



# ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## LETTERS TO THE EDITOR

### Comment on: Late-Onset Acquired Generalized Lipodystrophy with Muscle Involvement

### Comentario a: Lipodistrofia generalizada adquirida de inicio tardío y con afectación muscular

To the Editor:

After reading the interesting case report by Llamas-Velasco et al.,<sup>1</sup> we would like to add a comment.

The authors described a case of acquired generalized lipodystrophy (AGL) with muscle involvement. The index patient with AGL had normal muscle strength and biopsy report. The evidence of muscle involvement were the presence of high creatine kinase levels and a myopathic pattern on electromyography.

Furthermore, the patient had hypothyroidism with dyslipidemia for which she was receiving levothyroxine and fenofibrate. The authors do not mention neither the dose for these 2 drugs nor the effectiveness of the levothyroxine supplementation (the results of serum thyroid stimulating

hormone level). High serum creatine kinase levels and a myopathic pattern on electromyography have been reported in patients with hypothyroidism and also in such patients when they are receiving hypolipidemic therapy (fenofibrate) even in the absence of clinical evidence of muscular involvement.<sup>2,3</sup>

### References

1. Llamas-Velasco M, Daudén E, Martínez-Peñas G, García-Diez A. Late-onset acquired generalized lipodystrophy with muscle involvement. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:729–32.
2. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, van Loon BJ, Linssen WH. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68:750–5.
3. Wu J, Song Y, Li H, Chen J. Rhabdomyolysis associated with fibrate therapy: review of 76 published cases and a new case report. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:1169–74.

J.P. Sahoo\* , S.K. Kamalnathan

*Department of Endocrinology, Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical Education & Research (JIPMER), India*

\*Corresponding author.

E-mail address: [jppgi@yahoo.com](mailto:jppgi@yahoo.com) (J.P. Sahoo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2012.12.020>

DOI of refers to article:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.02.015>.

### Estudio de inestabilidad de microsátélites y genético de los pacientes con síndrome de Muir-Torre

### Microsatellite and Genetic Instability in Patients With Muir-Torre Syndrome

Sr. Director:

En primer lugar felicitar a los autores del caso clínico «Carcinoma sebáceo extraocular», publicado en el número 103 de ACTAS DERMOSIFILOGRAFICAS<sup>1</sup>. Creemos que se trata de 2 casos clínicos con muchos puntos de aprendizaje y que resalta el papel del dermatólogo como el primer especialista

que puede detectar enfermedades graves. Nosotros hemos tenido una experiencia similar, y queremos añadir los detalles de los estudios moleculares y genéticos que están disponibles para estos casos.

Se trata un paciente de 47 años diagnosticado de un carcinoma sebáceo extraocular. Nos fue remitido para seguimiento, y durante el mismo se detectaron numerosos adenomas e hiperplasias sebáceas que fueron extirpadas al no poder descartar clínicamente datos de malignidad. En algunas de estas lesiones se manifestaron grados variables de displasia, por lo que se decidió realizar sobre estas muestras un estudio de inestabilidad de microsátélites que resultó positivo, en un primer cribado inmunohistoquímico. Con estos datos y ante la sospecha de un posible síndrome de Muir-Torre (SMT), se realizó una historia familiar oncológica

detallada. En ella descubrimos la presencia de varios familiares de primer y segundo grado fallecidos por carcinoma de colon y carcinoma urotelial.

El SMT es una enfermedad autosómica dominante hereditaria o espontánea con alta penetrancia; la padecen los pacientes heterocigotos para la mutación y comparte una base genética común con el cáncer de colon hereditario no polipósico (hMSH2)<sup>2</sup>. Se caracteriza por la presencia de múltiples tumores sebáceos: hiperplasia sebácea, adenoma sebáceo, epiteloma sebáceo, carcinoma sebáceo, queratoacantoma y diferentes neoplasias viscerales: colorrectal, gástrica, esofágica, de mama y genitourinaria<sup>2</sup>.

Se debe a un defecto en el ADN de las proteínas reparadoras del ADN (MMR). Las proteínas MMR fundamentalmente relacionados con el SMT son MSH2, MLH1 y MSH6; recientemente se han implicado también las proteínas MLH3 y PMS2<sup>2</sup>. En nuestro hospital ante un caso sospechoso se realiza un estudio inmunohistoquímico para las proteínas MSH2, MSH6, MLH1 y PMS2. Si no se expresan, como ocurrió en este caso, el siguiente paso es hacer un estudio de inestabilidad para microstélites en ADN. En este paciente el estudio de inestabilidad de microsatélites (MSI) se realizó a través de la amplificación, mediante PCR, de un panel de 5 marcadores, BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, MONO-27 más 2 marcadores de control, Penta c y Penta D.

Posteriormente se llevó a cabo una reacción de PCR a través de cebadores específicos fluorescentes utilizando el kit comercial MSI análisis System (versión 1.2) de Promega y el análisis de fragmentos se realizó mediante un secuenciador 3730 ABI Prism y su software específico. El resultado de estos fue: alta inestabilidad (MSI-H). Concretamente se observó inestabilidad en los marcadores NR-21, BAT-25, BAT-26 y MONO-27. El siguiente paso fue realizar una extracción automática de ADN de las muestras del tumor, secuenciación del exón 10 del gen MSH-2 y electroforesis y análisis de secuenciación (ABI3730; SeqScape v 2.5), resultando el análisis molecular directo de la mutación c.1544\_1548delCAGTG del exón 10 del gen MSH2 positivo. La sensibilidad de esta técnica es del 99,9%. Este test se realizó asimismo en una muestra de sangre periférica del paciente, donde también se encontró la alteración. Posteriormente, en la sangre periférica de sus familiares de primer grado (3 hermanos y 2 hijos), el resultado fue también positivo para la mutación 1544\_1548delCAGTG del exón 10 del gen MSH2 en uno de sus 3 hermanos y en uno de sus 2 hijos.

Con estos resultados todos los portadores de la mutación se incluyeron en el programa de *screening* de alto riesgo de adenocarcinoma de colon, cáncer urotelial y las mujeres siguen revisiones ginecológicas exhaustivas. Durante los 2 años siguientes nuestro paciente-caso ha presentado múltiples adenomas tubulares colónicos con displasia de

alto grado, siendo finalmente sometido a una colectomía subtotal profiláctica por la imposibilidad de controlar los adenomas planos. Por nuestra parte detectamos 2 nuevos carcinomas sebáceos, uno facial y otro en el antebrazo, menores de 3 mm y que clínicamente no sugerían ningún dato de malignidad.

El carcinoma sebáceo puede tener un aspecto benigno y poco llamativo<sup>3</sup>, y en ocasiones puede simular otras lesiones. Se trata de un tumor anexial maligno derivado del epitelio de las glándulas sebáceas oculares (meibomio) o extraoculares. Es muy agresivo localmente, tiene gran tendencia a la invasión vascular y perineural, así como a las recurrencias locales<sup>3</sup>. Múltiples estudios ya apoyan que todos los pacientes en los que se detecte una neoplasia sebácea deben ser estudiados para descartar neoplasias viscerales internas, y siempre que sea posible deben beneficiarse del correspondiente estudio molecular y genético<sup>2</sup>.

Es especialmente importante reconocer a estos individuos, ya que la detección de los marcadores de inestabilidad también se puede hacer en sangre periférica, lo que es de gran importancia para detectar familiares afectados por la mutación en etapas tempranas de la vida y presintomáticas. El riesgo de transmitir la mutación es del 50% para cada hijo y el diagnóstico prenatal es posible en estas familias.

## Bibliografía

1. Ciez-Díaz DE, Cano-Martínez N, Barchino-Ortiz L, Longo-Imedio EI. Carcinoma sebáceo extraocular: presentación de 2 casos. *Actas Dermosifilogr*. 2012;103:919-22.
2. Ponti G, Pellacani G, Seidenari S, Pollio A, Muscatello U, Tomasi A. Cancer-associated genodermatoses: Skin neoplasms as clues to hereditary tumor syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;85:239-56.
3. Kacerovska D, Cerna K, Martinek P, Grossmann P, Michal M, Ricar J, et al. MSH6 mutation in a family affected by Muir-Torre syndrome. *Am J Dermatopathol*. 2012;34:648-52.

A.I. Lorente-Lavirgen<sup>a,\*</sup>, M. Morillo-Andújar<sup>a</sup>,  
T. Zulueta-Dorado<sup>b</sup> y J. Conejo-Mir<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología y Venereología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ariselae84@gmail.com  
(A.I. Lorente-Lavirgen).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.02.017>