AD, Williams CB, Phillips RKS RECTAL POLYPOSIS AS A GUIDE TO DUODENAL POLYPOSIS IN FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS J Roy Soc Med 1992; 85: 77-79.
5. Rauzi T, Castagnone, Velio P et al GASTRIC AND DUODENAL POLYPS IN FAMILIAL POLYPOSIS COLI Gut 1981; 22: 363-367.
6. Holson RW, Pescatori M, Nicholls RJ RESTORATIVE PROCTOCOLECTOMY WITH ILEAL RESERVOIR FOR ULCERATIVE COLITIS AND FAMILIAL ADENOMATOSIS. Gut 1983; 24: A-476.
7. Offerhaus J, Levis S, Giardiello F, et al OCCULT RADIOPAQUE JAW LESIONS IN FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS COLI AND HEREDITARY HEMIPOLYPOSIS COLORECTAL CANCER Gastroenterology 1987; 93: 490-497.
8. Bodmer WF, Bailey IJ, Bodmer J, et al LOCALIZATION OF THE GENE FOR FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS ON CHROMOSOME 5 Nature 1987; 328: 614-616.
9. Traboulsi E, Krush A, Gardner EJ et al PREVALENCE AND IMPORTANCE OF PIGMENTED OCULAR FUNDUS LESIONS IN GARDNER'S SYNDROME N Engl J Med 1987; 316: 661-667.
10. Sánchez H, Zali HR, Khalil AA BE AWARE OF GARDNER'S SYNDROME Am J Gastroenterol 1979; 71: 68-73.
11. Poole S, Fenske H CUTANEOUS MARKERS OF INTERNAL MALIGNANCY J Am Acad Dermatol 1993; 28: 1-13
12. Iida H, Yao T, Itoh H et al NATURAL HISTORY OF GASTRIC ADENOMAS IN PATIENTS WITH FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS COLI Cancer 1988; 61: 605-611.
13. Castagnone IZ, Velio P, Bianchi B GASTRIC AND DUODENAL POLYPS IN FAMILIAL POLYPOSIS COLI Gut 1981; 22: 363-367.
14. Cooper PH, Fechner RE PILOMATRICOMA-LIKE CHANGES IN THE EPIDERMAL CYSTS OF GARDNER'S SYNDROME J Am Acad Dermatol 1983; 8: 639-644

15. Bussey HJ, Veale AM, Morson BC GENETICS OF GASTROINTESTINAL POLYPOSIS *Gastroenterology* 1978; 74: 1325-1330.
16. Lever. HISTOPATOLOGIA DE LA PIEL. 7a. edición. Intermédica.1990. Buenos Aires
17. Ponz de Leon M, Sassatelli R, Zanghieri G, et al HEREDITARY ADENOMATOSIS OF THE COLON AND RECTUM: CLINICAL FEATURES OF EIGHT FAMILIES FROM NORTHERN ITALY *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 906-916.
18. Salem O, Steck W COMDEN'S DISEASE (MULTIPLE HAMARTOMA AND NEOPLASIA SYNDROME) *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 686-696
19. Burnett J, Goldner R, Callon G COMDEN DISEASE *Br J Dermatol* 1975; 93: 329.
20. Requena L, Gutiérrez J, Sánchez L MULTIPLE SCLEROTIC FIBROMAS OF THE SKIN A CUTANEOUS MARKER OF COMDEN'S DISEASE. *JCutan Pathol* 1991; 19: 346-351.
21. Aram H, Zidenbaum H MULTIPLE HAMARTOMA SYNDROME *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 774-776
22. Elston D, James W, Rodman O et al MULTIPLE HAMARTOMA SYNDROME ASSOCIATED WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMA *Arch Dermatol* 1986; 122: 572-575.
23. Dozois R, Judd ES, Dahlin DC THE PEUTZ-JEGHERS SYNDROME *Arch Surg* 1959;98:509-514.
24. Giardiello F, Welsh S, Stanley B et al INCREASED RISK OF CANCER IN THE PEUTZ-JEGHER SYNDROME *N Engl J Med* 1987; 316: 1511-1514.
25. Mendes da Costa Y, Reygaerts D, Desorgher H et al SYNDROME DE PEUTZ-JEGHERS. DESCRIPTION D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE. *Acta Gastroenterol Belg* 1990; 53: 180-187.
26. Cohen P, Kohn S, Kurzrock R ASSOCIATION OF SEBACEOUS GLAND TUMORS AND INHERITAL MALIGNANCY: THE MUTI-TORRE SYNDROME *Am J Medicine* 1991; 90: 606-613.
27. Torre D MULTIPLE SEBACEOUS HUMOUR *Arch Dermatol* 1968; 98: 549-552
28. Leonard DL, Deaton BR MULTIPLE SEBACEOUS GLAND TUMOURS AND VISCERAL CARCINOMAS. *Arch Dermatol* 1974; 110: 917-920
29. Housholder BS, Zeligman I SEBACEOUS NEOPLASMS ASSOCIATED WITH VISCERAL CARCINOMAS. *Arch Dermatol* 1980; 116: 61-64
30. Schwartz RA, Flieger DH, Saied BK THE TORRE SYNDROME WITH GASTROINTESTINAL POLYPOSIS *Arch Dermatol* 1980; 116: 312-314
31. Rothenberg J, Lambert C, Tail J THE MUTI-TORRE (TORRE'S) SYNDROME; THE SIGNIFICANCE OF A SOLITARY SEBACEOUS TUMOUR *J Am Acad Dermatol*

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

1990; 23: 638-640

32. Rodenas J, Herrariz MT, Tercedor J et al MUIR-TORRE SYNDROME ASSOCIATED WITH A FAMILY HISTORY OF HIPERLIPIDEMIA J Am Acad Dermatol 1993; 28: 285-288
33. Cohen P SEBACEOUS CARCINOMAS OF THE OCULAR ADNEXA AND THE MUIR-TORRE SYNDROME J Am Acad Dermatol 1992; 27: 279-280
34. Lasser A, Carter M MULTIPLE BASAL CELL EPITHELIOMAS WITH SEBACEOUS DIFFERENTIATION Arch Dermatol 1973; 107: 91-93
35. Guilart J, McGillis T, Bergfeld W et al MUIR-TORRE SYNDROME ASSOCIATED WITH ALFA-1-ANTITRIPSINA DEFICIENCY AND CUTANEOUS VASCULITIS J Am Acad Dermatol 1991; 24: 875-876.
36. Kilcheski T, Kressel HY, Laufer I THE RADIOGRAPHIC APPEARANCE OF THE STOMACH IN CRONKHITE-CANADA SYNDROME. Radiology 1981; 141: 57-60.
37. Jhonson K, Soergel K, Doods WJ. CRONKHITE-CANADA SYNDROME: GASTROINTESTINAL PATHOPHYSIOLOGY AND MORPHOLOGY. Gastroenterol 1972; 63:140-151.
38. Weinstein MA, Biempica I, Halpern A. CRONKHITE-CANADA SYNDROME: REPORT OF A CASE WITH BACTERIOLOGIC, IMMUNOLOGIC, AND ELECTRON MICROSCOPIC STUDIES Gastroenterol 1980; 79: 731-736.
39. Koehler R, Kyaw H, Fenton J. DIFFUSE GASTROINTESTINAL POLYPOSIS WITH ECTODERMAL CHANGES. Radiology 1972; 103: 589-594.
40. Rubin M, TuChill R, Rosato E. CRONKHITE-CANADA SYNDROME: REPORT OF AN UNUSUAL CASE. Gastroenterology 1980; 79: 737-741.
41. Pearl A, Sival M, Rankin G. SPONTANEOUS IMPROVEMENT OF CRONKHITE-CANADA SYNDROME IN A POSTPARTUM FEMALE. Dig Dis&Sciences 1984; 29: 470-474.
42. Parry DH, Sherman JL, Pikus A. NEUROFIBROMATOSIS 1 AND NEUROFIBROMATOSIS 2 CONFERENCE. Ann Intern Med 1990; 113: 39-52.
43. Huson M, Harper PS, Compton D. VON RECKLINGHAUSEN NEUROFIBROMATOSIS 1988; 111: 1355-1381.
44. Blatt J, Jaffe R, Deutsch H. NEUROFIBROMATOSIS AND CHILDHOOD TUMORS. Cancer 1986; 57: 1225-1229.
45. Goldgar DE, Green P, Parry DH. MULTIPLOI LINKAGE ANALYSIS IN NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1. Am H Human Genet 1989; 44: 6-12.
46. Collins F, Ponder AJ, Seisinger R, Epstein S. THE VON RECKLINGHAUSEN NEUROFIBROMATOSIS REGION ON CHROMOSOME 17-GENETIC AND PHYSICAL MAPS

- COME INTO FOCUS. *Am J Hum Genet* 1989; 44: 1-5.
47. Duffner PK, Cohen H, Seidel C. SIGNIFICANCE OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING ABNORMALITIES IN CHILDREN WITH NEUROFIBROMATOSIS. *Ann Neurol* 1988; 24: 305-306.
 48. Barker D, Wright K, Nguyen K. GENE FOR VON RECKLINGHAUSEN NEUROFIBROMATOSIS IS IN THE PERICENTROMERIC REGION OF CHROMOSOME 17. *Science* 1987; 236: 1100-1102.
 49. Smith J, Brooke W, Bigler R. HEAD AND NECK MANIFESTATIONS OF NEUROFIBROMATOSIS. *Laryngoscope* 1986; 96: 732-736.
 50. Adams R. ENFERMEDADES NEUROCUTÁNEAS. En Fitzpatrick *Dermatología en Medicina General*. 3a edición. Panamericana. 2247-2251.
 51. Riccardi VM. MAST CELL STABILIZATION TO DECREASE NEUROFIBROMA GROWTH. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1111-1116.
 52. Eldridge R, Denckla H, Bjen. NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1. *Am J Dis Child* 1989; 143: 833.
 53. Huson S. THE FIRST EUROPEAN SYMPOSIUM ON NEUROFIBROMATOSIS. *J Med Genet* 1987; 24: 572-573.
 54. Davis G, Berk R. INTESTINAL NEUROFIBROMAS IN VON RECKLINGHAUSEN DISEASE. *Am J Gastroenterol* 1973; 60: 410-414.
 55. Hochberg M, Batista A, Galdabini J. GASTROINTESTINAL INVOLVEMENT IN VON RECKLINGHAUSEN'S NEUROFIBROMATOSIS. *Neurology* 1974; 24: 1144-1151.
 56. Jones FJ, Marshall TL. NEUROFIBROMATOSIS AND SMALL BOWEL ADENOCARCINOMA. *Gut* 1987; 28: 1173-1176.
 57. Berger RS. THE UMBILICAL, PERIANAL AND GENITAL REGIONS. In Rook *Textbook of Dermatology*. Blackwell Scientific Publications, London, 1992: 2808.
 58. Klein I, Parveen G, Gavalier JS. COLONIC POLYPS IN PATIENTS WITH ACROPHAGY. *Ann Intern Med* 1982; 97: 27-30.
 59. Chobanian SJ, Van Hess MN, Winters C. SKIN TAGS AS A MARKER FOR ADENOMATOUS POLYPS OF THE COLON. *Ann Intern Med* 1985; 103: 892-893.
 60. Chobanian SJ. SKIN TAGS IN COLONIC POLYPS. A GASTROENTEROLOGISTS' PERSPECTIVE. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 407-409.

61. Luk G. COLONIC POLYPS AND ACROCHORDONS (SKIN TAGS) DO NOT CORRELATE IN FAMILIAL COLONIC POLYPOSIS KINDREDS. Ann Intern Med 1986; 104: 209-210.
62. Flegel K, Dunn P, Bentley R. SKIN TAGS AND COLONIC POLYPS. Ann Intern Med 1984; 100: 159-160.
63. Gould B, Ellison C, Greene II. LACK OF ASSOCIATION BETWEEN SKIN TAGS AND COLON POLYPS IN A PRIMARY CARE SETTING. Arch Inter Med 1988; 148: 1799-1800.
64. Banik R, Lubach D. SKIN TAGS: LOCALIZATION AND FREQUENCIES ACCORDING TO SEX AND AGE. Dermatologica 1987; 174: 180-183