

Muir-Torre-Syndrom mit bisher nicht beschriebener Frameshift-Mutation im *MSH2*-Gen

Anamnese

Bei Erstvorstellung vor 2 Jahren berichtete der Patient, er habe vor 5 Monaten einen Knoten im Bereich der rechten Brust bemerkt. Dieser habe seitdem an Größe zugenommen. Die Exzision durch die Hautärztin erfolgte 3 Monate später und hatte den histologischen Befund eines non in toto exzidierten Talgdrüsenkarzinoms ergeben. Vor 3 Jahren sei schon einmal an der rechten Brust ein Talgdrüsenkarzinom entfernt worden. Die damalige Durchuntersuchung mittels Lymphknoten-sonographie, Abdomensonographie und Thoraxröntgenaufnahme hatte sich unauffällig gezeigt.

Eine B-Symptomatik wurde verneint. Es seien keine wesentlichen internistischen Vorerkrankungen bekannt. Ein Bruder sei mit 64 Jahren an einem Kolonkarzinom erkrankt, der andere Bruder leide an einem Lungenkarzinom. Sonst zeigte sich der Familienstammbaum, der über 3 Generationen erhoben wurde, unauffällig.

Hautbefund

Im Bereich der rechten Brust fand sich eine ca. 5 cm lange reizlose Operationsnarbe etwa 4 cm oberhalb der alten Narbe von 2006. Im Bereich der rechten Mamille bestand ein ca. 1,5 cm messender halbku-geliger, gelblich durchscheinender, derber Tumor mit glatter Oberfläche.

Histologie

Brust rechts. Im Korium breites, zellar-mes Fibroseband mit Granulationsgewebe. In der Tiefe zeigen sich breite Tumorstämme mit zum Teil deutlich vergrößerten vakuolisierten Zellen mit Kernatypien und atypischen Mitosen sowie kleineren basophilen undifferenzierten Talgdrüsenzellen (■ **Abb. 1, 2**). Die besser differenzierten Anteile des Tumors exprimieren das epitheliale Membranantigen (EMA; ■ **Abb. 3**).

Beurteilung: Talgdrüsenkarzinom, in toto exzidiert (■ **Abb. 4**).

Rechte Axilla. Ein Sentinellymphknoten ohne Hinweis auf Mikrometastasierung (S0).

Nähe Brustwarze rechts. In der Dermis gut umschriebener sebozytärer Adnex-tumor aus unregelmäßig geformten, grö-

ßeren Talgdrüsenläppchen mit zentral erkennbarer Ausdifferenzierung von vakuolisierten Talgdrüsenzellen und breitem Saum aus undifferenzierten, basophilen Sebozyten.

Beurteilung: Talgdrüsenadenom, in toto exzidiert.

Molekulargenetische Untersuchungen

PCR zum Test auf Mikrosatelliteninstabilität (MSI). Für die Primerpaare D2S123, APC und BAT-26 wurden Unterschiede im Bandenmuster zwischen Gewebe des Talgdrüsenkarzinoms und Normalgewebe beobachtet. Das Ergebnis spricht für das Vorliegen eines MSI-positiven Tumors.

Immunhistochemische Untersuchung des Talgdrüsenkarzinomgewebes (Marker MLH1 und MSH2). Expressionsverlust des MSH2-Proteins.

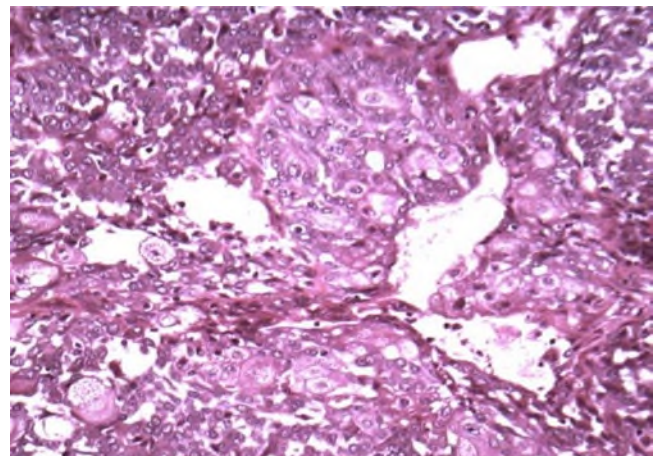


Abb. 1 ▶ Talgdrüsenkarzinom. (HE-Färbung, Vergr. 400:1)

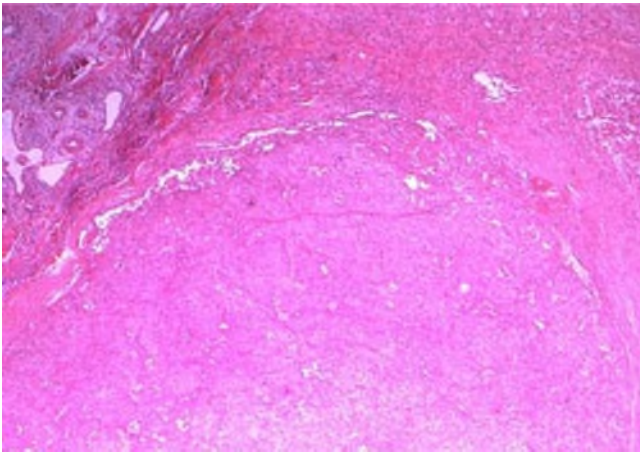


Abb. 2 ▲ Talgdrüsenkarzinom. (HE-Färbung, Übersicht)

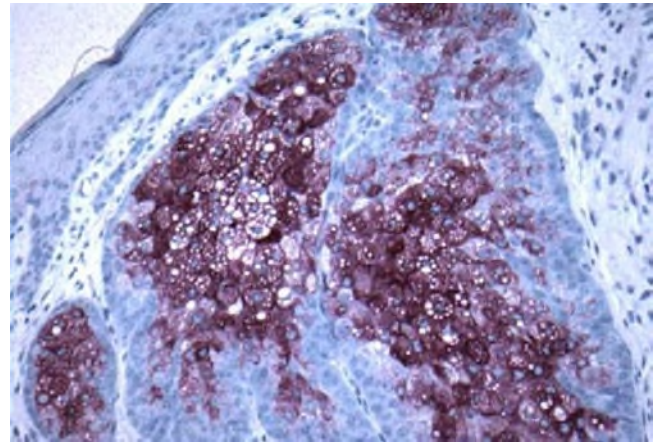


Abb. 3 ▲ Die besser differenzierten Anteile des Tumors zeigten sich positiv für das epitheliale Membranantigen (EMA). (Immunhistochemie, Vergr. 400:1)

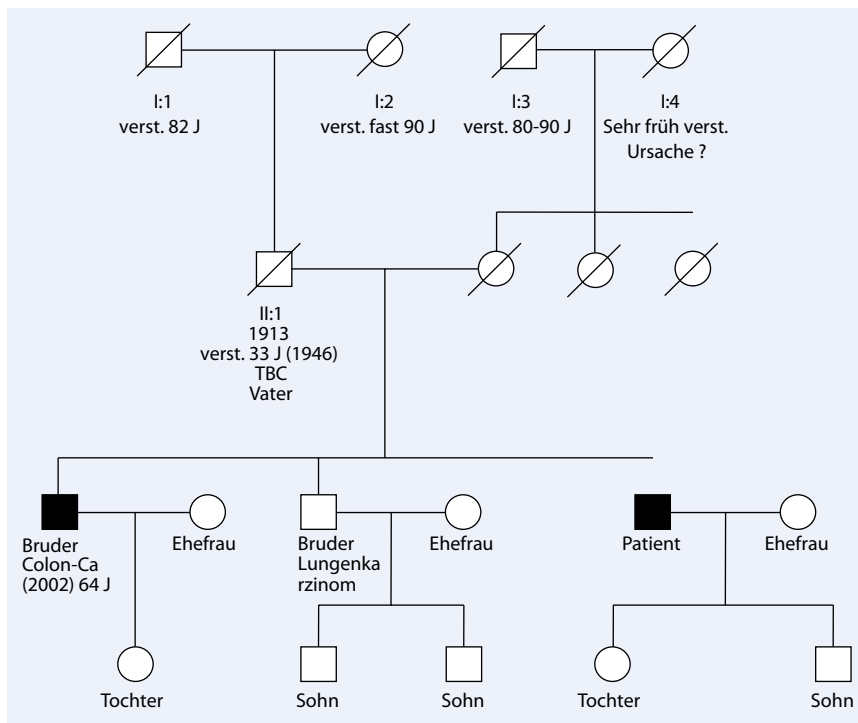


Abb. 4 ▲ Stammbaum

Sequenzierung des MSH2-Gens aus Leukozyten im Blut. Mutation c.1907delC (p.Ala636AspfsX49) im Exon 12 in heterozygotem Zustand.

Apparative Untersuchungsbefunde

Sonographie der axillären Lymphknoten und des Abdomens sowie Thoraxröntgenaufnahme. Jeweils unauffälliger Befund.

Koloskopie. Initiale Polypenkospe im Coecum (Zangenektomie); histologisch kleines tubuläres Kolonschleimhautadenom mit geringer Epitheldysplasie (geringgradige intraepitheliale Neoplasie nach WHO), in toto exzidiert. Sonst unauffälliger endoskopischer Befund.

Ösophagogastroduodenoskopie. Diese wurde durch uns empfohlen, vom Patienten aber abgelehnt.

Therapie und Verlauf

Das Talgdrüsenkarzinom an der rechten Brust wurde großzügig exzidiert. Nach histologischer Bestätigung der Randfreiheit wurde die Wunde mittels Dehnungsplastik verschlossen. Die Sentinellymphonodektomie axillär rechts ergab einen S0-Befund (keinen Hinweis auf Mikrometastasierung im Wächterlymphknoten). Die Wundheilung gestaltete sich komplikationsfrei. Die Exzision im Bereich der rechten Mamille ergab ein Talgdrüsenadenom. Für ein Karzinom des Gastrointestinaltrakts bestand kein Anhalt.

Aktuell stellt sich der Patient alle 3 Monate zur Ganzkörperinspektion und Sonographie der peripheren Lymphknotenstationen vor. Im Rahmen der Nachsorge empfehlen wir die 1-mal jährliche Durchführung einer Abdomensonographie, einer hohen Koloskopie und einer Ösophagogastroduodenoskopie. Bisher ließ der Patient diese Untersuchungen nicht durchführen. Eine molekulargenetische Abklärung seiner Blutsverwandten wurde ebenfalls empfohlen.

Diskussion

Das Muir-Torre-Syndrom (MTS) ist eine phänotypische Variante des autosomal-dominanten hereditären nichtpolypösen kolorektalen Karzinoms (HNPCC, Lynch-Syndrom), bei der die Patienten neben viszerale Karzinomen auch Hauttumore entwickeln [1, 2]. Seit der Erstbeschreibung durch Muir et al. [3] und Tor-

re [4] wurden einige hundert Fälle publiziert.

Charakteristisch für das MTS sind multiple Keratoakanthome, Basalzellkarzinome mit Talgdrüsendifferenzierung sowie die als Markerläsionen geltenden multiplen benignen und malignen Talgdrüsentumore wie das Talgdrüsenadenom, das Talgdrüsenepitheliom (Synonym Sebazeom) und das Talgdrüsenkarzinom. Nicht alle Patienten mit Talgdrüsentumoren haben ein MTS. Zystische Talgdrüsentumore hingegen sind pathognomonisch für das Syndrom. Talgdrüsenhyperplasien zählen nicht zu den diagnostischen Kriterien des MTS [5, 6, 7]. In der Literatur wird aber diskutiert, ob extrafaziale Talgdrüsenhyperplasien in die Liste der Markerläsionen aufgenommen werden sollten [8].

Unter den viszeralen Tumoren werden bei der Hälfte der Patienten mit MTS kolorektale Karzinome beschrieben, in absteigender Häufigkeit auch Karzinome des Endometriums, des hepatobiliären Systems und des Urothels sowie Gehirntumoren, seltener Mammakarzinome und myeloproliferative Erkrankungen [8, 9]. Die kutanen und viszeralen Tumoren manifestieren sich bei genetisch prädisponierten Personen erstmals im Alter von durchschnittlich 53 Jahren. Dabei kann das Karzinom des Gastrointestinaltrakts vor oder nach dem Auftreten von kutanen Tumoren diagnostiziert werden [9]. Akhtar et al. [10] werteten Literaturberichte über insgesamt 205 Patienten mit MTS aus: In 22% der Fälle waren die Talgdrüsentumore vor den inneren Malignomen aufgetreten, in 6% gleichzeitig und in 56% nach den viszeralen Tumoren. Bei 16% der Patienten fehlten in der Originalpublikation die zeitlichen Angaben.

Ursächlich für das MTS sind Keimbahnmutationen in *MMR* (Mismatch-Reparatur)-Genen, vorwiegend in den *hMSH2*- und *hMLH1*-Genen [11, 12]. Das *MSH2*-Gen findet sich am kurzen Arm des Chromosoms 2 und das *MLH1*-Gen am kurzen Arm von Chromosom 3. Diese Gene kodieren für Enzyme, die die chromosomale DNA „reparieren“, wenn es im Rahmen der DNA-Replikation zu einer fehlerhaften Paarkombination von Nukleotiden (sog. Mismatch) gekommen ist.

B. Gilly · A. Unholzer · G. Strobl-Wildemann · C. Haas · H. Starz · J. Welzel

Muir-Torre-Syndrom mit bisher nicht beschriebener Frameshift-Mutation im *MSH2*-Gen

Zusammenfassung

Das Muir-Torre-Syndrom (MTS) ist eine seltene phänotypische Variante des hereditären non-polypösen kolorektalen Karzinoms (HNPCC, Lynch-Syndrom), bei der die Patienten neben viszeralen Karzinomen auch Hauttumore entwickeln. Charakteristisch sind dabei multiple Keratoakanthome, Basalzellkarzinome mit Talgdrüsendifferenzierung sowie die als Markerläsionen geltenden multiplen benignen und malignen Talgdrüsentumoren wie das Talgdrüsenadenom, das Talgdrüsenepitheliom (Synonym Sebazeom) und das Talgdrüsenkarzinom. Insbesondere zystische Talgdrüsentumoren sind typisch für das MTS.

Die kutanen und viszeralen Tumoren manifestieren sich bei genetisch prädisponierten Personen erstmals im Alter von durchschnittlich 53 Jahren. Wir stellen einen interessanten Fall eines 65-jährigen Patienten vor, bei dem molekulargenetische Untersuchungen eine neue Mutation im *MSH2*-Gen zeigten, die zu einer Leserasterverschiebung innerhalb des Gens führte. Hierbei handelt es sich um eine Keimbahnmutation.

Schlüsselwörter

Lynch-Syndrom · HNPCC · Talgdrüsenkarzinom · Mutation · Sebazeom

Muir-Torre syndrome with previously undescribed frameshift mutation in the *MSH2* gene

Abstract

Muir-Torre syndrome (MTS) is a rare phenotypic variant of hereditary non-polypoid colorectal carcinoma (HNPCC, Lynch syndrome), in which patients, in addition to visceral carcinomas, develop skin tumors. Multiple keratoacanthomas and basal cell carcinomas with sebocytic differentiation are characteristic as well as multiple benign and malignant tumors of the sebaceous glands, such as sebaceous adenoma, sebaceous epithelioma (sebaceoma) and sebaceous carcinoma. Particularly Cystic tumors of the sebaceous

glands are especially suggestive of MTS. In genetically predisposed persons, cutaneous and visceral tumors are diagnosed at an average age of 53 years. Here we present an interesting case of a 65-year-old man in whom molecular genetic tests revealed a novel mutation in the *MSH2* gene, leading to a frame shift within the gene.

Keywords

Lynch syndrome · HNPCC · Sebaceous carcinoma · Mutation · Sebaceoma

Eine heterozygote Keimbahnmutation in einem Allel eines *MMR*-Gens führt noch nicht zu krankhaften Veränderungen, da der Funktionsverlust dieses Allels durch das zweite, nicht veränderte Allel des betreffenden *MMR*-Gens ausgeglichen wird. Wenn aber in einer Zelle eine somatische Mutation des zweiten Allels hinzukommt, kann das Produkt des *MMR*-Gens, d. h. das entsprechende Reparaturenzym, nicht mehr gebildet werden. Als Konsequenz bleibt die „Reparatur“ fehlerhafter DNA-Basenpaare aus, und bei der darauf folgenden Mitose entsteht eine Zelle mit einer fehlerfreien Kopie der DNA der Mutterzelle, während die DNA der zweiten Tochterzelle eine neu entstandene Mutation enthält. Diese wird bei der nächsten Mitose an die neue Zell-

generation weitergegeben. Im Laufe weiterer DNA-Replikationszyklen bzw. Mitosen steigt die Zahl zusätzlicher, nicht eliminierter somatischer Mutationen kontinuierlich an. Dieses Phänomen wird als genetische Instabilität bezeichnet.

Festgestellt wird eine genetische Instabilität üblicherweise, indem man mittels PCR eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI) nachweist. Unter Mikrosatelliten versteht man kurze repetitive Sequenzen im Genom, deren Länge im Fall einer genetischen Instabilität variiert. Diese Längenunterschiede machen sich bei elektrophoretischer Auftrennung der mittels PCR amplifizierten Genomabschnitte durch das Auftreten zusätzlicher Banden bemerkbar.

Tab. 1 Diagnostische Kriterien des Muir-Torre-Syndroms. Stammbaum	
Amsterdam-Kriterien nach Vasen et al. [6, 13]: Alle Kriterien müssen zutreffen	
1	Mindestens 3 Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom oder einem Karzinom des Endometriums, Dünndarms, Ureters oder Nierenbeckens, davon einer mit den beiden anderen erstgradig verwandt; FAP (familiäre adenomatöse Polyposis) muss ausgeschlossen sein
2	Wenigstens 2 aufeinanderfolgende Generationen betroffen
3	Bei mindestens einem Patienten Diagnosestellung vor dem Alter von 50 Jahren
Revidierte Bethesda-Kriterien nach Umar et al. [7, 14]: Einer der genannten Punkte muss zutreffen Tumoren von Patienten sollten auf das Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität untersucht werden	
1	Patienten mit kolorektalem Karzinom vor dem 50. Lebensjahr
2	Patienten mit synchronen oder metachronen kolorektalen Karzinomen oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren ^a unabhängig vom Alter
3	Patienten mit kolorektalem Karzinom mit MSI-H-Histologie ^b vor dem 60. Lebensjahr
4	Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der einen Verwandten 1. Grades mit einem kolorektalen Karzinom oder einem HNPCC-assoziierten Tumor vor dem 50. Lebensjahr hat
5	Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der mindestens 2 Verwandte 1. oder 2. Grades hat, bei denen ein kolorektales Karzinom oder ein HNPCC-assoziiertes Karzinom (unabhängig vom Alter) diagnostiziert wurde
^a Zu den HNPCC-assoziierten Tumoren gehören Tumoren in Kolorektum, Endometrium, Magen, Ovarien, Pankreas, Ureter oder Nierenbecken, Gallengang, Dünndarm und Gehirn sowie Talgdrüsenadenome und Keratoakanthome (bei Muir-Torre-Syndrom). ^b Vorliegen von Tumor-infiltrierenden Lymphozyten, Crohn-ähnlicher lymphozytärer Reaktion, muzinöser/Siegelring-Differenzierung oder medullärem Wachstumsmuster.	

Zusammenfassend führt bei Vorliegen eines MTS eine heterozygote Keimbahnmutation in einem *MMR*-Gen in Kombination mit einer somatischen Mutation des zweiten Allels des betreffenden Gens in einzelnen Körperzellen zu einem Funktionsausfall eines DNA-Reparaturenzyms und damit zu einer genetischen Instabilität dieser Zellen. Diese hat eine kontinuierlich wachsende Zahl somatischer Mutationen in den Tochterzellen zur Folge. Wenn es sich hierbei z. B. um aktivierende Mutationen von Protoonkogenen oder um inaktivierende Mutationen von Tumorsuppressorgenen handelt, ist die Entstehung multipler – benigner und maligner – Neoplasien die Folge. Warum es im Fall des MTS bevorzugt zu Tumoren der Talgdrüsen, des Gastrointestinal- und des Urogenitaltrakts kommt, ist unbekannt.

Nach der – mittlerweile nicht mehr gebräuchlichen – Definition nach Cohen et al. [2] aus dem Jahr 1991 ist zur Stellung der Diagnose eines MTS das Vorliegen von mindestens einer kutanen Neoplasie mit Talgdrüsenmerkmalen und eines viszeralen malignen Tumors notwendig. Neuere diagnostische Kriterien für das HNPCC (publiziert 1999 bzw. 2004) sind die sog. Amsterdam-Kriterien nach Vasen et al. [13] und die Bethesda-Kriterien nach Umar et al. ([14], **Tab. 1**). Wenn alle Amsterdam-Kriterien durch die vorliegende Stammbaumsituation erfüllt werden können, ist ein HNPCC-Syndrom gesichert [13]. Bei den Bethesda-Kriterien kann bei Zutreffen eines Kriteriums nur

der Verdacht auf ein MTS geäußert werden. Die Bestätigung der Diagnose eines HNPCC bzw. MTS erfolgt dann durch den Nachweis der MSI und des Expressionsverlustes des betroffenen Gens [14].

In einer Untersuchung an Patienten mit Lynch-Syndrom konnten South et al. [15] bei 14 von 50 Familien (28%) zusätzlich MTS-assoziierte Hauttumore sowie Mutationen im *MSH1*- bzw. *MSH2*-Gen nachweisen und damit ein MTS sichern.

Unser Patient erfüllte eines der Bethesda-Kriterien, nämlich das Vorliegen eines metachronen HNPCC-assoziierten Tumors, durch das 2-malige Auftreten eines Talgdrüsenkarzinoms. Der Nachweis einer MSI bestätigte die Diagnose eines HNPCC bzw. eines MTS als Sonderform des HNPCC. Immunhistochemisch war im Tumorgewebe unseres Patienten ein Expressionsverlust des *MSH2*-Proteins nachweisbar. Die Gensequenzierung ergab als Ursache eine Mutation c.1907delC (p.Ala636AspfsX49) im Exon 12 des hierfür kodierenden *MSH2*-Gens in heterozygotem Zustand. Diese Mutation ist bislang in den internationalen Datenbanken nicht verzeichnet. Da es sich jedoch um eine den Leserahmen verschiebende Mutation (Frameshift-Mutation) im *MSH2*-Gen mit der Folge einer fehlenden Synthese des entsprechenden DNA-Reparaturenzyms handelt, besteht an der Ursächlichkeit dieser Mutation für das MTS bei unserem Patienten kein Zweifel.

Bei jedem Patienten mit einem benignen oder malignen Talgdrüsentumor,

insbesondere einem zystischen Talgdrüsentumor, sollte an das MTS gedacht werden. Da bei den Betroffenen im Laufe des Lebens rezidivierend Neoplasien entstehen können und eine kausale Therapie des MTS nicht existiert, sind jährliche Kontrolluntersuchungen zur frühzeitigen Erkennung von viszeralen und kutanen Tumoren von großer Bedeutung. Jedem Patienten mit einem MTS und dessen Verwandten 1. Grades (Kinder, Geschwister und Eltern) sollten ein aufklärendes humangenetisches Beratungsgespräch sowie eine prädiktive humangenetische Diagnostik (Gensequenzierung aus peripheren Blutleukozyten) angeboten werden. Mutationsträger und deren Verwandte 1. Grades, bei denen das Vorliegen der Mutation nicht durch Gensequenzierung ausgeschlossen wurde, sowie Patienten ohne nachweisbare Mutation, die aber die Bethesda-Kriterien erfüllen und deren Tumor eine MSI aufweist, sollten wie auch deren Verwandte 1. Grades gemäß den aktuellen Empfehlungen [16] lebenslang Vorsorgeuntersuchungen erhalten: Ab dem 25. Lebensjahr bzw. mindestens 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie sollten 1-mal jährlich eine Abdomensonographie, eine Ösophagogastroduodenoskopie sowie eine hohe Koloskopie stattfinden, bei Frauen ab dem 35. Lebensjahr zusätzlich eine erweiterte gynäkologische Vorsorge einschließlich vaginaler Sonographie und Endometriumbiopsie. Wesentlich sind auch 1-mal jährliche körper-

liche Untersuchungen einschließlich Inspektion des gesamten Integuments.

Bei Anlageträgern kann eine Tumorphylaxe mit systemischen Retinoiden versucht werden. In 3 unterschiedlichen Fallserien von Patienten mit einem gesicherten MTS traten unter Gabe von niedrig dosiertem Isotretinoin keine weiteren epithelialen Tumoren auf [17, 18, 19].

Graefe et al. [20] beschrieben die prophylaktische Wirkung von oral verabreichtem Isotretinoin (50 mg pro Tag) in Kombination mit Interferon- α -2a 10 Mio. I.E. subkutan 3-mal wöchentlich bei einem Patienten mit MTS. Unter dieser Therapie entwickelte sich in einem Zeitraum von 29 Monaten nur ein einziger epithelialer Hauttumor. In den 3 vorangehenden Jahren waren ihm mehr als 30 Hauttumore exzidiert worden [20].

Das Besondere und Interessante an dem hier vorgestellten Fall ist die bislang noch nicht beschriebene Frameshift-Mutation im *MSH2*-Gen, die als ursächlich für das MTS bei unserem Patienten angesehen werden kann. Die Angehörigen unseres Patienten ließen noch keine molekulargenetischen Untersuchungen vornehmen.

Fazit für die Praxis

- Das MTS ist eine seltene phänotypische Variante des hereditären non-polypösen kolorektalen Karzinoms.
- Insbesondere zystische Talgdrüsentumoren sind typisch für das MTS.
- Die kutanen und viszerale Tumoren manifestieren sich bei genetisch prädisponierten Personen erstmals im Alter von durchschnittlich 53 Jahren.
- Mutationsträger und deren Verwandte 1. Grades, bei denen das Vorliegen der Mutation nicht durch Gensequenzierung ausgeschlossen wurde, sowie Patienten ohne nachweisbare Mutation, die aber die Bethesda-Kriterien erfüllen und deren Tumor eine MSI aufweist, sollten wie auch deren Verwandte 1. Grades gemäß den aktuellen Empfehlungen lebenslang Vorsorgeuntersuchungen erhalten.

Korrespondenzadresse

Dr. B. Gilly

Klinik für Dermatologie und Allergologie,
Klinikum Augsburg Süd
Sauerbruchstr. 6, 86179 Augsburg
barbara.gilly@klinikum-augsburg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Hampel H, Peltomaki P (2000) Hereditary colorectal cancer: risk assessment and management. *Clin Genet* 58:89–97
2. Cohen PR, Kohn SR, Kurzrock R (1991) Association of sebaceous gland tumor and internal malignancy: the Muir-Torre syndrome. *Am J Med* 90:606–613
3. Muir EG, Bell AJ, Barlow KA (1967) Multiple primary carcinomata of the colon, duodenum and larynx associated with keratoacanthomata of the face. *Br J Surg* 54:191–195
4. Torre D (1968) Multiple sebaceous tumors. *Arch Dermatol* 98:49–51
5. Ang J, Alai N, Ritter K, Machtinger L (2001) Muir-Torre syndrome: case report and review of the literature. *Cutis* 87:125–128
6. Rütten A, Burgdorf W, Hügel H et al (1992) Cystic sebaceous tumors as marker lesions for the Muir-Torre syndrome: a histopathologic and molecular genetic study. *Am J Dermatopathol* 21:405–413
7. Burgdorf W, Pitha J, Fahmy A (1986) Muir-Torre syndrome: histologic spectrum of sebaceous proliferations. *Am J Dermatopathol* 8:202–228
8. Cesinario AM, Ubiali A, Sighinolfi P et al (2007) Mismatch repair proteins expression and microsatellite instability in skin lesions with sebaceous differentiation: a study in different clinical subgroups with and without extracutaneous cancer. *Am J Dermatopathol* 29:351–358
9. Kruse R, Ruzicka T (2004) DNA mismatch repair and the significance of a sebaceous skin tumor for visceral cancer prevention. *Trends Mol Med* 10:136–141
10. Akhtar S, Oza KK, Khan SA, Wright J (1999) Muir-Torre syndrome: case report of a patient with concurrent jejunal and ureteral cancer and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 41:681–686
11. Bapat B, Xia L, Madlensky L et al (1996) The genetic basis of Muir-Torre syndrome includes the hMLH1 locus. *Am J Hum Genet* 59:736–739
12. Kruse R, Rütten A, Lamberti C et al (1998) Muir-Torre-syndrome has a frequency of DNA mismatch-repair gene mutations similar to that in hereditary nonpolyposis colorectal cancer families defined by the Amsterdam criteria. *Am J Hum Genet* 63:63–70
13. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT (1999) New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 116:1453–1456
14. Umar A, Boland CR, Terdiman JP et al (2004) Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 96:261–268

15. South CD, Hampel H, Comeras I et al (2008) The frequency of Muir-Torre syndrome among Lynch syndrome families. *J Natl Cancer Inst* 100:277–281
16. <http://cf.uniklinikum-dresden.de/sprechstunde/Flyer-deutsch%20030610.pdf>
17. Marcusson JA, Bjarnasson B, Bos AM (1998) Isotretinoin for sebaceous skin lesions in Muir-Torre syndrome: a case report. *Acta Derm Venereol* 78:479–480
18. Hsu MC (1998) Systemic treatment of neoplastic conditions with retinoids. *J Am Acad Dermatol* 39:108–113
19. Spielvogel RL, DeVillez RL, Roberts LC (1985) Oral isotretinoin therapy for familial syndrome. *J Am Acad Dermatol* 12:475–480
20. Graefe T, Wollina U, Schulz HJ, Burgdorf W (2000) Muir-Torre syndrome: treatment with isotretinoin and interferon alpha-2a can prevent tumor development. *Dermatology* 200:331–333