

ARTÍCULO DE REVISIÓN | 5

Síndromes lentiginosos familiares

MARÍA PÍA BOLDRINI

Servicio de Dermatología del Hospital San Roque y Servicio de Dermatología del Sanatorio Allende, Córdoba

PAULA BOGGIO

Sección Dermatología Pediátrica, Servicio de Dermatología del Hospital J.M. Ramos Mejía, Buenos Aires

MARGARITA LARRALDE

Sección Dermatología Pediátrica, Servicio de Dermatología del Hospital J.M. Ramos Mejía y Servicio de Dermatología del Hospital Alemán, Buenos Aires Argentina

ARGENTINA

Resumen

LOS SÍNDROMES LENTIGINOSOS FAMILIARES (SLF) INVOLUCRAN UN AMPLIO ESPECTRO FENOTÍPICO, QUE ABARCA DESDE UNA PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA A DESARROLLAR LENTIGOS SIN ENFERMEDAD SISTÉMICA HASTA UN RIESGO INCREMENTADO EN LA FORMACIÓN DE HAMARTOMAS, HIPERPLASIAS Y OTRAS NEOPLASIAS. EL PROTOTIPO DE SLF ES EL SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS, PERO TAMBIÉN SE INCLUYEN DENTRO DE ESTE GRUPO DE PATOLOGÍAS EL COMPLEJO DE CARNEY, EL SÍNDROME LEOPARD, EL SÍNDROME DE BANNAYAN-RILEY-RUVALCABA, LA ENFERMEDAD DE COWDEN, EL SÍNDROME DE LAUGIER-HUNZIKER, LA DISECCIÓN ARTERIAL CON LENTIGINOSIS Y LAS LENTIGINOSIS BENIGNAS (LENTIGINOSIS UNILATERAL PARCIAL Y CENTROFACIAL). LA PRESENCIA DE LENTIGOS ES UNO DE LOS HALLAZGOS SEMIOLÓGICOS MÁS PROMINENTES EN ESTOS CUADROS Y PROBABLEMENTE, MÁS QUE UNA CARACTERÍSTICA CLÍNICA ASOCIADA, SEA EL REFLEJO DE LA CONVERGENCIA ENTRE VÍAS DE SEÑALIZACIÓN DE IMPORTANCIA CRUCIAL PARA LA EMBRIOGÉNESIS, LA DIFERENCIACIÓN DE LA CRESTA NEURAL, EL CRECIMIENTO DE LOS ÓRGANOS DIANA Y EL FUNCIONAMIENTO DE UNA AMPLIA GAMA DE TEJIDOS. EN EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZA UNA DESCRIPCIÓN DETALLADA DE CADA UNO DE LOS SLF, INCLUYENDO EL MECANISMO MOLECULAR INVOLUCRADO, LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS, LA METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA, EL SEGUIMIENTO Y EL TRATAMIENTO.

PALABRAS CLAVE: COMPLEJO DE CARNEY; ENFERMEDAD DE COWDEN; LENTIGINOSIS BENIGNAS; LENTIGOS; SÍNDROME DE BANNAYAN-RILEY-RUVALCABA; SÍNDROME DE LAUGIER-HUNZIKER; SÍNDROMES LENTIGINOSOS FAMILIARES; SÍNDROME LEOPARD; SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

Abstract

FAMILIAL LENTIGINOSIS SYNDROMES INVOLVE A BROAD PHENOTYPIC SPECTRUM THAT INCLUDES FROM HEREDITARY PREDISPOSITION TO PRESENT LENTIGINES WITHOUT SYSTEMIC DISEASE TO THE INCREASED RISK OF HAMARTOMAS, HYPERPLASIA AND OTHER MALIGNANCIES DEVELOPMENT. THE PROTOTYPE IS PEUTZ-JEGHERS SYNDROME, BUT CARNEY COMPLEX, LEOPARD SYNDROME, BANNAYAN-RILEY-RUVALCABA SYNDROME, COWDEN'S DISEASE, LAUGIER-HUNZIKER SYNDROME, ARTERIAL DISSECTION WITH LENTIGINES AND BENIGN LENTIGINOSIS (PARTIAL AND UNILATERAL CENTROFACIAL LENTIGINES) ARE ALSO INCLUDED IN THIS GROUP. THE PRESENCE OF LENTIGINES IS THE MOST RELEVANT FINDING AND PROBABLY MORE THAN A CLINICAL FEATURE ASSOCIATED REPRESENTS A REFLECTION OF THE CONVERGENCE OF CRUCIAL SIGNALING PATHWAYS THAT ARE IMPORTANT TO EMBRYOGENESIS, DIFFERENTIATION OF THE NEURAL CREST, TARGET ORGANS GROWTH AND FUNCIONAL OF A WIDE RANGE OF TISSUES. IN THIS PAPER WE PERFORM A DETAILED DESCRIPTION OF THESE SYNDROMES, INCLUDING THE MOLECULAR MECHANISMS INVOLVED, CLINICAL MANIFESTATIONS DIAGNOSTIC PROCEDURES, MONITORING, AND TREATMENT.

KEY WORDS: BANNAYAN-RILEY-RUVALCABA SYNDROME; BENIGN LENTIGINOSIS; CARNEY COMPLEX; COWDEN'S DISEASE; FAMILIAL LENTIGINOSIS SYNDROMES; LAUGIER-HUNZIKER SYNDROME; LENTIGINOSIS; LEOPARD SYNDROME; PEUTZ-JEGHERS SYNDROME

Dermatol Pediatr Latinoam (En línea). 2015; 13 (1): 5-19.

Correspondencia:

MARÍA PÍA BOLDRINI
J.M. PIZARRO 872, CÓRDOBA, ARGENTINA
CP: 5000
E-MAIL: mpboldrini@hotmail.com

ARTÍCULO DE REVISIÓN Síndromes lentiginosos familiares

MARÍA PÍA BOLDRINI ET AL.

INTRODUCCIÓN

Los signos y síntomas que se observan en el tegumento pueden constituir la única expresión de una patología limitada a la piel, o bien representar, muchas veces, manifestaciones externas de procesos internos y cuadros sindrómicos.

El lentigo es una mácula circular u oval, de tamaño variable (en general menor de 5 mm de diámetro), habitualmente de color castaño, que no se modifica con la exposición solar. Si bien aparece en cualquier sector de la piel y las mucosas, suele distribuirse en localizaciones anatómicas distintivas, como la cara (área periocular, dorso de la nariz y zona perioral, transgrediendo en algunas enfermedades el bermellón del labio), la región palmoplantar, los pezones, los glúteos, la región genital (mucosa vaginal, labios de la vulva, prepucio, piel y mucosa peneana) y, menos comúnmente, otras superficies mucosas internas (como la bucal, anal y/o conjuntival, especialmente los cantos externo e interno).¹ Los lentigos pueden estar presentes desde el nacimiento o aparecer en los primeros años de vida y aumentar en número hasta la adolescencia. A diferencia de estos, las pecas o efélides se encuentran casi exclusivamente en las áreas corporales expuestas al sol y se oscurecen tras la exposición solar.

En el examen histológico de un lentigo se observa engrosamiento epidérmico prominente e hiperpigmentación de las células basales, en asociación con hiperplasia de los melanocitos. Esta característica es distintiva con respecto al patrón histológico de la efélide, que presenta un número normal de melanocitos y su pigmentación se debe al

incremento de melanina, tanto en los melanocitos como en los queratinocitos basales.

El término lentiginosis se aplica cuando los lentigos simples se presentan en gran cantidad y/o con una distribución particular.

Los síndromes lentiginosos familiares (SLF) (Cuadro 1) tienen como característica común y distintiva la presencia de lentigos, que representan proliferaciones hamartomatosas de los melanocitos.¹ Estos síndromes están asociados a una incidencia incrementada de tumores mesenquimales, endocrinos y neurales, por lo que es importante el diagnóstico precoz a partir de las lesiones cutáneas, así como la instauración de un tratamiento de las anomalías asociadas que condicionan el pronóstico de los pacientes.

Clínicamente, los lentigos que se localizan en las mucosas, en particular en la carúncula del lagrimal y los que se extienden superando el bermellón del labio, tienen una relevancia particular, ya que constituyen frecuentemente una característica de los SLF asociados con compromiso sistémico.¹ Por otro lado, existen otras enfermedades que no constituyen SLF, pero que pueden asociarse con lentiginosis (Cuadro 1).

Los SLF generalmente son de herencia autosómica dominante y presentan una tasa relativamente alta de casos de *novo*.

Las vías de señalización involucradas en estos trastornos son aquellas que regulan la proteína quinasa A (PKA), la vía Ras-MAP quinasa y el target o blanco de la rapamicina en mamíferos (mTOR). Estas vías convergen en la regulación del creci-

Cuadro 1. Enfermedades que se asocian a lentiginosis

Síndromes lentiginosos familiares	Otras enfermedades con lentiginosis
Síndrome Peutz-Jeghers (PJS)	Síndrome de McCune-Albright (MAS)
Complejo de Carney (CC)	Neurofibromatosis I y II
Síndrome LEOPARD	Neoplasia endocrina múltiple 2B (NEM 2B)
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS)	<i>Nevus</i> facomatoso pigmentovascular (NFP)
Enfermedad de Cowden (CD)	Displasia inmunoósea de Schimke
Síndrome de Laugier-Hunziker (SLH)	Síndrome de Mulvihill-Smith (MMS)
Dissección arterial con lentiginosis	Síndrome de Watson
Lentiginosis benignas	

ARTÍCULO DE REVISIÓN Síndromes lentiginosos familiares

MARÍA PÍA BOLDRINI ET AL.

miento, proliferación y diferenciación de muchos tipos celulares. Las mutaciones que las afectan pueden producir trastornos que varían desde formas benignas de lentiginosis hasta tumores agresivos.³

DESARROLLO

1. Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ)

Es una enfermedad de herencia autosómica dominante, caracterizada por múltiples pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal, pigmentación mucocutánea y riesgo incrementado de desarrollar cáncer.

En 1921, Jan Peutz, un médico holandés, describió una familia con poliposis gastrointestinal de herencia autosómica dominante y membranas mucosas pigmentadas. En 1949, Jeghers definió la coexistencia de pigmentación mucocutánea y poliposis gastrointestinal como una entidad clínica distintiva. El epónimo correspondiente fue originalmente instaurado por Bruwer *et al.* en 1954.

Su incidencia es variable, con un promedio de 2,2 casos por 100.000 habitantes.³

En 1998 se descubrió que la mutación germinal del gen que codifica la serina/treonina proteína quinasa 11 (STK11), también conocido como gen *LKB1*, causaba el SPJ.⁶

El gen humano *STK11* está localizado en el cromosoma 19p13.3 y es un gen supresor tumoral que tiene amplios efectos biológicos, como la regulación de la proliferación celular a través de la detención del ciclo celular en G₁, la apoptosis mediada por p53, la polaridad celular, la proteína quinasa activada por el adenosin monofostato (AMP) y la vía de señalización Wtn. La proteína STK11 está compuesta por tres dominios principales: el no catalítico N-terminal, el catalítico de quinasas y el regulador no catalítico C-terminal. La mayoría de las mutaciones en los pacientes con SPJ están localizadas en el dominio catalítico de quinasas, lo que resulta en la ausencia de actividad de la quinasa y en la interrupción de la función de la proteína.⁵ Con las técnicas actuales, la mutación germinal del *STK11* puede hallarse en el 80% de los familiares de los pacientes clínicamente afectados. Sin embargo, podría existir un segundo locus genético.

Entre el 50 y el 60% de los pacientes con SPJ presenta síntomas antes de los 20 años de edad.

Las lesiones pigmentarias mucocutáneas se hallan en el 95% de los pacientes y generalmente se desarrollan en la infancia. A menudo preceden a los síntomas gastrointestinales, por lo que es altamente relevante el diagnóstico dermatológico tem-

A continuación se detallan las características epidemiológicas y clínicas, así como también los criterios diagnósticos, el pronóstico y la terapéutica de cada uno de los principales SLF.

prano. La típica mácula marrón-azulada se encuentra frecuentemente en el borde del bermellón de los labios, las encías, el paladar duro, la lengua, los ojos, las narinas, la mucosa genital, así como también en el dorso de las manos y los pies. Muchas lesiones pueden involucionar luego de la pubertad y permanecer solo las de los labios (Figura 1).



Figura 1

Figura 1. Síndrome de Peutz-Jeghers.

El origen de los lentigos en el SPJ no está totalmente aclarado. Una de las teorías sostiene que son neoplasias benignas de melanocitos con un potencial de crecimiento limitado.³

La lesión clave en el SPJ es un tipo específico de pólipo gastrointestinal que se desarrolla en la adolescencia temprana y se localiza a través de todo el tracto gastrointestinal (desde la unión gastroduodenal hasta el orificio anal), principalmente en el intestino delgado y el colon. También puede formarse en la vejiga, el uréter, los bronquios y la vesícula biliar.⁹ Los síntomas típicos con los que se presenta son: dolor abdominal (70%), obstrucción e invaginación intestinal (47%), hemorragia digestiva (18%), vómitos y anemia.

El diagnóstico clínico se basa en alguno de los siguientes hallazgos:⁵

- dos o más pólipos PJ en el tracto gastrointestinal, confirmados histológicamente;
- un número indistinto de pólipos PJ detectados con una historia familiar positiva para SPJ;
- pigmentación mucocutánea característica con una historia familiar positiva de SPJ;

ARTÍCULO DE REVISIÓN Síndromes lentiginosos familiares

MARÍA PÍA BOLDRINI ET AL.

d) un número indistinto de pólipos de PJ detectados junto con la pigmentación mucocutánea característica.

Estos pacientes portan, desde edades tempranas, un riesgo considerable de desarrollar tumores gastrointestinales o en otros órganos, lo cual se correlaciona con la identificación de la mutación del gen supresor tumoral *STK11*. Hasta ahora, el mecanismo de la carcinogénesis es desconocido y el seguimiento tiene como objetivo principal la detección temprana de las neoplasias con el fin de remover los pólipos premalignos, disminuyendo así el riesgo de cáncer gastrointestinal.^{5, 7} Las mujeres presentan mayor riesgo que los hombres. Las neoplasias incluyen adenocarcinomas del intestino delgado, colorrectales, gástricos y pancreáticos, además de mamarías (32-54% de pacientes), ováricas y útero-cervicales.^{8,9}

Recientemente se ha sugerido que los defectos de la *LKB1* o *STK11* desregulan la cascada de la vía mTOR.¹ La rapamicina y el everolimus, inhibidores de la vía mTOR, podrían tener un beneficio clínico en estos pacientes.³

2. Complejo de Carney (CC)

El CC fue descrito por primera vez por J. Aidan Carney *et al.* en 1985 como una combinación de mixomas, hiperpigmentación cutánea e hiperactividad endocrina. Posteriormente fue designado como CC por Bain en 1986 y como síndrome de Carney por la *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) (#160980) en 1994.¹

Con la descripción de este nuevo síndrome se constató que la gran mayoría de los pacientes previamente caracterizados bajo entidades conocidas por los acrónimos NAME (*nevi, atrial myxoma, ephelides*) y LAMB (*lentiginos, atrial myxoma, blue nevi*) debían ser incluidos dentro del CC.

El CC es un síndrome de herencia autosómica dominante con expresividad variable y penetrancia casi completa. Se conocen más de 500 casos alrededor del mundo.

En un estudio realizado en 2009, se describieron 353 pacientes provenientes de 185 familias. El 68% presentaba historia familiar consistente con CC, mientras que el 32% fue clasificado como caso esporádico. Del total, 221 eran mujeres y la edad media de diagnóstico había sido de 20 años, aunque al menos 5 pacientes habían sido identificados al nacer.

La alteración molecular en la mayoría de los pacientes con CC o con enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria aislada (PPNAD aislada, del inglés *primary pigmented nodular adrenal disease*)

es la mutación del gen *PRKAR1A* en el cromosoma 17q22-24. Un *locus* alternativo está localizado en el cromosoma 2p16 y da origen al CC 2 (OMIM #605244).⁸

El gen *PRKAR1A* codifica la subunidad reguladora 1- α (R1 α) de la proteína quinasa A (PKA), un eslabón clave de la vía de señalización dependiente del AMP cíclico (AMPC). Este gen se encuentra implicado en la génesis de tumores endocrinos y podría, al menos parcialmente, funcionar como supresor tumoral.

La mutación inactivante de *PRKAR1A* ha sido comunicada en el 45-80% de las familias con CC. De las 100 variantes patogénicas de mutaciones de *PRKAE1A* detectadas, la mayoría conduce a una haploinsuficiencia de la R1 α . Anteriormente, se consideraba al *PRKAR1A* como el "clásico" gen supresor tumoral. Este, con una mutación germinal y la subsecuente pérdida de heterogenicidad, ocasiona el desarrollo de tumores en los pacientes con CC, aunque aparentemente solo la haploinsuficiencia bastaría para que ocurra la expresión fenotípica.¹

La pérdida de R1 α incrementa la actividad quinasa total estimulada por AMPC; sin embargo, la relación con el incremento de tumores está aún en investigación.³ Estudios de proliferación y metabolismo celular sugieren que la actividad alterada de la PKA está asociada con la inversión de la inhibición mediada por PKA de la vía MAPK, lo que resulta en un incremento de la proliferación celular.¹

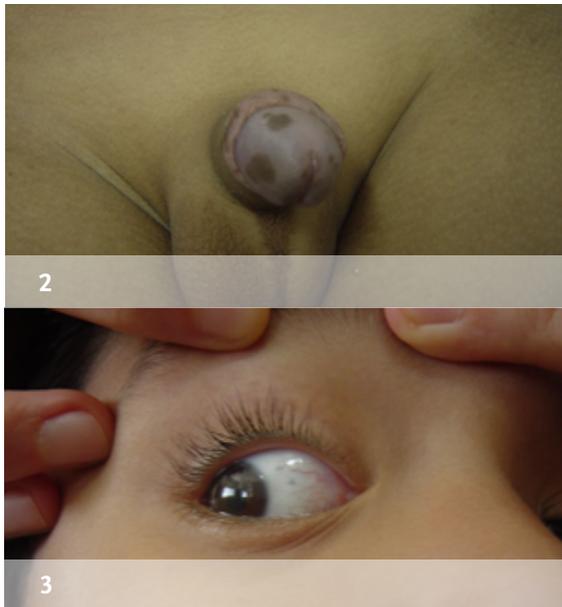
La pérdida de la expresión de *PRKAR1A* ha sido demostrada en el melanocitoma epiteloide pigmentado, pero no en el melanoma u otras lesiones melanocíticas. Los lentigos en el CC son típicamente benignos y, a pesar del alto número de lesiones, solo ha sido comunicado un caso de melanoma asociado con este complejo, marcando una incidencia menor de este tumor en relación con la población general. Por otra parte, la expresión aumentada (y no la pérdida) de *PRKAR1A* ha sido asociada con la proliferación incrementada de células de melanoma humano *in vitro*.

Como se apuntó anteriormente, las características más comunes de este síndrome incluyen: pigmentación anormal de la piel y las mucosas (Figuras 2 y 3) (lentiginosis, efélides, máculas café con leche y nevo azul), mixomas (cardíacos, cutáneos y mamaríos) y neoplasias de origen mesenquimal o derivadas de la cresta neural.^{1,8}

La manifestación cutánea más frecuente es la lentiginosis. Se presenta típicamente con máculas de 2 a 10 mm, de color marrón claro a negro, comúnmente localizadas en la región centrofacial, com-

ARTÍCULO DE REVISIÓN Síndromes lentiginosos familiares

MARÍA PÍA BOLDRINI ET AL.



Figuras 2 y 3. Complejo de Carney.

prometiando labios, zona conjuntival (carúncula lagrimal, pliegue semilunar y esclerótica) y mucosa genital.³ Estas pueden estar presentes desde el nacimiento y, por lo general, en la pubertad aumentan su número distribuyéndose por toda la superficie tegumentaria. Los lentigos tienden a desaparecer después de la cuarta década, pero pueden evidenciarse hasta edades mayores.¹³ Por su parte, los mixomas cutáneos se localizan en cualquier sitio, aunque tienen predilección por el párpado y el conducto auditivo externo.

Los schwannomas melanóticos psamomatosos (10%) se han registrado en el tracto gastrointestinal y a lo largo de la cadena simpática paravertebral. A diferencia de los schwannomas comunes, tienen numerosos cuerpos de psamoma y melanina. Si bien son benignos, pueden malignizarse.^{8,14}

Por la frecuente afectación de 2 o más glándulas endocrinas (corteza adrenal, tiroides, hipófisis y gónadas), el CC se considera una forma de neoplasia endocrina múltiple. Las principales alteraciones incluyen: PPNAD, tumores testiculares (principalmente el tumor de células de Sertoli -variante calcificante de células grandes-), y adenomas hipofisarios productores de hormona de crecimiento (GH) y prolactina (PRL). Además, pueden detectarse quistes ováricos, que suelen ser clínicamente insignificantes, aunque en ocasiones progresan a un cáncer de ovario.

Con respecto a la afectación tiroidea, se observa un gran espectro clínico (desde lesiones nodulares hasta cáncer de tiroides), siendo el adenoma folicular el hallazgo histológico más frecuente.^{10,15}

Además, otros tumores típicos son los fibroadenomas ductales de la mama, mixomas mamarios y los osteocondromixomas.

La PPNAD está asociada con una forma atípica de síndrome de Cushing, independiente de la corticotrofina (ACTH)¹, y se considera altamente específica del CC. Es la lesión endocrinológica más frecuente y causa el mayor grado de morbilidad de causa endocrina asociada.

La acromegalia se detecta en un 10% de los pacientes y es secundaria a tumores hipofisarios.

En los pacientes varones, el LCCSCT (*large cell calcifying Sertoli cell tumor*) puede superar a la PPNAD en frecuencia de aparición, pero no en morbilidad, ya que típicamente es una lesión benigna usualmente diagnosticada cuando se hallan las microcalcificaciones típicas en una ecografía testicular de rutina.

Algunos autores también consideran al CC un síndrome cardiocutáneo. Entre las lesiones extracutáneas, los mixomas cardíacos son las más comunes. Se presentan en un tercio de los pacientes y no tienen predilección de género. Comienzan, en general, a edades muy tempranas (incluso en la infancia). Pueden ser múltiples y ubicarse en cualquier cámara cardíaca (la mayoría son atriales, con predilección por el lado izquierdo). Tienden a ser de naturaleza más agresiva y recidivantes luego de la cirugía. En cambio, los mixomas esporádicos son más comunes en mujeres adultas y casi siempre se observan en la aurícula izquierda como tumores únicos.

Históricamente, los mixomas cardíacos han sido los responsables de más del 50% de la mortalidad en los pacientes con CC. Por ello, la identificación precoz de los afectados y de los miembros de su familia es crucial para un tratamiento oportuno.¹

El diagnóstico se realiza por la presentación de dos o más manifestaciones típicas, confirmadas por histología, pruebas de laboratorio o estudios de

Cuadro 2. Criterios diagnósticos del Complejo de Carney^{10, 15, 16}

1. Máculas hiperpigmentadas de la piel con distribución típica (labios, conjuntiva, canto interno y externo ocular, mucosa peneana y vaginal)
2. Mixomas cutáneos y mucosos*
3. Mixomas cardíacos
4. Mixomas mamarios* o imagen de resonancia magnética con supresión de grasa sugestiva de este diagnóstico
5. PPNAD* o respuesta positiva paradójica a los gluco-

ARTÍCULO DE REVISIÓN Síndromes lentiginosos familiares

MARÍA PÍA BOLDRINI ET AL.

corticoides urinarios por administración de dexametasona durante el test Liddle

6. Acromegalia secundaria a adenomas productores de GH*

7. LCCSCT* o calcificación característica en la ecografía testicular

8. Carcinoma tiroideo* o nódulos hipoeoicos múltiples en la ecografía tiroidea en un paciente joven

9. Schwannomas melanóticos*

10. Nevos azules o nevos azules epiteloideos (múltiples)*

11. Adenoma ductal mamario (múltiple)*

12. Osteocondromixoma*

Criterios suplementarios:

1. Familiares de primer grado afectados

2. Mutación inactivante del gen *PRKAR1A*

Para realizar el diagnóstico de CC, el paciente debe presentar:

- Dos de las manifestaciones mencionadas o,

- Una de estas manifestaciones y reunir uno de los criterios suplementarios

*Con confirmación histológica

Los pacientes con diagnóstico o predisposición genética de CC deberían someterse a revisiones periódicas para la detección temprana de un posible compromiso sistémico y su tratamiento oportuno.¹⁴ Los mixomas cardíacos deben ser corregidos quirúrgicamente. El tratamiento para las otras lesiones del CC puede incluir seguimiento, tratamiento médico o cirugía.

3. Síndrome LEOPARD (SL)

El SL o síndrome de lentiginosis múltiple, como actualmente prefiere denominárselo, es una entidad rara, de herencia autosómica dominante, con alta penetrancia y expresividad variable, a pesar de que también existen casos esporádicos. Su acrónimo corresponde a las características clínicas de **L**entiginosis, defectos de la conducción en el **E**lectrocardiograma (ECG), hipertelorismo **O**cular, estenosis de la válvula **P**ulmonar, **A**nomalías genitales (masculinos), **R**etraso del crecimiento y sordera neurosensorial (del inglés, **D**eafness). Sin embargo, no es necesario que todas las características clínicas estén presentes para realizar el diagnóstico.¹⁷

Fue descrito por primera vez por Zeisler y Becker en 1936, aunque fue Gorlin quien lo definió en 1969 con el acrónimo LEOPARD.¹⁷

Existen alrededor de 200 casos descritos en la literatura, pero su prevalencia exacta se desconoce, ya que probablemente muchos están subdiagnosticados.

Hay dos genes implicados en su fisiopatología, el

PTPN11 (90% de los casos), que se localiza en el cromosoma 12q24.1, y el *RAF1*, que se encuentra en el cromosoma 3q25.

El gen *PTPN11* codifica la proteína citoplasmática tirosina fosfatasa (PTP), denominada SHP-2, que es una proteína de la vía RAS-MAPK que regula señales intracelulares de varios factores de crecimiento, citoquinas y receptores hormonales necesarios para el control de distintos procesos del desarrollo y para la proliferación, diferenciación, migración y apoptosis celular. En un bajo porcentaje de casos se ha descrito la mutación del gen *RAF1*, que codifica una proteína con función regulatoria negativa, por lo que su alteración incrementa la actividad oncogénica.^{18,19} También existen publicaciones de casos aislados en los que se identificó afectación del gen *BRAF*.²⁰

En el SL se han identificado once mutaciones diferentes del *PTPN11*, pero la mayoría de los casos ocurre como resultado de dos mutaciones de *nov*o recurrentes: Y279C en el exón 7 y T468M en el exón 12.4.¹⁹

Dentro de las manifestaciones clínicas, los lentigos simples son el signo característico (Figuras 4 y 5).



4



5

Figuras 4 y 5. Síndrome LEOPARD.

ARTÍCULO DE REVISIÓN Síndromes lentiginosos familiares

MARÍA PÍA BOLDRINI ET AL.

Aparecen desde el nacimiento o en los primeros años de vida y aumentan en número hasta la pubertad. Suelen ser de mayor tamaño y más profusos en la parte alta del tronco, el cuello, la cabeza, los genitales y las regiones palmoplantares. Generalmente respetan las mucosas. También se pueden observar efélides, manchas café con leche, onicodistrofia e hiperelasticidad cutánea, entre otros hallazgos dermatológicos.¹⁹

Las anomalías de la conducción electrocardiográficas son los defectos cardíacos más comunes.²¹

Los hallazgos ecográficos corresponden, generalmente, a estenosis de la válvula pulmonar, asociada en ocasiones a estenosis aórtica.²² Sin embargo, algunos trabajos actuales describen esta afección solo en el 10-20% de los pacientes con el síndrome. Por el contrario, otros estudios indican que la miocardiopatía hipertrófica sería la anomalía cardíaca más frecuente y, posiblemente, la principal complicación que amenaza la vida de estos enfermos.¹⁹ Otras manifestaciones son las arritmias ventriculares, que pueden llevar a la muerte súbita, y la insuficiencia cardíaca. La afectación cardiológica aparece típicamente en la primera infancia y su curso es progresivo, de allí la importancia de su reconocimiento y control.²³

El 87% de los pacientes con SL presenta dismorfias faciales, como hipertelorismo ocular, puente nasal ancho y dismorfia de las orejas.^{19,20}

Las alteraciones genitales en los hombres incluyen criptorquidia bilateral, que ocurre en aproximadamente el 50% de los casos, y frecuentemente hipospadia e hipoplasia genital; mientras que en las mujeres se ha informado retraso en la pubertad y ovario hipoplásico.¹⁹

Dentro de las manifestaciones esqueléticas, se puede observar -en menos del 50% de los individuos afectados- retraso del crecimiento posnatal, que ocasiona baja estatura.²⁴ El peso al nacer generalmente es normal o por encima de la media en un tercio de los recién nacidos.²⁵

Las anomalías torácicas, entre las que se incluyen pecho ancho y *pectus carinatum* o *excavatum*, se encuentran en hasta el 75% de los recién nacidos.²³ Además, los pacientes pueden presentar cifosis, *hallux valgus*, *genu valgum*, prognatismo y escápulas aladas.²¹

En cuanto a las manifestaciones neurológicas, el SL puede presentarse con sordera neurosensorial (15-25%), dificultades leves en el aprendizaje (aproximadamente en un 30%) y raramente con retraso mental.²⁰

En un bajo porcentaje se han descrito complicaciones neoplásicas como mielodisplasia, leucemia

mieloide aguda, neuroblastoma y melanoma.¹⁹

El SL es una de las entidades incluidas dentro de los llamados síndromes neurocardiofaciocutáneos, al igual que la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), y los síndromes de Noonan, Costello y el cardiofaciocutáneo. Estos presentan cierto grado de superposición fenotípica y genotípica, ya que son causados por diversas mutaciones en la vía de señalización del RAS.¹⁹

En general, el pronóstico de este síndrome es favorable y depende principalmente de la edad en la que se realiza el diagnóstico y de las anomalías asociadas (principalmente las cardíacas).

Ante la sospecha diagnóstica, debe llevarse a cabo una evaluación clínica completa y los exámenes cardiológicos, genitourinarios, neurológicos y auditivos apropiados. El diagnóstico se confirma con el estudio genético.

El seguimiento debe incluir una valoración cardiológica anual, educación para la protección solar con control anual de las lesiones cutáneas y estimulación en los casos con retraso del desarrollo.

4. Enfermedades por mutaciones del gen *PTEN*

El gen *PTEN* (*phosphatase and tensin homolog*), llamado también *MMAC1* (*mutated in multiple advanced cancers*) o *TEP1* (*transforming growth factor-regulated and epithelial cell-enriched phosphatase*), se ubica en el brazo largo del cromosoma 10 (10q23.31). Se lo considera uno de los principales genes supresores tumorales mutados en el cáncer humano y actúa facilitando la apoptosis y/o la detención del ciclo celular en G1 mediante la actividad fosfatasa.^{26,27}

El gen está implicado en múltiples cuadros dermatológicos, como el melanoma, la despigmentación cutánea y la micosis fungoide, entre otros. Su participación en la tumorigénesis fue comprobada por primera vez en 1997, cuando se observó una frecuencia elevada de pérdida de heterocigocidad (LOH) en la banda cromosómica 10q23 en varios tumores humanos. A partir de ese momento, el gen fue aislado y denominado *PTEN*.

Pertenece a la superfamilia de los genes proteínatirosofosfatasa (PTP). Codifica una fosfatasa dual específica (que actúa tanto en el núcleo como en el citoplasma) y su sustrato es el fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato, un fosfolípido de la vía fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K). Juega un rol esencial en el desarrollo humano (p. ej. la mutación de ambos alelos produce muerte temprana de embriones de ratones, mientras que la mutación heterocigótica aumenta la incidencia de tumores).²⁸ Salmena *et al.*²⁸ han propuesto recientemente un modelo de

ARTÍCULO DE REVISIÓN Síndromes lentiginosos familiares

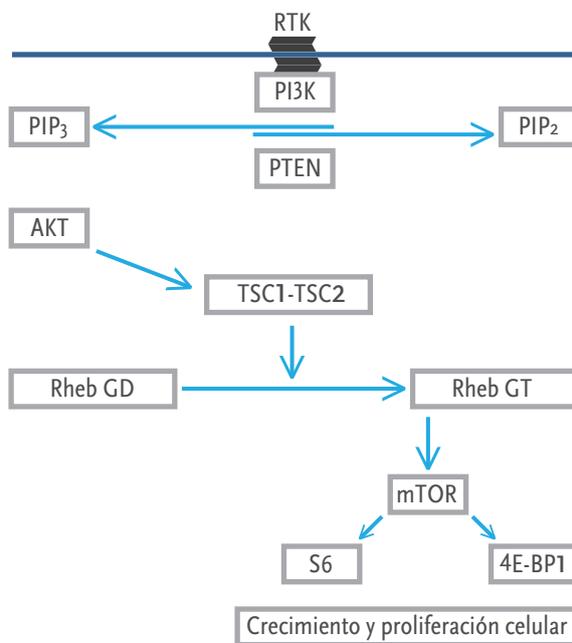
MARÍA PÍA BOLDRINI ET AL.

causa y consecuencia de pérdida de función del *PTEN*. Mientras el gen del retinoblastoma (*RB*) ha sido la base de la hipótesis de Knudson, mostrando que solo la pérdida homocigota de dicho gen puede iniciar el *RB*, el *PTEN* actuaría de forma diferente. Al respecto, hay evidencia consistente en ratones que confirman al *PTEN* como un gen supresor tumoral haploinsuficiente; es decir, que la pérdida funcional de un alelo bastaría para iniciar el cáncer en ratones. En humanos, la información es menos consistente, pero se encuentra en desarrollo.

Además, estos mismos autores sostienen que existirían otros mecanismos moleculares, más allá de la clásica mutación genética que lleva a la pérdida heterocigótica (50% de la función) u homocigótica (0% de la función), que podrían provocar la pérdida de la función del *PTEN*, p. ej: regresión transcripcional, silenciamiento epigenético, regulación por microácido ribonucleico (ARN), modificación postraduccional y localización aberrante.

La función del *PTEN* y el camino por el cual su mutación puede causar enfermedad se esclarecen cuando observamos la proteína *PTEN* dentro de la vía de señalización PI3K/Akt/mTOR (Gráfico 1).

Gráfico 1. Relación de la proteína *PTEN* y la vía mTOR



La activación de la vía PI3K/Akt se observa en muchos tumores de humanos. EL *PTEN* es el antagonista de la PI3K porque defosforila el PIP3 (fosfatidilinositol 3,4,5 fosfato) a PIP2 (fosfatidilinositol 4,5 fosfato). Por lo tanto, un desbalance en PI3K/PTEN, causado por la mutación de este últi-

mo, sería el responsable de la progresión a cáncer. El síndrome de tumores y hamartomas *PTEN* (*PTEN* hamartoma tumor syndrome [PHTS]) involucra cuatro entidades que presentan en común una mutación germinal del *PTEN* y que se asocian a una proliferación celular desregulada que conduce a la formación de hamartomas. Dentro de este síndrome, se incluyen a pacientes con diagnóstico previo de síndrome de Cowden (SC), síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (SBRR), síndrome de Proteus (SP) y síndrome Proteus-like (SPL). Hasta ahora, solo se ha documentado mayor riesgo de malignidad en el SC; sin embargo, en la actualidad se aconseja seguir las estrategias de vigilancia de cáncer sugeridas para este síndrome en todos los individuos con PHTS hasta que nuevos estudios indiquen lo contrario. Dentro de estos cuadros, únicamente el SBRR y el SC reúnen las características de SLF.

4.a. Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

El SBRR es una enfermedad autosómica dominante, caracterizada por macrocefalia, hamartomas benignos, pólipos hamartomatosos gastrointestinales, lipoma y mácula pigmentada en el pene.³⁰ Históricamente, la enfermedad tuvo tres nombres diferentes: síndrome de Bannayan-Zonana, síndrome de Riley-Smith y síndrome de Ruvalcaba-Myhre-Smith. Por sus similitudes clínicas y la relación con la mutación del gen *PTEN*, han sido unificados dentro de un solo síndrome.

En general se diagnostica a edades tempranas y predomina en varones (68%). En el 60% de los casos, está asociado a mutaciones en la línea germinal del *PTEN*, pudiendo afectarse la totalidad o parte del gen.⁹

El cuadro se caracteriza por lesiones hamartomatosas que afectan a los tejidos derivados de cualquiera de las tres hojas embrionarias.²⁹

Las manifestaciones cutáneas incluyen: lentigos genitales (Figura 6), malformaciones vasculares, lipomas, verrugas faciales, acantosis *nigricans* y múltiples acrocordones. Las máculas hiperpigmentadas, que comprometen el glande del pene o la vulva, son los hallazgos clínicos más específicos relacionados al SBRR. Son poco frecuentes en el momento del nacimiento y en general se desarrollan en la pubertad o adolescencia.¹

En la microscopía óptica las máculas hiperpigmentadas muestran una hiperplasia epidérmica lentiginosa, con un número incrementado de melanosomas y leve aumento de melanocitos. Las lesiones cutáneas faciales histológicamente revelan características de verruga vulgar o triquilemoma, lo que

ARTÍCULO DE REVISIÓN Síndromes lentiginosos familiares

MARÍA PÍA BOLDRINI ET AL.



Figura 6

Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba.

sugiere una sobreposición con el SC. Las anomalías oculares comprometen la retina y la córnea, y ocurren en el 35% de los pacientes. Con respecto a los pólipos hamartomatosos gastrointestinales, estos se encuentran en el 50% de los pacientes con SBRR y pueden localizarse a lo largo de todo el aparato gastrointestinal, siendo más frecuentes en el colon y/o el íleon distal. Su seguimiento no está protocolizado. Normalmente, no aparecen en la edad pediátrica y, en caso de desarrollarse en la infancia, suelen provocar síntomas como diarrea, dolor abdominal, rectorragia y/o anemia crónica. No hay descrito un aumento de la predisposición al cáncer colorrectal u otro tipo de lesión maligna del aparato gastrointestinal, pero puede existir un riesgo potencial a desarrollar cáncer, debido a la mutación del *PTEN*.^{9,29} Los niños con SBRR presentan peso y talla excesivos para su edad gestacional. El perímetro craneal casi siempre supera el percentilo 97 (macrocefalia) (Figura 7). Más de la mitad de los pacientes desa-



Figura 7

Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba.

rolla síntomas neurológicos o neuropsiquiátricos muy variables en cuanto a su gravedad, aunque pueden resumirse en: hipotonía, retraso mental de

muy leve a grave, con o sin retraso en el lenguaje, dispraxia del desarrollo y crisis convulsivas (25%). La facies puede mostrar hipertelorismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo y, en ocasiones, estrabismo.

En el 60% de los afectados existe una miopatía por acumulación de material lipídico. Si bien se sugirió un defecto en la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga, secundario a una deficiencia de la enzima L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa, esta asociación podría ser fortuita.

Las recomendaciones actuales para el *screening* de estos pacientes incluye el examen del glándulo peniano en cualquier varón con macrocefalia y/o retraso mental. Si se sospecha SBRR, el diagnóstico puede ser confirmado con el análisis citogenético y mutacional del gen *PTEN*.

Las recomendaciones de vigilancia son similares a las del SC, ya que cualquier paciente con mutación del *PTEN* -independientemente del fenotipo-, tiene un riesgo elevado de malignidad. Por ello es imperativo un enfoque multidisciplinario.²⁹

4.b. Síndrome de Cowden

El SC es el más común de los PHTS. Fue descrito por primera vez en 1963 por Lloyd y Dennis. Su epónimo deriva de una paciente, Rachel Cowden, que presentó hamartomas múltiples, hallazgos cutáneos inusuales, alteraciones del sistema nervioso central y enfermedad fibroquística mamaria.⁹ Su incidencia oscila entre 1:200.000 y 1:250.000. La edad al momento del diagnóstico va desde los 13 a los 65 años, con una mayor predisposición en el sexo femenino. La mayoría de los casos se informa en caucásicos.

Es una enfermedad multisistémica, autosómica dominante, con penetrancia completa y expresividad variable, que presenta un riesgo aumentado de desarrollar malignidades y una tendencia a la formación de hamartomas. Las lesiones malignas pueden aparecer por un incremento de la proliferación celular de cualquiera de las tres líneas celulares germinales embrionarias.^{9,31}

Los pacientes con manifestaciones clínicas de SC sin identificación de la mutación germinal del *PTEN* se incluyen dentro del llamado "síndrome tipo Cowden". Estos evidencian una mutación germinal en la subunidad B o D de la succinato dehidrogenasa en el gen *Killin* (gen supresor tumoral, inhibidor de la síntesis de ADN regulado por p53).⁹

Las manifestaciones mucocutáneas se hallan en casi todos los pacientes con SC (99-100%) y su presencia antecede al desarrollo de la afección interna.

ARTÍCULO DE REVISIÓN Síndromes lentiginosos familiares

MARÍA PÍA BOLDRINI ET AL.

Las lesiones cutáneas suelen aparecer entre la segunda y la tercera década de la vida, pero pueden desarrollarse a cualquier edad. Los triquilemomas son las más frecuentes. Estos generalmente son múltiples y representan hamartomas benignos de la vaina externa del folículo piloso. Se observan como pápulas color piel, de 1 a 5 mm, principalmente en la cara, la cabeza y el cuello, cercanas a la línea de implantación capilar. La papilomatosis puede ser facial u oral, y produce un aspecto de empedrado en esta última, especialmente en la lengua y la mucosa gingival (Figura 8). Las lesiones



Figura 8

Síndrome de Cowden.

verrugosas hiperqueratósicas de la superficie extensora de las extremidades se encuentran en el 28% de los pacientes, mientras que la queratosis *punctata*, presente en un 20%, puede localizarse en las palmas o plantas y bordes laterales del pie. Los lipomas se observan en el 30% de los casos y las manchas café con leche en el 9%. También se pueden ver, en la región orofacial, hiperplasias sebáceas y fibromas. Otras manifestaciones mucocutáneas incluyen lentiginosis acral y periorificial, hemangiomas, lengua escrotal, neuromas, xantomas, vitiligo, acantosis *nigricans* y mácula hiperpigmentada del pene.

Dentro de las manifestaciones extracutáneas, el compromiso tiroideo (bocio multinodular, disfunción tiroidea, tiroiditis, cáncer tiroideo) se mani-

esta en dos tercios de los casos.

La afección gastrointestinal ocurre en el 70 al 85% de los casos y afecta principalmente el esófago, el estómago y la porción colorrectal. Los pólipos son generalmente pequeños (< 5 mm).

En cuanto a la enfermedad de Lhermitte-Duclos (gangliocitoma displásico cerebeloso)³², esta se considera un componente del SC y se caracteriza por presentar un hamartoma cerebelar de crecimiento lento.

En el Cuadro 3 se incluyen los criterios diagnósticos actuales propuestos por el Consorcio Internacional del SC.^{9,33}

En el SC existe un riesgo aumentado a desarrollar cáncer, siendo los más frecuentes el de mama (22%), tiroides (7%) y colon. Por lo tanto, los pacientes deben ser sometidos a una estricta vigilancia de tumores malignos, principalmente para los de mayor incidencia.

Se recomienda realizar anualmente un examen físico y laboratorio hematológico completo, con perfil tiroideo, hepático y renal; además de un análisis de orina y una radiografía de tórax. El examen clínico mamario debería realizarse cada 2 años, comenzando a los 25 años, asociado a una mamografía anual y una resonancia magnética mamaria a los 30-35 años. La ecografía tiroidea debería iniciarse a los 18 años de edad y la colonoscopia estaría indicada a partir de los 50 años.

Se recomienda también el *screening* y asesoramiento genético a los familiares.

Las terapéuticas futuras están enfocadas a las vías específicas involucradas en el cáncer, tales como la inhibición del mTOR u otros componentes de las vías moleculares relacionadas al *PTEN*.

Las drogas antiinflamatorias no esteroideas parecerían tener un rol terapéutico, mientras que la mastectomía profiláctica puede reducir el riesgo de desarrollo de cáncer de mama en un 90%.

El tratamiento de las lesiones cutáneas incluye 5-fluoruracilo tópico, láser ablativo CO₂, crioterapia, dermoabrasión, interferón 2-alfa, bleomicina o cirugía.

Cuadro 3 . Criterios diagnósticos del síndrome de Cowden.

Criterios patognomónicos	Criterios mayores	Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> • Triquilemomas faciales múltiples • Queratosis acrales • Lesiones papilomatosas • Lesiones mucosas 	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de mama • Cáncer de tiroides (no medular), especialmente folicular • Macrocefalia (\geq percentilo 97 perímetro cefálico) • Enfermedad de Lhermitte- Duclos (LDD) 	<ul style="list-style-type: none"> • Otras alteraciones tiroideas (bocio, adenoma) • Retardo mental (\leq 75 coeficiente intelectual) • Pólipos hamartomatosos intestinales • Enfermedad fibroquística de la mama • Lipomas

ARTÍCULO DE REVISIÓN Síndromes lentiginosos familiares

MARÍA PÍA BOLDRINI ET AL.

	• Carcinoma de endometrio	• Fibromas • Malformaciones o tumores genito-urinario (fibromas uterinos, carcinoma renal)
--	---------------------------	---

Diagnóstico operacional de SC en un individuo

1. Solo lesiones mucocutáneas:

- ≥ 6 pápulas faciales, de las cuales 3 deben ser triquilemomas, o
- Pápulas cutáneas faciales y papilomatosis de mucosa bucal, o
- Papilomatosis de mucosa bucal y queratosis acral, o
- ≥ 6 queratosis palmo-plantares

2. Dos criterios $>$, de los que 1 debe ser macrocefalia o LDD

3. Un criterio $>$ y tres $<$

4. Cuatro criterios $<$

5. Síndrome de Laugier-Hunziker (SLH)

Es un trastorno esporádico raro y adquirido, originalmente descrito en 1970³³, que se caracteriza por melanoniquia e hiperpigmentación mucocutánea, sin poliposis.

Hasta el momento solo se han comunicado 100 casos. Presenta una prevalencia particular en franceses e italianos, pero ha sido descrito también en hispánicos, árabes y asiáticos. La patogénesis es desconocida y únicamente hay comunicado un caso familiar.

Si bien se considera una enfermedad benigna sin manifestaciones sistémicas o potencial maligno, es importante excluir en los pacientes afectados otros trastornos con pigmentación mucocutánea que requieren otro manejo médico.

La hiperpigmentación asociada al SLH ocurre de forma espontánea y gradual, y se considera permanente. En la piel, los lentigos son menores de 5 mm y se localizan comúnmente en los labios y la mucosa oral, especialmente en el labio inferior, la mucosa yugal y el paladar duro (Figura 9). Los genitales, los dedos, las encías, la garganta, la esclerótica, la región perianal y el esófago están comprometidos con menor frecuencia.³⁴

Vale destacar que el 50-60% de los pacientes con SLH presenta melanoniquia longitudinal o estriada (Figura 10). Esta tiene cuatro formas clínicas:⁸

1. Una banda longitudinal pigmentaria por uña, de 1-8 mm de espesor.
2. Dos bandas longitudinales por uña, de 1-8 mm de espesor.
3. Mitad de la uña pigmentada.
4. Uña completamente pigmentada.

El examen histológico de las lesiones cutáneas



9



10

Figuras 9 y 10. Síndrome de Laugier-Hunziker.

muestra una pigmentación incrementada en los queratinocitos basales, un número incrementado de macrófagos e incontinencia *pigmenti*. Sin embargo, el número de melanocitos no está afectado. El estudio ultraestructural muestra aumento de los melanosomas en los queratinocitos basales y mela-

ARTÍCULO DE REVISIÓN Síndromes lentiginosos familiares

MARÍA PÍA BOLDRINI ET AL.

nófagos en la dermis papilar.⁸

Generalmente este síndrome es confundido con el SPJ debido a la similitud en la distribución y apariencia de las lesiones mucocutáneas hiperpigmentadas, pero a diferencia del SPJ, en el SLH la lentiginosis aparece en edades más avanzadas (promedio: 50 años).

Otros diagnósticos diferenciales incluyen síndrome de Bandler (genodermatosis con máculas hiperpigmentadas en manos, uñas y mucosa oral, asociadas a malformación vascular intestinal), síndrome de Cronkhite-Canada (hiperpigmentación mucocutánea, alopecia, oncodistrofia y pólipos hamartomatosos gastrointestinales), síndrome de Albright (pigmentación labial y genital unilateral, pubertad precoz y displasia fibrosa poliostótica), enfermedad de Addison, exposición a drogas y metales pesados, tabaquismo y melanoniquia o melanoplaquia idiopática.³⁶

6. Lentiginosis benignas

Son trastornos hereditarios con un patrón de herencia autosómico dominante, pero a diferencia de los anteriores no se asocian con enfermedad sistémica.

6.1. Lentiginosis neurodisráfica centrorfacial (LNC): fue descrita por Tauraine *et al.* en 1941, en un grupo de 32 pacientes provenientes de 17 familias, con inicio temprano de lentiginosis faciales. Estas se encontraban ocasionalmente en el labio superior, habían desaparecido con el tiempo y estaban asociadas frecuentemente con retraso mental.¹

6.2. Lentiginosis unilateral parcial (LUP): también se la conoce como lentiginosis segmentaria, parcial, unilateral, agminada o unilateral zosteriforme. Las lesiones se inician generalmente durante la infancia, alrededor de los 5 años de edad. Existe una mayor incidencia en las mujeres y en personas de piel blanca, con solo dos casos comunicados en la raza negra. Hasta la fecha solo se ha publicado un caso de LUP familiar.

Se presenta con numerosas máculas parduzcas asintomáticas, de tamaño variable (1 a 15 mm de diámetro), que asientan sobre una base de piel normal. La distribución de los lentigos es unilateral e involucra uno o más dermatomas, no necesariamente contiguos, con una clara proximidad con la línea media. Pueden estar localizados en la cara, el cuello, el tronco o las extremidades. Ambos hemicuerpos se afectan por igual.

La hipótesis patogénica más sólida plantea un mosaicismo somático a partir de una mutación durante el desarrollo embrionario, que genera una alteración en los melanoblastos de la cresta neural. La LUP debe diferenciarse del nevo Spilus. Para

algunos autores, habría que hacer diagnóstico diferencial entre LUP y neurofibromatosis segmentaria, mientras que para otros la LUP sería una variante de neurofibromatosis segmentaria o una expresión incompleta de esta.³⁵

6.3. Disección arterial con lentiginosis

La disección arterial con lentiginosis (DAL) es un síndrome raro. Se ha descrito en varios miembros de dos familias³⁶ que presentaron disecciones cervicales-arteriales espontáneas a una edad temprana de la vida, asociadas a la presencia de lentigos múltiples. La etiología de esta asociación es desconocida, aunque el origen embrionario de los tejidos afectados (túnica media arterial y melanocitos) sugiere que un defecto en la cresta neural podría ser la causa de las anomalías. El modo de herencia es desconocido.

Interacción entre las vías de señalización celular asociadas a lentiginosis y su aplicación en Dermatología

Los defectos genéticos de la mayoría de los trastornos asociados con lentigos están vinculados directa o indirectamente a una vía oncogénica común, la vía mTOR (Gráfico 2).

Como se mencionó anteriormente, esta vía interviene en el crecimiento celular y se cree que juega un papel clave en el desarrollo del cáncer, la diabetes y el envejecimiento. Actualmente se considera que una activación desregulada del mTOR sería el mecanismo subyacente unificador responsable de la formación de lentigos y neoplasias en el SPJ, así como en otras patologías relacionadas.

La rapamicina (sirolimus) es un inmunosupresor que forma un complejo inhibitorio con la inmunofilina (FKBP12). Este, unido a la FK-506 *binding protein* 12 (FKBP-12), inhibe la capacidad de mTOR para fosforilar a S6Ks y a 4EBPs, generando una disminución de la expresión del ARN mensajero necesario para la progresión del ciclo celular, que detiene las células en la fase G₁ del ciclo e inhibe, a la vez la proliferación de células T.³⁷

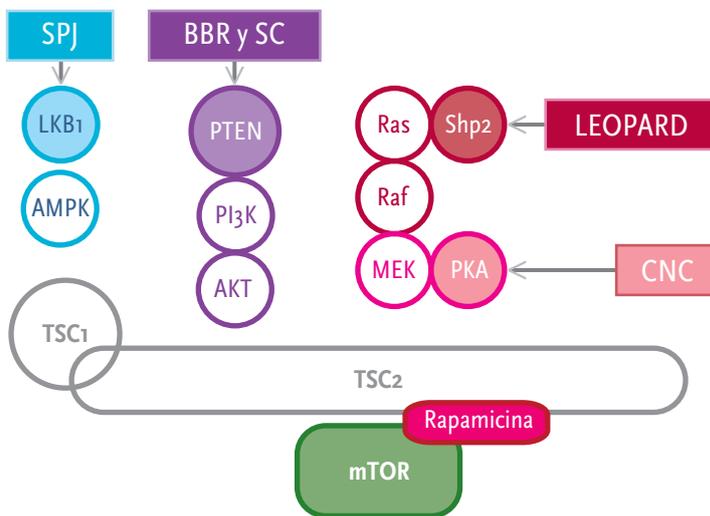
En el año 2008, se inició un estudio piloto abierto fase II que utilizó otro inhibidor mTOR, el everolimus, para pacientes con SPJ y pólipos gastrointestinales, pero finalizó en octubre de 2012 por el bajo número de enrolamientos (identificador trials.gov NCT00811590).

La activación de mTOR está fuertemente asociada con lesiones melanocíticas malignas *in vivo*, lo que sugiere que la inhibición de esta vía podría tener un beneficio clínico en pacientes con melanoma y/o con otras lesiones malignas asociadas con lentiginosis.

ARTÍCULO DE REVISIÓN Síndromes lentiginosos familiares

MARÍA PÍA BOLDRINI ET AL.

Gráfico 2. Vías de señalización implicadas en los SLF.



LK1 (serina/treonina proteína quinasa 11); AMPK (quinasa activada por adenosina monofosfato); PTEN (proteína P-TEN); PI3K (fosfatoinositol 3 quinasa); AKT (proteína quinasa B); Ras-Raf-MEK (vía de señalización Ras-Raf-MEK); Shp2; PKA (proteína quinasa A); TSC1 y 2 (proteína de la esclerosis tuberosa 1 y 2)

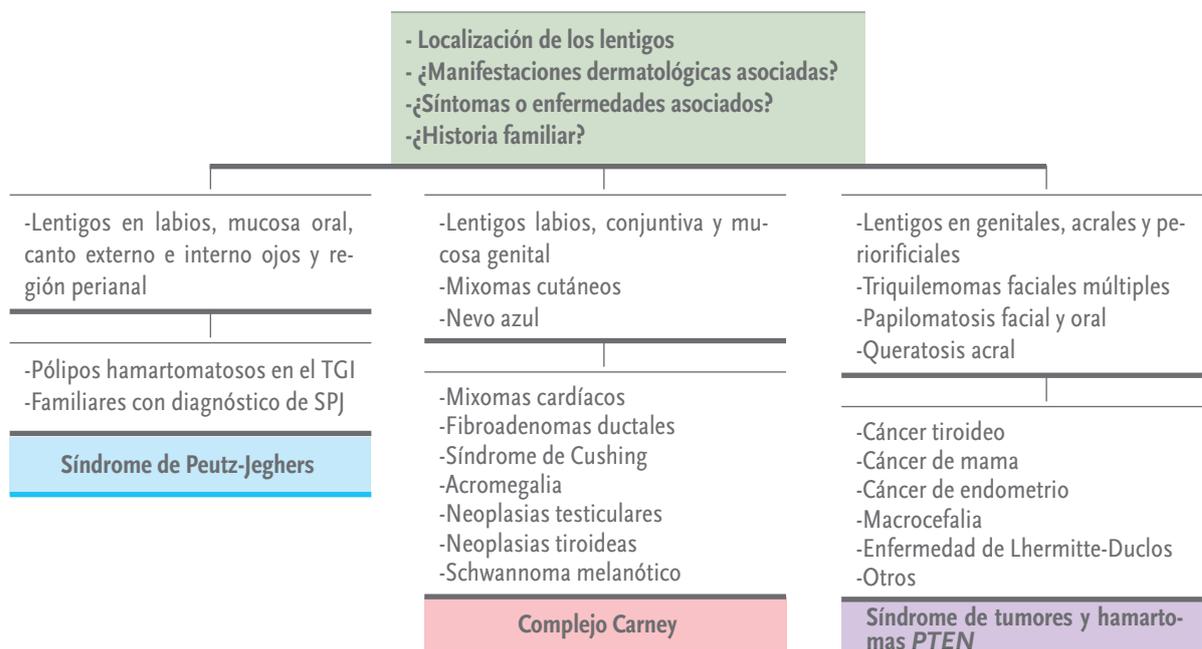
CONCLUSIÓN

Los SLF representan un desafío diagnóstico para el dermatólogo pediatra. Si bien las lesiones dermatológicas en estos cuadros constituyen solo una cuestión estética, nuestra intervención va dirigida a realizar un diagnóstico precoz de estas patologías complejas, con la consecuente prevención y tratamiento de las asociaciones y/o complicaciones por parte de un equipo multidisciplinario. El diagnóstico diferencial entre los SLF debe basarse en las lesiones dermatológicas, haciendo

hincapié en la localización de los lentigos, así como en la presencia de síntomas acompañantes y enfermedades asociadas.

Es importante destacar que los estudios científicos actuales y futuros destinados a revelar el completo funcionamiento de las vías de señalización involucradas en la producción de tumores asociados a estos síndromes resultan prometedores y muy alentadores en la terapéutica, no solo de estas genodermatosis sino de las neoplasias en general.

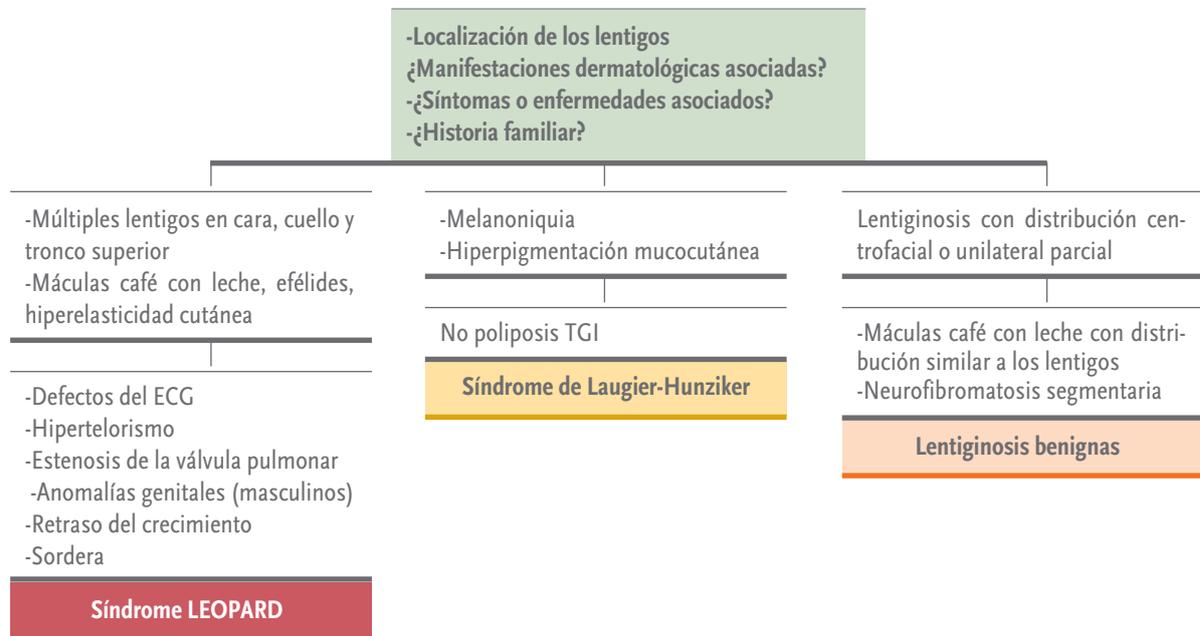
Gráfico 3. Algoritmo diagnóstico de los SLF (parte 1)².



ARTÍCULO DE REVISIÓN Síndromes lentiginosos familiares

MARÍA PÍA BOLDRINI ET AL.

Gráfico 4. Algoritmo diagnóstico de los SLF (parte 2).



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bauer AJ, Stratakis CA. The lentiginoses: cutaneous markers of systemic disease and a window to new aspects of tumorigenesis. *J Med Genet.* 2005; 42:801-10.
2. Lodish MB, Stratakis CA. The differential diagnosis of familial lentiginosis syndromes. *Fam Cancer.* 2011; 10:481-90.
3. Ortonne JP, Bahadoran P, Fitzpatrick TB, Mosher D, Hori Y. Hipomelanosis e hipermelanosis. En: Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen F, Goldsmith L, Katz S. *Dermatología en Medicina General de Fitzpatrick.* 6a ed. Buenos Aires, Editorial Panamericana; 2008: 970-2.
4. Liu D, Guo H, Xu X, Yu Y, Bai Y. Two variants in STK11 gene in Chinese patients with Peutz-Jeghers syndrome. *J Genet.* 2012; 91:205-8.
5. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut.* 2010; 59:975-86.
6. Van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, Kuipers EJ, Steverberg EW, van Leerdam ME. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105:1258-64.
7. Greco MF, Sojo M. Genodermatosis con hiperpigmentación. En: Larralde M, Abad ME, Luna P, eds. *Dermatología pediátrica*, 2a ed. Ediciones Journal, Buenos Aires; 2010: 93-8.
8. Shah KR, Boland CR, Patel M, Trash B, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part I. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68:1-21.
9. Losada Grande E, Al Kassam Martinez D, Gonzalez Bollos M. Complejo de Carney. *Endocrinol Nutr.* 2011; 58:308-14.
10. Bertherat J, Horvath A, Groussin L, Grabar S, Boikos S, Cazabat L, et al. Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:2085-91.
11. Ryan MW, Cunningham S, Xiao SY. Maxillary sinus melanoma as the presenting feature of Carney complex. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008; 72:405-8.
12. Mantovani G, Bondioni S, Lania AG, Rodolfo M, Peverelli E, Polentarutti N, et al. High expression of PKA regulatory subunit 1A protein is related to proliferation of human melanoma cells. *Oncogene.* 2008; 27:1834-43.
13. Stratakis CA, Horvath A. Carney Complex. 2003 Feb 5 [Updated 2012 Sep 20]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, eds. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1286/>. [consulta: 20 de mayo de 2011].
14. Carney JA. Psammomatous melanotic schwannoma. A distinctive, heritable tumor with special associations, including cardiac myxoma and the Cushing syndrome. *Am J Surg Pathol.* 1990; 14:206-22.
15. Stergiopoulos SG, Stratakis CA. Human tumors associated with Carney complex and germline PRKAR1A mutations: a protein kinase A disease. *FEBS Lett.* 2003; 546:59-64.
16. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations

ARTÍCULO DE REVISIÓN
Síndromes lentiginosos familiares

MARÍA PÍA BOLDRINI ET AL.

- for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:4041-6.
17. Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3:13.
 18. Sarkozy A, Conti E, Digilio MC, Marino B, Morini E, Pacileo G, et al. Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentiginos: LEOPARD syndrome. *J Med Genet.* 2004, 41:e68.
 19. Kaley I, Muru K, Teek R, Zordania R, Reimand T, Köbas K, et al. LEOPARD syndrome with recurrent PTPN11 mutation Y279C and different cutaneous manifestations: two case reports and a review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2010; 169:469-73.
 20. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in PTPN11 encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2001; 29:465-8.
 21. Limongelli G, Pacileo G, Marino B, Digilio MC, Sarkozy A, Elliott P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome. *Am J Cardiol.* 2007; 100:736-41.
 22. Peralta I, Bertorello M, Berestein CD. Síndrome de LEOPARD: comunicación de un caso. *Asociación de lentiginosis, hipoacusia y cardiopatía. Arch Argent Dermatol.* 2006; 56:59-61.
 23. Romano MS, Rey LP, Boldrini C. Síndrome de LEOPARD. Presentación de una familia. *Arch Argent Dermatol.* 2008; 58:1-5.
 24. Gelb BD, Tartaglia M. LEOPARD syndrome. [En línea]. En: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, eds. *GeneReviews*™. Seattle, University of Washington, Seattle (WA), USA; 1993-2007 Nov 30 [updated 2010 Nov 16]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1383/>, consulta: 20 de mayo de 2011 .
 25. Digilio MC, Conti E, Sarkozy A, Mingarelli R, Dottorini T, Marino B, et al. Grouping of multiple-lentiginos: LEOPARD and Noonan syndromes on the PTPN11 gene. *Am J Hum Genet.* 2002; 71:389-94.
 26. Romano C, Schepis C. PTEN gene: a model for genetic diseases in Dermatology. *Scientific World Journal.* 2012; 2012:252457.
 27. Fernández-Mayoralas D, Fernández-Jaén A, Muñoz Jareño N, Izquierdo L, Calleja-Pérez B. Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba: a propósito de un caso. *Acta Pediatr Esp.* 2007; 65:519-23.
 28. Salmena L, Carracedo A, Pandolfi PP. Tenets of PTEN tumor suppression. *Cell.* 2008; 133:403-14.
 29. Hobert JA, Eng C. PTEN hamartoma tumor syndrome: an overview. *Genet Med.* 2009; 11:687-94.
 30. Sojo M. Síndromes asociados a tumores. En: Larralde M, Abad ME, Luna PC, eds. *Dermatología pediátrica.* 2a ed. Buenos Aires, Ediciones Journal; 2010:121.
 31. Pilarski R, Stephens JA, Noss R, Fisher JL, Prior TW. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet.* 2011; 48:505-12.
 32. Lavín Castejón I, Mut Oltra J, Trillo Balizón C, Maldonado Barrionuevo A. Enfermedad de Lhermitte-Duclos asociada a enfermedad de Cowden: a propósito de un caso. *An Med Interna.* 2007; 24:239-41.
 33. Laugier P, Hunziker N. Essential lenticular melanotic pigmentation of the lip and cheek mucosa. *Arch Belg Dermatol Syphiligr.* 1970; 26:391-9.
 34. Rangwala S, Doherty CB, Katta R. Laugier-Hunziker syndrome: a case report and review of the literature. *Dermatol Online J.* 2010; 16:9.
 35. Neira MF, López Di Noto AL, Weintraub L, Sánchez GF, Merola G. Lentiginosis unilateral parcial. A propósito de 5 casos. *Arch Argent Dermatol.* 2011; 61:53-9.
 36. Schievink WI, Michels VV, Mokri B, Piepgras DG, Perry HO. Brief report: a familial syndrome of arterial dissections with lentiginosis. *N Engl J Med.* 1995; 332:576-9.
 37. Cabrera López C, Martí T, Catalá V, Torres F, Mateu S, Ballarín Castán J, et al. Efectos de la rapamicina en los angiomiolipomas de pacientes con esclerosis tuberosa. *Nefrología (Madr.).* 2011; 31:292-8.