

Síndrome del nevo atípico displásico familiar con síndrome Li-Fraumeni similar

Familial atypical dysplastic mole syndrome and Li- Fraumeni like syndrome

Hugo N. Cabrera¹, Yanina Mohr² y Lina Nuñez³

RESUMEN

Con la denominación de síndrome del nevo atípico displásico (SNAD) se hace referencia a pacientes que tienen múltiples nevos melanocíticos particulares (clínicamente atípicos e histopatológicamente displásicos) y con alta incidencia de melanoma. Se presenta el caso de una paciente con SNAD en una variante de pequeños elementos (tipo "cheeta"), cuyos dos hijos están afectados con un fenotipo diferente (de grandes elementos o clásico) y con una gran carga tumoral en ella y sus parientes cosanguíneos. Pese a ello, sus

genes CDKN2A, BCRA1 y BCRA2 no están mutados. Se interpreta como un síndrome de superposición del SNAD con un síndrome similar a Li-Fraumeni.

Palabras clave: síndrome del nevo atípico displásico, nevomatosis melanocítica con nevos displásicos, nevos displásicos, síndrome similar a Li-Fraumeni.

Dermatol. Argent. 2019, 25 (1): 21-24

ABSTRACT

Atypical dysplastic mole syndrome (ADMS) describe patients with several particular nevi (clinically atypical and histopathologically dysplastic), and high incidence of melanoma. We present a female patient with ADMS in a variant of small elements ("cheeta like"), whose both children are affected with a different phenotype (large elements or classical). There is a large tumoral burden in the patient and her blood relatives, despite this the CDKN2A, BCRA1 and BCRA2

genes are not mutated. It is interpreted as an ADMS overlap with the Li-Fraumeni like syndrome.

Key words: *familial atypical dysplastic mole syndrome (FADMS), melanocitic nevomatosis with dysplastic nevus, dysplastic nevi, Li-Fraumeni like syndrome.*

Dermatol. Argent. 2019, 25 (1): 21-24

¹ Profesor Emérito, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

² Médica Especialista en Dermatología

³ Médica Genetista, CEMIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Yanina Mohr

E-mail: dramohr@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 16/10/2018

Fecha de trabajo aceptado: 4/4/2019

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

CASO CLÍNICO

Mujer de 48 años con lentigos diseminados desde la infancia en la cabeza, los miembros y el tronco, con gran predominio en la espalda, donde superan los 200 elementos (Foto 1). Son lesiones planas de 0,3 a 0,5 cm, de color variable del marrón al negro y márgenes irregulares. Se le habían extirpado tres nevos, con histopatología de nevos intradérmicos en dos de ellos y nevo melanocítico compuesto con displasia leve en el tercero. Se efectuó la biopsia de uno de la espalda, cuyo estudio histopatológico correspondió a un nevo displásico con patrón predominante lentiginoso (Foto 2), otro del antebrazo derecho con igual patrón y uno del muslo derecho con histología de lentigo. En conclusión, se trataba de un SNAD de pequeños elementos o tipo “cheeta o guepardo” (hay dos fenotipos de SNAD: de grandes elementos, clásico o tipo “leopardo” y de pequeños elementos o tipo “cheeta o guepardo”, teniendo como modelo de comparación estos félidos).

Como antecedentes, en los últimos 15 años la paciente desarrolló una serie de tumores: en la piel fibrohistiocitoma de la pierna derecha, carcinoma epinocelular de la pierna izquierda y tumor desmoide posoperatorio del abdomen, un schwannoma antiguo de la mucosa nasal, angiomiolipomas renales, leiomiomas uterinos múltiples (que llevaron a la histerectomía) y dos meningiomas del cerebro (uno supraselar con histopatología de meningioma meningotelial y fibroblástico y otro de convexidad).

Fueron citados para control una hija de 25 años (Foto 3) y un hijo de 18 (Foto 4). Ambos eran portadores de SNAD clásico (de grandes elementos), un fenotipo totalmente diferente del de la madre, pero sin patología tumoral (véase el *familigrama donde se aprecia la gran cantidad de neoplasias en la familia*; Gráfico 1). Se efectuó la biopsia de un nevo de cada paciente, ambos con histopatología de nevo displásico. Destacamos la presencia de nevos azules en el varón.

En nuestro seguimiento de 7 años la paciente testigo presentó:

- Pólipos y divertículos intestinales. Los pólipos eran adenomatosos, con focos displásicos en el epitelio glandular.
- Cáncer bilateral de mama: primero en la mama izquierda, con estudio histopatológico que informó “carcinoma mucinoso invasor”, tratado con mastectomía, radioterapia y quimioterapia y, recientemente, otro en la mama derecha informado como “carcinoma mamario intraductal de bajo grado”, aún sin tratamiento.

- Anemia y ganglios diseminados (supraclaviculares, ingles, cadena mamaria paraesofágicos, etc., que fueron interpretados como metástasis) La paciente fue estudiada por hematología, concluyendo que era un linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes con compromiso de la médula ósea.

- Exoftalmos y ceguera del ojo izquierdo por la presencia de un meningioma retroorbital (Foto 5).

Al hijo varón y a la paciente se les solicitó el estudio del gen de susceptibilidad al melanoma CDKN2A y a ella, además, BCRA1 y BCRA2, sin hallar ningún tipo de mutación.

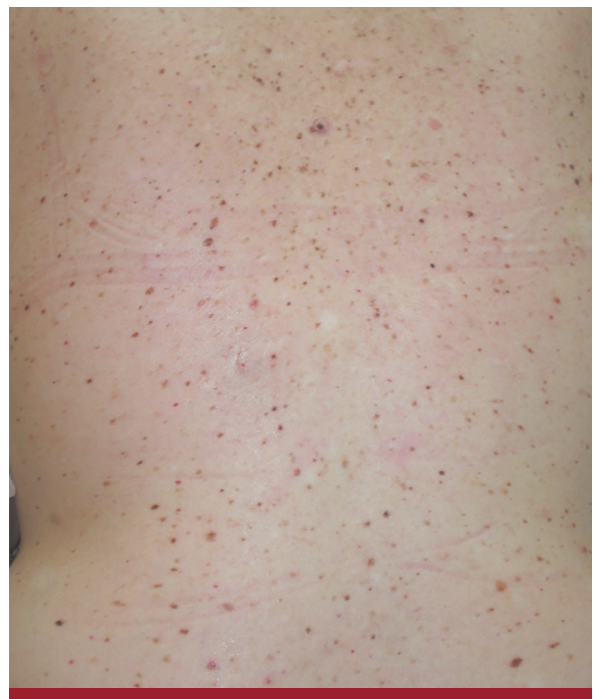


FOTO 1: Lentigines diseminadas generalizadas, con predominio en la espalda.

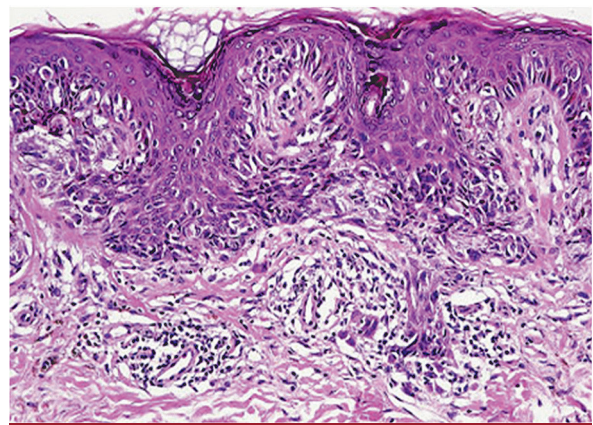


FOTO 2: Nevo displásico con patrón predominantemente lentiginoso (HyE, 100X).



FOTO 3: Mujer 25 años con SNAD clásico.

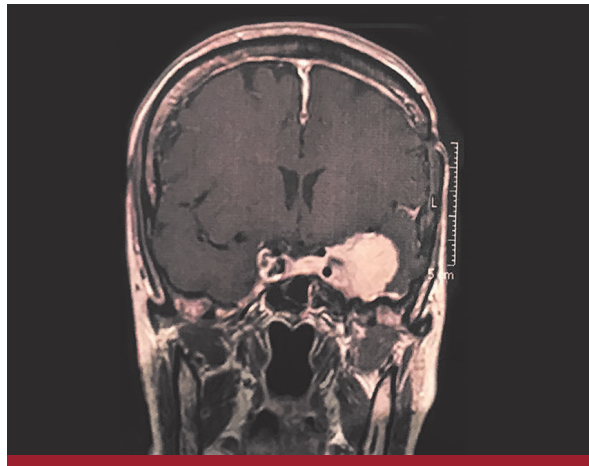


FOTO 5: TAC con meningioma retro-orbitario.



FOTO 4: Varón 18 años con SNAD clásico.

COMENTARIO

El síndrome del nevo atípico displásico (“atípico” para los clínicos y “displásico” para los patólogos; estas características suelen coexistir) o simplemente síndrome del nevo de Clark, define, según la *Skin Cancer Foundation*, a los pacientes que tienen 100 o más nevos melanocíticos, con uno o más nevos de 8 mm o más de diámetro; uno de ellos, o más, atípico. Algunos autores aceptan que pueden ser más de 50 nevos en la edad prepuberal y más de 100 en la adultez, con alguno de ellos displásico; otros, con sentido más amplio, consideran que se pueden incluir los que tienen más de 3 nevos displásicos con cualquier número de nevos vulgares. Suele ser un cuadro familiar con transmisión autosómica dominante, de penetrancia y expresividad variables, es decir, cada individuo puede tener un fenotipo diferente. También pueden verse en forma esporádica o como elementos solitarios¹⁻³.

Los nevos atípicos displásicos son nevos melanocíticos con diferentes tonos de color, márgenes irregulares, tamaño mayor de 6 mm, asimétricos, cuya histopatología muestra proliferación de melanocitos habitualmente agrupados en forma de nidos en la unión dermoepidérmica o en la dermis, con presencia de algunas células de aspecto epiteloide o fusocelular y cierto grado de atipia citológica (células más grandes, con pleomorfismo e hiperplasia nuclear). También se pueden ver alteraciones estructurales: en la epidermis un patrón de crecimiento lentiginoso, fusión de crestas interpapilares vecinas y, en la dermis, fibroplasia por debajo de los nidos celulares. Las características dermatoscópicas más frecuentes son áreas hiperpigmentadas excéntricas; distribución irregular del pigmento; zonas de regresión; glóbulos castaños de forma, dimensión y distribución irregulares, e interrupción abrupta de la red pigmentaria en la periferia. Como esto también puede verse en el melanoma, puede ayudar la visualización de puntos o glóbulos negros periféricos y

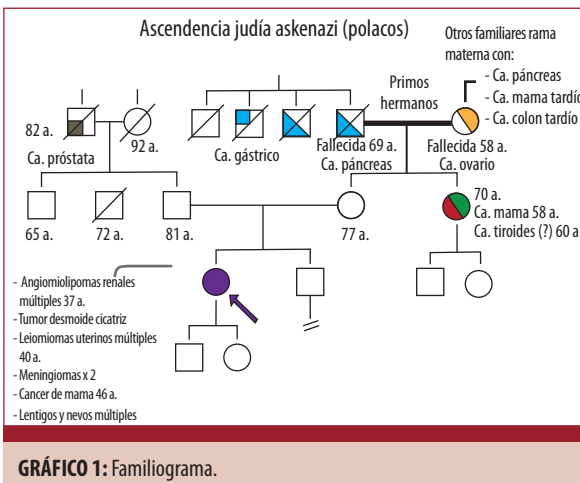


GRÁFICO 1: Familiograma.

estrías periféricas. Annessi señala como lo más frecuente el patrón reticulado homogéneo central y el patrón heterogéneo con áreas hiperpigmentadas excéntricas⁴.

En el SNAD, los nevos comunes o atípicos suelen comenzar su aparición en la infancia y continúan apareciendo durante el resto de la vida, aunque casi siempre se detienen en la adultez. Se ubican en todos los sitios del tegumento, pero prefieren el tronco, en especial la espalda, y son característicos los de palmas, plantas y genitales. En la zona lumbar suelen ubicarse los más atípicos (a veces como única localización, el nevo lumbar). El riesgo de desarrollar melanoma es alto y su aparición es más frecuente en la piel sana⁵. Hay dos fenotipos de SNAD: de grandes elementos, clásico o de tipo “leopardo” y de pequeños elementos o tipo “cheeta o guepardo”, teniendo como modelo de comparación estos félidos.

En realidad, como el síndrome se completa con el melanoma, si hay solo nevos habría que emplear la denominación de nevomatosis melanocítica con nevos displásicos y no rotularlo como síndrome. El síndrome FAMMM (*familial atypical multiple mole melanoma*)⁶ encuadra a los pacientes que desarrollan melanoma junto con los nevos múltiples, con cáncer hereditario. También se lo conoció como síndrome B-K, las letras de inicio del apellido de los dos primeros pacientes. En general, tienen mutación de los genes CDKN2A (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*) y CDK4 (*cyclin-dependent kinase 4*). En los nevos en general hay mutaciones activadoras del BRAF, como en el melanoma, pero no malignizan por la expresión del inhibidor del CDK4.

En la paciente, la asociación de nevos y tal cantidad de tumores nos llevó a distintas posibilidades diagnósticas:

A) Los nevos con cáncer de páncreas en la familia pueden sugerir un síndrome FAMMM-PC, es decir, un cuadro de síndrome del nevo displásico con melanoma y

cáncer de páncreas⁷. Las expresiones genotípicas y fenotípicas de este síndrome no están bien definidas, pero en la familia estudiada no hay melanoma y dos genes candidatos, el CDKN2A y el BCRA2, no están mutados.

B) Los nevos con los tumores cerebrales también hacen pensar en un síndrome MASTS (síndrome de melanoma familiar con astrocitoma), pero reiteramos que acá no hay melanoma y los tumores cerebrales son meningiomas (rara vez puede serlo en el MASTS)⁸.

C) El síndrome de Li-Fraumeni (SLF) es un cuadro hereditario vinculado a mutaciones del gen supresor TP53 ubicado en Cr 17p13.1, con aumento del riesgo de tumores a temprana edad, principalmente sarcomas, cáncer de mama, tumores cerebrales y cáncer adrenocortical (Tabla 1). Hay una forma clásica y otra incompleta, llamada síndrome similar a Li-Fraumeni (SLFS). La mutación del p53 es la causa primaria de esta tendencia al cáncer y se encuentra en el 70-80% de las formas clásicas y en el 20-40% del SLFS, por lo que el diagnóstico es principalmente clínico⁹. En la paciente del caso presentado faltan los sarcomas y el tumor suprarrenal, pero existe el carcinoma de mama en una persona joven y los tumores cerebrales, además de los otros relatados en ella y su familia.

En conclusión, inferimos que estamos en presencia de un cuadro de superposición del SNAD con SLFS. Hemos encontrado en la bibliografía un solo caso similar, pero con melanoma¹⁰.

1. Sarcoma antes de los 45 años.
2. Familiar de primer grado con cualquier cáncer antes de los 45 años.
3. Familiar de primero o segundo grado con cualquier cáncer antes de los 45 años o sarcoma a cualquier edad.

TABLA 1: Criterios para el síndrome de Li-Fraumeni.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang SQ, Kopf AW, Koenig K, Polsky D, et al. Detection of melanomas in patients followed up with total cutaneous examinations, total cutaneous photography, and dermoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:15-20.
2. Clark WH Jr, Reimer RR, Greene M, Ainsworth AM, et al. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. 'The B-K mole syndrome'. *Arch Dermatol* 1978;114:732-738.
3. Bras S, Gouveia AI, Teixeira AI, Soares Almeida LM. O nevo displásico. *Revista SPDV* 2016;74:770-784.
4. Annessi G, Bono R, Sampogna F, Faraggiana T. Sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy of three dermoscopic algorithmic methods in the diagnosis of doubtful melanocytic lesions: the importance of light brown structureless areas in differentiating atypical melanocytic nevi from thin melanomas. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:759-767.
5. Elder DE, Goldman LI, Goldman SC, Greene MH, et al. Dysplastic nevus syndrome: a phenotypic association of sporadic cutaneous melanoma. *Cancer* 1980;15;46:1787-1794.
6. Lynch HT, Fritchot BC, Lynch JF. Familial atypical multiple mole melanoma syndrome. *J Med Genet* 1978;15:352-356.
7. Bartsch DK, Langer P, Habbe N, Matthai E, et al. Clinical and genetic analysis of 18 pancreatic carcinoma/melanoma-prone families. *Clin Genet* 2010;77:333-341.
8. Mcinerney-Leo AM, Wheeler L, Sturm RA, Tan JH, et al. Point mutation in p14ARF -specific exon 1β of CDKN2A causing familial melanoma and astrocytoma. *Br J Dermatol* 2018;178:e263-e264.
9. Sorscher S, Desnoyers R, Ouyang K, Ramkissoon S. Li-Fraumeni versus pseudo Li-Fraumeni syndrome: Key insights for interpreting next-generation sequencing reports in patients with suspected cancer predisposition syndromes. *Oncologist* 2017;22:1084-1085.
10. Giavedoni P, Ririe M, Carrera C, Puig S, et al. Familial melanoma associated with Li-Fraumeni syndrome and atypical mole syndrome: total-body digital photography, dermoscopy and confocal microscopy. *Acta Derm Venereol* 2017;97:720-723.