



OBSERVACIÓN CLÍNICA

Coexistencia de síndrome de Peutz-Jeghers y síndrome de Lynch en un mismo paciente

Eva Martínez Amate^{a,*}, Rocío Carreño González^a, Jaime Jorge Cerrudo^b
y Juan Esteban Carretero^a

^a Servicio de Aparato Digestivo Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España

^b Servicio de Aparato Digestivo Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España

Recibido el 21 de noviembre de 2011; aceptado el 19 de enero de 2012

Disponible en Internet el 17 de abril de 2012

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Peutz-Jeghers;
Síndrome de Lynch;
Cáncer colorrectal hereditario no polipósico

KEYWORDS

Peutz-Jeghers' syndrome;
Lynch's syndrome;
Hereditary non-polyposis colorectal cancer

Resumen El síndrome de Peutz-Jeghers es un síndrome polipósico infrecuente, definido por la presencia de pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal y por la presencia de pigmentación mucocutánea (especialmente en región buconasal, perianal, manos y pies).

Es un trastorno autosómico dominante causado por una mutación germinal en el *STK11* (*LKB1*). El riesgo de cáncer de mama y gastrointestinal está aumentado en esta entidad.

El síndrome de Lynch forma parte del síndrome de cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis. Está causado por una mutación en los genes reparadores del ADN y aumenta el riesgo de cáncer de colon y endometrio, así como otros tipos de neoplasias (ovario, tracto urológico alto, gástricas, de intestino delgado, páncreas, piel y cerebro).

Presentamos el caso de una mujer joven con cáncer colorrectal en la que se demostró la coexistencia de ambos síndromes, una asociación aún no descrita en la literatura hasta la fecha.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Coexistence of Peutz-Jeghers' syndrome and Lynch's syndrome in the same patient

Abstract Peutz-Jeghers' syndrome is an uncommon polyposis syndrome characterized by the presence of hamartomatous polyps in the gastrointestinal tract and mucocutaneous pigmentation (especially in the oral-nasal and perianal areas and hands and feet). Inheritance is autosomal dominant, caused by a germline mutation in the *STK11* (*LKB1*) gene. The risk of breast and gastrointestinal cancer is increased in this syndrome.

Lynch's syndrome is also known as hereditary non-polyposis colorectal cancer. This syndrome is caused by a mutation in DNA mismatch repair genes and increases the risk of colon and endometrial cancer, as well as that of other neoplasms (ovary, upper urological tract, gastric, small intestine, pancreas, skin and brain).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: evamartinezamate@hotmail.com (E. Martínez Amate).

We present the case of a young woman with colorectal cancer and the coexistence of both syndromes. This association has not previously been reported in the literature.

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) es un síndrome familiar infrecuente, con herencia autosómica dominante, producido en la mayoría de los casos por una mutación en el cromosoma 19p13.3 que codifica una serina-treonin-cinasa (LKB-1 o STK11)^{1,2}.

Este síndrome se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos en todo el tracto gastrointestinal así como por la existencia de pigmentación mucocutánea (sobre todo en torno a la boca y en la mucosa oral, pero también en las narinas, la región perianal, los pies y las manos). Este síndrome se caracteriza también por asociarse a un elevado riesgo de neoplasias, no solo del tracto digestivo (siendo el cáncer colorrectal [CCR] el más frecuente) sino también extradigestivas, como el cáncer de mama (54%), ovario (21%), pulmón (15%), cérvix (10%) testículos o útero (9%)³. El síndrome de Lynch es una enfermedad hereditaria que, junto con el síndrome X, forma parte de la entidad conocida como cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP), el más común de los síndromes hereditarios de CCR, aunque únicamente representa entre el 0,9 y el 2% del total de los casos de CCR⁴. Anteriormente, el término CCHNP se consideraba sinónimo de síndrome de Lynch, pero en la actualidad este último es considerado como un tipo de CCHNP. Se trata de un desorden autosómico dominante causado por una mutación en los genes reparadores del ADN. En más del 90% de las familias con este síndrome, este es debido a mutaciones en los genes *MSH2* (38%) y *MLH1* (59%)⁵, y una pequeña proporción a mutaciones en los genes *MSH6* y *PMS2*. Este síndrome se caracteriza por el desarrollo temprano de CCR, habitualmente antes de los 50 años de edad, con un predominio en el colon derecho y una elevada tendencia a presentar neoplasias sincrónicas o metacrónicas, ya sea en el propio colon y recto o en otros órganos (endometrio, estómago, páncreas, sistema urinario, ovario, vías biliares e intestino delgado)⁵.

Con menor frecuencia pueden presentar tumores³ cerebrales (glioblastomas) o cutáneos (queratoacantomas, adenomas sebáceos o adenocarcinomas sebáceos), combinaciones que reciben el nombre de síndrome de Turcot y síndrome de Muir-Torre respectivamente y constituyen ambos variantes del síndrome de Lynch.

A continuación, presentamos el caso de una mujer joven en la que se demostró la coexistencia de ambos síndromes, una asociación aún no descrita en la literatura.

Observación clínica

Motivo de consulta

Mujer de 38 años que acude a nuestra unidad para la realización de colonoscopia de cribado de CCR.

Antecedentes personales

Melanosis labial desde el nacimiento e historia de cuadros suboclusivos intestinales desde los 9 años de edad que se autolimitaban con tratamiento conservador. A los 14 años, ante la presencia de cuadro obstructivo, es diagnosticada de invaginación intestinal secundaria a pólipo hamartomatoso yeyunal, siendo intervenida quirúrgicamente y diagnosticada de SPJ.

Desde entonces se incluye en un programa de seguimiento periódico para despistaje de neoplasias. En dicho seguimiento, se detectan en 3 ocasiones pólipos gástricos y duodenales que se extirpan y recuperan para estudio histológico, resultando ser pólipos hamartomatosos sin degeneración a adenomas ni carcinomas. La paciente permanece 12 años asintomática, volviendo a presentar nuevo episodio de obstrucción intestinal (a los 26 años) que requiere tratamiento quirúrgico (extirpación de pieza de asa yeyunal donde se encontraron varios pólipos hamartomatosos, el mayor de ellos de 7 cm que obstruía la luz intestinal). Diez años después, sufre episodios repetidos suboclusivos intestinales que se resuelven sin necesidad de cirugía. Se realiza cápsula endoscópica y se encuentran varios pólipos de mediano tamaño en yeyuno proximal y de pequeño calibre en yeyuno medio, extirpándose los accesibles por enteroscopia de doble balón.

Antecedentes familiares

Padre fallecido a los 53 años de CCR, un hermano diagnosticado a los 31 años de CCR, que falleció a los 39 años por cáncer de estómago, otro hermano con cáncer renal a los 42 años y CCR a los 47 años, y un tercer hermano con CCR a los 28 años. Dos primos por parte paterna con CCR a los 36 y 45 años. Ninguno de ellos presentaba melanosis labial ni historia de pólipos hamartomatosos.

Colonoscopia

Se identifica neoplasia de colon derecho que estenosa la luz del colon sin llegar a obstruirla. Tras la realización del estudio de extensión, la paciente es remitida al servicio de Cirugía con el diagnóstico de adenocarcinoma de colon derecho estadio I, realizándosele hemicolectomía derecha. La anatomía patológica de la pieza quirúrgica fue informada como adenocarcinoma polipoide, ulcerado y bien diferenciado (G1) de 2,5 cm.

Ante la sospecha de síndrome de Lynch, ya que cumplía no solo uno sino hasta 3 criterios de Bethesda (tabla 1) y todos los criterios de Amsterdam II (tabla 2), se analizó en el tejido tumoral la presencia de inestabilidad de microsatélites (IMS), resultando esta positiva, por lo que se sometió a la paciente a estudio genético para confirmar la enfermedad. Este estudio puso de manifiesto que se trataba de una

Tabla 1 Criterios de Bethesda revisados

Para establecer la sospecha diagnóstica de síndrome de Lynch, se debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

- Paciente con CCR diagnosticado antes de los 50 años
- Paciente con CCR sincrónico o metacrónico, o con otro tumor asociado al síndrome de Lynch (CCR, endometrio, estómago, ovario, páncreas, uréter y pelvis renal, tracto biliar, intestino delgado, cerebral, adenomas sebáceos y queratoacantomas), independientemente de la edad al diagnóstico
- Paciente con CCR con histología característica del síndrome de Lynch (presencia de infiltrado linfocítico, reacción Crohn-like, diferenciación mucinosa/anillo de sello, o crecimiento medular), diagnosticado antes de los 60 años
- Paciente con CCR y un familiar de primer grado con un tumor asociado al síndrome de Lynch, uno de los cánceres diagnosticados antes de los 50 años
- Paciente con CCR y 2 familiares de primer o segundo grado con un tumor asociado al síndrome de Lynch, independientemente de la edad al diagnóstico

CCR: cáncer colorrectal.
Fuente: Umar A, et al.²².

portadora de la mutación tipo *missense p.G244D (p.Gly244Asp)* en la posición 731c (731G>A) del exón 9 del gen *MLH1*. Asimismo, se solicitó el estudio genético para la mutación que presentan la mayoría de los pacientes con diagnóstico clínico de SPJ (STK11), resultando esta negativa.

Posteriormente, se decidió realizar estudio genético a los familiares de primer grado, para establecer quién de ellos debía seguir un cribado endoscópico. Dado que la paciente no tenía descendencia y tanto el padre como 2 de sus hermanos habían fallecido, solo se sometió a estudio genético a la madre y al hermano afecto de CCR a los 28 años (ambos sin características clínicas de SPJ). De ellos, la madre no presentó ninguna alteración genética mientras que el hermano presentó la misma mutación genética que la paciente.

Discusión

El SPJ es un síndrome polipósico hereditario extremadamente raro, con una prevalencia estimada de

Tabla 2 Criterios de Amsterdam II

Deben cumplir todos los criterios descritos:

- Tres o más familiares afectados por una neoplasia asociada al CCHNP (CCR, cáncer de endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal), uno de ellos familiar de primer grado de los otros 2
- Dos o más generaciones sucesivas afectas
- Uno o más familiares afectados de CCR diagnosticado antes de los 50 años de edad
- Exclusión de la PAF en los casos de CCR

CCHNP: cáncer colorrectal hereditario no polipósico; CCR: cáncer colorrectal; PAF: poliposis adenomatosa familiar.
Fuente: Vasen HF, et al.²³.

Tabla 3 Criterios diagnósticos del síndrome de Peutz-Jeghers

Para el diagnóstico clínico de SPJ es necesario que un individuo cumpla al menos uno de los siguientes criterios:

- Dos o más pólipos de Peutz-Jeghers (hamartomas) confirmados histológicamente
- Cualquier número de pólipos de Peutz-Jeghers detectados en un individuo que tiene una historia familiar de SPJ en un familiar cercano
- Pigmentación mucocutánea en un individuo que tiene una historia familiar de SPJ en un familiar cercano
- Cualquier número de pólipos de Peutz-Jeghers en un individuo que también tiene pigmentación mucocutánea

SPJ: síndrome de Peutz-Jeghers.

Fuente: Aaltonen LA⁷ y Aretz S, et al.⁸.

1:250.000-1:280.000 habitantes y una incidencia aproximada de 1 caso/200.000 nacimientos¹. Se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal y pigmentación mucocutánea característica presente en más del 95% de los pacientes, asociándose a riesgo elevado de neoplasias (hasta el 50% de los pacientes a los 60 años), entre las que destacan las del tracto digestivo, mama, pulmón y del tracto genital³.

El pólipo de Peutz-Jeghers es una lesión hamartomatosa sin potencial maligno, sin embargo, es de sobra conocida la predisposición al cáncer que presentan estos pacientes, lo que condiciona un seguimiento periódico para despistaje de neoplasias. La degeneración maligna a carcinoma en pólipos hamartomatosos, aunque rara se ha documentado. No obstante, aún no existe una teoría aceptada que explique la transformación maligna de estos pólipos hamartomatosos. Una teoría es la propuesta por Jansen et al.⁶, en la que la disregulación de la polarización celular produciría una predisposición al prolapso de la mucosa que resulta en la formación de pólipos hamartomatosos. De la misma manera que se observa un prolapso de la mucosa normal, los adenomas o carcinomas incipientes también podrían experimentar este prolapso, dando lugar al hallazgo de displasia en el seno de un pólipo hamartomatoso. Por lo tanto, los hamartomas del SPJ podrían ser epifenómenos simultáneos a la predisposición al cáncer, sin que exista realmente una secuencia hamartoma-carcinoma.

Los pólipos hamartomatosos crecen en la primera década de la vida y se manifiestan en la segunda y tercera décadas, más frecuentemente como obstrucción intestinal, siendo una de las primeras manifestaciones clínicas que presentó nuestra paciente en su infancia y adolescencia. También pueden cursar con dolor abdominal y rectorragia¹. El diagnóstico clínico de esta entidad se basa en la presencia de los criterios recogidos en la tabla 3^{7,8}. El caso que nos ocupa cumplía más de un criterio, por lo que se aceptó el diagnóstico clínico de la enfermedad, sin realizarse estudio genético y manejándose como tal. Tal y como constaba en su historia clínica, en la familia no existían más individuos con rasgos fenotípicos de esta enfermedad, por lo que tampoco se les sometió a estudio genético ni un seguimiento especial.

El SPJ se produce en la mayoría de los casos por una mutación germinal localizada en el cromosoma 19, en la banda p13.3. Esta región codifica una serina-treonin-cuinasas-LKB1 o STK11—cuya función está todavía en estudio pero de la que se ha sugerido que actúa como supresora de tumores. Las mutaciones en el STK11 se detectan solamente en el 50-60% de las familias con sospecha de SPJ, lo cual sugiere la posible existencia de otros loci⁹. Aún no ha sido posible identificar todas las mutaciones asociadas con SPJ, así pues, un test negativo, no excluye el diagnóstico si el paciente presenta los criterios diagnósticos presentes en la **tabla 3**. Varios estudios han puesto de manifiesto la relación entre las características fenotípicas del SPJ y otras alteraciones moleculares como, por ejemplo, la sobreexpresión de COX-2¹⁰ o mutaciones en otras bandas del cromosoma 19 como la mutación en la banda p13.4. que mostró una familia con criterios clínicos de SPJ¹¹. Existen estudios publicados en búsqueda de un segundo locus genético relacionado con el SPJ sobre familias afectas del fenotipo de este síndrome a las que se le ha realizado el estudio genético y no muestran ninguna mutación en el cromosoma 19 banda p13.3 y por tanto no presentan la clásica mutación STK11. Esto ha sugerido la posibilidad de una heterogeneidad genética^{12,13} Un estudio publicado por Alhopuro et al.¹⁴ examinó el papel de la mutación MYH11 en 25 pacientes con la mutación STK11 negativa con el fenotipo de SPJ. Un paciente tenía una mutación (c.5798.5799insC) en el MYH11, aunque esta mutación se encontró también en familiares del paciente no afectados de SPJ. Nuestro caso presenta cierta similitud con el publicado por Alhopuro et al.¹⁴, ya que se trata de una paciente con diagnóstico clínico de SPJ que no presentaba la mutación STK11, y sin embargo, sí evidenciaba una mutación tipo *missense* (distinta a la hallada por Alhopuro), presente en un tercio de los pacientes con síndrome de Lynch que puede tener un significado clínico incierto. Tal y como constaba en el informe genético de nuestra paciente, esta presentaba la mutación tipo *missense* p.G244D (p.Gly244Asp) en la posición 731c (731 G>A) del exón 9 del gen MLH1. Esta mutación estaba presente en heterocigosis y supone el cambio en el codón de un aminoácido glicina por otro aspártico. Este cambio nucleotídico ha sido descrito previamente como una mutación que «parece» estar relacionada con el CCHNP, aunque solo existe un caso publicado en la literatura, correspondiente al trabajo de Pensotti et al. en 1997¹⁵.

Los pacientes que padecen este síndrome deben ser sometidos a cribado periódico para despistaje de neoplasias. Nuestra paciente comenzó su cribado en el momento que comenzó con síntomas (9 años), realizándosele gastroscopia y colonoscopia basal así como tránsito gastrointestinal que, aunque no es aconsejable en niños como técnica de cribado, en el momento en el que se diagnosticó la paciente era la única alternativa, ya que no se disponía de enterorresonancia-magnética-nuclear ni de cápsula endoscópica. Dado que la paciente presentaba pólipos en el tracto gastrointestinal se sometió a este mismo seguimiento cada 3 años, aunque esto no evitó la necesidad de cirugía por obstrucción intestinal que sufrió a los 26 años (objetivo primordial de este seguimiento en pacientes jóvenes). Desde los 20 años, a su vez, fue sometida a un cribado anual consistente en citología vaginal y ecografía abdominal y mamaria, sin detectarse patología. Este seguimiento difiere en algunos

aspectos con las recomendaciones de manejo clínico actuales basadas en la evidencia científica. Así por ejemplo, como se pone de manifiesto en la revisión de Beggs et al.¹⁶ sobre el manejo de pacientes con SPJ, si bien está indicado el cribado endoscópico y la ecografía mamaria tal y como se realizó con la paciente, así como la búsqueda de signos clínicos en familiares (ya que resulta coste-eficaz), no está indicado el cribado de otras neoplasias como la de páncreas, ginecológicas o del tracto urinario. En esta revisión se señala que, aunque no existe evidencia que apoye un cribado de tumores del tracto genital, se aconseja, basándose en la opinión de expertos, citología vaginal cada 2-3 años desde los 25 años en las mujeres y exploración testicular en varones, seguido de ecografía en aquellos que se detecten anomalías. Otras guías de práctica clínica, sin embargo, siguen recomendando la realización de ecoendoscopia cada 2-3 años para detección precoz de cáncer de páncreas¹⁷.

En este cribado llamó la atención el hallazgo de un CCR proximal a la edad de 38 años y en el contexto familiar que presentaba la paciente, que cumplía más de un criterio de Bethesda (**tabla 1**) y todos los criterios de Amsterdam II (**tabla 2**).

Debido a ello, a pesar de ser una paciente con diagnóstico clínico de SPJ, se solicitó el estudio de IMS para confirmar la sospecha clínica de síndrome de Lynch. En el síndrome de Lynch, el 70% de las mutaciones se encuentran en los genes *MSH2* y *MLH1* (localizado en el cromosoma 2p16 y cromosoma 3p21 respectivamente). El tercer gen reparador en orden de frecuencia, es el *MSH6*, que representa un 5% de los casos hereditarios y que se ha relacionado con una aparición más tardía. Menos frecuentes son las mutaciones en los genes *PSM1* y *PSM2*^{18,19}.

Este síndrome aumenta el riesgo de padecer cáncer de colon (52% en mujeres y 69% en hombres) y endometrio (70%), además de asociarse a otros tipos de neoplasias²⁰. El útero es el sitio extracolónico más comúnmente afectado por neoplasias en mujeres. La edad temprana de aparición de CCR y la presencia de varios tumores en un mismo paciente se han considerado marcadores del síndrome de Lynch.

Los carcinomas colorrectales suelen tener características peculiares que los diferencian de los esporádicos en su localización, histología e historia natural. Se localizan más proximales, frecuentemente sincrónicos o metacrónicos, son pobremente diferenciados y más comúnmente mucinosos^{5,21}.

El diagnóstico de sospecha se realiza por la presencia de varios miembros de la familia con CCR o tumores extracolónicos, edad temprana de aparición del CCR o la existencia de varios tumores en un mismo paciente. Para ello utilizamos los criterios de Bethesda aceptados actualmente que nos sirven para identificar a los pacientes candidatos a análisis genético en sangre o estudio inmunohistoquímico (IHC) del tumor²². Esta última técnica es altamente predictiva de IMS y además permite reconocer la proteína alterada. Actualmente la identificación de mutaciones, así como la determinación de IMS, implican tecnología molecular muy costosa y de disponibilidad limitada, especialmente en países en desarrollo. El estudio de la expresión IHC de las proteínas más comúnmente afectadas (*MLH1* y *MSH2*) se presenta como una alternativa muy ventajosa.

El caso que comunicamos resulta interesante, ya que en una misma paciente coexisten criterios diagnósticos de 2 síndromes hereditarios asociados a un aumento del riesgo de CCR entre otras neoplasias. No hemos encontrado en la literatura ningún caso publicado de un paciente que cumpliera criterios diagnósticos de ambos síndromes.

Actualmente existen algunos estudios que apuntan a la existencia de una heterogenicidad genética correlacionada con el fenotipo del SPJ, sin embargo, esta cuestión aún no está esclarecida, y las escasas publicaciones al respecto limitan los estudios y, por tanto, la posibilidad de extraer conclusiones basadas en la evidencia científica. Probablemente, la mejora en los tests genéticos nos aporte nuevos datos al respecto. No obstante, este caso es un ejemplo de cómo una anamnesis personal y familiar exhaustiva permite establecer la sospecha clínica de patologías aparentemente no relacionadas hasta lo publicado actualmente y en nuestra opinión, este debe ser el primer paso de la investigación clínica en este campo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Giardiello FM, Trimpath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:408-15.
- Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev.* 2007;21:2525-38.
- Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology.* 2000;119:1447-53.
- Samowitz WS, Curtin K, Lin HH, Robertson MA, Schaffer D, Nichols M, et al. The colon cancer burden of genetically defined hereditary nonpolyposis colon cancer. *Gastroenterology.* 2001;121:830-8.
- Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:919-32.
- Jansen M, de Leng WW, Baas AF, Myochi H, Malthus-Vliegen L, Aketo MM, et al. Mucosal prolapse in the pathogenesis of Peutz-Jeghers polyposis. *Gut.* 2006;55:1-5.
- Aaltonen LA. Hereditary intestinal cancer. *Semin Cancer Biol.* 2000;15:118-23.
- Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, Loff S, Back W, Pagenstecher C, et al. High proportion of large genomic STK11 deletions in Peutz-Jeghers syndrome. *Hum Mutat.* 2005;26: 513-9.
- Lim W, Hearle N, Shah B, Murday V, Hodgson SV, Lucasen A, et al. Further observations on LKB1/STK11. Status and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *Br J Cancer.* 2003;89:308-13.
- McGarrity TJ, Peiffer LP, Amos CI, Frazier ML, Ward MG, Howett MK. Overexpression of cyclooxygenase 2 in hamartomatous polyps of Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:671-8.
- Mehenni H, Blouin JL, Radhakrishna U, Bhardwaj SS, Bhardwaj K, Dixit VB, et al. Peutz-Jeghers syndrome: confirmation of linkage to chromosome 19p13.3 and identification of a potential second locus, on 19q13.4. *Am J Hum Genet.* 1997;61:1327-34.
- Buchet-Poyau K, Mehenni H, Radhakrishna U, Antonarakis SE. Search for the second Peutz-Jeghers syndrome locus: exclusion of the STK13, PRKCG, KLK 10, and PSCD2 genes on chromosome 19 and the STK11IP gene on chromosome 2. *Cytogenet Genome Res.* 2002;97:171-8.
- Mehenni H, Gehrig C, Nezu J, Oku A, Shimane M, Rossier C, et al. Loss of LKB1 kinase activity in Peutz-Jeghers syndrome, and evidence for allelic and locus heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 1998;63:1641-50.
- Alhopuro P, Pichith D, Tuupainen S, Sammalkorpi H, Nybondas M, Saharinen J, et al. Unregulated smooth-muscle myosin in human intestinal neoplasia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:5513-8.
- Pensotti V, Radice P, Presciuttini S, Calistri D, Gazzoli I, Grimalt Perez A, et al. Mean age of tumor onset in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) families correlates with the presence of mutations in DNA mismatch repair genes. *Genes Chromosomes Cancer.* 1997;19:135-42.
- Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut.* 2010;59:975-86.
- Prevención del cáncer colorrectal. Guía de Práctica Clínica. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano. Barcelona, Mar de 2009.
- Koessler T, Oestergaard MZ, Song H, Tyrer J, Perkins B, Dunning AM, et al. Common variants in mismatch repair genes and risk of colorectal cancer. *Gut.* 2008;57:1097.
- Kastrinos F, Steyerberg EW, Mercado R, Balmaña J, Holter S, Gallinger S, et al. The PREMM model predicts risk of MLH1, MSH2, and MSH6 germline mutations based on cancer history. *Gastroenterology.* 2011;140:73.
- Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW, Chappuis PO, Hutter P, Rahner N, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. *Lancet Oncol.* 2011;12:49-55.
- Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med.* 2003;138:560-70.
- Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:780.
- Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New Clinical Criteria for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC, Lynch Syndrome) Proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology.* 1999;116:1453-6.