

REVISIÓN: ASPECTOS CLÍNICOS Y GENÉTICOS DE LAS HAMARTONEOPLASIAS QUE PUEDEN SER DIAGNOSTICADAS EN LOS TRES PRIMEROS DÍAS DE VIDA

J. Mendioroz¹, L. Cuevas¹, E. Bermejo¹, M.L. Martínez-Frías^{1,2}.

¹ECEMC, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), del Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

²Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

Summary

Title: Clinical and genetic aspects of the hamartoneoplastic syndromes that can be diagnosed during the three first days of life.

The hamartoneoplastic syndromes are an heterogeneous group of diseases characterized by their risk to develop malignant tumors among other clinical features that vary from one syndrome to another. Most of these pathologies also share endocrinological abnormalities and sometimes, genetic characteristics, including the autosomal dominant mode of inheritance. Therefore, pediatricians must be aware of their main characteristics in order to prevent as soon as possible further complications and to provide the appropriate genetic counseling to the affected patients and their families. In this chapter, we have classified these pathologies in seven different groups according to the more frequently affected tissue by the development of hamartomas. For each of these groups we reviewed the hamartoneoplastic syndromes that have some manifestations at birth. Finally, some practical guidelines are provided for their clinical, genetic diagnosis, and management.

Key Words: hamartoneoplastic syndromes, genetics, clinical features.

Introducción

En la actualidad, es bien conocido que existen ciertos tumores que se pueden considerar hereditarios, bien como única manifestación de una mutación genética o, menos frecuentemente, asociados a malformaciones congénitas. Entre los primeros, cabe citar el retinoblastoma, el tumor de Wilms y algunos tipos de tumores de mama, pulmonares, vesicales, o colorrectales. Dentro del grupo que se asocia a malformaciones, se sitúan las *hamartoneoplasias*, procesos neoformativos caracterizados por el desarrollo de tumores benignos que, sin embargo, tienen un elevado riesgo de malignización. Etimológicamente, la palabra "Hamartoma" procede del griego y significa "error". En Medicina, se utiliza para describir un defecto focal parecido a una neoplasia, formado por una multiplicación desorganizada y desmedida de las células maduras del tejido en el que aparece. De hecho, las hamartoneoplasias son consideradas como estados pre-neoplásicos.

Aparte del riesgo de malignización, estas lesiones pueden producir alteraciones muy diversas dependiendo del tejido a partir del cual se desarrollan. Así, en los síndromes hamartoneoplásicos puede haber alteraciones endocrinas (si el hamartoma se desarrolla sobre una glándula), óseas (si ocurre en alguna estructura esquelética), nerviosas, epiteliales, intestinales, etc. Por todo ello, es muy importante re-

conocer las particularidades de cada uno de los diferentes síndromes hamartoneoplásicos, de cara al pronóstico, manejo clínico y prevención de las complicaciones que puedan surgir, en especial, en lo que respecta al riesgo de desarrollar neoplasias. La mayoría de las hamartoneoplasias tienen un modo de herencia autosómico dominante, con penetrancia variable.

En este capítulo revisamos los principales síndromes que se caracterizan por presentar este tipo de lesiones y que, con frecuencia, comparten ciertas características clínicas.

Tipos de hamartoneoplasias y particularidades clínicas

En la Tabla 1 se incluyen los síndromes hamartoneoplásicos que pueden ser reconocidos o, por lo menos, sospechados, al nacer o durante los primeros días de vida. Es importante destacar, no obstante, que si bien algunos de estos síndromes pueden ser reconocidos en el momento del nacimiento, al tratarse de hamartoneoplasias, normalmente es la evolución y el crecimiento de estas lesiones las que hacen llegar al diagnóstico. Al nacimiento, la sospecha del diagnóstico viene determinada, en muchos casos, por una historia familiar que obliga a descartar en el recién nacido la enfermedad de uno de sus progenitores. En la Tabla 2 se

ha resumido el componente hereditario y las principales características genéticas de este grupo de patologías.

Para facilitar la descripción y las características de cada una de ellas hemos clasificado las hamartoneoplasias según el tipo de tejido en el que se desarrollan, en 7 grupos que engloban las distintas entidades: 1) hamartomas en epidermis; 2) en hueso, cartílago o tejido conjuntivo; 3) en vasos sanguíneos y linfáticos; 4) en glándulas; 5) en tejido nervioso; 6) en tejido adiposo; y 7) en el sistema gastrointestinal. Sin embargo, en la mayoría de estos síndromes, las hamartomatosis suelen producirse en varios tejidos distintos y su distinción, en la práctica clínica, no es tan evidente.

Para cada uno de estos grupos se describirán exclusivamente aquellas hamartoneoplasias que puedan ser de interés para los neonatólogos y pediatras dejando fuera de este estudio aquellas cuyos rasgos clínicos se manifiesten generalmente en la edad adulta.

1. Hamartoneoplasias epidérmicas

Acantosis Nigricans

La característica principal de esta patología es el adelgazamiento e hiperpigmentación de las células epiteliales, dando lugar a la aparición de máculas hiperqueratósicas ligeramente rugosas y de color marrón oscuro, localizadas principalmente en las zonas de flexión de axilas, cuello y genitales. En la boca, particularmente en lengua y labios, hay un crecimiento papilomatoso sin pigmentación. La mucosa bucal y el paladar suelen estar menos afectados. Histológicamente, las lesiones se caracterizan por una hipertrofia papilar y una hiperqueratosis con acantosis leve e irregular. Puede presentarse al nacimiento o aparecer en la adolescencia. Clásicamente se han definido cuatro tipos: el tipo maligno, el hereditario (autosómico dominante), el endocrino (asociado a resistencia a la insulina, obesidad, hiperandrogenismo o enfermedades autoinmunes) y el idiopático (reversible y asociado a obesidad). El tipo maligno tiene la misma apariencia clínica del tipo benigno, con la diferencia de que progresa más rápidamente y cursa con prurito. Sin embargo, en todos los tipos, las lesiones son histológicamente indistinguibles.

Puede ser producida también por ciertos fármacos (diestilbestrol, ácido nicotínico, anticonceptivos orales o glucocorticoides). Además puede presentarse asociada a otros síndromes (Seip, Beare-Stevenson, Bloom, SADDAN, etc.).

Existe un riesgo de que la Acantosis Nigricans aparezca asociada a adenocarcinomas en un porcentaje que varía, según las series, entre el 64 y el 92%. En un 75% de estos casos, estos tumores se localizan a nivel del intestino y cerca de un 60% se presentan en estómago. Pueden localizarse, con menor frecuencia, en útero, páncreas, conductos biliares,

vejiga, pulmón y mama. La acantosis nigricans se considera actualmente como un marcador de neoplasias internas.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con la enfermedad de Addison, la Hemocromatosis, la Ictiosis histrix y el Síndrome de Cowden.

Síndrome de Gorlin

Uno de los retos del Síndrome de Gorlin es su reconocimiento precoz, debido a que los pacientes tienen un riesgo elevado de desarrollar múltiples neoplasias en edades tempranas. Muchos de los signos clínicos más característicos pueden no aparecer en la infancia y, generalmente, no es diagnosticado hasta la segunda o tercera década de la vida.

Para su diagnóstico se necesitan dos criterios mayores, o uno mayor y dos menores, entre los siguientes. Criterios mayores: Carcinoma de células basales en pacientes menores de 20 años (se observa en más del 90% de los casos), quistes odontogénicos de mandíbula, tres o más hoyuelos plantares o palmares, calcificación bilaminar de la hoz cerebral, anomalías costales, y un pariente afectado con el síndrome. Como criterios menores se consideran la macrocefalia, otras malformaciones congénitas (hipertelorismo, frente abombada, labio leporino), anomalías esqueléticas (deformidad de Sprengel o sindactilia), y la presencia de fibroma ovárico o meduloblastoma.

Dado que los pacientes con el síndrome de Gorlin no deben exponerse en exceso a los rayos solares ni ser sometidos a radioterapia por el riesgo de aumentar el desarrollo del carcinoma de células basales, su diagnóstico precoz es importante.

Es posible el diagnóstico molecular del síndrome mediante la secuenciación directa del gen responsable, el *PTCH*, situado en la región 9q22.3, pero la tasa de detección de mutaciones de esta prueba es del 60-80% y además suele ser innecesaria de cara al diagnóstico definitivo porque los criterios clínicos definidos son suficientes.

2. Hamartoneoplasias en hueso, cartilago y tejido conjuntivo

Síndrome de McCune-Albright

Se define por la tríada de displasia fibrosa poliostróica, alteraciones pigmentarias en la piel (manchas café con leche) e hiperfunción del sistema endocrino (pubertad precoz, tirotoxicosis, Cushing y gigantismo hipofisario).

Es muy importante vigilar las alteraciones endocrinas en las edades tempranas, ya que éstas pueden aparecer muy precozmente. En las niñas, esta enfermedad puede manifestarse como una pubertad precoz muy temprana que estaría producida por la presencia de quistes ováricos secre-

TABLA 1

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RASGOS ASOCIADOS DE LAS HAMARTONEOPLASIAS

NOMBRE	LESIONES HAMARTOMATOSAS	CLÍNICA	TIPOS DE NEOPLASIAS ASOCIADAS	OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS	MOMENTO MÁS COMÚN DEL DIAGNÓSTICO
Acantosis Nigricans	Epiteliales.	Pápulas hiperqueratóticas e hiperpigmentadas en zonas de flexión. Crecimiento papilomatoso en región oral (lengua y labios).	Adenocarcinoma gastrointestinal (60% estómago). Carcinomas en útero, vejiga, mama y pulmón.	Resistencia Insulina. Obesidad. Formas sindrómicas. Fármacos. Endocrinopatías.	A veces al nacimiento.
Síndrome de Gorlin	Epidermis.	Quistes epidérmicos. Queratoquistes odontogénicos en mandíbula. Hoyuelos palmares y plantares. Pliegues duros calcificados. Malformaciones (costillas, vértebras, fisura palatina y otros defectos óseos).	Carcinomas de las células nevoides basales. Meduloblastoma.	No.	Raramente al nacimiento.
Síndrome de McCune-Albright	Óseas. Epiteliales. Endocrinas.	Displasia fibrosa poliostótica. Manchas café con leche. Hiperfunción endocrina de varias glándulas en especial gónadas y tiroides. Fracturas óseas y asimetrías. Sordera.	Raras. Casos con carcinoma de mama, endometrio y osteosarcoma maxilar.	Pubertad precoz. Síndrome de Cushing infantil. Acromegalia. Hipertiroidismo. Hipofosfatemia.	Casos graves al nacimiento. Formas leves en infancia.
Síndrome de Gardner	Hueso.	Poliposis adenomatosa del colon. Osteomas en cráneo. Quistes epidermoides. Tumores desmoides. Alteraciones oculares con hiperplasia del epitelio pigmentado de la retina (CHRPE). Odontomas múltiples y anomalías dentales.	Adenocarcinoma periampular. Degeneración maligna de los pólipos. Tumores del SNC. Carcinoma papilar de tiroides.	No.	Variable.
Esclerosis tuberosa	Vasculares. Tejido conjuntivo.	Epilepsia y retraso mental. Calcificaciones intracraneales. Angiofibromas faciales y ungueales. Máculas hipomelanóticas.	Carcinoma renal.	Rabdomiomas cardíacos. Angiomiolipomas renales.	A veces al nacimiento.
Síndrome de Maffucci	Cartílago. Vasculares.	Encondromas. Anomalías óseas. Hemangiomas venosos. Malformaciones linfáticas (raras).	Condrosarcomas. Hemangiosarcomas. Linfangiosarcomas. Carcinoma hepático y pancreático.	Enfermedad de Ollier.	25% al nacimiento. Diagnóstico entre 1-5 años.
Síndrome de Von Hippel-Lindau	Vasculares.	Angioma de retina. Hemangioma cerebeloso. Afectación angiomatosa multisistémica: páncreas, riñón, suprarrenales y SNC.	Carcinoma renal de células claras. Cistoadenomas pancreáticos. Feocromocitoma.	No.	Variable.
NEM IIB	Glandulares	Dolores. Taquicardia y sudoración. Malestar general e irritabilidad. Náuseas.	Feocromocitoma. Carcinoma medular de tiroides. Adenomas de paratiroides.	Enfermedad de Hirschsprung.	Variable.

TABLA 1 (Continuación)

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RASGOS ASOCIADOS DE LAS HAMARTONEOPLASIAS

NOMBRE	LESIONES HAMARTOMATOSAS	CLÍNICA	TIPOS DE NEOPLASIAS ASOCIADAS	OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS	MOMENTO MÁS COMÚN DEL DIAGNÓSTICO
Síndrome de Schimmelpenning	Epidermis. Glándulas sebáceas.	Nevus sebáceo. Alteraciones oculares, cerebrales y esqueléticas.	Neoplasias renales incluyendo tumor de Wilms.	No.	Al nacimiento.
Neurofibromatosis tipo I	Tejido nervioso.	Manchas café con leche. Nódulos Lisch en iris. Neurofibromas. Retraso mental. Hipertensión.	Feocromocitoma. Neurofibrosarcomas. Neuroblastomas. Rabdomiosarcoma. Tumor de Wilms. Adenocarcinoma de páncreas.	Meningioma. Glioma. Neurinoma acústico/óptico.	Al nacimiento (40%).
Síndrome de Pallister-Hall	Tejido nervioso.	Hamartoma hipotalámico. Polidactilia. Atresia anal. Hipopituitarismo.	No.	Acrocefalopolisindactilia de Greig.	Al nacimiento.
Síndrome de Proteus	Tejido adiposo. Hueso. Vasculares.	Hipercrecimiento de manos y pies. Asimetría de extremidades. Alteraciones esqueléticas. Nevus verrucosos epidérmicos. Nevus cerebriforme de tejido conectivo. Malformaciones vasculares (capilares, venosas y linfáticas). Lipomas.	Cistoadenomas y cistocarcinomas ováricos bilaterales. Adenomas monomórficos parotídeos.	ECCL (Lipomatosis Encefalocraneocutánea). Tumores específicos.	Raramente al nacimiento.
Síndrome de Peutz-Jeghers.	Epiteliales. Intestinales.	Máculas melanocíticas en los labios, mucosa oral y dedos. Pólipos hamartomatosos en intestino.	Adenocarcinomas de estómago y colon. Carcinoma pancreático o mama. Adenocarcinoma de pulmón. Mieloma múltiple. Tumores ováricos.	No.	Raramente al nacimiento.
Síndrome de Riley-Smith (Banayan-Riley-Ruvalcaba)	Vasculares. Tejido adiposo.	Lipomas y hemangiomas asociados a macrocefalia. Poliposis intestinal.	Neoplasias de tiroides.	Tiroiditis de Hashimoto.	Al nacimiento.
Síndrome de Cowden	Epidermis. Tracto Gl. Mama. Tiroides.	Tricolemomas en cara. Enfermedad fibroquística de mama. Fibroadenomas. Bocio. Poliposis intestinal. Macrocefalia. Anomalías genitales. Lesiones verrucosas orales.	Adenocarcinoma de mama, tiroides y endometrio.	Enfermedad de Lhermitte-Duclos (Gangliocitoma cerebelar displásico).	Variable.

tores de estrógenos. Estos quistes pueden visualizarse mediante ecografías y estar presentes incluso a los cuatro meses de edad. Los casos masculinos más graves pueden también diagnosticarse a muy corta edad si tienen disfunciones endocrinas, en especial los casos que presentan un Cushing, o con hipertiroidismo, aunque estas formas son menos frecuentes que la pubertad precoz en niñas. Los niños

afectados pueden tener también una secreción aumentada de hormona de crecimiento que produzca acromegalia.

Respecto a la displasia fibrosa que aparece posteriormente, ésta puede producir deformidades óseas y un aumento en la incidencia de fracturas. Cuando aparecen las manchas café con leche es importante hacer el diagnóstico diferencial con la neurofibromatosis.

El gen responsable, el *GNAS1*, forma parte de la familia de genes productores de proteínas G transductoras de señales intracelulares, y sus mutaciones producen también otras patologías como el pseudohipoparatiroidismo, la heteroplasia ósea progresiva, la distrofia hereditaria de Albright y algunos tumores de la pituitaria.

Síndrome de Gardner

Es una poliposis adenomatosa del colon, autosómica dominante con penetrancia completa y expresividad variable, asociada a osteomas múltiples y a tumores de piel y de tejidos blandos. Una de las características de las personas afectadas, es que presentan osteomas (sobre todo en cráneo, maxila y mandíbula), quistes epidermoides, tumores desmoides, odontomas múltiples y anomalías dentales. Tienen también alteraciones oculares hasta en un 90% de los casos, especialmente hiperplasia del epitelio pigmentado de la retina (en inglés CHRPE) bilateral. Sin embargo, el aspecto más importante que se debe vigilar es la poliposis de colon y recto, ya que tiene una elevada tendencia a la malignización en forma de adenocarcinomas. Dependiendo de las series, el porcentaje de malignización oscila entre el 58 y el 100%. Se han descrito también, aunque con mucha menor frecuencia, otros tumores asociados, en especial de tiroides, suprarrenales y ginecológicos.

El síndrome de Gardner, el síndrome de Turcot y la Poliposis adenomatosa familiar (PAF) son variantes alélicas de la misma alteración del gen *APC*, un supresor tumoral situado en 5q21 cuya represión, inactivación, disfunción, o pérdida da lugar a una transformación celular maligna. Existe correlación genotipo-fenotipo dependiendo del lugar de la alteración de este gen, de modo que la enfermedad es más grave y tiene manifestaciones extracolónicas a más temprana edad, si la mutación ocurre en su parte más central.

Esclerosis Tuberosa

Es una enfermedad multisistémica que cursa con la aparición de tumores benignos en cerebro, riñón, corazón, pulmón, ojos y piel. En niños pequeños su diagnóstico suele hacerse tras la detección de rabdomiomas cardíacos, o tras la aparición de convulsiones. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el diagnóstico es mucho más tardío y se corresponde con la aparición de crisis epilépticas, o de angiofibromas faciales. Otros signos clínicos incluyen las manchas hipocrómicas "en hoja de fresno" (para visualizarlas a veces hace falta utilizar lámparas de luz UV), adenoma sebáceo en cara, convulsiones, retraso mental y alteraciones renales (riñón multiquistico, angiomiolipoma renal). Las personas afectadas tienen además una mayor predisposición para determinadas neoplasias, en especial renales.

Actualmente existen cuatro genes distintos que han sido relacionados con la aparición de esta enfermedad pero solo dos, el *TCS1* y el *TCS2* han demostrado producir la enfermedad: el *TCS1* se sitúa en la región q34 del cromosoma 9 y el *TCS2* en 16p13.3. Estos genes codifican para la hamartina y la tuberina respectivamente, que son proteínas con funciones muy variadas dentro de la transmisión de señales intracelulares. El fenotipo producido por las mutaciones del primero de los dos genes es, en principio, más leve. Algunas personas afectadas presentan mosaicismos de grado variable para estos genes.

En el ECEMC se han registrado ocho casos con esta enfermedad. Su diagnóstico se hizo sobre la base de la detección prenatal de un rabdomioma cardíaco en cinco casos, y en los demás por la historia familiar positiva (en cinco de los ocho casos diagnosticados existían antecedentes de Esclerosis Tuberosa en miembros cercanos de la familia) y la presencia de tumores de histología todavía no determinada. La mancha hipocrómica en hoja de fresno sólo estaba presente en uno de los recién nacidos.

Síndrome de Maffucci

Se caracteriza por la afectación de la piel y del sistema esquelético presentando múltiples angiomas y endcondromas. Se produce una migración anormal de los condrocitos del cartílago de crecimiento hacia el hueso, causando fracturas patológicas de difícil consolidación y que pueden acabar produciendo acortamientos de las partes afectadas. Los endcondromas pueden aparecer en casi cualquier localización, pero suelen encontrarse asimétricamente en falanges de las manos (89%) y en los huesos largos. Hasta un 40% de estos endcondromas se malignizan convirtiéndose en condrosarcomas. Los hemangiomas aparecen como nódulos subcutáneos azulados que se vacían a la presión y se localizan sobre todo en las extremidades inferiores. También pueden malignizarse en hemangiosarcomas. El riesgo global de que exista un tumor maligno es de alrededor de un 23%, correspondiendo el 15% a los condrosarcomas. El pronóstico es bueno si no aparecen malignizaciones. El diagnóstico es fundamentalmente clínico y suele realizarse hacia los 5 años de edad, momento en el que se detectan más fácilmente los hemangiomas y las asimetrías en extremidades producidas por las alteraciones óseas. Sin embargo, hasta en un 25% de los casos diagnosticados a esta edad, los signos de esta enfermedad estaban ya presentes al nacimiento o se habían manifestado de forma menos evidente durante el primer año de vida.

Se ha propuesto un gen candidato responsable para este síndrome, el *PTHr*, que codificaría para un tipo de receptor de la hormona paratiroidea, aunque hay estudios recientes que descartan esta hipótesis. El diagnóstico diferencial

TABLA 2

CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DE LAS HAMARTONEOPLASIAS

NOMBRE	SINÓNIMOS/FORMAS ALÉLICAS	FRECUENCIA	OMIM	HERENCIA	GEN	LOCALIZACIÓN	DIAGNÓSTICO MOLECULAR
Acanthosis Nigricans	-	Desconocida.	100600	Una forma AD.	-	-	No
Síndrome de Gorlin.	Síndrome de Gorlin-Goltz. Carcinoma de células basales nevoides. 5ª facomatosis. Síndrome de múltiples nevus basales.	1/57.000	109400	AD con penetrancia completa y expresividad variable. No correlación genotipo-fenotipo.	<i>PTCH</i>	9q22.3	Sí
Síndrome de McCune-Albright	Displasia fibrosa poliostótica.	Desconocida.	174800	AD Letal? Mosaicismo somático?	<i>GNAS1</i>	20q13.2	Sí
Síndrome de Gardner	Poliposis adenomatosa familiar. Síndrome de Turcot.	1/8.000- 1/16.000	175100	AD con penetrancia completa y expresividad variable.	<i>APC</i>	5q21-q22	Sí
Esclerosis tuberosa	Epiloia. Adenoma sebáceo.	1/6.000	191100	Esporádica. AD con expresividad variable.	<i>I:TSC1</i> <i>II:TSC2</i>	9q34 16p13.3	Sí para el tipo I y el tipo II.
Síndrome de Maffucci	Osteocondromatosis. Discondroplasia. Enfermedad de Ollier.	Desconocida	166000	Esporádico	<i>PTH/PTHrP</i>	3p22-p21.1	No
Síndrome de Von Hippel-Lindau	-	1/35.000	193300	AD	<i>VHL</i> <i>CCND1</i>	3p26-p25 11q13	Sí
NEM IIB	Síndrome de Sipple. Síndrome PTC.	Desconocida	171400	AD con penetrancia cercana al 100%.	<i>RET</i> oncogen	10q11.2	Sí
Síndrome de Schimmelpenning	Facomatosis nevoorganoide. Síndrome de nevus epidérmico. Nevus sebáceo de Jadassohn.	Desconocida	165630	AD?	-	-	No
Neurofibromatosis tipo I	Enf. de Von Recklinghausen	1/3.000	162200	AD con 100% penetrancia. 50% "de novo".	<i>NF1</i>	2p22-p21 17q11.2	Sí
Síndrome de Pallister-Hall	S. Hamartoblastomas hipotalámicos. Síndrome CAVE.	Desconocida	146510	AD	<i>GLI3</i>	7p13	Sí
Síndrome de Proteus	Síndrome de Cowde. Síndrome de Riley-Smith. Síndrome de hamartoma-tumores. Lipomatosis encefalocraneocutánea.	1/1.000.000	176920	Esporádico.	<i>PTEN</i>	10q 23.31	Sí
Síndrome de Peutz-Jeghers.	Poliposis hamartomatosa intestinal.	1/8.000- 1/29.000	175200	AD con alta penetrancia.	<i>STK11</i>	19p13.3 19q13.4?	Sí
Síndrome de Riley-Smith (Banayan-Riley-Ruvalcaba)	Síndrome de Cowden. Síndrome de hamartoma-tumores. Síndrome de Proteus.	No descrita	143480	AD	<i>PTEN</i>	10q23.31	Sí
Síndrome de Cowden	Síndrome de Riley-Smith. Síndrome de hamartoma-tumores. Síndrome de Proteus.	1/200.000	158350	AD con expresividad y penetrancia variable. Fenómeno de anticipación.	<i>PTEN</i>	10q 23.31	Sí

AD: autosómica dominante

se hace principalmente con el Sarcoma de Kaposi, el Síndrome de Proteus, el Síndrome de Klippel-Trenaunay y la enfermedad de Ollier.

3. Hamartoneoplasias vasculares

Dentro del grupo de *hamartoneoplasias* vasculares, habitualmente se incluyen tres síndromes relativamente frecuentes: el Síndrome de Klippel-Trenaunay que se define por la presencia combinada de malformaciones capilares, venosas y linfáticas junto a una hipertrofia de la extremidad afectada; el Síndrome de Parkes Weber bastante similar al anterior excepto por el hecho de que también hay malformaciones arteriovenosas, y el Síndrome de Sturge-Weber que se define por la presencia de un angioma meníngeo asociado a una malformación capilar en la cara. Sin embargo, y aunque estos síndromes hayan sido considerados durante mucho tiempo como *hamartoneoplásicos*, con la evolución de los métodos diagnósticos se ha demostrado que en realidad, las lesiones vasculares que presentan corresponden a malformaciones vasculares y no a angiomas propiamente dichos.

Para diferenciar los distintos tipos de angiomas tradicionalmente se han utilizado clasificaciones basadas principalmente en la forma, color, tipo y localización de las lesiones vasculares. Sin embargo, con la llegada de las nuevas técnicas diagnósticas, se han incorporado nuevos criterios para su diferenciación basados en diferencias biológicas, inmunohistoquímicas, radiológicas y hemodinámicas permitiendo un diagnóstico mucho más preciso. Por ello, un aspecto crucial a la hora de valorar estas patologías es hacer la distinción entre lo que es un verdadero angioma (de origen tumoral) de los que son malformaciones vasculares.

Como regla general, los hemangiomas suelen aparecer a los pocos días de vida para posteriormente proliferar y finalmente involucionar con el crecimiento del niño y no producen coagulopatías de consumo por atrapamiento plaquetario. Para su caracterización más precisa hay que utilizar el Eco-Doppler y cada vez más, se van utilizando marcadores basados en la detección de antígenos vasculares específicos de los cuales, el más utilizado actualmente es el GLUT-1, aunque también se utilizan otros como la merosina, la Fc-gamma-RII, y los antígenos Y de Lewis.

En esta revisión no comentaremos por tanto las características clínicas de estos tres síndromes puesto que no se ajustan a la definición estricta de *hamartoneoplasia*.

Síndrome de Von-Hippel-Lindau (VHL)

Es una enfermedad hereditaria y multisistémica, caracterizada por el desarrollo, en edades tempranas, de neoplasias benignas y malignas. Se caracteriza por presentar he-

mangioblastomas en retina, cerebelo y columna y, más adelante, tumores malignos como el carcinoma renal, el feocromocitoma y diversos tumores pancreáticos. También han sido descritas lesiones angiomasosas en hígado, riñón, páncreas, pulmón, piel y epidídimo. Se reconocen dos tipos en función de la presencia/ausencia de feocromocitoma: el tipo 1, que representa el 80% de los casos, no desarrolla feocromocitoma, y el 20% restante son del tipo 2 que tiene feocromocitoma. Este se separa en dos subtipos y tiene peor pronóstico que el anterior. En el subtipo 2A, se encuentran feocromocitomas sin carcinoma de células renales o quistes pancreáticos, y en el tipo 2B el feocromocitoma se acompaña de carcinomas de células renales y quistes pancreáticos. Este último tipo es el grupo con peor pronóstico y mayor mortalidad.

Su herencia es autosómica dominante y se produce por alteraciones del gen *VHL*, un gen supresor de tumores, situado en la región 3p25-26. Las deleciones, inserciones o mutaciones "nonsense" de este gen son responsables sobre todo del VHL tipo 1, mientras que las mutaciones "missense" producen casi siempre el VHL tipo 2. Existe otro gen, el *CCDN1*, en la región 11q13, que modifica el fenotipo de las personas afectadas, de modo que la presencia del alelo G de este gen se relaciona con un aumento del riesgo de aparición de múltiples angiomas retinales y de hemangiomas del SNC.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con la neoplasia endocrina múltiple, en la que puede haber también feocromocitomas, pero asociados invariablemente a un cáncer medular de tiroides, lo que no ocurre con las personas afectadas de Von Hippel Lindau.

4. Hamartoneoplasias glandulares

Neoplasia Endocrina Múltiple (NEM) tipo IIB

Las Neoplasias Endocrinas Múltiples se definen como un grupo de síndromes hereditarios autosómicos dominantes en los que se alteran ciertos genes reguladores del crecimiento celular produciendo una hiperplasia y una hiperfunción de las glándulas endocrinas afectadas. La clasificación actual incluye las NEM tipo I, en las que hay hipersecreción de las glándulas paratiroides, de los islotes pancreáticos y de la hipófisis anterior, y las NEM tipo II, que presentan carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma. Este segundo grupo se subdivide a su vez en los tipos IIA y IIB dependiendo de la existencia adicional de alteraciones de las glándulas paratiroides. Nos centraremos fundamentalmente en el tipo IIB ya que, aunque es poco frecuente (5% de los casos con tipo II), es más agresivo y sus manifestaciones clínicas aparecen antes en el desarrollo. Como se ha comentado, el tipo IIB se caracteriza por presentar carcino-

ma medular del tiroides asociado a feocromocitoma y, contrariamente al tipo IIA, raramente hay tumores de paratiroides. Los niños afectados por este tipo suelen tener además párpados y labios gruesos, mandíbula prominente, adenomas paratiroides y neuromas mucosos en lengua, labios y cavidad bucal. Estos últimos permiten reconocer la enfermedad cuando aparece en la infancia. El diagnóstico se hace fundamentalmente basado en las alteraciones endocrinas, pero en el momento actual existe también la posibilidad de realizar diagnóstico prenatal mediante el análisis de ligamiento del DNA extraído del líquido amniótico o de las vellosidades coriónicas. Esta enfermedad puede ir asociada a la Neurofibromatosis tipo I, a la enfermedad de Von-Hippel-Lindau y a la Enfermedad de Hirschprung.

Se produce por alteraciones en el oncogen *RET*, situado en la región 10q11.2. Aproximadamente el 95% de las personas afectadas tienen una mutación puntual en el dominio tirosin kinasa de este gen a nivel del codón 918 del exón 16. Se ha sugerido que existe una correlación genotipo-fenotipo pero se necesitan más estudios para confirmar este hecho.

En el ECEMC hay registrado un caso de NEM tipo II que fue diagnosticado al nacimiento por tener varios familiares afectados por esta patología.

Síndrome de Schimmelpenning

Se caracteriza por presentar al nacimiento un nevus sebáceo asociado a anomalías cerebrales, oculares y esqueléticas. El nevus sebáceo, en general, afecta al cuero cabelludo o sigue las líneas de Blaschko y se caracteriza histológicamente por hiperplasia de las glándulas sebáceas. Las lesiones cerebrales incluyen epilepsia, retraso mental, defectos de la migración neuronal y atrofia cortical. La afectación ocular suele producirse por extensión del nevus sebáceo, aunque puede haber colobomas, opacidad corneal, atrofia del nervio óptico o ceguera cortical. En el sistema esquelético el aumento de densidad ósea es más visible en los huesos del cráneo, aunque puede haber afectación de casi cualquier segmento óseo. Hay también afectación oral y dental (hemihipertrofia de la lengua, lesiones papilomatosas en encías, ausencia de dientes o alteraciones del esmalte). Puede aparecer asociado a neoplasias renales, incluyendo el tumor de Wilms. Se cree que su herencia es autosómica dominante.

5. Hamartoneoplasias en tejido nervioso

Neurofibromatosis tipo I

Las neurofibromatosis constituyen un grupo de patologías de origen genético producidas por un trastorno en la

diferenciación y migración de las células de la cresta neural. Sus manifestaciones clínicas se observan fundamentalmente en la piel y en el sistema nervioso aunque pueden afectar a otros órganos. Existen varios tipos de neurofibromatosis, de las cuáles, las más importantes son el tipo I y el tipo II. La neurofibromatosis tipo II tiene como rasgo principal la aparición de schwannomas vestibulares bilaterales en el VIII par craneal que pueden dar en los afectados pérdida de audición, debilidad facial, cefalea o alteraciones de equilibrio. La edad de aparición de los síntomas se sitúa de media, entre los 18 y 24 años, momento en el que puede ser diagnosticada, por lo que no la trataremos en esta revisión.

La neurofibromatosis tipo I es el desorden neurogenético más frecuente, y se caracteriza por la presencia de manchas café con leche, efeloides (que son manchas café con leche muy pequeñas), nódulos de Lisch, múltiples neurofibromas y un variado espectro de alteraciones del sistema nervioso. Para su diagnóstico se requiere la presencia de, al menos, dos de los siguientes signos clínicos: a) seis o más manchas café con leche con un tamaño mayor de 5 mm en prepúberes o de 15 mm en adultos, b) dos o más neurofibromas o un neurofibroma plexiforme, c) efeloides axilares o inguinales, d) más de dos Nódulos de Lisch, e) la presencia de glioma óptico, f) pseudoartrosis o displasia del esfenoides, y g) la existencia de un familiar en primer grado afectado.

Las manchas café con leche se presentan con frecuencia al nacimiento, o en el primer año de vida, se localizan en el tronco y en las extremidades, y aumentan en número y tamaño con el tiempo. Las efeloides se distribuyen por todo el cuerpo, y se consideran patognomónicas las ubicadas en la cúpula de la axila (signo de Crowe). Las personas afectadas presentan también tumores, especialmente neurofibromas y neurinomas o schwannomas, encontrándose también astrocitomas y meningiomas. En el iris aparecen hamartomas melanocíticos denominados nódulos de Lisch, que se visualizan con lámpara de hendidura. El 85% de los casos desarrollan también glioma del nervio óptico antes de los 15 años (astrocitoma grado I o II), un tumor que puede provocar pérdida de visión, alteraciones neuroendocrinas o hidrocefalia. En el sistema esquelético son criterios diagnósticos la pseudoartrosis o la displasia del esfenoides, aunque con frecuencia aparecen también cifosis y/o escoliosis y escápula alada. Un 10-25% de los adultos tienen insuficiencia gastrointestinal por la presencia de neurofibromas en la mucosa y submucosa que pueden malignizarse. La incidencia de cáncer en estos pacientes es un 15% mayor que en la población general. El tumor maligno más presente es el sarcoma neurogénico. Hay también casos descritos con feocromocitoma, liposarcomas o fibrohistiocitomas malignos. Además, los niños afectados con

xantogranuloma juvenil tienen mayor riesgo de padecer neoplasias sanguíneas.

Su herencia es autosómica dominante, con penetrancia completa y expresión variable. El gen responsable es el *NF1*, situado en el cromosoma 17q11.2. El producto de este gen, la neurofibrina, interfiere con la actividad del gen *RAS* mediante mecanismos todavía poco conocidos, produciendo en última instancia una inhibición de la proliferación celular. La pérdida de expresión de este gen da como resultado un incremento de la actividad celular y la formación de neoplasias.

En el ECEMC hay registrados tres casos con diagnóstico de neurofibromatosis tipo I. Todos los casos tenían un pariente de primer grado afectado por esta enfermedad, además de 6 o más manchas café con leche en la piel. En todos ellos el diagnóstico se hizo basándose en la presencia de dos o más de los criterios diagnósticos mayores comúnmente aceptados y la presencia de parientes afectados (Figura 1).

FIGURA 1. Manchas "café con leche" en la Neurofibromatosis tipo I.



Síndrome de Pallister-Hall

Las cuatro características principales de este síndrome son la presencia de un hamartoblastoma hipotalámico, hipopituitarismo, ano imperforado y polidactilia postaxial o mesoaxial. Cerca de un 50% de los casos presentan fisura laríngea o epiglotis bifida. Otras manifestaciones menos frecuentes son las anomalías en la lobulación pulmonar, displasia renal, microcefalia y cardiopatías congénitas. El hamartoma cerebral es el responsable de las alteraciones endocrinas (casi siempre, deficiencia de hormona de creci-

miento y pubertad precoz) y de los trastornos neurológicos de las personas afectadas. El tipo de polidactilia es muy característico de este síndrome, describiéndose lo que se denomina polidactilia cruzada tipo I (OMIM 174700), que consiste en polidactilia postaxial en las manos y preaxial en los pies. Por tanto, ante un caso de polidactilia de este tipo, hay que buscar rasgos del espectro del S. de Pallister-Hall puesto que todavía no está claro si ésta puede ser una mínima expresión del síndrome. La mortalidad es elevada debido al panhipopituitarismo y las malformaciones del tracto respiratorio.

Está causado, al igual que la acrocefalopolisindactilia de Greig, por mutaciones del gen *GLI3*. Las mutaciones de este gen puede tener repercusiones fenotípicas múltiples y muy distintas entre sí por lo que actualmente está considerado como uno de los genes de mayor pleiotropismo. Se ha demostrado que existe una correlación entre genotipo y fenotipo, puesto que las mutaciones de tipo "frameshift/nonsense" del primer tercio del gen dan lugar al S. de Greig, mientras que las producidas en el segundo tercio corresponden al S. de Pallister-Hall. Por tanto, ambos síndromes se consideran alélicos y se heredan de forma autosómica dominante. Además, dado que el S. de Greig tiene manifestaciones clínicas que se solapan con las del S. Acrocalloso, actualmente se recomienda el estudio de este gen en los pacientes con sospecha de alguno de estos dos síndromes para poder dar un adecuado consejo genético.

En el ECEMC no hay casos diagnosticados de S. de Pallister-Hall, probablemente porque los síntomas que conducen a la realización de las pruebas de imagen cerebrales necesarias para su diagnóstico definitivo, aparecen en etapas posteriores a los tres primeros días de vida que es el período de detección del ECEMC. Hay sin embargo tres casos de su síndrome alélico, el S. de Greig, al ser más fácil de reconocer clínicamente al nacimiento.

6. Hamartoneoplasias en tejido adiposo

Síndrome de Proteus

Denominado así por Hans-Rudolf Wiedemann, refiriéndose al dios griego Proteus (dios capaz de cambiar de forma), este síndrome se caracteriza por presentar una gran variabilidad clínica producida por un sobrecrecimiento atípico de la piel, huesos y tejido conjuntivo, acompañado de afectación multisistémica. Los síntomas más frecuentes son la asimetría y gigantismo de las extremidades con engrosamiento cerebriforme de palmas de las manos y plantas de los pies, el aumento de tamaño de huesos y órganos internos y el sobrecrecimiento de tejido conectivo, grasa y vasos sanguíneos.

Para su diagnóstico clínico existen tres criterios generales, independientemente de las características clínicas específicas que presente la persona afectada: la distribución en mosaico de la afectación, el carácter esporádico de la enfermedad y su evolución progresiva. Para el diagnóstico de confirmación hace falta que existan además otras lesiones específicas que se clasifican en tres grupos, bastando para el diagnóstico una lesión del grupo A, dos del B o tres del C. En el grupo A se incluyen los nevus de tejido conectivo; en el B: nevus epidérmicos, sobrecrecimiento desproporcionado de extremidades, hiperostosis craneal, megaspondilodisplasia, o incremento del tamaño de bazo y timo, y presencia de tumores específicos (cistoadenomas ováricos bilaterales o adenoma monomórfico parotídeo). En el C; alteraciones de la grasa (lipomas o ausencia de panículo adiposo), malformaciones vasculares (capilares, venosas o linfáticas) y un fenotipo facial característico (dolicocefalia, ptosis, fisuras palpebrales estrechas, puente nasal ancho, narinas antevertidas y boca generalmente abierta). Al igual que en otros síndromes de sobrecrecimiento, hay un riesgo aumentado para determinados tumores poco frecuentes como el cistoadenoma ovárico, el adenoma monomórfico parotídeo, y varios tipos de tumores testiculares y del SNC.

Hay del orden de 200 casos publicados en todo el mundo, y se cree que este síndrome puede estar producido también por mutaciones en el gen *PTEN*, aunque éste es un aspecto todavía controvertido.

En el ECEMC sólo hay un caso con diagnóstico con este síndrome, que al nacer presentaba una hipertrofia muy marcada de una de las extremidades inferiores, con múltiples lipomas y sindactilia de los dedos 2-3 en el miembro afectado (Figura 2).

Lipomatosis encefalocraneocutánea (ECCL)

Puede considerarse clínicamente como una forma localizada del S. de Proteus, al existir también un crecimiento desorganizado del tejido adiposo. En el cráneo aparecen lesiones lipomatosas cutáneas, menígeas y oftalmológicas con una distribución similar a las lesiones del S. de Sturge-Weber, asociadas a malformaciones cerebrales. El SNC está dañado y puede haber atrofia cerebral unilateral, dilatación del sistema ventricular y/o porencefalia, que pueden producir en el afectado retraso mental y epilepsia. En la piel se desarrollan lipomas, lipofibromas y nevus del tejido conectivo.

7. Hamartoneoplasias en sistema gastrointestinal

Síndrome de Peutz-Jeghers

Fue descrito inicialmente como un síndrome hereditario que asociaba poliposis intestinal y pigmentaciones mu-

FIGURA 2. Engrosamiento cerebriforme de plantas en S. de Proteus.



cosas. La clave para su diagnóstico la dan precisamente las pigmentaciones mucosas, máculas de entre 2 y 12 mm de diámetro, que varían de coloración entre marrón oscuro y azul dependiendo de la etnia y que se localizan preferentemente en los labios (96%) y en la mucosa oral (83%). La lengua suele estar libre de lesiones. Los párpados también suelen estar afectados (36%). En un 32% de los casos también se afectan las palmas y plantas de las extremidades. Estas máculas se caracterizan por el aumento de cantidad de melanina en las células de la capa basal y normalmente se desarrollan a partir de los 2 años de edad, aunque existen casos congénitos. No se ha observado correlación entre la localización y la intensidad de las máculas con respecto a la gravedad de la poliposis. En este síndrome es especialmente importante la presencia de pólipos hamartomatosos a lo largo del tracto digestivo, en particular en el intestino delgado (64-96%), principalmente en el yeyuno e íleon aunque también pueden localizarse en colon (60%), recto, estómago (24-29%) y duodeno. Incluso hay descritos casos con pólipos en uretra, vejiga o tracto biliar. La presencia de las células de Paneth es un hallazgo diferencial entre los pólipos hamartomatosos de Peutz-Jeghers y los pólipos adenomatosos. Además, los pacientes con el síndrome de Peutz-

Jeghers tienen un riesgo aumentado con respecto a la población general para desarrollar cáncer y, en particular, hay una mayor incidencia de tumores raros como pueden ser, en mujeres, tumores derivados del mesénquima de la gónada embriogénica con túbulos anulares de ovario, el carcinoma mamario infiltrante intraductal o el adenoma maligno de endocérvix. Otro tumor raro en la población general, pero frecuente en el síndrome, es el tumor de las células de Sertoli. En un 2-3% de los casos se observa malignidad en el tracto gastrointestinal.

La herencia es autosómica dominante y el gen responsable, el *STK11/LKB*, se localiza en el cromosoma 19p13.3. Este gen interviene en el ciclo celular G1, en la vía de apoptosis p53 dependiente, en la regulación del factor de crecimiento del endotelio vascular, y en la vía Wnt-β catenina. Representa el primer síndrome descrito con susceptibilidad para el cáncer, resultante de la mutación germinal que inactiva la actividad de la cinasa. Las mutaciones germinales se han detectado sólo en un 50-70% de los casos familiares y en un 12-50% de los casos esporádicos. Se ha propuesto un segundo locus localizado también en el cromosoma 19p, donde está el gen *STK13*.

Síndrome de Riley-Smith

Este síndrome se caracteriza por presentar una talla y peso elevados en el momento del nacimiento, macrocefalia con tamaño ventricular normal, malformaciones vasculares del sistema nervioso central y manifestaciones cutáneas con pigmentación en pene y vulva. Posteriormente el crecimiento se desacelera hasta alcanzar medidas dentro de la normalidad. En los genitales aparecen máculas marrones formadas por una hiperplasia lentiginosa de la epidermis con aumento de la melanina basal. La inteligencia puede ser normal. Se han descrito hasta en un 74% de los casos múltiples lipomas y en un 40% hemangiomas. En el colon aparecen pólipos hamartomatosos hasta en un 45% de los casos, si bien en ciertos casos también se han observado ganglioneuromas. Se ha descrito su asociación con la acantosis nigricans.

La herencia es autosómica dominante y se produce por mutaciones germinales en el gen *PTEN* hasta en un 60% de los casos. Este gen se localiza en el cromosoma 10q23-31 y tiene actividad supresora tumoral. La proteína codificada regula importantes funciones celulares interviniendo en el ciclo celular, crecimiento, proliferación, apoptosis, migración e invasión celular y angiogénesis. Hoy en día, los estudios moleculares han revolucionado las antiguas clasificaciones basadas en la clínica y actualmente se suele utilizar para la definición de este síndrome el concepto de *síndrome hamartomatoso-tumoral PTEN*. Esta definición hace referencia a que las mutaciones en dicho gen se expresan

clínicamente en un variado espectro de enfermedades relacionadas, entre las que se incluyen la enfermedad de Cowden, el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba y, aunque de forma más discutida, el síndrome Proteus y el Proteus-like. Existe un cierto grado de correlación entre el genotipo y el fenotipo, ya que las mutaciones de este gen, que dan como resultado una proteína truncada, se asocian a la aparición posterior de fibroadenomas de mama.

Síndrome de Cowden

Es una genodermatosis que presenta anomalías ectodérmicas, endodérmicas y mesodérmicas asociadas a un aspecto facial característico. Los pacientes presentan craneomegalia, facies adenoide y piel de aspecto untuoso. El signo más patognomónico son los triquilemomas faciales múltiples que aparecen como pápulas de 1 a 4 mm de diámetro, localizados preferentemente en glabella, cejas, alas nasales, pliegues labiales, boca y cara lateral del cuello. Además los pacientes presentan los llamados fibromas de Cowden, pápulas o nódulos localizados en cara o cuero cabelludo, de consistencia firme, caracterizados histológicamente por la presencia de bandas de colágeno lamelares con ocasionales células gigantes. En la mucosa oral puede haber pápulas de 1 a 3 mm de diámetro, de superficie lisa, del color de la mucosa normal o rosadas, que dan un aspecto "en empedrado" y cuya histología muestra proyecciones fibrovasculares tapizadas por epitelio con o sin hiperplasia. En el dorso de las manos, antebrazos y piernas se desarrollan lesiones queratósicas parecidas a verrugas. Más de un 90% de los casos tienen manifestaciones cutáneas antes de los 20 años, y en el 99% éstas aparecen antes de los 29 años.

Las manifestaciones extracutáneas incluyen alteraciones tiroideas (bocio, adenomas benignos, quiste del conducto tirogloso y cáncer de tiroides), mamarias (enfermedad fibroquística y fibroadenomas), gastrointestinales (múltiples pólipos hamartomatosos, adenomas y ganglioneuromas), esqueléticas (paladar alto y arqueado, cifosis, escoliosis, pectus excavatum y alteraciones digitales) y oculares (estrías angioides y miopía). El cáncer de tiroides se observa con una frecuencia un 10% mayor que en la población general (con histología predominante de carcinoma folicular), al igual que el carcinoma mamario, en especial carcinomas ductales y lobulares. El potencial maligno de los pólipos digestivos es bajo. La afectación genitourinaria es frecuente en mujeres.

Se hereda en forma autosómica dominante. Está determinado por una mutación germinal en el gen *PTEN* (situado en 10q23.31), por lo que se le considera alélico al S. de Bannayan-Ruvalcaba. Ambos tienen en común la existencia de pólipos hamartomatosos intestinales, lesiones mucocutáneas y aumento del riesgo para padecer neoplasias.

Además, existe una correlación fenotipo-genotipo, dado que mutaciones en el dominio fosfatasa 5' están asociadas a deterioro multiorgánico.

Comentarios de utilidad para el clínico

Puesto que las manifestaciones clínicas de las hamartoneoplasias son muy numerosas y variadas, no hay un conjunto de síntomas que aparezcan de forma constante en todas ellas y cada una requiere diferentes vías tanto para el diagnóstico como para su evaluación. Sin embargo, sí se pueden esbozar una serie de recomendaciones generales para facilitar su diagnóstico.

La orientación diagnóstica tiene una gran importancia, porque los síndromes hamartoneoplásicos tienen mayor riesgo para desarrollar tumores malignos. Por consiguiente, llegar a establecer un diagnóstico precoz, ayuda al manejo y seguimiento del niño así como a la prevención de sus complicaciones. (Tablas 1 y 2).

La detección, en cualquier neonato (y en pacientes de edad pediátrica), de alguno de los signos clínicos que se enumeran a continuación, debe alertar sobre la posibilidad de que este paciente presente alguno de los síndromes hamartoneoplásicos y, por tanto, tenga un potencial riesgo de desarrollar tumores malignos. Los signos van seguidos del síndrome al que con más frecuencia se asocian:

- Hiperpigmentación en zonas de flexión (Acanthis Nigricans).
- Costillas bífidas o fusionadas y quistes mandibulares (S. de Gorlin).
- Hiperplasia bilateral del epitelio pigmentado de la retina (S. de Gardner).
- Encondromas en las falanges de las manos (S. de Maffucci).
- Rabdomiomas cardíacos y manchas hipocrómicas en "hoja de fresno" (Esclerosis Tuberosa).
- Hemangiomas en retina y cerebelo (S. de Von-Hippel-Lindau).
- Neuromas mucosos en región oral (NEM IIB).
- Nevus sebáceo en cuero cabelludo (S. de Schimmelpenning).
- Signo de Crowe, nódulos de Lisch y glioma óptico (Neurofibromatosis tipo I).
- Polidactilia cruzada con ano imperforado (S. de Pallister-Hall).
- Engrosamiento cerebriforme de palmas y plantas (S. de Proteus).
- Pigmentaciones melanocíticas en labios y mucosa oral (S. de Peutz-Jeghers).
- Triquilemomas faciales (S. de Cowden).

Es también importante tener claro los tipos de tumores que pueden desarrollarse en los distintos tipos de hamartoneoplasias. Estos son:

- **Acanthis Nigricans:** Adenocarcinoma gastrointestinal y carcinomas en útero, vejiga, mama y pulmón.
- **Síndrome de Gorlin:** Carcinoma de células basales y meduloblastoma.
- **Síndrome de McCune-Albright:** Carcinoma de mama y de endometrio y osteosarcomas.
- **Síndrome de Gardner:** Adenocarcinoma periamputar y de colon. Tumores del sistema nervioso central. Carcinoma papilar de tiroides.
- **Esclerosis tuberosa:** Carcinomas renales.
- **Síndrome de Maffucci:** Condrosarcomas, heman-giosarcomas, linfangiosarcomas y carcinoma hepáticos y pancreáticos.
- **Síndrome de Von-Hippel-Lindau:** Carcinoma renal de células claras, cistoadenomas pancreáticos y feocromocitoma.
- **NEM IIB:** Feocromocitoma y carcinoma medular de tiroides.
- **Síndrome de Schimmelpenning:** Tumor de Wilms.
- **Neurofibromatosis tipo I:** Feocromocitoma, neurofibrosarcomas, neuroblastomas, rabdomiosarcoma, tumor de Wilms y adenocarcinoma de páncreas.
- **Síndrome de Proteus:** Cistoadenomas y cistocarcinomas ováricos bilaterales y adenomas monomórficos parotídeos.
- **Síndrome de Peutz-Jeghers:** Adenocarcinomas de estómago, colon y pulmón, carcinoma pancreático, de mama. Mieloma múltiple. Tumores ováricos.
- **Síndrome de Riley-Smith:** Neoplasias de tiroides.
- **Síndrome de Cowden:** Adenocarcinoma de mama, tiroides y endometrio.

Por otro lado, hay determinados tipos de tumores, cuya incidencia en la población general es muy baja, que también pueden servirnos de indicadores para un síndrome hamartoneoplásico como son los:

- Cistoadenoma ovárico, adenoma monomórfico parotídeo, tumor de células de Sertoli en el S. de Proteus.
- Tumores derivados del mesénquima de la gónada embriogénica con túbulos anulares de ovario o el carcinoma mamario infiltrante intraductal en el S. de Peutz-Jeghers.

Finalmente debe tenerse en cuenta que algunas hamartoneoplasias presentan con frecuencia alteraciones endocrinas que, al ser diagnosticadas, pueden hacernos pensar

en una de estas patologías. Esto ocurre, por ejemplo, con las siguientes manifestaciones endocrinas:

- Resistencia a la insulina o hiperandrogenismo: Acantosis Nigricans.
- Pubertad precoz, tirotoxicosis, Cushing o acromegalia: S. de McCune-Albright.
- Síntomas adrenérgicos paroxísticos (Temperatura, pulso, frecuencia respiratoria y presión sanguínea elevadas): S. de Von-Hippel Lindau o NEM IIB.
- Deficiencia de la hormona de crecimiento y pubertad precoz: S. de Pallister-Hall.
- Bocio: S. de Cowden.

Una vez que se establece el tipo de *hamartoneoplasia* que podría tener cada paciente y se confirma con otras pruebas diagnósticas (de imagen, bioquímicas, moleculares), es de especial importancia instaurar un seguimiento periódico, ya que aunque los tumores asociados raramente están presentes en el momento del nacimiento, muchos de ellos pueden aparecer en la edad pediátrica. De este modo, la detección precoz del cuadro permite establecer un seguimiento periódico programado, teniendo en cuenta tanto el riesgo que cada paciente tiene para desarrollar tumores específicos, como establecer la detección precoz y el tratamiento más adecuado de las posibles alteraciones endocrinas, o de otro tipo, características de cada tipo de diagnóstico.

Laboratorios españoles donde se estudian algunas de las mutaciones para determinadas hamartoneoplasias.

Para la gran mayoría de estas patologías, existen ya pruebas moleculares bastante fiables capaces de determinar la existencia de la enfermedad. Sin embargo, algunas de estas pruebas no pueden hacerse todavía de forma rutinaria, y en la mayoría sólo se dispone del diagnóstico clínico, por lo que el estudio molecular puede ser de mucha utilidad en las familias en las que interese determinar si existe algún pariente afectado antes de que aparezcan los síntomas de la enfermedad. Incluso, en algunos, para un posible diagnóstico prenatal.

• Gen APC (S. de Gardner):

- Alicante: Análisis genéticos Ancor, S.L.
- Barcelona: Institut Català Oncologia. Hospital Clinic. Laboratorio Dr. Echevarne.
- Granada: Hospital Virgen de las Nieves.
- Madrid: CNIO. Hospital San Carlos.
- Pamplona: Clínica Universitaria. Hospital Virgen del Camino.
- Salamanca: Universidad de Salamanca.

- Santander: Hospital Valdecilla.
- Santiago: Fundación INGO.
- Sevilla: Hospital Virgen del Rocío. NBT Diagen.
- Valencia: Hospital la Fe.
- Zaragoza: Centro de análisis genéticos.

• Gen PTEN (S. de Cowden/ Banayan-Riley-Ruvalcaba):

- Madrid: CNIO.
- Santiago: Fundación INGO.

• Gen RET (NEM tipo IIB):

- Barcelona: Hospital Clinic.
- Málaga: Hospital Carlos Haya.
- Santiago: Fundación INGO.
- Sevilla: Hospital Virgen de la Macarena. Hospital Virgen del Rocío. NBT Diagen.
- Vizcaya: Hospital de Cruces. Baracaldo.
- Valencia: Hospital la Fe.

• Gen NF1 (Neurofibromatosis tipo I):

- Barcelona: Hospital Sant Joan de Deu. Laboratorio Dr. Echevarne. IRO-Hospitalet de Llobregat.
- Madrid: Hospital Ramón y Cajal.
- Zaragoza: Centro de análisis genéticos.

• Gen TSC1 y TSC2 (Esclerosis tuberosa):

- Guipuzcoa: Policlínica Gipuzkoa. San Sebastián.
- Santander: Hospital Valdecilla.

• Gen VHL (Von Hippel-Lindau):

- Barcelona: Hospital Clinic.
- Granada: Hospital Virgen de las Nieves.
- Madrid: CNIO.
- Pamplona: Clínica Universitaria.
- Santiago: Fundación INGO.
- Salamanca: Universidad de Salamanca.
- Sevilla: Hospital Virgen del Rocío.
- Valencia: Hospital la Fe.
- Zaragoza: Centro de análisis genéticos.

Fuente: Agencia Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Para más información sobre centros donde se realizan diagnósticos moleculares:

- <http://www.orpha.net>
- <http://www.eddnl.com>
- <http://www.genetests.org>

Asociaciones de afectados en España

Neurofibromatosis: <http://www.aeenf.com>

Esclerosis tuberosa: <http://www.esclerostuberosa.com>
<http://www.vnet.es/estu/estu.htm>
 Síndrome de Von Hippel-Lindau:
<http://personal.telefonica.terra.es/web/vhl/vhl>
 Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER):
<http://www.enfermedades-raras.org>
 Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo.
 (ADAC): <http://www.adac-es.net>

Referencias

Acantosis nigricans

- Drobac S, Brickman W, Smith T, Binns HJ. (2004). Evaluation of a type 2 diabetes screening protocol in an urban pediatric clinic. *Pediatrics*. 2004 Jul;114(1):141-8.
- Scheinfeld NS. (2004). Obesity and dermatology. *Clin Dermatol*. Jul-Aug;22(4):303-9.
- Singh R, Shaw J, Zimmet P. (2004). Epidemiology of childhood type 2 diabetes in the developing world. *Pediatr Diabetes*. Sep;5(3):154-68.

Síndrome de Gorlin

- Bitar GJ, Herman CK, Dahman MI, Hoard MA. (2002). Basal cell nevus syndrome: guidelines for early detection. *Am Fam Physician*. Jun 15;65(12):2501-4.
- Farnon PA, Del Mastro RG, Evans DG, Kilpatrick MW. (1992). Location of gene for Gorlin syndrome. *Lancet*. Mar 7;339(8793):581-2.
- Johnson RL, Rothman AL, Xie J, Goodrich LV, Bare JW, Bonifas JM, Quinn AG, Myers RM, Cox DR, Epstein EH Jr, Scott MP. (1996). Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science*. Jun 14;272(5268):1668-71.
- Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ, Bale AE, Bale SJ. (1997). Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet*. Mar 31;69(3):299-308.
- Veenstra-Knol HE, Scheewe JH, van der Vlist GJ, van Doorn ME, Aulsems MG. (2005). Early recognition of basal cell naevus syndrome. *Eur J Pediatr*. Mar;164(3):123-5.

Síndrome de McCune-Albright

- Happle R. (1986). The McCune-Albright syndrome: a lethal gene surviving by mosaicism. *Clin Genet*. Apr;29(4):321-4.
- Leet AI, Chebli C, Kushner H, Chen CC, Kelly MH, Brillante BA, Robey PG, Bianco P, Wientroub S, Collins MT. (2004). Fracture incidence in polyostotic fibrous dysplasia and the McCune-Albright syndrome. *J Bone Miner Res*. Apr;19(4):571-7.
- Lumbroso S. (2002). McCune-Albright syndrome: molecular genetics. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 15 Suppl 3:875-82.
- Saenger P, Rincon M. (2003). Precocious puberty: McCune-Albright syndrome and beyond. *J Pediatr*. Jul;143(1):9-10.
- Schwindinger WF, Francomano CA, Levine MA. (1992). Identification of a mutation in the gene encoding the alpha subunit of the stimulatory G protein of adenylyl cyclase in McCune-Albright syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Jun 1;89(11):5152-6.

Síndrome de Gardner

- Davies DR, Armstrong JG, Thakker N, Horner K, Guy SP, Clancy T, Sloan P, Blair V, Dodd C, Warnes TW, et al. (1995). Severe Gardner syndrome in families with mutations restricted to a specific region of the APC gene. *Am J Hum Genet*. Nov;57(5):1151-8.

- Kovac M, Tomka M, Ciernikova S, Stevurkova V, Valachova A, Zajac V. (2006). Multiple gynecologic tumors as rare associated phenotypes of FAP/Gardner syndrome in a family with the novel germline mutation in the APC gene. *Clin Genet*. Feb;69(2):183-6.

- Nakamura Y, Lathrop M, Leppert M, Dobbs M, Wasmuth J, Wolff E, Carlson M, Fujimoto E, Krapcho K, Sears T, et al. (1998). Localization of the genetic defect in familial adenomatous polyposis within a small region of chromosome 5. *Am J Hum Genet*. Nov;43(5):638-44.

- Scott RJ. Familial adenomatous polyposis (FAP) and other polyposis syndromes (2003). *Hereditary Cancer Clin Prac*. 1: 19-30.

Poliposis adenomatosa familiar

- Bisgaard ML, Bulow S. (2006). Familial adenomatous polyposis (FAP): Genotype correlation to FAP phenotype with osteomas and sebaceous cysts. *Am J Med Genet A*. Feb 1;140(3):200-4.
- Bronner MP. (2003). Gastrointestinal polyposis syndromes. *Am J Med Genet A*. Nov 1;122(4):335-41.
- Galiatsatos P, Foulkes WD. (2006). Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. Feb;101(2):385-98.
- Scott RJ, Taeschner W, Heinemann K, Muller H, Dobbie Z, Morgenthauer S, Hoffmann F, Peterli B, Meyer UA. (1997). Association of extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis with acetylation phenotype in a large FAP kindred. *Eur J Hum Genet*. Jan-Feb;5(1):43-9.

Esclerosis tuberosa

- Bosi G, Lintermans JP, Pellegrino PA, Svaluto-Moreolo G, Vliers A. (1996). The natural history of cardiac rhabdomyoma with and without tuberous sclerosis. *Acta Paediatr*. 85: 928-931.
- Cook JA, Oliver K, Mueller RF, Sampson J. (1996). A cross sectional study of renal involvement in tuberous sclerosis. *J Med Genet*. 33: 480-484.
- Harding CO, Pagon RA. (1990). Incidence of tuberous sclerosis in patients with cardiac rhabdomyoma. *Am J Med Genet*. 37: 443-446.
- Rosser T, Panigrahy A, McClintock W. (2006). The Diverse Clinical Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *Semin Pediatr Neurol*. Mar;13(1):27-36.
- Winterkorn EB, Daouk GH, Anupindi S, Thiele EA. (2006). Tuberous sclerosis complex and renal angiomyolipoma: case report and review of the literature. *Pediatr Nephrol*. Aug;21(8):1189-93.

Síndrome de Maffucci

- Hopyan S, Gokgoz N, Poon R, Gensure RC, Yu C, Cole WG, Bell RS, Juppner H, Andrulis IL, Wunder JS, Alman BA. (2002). A mutant PTH/PTHrP type I receptor in enchondromatosis. *Nat Genet*. Mar;30(3):306-10.
- Rozeman LB, Sangiorgi L, Briaire-de Bruijn IH, Mainil-Varlet P, Bertoni F, Cleton-Jansen AM, Hogendoorn PC, Bovee JV. (2004). Enchondromatosis (Ollier disease, Maffucci syndrome) is not caused by the PTHR1 mutation p.R150C. *Hum Mutat*. Dec;24(6):466-73.

Síndrome de Von-Hippel Lindau

- Jentarra G, Snyder SL, Narayanan V. (2006). Genetic Aspects of Neurocutaneous Disorders. *Semin Pediatr Neurol*. Mar;13(1):43-47.
- Sakurai A, Uchino S, Takami H. (2005). Current status of clinical care for familial endocrine tumor syndromes in Japan. *Endocr J*. Dec;52(6):757-62.
- Woodward ER, Maher ER. (2006). Von Hippel-Lindau disease and endocrine tumour susceptibility. *Endocr Relat Cancer*. Jun;13(2):415-25.

Síndrome de Klippel-Trenaunay

Barker KT, Foulkes WD, Schwartz CE, Labadie C, Monsell F, Houlston RS, Harper J. (2006). Is the E133K allele of VG5Q associated with Klippel-Trenaunay and other overgrowth syndromes? *J Med Genet.* Jul;43(7):613-4.

Lee A, Driscoll D, Gloviczki P, Clay R, Shaughnessy W, Stans A. (2005). Evaluation and management of pain in patients with Klippel-Trenaunay syndrome: a review. *Pediatrics.* Mar;115(3):744-9.

Síndrome de Parkes-Weber

Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, Burrows PE, Domp Martin A, Watanabe S, Vanwijck R, Vikkula M. (2003). Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. *Am J Hum Genet.* Dec;73(6):1240-9.

Síndrome de Sturge-Weber

Vissers W, Van Steensel M, Steijlen P, Renier W, Van De Kerkhof P, Van Der Vleuten C. (2003). Klippel-Trenaunay syndrome and Sturge-Weber syndrome: variations on a theme? *Eur J Dermatol.* 2003 May-Jun;13(3):238-41.

NEM IIB

Duquia RP, de Almeida HL Jr, Traesel M, Jannke HA. (2006). Cutaneous metastasis of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia IIB. *J Am Acad Dermatol.* Aug;55(2):341-4.

Fryns JP, Chrzanowska K. (1988). Mucosal neuromata syndrome (MEN type IIb (III)). *J Med Genet.* 25: 703-706, 1988.

Gardner E, Papi L, Easton DF, Cummings T, Jackson CE, Kaplan M, Love DR, Mole SE, Moore JK, Mulligan LM, Norum RA, Ponder MA, Reichlin S, Stall G, Telenius H, Telenius-Berg M, Tunnacliffe A, Ponder BAJ. (1993). Genetic linkage studies map the multiple endocrine neoplasia type 2 loci to a small interval on chromosome 10q11.2. *Hum Molec Genet.* 2: 241-246.

Morrison PJ, Nevin NC. (1996). Multiple endocrine neoplasia type 2B (mucosal neuroma syndrome, Wagenmann-Froboese syndrome). *J Med Genet.* 33: 779-782.

Síndrome de Schimmelpenning

Happle R. (2004). Gustav Schimmelpenning and the syndrome bearing his name. *Dermatology.* 209(2):84-7.

Murakami A, Skovby F, Andreasen JO, Cohen MM Jr, Jensen BL, Kreiborg S. (1999). Oral manifestations of Schimmelpenning syndrome: case report and review of literature. *Ann Acad Med Singapore.* Sep;28(5):744-8.

Neurofibromatosis tipo I

Barker D, Wright E, Nguyen K, Cannon L, Fain P, Goldgar D, Bishop DT, Carey J, Baty B, Kivlin J, Willard H, Wayne JS, Greig G, Leinwand L, Nakamura Y, O'Connell P, Leppert M, Lalouel JM, White R, Skolnick M. (1987). Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. *Science* 236: 1100-1102.

Bertola DR, Pereira AC, Passetti F, de Oliveira PSL, Messiaen L, Gelb, BD, Kim CA, Krieger JE. (2005). Neurofibromatosis-Noonan syndrome: molecular evidence of the concurrence of both disorders in a patient. *Am J Med Genet.* 136A: 242-245.

Cohen MM Jr. (1988). Further diagnostic thoughts about the Elephant Man *Am J Med Genet.* 29: 777-782.

Colman SD, Williams CA, Wallace MR. (1995). Benign neurofibromas in type 1 neurofibromatosis (NF1) show somatic deletions of the NF1 gene. *Nature Genet.* 11: 90-92.

Friedman JM, Birch PH. (1997). Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *Am J Med Genet.* 70: 138-143.

Síndrome de Pallister-Hall

Biesecker LG, Graham JM Jr. (1996). Pallister-Hall syndrome. *J Med Genet.* Jul;33(7):585-9.

Biesecker LG, Abbott M, Allen J, Clericuzio C, Feuillan P, Graham JM Jr, Hall J, Kang S, Olney AH, Lefton D, Neri G, Peters K, Verloes A. (1996). Report from the workshop on Pallister-Hall syndrome and related phenotypes. *Am J Med Genet.* Oct 2;65(1):76-81.

Johnston JJ, Olivos-Glander I, Killoran C, Elson E, Turner JT, Peters KF, Abbott MH, Aughton DJ, Aylsworth AS, Bamshad MJ, Booth C, Curry CJ, David A, Dinulos MB, Flannery DB, Fox MA, Graham JM, Grange DK, Guttmacher AE, Hannibal MC, Henn W, Hennekam RC, Holmes LB, Hoyme HE, Leppig KA, Lin AE, Macleod P, Manchester DK, Marcelis C, Mazzanti L, McCann E, McDonald MT, Mendelsohn NJ, Moeschler JB, Moghaddam B, Neri G, Newbury-Ecob R, Pagon RA, Phillips JA, Sadler LS, Stoler JM, Tilstra D, Walsh Vockley CM, Zackai EH, Zadeh TM, Brueton L, Black GC, Biesecker LG. (2005). Molecular and clinical analyses of Greig cephalopolysyndactyly and Pallister-Hall syndromes: robust phenotype prediction from the type and position of GLI3 mutations. *Am J Hum Genet.* Apr;76(4):609-22.

Síndrome de Proteus

Biesecker LG, Happle R, Mulliken JB, Weksberg R, Graham JM Jr, Viljoen DL, Cohen MM Jr. (1999). Proteus syndrome: diagnostic criteria, differential diagnosis, and patient evaluation. *Am J Med Genet.* Jun 11;84(5):389-95.

Eng C, Thiele H, Zhou XP, Gorlin RJ, Hennekam RC, Winter RM. (2001). PTEN mutations and proteus syndrome. *Lancet.* Dec 15;358(9298):2079-80.

Thiffault I, Schwartz CE, Der Kaloustian V, Foulkes WD. (2004). Mutation analysis of the tumor suppressor PTEN and the glypican 3 (GPC3) gene in patients diagnosed with Proteus syndrome. *Am J Med Genet A.* Oct 1;130(2):123-7.

Turner JT, Cohen MM Jr, Biesecker LG. (2004). Reassessment of the Proteus syndrome literature: application of diagnostic criteria to published cases. *Am J Med Genet A.* Oct 1;130(2):111-22.

Síndrome de Peutz-Jeghers

Bauer AJ, Stratakis CA. (2005). The lentiginoses: cutaneous markers of systemic disease and a window to new aspects of tumorigenesis. *J Med Genet.* Nov;42(11):801-10.

Burt R, Neklason DW. (2005). Genetic testing for inherited colon cancer. *Gastroenterology.* May;128(6):1696-716.

Doxey BW, Kuwada SK, Burt RW. (2005). Inherited polyposis syndromes: molecular mechanisms, clinicopathology, and genetic testing. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Jul;3(7):633-41.

Launonen V. (2005). Mutations in the human LKB1/STK11 gene. *Hum Mutat.* Oct;26(4):291-7.

Síndrome de Riley-Smith

Arch EM, Goodman BK, Van Wesep RA, Liaw D, Clarke K, Parsons R, McKusick VA, Geraghty MT. (1997). Deletion of PTEN in a patient with Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggests allelism with Cowden disease. *Am J Med Genet.* 71: 489-493.

Celebi JT, Tso HC, Chen FF, Zhang H, Ping XL, Lebowitz MG, Kezici J, Peacocke M. (1999). Phenotypic findings of Cowden syndrome.

me and Bannayan-Zonana syndrome in a family associated with a single germline mutation in PTEN. *J Med Genet.* 36: 360-364.

Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Condon LM, Burke BA. (1992). Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Am J Med Genet.* 44: 307-314.

Síndrome de Cowden

Eng C. (2000). Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet.* Nov;37(11):828-30.

Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, Lin AY, van den Helm B, Frants RR, Coulon V, Goldstein AM, van Reen MM, Easton DF, Eeles RA, Hodgson S, Mulvihill JJ, Murday VA, Tucker MA, Mariman EC, Starink

TM, Ponder BA, Ropers HH, Kremer H, Longy M, Eng C. (1996). Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nat Genet.* May;13(1):114-6.

Pilarski R, Eng C. (2004). Will the real Cowden syndrome please stand up (again)? Expanding mutational and clinical spectra of the PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet.* May;41(5):323-6

Tsuchiya KD, Wiesner G, Cassidy SB, Limwongse C, Boyle JT, Schwartz S. (1998) Deletion 10q23.2-q23.33 in a patient with gastrointestinal juvenile polyposis and other features of a Cowden-like syndrome. *Genes Chromosomes Cancer.* Feb;21(2):113-8.