

Carcinoma de recto metastásico a piel asociado a síndrome de Treacher Collins. Reporte de un caso

Alfonso Rojas-Rivera¹, Christian H. Ordoñez-Thevening¹, Coralia G. Ríos-Corso² y Guadalupe K. Vázquez-Gómez^{1*}

¹Servicio de radioterapia, Hospital General de México, Secretaría de Salud; ²Servicio de Patología, Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX. Ciudad de México, México

Resumen

Se reporta el caso de una paciente de 23 años valorada en el Servicio de Radioterapia del Hospital General de México con diagnóstico de Treacher Collins y adenocarcinoma de recto en células en anillo de sello T4bN1M1. Presenta metástasis cutáneas compatibles con adenocarcinoma de células en anillo de sello, candidata a radioterapia externa. Este síndrome se presenta en 1 por 50,000 nacidos vivos y es poco frecuente que se presente con cáncer de recto y metástasis a piel, de aquí la importancia de presentar este caso, con la incógnita de si está relacionado con la patología oncológica de la paciente.

Palabras clave: Treacher Collins. Adenocarcinoma. Radioterapia. Recto. Piel. Metástasis.

Treacher Collins Syndrome associated carcinoma of the rectum metastatic to skin. Case report

Abstract

We report the case of a 23-year-old patient assessed in the Radiotherapy Service of the General Hospital of Mexico with a diagnosis of Treacher Collins and seal ring cell adenocarcinoma of the rectum, presenting cutaneous metastases compatible with seal ring cell adenocarcinoma; she is candidate for external radiotherapy. This syndrome occurs in 1 per 50,000 live births and it is rare that it presents with rectal cancer and skin metastasis, here the importance of presenting this case, with the unknown if it is related to oncologic pathology of the patient.

Key words: Treacher Collins. Adenocarcinoma. Radiotherapy. Rectum. Skin. Metastasis.

Introducción

El síndrome de Treacher Collins (STC) fue descrito inicialmente en 1846 por Thompson y posteriormente por Berry en 1889^{1,2}; incluye un conjunto de anomalías congénitas del desarrollo craneofacial caracterizado por una displasia otomandibular simétrica bilateral sin anomalías de las extremidades, asociado a diversas

anomalías de la cabeza y del cuello. Se estima una incidencia anual al nacimiento de 1/50,000².

El síndrome está causado por mutaciones en el gen *TCOF1* (5q32-q33.1), que codifica para la fosfoproteína nucleolar Treacle, o en los genes *POLR1C* (6p21.1) y *POLR1D* (13q12.2)³, que codifican para las subunidades I y III de las ARN polimerasas. La transmisión es autosómica dominante. Sin embargo, datos recientes

Correspondencia:

*Guadalupe K. Vázquez-Gómez
E-mail: kary_140690@hotmail.com
2565-005X/© 2020 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Fecha de recepción: 03-06-2020
Fecha de aceptación: 26-06-2020
DOI: 10.24875/j.gamo.20000103

Disponible en internet: 09-07-2021
Gac Mex Oncol. 2021;20(Supl):41-44
www.gamo-smeo.com

ilustran que la heterocigosidad p53 es protectora contra el STC, y que alteraciones en p53 y TCOF1 no afectan a la función ribosomal, implica la p53 o elementos de la ruta metabólica de esta proteína desempeñan un papel en la patogénesis del STC⁴⁻⁷.

La gravedad de la enfermedad aumenta en las generaciones sucesivas. La mitad de los casos reportados en la literatura no tienen una historia familiar documentada, y por lo tanto una influencia de factores exógenos sobre la expresividad de la mutación puede inferir en el cuadro clínico⁸.

La presentación clínica es variada según la penetrancia clínica del síndrome: alteraciones en párpados y órbitas, oblicuidad antimongoloide de fisuras palpebrales, coloboma del párpado inferior, ausencia de pestañas, en oídos hay ausencia o microtia de pabellón auricular, ausencia de conducto auditivo externo^{6,7}, el hueso malar y la mandíbula se encuentra hipoplásica o ausente, ausencia de arco cigomático, maxilar superior estrecho, paladar alto y estrecho^{5,9}.

El diagnóstico de STC por lo general se realiza al nacimiento y es clínico o apoyado por datos radiográficos y estudios moleculares^{10,11}; mediante la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa de los 25 exones del gen *TCFO1*, seguido de su secuenciación directa para detectar la presencia de mutaciones. Las muestras recomendadas son la sangre extraída con ácido etilendiaminotetraacético para la separación de leucocitos sanguíneos. Sin embargo, el diagnóstico también puede ocurrir prenatalmente si el análisis molecular es interpretado por amniocentesis (15-18 semanas de gestación) o por muestra de vellosidades coriónicas (10-12 semanas de gestación)^{12,13}.

El cáncer colorrectal es el cuarto tipo más común de cáncer en el mundo, con un estimado de 1,970,000 nuevos casos en 2018; aproximadamente 2/3 de los casos se producen en el colon y 1/3 en el recto. La edad de presentación más común es de los 45 a 50 años, con pico en la séptima década de la vida¹⁴. La etiología es multifactorial e incluye tanto los factores genéticos como los ambientales, siendo el 75% de los cánceres colorrectales esporádicos y del 15 al 20% se desarrollan en aquellos con una historia familiar. Los criterios de Ámsterdam para relacionar con etiología hereditaria indican: tres o más individuos afectados o neoplasia relacionada (endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal), uno de ellos, familiar de primer grado de los otros dos; afectación de dos generaciones consecutivas; como mínimo un caso diagnosticado antes de los 50 años, y la exclusión del diagnóstico de poliposis adenomatosa familiar⁸. Los criterios de Bethesda revisados son los siguientes:

diagnóstico antes de los 50 años; presencia de sincrónico o metacrónico u otra neoplasia relacionada (endometrio, estómago, ovario, páncreas, urinario, cerebro, intestino delgado); infiltración linfocitaria, células en anillo de sello o medular diagnosticado antes de los 60 años; uno o más familiares de primer grado con cáncer colorrectal o neoplasia relacionada (endometrio, estómago, ovario, páncreas, urinario, cerebro, intestino delgado) diagnosticada antes de los 50 años¹³⁻¹⁵.

Dentro de la histología se encuentra: adenocarcinomas > 85%, células en anillo de sello 1%, siendo este último poco frecuente. Los pacientes con carcinomas de células en anillo de sello tienen peor pronóstico que los adenocarcinomas (supervivencia global a los cinco años del 33%)¹⁶. Las metástasis cutáneas del cáncer colorrectal son raras, con una incidencia < 4%. Las metástasis cutáneas representan el 2% de los tumores dermatológicos, con lesiones únicas un 95% y múltiples un 5%. La metástasis cutánea por cáncer colorrectal debe considerarse un signo de mal pronóstico, debido a una enfermedad generalizada, con una supervivencia media de 4.4 a 18 meses¹⁷.

Descripción del caso clínico

Ficha de identificación: paciente de sexo femenino de 23 años de edad, ama de casa, secundaria terminada.

Antecedentes de importancia: madre portadora de hipotiroidismo, tíos maternos portadores de diabetes *mellitus* tipo 2. Antecedentes de alteraciones genéticas negadas, resto interrogados y negados.

Antecedentes personales no patológicos: habita en casa rentada con todos los servicios de urbanización, zoonosis negada, tabaquismo y alcoholismo negados, toxicomanías negadas.

Antecedentes perinatales: producto obtenido por parto eutócico, requirió reanimación neonatal, con peso de 2,800 g y 49 cm de altura, se desconoce Apgar y Silverman. Hipoplasia mandibular, agenesia de pabellones auriculares bilaterales, requiriendo de ingreso en unidad de cuidados intensivos neonatales por dos semanas, presentando ictericia neonatal con retraso del desarrollo psicomotor especialmente en el área del lenguaje. Con el diagnóstico por parte del Servicio de Genética (24/01/1995) N. 910-94 con STC, no se menciona ningún estudio molecular.

Antecedentes ginecoobstétricos: menarca 12 años, inicio de vida sexual activa a los 17 años. Un embarazo, un parto, cero cesáreas, cero abortos, con producto único vivo actualmente de 6 años sin alteraciones, aparentemente sano.

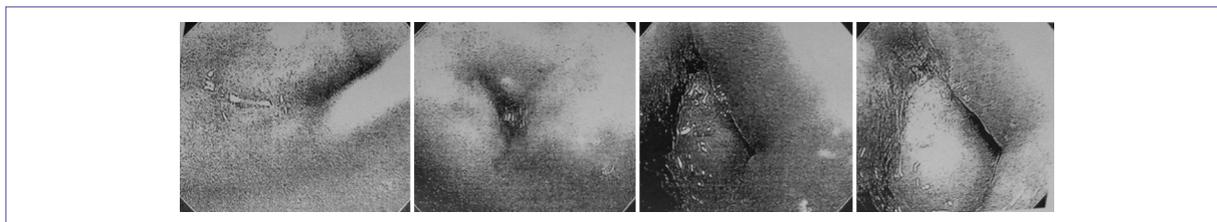


Figura 1. Colonoscopia con tumoración a 2 cm del margen anal.



Figura 2. Tomografía computarizada con engrosamiento concéntrico del tercio distal del recto hasta esfínter anal al parecer en relación con el proceso neoplásico.

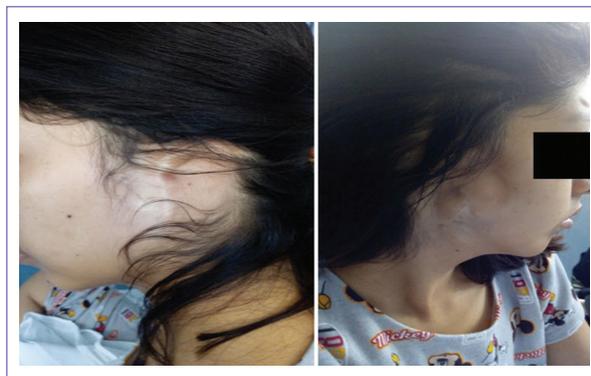


Figura 3. Fenotipo típico del síndrome Treacher Collins y lesiones cutáneas en región frontal.

Padecimiento actual: inicia en el mes de enero 2018 con cambios en el patrón intestinal con predominio de diarrea con moco sin sagrado, además de con sensación de cuerpo extraño a nivel anal y pérdida ponderal de 15 kg en tres meses, por lo que acude a valoración a este hospital, en donde se realiza colonoscopia (20/01/2018), reportándose tumoración a 2 cm de margen anal de tipo estenosante (Fig. 1).

Se solicita tomografía axial el 20/01/2018, en la que se reporta engrosamiento concéntrico del tercio distal del recto hasta esfínter anal, al parecer en relación con el proceso neoplásico, con presencia de ganglios locorregionales hasta de 9.3 mm, con dilatación retrograda del asa de colon del intestino delgado (Fig. 2).

La paciente se realiza colostomía en asa de sigmoideas (21/01/2018), con reporte histopatológico de adenocarcinoma con células en anillo de sello.

Se somete a sesión multidisciplinaria de la clínica de cáncer de colon y recto el 24/04/2018, en donde se la envía a quimioterapia y radioterapia coadyuvante.

Es valorada por el Servicio de Radioterapia el 10/05/2018, donde a la exploración física se encuentran lesiones en piel de un mes de evolución de aspecto nodular eritematoso localizados en rostro, cuero cabelludo, espalda y abdomen, siendo la mayor en región supraciliar con diámetro de 2 cm; se encuentra al tacto rectal tumor hasta esfínter anal (Fig. 3).

Se envía al Servicio de Dermatología para toma de biopsias de lesión cutánea con estudio de histopatología en el que se reporta tumor metastásico a piel compatible con adenocarcinoma en células en anillo de sello. Se valora paciente candidata a tratamiento con radioterapia externa (50.4 GY/28 fracciones) concomitante con quimioterapia. Finalizó tratamiento el 04/07/2018. Paciente clínicamente estable, por lo que se considera candidata a FOLFOX 6 ciclos (oxaliplatino 124 mg IV, leucovorina 588 mg IV, 5-fluorouracilo [5-FU] 588 mg IV + 5-FU IC de 46 horas 3,528 mg IV), con regresión clínica de las lesiones cutáneas, actualmente en seguimiento.

Discusión

La paciente presenta un síndrome genético conocido como STC, cuya incidencia es de 1 por cada 50,000 nacidos vivos, con una presentación atípica de adenocarcinoma en células en anillo de sello que representan el 1% de los tumores de colon y recto, además de metástasis múltiples en piel como único sitio de metástasis, siendo de evolución atípica, tomando en cuenta la edad de presentación y sin antecedentes de

cáncer o alteraciones genéticas en la familia conocidas. Ello la convierte en un caso atípico, se sugiere realizar estudios moleculares, así como el abordaje de asesoría genética familiar. La paciente requirió un manejo multidisciplinario por parte de los servicios de genética, patología clínica, coloproctología, oncología médica y radiooncología.

Conclusiones

No existe evidencia en la literatura de un asociación directa o indirecta entre el STC y el carcinoma de recto o alguna otra neoplasia¹⁸. De acuerdo con la identificación de pacientes para clínica de cáncer hereditario: a) edad de inicio temprana (menor a 50 años generalmente); b) múltiples cánceres primarios en un mismo individuo; c) tumores multifocales o bilaterales en órganos pares; d) presencia de cánceres raros; e) presentación inusual; f) presencia de otras características no malignas o defectos del desarrollo; g) histología tumoral poco común; h) afectación de varios familiares de la misma rama con el mismo cáncer o cánceres relacionados; i) herencia autosómica dominante, y j) etnia¹⁹.

Sin existir algún protocolo de manejo en estos casos, encontramos la necesidad de un profundo estudio genético en esta paciente en búsqueda de otras alteraciones genéticas que pudieran derivar en la aparición de ciertas enfermedades oncológicas.

Agradecimientos

A los servicios de coloproctología del Hospital General de México, al Servicio de Oncología Médica del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, al Servicio de Genética Clínica del Hospital infantil Federico Gómez, al Servicio de Patología Clínica del Hospital Ángeles del Pedregal. Para llevar a cabo este caso, los recursos fueron proporcionados por el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses alguno.

Responsabilidades éticas

Protección de sujetos humanos y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

Bibliografía

1. Dinlen N, Zenciroğlu A, Dilli D, Aydin B, Beken S, Okumuş N. Treacher Collins syndrome with multiple congenital heart defects after paroxetine exposure: case report. *Genet Couns.* 2014;25(1):7-11.
2. Ulusal S, Gürkan H, Vatanserver U, Kürkçü K, Tozkir H, Acunaş B. A case of Treacher Collins syndrome. *Balkan J Med Genet.* 2013;16(2):77-80.
3. Yin B, Shi B, Jia ZL. [Pathogenic genes and clinical therapeutic strategies for Treacher Collins syndrome]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2019;37(3):330-5.
4. COF1 Mutation Database [Internet]. Centro de Pesquisa sobre o Genoma Humano e Células-Tronco, Instituto de Biociências [fecha de consulta: 20.10.2013]. Disponible en: <https://genoma.ib.usp.br/>
5. Jones NC, Lynn ML, Gaudenz K, Sakai D, Aoto K, Rey JP, et al. Prevention of the neurocristopathy Treacher Collins syndrome through inhibition of p53 function. *Nat Med.* 2008;14(2):125-33.
6. Sloan KE, Bohnsack MT, Watkins NJ. The 5S RNP couples p53 homeostasis to ribosome biogenesis and nucleolar stress. *Cell Rep.* 2013; 5(1):237-47.
7. Marszałek-Kruk BA, Wojcicki P, Smigiel R, Trzeciak WH. Novel insertion in exon 5 of the TCOF1 gene in twin sisters with Treacher Collins syndrome. *J Appl Genet.* 2012;53(3):279-82.
8. Tessier P, Tulasne JF. Treacher Collins syndrome. Combined rotation of the midfacial segment and mandibular lengthening. En: Marchac D, editor. *Craniofacial Surgery.* Berlin: Springer-Verlag; 2007. p. 369.
9. Kadakia S, Helman SN, Badhey AK, Saman M, Ducic Y. Treacher Collins Syndrome: The genetics of a craniofacial disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(6):893-8.
10. da Silva Dalben G, Costa B, Gomide MR. Prevalence of dental anomalies, ectopic eruption and associated oral malformations in subjects with Treacher Collins syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(5):588-92.
11. Plomp RG, Bredero-Boelhouwer HH, Joosten KF, Wolvius EB, Hoeve HL, Poublon RM, et al. Obstructive sleep apnoea in Treacher Collins syndrome: prevalence, severity and cause. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(6):696-701.
12. van Gijn DR, Tucker AS, Cobourne MT. Craniofacial development: current concepts in the molecular basis of Treacher Collins syndrome. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013;51(5):384-8.
13. Edwards SJ, Fowlie A, Cust MP, Liu DT, Young ID, Dixon MJ. Prenatal diagnosis in Treacher Collins syndrome using combined linkage analysis and ultrasound imaging. *J Med Genet.* 1996;33(7):603-6.
14. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:5-29.
15. (NCCN) National Comprehensive Cancer Network-Guidelines. Version 2.2019. Rectal cancer. Disponible en: URL:<http://www.nccn.org>.
16. Fragulidis GP, Vezakis A, Derpapas MK, Michalaki V, Tsagkas A, Polydorou AA. Cutaneous metastatic adenocarcinoma of the colon to the scalp. *World J Oncol.* 2015;6(1):304-7.
17. Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: A retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29(2 Pt 1):228-36.
18. Bruce D. Minsky, Claus M. Rödel y Vincenzo Valentini Gunderson. *Clinical Radiation Oncology* 2da. Ed, 2010; Clinical Radiation Oncology, Chapter 51, 992-1018.e6.
19. Matloff E. *Cancer Principles & Practice of Oncology: Handbook of Clinical Cancer Genetics.* Wolters Kluwer. 2015 Heald B et al. Strategies for clinical implementation of screening for hereditary cancer syndromes. *Semin Oncol.* 2016 Oct;43(5):609-614 11.