

Alteraciones cutáneas en las poliposis intestinales

Ulises Rodríguez-Medina,* Gayne Ruby Medina-Murillo,** Ulises Rodríguez-Wong***

RESUMEN

Existe un grupo de síndromes caracterizados por la presencia de hamartomas intestinales o pólipos intestinales premalignos que se asocian con hamartomas cutáneos o algún otro tipo de alteraciones cutáneas. El defecto genético en muchos de estos síndromes es una mutación en los genes involucrados con la supresión tumoral. Es necesario que el clínico conozca las alteraciones cutáneas de estos síndromes para sospechar el diagnóstico de los mismos, ya que en muchos pacientes estas manifestaciones se presentan de manera más temprana que las alteraciones intestinales.

Palabras clave: Alteraciones cutáneas, lesiones pigmentarias cutáneas, pólipos, poliposis intestinales, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Cowden, síndrome de Gardner, síndrome de Cronkhite-Canadá.

ABSTRACT

There are a group of syndromes characterized by the presence of intestinal hamartomas or premalignant intestinal polyps associated with cutaneous hamartomas or some other skin disorders. The genetic defect in many of these syndromes is a mutation in genes involved in tumor suppression. It is necessary that the clinician knows skin alterations of these syndromes, to suspect the diagnosis thereof; since in many patients these manifestations occur earliest so that intestinal disorders.

Key words: Skin disorders, skin pigmented lesions, polyps, intestinal polyposis, Peutz-Jeghers syndrome, Cowden syndrome, Gardner syndrome, Cronkhite-Canada syndrome.

INTRODUCCIÓN

Existe un grupo de síndromes caracterizados por la presencia de hamartomas intestinales o pólipos intestinales premalignos que se asocian con hamartomas cutáneos o algún otro tipo de alteraciones cutáneas. El defecto genético en muchos de estos síndromes es una mutación en los genes involucrados con la supresión tumoral. En algunos de estos síndromes, además del riesgo de neoplasia en el tubo digestivo, los pacientes tienen predisposición a la aparición de lesiones malignas en otros órganos.

El término pólipo es utilizado para denominar un tumor benigno que protruye de una pared hacia una luz, tienen diferentes conformaciones histológicas y puede desarrollarse en cualquier parte del aparato digestivo, respiratorio y ginecológico.

Se clasifican en neoplásicos (adenomatosos) y no neoplásicos (inflamatorio, hiperplásico y hamartomatosos), ya que por sus características macroscópicas son indistinguibles. Se requiere de un mínimo arbitrario de 100 pólipos para un diagnóstico de poliposis.¹

Los pólipos adenomatosos se consideran lesiones premalignas, se deben a un crecimiento neoplásico de células epiteliales, no invasivo y localizado, que protruye desde la pared hacia la luz intestinal. Los pólipos hamartomatosos se caracterizan por la proliferación de células maduras de la mucosa, generalmente están asociados síndromes hereditarios como poliposis juvenil, síndrome de Peutz-Jeghers,

* Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

** Dermatóloga, Hospital Ángeles Lindavista. Fellow American Academy of Dermatology.

*** Cirujano Gastroenterólogo y Coloproctólogo. Profesor de Cirugía, Facultad de Medicina, UNAM. Maestro en Ciencias.

síndrome de Gardner, síndrome de Cowden y síndrome de Cronkhite-Canadá, entre otros.²

En casi todas estas poliposis intestinales se han identificado alteraciones extracolónicas bien definidas, que incluso pueden orientar al diagnóstico; sólo en el caso de la poliposis juvenil estas anomalías no han podido definirse claramente.^{3,4}

SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por la presencia de numerosos pólipos hamartomatosos distribuidos a lo largo de todo el tubo digestivo y de una hiperpigmentación mucocutánea característica, que se presenta en 95% de los pacientes y se localiza primordialmente en la región perioral y bucal, aunque pueden localizarse en diversos sitios como la cara, codos, dedos, plantas de los pies, periné y, raramente, en la mucosa gastrointestinal (Figura 1).^{5,6} El SPJ se debe a la presencia de mutaciones en el gen *STK11* (también denominado *LKB1*), situado en el cromosoma 19. En 50% de los casos se trata de mutaciones *de novo*.

Los pólipos gastrointestinales se presentan en 88-100% de los pacientes. Son muy frecuentes en intestino delgado (96%) y algo menos en estómago (24%), colon (27%) y recto (24%) con tamaños entre 1 y 30 mm.

Las manifestaciones clínicas de este síndrome aparecen generalmente en la tercera década de la vida. Los síntomas se deben al crecimiento de los pólipos produciéndose ulceración, hemorragia, obstrucción intestinal e intususcepción, lo que conlleva que una gran parte de los pacientes requieran de tratamiento quirúrgico. Estos pacientes tienen un alto riesgo de cáncer tanto digestivo como extradigestivo. En conjunto, el diagnóstico de cáncer se establece entre los 43 y los 65 años de edad.



Figura 1. Síndrome de Peutz-Jeghers: hiperpigmentación mucocutánea.

Los pacientes con SPJ requieren de polipectomía endoscópica de todos los pólipos mayores de 5 mm para prevenir las complicaciones benignas y malignas derivadas de éstos. La colectomía debe realizarse para el control de los pólipos o si aparece cáncer.^{7,8}

SÍNDROME DE COWDEN

El síndrome de Cowden fue descrito en 1963 por Lloyd y Dennis, el síndrome tomó el nombre del primer paciente descrito. Predomina en mujeres y en las personas de raza blanca. Se calcula que afecta a una de cada 300,000 personas. Se debe a una mutación del gen supresor tumoral *PTEN* que se localiza en el cromosoma 10q22-23. En el síndrome de Cowden ocurre una anomalía en la regulación de la proliferación celular.

En la piel y las mucosas se presentan triquilemomas, fibromas en la mucosa oral,⁹ pápulas cutáneas no específicas, fibromas escleróticos, queratosis palmoplantares punteadas, pápulas queratósicas, lipomas, angioliomas, hemangiomas y múltiples pólipos cutáneos.

Las lesiones en la cavidad oral incluyen pápulas empedradas, lengua escrotal y fibromas.⁹ En mama existe un riesgo de carcinoma de 25-30%. En el trato gastrointestinal se presentan pólipos hamartomatosos menores de 5 mm desde esófago hasta el recto.

En las mujeres también pueden aparecer quistes ováricos, leiomiomas uterinos, teratomas; fibromas, quistes del conducto de Gardner y vaginales; así como cáncer de endometrio, uretra y cérvix.

En el sistema músculo-esquelético aparece craneomegalia en 80% de los pacientes; también puede presentarse paladar ojival; cifosis o cifoesciosis; *pectus excavatum*; sindactilia; manos y pies grandes.

Dentro de las manifestaciones oculares se encuentran las estrías angioides y miopía.

En el sistema nervioso se presenta gangliocitoma displásico cerebeloso (enfermedad de Lhermitte-Duclos).

SÍNDROME DE GARDNER

El síndrome de Gardner es una variante fenotípica del espectro de la poliposis adenomatosa familiar (PAF), en el que a los pólipos del colon se asocian manifestaciones extracolónicas.¹⁰

Este síndrome fue descrito por Gardner y Stephens en 1953 en una familia que presentaba entre sus miembros múltiples lesiones cutáneas, osteomatosis y muertes por cáncer intestinal.¹¹

Esta enfermedad afecta tanto a mujeres como a hombres con igual frecuencia. La incidencia varía desde uno por

cada 8,300 a uno por 16,000 nacimientos. Y se debe a una mutación del gen de la poliposis adenomatosa del colon (APC) localizado en el cromosoma 5q21-22, el cual es un gen supresor tumoral.

Las alteraciones cutáneas incluyen quistes epidérmicos en más de 50% de los pacientes, que se localizan en extremidades inferiores, cara, cuero cabelludo y extremidades superiores. Aparecen al principio de la adolescencia, generalmente son múltiples. Un dato importante es que preceden a la aparición de los pólipos intestinales. También pueden presentarse fibromas cutáneos y tricoepiteliomas.¹²

En el sistema músculo-esquelético se presentan osteomas en 80% de los pacientes, estas lesiones se localizan frecuentemente en maxilares. También pueden aparecer exostosis, endostosis y engrosamiento cortical en huesos largos.

En la cavidad oral 20% de los pacientes presentan anomalías dentales; las cuales incluyen dientes supernumerarios, odontomas, dientes incluidos y caries.

En 3 a 17% aparecen tumores desmoides no encapsulados, histológicamente benignos, pero agresivos localmente. Aparecen de manera espontánea o en sitios de incisiones quirúrgicas afectando tejidos blandos y músculo-aponeuróticos.

También se presentan tumores benignos como lipomas, leiomiomas, neurofibromas, osteocondromas, quistes ováricos y adenomas suprarrenales.

Por lo que respecta a las manifestaciones oculares, en 63% de los pacientes se asocia a hipertrofia congénita epitelio pigmentario de la retina.

Dentro de las neoplasias asociadas se encuentra el carcinoma papilar de tiroides, el hepatoblastoma y carcinoma de células del epitelio transicional de la vejiga.

En todos los pacientes aparecen lesiones gastrointestinales caracterizadas por la presencia de numerosos pólipos (más de 100), iniciando la sintomatología generalmente entre los 20 y 22 años; la aparición de hemorragia es frecuente y generalmente de origen colónico. Existiendo progresión hacia carcinoma intestinal.

El tratamiento recomendado es la colectomía profiláctica antes de que se presente transformación maligna, la cual ocurre en casi 100% de los casos. Se recomienda la endoscopia anual. Por otra parte, se ha señalado que el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) podrían reducir riesgo de cáncer y de tumores desmoides. En el caso de los quistes epidérmicos asociados se debe realizar la resección de los mismos.

SÍNDROME DE CRONKHITE-CANADÁ

El síndrome Cronkhite-Canadá (SCC) es una condición no hereditaria asociada con una elevada morbilidad^{13,14} y

que se caracteriza por la presencia de poliposis gastrointestinal de tipo hamartomatoso, diarrea y la triada dermatológica caracterizada por alopecia, oncodistrofia e hiperpigmentación (Figura 2).^{15,16}

A pesar de ser descrito por primera vez hace más de 50 años, el SCC tiene una etiopatogenia aún no aclarada por completo.¹⁷ Debido a que se ha detectado un incremento de inmunoglobulinas (Ig)G4 en las tinciones de células mononucleares en los pólipos de los pacientes con SCC podría estar involucrado un mecanismo autoinmune. Este síndrome se puede presentar en todos los grupos étnicos, y los síntomas de la enfermedad se hacen evidentes en promedio a los 59 años de edad. La diarrea y la disgeusia son los síntomas iniciales más comunes; los síntomas dermatológicos como la alopecia, hiperpigmentación y oncodistrofia aparecen más tardíamente.

En los pacientes con SCC pueden aparecer pólipos de tipo hamartomatoso a lo largo del tracto gastrointestinal (excepto en el esófago). Debido a que este tipo de pólipos pudieran tener potencial maligno se recomiendan estudios endoscópicos meticulosos para descartar esta posibilidad.

Debido a la poca frecuencia de esta enfermedad no existen terapias basadas en la evidencia para el tratamiento de esta enfermedad. Es por ello que se han intentado numerosos tratamientos en los pacientes con SCC, con distintos grados de éxito. Estos tratamientos incluyen hiperalimentación, corticosteroides, antagonistas de los receptores H2, antibióticos, cromoglicato sódico, los esteroides anabólicos, la cirugía y la combinación de estos tratamientos.

Los corticosteroides son considerados el pilar del tratamiento médico para el SCC. El régimen típico de tratamiento con esteroides es de 40 mg de prednisona durante una semana, con una disminución de 5 mg cada semana. Sin embargo, en virtud de que las recaídas pueden ser frecuentes se ha utilizado también la azatioprina.¹⁸



Figura 2. Síndrome de Cronkhite-Canadá: oncodistrofia.



CONCLUSIONES

Existen algunas variedades de poliposis intestinal que se asocian con alteraciones extracolónicas en diversos aparatos y sistemas. Las manifestaciones cutáneas pueden preceder al diagnóstico del síndrome polipósico, por lo que el clínico debe conocer y estar atento a estos signos y sospechar el diagnóstico de la enfermedad de base, ya que además en muchos casos pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias en el tubo digestivo o extraintestinales.

REFERENCIAS

- Rodríguez-Wong U. Pólipos epiteliales neoplásicos del colon y recto. *Rev Hosp Jua Mex* 1993; 60(3): 36-9.
- Jelsig AM, Qvist N, Brusgaard K, Nielsen CB, Hansen TP, Ousager LB. Hamartomatous polyposis syndromes: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 101.
- Desai D, Murday V, Phillips R, Neale K, Milla P, Hudgson S. A survey of phenotypic features in juvenile polyyps. *J Med Genet* 1998; 35: 476-81.
- Cervantes-Bustamante R, Ramírez-Mayans J, Mata-Rivera N, Zárate-Mondragón F, Munguía-Vanegas P, Soria-Garibay B, et al. Poliposis juvenil en niños mexicanos. *Rev Gastroenterol Mex* 2002; 67(3): 150-4.
- Gondak RO, da Silva-Jorge R, Jorge J, Lopes MA, Vargas PA. Oral pigmented lesions: Clinicopathologic features and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012; 17(6): e919-e924.
- Eisen D, Voorhees JJ. Oral melanoma and other pigmented lesions of the oral cavity. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24(4): 527-37.
- Tomas C, Soyer P, Dohan A, Dray X, Boudiaf M, Hoeffel C. Update on imaging of Peutz-Jeghers syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20(31): 10864-75.
- Giardiello FM, Trimbath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 408-15.
- Almenar-Besó R, Bagán-Sebastián JV, Milián-Masanet MA, Jiménez-Soriano Y. Síndrome de Cowden: presentación de un caso clínico con lesiones orales. *An Med Interna (Madrid)* 2001; 18(8): 426-8.
- Nuñez-Nuñez R, Galán-Gómez E, Moreno-Hurtado C, Romero-Albillo A, Santamaría JI. Poliposis adenomatosa familiar: síndrome de Gardner. *Cir Pediatr* 2006; 19: 111-4.
- Fotiadis C, Tsekouras DK, Antonakis P, Sfiniadakis J, Genetzakis M, Zografos GC. Gardner's syndrome: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2005; 11(34): 5408-11.
- Juhn E, Khachemoune A. Gardner syndrome: skin manifestations, differential diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11(2): 117-22.
- Ward EM, Wolfsen HC. Review article: the non inherit gastrointestinal polyposis syndromes. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 333-42.
- Seshadri D, Karagiorgos N, Hyser MJ. A case of Cronkhite-Canada syndrome and a review of gastrointestinal polyposis syndromes. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2012; 8: 197-201.
- Sweetser S, Boardman LA. Cronkhite-Canada syndrome an acquired condition of gastrointestinal polyposis and dermatologic abnormalities. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 8(3): 201-3.
- Bruce A, Ng CS, Wolfsen HC, Smallridge RC, Lookingbill DP. Cutaneous clues to Cronkhite-Canada syndrome: a case report. *Arch Dermatol* 1999; 135: 212.
- Maraver-Zamora M, Pinto-Morales W, Sánchez D, García D, Martínez-García R, Romero Gómez M, et al. Síndrome de Cronkhite-Canadá: presentación de un nuevo caso de esta enigmática e infrecuente enfermedad. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102(3).
- Sweetser S, Ahlquist DA, Osborn NK, et al. Clinicopathologic features and treatment outcomes in Cronkhite-Canada syndrome: support for autoimmunity. *Dig Dis Sci* 2012; 57(2): 496-502.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Ulises Rodríguez-Wong
Tepic, Núm. 113-611
Col. Roma Sur
C.P. 06760, México, D.F.
Tel.: 5264-8266
Correo electrónico:
ulisesromed@prodigy.net.mx