Módulo III

SÍNDROMES HEREDITARIOS EN ONCOLOGÍA

SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA-OVARIO HEREDITARIO

SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA-OVARIO HEREDITARIO: ASPECTOS MOLECULARES

Orland Díez Gibert
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona

Diversos estudios han estimado que entre un 5% y un 10% de todos los tumores de mama presentan un componente hereditario directamente relacionado con mutaciones germinales en genes de transmisión autosómica dominante. Un 15-20% adicional de individuos afectos presenta alguna forma de historia familiar de la enfermedad, aunque sin un patrón de herencia claro. En la actualidad, *BRCA1* y *BRCA2* son los genes de alta penetrancia que se asocian con una mayor proporción de casos de cáncer mama y ovario hereditario.

GENES *BRCA1* Y *BRCA2*

El estudio de familias con múltiples casos de cáncer de mama o de ovario mediante el análisis de ligamiento permitió la localización e identificación de dos genes de susceptibilidad de alta penetrancia: el gen *BRCA1*, localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21) y aislado en 1994[1] en familias con cáncer de mama, y el gen BRCA2, localizado en el cromosoma 13 (13q12) y caracterizado un año después, en familias con casos de cáncer de mama masculino y sin ligamiento a 17q[2].

El gen *BRCA1* es un gen de gran tamaño. Su secuencia de 5.592 nucleótidos, repartidos en 24 exones (dos de los cuales no se traducen), se extiende a lo largo de 100 kb de ADN genómico (Figura 1). El mRNA transcrito es de 7,8 kb, abunda en numerosos tejidos, entre ellos mama y

Figura 1. Estructura del gen *BRCA1* y mutaciones y variantes genéticas detectadas en familias españolas con cáncer de mama hereditario

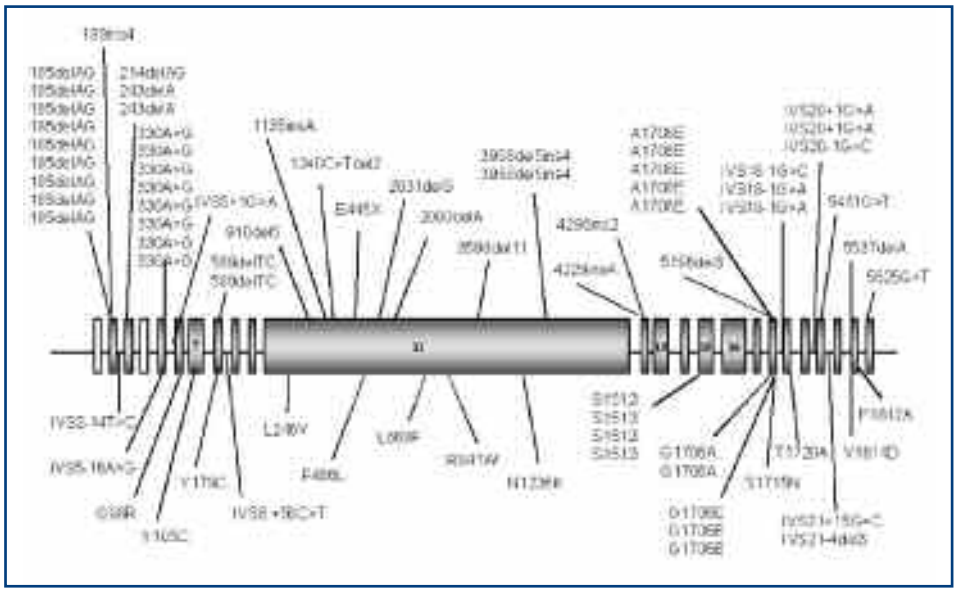
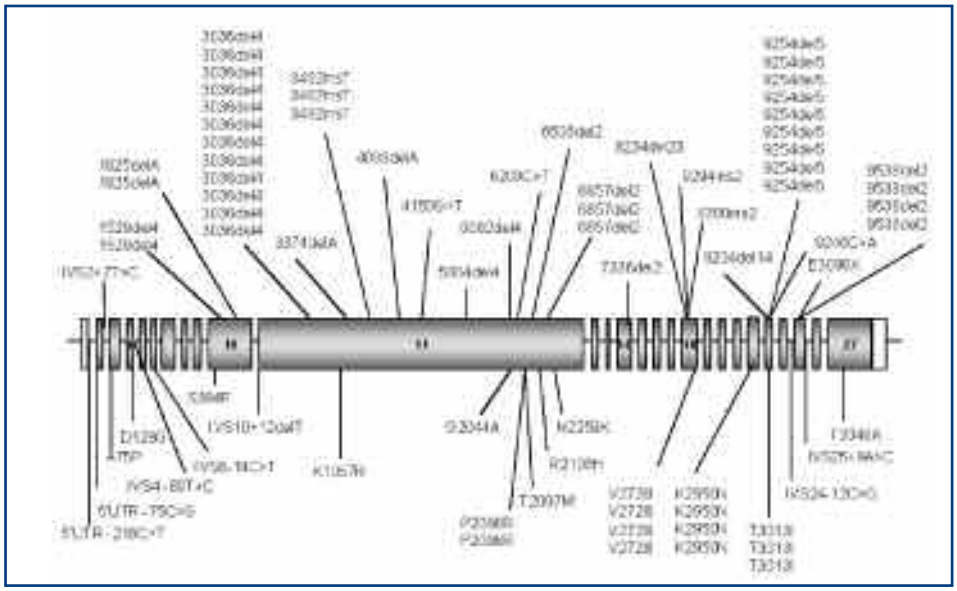


Figura 2. Estructura del gen *BRCA2* y mutaciones y variantes genéticas detectadas en familias españolas con cáncer de mama hereditario



ovario, y se traduce a una proteína de 1.863 aminoácidos. El gen *BRCA2* es aún mayor. Se compone de 11.385 nucleótidos, distribuidos en 27 exones, el primero de los cuales no se traduce, a lo largo de unas 70 kb de ADN genómico (Figura 2). El transcrito, de unas 12 kb, se halla presente en mama, placenta, testículo, ovario y timo. La proteína tiene 3.418 aminoácidos.

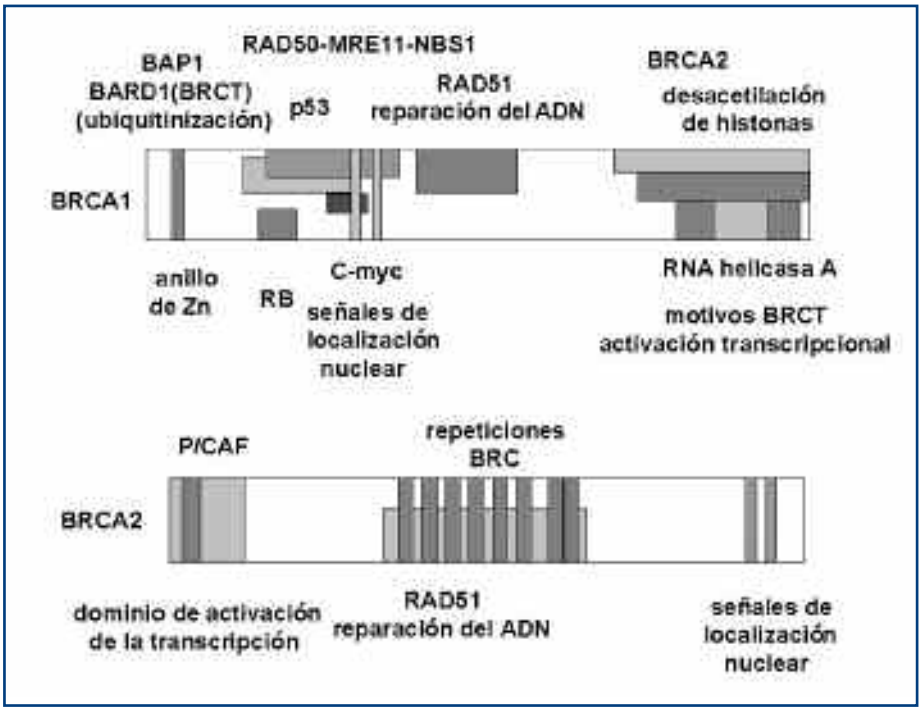
FUNCIONES DE LAS PROTEÍNAS BRCA1 Y BRCA2

Las proteínas de ambos genes muestran escasa homología entre sí y con otras proteínas conocidas. BRCA1 presenta en el extremo N-terminal una región altamente conservada en dedo de zinc. Este tipo de secuencias facilita las interacciones de proteínas con el ADN y de proteínas entre sí. De esta forma, la proteína BRCA1 interacciona con el mismo motivo de la proteína BARD1. Ambas comparten también la estructura BRCT, secuencia conservada filogenéticamente y presente en proteínas involucradas en la reparación del ADN y en la regulación del ciclo celular.

La proteína BRCA1 contiene señales de localización nuclear, es capaz de fosforilarse e interacciona con RAD51 (proteína clave en la recombinación homóloga y la reparación de roturas de doble cadena del ADN), así como con p53, RB y c-Myc. Participa además en distintas formas de reparación del ADN, actuando junto al complejo multiproteico RAD50-MRE11-NBS1. El extremo C-terminal de BRCA1 interacciona con diversas proteínas, entre ellas BRCA2, y contiene el dominio BRCT, con capacidad de activar la transcripción de otros genes. Uno de ellos es el de la proteína p21, un potente supresor del crecimiento en el punto G1/S del ciclo celular. Es probable que estas proteínas estén implicadas en diversos procesos celulares, algunos de ellos relacionados con la etiología del cáncer de mama y de ovario, y BRCA1 parece desempeñar un papel crucial en la reparación del ADN y actuar en múltiples procesos[3,4] (Figura 3).

La proteína BRCA2 no posee motivos reconocibles ni relación aparente con BRCA1. Sin embargo, se observan similitudes funcionales que sugieren una asociación entre las mutaciones en ambos genes y el cáncer de mama y ovario hereditario. BRCA2 se localiza en el núcleo y contiene residuos fosforilables. Presenta además ocho copias de una secuencia de 30 a 80 aminoácidos (repeticiones BCR) en el exón 11 del gen, de función poco conocida. Interacciona con RAD51 y, a través de su mutua asociación con esta proteína, BRCA1 y BRCA2 actúan juntas en lugares de síntesis de ADN, una vez éste ha sido dañado. BRCA2 está implicada en la reparación del ADN regulando la actividad de RAD51. Presenta además dominios de activación transcripcional y posee actividad acetiladora de histonas, lo que reafirma su participación en la reparación de ADN y la transcripción de RNA. Adicionalmente, podría estar involucrada en otros procesos celulares[5].

Figura 3. Estructura y motivos funcionales de las proteínas BRCA1 y BRCA2. Se muestran algunas de las estructuras y localización de las funciones de las proteínas BRCA1 y BRCA2 y proteínas con las que interaccionan o colaboran



La transcripción de *BRCA1* y *BRCA2* es máxima en la fase G1 tardía del ciclo celular y permanece elevada durante la fase S, indicando su participación en la síntesis de ADN. La síntesis de mRNA de ambos genes es inducida por estrógenos. Sin embargo, se ha observado que *BRCA1* reprime el estímulo de proliferación y diferenciación hormonal a través del receptor de estrógenos y otras proteínas, por lo que la pérdida de su función puede contribuir a la tumorigénesis. Las proteínas BRCA1 y BRCA2 se expresan en la mayoría de tejidos y células analizados, lo que sugiere que la especificidad fenotípica patológica que manifiestan, restringida al tejido mamario y ovárico, no está determinada por el patrón de expresión.

Para estudiar la función de ambos genes, se han generado ratones knock out. Los animales mueren en etapas tempranas de la embriogénesis por falta de proliferación celular y las células no se recuperan del daño producido por radiación, al presentar reparación defectuosa del ADN. En el caso de *Brca2*, se observa hipersusceptibilidad a la radiación y a radiomiméticos[6]. Por ahora se desconocen

las implicaciones de este fenómeno en humanos sometidos a mamografías y otros tratamientos. El embrión puede recuperarse parcialmente (vive unos días más) cuando también carece de expresión de p53, lo que sugiere que la ausencia de apoptosis debida a p53 permite la acumulación de alteraciones durante un cierto tiempo, hasta que son excesivas para la viabilidad celular.

Estos y otros hallazgos sugieren que ambas proteínas actúan en las vías de reparación del ADN y su inactivación mediante mutación origina inestabilidad genética, provocando indirectamente la aparición del tumor por acumulación de mutaciones en otros genes, reguladores directos del ciclo celular. Debido a sus funciones de mantenimiento de la integridad del genoma *(caretaker), BRCA1* y *BRCA2* se consideran genes supresores de tumores. La frecuente pérdida del alelo sano correspondiente en los tumores de mama y ovario de portadoras de mutaciones o la supresión del crecimiento tras la sobrexpresión de BRCA1, similar a la observada con otros conocidos genes supresores, como p53 o RB, reafirma esta hipótesis.

Aunque no suelen aparecer mutaciones en ambos genes en el cáncer de mama esporádico, sí se ha observado una menor expresión de *BRCA1* y se han sugerido otros mecanismos de control de la expresión y de su inactivación, como la metilación de secuencias promotoras del gen o la ubiquitinización de la proteína.

En definitiva, tanto BRCA1 como BRCA2 son miembros de una compleja red de proteínas asociadas en múltiples funciones, como regulación de la transcripción, remodelado de la cromatina, control del ciclo celular, regulación de centrosomas, inducción de la apoptosis, ubiquitinización y degradación proteica, etc.

ANÁLISIS MOLECULAR DE *BRCA1* Y *BRCA2*

El análisis molecular de los genes *BRCA1* y *BRCA2* es de gran laboriosidad debido a su gran tamaño y a la enorme variedad de mutaciones posibles, localizadas en cualquier zona del gen. Al tratarse de mutaciones germinales, presentes en cualquier célula nucleada del organismo, puede obtenerse ADN a partir de linfocitos de sangre periférica para su estudio. El análisis puede iniciarse por aquellos fragmentos que contengan una mayor frecuencia de alteraciones o mutaciones recurrentes conocidas, pero si no se detectan dichas mutaciones, para llegar a un correcto diagnóstico genético debe proseguirse el estudio de la secuencia completa de ambos genes.

Las técnicas empleadas deben ser diversas y con una capacidad de detección elevada. Existe una gran variedad de técnicas con las que se realiza un cribado de los distintos segmentos (exones o

partes de exones) en los que se fragmenta la secuencia de cada gen para su análisis. Algunas son de gran sencillez, pero con una capacidad de detección limitada (análisis de polimorfismos de conformación de ADN de cadena simple: SSCP), otras poseen una capacidad de detección casi total, pero son más complejas (análisis en gradiente de desnaturalización: DGGE o TGGE) y otras son automatizadas (cromatografía de alta resolución: dHPLC). La secuenciación constituye el paso definitivo para caracterizar la mutación en los casos identificados en el cribado preliminar, pero puede ser también la técnica inicial, aunque su uso es largo y costoso. La capacidad de detección de la secuenciación es máxima para pequeñas variaciones de la secuencia, pero no es útil para el hallazgo de grandes alteraciones o reordenamientos de secuencias genómicas, por lo que el estudio debe complementarse con técnicas de otro tipo, como la hibridación con grupos de sondas específicas para el análisis del número de copias de cada fragmento del gen.

MUTACIONES EN *BRCA1* Y *BRCA2*

Se han registrado más de mil mutaciones distintas tanto en *BRCA1* como en *BRCA2*[7]. Exceptuando un pequeño grupo de mutaciones recurrentes, la mayoría son específicas de cada familia. Más del 70% de las mutaciones en ambos genes son pequeñas inserciones o deleciones, que provocan un cambio en el marco de lectura de la secuencia de ADN, dando lugar a la aparición de un codón de parada prematuro, cuya consecuencia es el truncamiento de la proteína. En otras ocasiones puede alterarse el proceso de eliminación de intrones (*splicing*), causando la pérdida completa o parcial de exones o la inserción de secuencias intrónicas y generando un transcrito anormal con resultados parecidos. Se han descrito también grandes deleciones, duplicaciones o reordenamientos de la secuencia del gen, aunque en menor frecuencia, puesto que no pueden ser detectadas mediante las técnicas convencionales. Ambos genes, especialmente *BRCA1*, poseen una alta densidad de elementos repetitivos, como las secuencias *Alu* y otras, que participan en los reordenamientos a través de la recombinación homóloga y no homóloga de los cromosomas, y pueden causar la aparición de estas grandes alteraciones.

En los dos genes las mutaciones se distribuyen a lo largo de toda la secuencia (Figuras 1 y 2). Se ha observado en diversos estudios, aunque no en todos, que las mutaciones en 5′ de *BRCA1* parecen más asociadas a un incremento del riesgo de cáncer de ovario que las del extremo 3′. En *BRCA2* existe una región central (OCCR) que parece asociarse a una mayor proporción de cáncer de ovario respecto al de mama, comparada con otras zonas del gen.

En poblaciones humanas con una gran frecuencia de mutaciones debido a un alto grado de endogamia no se han identificado portadores de dos mutaciones en un mismo gen, aunque sí con

una mutación en cada gen en algunas familias con cáncer de mama y de ovario. Estos resultados sugieren una viabilidad muy reducida en los individuos homozigotos, que concuerda con la mortalidad embrionaria observada en ratones dobles portadores de mutación en *Brca1* o *Brca2*. Sin embargo, se han identificado algunos individuos con anemia de Fanconi o tumor de Wilms y portadores de dos mutaciones distintas en *BRCA2*.

También se han descrito en ambos genes numerosas sustituciones de nucleótidos que conducen a cambios de aminoácidos en la proteína. Dependiendo de sus características y localización estos cambios pueden o no alterar la función de la proteína y estar asociados a riesgo o ser poco relevantes. Para intentar averiguar su significado debe examinarse si se hallan ausentes o no en individuos de población sana, si los parientes con cáncer en una familia portan la variante (co-segregación con la enfermedad) y si se localizan en un dominio potencialmente crítico para la función proteica. Debe evaluarse además la similitud del nuevo aminoácido con el original y si se localiza en una zona de la proteína muy conservada durante la evolución filogenética, lo que indicaría su importancia funcional. Para ello se han diseñado programas informáticos que intentan predecir de forma teórica las consecuencias biológicas de dicho cambio. La demostración definitiva de su valor patológico puede obtenerse mediante estudios funcionales, en los que se observa si la proteína con la variante mantiene o no sus funciones en un medio celular. Sin embargo, la complejidad de este tipo de estudios impide su aplicación al diagnóstico rutinario.

Ambos genes presentan también numerosos polimorfismos, variaciones en la secuencia con una cierta frecuencia en la población general (≥1%) y no asociados a patología. Comparando sus frecuencias en casos y controles se ha sugerido que algunos de los polimorfismos comunes en *BRCA1* y *BRCA2* pueden asociarse a riesgos moderados de cáncer de mama o de ovario. Sin embargo, existen pocas evidencias consistentes.

FRECUENCIA DE LAS MUTACIONES EN *BRCA1* Y *BRCA2*

La complejidad y extrema laboriosidad del estudio de ambos genes y la escasa prevalencia de mutaciones en la población hacen inviables los análisis poblacionales. Por lo tanto, es necesaria la selección de individuos y familias en las que existe una probabilidad razonable de detectar una alteración. La frecuencia de detección en ambos genes depende del método usado para el análisis y de la probabilidad *a priori* del individuo analizado de ser portador, según sus antecedentes personales y familiares de cáncer y su origen étnico. Aunque los criterios de selección pueden variar, incluyen los indicios de riesgo de predisposición heredada: número de casos de cáncer de mama o de ovario en la familia, edad precoz de diagnóstico, presencia de cáncer de mama bilateral o masculino, etc.

En los estudios iniciales se observaron mutaciones en *BRCA1* en el 50% de las familias con cáncer de mama hereditario y en el 75% de las familias con cáncer de mama y ovario, mientras que las mutaciones en *BRCA2* aparecían en el 15-30% de familias con cáncer de mama y en una proporción desconocida de familias con cáncer de mama y ovario. Múltiples estudios posteriores con una selección de las familias menos sesgada hacia las de muy alto riesgo observaron una menor frecuencia de mutaciones.

Existen diversos estudios de los genes *BRCA1* y *BRCA2* en familias españolas (Figuras 1 y 2). La mayor serie publicada consta de más 400 familias y 200 pacientes sin antecedentes familiares[8], analizadas con distintas técnicas. El porcentaje mayor de mutaciones apareció en familias con 3 o más casos de cáncer de mama o de ovario, oscilando entre 50-70%, según del número de afectos. La presencia de cáncer de ovario fue un indicador de probabilidad de mutación heredada, incluso en familias con pocas mujeres afectas. La proporción de mutaciones fue menor en familias sólo con neoplasias de mama, aunque aumentaba con el número de casos (10 y 17% en familias con 2 casos o 3 o más, respectivamente). Un alto porcentaje de familias con cáncer de mama masculino presentó mutaciones en *BRCA2* (59%). En las mujeres con cáncer de mama y sin antecedentes familiares, el porcentaje de mutaciones fue inferior al 5%, en concordancia con los resultados obtenidos en otros estudios realizados en mujeres diagnosticadas antes de los 35-45 años, en las que el porcentaje de portadoras de mutación es cercano al 10% o inferior. Estos resultados no difieren de los de otros países, aunque el porcentaje global parece algo más bajo. Existe una cierta especificidad poblacional, puesto que casi la mitad de las mutaciones halladas no se habían descrito con anterioridad o solamente en familias españolas.

Estos porcentajes son aproximados, puesto que no incluyen un gran número de variantes de significado incierto, algunas de las cuales pueden tener carácter patológico, y no todas las técnicas utilizadas presentaban una capacidad de detección similar. Por otra parte, no se estudiaron las grandes alteraciones genómicas, que según resultados preliminares pueden suponer hasta el 8% de anomalías en *BRCA1* y un porcentaje probablemente similar en *BRCA2*.

A pesar del extenso estudio, no se detectaron mutaciones en más de la mitad de las familias con riesgo alto o moderado. Estos resultados concuerdan con estimaciones epidemiológicas que sugieren que la mayoría de agregaciones familiares de cáncer de mama está causada por otros múltiples genes de susceptibilidad y de baja penetrancia, cada uno de los cuales contribuye con una parte del riesgo total.

MUTACIONES RECURRENTES O FUNDADORAS EN *BRCA1* Y *BRCA2*

Algunas mutaciones se observan repetidamente en familias no emparentadas y en ciertas poblaciones unas pocas mutaciones se presentan con una frecuencia inusualmente alta. Los análisis de haplotipos (conjunto de alelos o marcadores localizados en un mismo cromosoma en zonas cercanas y flanqueantes al gen de interés) han demostrado que, generalmente, las mutaciones recurrentes provienen de un único ancestro portador. Estas mutaciones "fundadoras" aparecen en individuos de una población pequeña y tras generaciones sucesivas con un cierto grado de endogamia, aumentan su presencia en la población, pasando a ser alteraciones altamente recurrentes o, incluso, características. Por ejemplo, la mutación 999del5 en *BRCA2* se halla en uno de cada 200 individuos y en la mayoría de familias con múltiples tumores de mama de Islandia y las mutaciones 185delAG y 5382insC en *BRCA1* y 6174delT en *BRCA2* son características de los judíos ashquenazíes. El 2% de dicha población es portador de una de ellas, asociada a su correspondiente haplotipo. La mutación 185delAG también se ha descrito en otros grupos de población judía, indicando un origen más antiguo, y es la más frecuente en el gen *BRCA1* y una de las mutaciones recurrentes en población española, debido a la presencia histórica de judíos en la península Ibérica. Otras mutaciones frecuentes en familias españolas son: 243delA y 330A>G en *BRCA1* y 3036del4 (común en Europa) y 9254del5 en *BRCA2*.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS MOLECULAR

El análisis de un individuo afecto es la vía más eficiente para determinar la presencia de una mutación en la familia. Una vez identificada una mutación claramente patológica, el análisis en otros familiares, afectos o no, es plenamente informativo. El hallazgo de la mutación permite mejorar la estimación del riesgo personal y tomar decisiones clínicas consecuentes. Esta estimación es siempre aproximada, puesto que existen factores modificadores genéticos, ambientales, de la historia reproductiva de la mujer, etc., capaces de alterar la predisposición de cada individuo, generando diferencias de expresividad y penetrancia (tipo de cáncer y probabilidad de desarrollarlo, respectivamente) entre portadores, incluso de una misma familia.

Si la mutación previamente hallada en el caso índice no se detecta en un familiar, se puede afirmar con certeza que éste no ha heredado la predisposición y no precisa de intervenciones médicas innecesarias, más allá de las medidas convencionales de prevención y detección precoz, debidas al riesgo poblacional. Tampoco persiste la posibilidad de transmisión a los hijos y desaparece la angustia personal.

Globalmente, aunque el porcentaje varía según el subgrupo de riesgo, en dos tercios de las familias estudiadas no se detecta ninguna mutación. Sin embargo, debe considerarse que la falta de detección no implica la ausencia de mutación y puede deberse a la incapacidad de las técnicas actuales para identificar a todas las alteraciones posibles. Es un resultado negativo no concluyente, que no aporta ninguna información útil. Por otra parte, el estudio se realiza solamente en un único individuo (probando) por cada familia. Suele escogerse el de mayor probabilidad de ser portador, siempre afecto y, a ser posible, el de mayor afectación y menor edad al diagnóstico. También debe tenerse en cuenta que la prevalencia del cáncer de mama en la población general es alta y, por lo tanto, en el seno de algunas familias con cáncer familiar existen mujeres con cáncer de mama esporádico, de causa no hereditaria (fenocopias), que en caso de ser elegidas para el análisis ofrecerán un resultado negativo. Por otra parte, puede tratarse de un síndrome hereditario, pero debido a una mutación en un gen no conocido aún. Podría tratarse de un gen de alta penetrancia o bien combinaciones de genes de baja penetrancia, que en colaboración y junto con factores ambientales causen un alto porcentaje de agregaciones familiares de cáncer de mama y de ovario.

OTROS GENES DE SUSCEPTIBILIDAD AL CÁNCER DE MAMA

En la actualidad, pocos son los genes conocidos claramente responsables del síndrome del cáncer de mama y ovario hereditario. Los genes *BRCA1* y *BRCA2* son los que se asocian a una mayor proporción de casos de cáncer de mama y a un 10% de los casos de cáncer de ovario. Ambos son genes de alta penetrancia, es decir, un porcentaje elevado de los individuos que han heredado una mutación padece la enfermedad a lo largo de su vida. Sin embargo, estudios epidemiológicos estiman que las mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* causan tan sólo la mitad de los casos de cáncer de mama hereditario y un 2-4% del total de los casos[9].

La búsqueda de otros genes de susceptibilidad (BRCA3) ha resultado por ahora infructuosa. Una parte de los casos puede asociarse a síndromes infrecuentes, en los que el cáncer de mama sólo es uno de los componentes, debidos a mutaciones en otros genes de alta penetrancia: el gen *TP53*, mutado en pacientes con el síndrome de Li-Fraumeni, caracterizado por un aumento marcado de riesgo de cáncer de mama y otros (sarcomas, leucemias, tumores cerebrales, etc.), el gen *PTEN*, mutado en la mayoría de pacientes con el síndrome de Cowden, una infrecuente predisposición al cáncer de mama y de tiroides, además de alteraciones cutáneas características, o el gen *LKB1-STK11*, causante del síndrome de Peutz-Jeghers, asociado a poliposis y alteraciones mucocutáneas y un riesgo incrementado de cáncer de mama. Todos ellos presentan frecuencias poblacionales muy bajas y una contribución muy escasa al número de casos de cáncer de mama hereditario.

La participación de otros genes de penetrancia menor, como el gen *ATM* de la ataxia-telangiectasia, una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica recesiva, o el gen *CHEK2*, crucial en la reparación del ADN y el mantenimiento de la integridad del genoma y de la regulación del ciclo celular, es menos conocida. Se ha estimado que la frecuencia de portadores de mutaciones en *ATM* en la población puede ser hasta de un 1% y, ya que las portadoras heterozigotas de una mutación parecen tener un riesgo aumentado de cáncer de mama, el gen ATM podría ser responsable de una fracción de casos superior a la causada por los genes *BRCA1* o *BRCA2*, aunque esta asociación sigue siendo controvertida[10].

En familias con cáncer de mama y ovario sin mutaciones en *BRCA1* ni *BRCA2* se ha observado una mayor frecuencia de la mutación 1100delC de *CHEK2* que en controles sanos[11] y se calculó que duplicaba el riesgo de cáncer de mama. La frecuencia de esta mutación era aún mayor en familias con casos de cáncer de mama masculino o mama bilateral. Estudios realizados en distintas poblaciones, entre ellas la española, han mostrado una frecuencia extremadamente baja o nula de 1100delC. No obstante, los resultados globales indican que el gen *CHEK2* podría actuar como un gen de susceptibilidad al cáncer de mama de baja penetrancia.

RESUMEN

De un 5% a un 10% de los tumores de mama son debidos a mutaciones heredadas en genes de susceptibilidad. Por ahora, los principales genes conocidos son *BRCA1* y *BRCA2*. Se consideran genes supresores de tumores, ya que su inactivación bialélica origina inestabilidad genética, provocando la aparición del tumor.

Las proteínas correspondientes participan en la reparación del ADN y mantenimiento del genoma, así como en múltiples procesos (activación transcripcional, regulación del ciclo celular, apoptosis, etc.).

Se conocen centenares de mutaciones, que se asocian a un considerable aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama y de ovario. La mayoría son pequeñas inserciones o deleciones, pero se han descrito alteraciones del *splicing* y grandes reordenamientos.

En población española se han detectado mutaciones en la mitad de las familias con 3 o más tumores de mama y de ovario y en familias con cáncer de mama masculino (sólo en *BRCA2*). El porcentaje es menor en familias únicamente con tumores de mama (<25%).

Se estima que *BRCA1* y *BRCA2* causan tan sólo la mitad de los casos de cáncer de mama hereditario y se ha sugerido la participación de otros genes de penetrancia menor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miki Y, Svensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 1994; 266: 66-71
2. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature 1995; 378: 789-92
3. Starita LM, Parvin JD. The multiple nuclear functions of BRCA1: transcription, ubiquitination and DNA repair. Curr Opin Cell Biol 2003; 15: 345-50
4. Welcsh PL, King MC. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. Hum Mol Genet 2001; 10 :705-13
5. Venkitaraman AR. Chromosome stability, DNA recombination and the BRCA2 tumour suppressor. Curr Op Cell Biol 2001; 13: 338-43
6. Sharan SK, Morimatsu M, Albrecht U, Lim DS, Regel E, Dinh C et al. Embryonic lethality and radiation hypersensitivity mediated by Rad51 in mice lacking Brca2. Nature 1997; 24; 386: 804-10
7. Breast Cancer Information Core (BIC): http: //www.nhgri.nih.gov/ Intramural_reserach / Lab_transfer/Bic/
8. Diez O, Osorio A, Duran M, Martínez-Ferrandis JI, de la Hoya M, Salazar R et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: a high proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects. Hum Mutat 2003; 22: 301-12
9. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet 1998; 62: 676-89
10. Khanna KK, Chenevix-Trench G. ATM and genome maintenance: defining its role in breast cancer susceptibility. J Mam Gland Biol Neopl 2004; 9: 245-59
11. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, Wasielewski M, de Snoo A, Oldenburg R et al. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*)1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. Nat Genet 2002; 31: 55-9

SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA-OVARIO HEREDITARIO: ASPECTOS CLÍNICOS

Mark Robson, M.D.
Clinical Genetics and Breast Cancer Medicine Services
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. New York. USA

INTRODUCCIÓN

Poco más de diez años han transcurrido desde que las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 fueron identificadas como las causas más frecuentes de cáncer de mama hereditario (CMH). Los primeros estudios de ligamiento (linkage) de familias evaluadas sobre la base de presentar múltiples casos (4 o más) de cáncer de mama de inicio precoz (con o sin existencia de cáncer de mama en varones o de cáncer de ovario) indicaron que aproximadamente el 87% estaban asociados a uno de estos dos genes [1]. El ligamiento (linkage) con BRCA1 y BRCA2 fue confirmado en un 65% de las familias con cáncer de mama aislado, así como en un 95% de las familias con cáncer de mama y ovario. A pesar de que las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 son las causas más frecuentes de cáncer de mama hereditario, es importante recordar que una proporción significativa de familias con una aparente predisposición autosómica dominante no puede explicarse mediante la alteración en estos genes. A pesar de que las mutaciones BRCA –que no son detectadas con la tecnología actual– posiblemente aparezcan en algunas de estas familias, también de ello pueden ser responsables las mutaciones en otros genes (como P53, STK11, PTEN, ATM). Un gen que ha recibido mucha atención recientemente es *CHK2* (también conocido como CHEK2) que fue identificado por primera vez en familias Li-Fraumeni sin mutaciones p53. Una mutación especifica del CHK2, 1100delC, se ha detectado de forma recurrente en familias con cáncer de mama, especialmente en Europa Occidental, y se asocia con un riesgo 2,3 veces

superior de padecer cáncer de mama[2]. La prevalencia de esta mutación tiene grandes variaciones entre países, y su importancia es limitada en algunos grupos, como los Ashkenazi. Sin embargo, otras mutaciones CHEK2 pueden ser relevantes. Por ejemplo, una mutación específica CHEK2 (S428F) fue identificada en casi un 3% de sujetos Ashkenazi con cáncer de mama no seleccionados por historia familiar, y fue asociada con una casi duplicación del riesgo de cáncer de mama[3]. La existencia de éste y otros alelos deberá tenerse en cuenta a la hora de evaluar familias con múltiples casos de cáncer de mama.

A pesar de que se conocen otros genes como causantes del cáncer de mama hereditario, la mayor parte de los estudios que evalúan las estrategias de manejo clínico se han centrado en mujeres con mutaciones en BRCA1 o BRCA2. En la década transcurrida desde que fueron descubiertos, muchas publicaciones han descrito la epidemiología genética de dichos genes, las funciones de sus productos, los riesgos asociados con mutaciones de líneas germinales y los factores que modifican dichos riesgos, así como las opciones para el manejo de individuos con mutaciones, estén éstos afectados o no. A pesar del importante volumen de investigación, muchas preguntas se han respondido sólo de forma parcial. La considerable escasez de mutaciones en BRCA ha limitado la capacidad de ofrecer recomendaciones de manejo basadas en altos niveles de evidencia. La mayor parte de los estudios que definen la naturaleza de la enfermedad vinculada a BRCA son retrospectivos y la considerable realización de intervenciones preventivas para reducir el riesgo –tales como la ovariectomía o mastectomía– pueden estar cambiando la historia natural de la predisposición hereditaria hasta el punto de que en 2006 ya no queda clara la importancia de la experiencia histórica de los resultados en sujetos que fueron considerados como de riesgo durante las pruebas. Hay importantes barreras a los estudios aleatorizados que evalúan intervenciones agresivas, como la cirugía profiláctica o nuevas modalidades de cribado. Sin embargo, ya se comienza a disponer de información útil a partir de estudios prospectivos en cohortes y estos estudios empiezan a tener un impacto fundamental en el manejo clínico, incluso aunque todavía no demuestren beneficios de supervivencia.

RIESGOS DE CÁNCER Y MODIFICADORES

La prevalencia exacta de las mutaciones en BRCA en la población general no está completamente definida, en parte por diferencias en los criterios de selección entre los diferentes estudios, y en parte debido a la incompleta sensibilidad de los estudios genéticos disponibles. Whittermore y colaboradores evaluaron la prevalencia de las mutaciones en BRCA1 entre mujeres blancas no hispanas con diagnóstico de cáncer de mama o de ovario, identificadas a través del registro oncológico poblacional que cubre la zona ampliada de la bahía de San Francisco[4]. Asumiendo que

el 90% de las mutaciones fueron detectadas, los autores calcularon que 0,24% de blancos no Ashkenazi portan una mutación en BRCA1, es decir aproximadamente 1 de cada 400 individuos. Combinando esto con los datos censales y los cálculos para la población Ashkenazi, estimaron que alrededor de 550.000 sujetos blancos norteamericanos son portadores de una mutación, lo que obviamente constituye una carga significativa de la enfermedad, especialmente cuando se considera que un número semejante de individuos son probablemente portadores de mutaciones en BRCA2. Hay datos más limitados referente a la prevalencia de mutaciones en individuos de otros grupos étnicos a pesar de que Haffty y colaboradores hayan informado de que entre las mujeres con cáncer de mama de inicio precoz, la prevalencia de mutaciones era semejante, tanto en las mujeres de origen caucásico como en las de origen afro-americano [5]. Desafortunadamente, las mujeres afro-norteamericanas parecen tener menos probabilidad de someterse a una evaluación de riesgo genético que las mujeres de raza blanca. Acorde a un estudio de Armstrong y colaboradores, estas diferencias no parecen estar explicadas por probabilidades diferentes de ser portadoras de una mutación, factores socioeconómicos, percepción del riesgo, actitudes o recomendaciones del médico generalista [6]. La prevalencia de mutaciones entre individuos de origen hispano no ha sido bien estudiada. Sin embargo, Weitzel y colaboradores identificaron mutaciones en 34 de 110 (30,9%) probandos hispanos no emparentados, estudiados en una clínica de evaluación de riesgo de cáncer en California, lo que resulta similar a la prevalencia encontrada en otras evaluaciones basadas en la clínica [7].

Los informes sobre la prevalencia de la mutación en BRCA describen en su mayoría sujetos con cáncer de mama o de ovario invasivos. Se conoce menos sobre la probabilidad de detectar mutaciones en mujeres con enfermedades malignas no invasivas como el carcinoma ductal *in situ* y tumores de ovario borderline, pero hay informes que sugieren una menor prevalencia de mutaciones en estas enfermedades. Claus y colaboradores evaluaron 369 mujeres en un estudio poblacional caso control de CDIS y encontraron mutaciones en BRCA en 3 casos (0,8%) y mutaciones BRCA2 en 9 (2,4%) [8]. Esto puede ser comparado con un 2,4% de prevalencia de mutaciones BRCA1 entre las mujeres blancas no hispanas que padecen cáncer de mama invasivo en el estudio Whittemore descrito anteriormente. Estudios de cáncer de ovario borderline de Israel y Noruega identificaron mutaciones en 0 a 4,3% de dichos tumores comparados con un 4 a 24% de mujeres con enfermedad invasiva [9,10]. Analizados en conjunto, dichos estudios sugieren que las mutaciones en BRCA están asociadas más frecuentemente con el cáncer de mama y de ovario invasivos, pero pueden encontrarse en mujeres con enfermedades no invasivas.

Diversos estudios han sugerido que los hombres y mujeres con mutaciones en BRCA tienen un riesgo de sufrir diferentes tipos de enfermedades malignas, incluyendo carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma primario peritoneal, cáncer de páncreas, cáncer de próstata y cáncer de mama

en varones [11-19]. Otras enfermedades malignas han sido también asociadas aunque en forma no congruente, incluyendo cáncer de colon y cáncer de útero (ya sea adenocarcinoma de endometrio o carcinoma seroso papilar de útero [20-23]). A pesar de estas otras asociaciones, el manejo clínico se realiza sobre la base de los riesgos de cáncer de mama y de ovario. Los riesgos de cáncer de mama y de ovario asociados con una mutación en BRCA con efectos nocivos han sido evaluados en numerosos estudios, con resultados en cierta medida discordantes. La variación entre estudios puede ser debida a diferencias en las evaluaciones, métodos diferentes para el cálculo de los riesgos y posiblemente a diferentes riesgos específicos a los alelos. Un análisis combinado de 22 estudios de portadoras de mutaciones, evaluadas sin considerar su historia familiar, estimaron los riesgos promedio de padecer cáncer de mama a los 70 años en un 65% para la mutación en BRCA1 y en un 45% para BRCA2. [24] El estudio de King y colaboradores plantea la cuestión sobre si este estimado BRCA2 refleja con exactitud el riesgo planteado por la mutación 6174delT, que resulta ser la mutación presente con mayor frecuencia en los individuos Ashkenazi. Dichos autores calcularon un 74% de riesgo de padecer cáncer de mama a los 70 años en el caso de las portadoras de este alelo (comparado con un 69% para las portadoras de una mutación en BRCA[25]). Sin embargo, los sujetos Ashkenazi en el análisis combinado de 22 estudios no mostraron poseer un riesgo asociado a BRCA2 diferente del observado en todas las mutaciones en BRCA2 (43% a los 70 años) [26]. En el caso de mujeres, resulta difícil tomar decisiones sobre la base de estimaciones de riesgo a lo largo de la vida y puede tener más sentido considerar las tasas de incidencia específicas a cada grupo de edad porque permiten el cálculo del riesgo acumulado a lo largo de periodos de tiempo más inmediatos (Tabla 1). Estos resultados parecen tener menor solidez específicamente en los grupos de edades más avanzadas, debido al pequeño tamaño de las muestras.

Tabla 1. Número anual de casos estimados de cáncer de mama o de ovario por cada 1.000 portadoras de mutaciones en BRCA1 o BRCA2, por edades (adaptado de [24])

	Cáncer de mama		Cáncer de ovario	
Grupo de edades	***BRCA1***	***BRCA2***	***BRCA1***	***BRCA2***
20-24 años	<1	< 1	< 1	< 1
25-29 años	1	1	< 1	< 1
30-34 años	7	4	2	< 1
35-39 años	16	8	3	< 1
40-44 años	29	9	9	< 1
45-49 años	43	13	15	1
50-54 años	26	18	10	6
55-59 años	30	20	20	8
60-64 años	27	22	22	4
65-69 años	30	24	24	4

Diversos estudios han evaluado factores geneticos y no genéticos que han sido propuestos como factores capaces de modular la probabilidad de que un portador de mutación desarrolle un cáncer. Los resultados de estos estudios han sido contradictorios y no hay pruebas concluyentes sobre la existencia de modificadores de penetrancia. Estudios iniciales sugirieron que el riesgo podía ser superior en pacientes con un mayor número de repeticiones CAG en el exón 1 del receptor de andrógeno [27] y con variaciones en la longitud de la repetición de poliglutamina del A1B1 [28,29]. Otros estudios no han confirmado estos hallazgos [13,14,17].

No está claro si los factores reproductivos tienen el mismo impacto sobre el riesgo de cáncer de mama en portadoras de mutaciones como en mujeres de la población general. Por ejemplo, en 1999, Jerstrom y sus colaboradores informaron que la paridad iba asociada a un incremento del riesgo de inicio precoz de cáncer de mama (antes de los 40 años de edad) entre los portadores de las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 [30]. En el estudio de Nueva York sobre cáncer de mama (New York Breast Cancer Study) se constató un retraso en el inicio de cáncer de mama en mujeres con hijos respecto a las nulíparas [25]. El análisis de un mayor conjunto de datos nos sugiere que la situación puede ser compleja. Al estudiar 1.260 portadoras de mutaciones con o sin cáncer de mama, Cullinane y colaboradores no encontraron aumento de riesgo entre mujeres que habían tenido hijos y que eran portadoras de la mutación en BRCA1; y entre las mujeres portadoras de la mutación BRCA2 sólo encontraron un ligero aumento del riesgo pero no estadísticamente significativo. (O.R 1,37, 95% C.I 0,93-2,03) [31]. Aparecen diferencias entre las portadoras de las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 en cuanto al efecto de la lactancia materna sobre el riesgo. Jernstrom y colaboradores encontraron una reducción significativa del riesgo entre portadoras de la mutación BRCA1 quienes amamantaron a sus hijos durante mas de un año en total, mientras que no fue observado un beneficio semejante en las portadoras de la mutación en BRCA2 [32]. Finalmente una menarquia más tardía iba asociada con un menor riesgo en las portadoras *BRCA1*, pero no así en las portadoras de la mutación en *BRCA2* [33]. Dichos estudios indican que factores reproductivos ejercen un efecto sobre las portadoras de *BRCA1* que son similares a aquellos observados en la población general, pero pueden carecer de impacto o tener un efecto contrario en las portadoras de *BRCA2*. La explicación biológica de estas observaciones resulta difícil.

En lo referente al uso de hormonas exógenas, ya Narod y colaboradores habían previamente sugerido que el empleo de anticonceptivos orales se asociaba con un discreto incremento del riesgo de cáncer de mama entre portadoras de mutaciones en el gen *BRCA1*, pero no con mutaciones en *BRCA2*, estudiadas en clínicas de evaluación de riesgo familiar, especialmente si las mujeres habían tomado la píldora antes de los 30 años, por un periodo de 5 o más años o antes de 1975 [34]. Otros estudios menos amplios también han sugerido, sin demostrarlo, un efecto del empleo de anticonceptivos orales sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres con riesgo

hereditario [35-37]. Por el contrario, un estudio poblacional reducido, realizado por el Breast Cancer Family Registry demostró una disminución en el riesgo entre las portadoras de *BRCA1* (OR 0,22, 95% C.I. 0,10-0,49), pero no así en las portadoras de *BRCA2* [38]. Esta cuestión tiene una especial relevancia a la luz de los estudios que apoyan la hipótesis de que los anticonceptivos orales reducen el riesgo de cáncer de ovario en portadoras de la mutación [39-42].

MANEJO DE MUJERES CON CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A BRCA

Desde el descubrimiento de *BRCA1* y *BRCA2*, se ha avanzado mucho en el conocimiento de la biología del cáncer de mama hereditario. Los primeros estudios histopatológicos e inmunofenotípicos han establecido que los cánceres asociados con *BRCA1* suelen ser de alto grado, negativo al receptor hormonal, y sin sobreexpresión de HER2; mientras que los cánceres asociados a BRCA2 eran más diversos (aunque con una preponderancia de la expresión de receptores hormonales [43]). Los primeros estudios realizados sobre expresión de genes apoyaron la idea de que los cánceres de mama hereditarios, en especial aquellos vinculados a mutaciones *BRCA1*, eran diferentes en muchas formas de los cánceres no-hereditarios [44,45]. Estudios posteriores ya han demostrado que la mayor parte de los cánceres asociados con *BRCA1* estudiados manifiestan un perfil de expresión de genes y una característica inmunofenotípica del subtipo "epitelial basal" de cáncer de mama [46,47]. Los cánceres de mama que pertenecían al subtipo epitelial basal, incluyendo los de muchas portadoras *BRCA1*, son negativos al receptor de estrógeno y progesterona, no sobreexpresan HER2 y expresan marcadores basales/mioepiteliales tales como la citoqueratina 5/6 y 14, así como la P-cadherina [48-51]. Sorlie y colaboradores evaluaron los resultados clínicos de pacientes con diferentes subtipos de cáncer de mama, determinados mediante el perfil de expresión y encontraron resultados significativamente peores en los pertenecientes al subtipo epitelial basal [47]. Esto confirma otros estudios que ya habían registrado un peor pronóstico en mujeres con cáncer de mama asociado a *BRCA1* [52,53]. Los tumores asociados a BRCA2 no han sido estudiados tan profundamente desde el punto de vista de la expresión génica, pero el análisis mediante inmunohistoquímica no parece incluirles en el fenotipo epitelial basal, y no han sido asociados con un pronóstico adverso. Además, los cánceres de mama que surgen en sujetos de más edad (>50 años) portadoras de la mutación en BRCA1 podrían tener menos probabilidad de expresar el fenotipo epitelial basal [54].

Aunque el cáncer de mama asociado a la mutación en *BRCA1* ha sido asociado con un peor pronóstico, la mayor parte de los clínicos no utilizan el estatus BRCA como orientación para la toma de decisiones sobre la terapia adyuvante sistémica. Sin embargo, la presencia de una mutación de línea germinal puede tener un impacto sobre la decisión de ofrecer o no, un tratamiento que

preserve la mama. Numerosos estudios han sugerido que las tasas de recidiva de cáncer de mama ipsilateral en portadoras de la mutación son semejantes a las observadas en otras mujeres jóvenes (analizado en [55]). Robson y colaboradores han estudiado los resultados en 87 portadoras de mutaciones sometidas a tratamiento conservador de 95 cánceres de mama invasivos, y encontraron tasas de cáncer ipsilateral a los 5 y 10 años de 11,2% y 13,6%, respectivamente [56]. Éstas son semejantes a las tasas registradas previamente, tanto en mujeres no seleccionadas según su historia familiar como en evaluaciones clínicas más amplias. Sin embargo, otros estudios han sugerido que con un seguimiento durante mayor tiempo, las mujeres con mutaciones podrían tener un mayor riesgo de desarrollar nuevos procesos malignos primarios en la mama tratada [57]. Estas observaciones sugieren que los cánceres de mama asociados a la mutación BRCA tendrán la misma posibilidad de ser eliminados mediante radioterapia adyuvante que la existente en los cánceres que se presentan en mujeres sin mutaciones; pero a largo plazo, la predisposición subyacente no cambia, lo que puede llevar a un riesgo aumentado de tumores primarios metacrónicos.

El problema de la enfermedad metacrónica en mujeres con cáncer de mama hereditario no se limita al desarrollo de tumores ipsilaterales. De hecho, el riesgo de cáncer de mama contralateral es aún más significativo. En la evaluación clínica realizada por Robson y colaboradores, el riesgo de cáncer contralateral a los 10 años fue de 37,6%, aunque esto puede sobrestimar el riesgo verdadero, ya que un número de mujeres puede haber sido evaluada debido a presentar un cáncer bilateral. En un análisis más amplio de 491 portadoras de mutaciones con cáncer de mama en estadío precoz, evaluadas en diferentes clínicas de valoración de riesgo familiar, el riesgo actuarial de cáncer de mama contralateral a los 10 años fue del 29,5%, con mutaciones en *BRCA2*, una edad más avanzada en el momento del diagnostico inicial, uso de tamoxifeno o un historial de ovariectomía, asociada a reducciones de riesgo [58]. Resulta interesante una moderada concordancia entre el estatus del receptor hormonal del cáncer del índice y el de la enfermedad contralateral metacrónica. Por ejemplo, en el trabajo de Weitzel y colaboradores, un 46% de los tumores contralaterales en pacienes portadoras de mutación en el gen BRCA1 presentan receptores positivos si el primer tumor también presentaba receptores estrogénicos, aunque sólo un 18% de todos los tumores relacionados con *BRCA1* eran receptor estrogénico positivo [59]. Esta concordancia podría explicar la aparente reducción del riesgo contralateral observado con el uso de tamoxifeno en pacientes afectas de cáncer.

El riesgo significativo de cáncer contralateral puede hacer que las mujeres se planteen someterse a una mastectomía bilateral para reducir el riesgo, aunque puedan ser candidatas para un tratamiento conservador acorde a su estadío tumoral. En un estudio del impacto de la evaluación genética en pacientes con cáncer de mama recientemente diagnosticadas, Schwartz y colaboradores encontraron que prácticamente la mitad de las mujeres portadoras de

mutaciones había elegido someterse a cirugía preventiva bilateral [60]. A pesar de que se ha planteado una cierta preocupación sobre el hecho de que la evaluación genética podría constituir una sobrecarga emocional para pacientes recientemente diagnosticadas de cáncer, un 76% de las mujeres participantes en el estudio aceptaron la evaluación genética, a pesar de que un 21% de éstas procedieron a su tratamiento local definitivo sin esperar por los resultados [61]. El impacto sobre la supervivencia global de reducir el riesgo de cáncer de mama contralateral ha sido puesto en tela de juicio, ya que en el pronóstico del sujeto índice supuestamente predomina la supervivencia específica del cáncer de mama a corto y medio plazo. Sin embargo, Herrinton y colaboradores describieron una reducción del 43% en la mortalidad por cáncer de mama en 1.072 mujeres con cáncer de mama sometidas a mastectomía contralateral comparadas con 317 controles [62]. Un beneficio de supervivencia semejante no ha sido confirmado todavía entre portadoras de mutación, pese a que en dicha población se ha confirmado una gran reducción del riesgo de cáncer contralateral (91%) mediante una mastectomía preventiva [63].

La otra malignidad metacrónica que nos preocupa en el caso de portadoras de mutaciones es, por supuesto, el cáncer de ovario. Metcalfe y colaboradores han descrito un 12,7% de riesgo actuarial de cáncer de ovario a los 10 años después del diagnóstico de cáncer de mama de índice entre las portadoras de mutaciones *BRCA1* y un riesgo de 6,8% entre las portadoras de la mutación en BRCA2 [64]. Ya que estas cifras se derivan del estudio retrospectivo de una evaluación basada en la clínica, y como las mujeres pueden haber sido evaluadas dado que presentan un cáncer de ovario metacrónico, las estimaciones pueden ser ligeramente superiores al riesgo actuarial experimentado por las portadoras de mutaciones. Sin embargo, el cáncer de ovario metacrónico es claramente un problema importante para estas mujeres, especialmente para las que presentan mutaciones *BRCA1*. Además, la identificación precoz de aquellas pacientes candidatas para una salpingo-ovariectomía es la razón principal para la realización de las pruebas genéticas.

En el momento actual, no hay terapias sistémicas específicas para las enfermedades malignas asociadas con BRCA. Aunque diversos estudios preclínicos han sugerido que las células deficientes en BRCA son sensibles a determinados agentes quimioterápicos como el cisplatino y la mitomicina C [65,66], no hay estudios clínicos a favor del uso preferente de estos agentes. También, a pesar de que algunos datos preclínicos sugieren que *BRCA1* puede estar implicada en la respuesta celular a los taxanos (analizados en [67]), no hay estudios clínicos que sugieran que las pacientes con cáncer de mama asociado a la mutación *BRCA1* no se beneficien de terapias con paclitaxel o docetaxel en circunstancias clínicas apropiadas. Recientemente se ha sugerido un nuevo enfoque terapéutico basado en estudios preclínicos con inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa [68,69]. Esta enzima normalmente se implica en la reparación del ADN de cadena simple.

En células normales, la inhibición de esta vía lleva a la reparación de dichas roturas mediante una recombinación homóloga, es decir, el método que la célula normalmente emplea para reparar roturas de doble cadena. En células deficientes en BRCA esta vía no está disponible y la célula va acumulando daños en el ADN hasta que finalmente sufre muerte celular por apoptosis. Por ello, la inhibición PARP puede ofrecer un tratamiento extraordinariamente bien centrado en la malignidad asociada a BRCA.

MANEJO DE MUJERES SANAS PORTADORAS DE LAS MUTACIONES BRCA1 O BRCA2

Como se ha descrito anteriormente, casi las dos terceras partes de las mujeres con una mutación deletérea en el gen *BRCA1* en línea germinal habrán desarrollado cáncer de mama antes de los 70 años, así como la mitad de aquellas con mutaciones en *BRCA2*. Una proporción significativa de mujeres eligieron someterse a una mastectomía a fin de reducir el riesgo, ya sea mastectomía bilateral o en el caso de mujeres que ya habían sido sometidas a una mastectomía previamente con fines terapéuticos, unilateral. Esta intervención parece ser altamente eficaz a pesar de que no se hayan realizado estudios formales aleatorizados [62,63,70-72]. Sin embargo, el número de mastectomías a fin de reducir el riesgo varía ámpliamente entre los diferentes centros y carecemos de datos de seguimiento a largo plazo, tanto en cuanto a eficacia como a los efectos psicológicos. Algunos autores han sugerido que la mastectomía "subcutánea" podría ser una alternativa de reducción de riesgo, ya que una de las mayores preocupaciones manifestadas por algunas mujeres es quedar desfiguradas debido a la pérdida del complejo pezón-aureola durante una mastectomía total [73]. Una eliminación incompleta de tejido mamario, como ocurre comúnmente en la mastectomía subcutánea, deja el tejido con predisposición genética en riesgo y puede comprometer la eficacia de la intervención preventiva. Estos procedimientos no pueden ser considerados como una alternativa a la mastectomía total sin contar con datos de seguimiento a largo plazo que confirmen dicha eficacia. Los procedimientos que conservan el pezón realizados junto a una mastectomía que no afecta a la piel, con una disección meticulosa y una eliminación de todo el tejido mamario y de los conductos principales galactóforos, puede ofrecer un mejor resultado cosmético comparado con la mastectomía total, a la vez que dejan una cantidad mínima de tejido residual en riesgo. Sin embargo, las mujeres que consideren someterse a dicho procedimiento deberán saber que no hay datos de seguimiento a largo plazo en cuanto a la eficacia relativa de los procedimientos que conservan el pezón, comparados con una mastectomía total estándar. Hasta que estos datos estén disponibles, los procedimientos conservadores del pezón para la prevención del cáncer de mama deberán ser considerados en fase de investigación.

Para la mujeres que deciden no someterse a una mastectomía preventiva, las recomendaciones estándar de vigilancia han incluido una mamografía anual y un examen de mama semestral o trimestral, con o sin auto-exploración mensual [74]. Se recomienda a las mujeres empezar el cribado entre los 25 y 30 años. Desafortunadamente la detección, o cribado basado en la mamografía, es relativamente insensible en el caso de este grupo de mujeres, con una proporción significativa de cánceres de mama que han sido diagnosticados como cánceres de intervalo [75,76]. La insensibilidad de la mamografía probablemente se deriva de las características del sujeto (densidad de la mama debida a la juventud de la paciente) así como a características del tumor (rápidas tasas de crecimiento, márgenes lisos de desplazamiento o 'pushing margins' [77]). Estudios previos han sugerido que los cánceres de intervalo aparecen con mayor probabilidad en mujeres jóvenes, presentan un alto grado histológico, receptor hormonal negativo y expresan p53 [78,79]. Estas características son también comunes a los cánceres de mama asociados a mutaciones en el gen *BRCA1*. Es interesante destacar que recientemente se ha indicado que el fenotipo epitelial basal, típico de cánceres asociados a *BRCA1* en mujeres jóvenes, se identifica con mayor probabilidad en mujeres con cánceres de intervalo [80].

Dada la relativa insensibilidad de las mamografías, un cierto número de modalidades de detección incremental ha sido propuesto e investigado en mujeres de alto riesgo, incluyendo a portadoras de mutaciones BRCA. La ultrasonografía de mama está hasta cierto punto ampliamente disponible, y algunos estudios han mostrado que la ultrasonografía puede detectar cánceres ocultos a la mamografía, particularmente en mujeres con mamas densas [81]. Sin embargo, el valor del ultrasonido como modalidad de detección primaria en mujeres en riesgo hereditario, parece ser menor que el de otras modalidades, en especial las imágenes por resonancia magnética (RM) de mama. En dos estudios que emplean ultrasonidos, mamografías y RM para detectar mujeres en riesgo hereditario, el ultrasonido identificó entre un 32% y un 44% de los cánceres de mama detectados [82,83].

Algunos estudios ha descrito la experiencia de la detección con RM de mama en mujeres con riesgo de cáncer de mama, incluyendo grandes ensayos multi-céntricos. Estos estudios son, en cierta medida, variables en términos de la población subyacente estudiada, equipos y protocolos de procesamiento de señales, en cuanto a la forma de registrar los resultados, así como en cuanto a la manera de calcular la sensibilidad y la especificidad. Aún más, las diferentes pruebas de cribado (RM y mamografía con o sin ultrasonido) se realizan casi simultáneamente en estos estudios y se comparan entre sí. Por lo que la "sensibilidad" se define en estos estudios en forma diferente de lo que ha sido definido por el sistema BI-RADS de seguimiento y registro de resultados de la Asociación Americana de Radiología [84]. Finalmente, el número de ciclos de detección resulta limitado en la mayor parte de estos estudios, y la diferencia entre detección de cáncer prevalente (primera ronda) y la detección de cáncer incidente, a menudo no resulta clara.

Tabla 2. Resumen de estudios recientes de cribado que incluyen la resonancia magnética en mujeres con riesgo hereditario

Series	N.º pacientes		N.º de actos de detección (cribado)	N.º cánceres		Incidencia anual	Detectados durante el cribado	N (%) detectado por cada modalidad		
	Global	Portadoras		Baseline	Posteriores			Mamografía	Resonancia magnética	Ecografía
Kriege	1909	354	4169	22	23	9.5/1000	41	18	32	-
Warner	236	236	457	13	9	-	21	8	17	7
Leach	649	120	1881	20	15	19/1000	33	14	27	-
Kuhl	529	43	1542	14	29	25/1000	40*	14	39	17
Totals	3323	753	8049	69	76	-	135 (93%)	54 (37%)	115 (79%)	24 (37%)**

** Dos cánceres adicionales detectados en el screening mediante ultrasónido previsto a los 6 meses (no incluidos en la proporción de detección por ecografía). ** Limitado a los estudios en los cuales se realizaron detecciones por ultrasónido.*

[1] *N. del T.: Podría tratarse de cánceres de intervalo, pero no está claro en el original.*

A pesar de estas opiniones, los estudios registrados afirman congruentemente que la RM de mama resulta mucho más sensible que la mamografía o la ecografía mamaria (Tabla 2)[82,83,85,86]. La gran mayoría de los cánceres detectados en este programa lo fueron durante el cribado, y sólo un 7% de los mismos fueron detectados en el intervalo entre pruebas. La sensibilidad de la RM en estos estudios varía de un 71 a un 100%. En total, el 79% de los cánceres en estos estudios, fue identificado mediante RM comparado con un 37% encontrado mediante mamografías.

A pesar de que son estudios no-aleatorizados, dichos trabajos parecen confirmar que la RM es más sensible que la mamografía para la detección de cáncer de mama hereditario, y que las mujeres que participan en programas que incluyen detección mediante RM, tienen poca probabilidad de desarrollar un cáncer de intervalo. Un análisis más detallado de estos informes revela otros detalles interesantes: en primer lugar, la mamografía es capaz de identificar claramente algunos cánceres que no se identifican mediante RM. Muchos de estos cánceres mamografía+/resonancia– parecen ser carcinomas ductales *in situ*, que aparentan ser micro-calcificaciones sin un aumento ductal significativo. En segundo lugar los beneficios de RM podrían no estar uniformemente distribuidos entre las mujeres de alto riesgo. En el estudio MARIBS, la diferencia en sensibilidad entre la mamografía y la RM resultó ser impactante entre portadoras de mutaciones en *BRCA1* y miembros de sus familias (92% vs. 23%), pero no fue significativa entre portadoras de mutaciones en *BRCA2* y sus respectivos miembros familiares (58% vs. 50%). En tercer lugar, a pesar de que la RM parece ser más sensible que la mamografía, todavía no se ha demostrado formalmente que el cribado mediante RM conlleve en una ventaja de superviviencia, o que incluso conduzca a una reducción de estadíos –esto si los comparamos con programas basados solamente en mamografías. Kriege

y colaboradores fueron capaces de demostrar que algunos sujetos en su estudio de detección tenían mayor probabilidad de ser diagnosticados con pequeños tumores y enfermedad de ganglios negativos que las mujeres de los dos grupos control [85]. Sin embargo, no se ha realizado estudio alguno aleatorizado con o sin RM, considerando como objetivos el estadío tumoral o la mortalidad. Finalmente, algunas mujeres sometidas a la detección mediante RM van a desarrollar enfermedades que ponen en peligro sus vidas a pesar de un screening óptimo. En total, 18% de las mujeres en las series registradas tuvieron enfermedad con ganglios positivos a pesar de la detección con RM, y el 17% de los cánceres fue T2 (≥ 2,0 cm en diametro) en el diagnóstico. Las mujeres que eligieron someterse a un cribado mediante RM tuvieron que ser informadas del riesgo de que, a pesar de tener la mejor vigilancia de que se dispone actualmente, podrían desarrollar un cáncer de mama que requiera tratamiento adyuvante sistémico y que podría ser mortal.

Mucho se ha hablado de la reducida especificidad de las imágenes por resonancia magnética comparadas con modalidades de sobre-detección (over screening). En un estudio [83], 16,5% de pacientes tuvieron que ser llamadas para una segunda evaluación luego de la detección inicial mediante RM, y a un 7,6% de los sujetos se les recomendó someterse a un examen de seguimiento en un intervalo corto de 6 meses. Estas tasas bajaron significativamente durante ulteriores rondas de detección, con menos de 10% de los sujetos vueltos a llamar para ser sometidos a una RM más detallada y a menos de un 3% se le recomendó un seguimiento a intervalo corto. En el estudio realizado en el Reino Unido [86], la tasa de sujetos llamados para una evaluación adicional fue de un 10,7% anual. Las tasas de biopsias benignas en el primer estudio fueron de un 11% en la primera ronda, 6,6% en la segunda ronda y 4,7% en la tercera ronda. En el estudio británico la tasa acumulada (total) de biopsias quirúrgicas fue del 9 por cada 1.000 detecciones (cribados), a pesar de que esto podría –en cierta medida– subestimar el volumen, ya que ni los ultrasonidos de seguimiento, ni las biopsias de aguja ni las aspiraciones de aguja fina se incluyen en el numerador de los cálculos MARIBS. El valor predictivo positivo de la RM se ha calculado en diferentes formas en las diversas series y varía, dependiendo de si se incluye en el denominador, todas las revisiones anómalas o simplemente aquellas que requieron una biopsia. Entre las mujeres sometidas a muestreo de tejidos, el valor predicativo positivo es del orden de un 40 a un 50%.

Tomados en su conjunto, los datos sugieren que una mujer joven de alto riesgo, incluida en un programa de detección mediante RM tendrá alrededor de un 2% a un 3% anual de probabilidad de desarrollar un cáncer si tiene una mutación en BRCA subyacente. Un programa que incorpora tanto la RM como la mamografía, detectará el cáncer antes de poder ser palpable en un 90 a un 95% de los casos. Alrededor de un 20% de los cánceres diagnosticados será CDIS (carcinoma ductal *in situ*); y de los cánceres invasivos, aproximadamente un 20% será de ganglios positivos. Existe una posibilidad de entre un 10% a un 15%, de que esta paciente vuelva a ser llamada para estudios adicionales o toma

de muestra de tejido en cada acto de cribado. Si se le recomienda hacerse una biopsia, hay aproximadamente un 50% de probabilidad de que sea maligna. Dadas las limitaciones probadas de la mamografía en esta población y considerando el alto riesgo subyacente, la RM parece ser una opción razonable, incluso sin datos que demuestren una reducción de estadiaje o de la mortalidad.

Desafortunadamente, se carece de enfoques no quirúrgicos que reduzcan claramente el riesgo de cáncer en portadoras sanas de mutaciones BRCA. Como se ha constatado anteriormente, se ha demostrado que el tamoxifeno como tratamiento adyuvante reduce el riesgo contralateral en portadoras que padecen la enfermedad, pero no hay estudios que demuestren beneficios en mujeres que no han tenido cáncer. El análisis de subconjuntos del ensayo NSABP P-1 muestra una reducción no significativa del riesgo entre las portadoras de mutaciones en *BRCA2* (OR 0,38, 95% C.I. 0,06-1,56), pero no en portadoras *BRCA1* (OR 1,67, 95% C.I. 0,32-10,70)[87]. A pesar de que los resultados no son significativos, los clínicos han utilizado estos datos para ofrecer tamoxifeno, particularmente a las mujeres con mutaciones *BRCA2*, ya que los cánceres asociados con *BRCA2* son propensos a una positividad del receptor de estrógeno y, por lo tanto, en teoría, podrían prevenirse mediante una modulación de dicho receptor de estrógenos. El estimado puntual aumentado no significativamente en las portadoras *BRCA1* resulta de interés, en particular a la luz de los resultados de un modelo *BRCA1* en murinos, en el cual el tamoxifeno hubo de inducir una proliferación epitelial mamaria y finalmente llegó al desarrollo de hiperplasias ER negativas y adenocarcinomas[88]. Algunos datos preliminares sugieren que la adición de selenio podría reducir la tasa de rotura cromosómica en tejidos normales de portadores de la mutación *BRCA1*, lo que ahora esta siendo investigado como un posible agente de quimio-prevención[89]. Sin embargo, actualmente, no hay suficientes datos para hacer recomendaciones, ya sea para pronunciarnos a favor o en contra el uso de tamoxifeno, o de otros moduladores selectivos de receptores de estrógeno, o inhibidores de aromatasa o el uso de selenio, para reducir la incidencia de cáncer de mama en portadoras de mutaciones.

El impacto de los factores de estilo de vida sobre el riesgo de cáncer de mama en portadoras de mutaciones *BRCA* no está definido claramente y carecemos de estudios que apoyen claramente las intervenciones específicas de estilo de vida para reducir el riesgo. Dos estudios han sugerido que el aumento de peso corporal, especialmente en adultos jóvenes podría ser un factor de riesgo en portadoras de la mutación; en el estudio de cáncer de mama de Nueva York, la actividad física en la adolescencia, así como el peso corporal normal en el momento de la menarquia y un menor peso a los 21 años de edad, fueron asociados con un retraso en el diagnóstico de cáncer de mama entre portadoras de mutaciones[25]. Otro estudio ha sugerido que una pérdida de peso corporal en edades tempranas (edades comprendidas entre 21-30) podría reducir el riesgo de cáncer de mama[90]. Otros factores de estilo de vida han sido considerados incluyendo el hábito de fumar, el cual ha sido

asociado con una disminución de riesgo en uno de los primeros estudios[91]. Sin embargo, un estudio subsiguiente del mismo grupo, así como un tercer estudio en una evaluación diferente, encontraron que no había reducción de riesgo con el hábito de fumar[39,92]. Un cuarto estudio sugirió que el grado de reducción del riesgo relacionado con el hábito de fumar podría estar asociado con el genotipo AIB-1[93]. Dado sus otros efectos negativos para la salud, la evidencia demostrada actualmente no apoya el hecho de que el iniciar el hábito de fumar (o seguir fumando) pueda reducir el riesgo de cáncer de mama. La ingesta de café ha sido estudiada y en un estudio se ha encontrado un efecto protector[94], no así en otro[39]. No hay datos disponibles sobre la influencia de otros factores dietéticos sobre la influencia de cáncer en mujeres con riesgo hereditario.

A pesar de que las intervenciones no-quirúrgicas no poseen una eficacia probada para reducir el riesgo de cáncer de mama hereditario, hay varios estudios que demuestran reducciones significativas del riesgo de cáncer de mama en mujeres que sufrieron una menopausia prematura, debido a una ovariectomía para reducir el riesgo[95-99]. La reducción de riesgo parece ser aproximadamente de un 50%, y aparentemente es superior si la cirugía se realiza en una edad más temprana. Aunque no se ha esclarecido totalmente este tema, no parece haber una reducción significativa del riesgo de cáncer de mama en aquellas mujeres sometidas a ovariectomía después de los 50 años, lo que sugiere que el beneficio es debido a la carencia de hormonas reproductivas. Tampoco esta claro si las portadoras de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* obtienen beneficios iguales en términos de reducción del riesgo de cáncer de mama después de la ovariectomía. Los síntomas de la menopausia prematura preocupan a las mujeres jóvenes sometidas a ovariectomía. Afortunadamente, los estudios preliminares sugieren que una terapia de sustitución hormonal a corto plazo no elimina los beneficios de la cirugía[100].

MANEJO DEL RIESGO DE CÁNCER DE OVARIO

No estaría completa una discusión sobre el riesgo asociado a mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* sin hablar sobre el riesgo significativo de cáncer de ovario que experimentan estas mujeres. En el análisis global de Antoniou y colaboradores, las mujeres con mutaciones en *BRCA1* tienen un 39% de riesgo acumulado de padecer cáncer de ovario antes de los 70 años, y las mujeres con mutaciones en *BRCA2* tienen un 11% de riesgo a la misma edad[24]. En las portadoras *BRCA1*, aproximadamente la mitad de este riesgo se experimenta antes de los 50 años, mientras que las portadoras *BRCA2* parecen tener un aumento relativamente pequeño de riesgo antes de los 45 años. La detección de cáncer de ovario mediante ultrasonografía transvaginal y mediciones CA125 son técnicas que se ofrecen frecuentemente a estas mujeres como un "puente" hacia la ovariectomía para reducir el riesgo. Desafortunadamente, hay preocupaciones reales sobre si la detección radiográfica de cáncer de ovario

es eficaz (analizado en [101]). Hay pocos datos que tratan específicamente este tema en portadoras de mutaciones pero hay estudios recientes nada alentadores. En un estudio de 68 familias holandesas con mutaciones BRCA conocidas, 138 mujeres fueron sometidas a, por lo menos, una detección de cáncer de ovario [102]. Durante un seguimiento medio de 37 meses fueron detectados 6 cánceres de ovario (5 detectados en el cribado y 1 cáncer de intervalo). Todos eran de estadíos III o IV según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) incluyendo los 3 cánceres incidentes. En otro estudio de 383 mujeres de alto riesgo (152 portadoras de mutaciones), no hubo cánceres detectados en el cribado y fue detectado un cáncer de intervalo con un seguimiento medio de 2,6 años [103]. Sin embargo, casi un 20% de las mujeres sometidas a cribado tuvieron al menos un hallazgo anómalo que hubo de requerir una evaluación ulterior, y un 27% de estas mujeres fue sometido a cirugía exploratoria sin encontrar cáncer de ovario. En un tercer estudio de mujeres sometidas a cribado por riesgo hereditario, 3 de 10 con anomalías en el ultrasonido y CA125 presentaron cáncer de ovario, pero 2 de estas 3 fueron de estadío III o IV, y un cuarto cáncer de intervalo fue también de estadio avanzado [104]. Cánceres de estadío precoz fueron en su mayoría detectados como hallazgos incidentales durante ovariectomías profilácticas. Por lo tanto, en un grupo de alto riesgo, el coeficiente riesgo / beneficio para la detección de cáncer de ovario parece ser desfavorable y la salpingo-ovariectomía (RRSO) de reducción de riesgo parece ser una intervención más eficaz en términos de resultados médicos [96,99,105,106]. Esto es cierto a pesar de que la RRSO no es completamente eficaz, ya que queda un riesgo de carcinoma peritoneal primario [107]. Es necesario realizar urgentemente estudios que describan el impacto de la ovariectomía sobre la calidad de vida y necesitamos estrategias para minimizar dicho impacto, particularmente en mujeres pre-menopáusicas que se convierten en post-menopáusicas mediante este procedimiento. Sin embargo, los estudios disponibles sugieren que la calidad de vida en las mujeres que deciden someterse a cirugía, es semejante a aquella de las mujeres de la población general o de mujeres de alto riesgo quienes eligen someterse a cribado [108,109].

RESUMEN Y REPERCUSIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

La investigación a lo largo de los 10 últimos años nos ha permitido desarrollar un mejor conocimiento de la biología del cáncer de mama asociado a las mutaciones en BRCA. Ahora parece claro que la predisposicion hereditaria debido a mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* resultan ser, por muchas razones, enfermedades diferentes. Los riesgos cuantitativos de cáncer asociados con las mutaciones *BRCA1* o *BRCA2* difieren, particularmente en el caso de cáncer de ovario. Aún más, los cánceres de mama que surgen en pacientes portadoras de una mutación en *BRCA1* tienen una tendencia a manifestarse como un subtipo específico de cáncer de mama, propensión que no resulta nada evidente en la enfermedad asociada a *BRCA2*. A pesar de que ésto no posee una relevancia clínica inmediata, se confirma que en cánceres que

surgen en portadoras *BRCA1* el comportamiento clínico es más agresivo y acorde a ello habría que ajustar las decisiones sobre terapia adyuvante. Aunque no existen terapias específicas dirigidas contra el cáncer de mama hereditario, hay agentes actualmente en desarrollo que podrían ser útiles únicamente en el caso de estas mujeres. Hasta que dichos tratamientos estén disponibles y sean evaluados, el cáncer de mama hereditario deberá ser enfocado clínicamente en la misma forma que el cáncer no hereditario, pero con una concienciación especial del problema de malignidades secundarias en mujeres.

Los riesgos de un segundo cáncer de mama (o primer cáncer en mujeres sanas) y de cáncer de ovario son significativos y deben ser considerados. Una opción es la cirugía profiláctica para reducir el riesgo, y en la actualidad la mastectomía total sigue siendo el tratamiento estándar para mujeres que eligen la cirugía. Para quienes eligen la vigilancia, la integración de la RM de mama en los programas de cribado probablemente dará lugar a un incremento significativo en la sensibilidad a un coste aceptable en términos de nuevas consultas para revisiones y de tasas de biopsias benignas. Las medidas preventivas no-quirúrgicas, ya sean farmacologías o basadas en el estilo de vida, no han demostrado ser eficaces. Se debe tener en mente el riesgo de cáncer de ovario, y las mujeres deben someterse a ovariectomías para reducir los riesgos tan pronto como sea posible después de cumplir los 35 años, siempre que esto sea congruente con sus objetivos de reproducción. La ovariectomía no sólo reducirá el riesgo de cáncer de ovario, sino que tendrá un impacto positivo sobre el riesgo de cáncer de mama.

Por último, el profesional de la salud que atiende a portadoras de mutaciones BRCA deberá hacer que la familia de la paciente portadora sea consciente de sus riesgos y que los miembros de la familia tengan acceso a servicios individualizados de valoración de riesgo y manejo de la enfermedad. En esta época de la medicina genética, puede que haya una "obligación de advertir" a los miembros de estas familias sobre sus riesgos, aunque no esté clara la mejor manera de satisfacer esta obligación [110].

RESUMEN

La predisposición asociada a mutación en el gen *BRCA1* resulta ser, en muchos aspectos, distinta de la asociada al gen *BRCA2*, indicando que pueden ser trastornos diferentes:

– Los riesgos cuantitativos no son iguales (especialmente en el caso de cáncer de ovario)

- Los fenotipos de cáncer de mama asociados con *BRCA1 - BRCA2* son distintos
- Los pronósticos de cánceres asociados con los genes *BRCA1 - BRCA2* pueden ser diferentes

Los casos con alto riesgo de padecer cáncer de mama requieren un manejo especializado:

- Una opción es la cirugía de mama con carácter preventivo (mastectomía total)
- Las imágenes de resonancia magnética de mama han demostrado constituir un avance en el caso de las mujeres que eligen someterse a vigilancia
- Los planteamientos no-quirúrgicos no han demostrado ser efectivos

Los casos con alto riesgo de padecer cáncer de mama representan una amenaza importante:

- El cribado de cáncer de ovario tiene una eficacia incierta
- La cirugía de ovario con carácter preventivo es aconsejable después de los 35 años de edad
- La menopausia prematura puede resultar en una reducción del riesgo de padecer cáncer de mama

Los responsables de la vigilancia médica y tratamiento de las mujeres con mutaciones deben asegurarse de que todos los miembros de la familia son conscientes de la existencia del riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1 Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet 1998 ;62(3):676-89

2. CHEK2*1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. Am J Hum Genet 2004;74(6):1175-82

3. Shaag A, Walsh T, Renbaum P, Kirchhoff T, Nafa K, Shiovitz S, et al. Functional and genomic approaches reveal an ancient CHEK2 allele associated with breast cancer in the Ashkenazi Jewish population. Hum Mol Genet 2005;14(4):555-63

4. Whittemore AS, Gong G, John EM, McGuire V, Li FP, Ostrow KL, et al. Prevalence of BRCA1 mutation carriers among U.S. non-Hispanic Whites. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13(12):2078-83

5. Haffty B, Silber A, Matloff E, Chung J, Lannin D. Racial Differences in the incidence of BRCA1 and BRCA2 mutations in a cohort of Early Onset Breast Cancer patients: African American compared to White Women. J Med Genet 2005

6. Armstrong K, Micco E, Carney A, Stopfer J, Putt M. Racial differences in the use of BRCA1/2 testing among women with a family history of breast or ovarian cancer. JAMA 2005;293(14):1729-36
7. Weitzel JN, Lagos V, Blazer KR, Nelson R, Ricker C, Herzog J, et al. Prevalence of BRCA mutations and founder effect in high-risk Hispanic families. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(7):1666-71
8. Claus EB, Petruzella S, Matloff E, Carter D. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in women diagnosed with ductal carcinoma in situ. JAMA 2005;293(8):964-9
9. Bjorge T, Lie AK, Hovig E, Gislefoss RE, Hansen S, Jellum E, et al. BRCA1 mutations in ovarian cancer and borderline tumours in Norway: a nested case-control study. Br J Cancer 2004;91(10):1829-34
10. Gotlieb WH, Chetrit A, Menczer J, Hirsh-Yechezkel G, Lubin F, Friedman E, et al. Demographic and genetic characteristics of patients with borderline ovarian tumors as compared to early stage invasive ovarian cancer. Gynecol Oncol 2005;97(3):780-3
11. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 1999;91(15):1310-6
12. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. J Natl Cancer Inst 2002;94(18):1365-72
13. Hughes DJ, Ginolhac SM, Coupier I, Barjhoux L, Gaborieau V, Bressac-De-Paillerets B, et al. Breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and polyglutamine repeat length in the AIB1 gene. Int J Cancer 2005;117(2):230-3
14. Kadouri L, Easton DF, Edwards S, Hubert A, Kote-Jarai Z, Glaser B, et al. CAG and GGC repeat polymorphisms in the androgen receptor gene and breast cancer susceptibility in BRCA1/2 carriers and non-carriers. Br J Cancer 2001;85(1):36-40
15. Kirchhoff T, Kauff ND, Mitra N, Nafa K, Huang H, Palmer C, et al. BRCA mutations and risk of prostate cancer in Ashkenazi Jews. Clin Cancer Res 2004;10(9):2918-21
16. Lorenzo Bermejo J, Hemminki K. Risk of cancer at sites other than the breast in Swedish families eligible for BRCA1 or BRCA2 mutation testing. Ann Oncol 2004;15(12):1834-41
17. Spurdle AB, Antoniou AC, Duffy DL, Pandeya N, Kelemen L, Chen X, et al. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and modification of breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Res 2005;7(2):R176-R183
18. Thompson D, Easton DF. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2002;94(18): 1358-65
19. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HF, et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. J Med Genet 2005;42(9):711-9
20. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet 1994;343(8899):692-5
21. Kirchhoff T, Satagopan JM, Kauff ND, Huang H, Kolachana P, Palmer C, et al. Frequency of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected Ashkenazi Jewish patients with colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 2004;96(1):68-70
22. Lavie O, Hornreich G, Ben-Arie A, Rennert G, Cohen Y, Keidar R, et al. BRCA germline mutations in Jewish women with uterine serous papillary carcinoma. Gynecol Oncol 2004;92(2):521-4
23. Levine DA, Lin O, Barakat RR, Robson ME, McDermott D, Cohen L, et al. Risk of endometrial carcinoma associated with BRCA mutation. Gynecol Oncol JID - 0365304 2001;80(3):395-8
24. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003;72(5):1117-30
25. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science 2003;302(5645):643-6

26. Antoniou AC, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Breast and ovarian cancer risks to carriers of the BRCA1 5382insC and 185delAG and BRCA2 6174delT mutations: a combined analysis of 22 population based studies. J Med Genet 2005;42(7):602-3
27. Rebbeck TR, Kantoff PW, Krithivas K, Neuhausen S, Blackwood MA, Godwin AK, et al. Modification of BRCA1-associated breast cancer risk by the polymorphic androgen-receptor CAG repeat. Am J Hum Genet 1999 May; 64(5):1371-7
28. Kadouri L, Kote-Jarai Z, Easton DF, Hubert A, Hamoudi R, Glaser B, et al. Polyglutamine repeat length in the AIB1 gene modifies breast cancer susceptibility in BRCA1 carriers. Int J Cancer 2004;20;108(3):399-403
29. Rebbeck TR, Wang Y, Kantoff PW, Krithivas K, Neuhausen SL, Godwin AK, et al. Modification of BRCA1- and BRCA2 breast cancer risk by AIB1 genotype and reproductive history. Cancer Res 2001;61(14):5420-4
30. Jernstrom H, Lerman C, Ghadirian P, Lynch HT, Weber B, Garber J, et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. Lancet 1999;354(9193):1846-50
31. Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL, Ghadirian P, Lynch HT, Isaacs C, et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. Int J Cancer 2005;20;117(6):988-91
32. Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C, et al. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2004;96(14):1094-8
33. Kotsopoulos J, Lubinski J, Lynch HT, Neuhausen SL, Ghadirian P, Isaacs C, et al. Age at menarche and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Cancer Causes Control 2005;16(6):667-74
34. Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2002;94(23):1773-9
35. Heimdal K, Skovlund E, Moller P. Oral contraceptives and risk of familial breast cancer. Cancer Detect Prev 2002;26(1):23-7
36. Jernstrom H, Loman N, Johannsson OT, Borg A, Olsson H. Impact of teenage oral contraceptive use in a population-based series of early-onset breast cancer cases who have undergone BRCA mutation testing. Eur J Cancer 2005;41(15):2312-20
37. Ursin G, Henderson BE, Haile RW, Pike MC, Zhou N, Diep A, et al. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women? Cancer Res 1997;57(17):3678-81
38. Milne RL, Knight JA, John EM, Dite GS, Balbuena R, Ziogas A, et al. Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(2):350-6
39. Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, Cybulski C, Sun P, Tulman A, et al. Influence of selected lifestyle factors on breast and ovarian cancer risk in BRCA1 mutation carriers from Poland. Breast Cancer Res Treat 2005:1-5.:1-5
40. McGuire V, Felberg A, Mills M, Ostrow KL, DiCioccio R, John EM, et al. Relation of Contraceptive and Reproductive History to Ovarian Cancer Risk in Carriers and Noncarriers of BRCA1 Gene Mutations. Am J Epidemiol 2004;160 (7):613 -8
41. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. N Engl J Med 1998;339(7):424-8
42. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, DiCioccio RA, Oakley-Girvan I, Ramus SJ, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. Br J Cancer 2004;91(11):1911-5
43. Honrado E, Benitez J, Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. Mol Pathol 2005;18(10):1305-20
44. Hedenfalk I, Duggan D, Chen Y, Radmacher M, Bittner M, Simon R, et al. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. N Engl J Med 2001;344(8):539-48

45. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature 2002;415(6871):530-6

46. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, Begin LR, Goffin JR, Wong N, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95(19):1482-5

47. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100(14):8418-23

48. Arnes JB, Brunet JS, Stefansson I, Begin LR, Wong N, Chappuis PO, et al. Placental cadherin and the basal epithelial phenotype of BRCA1-related breast cancer. Clin Cancer Res 2005;11(11):4003-11

49. Laakso M, Loman N, Borg A, Isola J. Cytokeratin 5/14-positive breast cancer: true basal phenotype confined to BRCA1 tumors. Mod Pathol 2005;18(10):1321-8

50. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Cancer Res 2004;10(16):5367-74

51. Palacios J, Honrado E, Osorio A, Cazorla A, Sarrio D, Barroso A, et al. Phenotypic characterization of BRCA1 and BRCA2 tumors based in a tissue microarray study with 37 immunohistochemical markers. Breast Cancer Res Treat 2005;90(1):5-14

52. Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, Straume O, Chappuis PO, Begin LR, et al. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. Cancer Res 2004;64(3):830-5

53. Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J, Wong N, Boyd J, Goffin JR, et al. A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. Breast Cancer Res 2004;6(1):R8-R17

54. Eerola H, Heikkila P, Tamminen A, Aittomaki K, Blomqvist C, Nevanlinna H. Histopathological features of breast tumours in BRCA1, BRCA2 and mutation-negative breast cancer families. Breast Cancer Res 2005;7(1):R93-100

55. Alpert TE, Haffty BG. Conservative management of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. Clin Breast Cancer 2004;5(1):37-42

56. Robson M, Svahn T, McCormick B, Borgen P, Hudis CA, Norton L, et al. Appropriateness of breast-conserving treatment of breast carcinoma in women with germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a clinic-based series. Cancer 2005;103(1):44-51

57. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, Pathare P, Smith TE, Turner BC, et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. Lancet 2002;359(9316):1471-7

58. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol 2004;22(12):2328-35

59. Weitzel JN, Robson M, Pasini B, Manoukian S, Stoppa-Lyonnet D, Lynch HT, et al. A comparison of bilateral breast cancers in BRCA carriers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(6):1534-8

60. Schwartz MD, Lerman C, Brogan B, Peshkin BN, Halbert CH, Demarco T, et al. Impact of BRCA1/BRCA2 counseling and testing on newly diagnosed breast cancer patients. J Clin Oncol 2004;22(10):1823-9

61. Schwartz MD, Lerman C, Brogan B, Peshkin BN, Isaacs C, Demarco T, et al. Utilization of BRCA1/BRCA2 mutation testing in newly diagnosed breast cancer patients. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(4):1003-7

62. Herrinton LJ, Barlow WE, Yu O, Geiger AM, Elmore JG, Barton MB, et al. Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project. J Clin Oncol 2005;23(19):4275-86

63. van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, van Asperen CJ, Rutgers EJ, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. Br J Cancer 2005;93(3):287-92

64. Metcalfe KA, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto IA, Foulkes WD, et al. The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. Gynecol Oncol 2005;96(1):222-6

65. Husain A, He G, Venkatraman ES, Spriggs DR. BRCA1 up-regulation is associated with repair-mediated resistance to cis-diamminedichloroplatinum(II). Cancer Res 1998;58(6):1120-3

66. Moynahan ME, Cui TY, Jasin M. Homology-directed dna repair, mitomycin-c resistance, and chromosome stability is restored with correction of a Brca1 mutation. Cancer Res 2001;61(12):4842-50

67. Kennedy RD, Quinn JE, Mullan PB, Johnston PG, Harkin DP. The role of BRCA1 in the cellular response to chemotherapy. J Natl Cancer Inst 2004;96(22):1659-68

68. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. Nature 2005;434(7035):913-7

69. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature 2005;434(7035):917-21

70. Lostumbo L, Carbine N, Wallace J, Ezzo J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2004 Oct 18;(4):CD002748

71. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, S.C., Seynaeve C, M.B., et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 2001;345(3):159-64

72. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van ', V, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol 2004;22(6):1055-62

73. Metcalfe KA, Semple JL, Narod SA. Time to reconsider subcutaneous mastectomy for breast-cancer prevention? Lancet Oncol 2005;6(6):431-4

74. Robson M. Breast cancer surveillance in women with hereditary risk due to BRCA1 or BRCA2 mutations. Clin Breast Cancer 2004;5(4):260-8

75. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, M.M., E.J., Crepin CM, et al. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. J Clin Oncol 2001;19(4):924-30

76. Scheuer L, Kauff ND, Robson M, Kelly B, Barakat R, Satagopan J, et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. J Clin Oncol 2002;20(5):1260-8

77. Tilanus-Linthorst M, Verhoog L, Obdeijn IM, Bartels K, Menke-Pluymers M, Eggermont A, et al. A BRCA1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a tumor independently contribute to a frequent false-negative mammography. Int J Cancer 2002;102(1):91-5

78. Gilliland FD, Joste N, Stauber PM, Hunt WC, Rosenberg R, Redlich G, et al. Biologic characteristics of interval and screen-detected breast cancers. J Natl Cancer Inst 2000;92(9):743-9

79. Porter PL, El-Bastawissi AY, Mandelson MT, Lin MG, Khalid N, Watney EA, et al. Breast tumor characteristics as predictors of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. J Natl Cancer Inst 1999;91(23):2020-8

80. Collett K, Stefansson IM, Eide J, Braaten A, Wang H, Eide GE, et al. A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(5):1108-12

81. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. Radiology 2002;225(1):165-75

82. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. J Clin Oncol 2005;23(33):8469-76

83. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. JAMA 2004;292(11):1317-25

84. American College of Radiology. American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS® Atlas). Reston, VA: American College of Radiology; 2003

85. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. N Engl J Med 2004;351(5):427-37

86. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). Lancet 2005;365(9473):1769-78

87. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA 2001;286(18):2251-6

88. Jones LP, Li M, Halama ED, Ma Y, Lubet R, Grubbs CJ, et al. Promotion of mammary cancer development by tamoxifen in a mouse model of Brca1-mutation-related breast cancer. Oncogene 2005;24(22):3554-62

89. Kowalska E, Narod SA, Huzarski T, Zajaczek S, Huzarska J, Gorski B, et al. Increased rates of chromosome breakage in BRCA1 carriers are normalized by oral selenium supplementation. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(5):1302-6

90. Kotsopoulos J, Olopado OI, Ghadirian P, Lubinski J, Lynch HT, Isaacs C, et al. Changes in body weight and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Res 2005;7(5):R833-R843

91. Brunet JS, Ghadirian P, Rebbeck TR, Lerman C, Garber JE, Tonin PN, et al. Effect of smoking on breast cancer in carriers of mutant BRCA1 or BRCA2 genes. J Natl Cancer Inst 1998;90(10):761-6

92. Ghadirian P, Lubinski J, Lynch H, Neuhausen SL, Weber B, Isaacs C, et al. Smoking and the risk of breast cancer among carriers of BRCA mutations. Int J Cancer 2004;110 (3):413-6

93. Colilla S, Kantoff PW, Neuhausen SL, Godwin AK, Daly MB, Narod SA, et al. The joint effect of smoking and AIB1 on breast cancer risk in BRCA1 mutation carriers. Carcinogenesis 2005 Oct 22

94. Nkondjock A, Ghadirian P, Kotsopoulos J, Lubinski J, Lynch H, Kim-Sing C, et al. Coffee consumption and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Int J Cancer 2006;118(1):103-7

95. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, Moller P, Lynch HT, Offit K, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. J Clin Oncol 2005;23(30):7491-6

96. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 2002;346(21):1609-15

97. Kramer JL, Velazquez IA, Chen BE, Rosenberg PS, Struewing JP, Greene MH. Prophylactic oophorectomy reduces breast cancer penetrance during prospective, long-term follow-up of BRCA1 mutation carriers. J Clin Oncol 2005;23(34):8629-35

98. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 1999;91(17):1475-9

99. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 2002;346(21):1616-22

100. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol 2005;23(31):7804-10

101. Hogg R, Friedlander M. Biology of epithelial ovarian cancer: implications for screening women at high genetic risk. J Clin Oncol 2004;22(7):1315-27

102. Vasen HF, Tesfay E, Boonstra H, Mourits MJ, Rutgers E, Verheyen R, et al. Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutations. Eur J Cancer 2005;41(4):549-54

103. Meeuwissen PA, Seynaeve C, Brekelmans CT, Meijers-Heijboer HJ, Klijn JG, Burger CW. Outcome of surveillance and prophylactic salpingo-oophorectomy in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. Gynecol Oncol 2005;97(2):476-82

104. Olivier RI, Lubsen-Brandsma MA, Verhoef S, van BM. CA125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 2006;100(1):20-6

105. Olivier RI, van BM, Lubsen MA, Rookus MA, Mooij TM, van d, V, et al. Clinical outcome of prophylactic oophorectomy in BRCA1/BRCA2 mutation carriers and events during follow-up. Br J Cancer 2004;90(8):1492-7

106. Rutter JL, Wacholder S, Chetrit A, Lubin F, Menczer J, Ebbers S, et al. Gynecologic surgeries and risk of ovarian cancer in women with BRCA1 and BRCA2 Ashkenazi founder mutations: an Israeli population-based case-control study. J Natl Cancer Inst 2003;95(14):1072-8

107. Casey MJ, Synder C, Bewtra C, Narod SA, Watson P, Lynch HT. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. Gynecol Oncol 2005;97(2):457-67

108. Madalinska JB, Hollenstein J, Bleiker E, van BM, Valdimarsdottir HB, Massuger LF, et al. Quality-of-life effects of prophylactic salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer. J Clin Oncol 2005;23(28):6890-8

109. Robson M, Hensley M, Barakat R, Brown C, Chi D, Poynor E, et al. Quality of life in women at risk for ovarian cancer who have undergone risk-reducing oophorectomy. Gynecol Oncol 2003;89(2):281-7

110. Offit K, Groeger E, Turner S, Wadsworth EA, Weiser MA. The "duty to warn" a patient's family members about hereditary disease risks. JAMA 2004;292(12):1469-73

CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO POLIPÓSICO (CCHNP)/ SÍNDROME DE LYNCH

CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO POLIPÓSICO (CCHNP)/SÍNDROME DE LYNCH: ASPECTOS MOLECULARES

Pedro Pérez Segura
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

INTRODUCCIÓN

La incidencia anual de cáncer colorrectal en los países industrializados es muy alta. El riesgo de padecer este tipo de tumores en este entorno y para la población general oscila entre el 5-6%.

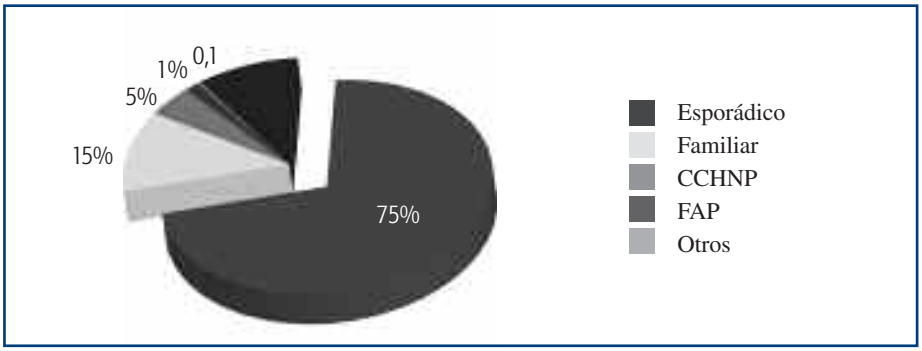
La incidencia anual de este cáncer en Estados Unidos es de unos 148.000 sujetos anuales, con un total de 56.000 muertes debidas a él [1]. En nuestro país, las últimas cifras ofrecidas por el Ministerio de Sanidad y Consumo respecto a la incidencia de esta enfermedad en el año 2003 llegaron hasta los 25.665 afectados (14.204 varones y 11.461 mujeres) [2].

De todos estos cánceres sabemos que alrededor de un 20% presentan riesgo familiar, es decir, tienen 2 o más familiares en primer o segundo grado afectos y, además, entre un 5 y 10% presentan un riesgo claramente hereditario debido a un trastorno autosómico dominante (Figura 1).

Dentro de estos trastornos las enfermedades más importantes tanto por su volumen como por sus especiales características son la poliposis adenomatosa familiar y el síndrome de Lynch o cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP).

En este capítulo vamos a conocer las alteraciones moleculares que se producen en CCHNP; sin embargo, y por motivos puramente docentes, vamos a repasar de manera sintética, las alteraciones

Figura 1. Distribución de los tipos de cáncer colorrectal en función de su componente hereditario



que se producen en la tumorigénesis del cáncer colorrectal esporádico de manera que comprendamos, de una manera más lógica, el porqué se producen este tipo de síndromes específicos.

ALTERACIONES GENÉTICAS EN LA TUMORIGÉNESIS COLORRECTAL

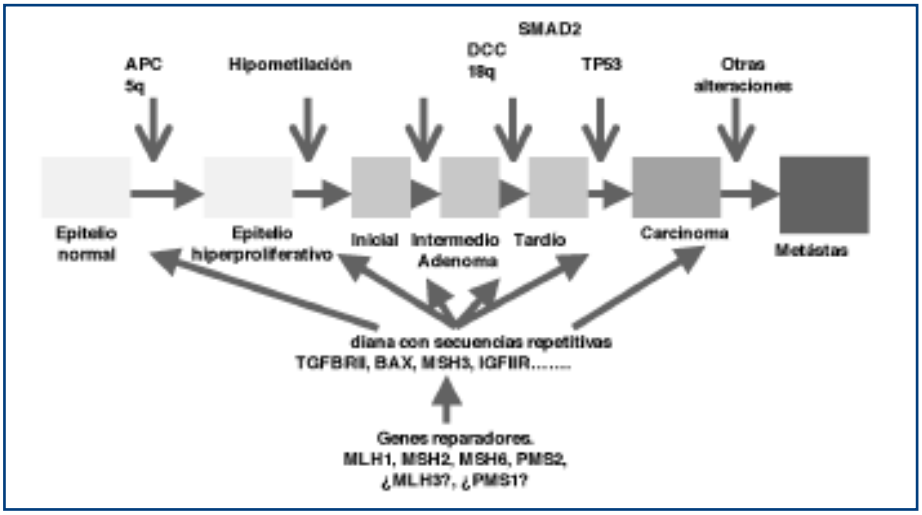
En 1988, Vogelstein et al [3] propusieron un modelo de tumorigénesis colorrectal en el cual las alteraciones en la secuencia de genes claves en el crecimiento celular (APC, K-ras y P53) acababan convirtiendo una célula normal del colon en un cáncer de colon. A esta vía se le denominó vía de la inestabilidad cromosómica, parecía explicar el 85% de los cánceres colorrectales [4] (Figura 2).

Otro dato de interés fue conocer que estas alteraciones genéticas que se iban produciendo, además, debían producirse en un orden cronológico concreto. Dentro de los genes implicados en la carcinogénesis colorrectal tenemos 3 grandes categorías: genes supresores, oncogenes y genes reparadores del ADN.

Dentro de los genes supresores los que con más frecuencia se inactivan son APC, TP53 y $p16^{INK4a}$ [4]. Para que estos genes se inactiven deben producirse mutaciones en ambos alelos, según la hipótesis del doble impacto de Knudson [5].

El gen APC codifica para una proteína de 300 kD consistentes en 2.843 aminoácidos. Interviene en el ascenso y maduración de las células en las criptas de la mucosa colónica. Esta proteína interactúa con varias proteínas intracelulares entre las cuales está la beta catenina [6]; además, la beta catenina puede asociarse con la porción intracelular de la cadherina, una proteína transmembrana. Todo esto se convierte en un factor de transcripción y, por lo tanto, en un activador de genes. Por lo

Figura 2. Modelo de carcinogénesis colorrectal



tanto, la pérdida de APC permite que las células colónicas escapen a su proceso normal de apoptosis y seguir una vía de crecimiento independiente.

En cuanto a P53 parece que la pérdida del mismo puede ser crucial en convertir un adenoma en carcinoma. A modo de ejemplo, las lesiones con alta displasia presentan pérdida de heterozigosidad de P53 en el 50% de los casos mientras que si hablamos de carcinomas estas cifras se elevan hasta el 75% (en lesiones benignas no se ha encontrado esta alteración) [7].

Protooncogenes como K-ras están implicados en las vías habituales de crecimiento celular y proliferación. En este caso, una mutación en un único alelo es suficiente para que se produzca efecto tumoral. K-ras codifica para una proteína de 21 kD, la cual se adhiere a la cara interna de la membrana celular y allí hidroliza GTP (la hidrólisis de GTP a GDP inactiva K-ras). Además, también tiene un dominio efector a través del cual interactúa con una molécula diana intracelular. Recordar que para que K-ras contribuya a la tumorigénesis colorrectal debe haberse producido previamente la pérdida de APC.

Por último, debemos hablar del sistema de reparación del ADN. El genoma está continuamente siendo agredido por múltiples causas y mantener la homeostasis de dicho sistema es realmente complejo. Algunos de estos errores, como los producidos en nucleótidos únicos, son corregidos por un "sistema de reparación por excisión de bases" [8]. Otra forma de producirse errores en el ADN es mediante del desapareamiento de nucleótidos (mismatch errors); éstos pueden ocurrir durante el proceso habitual de replicación del ADN pero suelen ser rápidamente reparados por el "sistema

de reparación de desapareamientos (mismatch) del ADN". Cuando alguno de estos sistemas de reparación del ADN no actúa correctamente se produce un fenotipo mutador, el cual produce mutaciones deletéreas en genes diana que controlan el crecimiento celular y la proliferación. Uno de estos errores es lo que subyace en el caso del CCHNP.

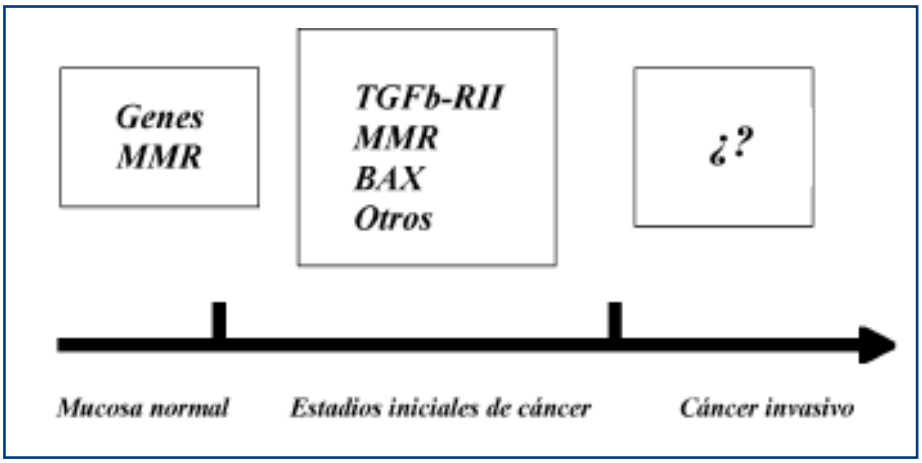
VÍAS DE TUMORIGÉNESIS COLORRECTAL

Dentro de la carcinogénesis colorrectal 2 son las vías por las que una célula colónica normal puede acabar malignizándose. Por un lado tenemos la ruta de la inestabilidad cromosómica, en la cual estarían incluidos la poliposis adenomatosa familiar y el 85% de los cánceres colorrectales esporádicos; por otro lado tendríamos la ruta de la hipermutabilidad, dentro del cual estarían incluidos el CCHNP y un 15% de los cánceres colorrectales esporádicos.

1. Vía de la inestabilidad cromosómica: (Figura 2) en este caso la pérdida del gen guardián APC permite que, en un periodo de tiempo medio (unas 2 décadas), se vayan produciendo pérdidas de material genético en áreas cruciales del genoma.

2. Vía de la hipermutabilidad: (Figura 3) en este caso la pérdida de algunos genes de reparación del ADN permite que exista una mayor facilidad para las mutaciones en todo el genoma. En esta ruta se han identificado mutaciones en cinco genes (2 receptores de factores de crecimiento, un gen de apoptosis y 2 genes reparadores del ADN).

Figura 3. Vía de la hipermutabilidad



En este punto del capítulo, y dada la importancia que los sistemas de reparación tienen en la carcinogénesis colorrectal en CCHNP, vamos a detallar algunos aspectos relevantes del sistema MMR (mismatch repair system).

Como ya se ha comentado con anterioridad, el ADN está expuesto continuamente a alteraciones y esas alteraciones deben ser corregidas si no queremos que se produzcan cambios negativos para nuestra homeostasis. Se considera que nuestro sistema de reparación de errores en el ADN controla el 99% de los mismos.

El sistema MMR se centra en la localización y reparación de 3 tipos de errores: desapareamientos de bases de pares únicos, aductos inducidos químicamente y bucles.

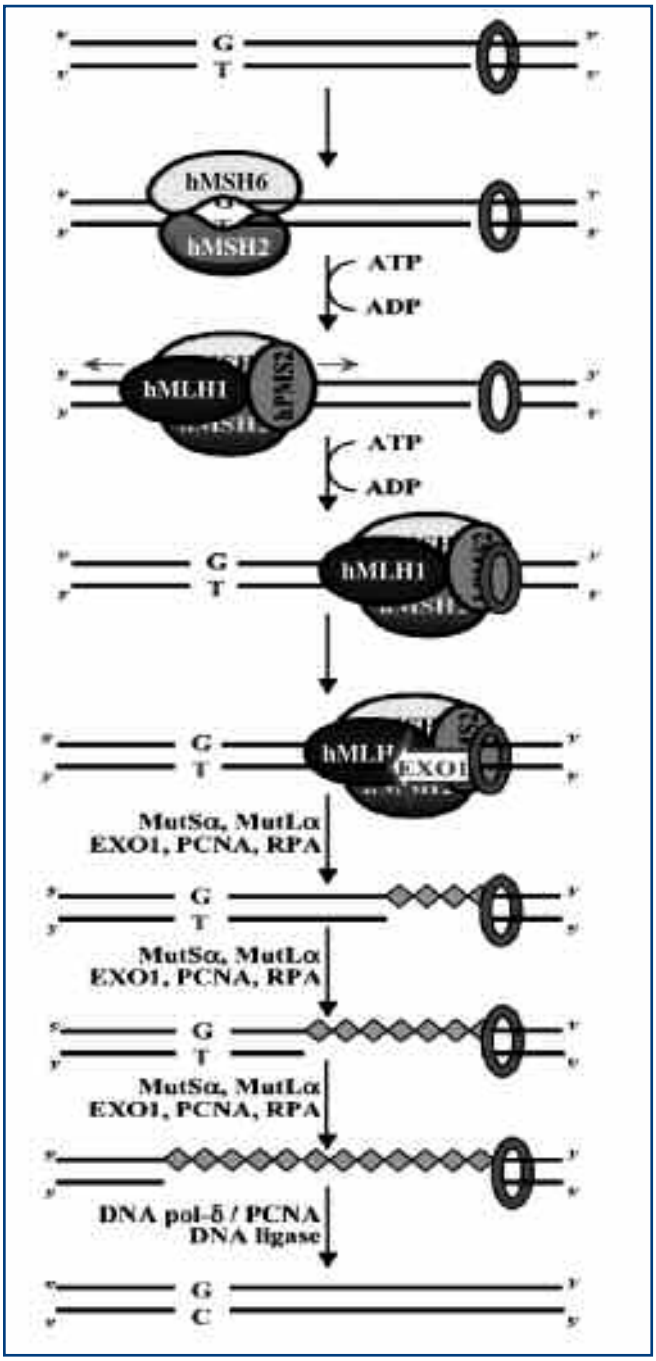
Para hacernos una idea de lo importante que es este sistema podríamos decir que, de manera global, el riesgo de que se produzcan mutaciones en cada replicación del ADN es de uno o dos; sin embargo, si este sistema no funciona la tasa de errores puede ser de cientos o miles por ciclo de replicación y, además, la mayoría de ellos están en zonas no codificantes del ADN. Los genes que presentan más riesgo son aquellos que presentan secuencias repetitivas (denominadas microsatélites) en una región codificante y en las cuales, la adición o eliminación de una o dos bases causará un fallo que podrá producir un codon de parada y, en consecuencia, producir una proteína no funcional.

Pero, ¿qué genes están involucrados en este sistema de reparación? El conocimiento de los genes humanos implicados en este sistema viene de los datos recogidos de bacterias; en concreto, del Escherichia coli. En él se detectaron 3 proteínas que parecen ser el centro del sistema de reparación: mutS, mut, y mutH. MutS se une al error del ADN; MutL se une al complejo mutS-ADN y este complejo activa mutH. Por último una endonucleasa une la nueva cadena de ADN sintetizada.

En la década de los noventa se detectaron los homólogos eucarióticos de mutS (6 homólogos) y mutL (4 homólogos) pero no de mutH.

Los conocimientos que se tenían del E coli en cuanto a las mutaciones en mutS o mutL nos permitieron conocer que desestabilizaban microsatélites. Esto mismo se comprobó que ocurría en levaduras y, en la década de los noventa, fue identificado en tumores humanos. En esa misma época se identificó que estas alteraciones (denominadas inestabilidad de microsatélites –IMS o fenotipo con error de replicación– RER) estaban ligadas con CCHNP.

Figura 4. Activación del sistema de reparación MMR



El primer gen MMR identificado fue hMSH2, en 2p16 [9,10]. Es el homólogo humano de yMSH2 en levaduras o, lo que es lo mismo, mutS en E coli. hMLH1, localizado en 3p21, tiene su homólogo en levaduras en yMLH1 y en E coli, mutL [11].

A la hora del reconocimiento de los errores mismatch, hMSH2 parece ser el centro del mismo; forma un heterodímero con hMSH6 (2p16) o con hMLH3 (14q24.3) (hMLH1 forma un heterodímero con hPMS2 (7p22) el cual interactúa con los complejos hMSH2/hMSH6 o hMSH2/hMLH3) [12,13] (Figura 4).

Los eventos genéticos que se producen tras la pérdida de la capacidad de reparación son variados y algunos ya empezamos a conocerlos. Por un lado, algunos investigadores han demostrado que líneas con IMS presentaban mutaciones en el receptor II del TGF beta1 [14]. Por otro lado, se identificaron mutaciones en el gen que codifica para el receptor de IGF [15]. Posteriormente, se identificaron mutaciones en distintos genes, de los cuales podemos reseñar el gen BAX [16] (apoptosis), E2F4 (regulador del ciclo celular) [17] así como hMLH3 y hMSH6 [18].

En algunos casos de cáncer colorrectal con inestabilidad de microsatélites podemos encontrar metilación de los islotes CpG del promotor de MLH1 [19-21]. Aunque no se trata de un trastorno hereditario sí que aparece en cánceres colorrectales que presentan un comportamiento similar a los hereditarios salvo que es más frecuente en mujeres y su edad de aparición está por encima de los 60 años [22].

ASPECTOS MOLECULARES DEL CCHNP

El CCHNP engloba entre un 5 y 10% de todos los cánceres colorrectales que se diagnostican en la actualidad. No vamos a entrar en las características detalladas de este síndrome, ya que va a ser tratado en el siguiente capítulo de la obra, pero sí que es necesario para tratar algunos temas moleculares conocer algunos aspectos del mismo.

Para ello debemos hablar, sin lugar a dudas, de los criterios diagnósticos de CCHNP. En 1991, el International Collaborative Group for HNPCC desarrolló los denominados criterios de Amsterdam [23] que definían este síndrome y que se recogen en la Tabla 1. Sin embargo, 8 años después estos criterios fueron revisados por el mismo grupo para incluir en los mismos la posibilidad de aparición de tumores extracolónicos, los denominados criterios de Ámsterdam modificados [24], Tabla 1.

Tabla 1. Criterios de Ámsterdam, Ámsterdam II y Bethesda

A) Criterios de Ámsterdam [23]
1. Tres familiares afectos de cáncer colorrectal, uno de ellos en primer grado de parentesco con los otros dos.
2. Al menos, 2 generaciones afectadas.
3. Al menos, 1 cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años.
4. Poliposis excluida.

B) Criterios de Ámsterdam II [24]
1. Tres familiares con cáncer asociado a CCHNP (colorrectal, endometrial, intestino delgado, uréter o pelvis renal), uno en primer grado de los otros dos.
2. Al menos 2 generaciones afectadas.
3. Al menos, 1 cáncer diagnosticado antes de los 50 años.
4. Poliposis excluida.

C) Criterios de Bethesda [25]
1. Cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años.
2. Cáncer colorrectal u otro cáncer asociado a CCHNP* sincrónicos o metacrónicos, sin tener en cuenta la edad.
3. Cáncer colorrectal con morfología de alta IMS (caracterizada por la presencia de linfocitos infiltrantes de tumor, carcinoma con diferenciación mucinosa o en anillo de sello, reacción linfocitaria peritumoral tipo Crohn-like, patrón de crecimiento medular) antes de los 60 años.
4. Cáncer colorrectal con uno o más familiares en primer grado con cáncer colorrectal u otro cáncer relacionado con CCHNP*, uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años.
5. Cáncer colorrectal con dos o más familiares con cáncer colorrectal o cánceres asociado a CCHNP*, sin tener en cuenta la edad.

** Incluye endometrio, ovario, gástrico, intestino delgado, tracto urinario, tracto biliar, páncreas, cerebro y glándula sebácea.*

Además de estos criterios clínicos para la identificación de familias CCHNP existen los denominados criterios de Bethesda [25] que nos orientan sobre qué tumores colorrectales requieren ser estudiados para detectar si existe inestabilidad de microsatélites o no (Tabla 1).

El porcentaje de detección de mutaciones varía en función de los criterios que cumplen cada familia. Para aquellas que cumplen los criterios más restrictivos de Ámsterdam iniciales, las posibilidades de detectar una mutación en los genes hMLH1 o hMSH2 oscila entre el 39% y el 86%; sin embargo, cuando los criterios que se completan son los de Ámsterdam modificados, el

porcentaje desciende hasta el 5% al 50%[26-28]. Algunos autores promulgan la posibilidad de que este porcentaje de positividad sea menor de lo que realmente existe; entre los razonamientos que dan están, por un lado, el hecho de que el gen hMSH6 se estudia menos de lo que se debería en estas familias[29]; además, las técnicas que en estos momentos se están utilizando en la mayoría de los casos podrían no detectar una serie de alteraciones (mutaciones en regiones de control o intrones que afecten a la transcripción o al splicing, grandes delecciones, etc.)[30-32].

En cuanto a los genes que más se encuentran mutados podemos decir que hMLH1 y hMSH2 ocupan el 90% de las mutaciones mientras que el 10% restante lo completan las mutaciones existentes en hMSH6. Las mutaciones del resto de los genes son casi anecdóticas.

Para conocer las mutaciones detectadas en los genes MMR existe la posibilidad de consultar la base de datos que mantiene y actualiza de manera periódica el International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (http://www.nfdht.nl).

INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES Y GENES MMR

La inactivación de los genes hMLH1 y hMSH2 se expresa en los tumores como IMS de alto grado. En la actualidad se acepta como definición de alta IMS la dada por el Instituto Nacional del Cáncer americano[33] en el que lo define como aquellos tumores en los que aparece inestabilidad en dos o más microsatélites de los 5 de los que consta el panel estándar (Tabla 2); en el caso de que sólo haya inestabilidad en uno de ellos hablaremos de baja inestabilidad (Figura 5).

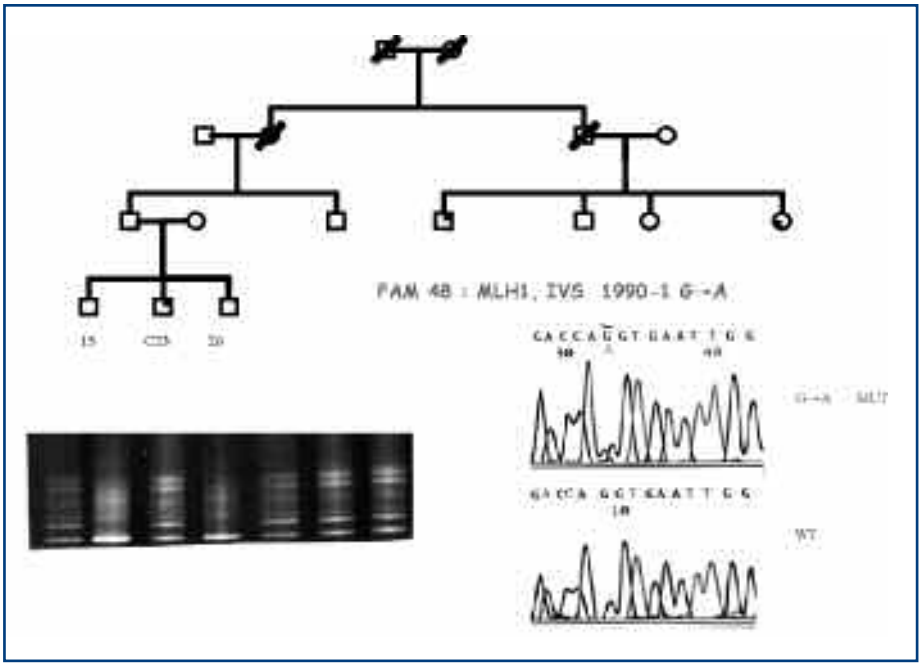
En cuanto a la correlación entre IMS y criterios clínicos existen trabajos que nos demuestran que los criterios de Bethesda son altamente sensibles a la hora de identificar pacientes con tumores con alta IMS[34-36], aunque poco específicos a la hora de identificar portadores de mutación en los genes MMR[37].

El tejido más habitual disponible a la hora de realizar los estudios de MSI es parafinado. Lo ideal es disponer de células tumorales; sin embargo, en ocasiones, esto no es posible y hemos de disponer de otros tipos de tejidos como pólipos (en el caso de los adenomatosos, y siempre dentro de este síndrome, la IMS supera el 55%)[38].

Tabla 2. Panel de microsatélites y su localización

Microsatélite	Localización
BAT25	4q12
BAT26	2p16.3-p21
D5S346	5q21-22
D17S250	17q11.2-q12
D2S123	2p16

Figura 5. Familia CC-48 evaluada en la Unidad de Consejo Genético del Sº de Oncología Médica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Árbol familiar y representación de la mutación detectada en el gen hMLH1



Los conocimientos actuales sobre el papel de la IMS y su relación con los pólipos hacen que no podamos recomendarlos de manera rutinaria como material con el que tomar decisiones.

En cuanto a cánceres extracolónicos dentro del síndrome de Lynch también se ha descrito presencia de IMS (75% de los cánceres endometriales, casi 100% de los de ovario, 80-90% de los cánceres gástricos) [39]; es importante recordar que estos tumores, de manera esporádica, también presentan IMS, por lo que deberemos tenerlo en cuenta a la hora de interpretar los resultados [40].

Es conveniente recordar que aquellos casos en los que encontramos mutaciones germinales en hMSH6 suelen ser perfiles fenotípicos de familias donde la edad media de diagnóstico del cáncer colorrectal ronda los 60 años (y no los 45 de aquellos portadores de mutaciones en los otros 2 genes reparadores), hay mayor incidencia de cáncer endometrial y suelen presentar baja inestabilidad [41,42].

Algunos síndromes concretos se relacionan con alguno de los genes; es el caso del Muir-Torre, el cual solemos encontrar alteraciones en el gen hMSH2.[43]

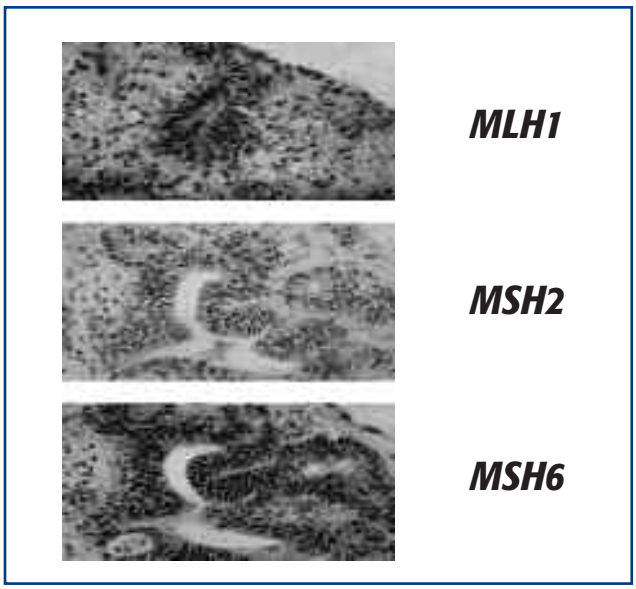
Las mutaciones en PMS2[44] son raras en familias clásicas y suelen asociarse a cuadros de Turcot. En el caso de MLH3 en los pocos casos en los que se ha detectado se asociaba a distintos grados de inestabilidad de microsatélites[45].

INMUNOHISTOQUÍMICA Y GENES MMR

En la actualidad existe la posibilidad de determinar la expresión inmunohistoquímica de las proteínas de MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 en la pieza tumoral. Su determinación nos permite conocer el gen afecto, así como la importancia del defecto que ha producido (la pérdida de expresión de MSH2 casi siempre va acompañada de la pérdida secundaria de MSH6, así como la pérdida de MLH1 va acompañada de la de PMS2. Esto no significa que no se puedan producir pérdidas de PMS2 o MSH6 sin relación con las mutaciones de sus "hermanos mayores").

Un dato de sumo interés es que, además, son técnicas rápidas y baratas en comparación con otros métodos diagnósticos[46] (Figura 6).

Figura 6. Expresión inmunohistoquímica de las proteínas MLH1, MSH2 y MSH6



En cuanto a la relación entre IMS y pérdida de expresión de los genes MMR, la correlación es muy alta; sólo se ha demostrado un 0,2% de pérdida de expresión de proteína en tumores con estabilidad de microsatélites o inestabilidad baja [47]. En el otro extremo tenemos la situación en la que no todos los tumores con alta IMS presentan pérdida de la expresión de la proteína (alrededor del 5%) [48].

TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO DE MUTACIONES EN GENES MMR

La detección de mutaciones en los genes reparadores se puede realizar utilizando diversas técnicas (test de truncamiento de proteína, SSCP, DGGE, DHPLC, secuenciación) cuya metodología ya se ha revisado en otros apartados de este libro. Este tipo de técnicas permite hacer un cribado, por fragmentos, de los distintos genes reparadores; esto hace que este tipo de técnicas sean bastante costosas desde todos los puntos de vista (personal, tiempo y económico).

En cuanto al rendimiento de las técnicas más frecuentemente utilizadas en este tipo de familias, se resume en la Tabla 3.

Cuando se detecta una alteración es necesario caracterizarla mediante secuenciación; en el caso de que dicha técnica detecte una mutación, es obligado ofrecer la posibilidad de detectar dicha mutación en otros miembros de la familia, por supuesto, siempre dentro de un proceso integral de asesoramiento genético [49].

Tabla 3. Rendimiento de las técnicas más frecuentemente utilizadas para el estudio de los genes MMR

Técnica	Sensibilidad
TTP	50-60%
SSCP	> 95%
CSGE + secuenciación	> 90%
Secuenciación	> 95%

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR

En el proceso de asesoramiento genético puede ser útil la realización de un test genético que nos permita conocer si la familia o el individuo que acude a nuestra consulta es portador de una alteración genética que incremente su riesgo de padecer cáncer.

En el caso del CCHNP la realización de un test genético puede ser de gran utilidad para asesorar al probando sobre las medidas preventivas y/o de diagnóstico precoz que puede realizar; no es éste el lugar para comentar los vericuetos de la realización de un test genético, ya que se comentan en otros capítulos de la obra.

En función del criterio (Ámsterdam, Ámsterdam II, Bethesda) y su situación de sano o enfermo, podremos establecer distintos algoritmos de decisión a la hora de escoger cuál es la mejor manera de llegar a un diagnóstico molecular lo más correcto posible para cada caso.

En el caso que se cumplan los criterios de Ámsterdam de manera estricta se puede pasar directamente al análisis de mutaciones en los genes MMR. Si la situación ante la que nos encontramos es de criterios de Bethesda deberemos previamente analizar si existe IMS en la muestra parafinada del tumor de un afectado; si es así, procederemos a realizar el estudio de mutaciones en los genes reparadores. En el caso de que no se demuestre IMS no es obligada la realización de dicho estudio, aunque no debemos olvidar que, en ocasiones, portadores de mutación en hMSH6 pueden no presentar IMS.

No debemos olvidar que las técnicas que ordinariamente se utilizan para la detección de mutaciones pueden no detectar algunas alteraciones (por ejemplo, grandes delecciones o reordenamientos); se considera que el porcentaje de positividades que se están escapando por no utilizar estas técnicas complementarias oscila entre el 6,5% y el 20%.[50-52]

En el siguiente capítulo se muestra el algoritmo resumido.

RESUMEN

La incidencia de CCHNP oscila entre el 5 y 10% aunque las agregaciones familiares pueden llegar a ser el 20-30% del total de los cánceres de colorrecto diagnosticados en los países industrializados.

Las alteraciones en los genes MMR son el elemento fundamental, desde el punto de vista molecular, para el desarrollo de esta enfermedad.

El algoritmo molecular en el que se incluyen factores clínicos, inestabilidad de microsatélites e inmunohistoquímica permiten optimizar el diagnóstico molecular de estas familias.

Sin embargo, existe un porcentaje importante de familias que no se pueden beneficiar de estos conocimientos, dada la gran laguna existente en esta patología (mala correlación genotipo-fenotipo).

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemel A, Thomas A, Muray T, et al. Cancer Statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2002; 52: 23-47
2. La situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo 2005
3. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal tumor development. N Engl J Med 1988; 319: 525-32
4. Chung DC. The genetic basis of colorectal cancer: Insights into critical pathways of tumorogenesis. Gastroenterology 2000; 119: 854-65
5. Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA 1971; 68: 820-3
6. Morin PJ et al. Activation of beta-catenin-Tcf signalling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC. Science 1997; 275: 1787
7. Boland CR et al. Microallelotyping defines the sequence and tempo of allelic losses at tumor suppressor gene loci during colorrectal cancer progression. Nat Med 1995; 1: 902
8. Chung DC, Rustgi AK. DNA mismatch repair and cancer. Gastroenterology 1995; 109: 1685-99
9. Fishel R, Lercoe MK, Rao MR, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary non-polyposis colorectal cancer. Cell 1993; 75: 1027-38
10. Lin B, Parsons RE, Hamilton SR, et al. HMSH2 mutation in HNPCC kindreds. Cancer Res 1994; 54: 4590-4
11. Bronner CE, Baker SM, Morrison PJ, et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colorectal cancer. Nature 1994; 368: 258-61
12. Fishel R, Ewel A, lee S, et al. Binding of mismatch microsatellite DNA sequences by the human MSH2 protein. Science 1994; 266: 1403-5
13. Prolla TA, Pang Q, Alani E, et al. MLH1, PMS1 and MSH2 interaction during the initiation of DNA mismatch repair in yeast. Science 1994; 265: 1091-3
14. Markowitz S, Wang J, Myeroff L, et al. Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability. Science 1995; 268: 1336-8
15. Souza RF, Appel R, Yin J, et al. Microsatellite instability in the insulin-like growth factor II receptor gene in gastrointestinal tumors. Nat Genet 1996; 14: 255-7
16. Rampino N, Yamamoto H, Ionov Y, et al. Somatic frameshift mutations in the BAX gene in colon cancers of the microsatellite mutator phenotype. Science 1997; 275: 967-9
17. Yoshitaka T, Matsubara N, Ikeda M, et al. Mutations of E2F-4 trinucleotide repeats in colorectal cancer with microsatellite instability. Biochem Biophys Res Commun 1996; 227: 553-7
18. Malhosyan S, Rampino N, Yamamaoto M, et al. Frameshift mutator mutations. Nature 1996; 382: 499-500
19. Kane MF, Loda M, Gaida GM, et al. Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. Cancer Res 1997; 57: 808-11
20. Herman JG, Umar A, Polyak K, et al. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 6870-5
21. Cunningham JM, Christensen ER, Tester DJ, et al. Hypermethylation of the hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability. Cancer Res 1998; 58: 3455-60
22. Gryfe R, Kim H, Hsieh ETK, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. N Engl J Med 2000; 342: 69-77
23. Vasen HFA, Mecklin J-P, Khan PM, et al. The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). Dis Colon Rectum 1991; 34: 424-5
24. Vasen HFA, Watson P, Mecklin J-P, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. Gastroenterology 1999; 116: 1453-6

25. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 261-8
26. Syngal S, Fox EA, Li C, et al. Interpretation of genetic test results for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: implications for clinical predisposition testing. JAMA 1999; 282: 247-53
27. Moslein G, Tester DJ, Lindor NM, et al. Microsatellite instability and mutation analysis of hMSH2 and hMLH1 in patients withs sporadic, familial and hereditary colorectal cancer. Hum Mol Genet 1996; 5: 1245-52
28. Nystrom-Lahti M, Wu Y, Moisio AL, et al. DNA mismatch repair gene mutations in 55 kindreds with verified or putative hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Hum Mol Genet 1996; 5: 763-9
29. Miyaki M, Konishi M, Tanaka T, et al. Germline mutations of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Nat Genet 1997; 17: 271-2
30. Yan H, Papadopoulos N, Marra G, et al. Conversion of diploidy to hapolidy. Nature 2000; 403: 723-4
31. Nakagawa H, Yan H, Lockman J, et al. Allele separation faciliates interpretation of potential splicing alterations and genomic rearrangements. Cancer Res 2002; 62: 4579-82
32. Wijnen J, van der Klift H, Vasen H, et al. MSH2 genomic deletions are a frequent cause of HNPCC. Nat Genet 1998; 20: 326-8
33. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. Cancer Res 1998; 58: 5248-57
34. Terdiman JP, Gum JR, Conrad PG et al. Efficient detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene carriers by screening for tumor microsatellite instability before germline genetic testing. Gastroenterology 2001; 120(1): 21-30
35. Wullenweber HP, Sutter C, Autschbach F et al. Evaluation of Bethesda guidelines in relation to mcrosatellite instability. Dis Colon Rectum 2001; 44(9): 1281-9
36. Piñol V, Castells A, Andreu M, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. JAMA 2005; 293: 1986-94
37. Syngal S, Fox EA, Eng C, et al. Sensitivity and specificity of clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer associated mutations in MSH2 and MLH1. J Med Genet 2000; 37(9): 641-5
38. Samowitz WS, Slattery ML. Microsatellite instability in colorectal adenomas. Gastroenterology 1997; 112(5): 1515-9
39. Shannon C, Kirk J, Barnetson R et al. Incidence of microsatellite instability in synchronous tumors of the ovary and endometrium. Clin Cancer Res 2003; 9(4): 1387-92
40. Gurin CC, Federici MG, Kang L, et al. Causes and consequences of microsatellite instability in endometrial carcinoma. Cancer Res 1999; 59(2): 462-6
41. Wu Y, Berends MJ, Mensink RG, et al. Association of hereditary nonpolyposis colorectal cancer-related tumors displaying low microsatellite with MSH6 germline mutations. Am J Hum Genet 1999; 65: 1291-8
42. Kolodner RD, Tytell JD, Schneits JL, et al. Germ-line MSH6 mutations in colorectal cancer families. Cancer Res 1999; 5068-74
43. Kruse R, Rutten A, Lamberti C, et al. Muir-Torre phenotype has a frequency of DNA mismatch repair gene mutations similar to that in hereditary nonpolyposis colorectal cancer families defined by Amsterdam criteria. Am J Hum Genet 1998; 63: 63-70
44. Lin T, Yan H, Kuismanen S, et al. The role of hPMS1 and hPMS2 in predisposing to colorectal cancer. Cancer Res 2001; 61: 798-802
45. Wu Y, Berends MJW, Sijmons RH, et al. A role for MLH3 in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Nat Genet 2001; 29: 137-8
46. Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, et al. Inmunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. J Clin Oncol 2002; 20(4): 1043-8

47. Baudhuin LM, Burgart LJ, Leontovich O, et al. Use of microsatellite instability and immunohistochemiostry testing for the identification of individuals at risk for Lynch syndrome. Familial Cancer 2005; 4: 255-65

48. Halvarsson B, Lindblom A, Rambech E et al. Microsatellite instability análisis and/or immunostaining for the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer? Virch Arch 2004; 444(2): 135-41

49. Giardello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. Gastroenterology 2001; 121: 198-213

50. Wijnen JT, Vasen HF, Khan PM, et al. Clinical findings with implications for genetic testing in families with clustering of colorectal cancer. N Engl J Med 1998; 339: 511-8

51. Charbonnier F, Olschwang S, Wang Q, et al. MSH2 in contrast with MLH1 and MSH6 is frequently inactivated by exonic and promoter rearrangements in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Cancer Res 2002; 62: 848-53

52. Wang Y, Friedl W, Sengteller M, et al. A modified multiplex PCR assay for detection of large deletions in MSH2 and MLH1. Hum Mut 2002; 19: 279-86

CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO POLIPÓSICO (CCHNP)/SÍNDROME DE LYNCH: ASPECTOS CLÍNICOS

Hans F.A. Vasen, M.D.
The Netherlands Foundation for the Detection of Hereditary Tumours
Leiden University Medical Centre (Poortgebouw). The Netherlands

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente un 10% a un 15% de pacientes con cáncer colorrectal poseen una historia familiar de este tipo de cáncer, y el 5% de los pacientes presentan un inicio precoz (<45 años). En la etiología del cáncer colorrectal, en estos casos influyen probablemente una combinación de factores genéticos y medioambientales. En un reducido número de casos, los factores genéticos desempeñan un papel dominante. El síndrome de cáncer colorrectal hereditario que predomina, es el síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario no-polipósico (CCHNP)) el cual se caracteriza por el desarrollo de cáncer colorrectal, cáncer de endometrio y otros tipos de tumores a una edad temprana[1]. Este síndrome se debe a una mutación en uno de los siguientes genes de reparación de bases desapareadas (mismatch repair genes) del ADN: *MSH2, MLH1, MSH6*, y *PMS2*[2]. Un defecto en estos genes lleva a múltiples errores en las secuencias repetitivas del ADN (microsatélites) en todo el genoma de los tumores. Esta forma de inestabilidad genómica se denomina inestabilidad de microsatélites (IMS) y representa la característica principal del síndrome de Lynch.

La vía de reparación de bases desapareadas (mismatch repair pathway) requiere un mínimo de seis proteínas diferentes de reparación de bases en humanos. El gen MSH2 se une al MSH6 para formar el heterodímero hMutSα que es crucial para el reconocimiento de esta falta de concordancia base-base. Un heterodímero MutSβ correspondiente, que incluye a MSH2 y a

MSH3, está involucrado en el reconocimiento del bucle inserción-deleción. El gen MLH1 se une al PMS2 para formar el heterodímero hMutLα. Esto coordina la interacción entre el complejo de reconocimiento de bases desapareadas (mismatch recognition complex) y los otros miembros de la vía de reparación de bases desapareadas[3]. Un defecto del gen de reparación de bases desapareadas puede encontrarse de un 1% a un 5% de todos los casos de cáncer colorrectal[4,5].

La identificación de sujetos predispuestos a cáncer colorrectal es fundamental, ya que hace posible el plantearnos medidas preventivas eficaces. Por otra parte, es importante diferenciar el síndrome de Lynch de otros síndromes de cáncer colorrectal familiares, ya que el programa de vigilancia y tratamiento de éste puede diferir del programa correspondiente a otros síndromes. En este capítulo, se tratarán las características clínicas, criterios de diagnóstico y el manejo del síndrome de Lynch.

HISTORIA DEL SÍNDROME

La primera familia con síndrome de Lynch fue descrita por Warthin en 1913[6]. Henry Lynch y Ann Krush actualizaron los datos sobre esta familia casi 60 años más tarde[7]. A lo largo de los siguientes 25 años, Henry Lynch fue prácticamente el único investigador que siguió describiendo el síndrome de Lynch en numerosos informes y exigió se prestara atención a este síndrome dada su importancia. A mediados de los ochenta, investigadores finlandeses, holandeses e italianos señalaron la importancia de dichos artículos y comenzaron a buscar familias con síndrome de Lynch en sus respectivos países[8-10]. En 1990, fue creado el Grupo Colaborativo Internacional para promover la investigación sobre el síndrome de Lynch a nivel internacional[11]. Gracias a las actividades de este grupo, fueron establecidas grandes redes internacionales de colectivos de investigación. Esta colaboración mundial condujo, en un tiempo relativamente corto, a la identificación de los genes responsables del síndrome.

DENOMINACIÓN DEL SÍNDROME

En el momento del establecimiento de Grupo Colaborativo Internacional, el síndrome de Lynch era muy desconocido. Ésta fue la razón por la que los miembros del grupo hubieron de proponer el uso de un nombre para este síndrome, es decir, cáncer colorrectal hereditario no-polipósico (CCHNP), lo que explica qué tumores aparecen principalmente en esta enfermedad[11]. Hoy en día está bien definido y es bien conocido a nivel mundial y la reintroducción del término síndrome de

Lynch resulta adecuada para rendir homenaje a la persona que llenó el enorme vacío existente, entre la primera descripción del síndrome en 1913 por Warthin y la identificación de los genes responsables en 1994. CCHNP fue definido originalmente como un síndrome caracterizado por el agrupamiento de cáncer colorrectal, cáncer de endometrio y otros tipos de cáncer y la presencia de IMS y un defecto de reparación de bases desapareadas. Por lo tanto CCHNP no debe ser utilizado como un término "paraguas" que incluya a todas las familias que satisfagan los criterios de Ámsterdam, con o sin IMS.

Tabla 1. Características principales del síndrome de Lynch

Herencia autosómica dominante.
Cánceres asociados: cáncer colorrectal, de estomago, de ovario, de uréter/pelvis renal, de cerebro, del intestino delgado, del conducto hepatobiliar y de la piel (adenoma sebáceo).
Desarrollo de cáncer a una edad temprana.
Desarrollo de cánceres múltiples.
Características de cáncer colorrectal: predilección por el colon proximal, supervivencia ampliada, cáncer colorrectal múltiple, tumores mal diferenciados, e infiltración linfocítica tipo Crohn.
Características de los adenomas: su número varía de uno a varios, una gran cantidad de adenomas con un patrón de crecimiento velloso, alto grado de displasia, progresión rápida de adenoma a carcinoma.
Alta frecuencia de inestabilidad de microsatélites.
Inmunohistoquímica: pérdida de la expresión de proteínas MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2.

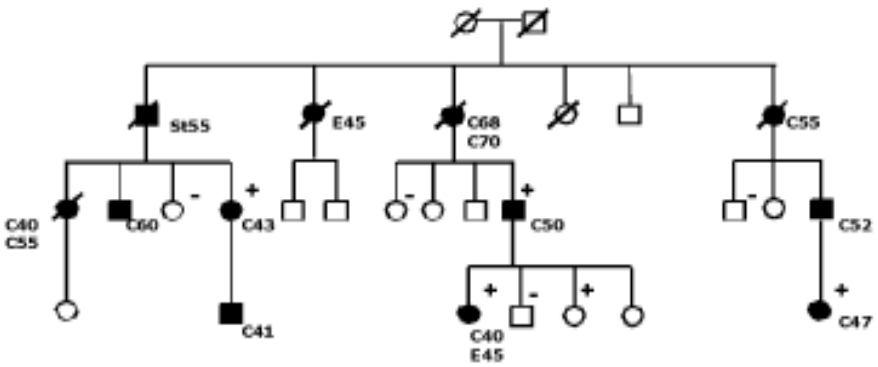
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El síndrome de Lynch se caracteriza por varios rasgos clínicos y patológicos específicos. El conocimiento de dichas características es fundamental para la identificación del síndrome de Lynch. La Tabla 1 muestra una lista de las características más importantes.

HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE

La herencia autosómica dominante es uno de los rasgos principales. En un historial con síndrome de Lynch clásico, la mitad de los miembros de dicha familia a lo largo de generaciones sucesivas ha presentado cáncer colorrectal, de endometrio u otros. El árbol familiar con dicho síndrome se muestra en la Figura 1.

Figura 1. Árbol de familia con síndrome de Lynch clásico



C40: cáncer colorrectal diagnosticado a los 40 años de edad; E45: cáncer de endometrio diagnosticado a los 45 años; St55: cáncer de estómago a los 55 años de edad; + o – indica el estado de la mutación

En contraste con la poliposis adenomatosa familiar, en la cual un tercio de los casos es causado por una mutación *de novo* del gen *APC* (Adenomatous Polyposis Coli), las familias con síndrome de Lynch basado en una mutación *de novo* de genes de reparación de bases desapareadas, se han registrado con muy poca frecuencia [12,13]. En dichas familias, los padres y hermanos del paciente no desarrollan la enfermedad. Debido a la alta penetrancia de este síndrome, miembros de dichas familias a lo largo de generaciones sucesivas se ven afectados y pocas veces se observa un salto de generaciones. Sólo en un estudio sobre familias con síndrome de Lynch, debido a una mutación en *MSH6*, se registró un salto de generaciones [14]. Esta es la razón por lo que la vigilancia mediante colonoscopia en familias con síndrome de Lynch sin mutación alguna conocida, se recomienda normalmente sólo en parientes de primer grado de personas afectadas por el síndrome y no así en los parientes de segundo grado.

CÁNCERES ASOCIADOS CON EL SÍNDROME DE LYNCH

Un amplio espectro de cánceres puede ser encontrado en el síndrome de Lynch. El patrón del lugar de aparición del cáncer ha ido cambiando a lo largo del tiempo. En la primera familia con este síndrome descrita por Warthin al inicio del siglo veinte, los cánceres más frecuentes eran los gástricos y de endometrio, mientras que en las generaciones de dicha familia que fueron descritas por Lynch en 1971, el tumor más frecuente fue el cáncer colorrectal [6,7]. La variación del patrón de

cáncer a lo largo de los años, refleja el cambio en la incidencia de cánceres en la población durante el mismo periodo de tiempo. También, diferencias actuales en la expresión del síndrome de Lynch entre familias de países occidentales comparadas con familias del Lejano Oriente, reflejan la variación en la incidencia de cánceres en las poblaciones respectivas [15]. Estas observaciones sugieren que, incluso en el síndrome de Lynch, los factores medioambientales desempeñan un papel importante en la carcinogénesis.

Para la toma de decisiones sobre qué programa de vigilancia deberá recomendarse, necesitamos saber qué tumores pertenecen al espectro del síndrome de Lynch. No hay duda alguna de que aparte del cáncer colorrectal y de endometrio, el cáncer de intestino delgado, de estómago, de conducto urinario (pelvis y uréter), de ovarios, de cerebro y los tumores sebáceos, están asociados al síndrome. Para la mayoría de estos lugares de presentación de cáncer, los estudios han demostrado que el coeficiente observado/esperado aumenta [16-20]. Sin embargo, no hay certeza alguna sobre si el cáncer de mama y el de próstata pertenecen al espectro de tumores del síndrome de Lynch [21-23].

A pesar de que la mayor parte de los estudios no registraron una mayor incidencia de tumores de mama o próstata en familias con síndrome de Lynch, respecto a la población general, los estudios han registrado cánceres de mama o de próstata que muestran IMS en pacientes pertenecientes a familias con síndrome de Lynch. Sin embargo, se plantea el interrogante sobre si el hallazgo de IMS en un tumor específico de un paciente perteneciente a una familia con síndrome de Lynch prueba que este tumor vaya asociado con dicho síndrome. Podría plantearse la hipótesis de que la mutación de genes de reparación de bases desapareadas, que causa IMS, desempeña un papel en la progresión del cáncer, pero podría decirse que la mutación no se implica en el inicio del desarrollo del tumor (lo que hubiese llevado a una incidencia aumentada). Las decisiones sobre si la vigilancia deberá ser recomendada como pauta a seguir para un tipo específico de cáncer, deberán basarse en el riesgo de cáncer asociado a la edad y en la disponibilidad de sistemas de detección específicos y sensibles.

El riesgo de posibilidad de desarrollar cáncer colorrectal a lo largo de la vida en portadores de un defecto de reparación de bases desapareadas citado en la literatura, varía entre un 30% y un 80% [17,24-28]. El riesgo depende del género y del tipo de gen de reparación de bases desapareadas en cuestión. Desafortunadamente, el riesgo exacto de desarrollar cáncer colorrectal se desconoce, debido a que casi todos los informes sobre el riesgo de este cáncer son sesgados, al haber sido seleccionadas dichas familias considerando el agrupamiento de cánceres colorrectales. El riesgo registrado de desarrollar cáncer de endometrio está entre un 30% y un 60%. El riesgo de padecer otros cánceres asociados con el síndrome de Lynch es inferior, a un 10-15% (ver Tabla 2). Existen

Tabla 2. El riesgo de desarrollar cáncer a lo largo de la vida en el síndrome de Lynch

Colorrectal (varón)	65-80%
Colorrectal (mujer)	30-70%
Cáncer de endometrio	40–60%
Cáncer de ovario	9-12%
Gástrico	2-13%
Cáncer de conducto urinario	4–6%
Cáncer de cerebro	4%
Cáncer de conductos biliares / vesícula biliar	2%
Cáncer de intestino delgado	5%(?)

algunos informes que sugieren que los cánceres extracolónicos son más frecuentes en familias con mutación *MSH2* que en familias con mutación *MLH1* [25,29]. Familias con mutaciones *MSH6* se caracterizan por el desarrollo de cáncer colorrectal a una edad más avanzada y un riesgo más alto de desarrollar cáncer de endometrio. Las familias asociadas con las mutaciones *PMS2* son poco comunes. En un informe reciente sobre siete familias con una mutación identificada *PMS*, tres de dichas familias satisficieron completamente los criterios de Amsterdam (ver Tabla)[30]. El patrón fue de herencia autosómica dominante con un fenotipo de menor expresión, comparado con familias que exhiben mutaciones *MLH1* o *MSH2*.

INICIO A UNA EDAD TEMPRANA

Todos los cánceres relacionados con el síndrome se caracterizan por una edad temprana al inicio. Se ha sugerido que la presencia congénita de una mutación de líneas germinales en uno de los genes de reparación de bases desapareadas, es responsable de la edad temprana de inicio de cánceres en el síndrome de Lynch.

Estudios anteriores sugieren que la edad en el momento del diagnóstico del cáncer colorrectal disminuye en generaciones sucesivas de familias Lynch (fenómeno llamado anticipación)[31]. De hecho, en un estudio sobre 51 familias con el síndrome de Lynch se registró un aumento del riesgo relativo (RR) de cáncer colorrectal en las generaciones sucesivas[32]. Sin embargo, ajustando el efecto generacional a la tendencia secular se observaron riesgos relativos no significativos cercanos a la unidad, lo que indica que el más alto riesgo en edades tempranas en generaciones sucesivas puede atribuirse a una tendencia secular de cáncer y no generacional. Por otra parte, otro estudio realizado no ofreció prueba alguna de anticipación genética[33]. Los autores sugieren que la anticipación parece reflejar un sesgo de evaluación por cohorte de nacimiento.

PRESENTACIÓN DE TUMORES MÚLTIPLES

Uno de los rasgos característicos del síndrome de Lynch es la aparición de tumores múltiples en un paciente. En una serie de 477 pacientes con cáncer colorrectal en familias con una mutación conocida en genes de reparación de bases desapareadas, el 18% padecía un cáncer colorrectal sincrónico o metacrónico. En pacientes con una combinación de cáncer colorrectal y un cáncer relacionado con el síndrome de Lynch, la inestabilidad de microsatélites ha sido detectada en casi el 50% de los casos y en hasta el 20%, se puede detectar un defecto subyacente de reparación de bases desapareadas[34]. Debido al incremento en el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal después del cáncer colorrectal primario, algunos autores recomendaron una cirugía más amplia, es decir, colectomía subtotal, para un paciente con tumor de colon primario que pertenece a una familia con síndrome de Lynch[35].

CARACTERÍSTICAS DEL ADENOMA/CARCINOMA COLORRECTAL

La secuencia adenoma-carcinoma también parece ser de aplicación al síndrome de Lynch. Un estudio reciente mostró que los portadores de un defecto de reparación de bases desapareadas desarrollan adenomas con más frecuencia que los controles[36]. Se detectó que los adenomas en los portadores eran de mayor tamaño y una proporción más significativa mostró características histológicas asociadas con un alto riesgo de degeneración maligna, tales como un alto índice de displasia y la presencia de una arquitectura vellosa más extendida[37]. Los adenomas y carcinomas en el síndrome de Lynch en su mayoría están situados en el colon proximal. La Tabla 3 muestra un resumen de la historia natural del síndrome de Lynch basada en datos obtenidos del Registro Holandés de CCHNP. Los portadores sometidos a vigilancia, desarrollan su primer adenoma a una media de edad de 43 años y el cáncer colorrectal se presenta a una media de edad de 46 años. Dichos hallazgos, junto con la observación de que una proporción relativamente alta de pacientes desarrollan cáncer colorrectal a los tres años después de una colonoscopia negativa, nos sugieren que se ha acelerado la secuencia adenoma-carcinoma y que la progresión del adenoma a carcinoma puede tardar menos de tres años, comparado con los 10 a 15 años en caso de cáncer colorrectal esporádico[38].

Tabla 3. Historia natural del síndrome de Lynch

	Edad media (años) (rango)
Aparición de adenomas colorrectales *	43 (24-62)
Diagnóstico de cáncer colorrectal *	46 (15-90)
Diagnóstico de cáncer de endometrio	48 (24-78)
Muerte por cáncer colorrectal	48 (19-91)

** detectado por screening*

La mayoría de los portadores de adenomas presentan IMS o ausencia de tinción inmunohistoquímica en una de las proteínas de reparación de bases desapareadas. Por lo tanto IMS o el análisis inmunohistoquímico, podrían ser recomendados en el caso de pacientes jóvenes con adenomas importantes (e.g. >7mm) con displasia de alto grado. Varios estudios sugieren que algunos pacientes de familias con síndrome de Lynch con cáncer colorrectal sobreviven por más tiempo que otros pacientes no seleccionados que padecen cáncer colorrectal con tumores en el mismo estadío [39]. Sin embargo, debido a que todos los estudios mencionados hasta el momento son estudios retrospectivos, no se excluye la posibilidad de que un sesgo de selección sea la causa de dicha observación.

El cáncer colorrectal asociado con el síndrome de Lynch tiende a ser diploide y se caracteriza por una mayor frecuencia significativa de reacción tipo Crohn y de linfocitos alrededor del tumor [40].

CARACTERÍSTICAS DE CÁNCER DE ENDOMETRIO

El cáncer de endometrio asociado con el síndrome de Lynch se diagnostica aproximadamente unos 10 años antes que en la población general. La media de edad en el momento del diagnóstico de cáncer de endometrio en pacientes incluidas en el registro holandés de CCHNP fue de 48 años. La supervivencia de pacientes con cáncer de endometrio asociado con síndrome de Lynch, parece no ser diferente a la de pacientes con cáncer de endometrio no seleccionadas {Boks, 2002 187 /id;}. La mayoría de los cánceres de endometrio son del tipo endometroide con diferentes grados y estadíos [41]. Algunos hallazgos histopatológicos tales como diferenciación mucinosa, patrón de crecimiento sólido - cribiforme, alto grado y posible necrosis, podrían sugerir que un tumor se debe a un defecto de reparación de bases desapareadas. Un estudio reciente ha demostrado que el cáncer de endometrio asociado con el síndrome de Lynch se caracteriza por una escasa diferenciación, con una más frecuente reacción linfoide tipo Crohn, crecimiento linfático invasivo y más linfocitos infiltrantes en el tumor, comparado con cáncer de endometrio esporádico [42].

La pérdida de expresión proteica hMLH1 se presenta en cáncer de endometrio asociado con el síndrome de Lynch, pero puede también aparecer en un 15% a un 30% de canceres esporádicos. La supresión de la expresión proteica MSH2 y/o MSH6, especialmente a una edad temprana, parece ser un indicador más específico del síndrome de Lynch. En las lesiones precursoras hiperplásicas, se puede encontrar semejante pérdida de expresión.

CARACTERÍSTICAS DE OTROS CÁNCERES ASOCIADOS

Cáncer de ovario

La media de edad en el momento del diagnóstico del cáncer de ovario en familias Lynch es aproximadamente unos 10 años inferior que la edad de cáncer de ovario esporádico. Un estudio

reciente ha demostrado, si se compara con el cáncer de ovario esporádico, que el cáncer de ovario asociado con el síndrome de Lynch se diagnostica a una edad más temprana [43]. La tasa de supervivencia no fue significativamente diferente entre pacientes con cáncer de ovario asociado con el síndrome de Lynch y los controles de la misma edad, estadío y año de diagnóstico. Así mismo, la patología de cáncer de ovario asociado con el síndrome Lynch no parecía ser diferente del cáncer de ovario esporádico.

Cánceres gástricos

Los cánceres de estómago se observan principalmente en las generaciones más antiguas de familias con síndrome de Lynch, según informes de los países occidentales, pero es uno de los cánceres extracolónicos más frecuentes en las generaciones actuales de familias Lynch, según informes de países orientales (Japón, Corea del Sur y China). Un estudio finlandés ofreció datos sobre 45 pacientes con cáncer gástrico pertenecientes a 51 familias con síndrome de Lynch [44]. La media de edad en el momento del diagnóstico fue de 56 años. La mayoría de los tumores fueron de tipo intestinal. La infección por Helicobacter Pylori fue observada solamente en un reducido número de casos. La tasa de supervivencia a los 5 años fue de un 15%.

Cáncer del uréter / pelvis renal

Existe relativamente poca información sobre los cánceres de conducto urinario asociado con el síndrome de Lynch. Un estudio registró siete cánceres de pelvis renal o de uréter en 50 familias con síndrome de Lynch [19]. Todos fueron carcinomas de células transicionales. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 58 años. La incidencia de cáncer de vejiga y de riñón (excluyendo el cáncer de pelvis renal) no aumentó en estas familias.

Intestino delgado

Un estudio internacional realizado a partir de los registros de CCHNP pudo identificar a 42 sujetos pertenecientes a 40 familias Lynch, quienes desarrollaron 42 tumores primarios y 7 metacrónicos, de intestino delgado [45]. Se trató de 46 adenocarcinomas y 3 tumores carcinoides. Los lugares más frecuentes de presentación de tumores primarios en el intestino delgado fueron el duodeno y el yeyuno pero también fueron detectados tumores en el íleon. La media de edad en el momento del diagnóstico fue de 49 años. El intestino delgado fue el primer lugar de aparición de cáncer en 24 pacientes (57%). Las tasas de supervivencia global a los 5 y 10 años fueron del 44% y del 33%, respectivamente. Un estudio reciente realizado por el consorcio alemán CCHNP identificó 32 casos de cáncer de intestino delgado en la base de datos CCHNP [46]. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 39 años. El 50% de los tumores estaba localizado en el duodeno. Se detectó IMS en el 95% de los tumores y pérdida de expresión proteica de reparación de bases desapareadas en el 89% de los casos. La patología de los tumores se caracterizó por un patrón de

crecimiento expansivo del límite tumoral e intenso infiltrado linfocítico intramural. En base a estos hallazgos, el consorcio propuso una vigilancia endoscópica del duodeno a partir de los 30 años en aquellos portadores de la mutación.

Cerebro

Los estudios han demostrado que los tumores cerebrales pertenecen al espectro tumoral del síndrome de Lynch. Hamilton describió dos familias Lynch con tumores cerebrales (ambos del tipo glioblastoma), una con la mutación PMS2 y la otra con la mutación *MLH1* [47]. Estimamos un riesgo relativo de seis para el posible desarrollo de este tumor en pacientes con CCHNP y sus parientes de primer grado [18]. Los tumores más frecuentes observados en el registro holandés de CCHNP fueron astrocitomas y oligodendrogliomas. Dichos tumores pueden presentarse tanto a una edad temprana como a una edad avanzada. Los tumores cerebrales representan un factor importante de muerte en el síndrome de Lynch. Una evaluación de la mortalidad en 140 familias con síndrome de Lynch con una mutación identificada, ha revelado que los tumores cerebrales se situaron en tercer lugar en la lista de fallecimientos por cáncer, después del cáncer colorrectal y el cáncer de endometrio [48].

Tumores cutáneos

Las lesiones cutáneas asociadas con el síndrome de Lynch son tumores sebáceos, incluyendo adenomas, epiteliomas, carcinomas y queratoacantomas. La combinación de lesiones cutáneas características con el síndrome de Lynch se conoce como el síndrome Muir Torre [49]. Los tumores sebáceos son poco frecuentes y representan un buen marcador para el CCHNP. Puede ser necesaria una revisión cuidadosa de la histología cutánea para lograr establecer o descartar un diagnóstico en estos casos.

CRITERIOS CLÍNICOS PARA EL SÍNDROME DE LYNCH (CCHNP)

CRITERIOS I Y II DE ÁMSTERDAM

Hasta hace diez años, el diagnóstico del síndrome de Lynch se veía entorpecido por la ausencia de características patognómicas en contraste con la poliposis adenomatosa familiar, en la cual la presencia de cientos de adenomas de colon, confirma el diagnóstico. Dicho diagnóstico del síndrome de Lynch sólo podía ser contemplado en base a la historia personal y familiar. Por aquella época, la descripción del síndrome en la literatura variaba enormemente, lo cual hacía difícil la comparación de los resultados de los estudios. Fue por esta razón por la que el Grupo Colaborativo Internacional sobre CCHNP (conocido ahora como la Sociedad Internacional de Tumores Gastrointestinales Hereditarios –International Society of Gastrointestinal Hereditary Tumours–

Tabla 4. Criterios de Ámsterdam I y II

Criterios de Ámsterdam I
Debe haber al menos tres parientes con cáncer colorrectal. – un familiar debe ser pariente en primer grado de los otros dos, – al menos dos generaciones sucesivas deberán verse afectadas, – al menos un tumor debe ser diagnosticado antes de los 50 años de edad, – deberá excluirse la poliposis adenomatosa familiar, – los tumores deben ser confirmados mediante estudio histopatológico.
Criterios de Ámsterdam II
Deberá haber al menos tres parientes con cáncer colorrectal o con un cáncer asociado al síndrome de Lynch: cáncer de endometrio, de intestino delgado, de uréter o pelvis renal. – un familiar debe ser pariente en primer grado de los otros dos, – al menos dos generaciones sucesivas deberán verse afectadas, – al menos un tumor debe ser diagnosticado antes de los 50 años, – la poliposis adenomatosa familiar deberá ser excluida en el caso de cáncer colorrectal si hubiese alguno, – los tumores deben ser confirmados mediante estudio histopatológico.

(INSIGHT)) propuso en 1990 un conjunto de criterios para CCHNP (Tabla 4). Los objetivos de dichos criterios eran permitir estudios internacionales colaborativos y promover el uso de una terminología uniforme [11]. La gran aceptación de dichos criterios se ha reflejado hasta la fecha en el hecho de que prácticamente todos los investigadores utilizan esta terminología. Sin embargo, dichos criterios también han sido objeto de crítica; algunos investigadores consideraron que los criterios excluían a algunas familias clásicas, porque no toman en consideración los cánceres extracolónicos que forman parte del síndrome. Por otra parte, existía la preocupación de que los criterios estaban siendo mal empleados en el diagnóstico de CCHNP y que las familias que no cumplían los criterios, podrían sentirse erróneamente a salvo y excluidas de la necesidad de asesoramiento genético, del análisis del ADN o de la vigilancia. Para resolver dichos problemas, el Grupo Colaborativo Internacional ha propuesto en 1999 un segundo conjunto de criterios [50] que incluía los cánceres extracolónicos asociados con CCHNP (Tabla 4).

LOS CRITERIOS DE BETHESDA Y OTROS

A lo largo de los años, muchos conjuntos de criterios han sido desarrollados para la identificación del síndrome de Lynch. Probablemente los criterios clínicos más importantes en la actualidad son

los llamados criterios de Bethesda que fueron propuestos en 1996[51]. Dichos criterios describen casi todas las condiciones clínicas en las cuales se sospecha la existencia de un síndrome de Lynch. Si un paciente cumple con uno de dichos criterios, está indicado realizar estudios genéticos moleculares adicionales, ya sea mediante análisis de IMS o mediante análisis inmunohistoquímico de las proteínas de reparación de bases desapareadas (ver abajo). Diversos estudios han demostrado que dichos criterios resultan muy útiles para la selección de familias, quienes deberán someterse a un análisis de mutaciones[52]. Basándonos en los resultados de estos estudios y los debates celebrados durante la jornada de trabajo sobre IMS organizadas por NCI (Instituto Nacional de Cáncer), celebrada en 2002 en Bethesda, Maryland, USA, los criterios han sido actualizados recientemente[53] (Tabla 5).

Tabla 5. Criterios de Bethesda revisados

1. Cáncer colorrectal diagnosticado en un paciente menor de 50 años de edad;
2. Presencia de tumores colorrectales sincrónicos, metacrónicos, u otros tumores asociados al síndrome de Lynch *, independientemente de la edad;
3. Cáncer colorrectal con una histología IMS-H diagnosticado en pacientes < 60 años;
4. Pacientes con cáncer colorrectal y un pariente de primer grado que presentan un tumor asociado con el síndrome de Lynch, y con uno de los cánceres diagnosticados antes de los 50 años; y
5. Pacientes con cáncer colorrectal con dos o mas parientes de primer o de segundo grado con un tumor asociado al síndrome de Lynch, independientemente de la edad.

**Tumores asociados con el síndrome de Lynch incluyen los tumores colorrectales, de endometrio, de estómago, de ovario, de páncreas, de uréter, de pelvis renal, de conducto biliar, y tumores cerebrales, adenomas de la glándula sebácea y queratoacantomas y carcinomas del intestino delgado*

ESTUDIOS GENÉTICOS MOLECULARES

ANÁLISIS DE MUTACIONES

Debido a la heterogeneidad del espectro de mutaciones en genes de reparación de bases desapareadas, el screening para las mutaciones requiere tiempo y es costoso. Se ha registrado tanto mutaciones puntuales como grandes deleciones genómicas en los genes de reparación de bases desapareadas. El análisis del ADN, por lo tanto, deberá incluir técnicas que identifiquen ambos tipos de defectos. Para evaluar los factores clínicos de riesgo que mejor pronostican la presencia de las mutaciones *MLH1* y *MSH2*, los investigadores holandeses han analizado dichos genes mediante gel de electroforesis en gradiente de densidad a lo largo de grandes series de sujetos emparentados (187) los cuales presentaban agrupaciones familiares de cáncer colorrectal[54].

Fueron identificadas mutaciones patogénicas en el 26% de dichas familias. El análisis multivariado ha demostrado que la edad del diagnóstico de cáncer colorrectal, el cumplimiento de los criterios de Ámsterdam I, y la presencia de cáncer de endometrio en los sujetos emparentados eran factores independientes de pronóstico de mutaciones en líneas germinales *MSH2* y *MLH1*. Recientemente, la búsqueda de mutaciones en los genes de reparación de bases desapareadas, incluyendo el gen MSH6, fue ampliado a una serie de 287 familias en las que se sospechaba la existencia del síndrome de Lynch. Se detectaron mutaciones en el 30% de las familias: el 13% presentó mutación en *MSH2*, el 14% mutación en *MLH1* y el 3% mutación en *MSH6*. Las tasas de detección de mutaciones en familias que cumplen con los criterios de Ámsterdam I y las que cumplen con los criterios de Ámsterdam II resultaron idénticas (50%). En aquellas familias que cumplen con los criterios de Bethesda, la tasa de detección resultó ser inferior al 15%.

En la mayoría de los países europeos, el coste del análisis de mutaciones de todos los genes de importancia, excluyendo los coste del asesoramiento genético, asciende a una cantidad comprendida entre 1.500 y 2.000 euros. Afortunadamente, a diferencia de otros cánceres hereditarios, existen pruebas de más bajo coste para el cáncer colorrectal familiar, como por ejemplo IMS y análisis inmunohistoquímico de proteínas de reparación de bases desapareadas, que pueden ser utilizadas para identificar aquellas familias en quienes se ha predicho una alta probabilidad de ser portadoras de una mutación.

EL ANÁLISIS DE LA INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES (IMS) EN TUMORES COLORRECTALES

La inestabilidad de microsatélites (IMS) registrada por primera vez en el año 1993, se debe a un fallo en el sistema de reparación de bases desapareadas en el ADN[55]. Los microsatélites son secuencias repetitivas en el ADN encontradas en todo el genoma. La pérdida de la función de reparación de bases desapareadas puede dar lugar a mutaciones en regiones repetitivas que codifican o no genes, incluyendo todos los genes involucrados en la iniciación y progresión de tumores. Acorde a las directrices internacionales para la evaluación de IMS, se debe emplear un panel de cinco marcadores de microsatélites. En el caso de que dos de los cinco marcadores muestren inestabilidad, el tumor se describe como de alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H en inglés). Si solamente uno de los marcadores muestra inestabilidad, el tumor se considera como baja inestabilidad de microsatélites (MSI-L en inglés). Los tumores sin ningún marcador inestable se consideran MS-estable (MSS en inglés). Teniendo en cuenta que más de un 90% de los cánceres colorrectales en pacientes con síndrome de Lynch presentan un alto nivel de IMS, la IMS puede facilitar el diagnóstico de este síndrome. Sin embargo, la inestabilidad de microsatélites (IMS) no es específica al síndrome de Lynch, ya que se presenta en un 15% de

los tumores colorrectales aparentemente esporádicos, así como en otros tumores. Se recomienda practicar un análisis de IMS en todos los tumores colorrectales presentados en pacientes que satisfacen los criterios de Bethesda[53].

EL PAPEL DEL ANÁLISIS INMUNOHISTOQUÍMICO DE LAS PROTEÍNAS DE REPARACIÓN DE BASES DESAPAREADAS

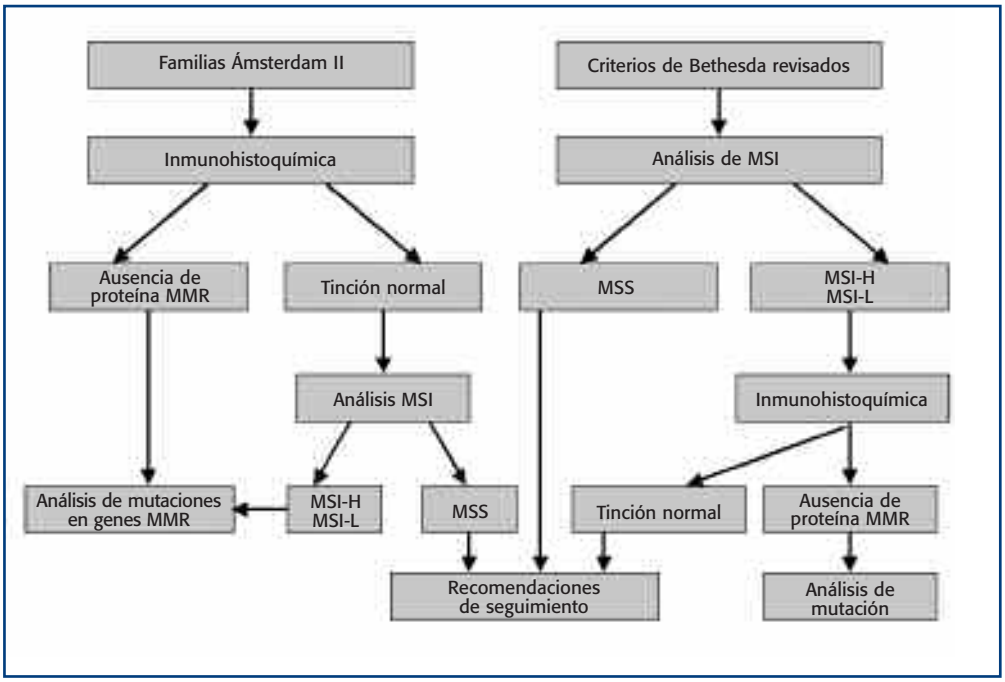
Otra técnica rápida y de bajo coste que ha sido introducida recientemente para la identificación de la deficiencia en la reparación de bases desapareadas, es el análisis inmunohistoquímico de las proteínas de reparación de bases desapareadas en tumores. Mediante anticuerpos específicos se puede detectar la presencia o ausencia de las proteínas MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2[34,56]. La tinción inmunohistoquímica puede realizarse sobre secciones de tejidos impregnados de parafina, fijados en formalina. Cuando se realiza el análisis de expresión MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 se utilizan como controles internos estromas tisulares y epitelio normal. En el caso de que no exista tinción nuclear del tumor para uno de los anticuerpos y al mismo tiempo exista tinción normal en el tejido de control interno, se puede llegar a la conclusión de que estamos ante una pérdida de expresión de la proteína de reparación de bases desapareadas en cuestión.

Al tener en cuenta que las proteínas de reparación de bases desapareadas forman complejos heterodiméricos, pueden presentarse patrones inmunohistoquímicos bien diferenciados en los tumores de los portadores de diversas mutaciones. El patrón característico que se presenta en los tumores colorrectales en portadores de una mutación en *MLH1* consiste en la ausencia de tinción para MLH1 y PMS2 y tinción normal para MSH2 y MSH6. Este patrón se explica por el hecho de que la proteína MLH1 forma un heterodímero con la proteína PMS2. En ausencia de la proteína MLH1, no se formaría el heterodímero y la proteína PMS2 se degradaría, dando como resultado la ausencia de tinción en ambas proteínas. Teniendo en cuenta que la proteína MSH2 forma un heterodímero con MSH6, el patrón inmunohistoquímico específico observado en tumores de portadores con la mutación *MSH2*, consta de ausencia de tinción en MSH2 y MSH6 y de una tinción normal en MLH1 y PMS2. En los tumores de portadores de la mutación *MSH6*, sólo se observa la ausencia de tinción en la proteína MSH6, mientras que en tumores de portadores de la mutación *PMS2*, hay ausencia de la proteína PMS2.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO EN PACIENTES POTENCIALES DE SÍNDROME DE LYNCH

Una historia familiar detallada de todos los pacientes que padecen cáncer es la manera más sencilla y con mayor coste/efectividad para identificar el cáncer colorrectal hereditario. Debido a que el cáncer es una enfermedad común, la incidencia de cáncer colorrectal en varios miembros de la misma familia puede ser debida a un agrupamiento casual. Las características de los tipos hereditarios de cáncer colorrectal que pueden ser de gran utilidad para el diagnóstico diferencial

Figura 2. Enfoque para familias con agrupamiento de cáncer colorrectal no-polipósico o con un inicio precoz de cáncer colorrectal



de casos no hereditarios son: un inicio precoz inusual, la presentación de múltiples cánceres, y la aparición combinada de cáncer colorrectal con cáncer de endometrio o cualquier otro cáncer asociado con el síndrome de Lynch (en un sujeto o en una familia).

En el caso de pacientes que cumplen con los criterios de Bethesda (Tabla 5), el tumor debe ser analizado mediante IMS o el análisis inmunohistoquímico de los genes de reparación de bases desapareadas, en función de la experiencia del laboratorio en cuestión. Un reciente estudio alemán ha registrado que el análisis de IMS es más sensible que un análisis inmunohistoqúimico para la identificación de las mutaciones *MSH2* y *MLH1* [57]. Sin embargo, según nuestra propia experiencia, el análisis inmunohistoquímico utilizando anticuerpos contra cuatro proteínas de reparación de bases desapareadas (MSH2, MLH1, MSH6 y PMS2), la sensibilidad fue similar al de la sensibilidad en el análisis mediante IMS [34]. Sin embargo, teóricamente el análisis inmunohistoquímico de las proteínas de reparación de bases desapareadas no puede sustituir completamente al análisis de IMS, mientras que no se haya esclarecido el papel de otros supuestos genes de reparación de bases desapareadas, en el síndrome Lynch. Por este motivo, preferimos el análisis de IMS como

un primer paso en pacientes que satisfacen los criterios de Bethesda. En estos casos, el análisis de IMS ofrecerá información global sobre la pérdida de la función de reparación de bases desapareadas, incluyendo alteraciones en genes de reparación de bases desapareadas, aparte de los genes ya conocidos. En los casos IMS-H y IMS-L, el análisis inmunohistoquímico debe ser realizado como un segundo paso.

Sin embargo, en familias que satisfacen los criterios de Ámsterdam, en las cuales la probabilidad de detectar una mutación es relativamente alta (>50%), recomendamos el análisis inmunohistoquímico como primer paso en el diagnóstico, debido a que el resultado puede indicar qué gen ha mutado. Si se encuentra un patrón de tinción negativo, el siguiente paso será el análisis de mutación del gen en cuestión. En caso de dudosa interpretación o de tinción positiva de todas las proteínas de reparación de bases desapareadas, deberá realizarse el análisis de IMS. En el caso de ausencia de IMS en un tumor de un paciente que pertenece a una familia muy sospechosa, se recomienda el análisis de un segundo tumor de la misma familia para excluir la posibilidad de fenocopias. La Figura 2 muestra el esquema de nuestro enfoque.

DIAGNÓSTICO PRESINTOMÁTICO

Una información detallada suministrada por un genetista clínico experimentado y un buen apoyo psicosocial son prerrequisitos para el diagnóstico presintomático basado en las pruebas del ADN. Miembros de dichas familias que optan por someterse a las pruebas genéticas acuden a una o más sesiones individuales de asesoramiento antes de someterse a las pruebas. Las cuestiones mencionadas durante la primera sesión incluyen los motivos para la realización de pruebas, las características clínicas del síndrome de cáncer hereditario, el modo de herencia, las consecuencias de los resultados de las pruebas, opciones disponibles para el tratamiento en el caso de resultado positivo, y los procedimientos de pruebas de ADN. Se ofrece apoyo psicológico a todos los sujetos a lo largo de todo el proceso de pruebas. Se comunican los resultados de las pruebas en un plazo de 6 a 12 semanas después de la toma de la muestra de sangre.

Estudios recientes han demostrado que la aceptación de someterse a pruebas genéticas en familias con síndrome de Lynch, varía entre un 43% en los EE.UU., a un 57% en los Países Bajos y a un 75% en Finlandia[58-60]. Las razones de dicha variación podrían ser diferencias en el planteamiento del estudio. Otros motivos podrían ser diferencias fundamentales entre los sistemas sanitarios y de seguridad social en los Estados Unidos y Europa. En Europa, donde hasta la fecha los seguros médicos privados han desempeñado un papel menos importante, se podría aceptar más fácilmente el someterse a una prueba de predicción de una enfermedad para la cual hay tratamientos disponibles.

VIGILANCIA

COLORRECTO

El protocolo de screening recomendado por el Grupo Colaborativo Internacional (ICG-CCHNP) consiste en la realización de una colonoscopia cada 1-2 años, empezado a partir de los 25 años (Tabla 6). Varios estudios han demostrado que el screening de cáncer colorrectal en el síndrome de Lynch es efectivo. Los investigadores finlandeses han detectado que las revisiones periódicas por endoscopía de 22 familias CCHNP a lo largo de un periodo de 10 años, llevaron a una reducción del 60% en la incidencia de cáncer colorrectal [61]. En un segundo estudio, con un seguimiento de 15 años, también mostraron que el screening condujo a una disminución significativa de la mortalidad asociada al cáncer colorrectal [62]. Un reciente estudio holandés realizado en 114 familias CCHNP registró que alrededor del 10% de los portadores de la mutación (reparación de bases desapareadas), desarrolló cáncer colorrectal bajo detección al cabo de un seguimiento de aproximadamente 10 años (es decir, un porcentaje similar al de la serie finlandesa) [63]. Todos los cánceres detectados por el screening en el plazo de 2 años después de la colonoscopia anterior se presentaron en un estadío de cáncer precoz (Dukes A y B). Esta observación muestra que el intervalo recomendado de screening de 1 a 2 años es el adecuado.

En cuanto identificamos una familia que cumple con los criterios de Ámsterdam, nuestra política es remitir inmediatamente a los parientes de primer grado a un centro para que sean sometidos a

Tabla 6. Protocolo de vigilancia en el síndrome de Lynch y el agrupamiento familiar de cáncer colorrectal

Trastorno	Límite inferior de edad	Pruebas	Intervalo
CCHNP	20-25 años	Colonoscopia	2 años
	30-35 años	Revisión ginecológica, ultrasonido transvaginal	1-2 años
	30-35 años	Gastroduodenoscopia[1]	1-2 años
	30-35 años	Ultrasonido abdominal, citología de urina[2]	1-2 años
Agrupamiento de cáncer colorrectal familiar sin evidencia de IMS	45-50 años	Colonoscopia	3- 5 años

[1]. Si se presenta cáncer gástrico en la familia; [2] Si se presenta cáncer del conducto urinario en la familia.

vigilancia colonoscópica sin esperar siquiera por los resultados de los estudios genéticos moleculares.

En una pequeña proporción de las familias que cumplen con los criterios de Ámsterdam, los resultados de la IMS y el análisis inmunohistoquímico de tumor(es) colorrectal(es) son negativos[64]. El agrupamiento casual de cáncer colorrectal con otros defectos genéticos (no defectos de reparación de bases desapareadas) puede ser el motivo causante de la enfermedad en dichas familias y no estamos ante el síndrome de Lynch. Estas familias se caracterizan por el inicio tardío (>50 años) y la ausencia de cáncer de endometrio y de tumores múltiples. En dichas familias, no se recomienda vigilancia de cáncer de endometrio y un programa menos intensivo de vigilancia colonoscópica (por ejemplo colonoscopia: 1 cada 5 años) podría ser adecuado.

SCREENING DEL CÁNCER EXTRACOLÓNICO

Claramente, las mujeres tienen un riesgo considerable de cáncer de endometrio y un riesgo moderado de cáncer de ovario. Para ninguno de estos dos tipos de cáncer existe régimen de vigilancia alguno que haya sido demostrado. Investigadores británicos y holandeses evaluaron los resultados de la vigilancia en 269 mujeres pertenecientes a familias sospechosas de padecer síndrome de Lynch [65]. El programa de vigilancia, que consistía en realizar una prueba de ultrasonido cada 1 o 2 años, no condujo a la detección de lesiones pre-malignas ni a detectar cáncer de endometrio. Sin embargo, dos mujeres presentaron molestias al cabo de los 6 y de los 24 meses después del ultrasonido normal y fueron diagnosticadas de cáncer de endometrio. Ambos tumores se encontraban en un estadío precoz (FIGO I). En otro estudio realizado en los Países Bajos, 41 mujeres de familias Lynch se sometieron a vigilancia por ultrasonido transvaginal [66]. Tras un seguimiento medio de 5 años, lesiones pre-malignas, es decir complejos atípicos, fueron detectadas en tres pacientes. Hubo un cáncer de intervalo diagnosticado a los ocho meses de la prueba de ultrasonido que fue normal (este tumor también se encontraba en un estadío precoz). Como conclusión, es necesario realizar más estudios para confirmar la efectividad de la vigilancia en el caso de cáncer de endometrio. Debido a que las portadoras de la mutación *MSH6* presentan un alto riesgo de desarrollar un cáncer de endometrio, una histerectomía tras la menopausia [27] podría ser contemplada. También en las mujeres sometidas a una resección de cáncer colorrectal, la histerectomía podría ser contemplada en el mismo acto quirúrgico.

Una salpingo-ovariectomía bilateral puede ser contemplada para portadoras de la mutación *MSH2, MLH1* y *MSH6* después de la maternidad, si se observan numerosos casos (clusters) de cáncer de ovario en la familia.

El riesgo de cáncer gástrico es bajo en el síndrome de Lynch en los países occidentales. Se ha propuesto screening mediante endoscopia pero aún no ha sido demostrado su utilidad. La vigilancia gástrica sólo deber contemplarse en aquella familias con una alta incidencia de este tipo de tumor. En países como Japón y Corea, donde el riesgo de cáncer gástrico es muy alto, se ha sugerido realizar un screening.

La detección del cáncer de conducto urotelial es cuestionable. No existe asociación alguna con un genotipo específico y un planteamiento pragmático es el ofrecer dicho screening sólo a aquellas familias cuyos miembros hayan presentado estos tipos de cáncer. En dichos casos se han realizado anualmente un análisis de orina, una citología de orina y un ultrasonido renal a partir de los 30-35 años.

TRATAMIENTO

MANEJO QUIRÚRGICO

Antes de proceder a la resección de un tumor de colon, resulta importante visualizar todo el colon debido al riesgo de un tumor sincrónico. Un reciente estudio ha registrado que el riesgo de desarrollar un segundo tumor de colon después del tratamiento de cáncer colorrectal primario, fue de un 16% al cabo de 10 años de seguimiento [63]. A la vista de este riesgo significativo, uno se plantea si la realización de una colectomía subtotal en lugar de una resección segmentaria, podría ser el tratamiento de preferencia en pacientes de familias con síndrome de Lynch que presentan un tumor primario. En un estudio reciente, se ha realizado un análisis de toma de decisiones para comparar la esperanza de vida para pacientes que se someten a una colectomía subtotal o a una resección parcial en el caso de un cáncer colorrectal primario detectado en el screening [35]. Los resultados indicaron que la realización de una colectomía subtotal a una edad temprana (≤ 47 años) conlleva un aumento de la esperanza de vida de hasta 2,3 años. Teniendo en cuenta estos hallazgos, además del riesgo significativo de desarrollar un segundo tumor, una colectomía con anastomosis ileorrectal puede ser contemplado en caso de detectar un cáncer colorrectal en un paciente joven que forma parte de un programa de vigilancia.

QUIMIOTERAPIA

En gran medida la quimioterapia consigue su efecto dañando el ADN. Las células normales con mecanismos de reparación intactos y crecimiento regulado son menos susceptibles a los agentes quimioterapéuticos que muchas células cancerígenas, por lo tanto existe la posibilidad de tratamiento. Sin embargo, hasta hace muy poco, esto ha sido un efecto disminuido. Con un mejor conocimiento molecular de las diferencias entre las células tumorales y las células normales, ahora

nos centramos en considerar las células tumorales como dianas específicas y en personalizar la quimioterapia para maximizar la eficacia contra el tipo de tumor en cuestión. En estos momentos, los regímenes basados en fluorouracilo representan el "patrón oro" en la quimioterapia adyuvante para el cáncer de intestino. Estudios *in vitro* muestran que células sin problemas de reparación de bases desapareadas (mismatch repair proficient) tratadas con 5-FU crecen más lentamente que las células deficientes de reparación de bases desapareadas (mismatch repair deficient)[67]. Esto sugiere que un sistema competente de reparación de bases desapareadas es una condición crítica para la citotoxicidad del 5-FU. Los estudios clínicos realizados para comprobar la eficacia de 5-FU en cáncer de colon IMS-H resultan contradictorios. Por una parte se ha postulado que la IMS constituye un factor predictivo de la respuesta positiva a la quimioterapia con 5-FU[68] y por otra parte, un amplio estudio ha sugerido que pacientes con tumores IMS-H sometidos a quimioterapia basada en 5-FU tienen una tendencia a presentar peor pronóstico, comparados con aquellos que no se someten al tratamiento[69]. A pesar de que esto puede parecer un paso negativo para pacientes con este tipo de tumores, representa el comienzo de un proceso en el cual sólo se utilizarán fármacos efectivos para el tumor en cuestión.

QUIMIOPREVENCIÓN

Hay algunas pruebas que sugieren que el síndrome de Lynch podría ser susceptible a manipulaciones medioambientales, tal y como se ha demostrado por la disminución de la incidencia de cáncer gástrico y tal vez mediante las diferencias aparentes de penetración entre hombres y mujeres.

Hay interés en este momento en cuanto al papel de la aspirina para prevenir el cáncer de intestino. Varios estudios amplios han demostrado que la aspirina reduce el riesgo de cáncer del intestino en la población general. Hay pruebas aisladas que sugieren que el almidón resistente (un isómero del almidón) también podría desempeñar un papel en la reducción de riesgo de cáncer de intestino. En los momentos actuales un amplio estudio internacional intenta responder a estas preguntas sobre dichas intervenciones en el síndrome de Lynch y si, o bien la aspirina o bien el almidón, o ambos, pueden ofrecer suficientes beneficios para ser recomendados como tratamiento preventivo.

CONCLUSIONES

Es importante identificar a los sujetos con predisposición al cáncer colorrectal, ya que es posible prevenir la morbilidad y la muerte precoz asociadas con cáncer avanzado. A pesar de

que se dispone de varias pruebas moleculares para ayudarnos a realizar o a confirmar el diagnóstico, lo fundamental sigue siendo una precisa historia familiar. Hasta hace poco, los criterios de Ámsterdam representaban la herramienta más importante para la identificación del síndrome de Lynch. Sin embargo, ahora que sabemos que el síndrome de Lynch está causado por un defecto en la reparación de bases desapareadas (mismatch repair defect) y que la característica principal del síndrome es IMS, deberá prestarse más atención a los criterios de Bethesda que describen todas las condiciones clínicas en las cuales se requiere la confirmación de IMS. Todos los especialistas involucrados en el tratamiento de pacientes de cáncer deben conocer dichos criterios a fin de identificar todas las familias que potencialmente padecen síndrome de Lynch. Mediante el análisis de IMS o el análisis inmunohistoquímico de las proteínas de reparación de bases desapareadas, los pacientes con alta probabilidad de ser portadores de mutaciones pueden ser identificados y estos pacientes deberán ser remitidos a clínicas de valoración de cáncer familiar para ser sometidos a pruebas genéticas. Las pruebas genéticas deberán solamente ser realizadas después de haberles ofrecido una información detallada sobre las ventajas e inconvenientes de las pruebas de las mismas, y siempre con un buen apoyo psicosocial.

En estos momentos, el estudio de IMS y el análisis inmunohistoquímico se recomiendan solamente en aquellas familias que cumplen con criterios específicos, debido a que existen otras evidencias que muestran que la IMS es un importante factor pronóstico y podría predecir la respuesta a la quimioterapia; en un futuro próximo dichas pruebas podrían ser realizados a una escala mucha mayor, incluso en todos los casos de cáncer colorrectal.

El tratamiento se realiza principalmente mediante screening (los regímenes variarán en función de los recursos locales). Una vez empezados los programas de detección continúan realizándose de por vida. Para promover una máxima adherencia a los protocolos de vigilancia recomendados, una educación cuidadosa y asesoramiento sobre todos los detalles de la enfermedad son primordiales. La experiencia ha demostrado que la vigilancia a largo plazo de familias de alto riesgo no puede ser garantizada de manera adecuada por especialistas individuales, lo que podría llevar a una importante morbi-mortalidad. En varios países dichos problemas han servido de estímulo a especialistas para establecer registros nacionales y regionales que supervisan la continuidad de los programas de vigilancia mediante evaluación periódica de los resultados del screening. Los registros también garantizan que se ofrezca el mismo protocolo a las diferentes ramas de las familias cuando son varios especialistas quienes llevan a cabo el seguimiento. Los registros de cáncer hereditario desempeñan por lo tanto su papel en el asesoramiento de los resultados de la vigilancia a largo plazo. Esto es importante, ya que todavía se desconoce el valor de la mayoría de los protocolos sugeridos.

RESUMEN

Las característica principal del síndrome de Lynch es la inestabilidad de microsatélite.

Las características clínicas de este síndrome se engloban dentro de los criterios conocidos como Ámsterdam I, Ámsterdam II y Bethesda.

El riesgo de padecer cáncer colorrectal a lo largo de la vida en el síndrome de Lynch es del 65-80% (para hombres) y 30-70% en mujeres.

En cuanto a la inestabilidad de microsatélites, el 90% de los cánceres colorrectales la presentan en el síndrome de Lynch.

El porcentaje de mutaciones detectadas en el estudio de los genes MMR está en relación directa con lo estricto de los criterios.

El manejo preventivo en estas familias pasa por la detección precoz (colonoscopias, revisiones ginecológicas); sin embargo, pueden existir casos donde sea planteable la cirugía profiláctica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lynch HT, Chapelle de la A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med 2003;348:919-32
2. Peltomaki P, Vasen H. Mutaciones associated with HNPCC predisposition -- Update of ICG-HNPCC/INSiGHT mutación database. Dis Markers 2004;20:269-76
3. Harfe BD, Jinks-Robertson S. DNA mismatch repair and genetic instability. Annu Rev Genet 2000;34:359-99
4. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P et al. Screening for the Lynch síndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). N Engl J Med 2005;352:1851-60
5. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, Canzian F, Hemminki A, Peltomaki P et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. N Engl J Med 1998;338:1481-7
6. Warthin A.S. Heredity with reference to carcinoma. Arch Int Med 2006. 12, 546-55. 2006
7. Lynch HT, Krush AJ. Cancer family "G" revisited: 1895-1970. Cancer 1971;27:1505-11
8. Mecklin JP, Jarvinen HJ, Peltokallio P. Cancer family síndrome. Genetic análisis of 22 Finnish kindreds. Gastroenterology 1986;90:328-33
9. Ponz dL, Sassatelli R, Sacchetti C, Zanghieri G, Scalmati A, Roncucci L. Familial aggregation of tumors in the three-year experience of a population-based colorectal cancer registry. Cancer Res 1989;49:4344-8
10. Vasen HF, Hartog Jager FC, Menko FH, Nagengast FM. Screening for hereditary non-polyposis colorectal cancer: a study of 22 kindreds in The Netherlands. Am J Med 1989;86:278-81

11. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). Dis Colon Rectum 1991;34:424-5
12. Desai DC, Lockman JC, Chadwick RB, Gao X, Percesepe A, Evans DG et al. Recurrent germline mutation in MSH2 arises frequently de novo. J Med Genet 2000;37:646-52
13. Kraus C, Kastl S, Gunther K, Klessinger S, Hohenberger W, Ballhausen WG. A proven de novo germline mutación in HNPCC. J Med Genet 1999;36:919-21
14. Wijnen J, De Leeuw W, Vasen H, van der KH, Moller P, Stormorken A et al. Familial endometrial cancer in female carriers of MSH6 germline mutations. Nat Genet 1999;23:142-4
15. Park JG, Park YJ, Wijnen JT, Vasen HF. Gene-environment interaction in hereditary nonpolyposis colorectal cancer with implications for diagnostic and genetic testing. Int J Cancer 1999;82:516-9
16. Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Cancer 1993;71:677-85
17. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analisis. Gastroenterology 1996;110:1020-7
18. Vasen HF, Sanders EA, Taal BG, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH et al. The risk of brain tumours in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). Int J Cancer 1996;65:422-5
19. Sijmons RH, Kiemeney LA, Witjes JA, Vasen HF. Urinary tract cancer and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: risks and screening options. J Urol 1998;160:466-70
20. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la CA et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. Int J Cancer 1999;81:214-8
21. Scott RJ, McPhillips M, Meldrum CJ, Fitzgerald PE, Adams K, Spigelman AD et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer in 95 families: differences and similarities between mutation-positive and mutation-negative kindreds. Am J Hum Genet 2001;68:118-27
22. Vasen HF, Morreau H, Nortier JW. Is breast cancer part of the tumor spectrum of hereditary nonpolyposis colorectal cancer? Am J Hum Genet 2001;68:1533-5
23. Soravia C, van der KH, Brundler MA, Blouin JL, Wijnen J, Hutter P et al. Prostate cancer is part of the hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) tumor spectrum. Am J Med Genet 2003;121:159-62
24. Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Jarvinen HJ. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) síndrome. Int J Cancer 1995;64:430-3
25. Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Griffioen G et al. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutación carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer familias. J Clin Oncol 2001;19:4074-80
26. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, Wyllie AH, Sharp L, Burn J et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. Hum Mol Genet 1997;6:105-10
27. Hendriks YM, Wagner A, Morreau H, Menko F, Stormorken A, Quehenberger F et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. Gastroenterology 2004;127:17-25
28. Quehenberger F, Vasen HF, van Houwelingen HC. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. J Med Genet 2005;42:491-6
29. Lin KM, Shashidharan M, Ternent CA, Thorson AG, Blatchford GJ, Christensen MA et al. Colorectal and extracolonic cancer variations in MLH1/MSH2 hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindreds and the general population. Dis Colon Rectum 1998;41:428-33
30. Hendriks Y., Jagmohan-Changur, S., van der, Klift H., Morreau, H., van Puijenbroek, M., Tops, C. et al. Heterozygous mutations in PMS2 cause Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch síndrome). Gastroenterology. 2006
31. Menko FH, te Meerman GJ, Sampson JR. Variable age of onset in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: clinical implications. Gastroenterology 1993;104:946-7

32. Voskuil DW, Vasen HF, Kampman E, van't Veer P. Colorectal cancer risk in HNPCC families: development during lifetime and in successive generations. National Collaborative Group on HNPCC. Int J Cancer 1997;72:205-9
33. Tsai YY, Petersen GM, Booker SV, Bacon JA, Hamilton SR, Giardiello FM. Evidence against genetic anticipation in familial colorectal cancer. Genet Epidemiol 1997;14:435-46
34. de Jong AE, van Puijenbroek M, Hendriks Y, Tops C, Wijnen J, Ausems MG et al. Microstellite instability, immunohistochemistry, and additional PMS2 staining in suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Clin Cancer Res 2004;10:972-80
35. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, van Duijvendijk P, Cats A, Menko FH, Griffioen G et al. Decision analisis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. Gut 2003;52:1752-5
36. de Jong AE, Morreau H, van Puijenbroek M, Eilers PH, Wijnen J, Nagengast FM et al. The role of mismatch repair gene defects in the development of adenomas in patients with HNPCC. Gastroenterology 2004;126:42-8
37. Jass JR, Stewart SM, Stewart J, Lane MR. Hereditary non-polyposis colorectal cancer--morphologies, genes and mutations. Mutat Res 1994;310:125-33
38. Vasen HF, Nagengast FM, Khan PM. Interval cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). Lancet 1995;345:1183-4
39. Sankila R, Aaltonen LA, Jarvinen HJ, Mecklin JP. Better survival rates in patients with MLH1-associated hereditary colorectal cancer. Gastroenterology 1996;110:682-7
40. Jass JR, Walsh MD, Barker M, Simms LA, Young J, Leggett BA. Distinction between familial and sporadic forms of colorectal cancer showing DNA microsatellite instability. Eur J Cancer 2002;38:858-66
41. de Leeuw WJ, Dierssen J, Vasen HF, Wijnen JT, Kenter GG, Meijers-Heijboer H et al. Prediction of a Mismatch repair gene defect by inestabilidad microsatélite and immunohistochemical análisis in endometrial tumours from HNPCC patients. J Pathol 2000;192:328-35
42. van den BM, van den HM, Jongejan E, van der LF, Michels M, Schakenraad S et al. More differences between HNPCC-related and sporadic carcinomas from the endometrium as compared to the colon. Am J Surg Pathol 2004;28:706-11
43. Crijnen TE, Janssen-Heijnen ML, Gelderblom H, Morreau J, Nooij MA, Kenter GG et al. Survival of Patients with Ovarian Cancer due to a Mismatch repair Defect. Fam Cancer 2005;4:301-5
44. Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrom. Int J Cancer 1997;74:551-5
45. Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Lynch HT, Watson P, Myrhoj T, Jarvinen HJ et al. Characteristics of small bowel carcinoma in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. International Collaborative Group on HNPCC. Cancer 1998;83:240-4
46. Schulmann K, Brasch FE, Kunstmann E, Engel C, Pagenstecher C, Vogelsang H et al. HNPCC-associated small bowel cancer: clinical and molecular characteristics. Gastroenterology 2005;128:590-9
47. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM et al. The molecular basis of Turcot's syndrom. N Engl J Med 1995;332:839-47
48. de Jong AE. Shift in mortality due to surveillance in the Lynch síndrome. Gastroenterology. 2006
49. Ponti G, Ponz dL. Muir-Torre syndrome. Lancet Oncol 2005;6:980-7
50. 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
51. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Síndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. J Natl Cancer Inst 1997;89:1758-62

52. Pinol V, Castells A, Andreu M, Castellvi-Bel S, Alenda C, Llor X et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, inestabilidad microsatélite, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. JAMA 2005;293:1986-94

53. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la CA, Ruschoff J et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 2004;96:261-8

54. Wijnen JT, Vasen HF, Khan PM, Zwinderman AH, van der KH, Mulder A et al. Clinical findings with implications for genetic testing in families with clustering of colorectal cancer. N Engl J Med 1998;339:511-8

55. Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkanen L, Mecklin JP et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. Science 1993;260:812-6

56. Hendriks Y, Franken P, Dierssen JW, De Leeuw W, Wijnen J, Dreef E et al. Conventional and tissue microarray immunohistochemical expression analysis of mismatch repair in hereditary colorectal tumors. Am J Pathol 2003;162:469-77

57. Engel C, Forberg C, Holinski-Feder E, Pagenstecher C, Plaschke J, Kloor M et al. Novel strategy for optimal sequential application of clinical criteria, immunohistochemistry and microsatellite analysis in the diagnostic of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Int J Cancer. 2006

58. Lerman C, Hughes C, Trock BJ, Myers RE, Main D, Bonney A et al. Genetic testing in families with hereditary nonpolyposis colon cancer. JAMA 1999;281:1618-22

59. Aktan-Collan K, Mecklin JP, Jarvinen H, Nystrom-Lahti M, Peltomaki P, Soderling I et al. Predictive genetic testing for hereditary non-polyposis colorectal cancer: uptake and long-term satisfaction. Int J Cancer 2000;89:44-50

60. Wagner A, Tops C, Wijnen JT, Zwinderman K, van der MC, Kets M et al. Genetic testing in hereditary non-polyposis colorectal cancer families with a MSH2, MLH1, or MSH6 mutation. J Med Genet 2002;39:833-7

61. Jarvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gastroenterology 1995;108:1405-11

62. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P et al. Controlled 15 years trial on screening for colorectal cancer in familias with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gastroenterology 2000;118:829-34

63. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH, Taal BG, Kleibeuker JH, Vasen HF. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. Dis Colon Rectum 2002;45:1588-94

64. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. JAMA 2005;293:1979-85.

65. Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, Kenter GG, Carpenter R, Vasen HF et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. Cancer 2002;94:1708-12

66. Rijcken FE, Mourits MJ, Kleibeuker JH, Hollema H, van der Zee AG. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gynecol Oncol 2003;91:74-80

67. Carethers JM, Chauhan DP, Fink D, Nebel S, Bresalier RS, Howell SB et al. Mismatch repair proficiency and in vitro response to 5-fluorouracil. Gastroenterology 1999;117:123-31

68. Elsaleh H, Joseph D, Grieu F, Zeps N, Spry N, Iacopetta B. Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. Lancet 2000;355:1745-50

69. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2003;349:247-57

SÍNDROMES POLIPÓSICOS

SÍNDROMES POLIPÓSICOS: ASPECTOS MOLECULARES

Ian Tomlinson, P.M.
Molecular and Population Genetic Laboratory
London Research Institute Cancer Research
London, UK

INTRODUCCIÓN

Los fenotipos de los pacientes que padecen poliposis son muy diferentes, ya que la morfología de los pólipos y las características extra-intestinales asociadas varían ambas considerablemente entre los síndromes. El aspecto "moteado" (freckling) del síndrome Peutz-Jeghers (SPJ), por ejemplo, carece de relación aparente con los pólipos intestinales de hamartomatosis y no tiene equivalente en ninguna de las otras poliposis. La conexión con tumores colorrectales comunes o proliferativos resulta igualmente variable. Hay por ejemplo, muy pocos informes sobre pólipos tipo Peutz-Jeghers fuera del síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ). Debido a estas diferencias, resulta igualmente notable que todos los síndromes polipósicos bien reconocidos conlleven una predisposición al carcinoma gastrointestinal, especialmente al carcinoma de intestino grueso. Parece evidente que estos efectos se alcancen a través de diferentes vías genéticas, ya que conocemos que diferentes genes predisponen a cada síndrome polipósico. Sin embargo, solamente en el caso de poliposis adenomatosa familiar existe una clara vinculación entre las vías (epi) genéticas de la poliposis y la tumorgénesis esporádica en el área colorrectal.

La identificación de genes relacionados con los síndromes polipósicos familiares ha dado lugar a una pléyade de estudios sobre cómo funcionan estos genes. Realmente, como vamos a demostrar a continuación, hay poca coincidencia funcional evidente entre las proteínas codificadas por estos genes. Este hecho concuerda con diversos fenotipos de las poliposis y hace

que resulte aún más notable que el cáncer colorrectal pueda desarrollarse a partir de toda una variedad de vías moleculares. Sin embargo, debe tenerse en consideración que el riesgo de cáncer *por pólipo* no es tan impactante como el riesgo de padecer cáncer a lo largo de la vida en el caso de un paciente con poliposis. Aún más, el potencial de malignidad más alto no necesariamente se encuentra en el adenoma convencional de la poliposis adenomatosa familiar (PAF) ni en la poliposis asociada con el gen MYH (MAP). Resulta discutible que las lesiones no-displásicas, tales como los pólipos juveniles o los pólipos del síndrome Peutz-Jeghers, conlleven un riesgo semejante de progresión de la malignidad. Uno de los genes de la poliposis juvenil (en inglés JPS – Juvenile Polyposis Syndrome), *SMAD4/MADH4*, ocasionalmente se implica en la carcinogénesis colorrectal esporádica, pero hay mutaciones en los adenomas, y hay muy pocos informes sobre pólipos JPS que hayan progresado hacia carcinomas. El otro gen JPS, *BMPR1A/ALK3*, aparentemente no desempeña un papel primario en la patogénesis de cánceres intestinales esporádicos.

Los estudios genéticos sobre la poliposis han tenido éxito al identificar la mayoría de los genes que predisponen a estos síndromes. Este trabajo deberá constituir el final de la etapa inicial. El siguiente reto será el comprender los mecanismos de enfermedad y ciertamente la genética sigue teniendo que aportar una gran contribución en este campo.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR CLÁSICA Y ATENUADA (OMIM#175100)

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es el síndrome polipósico más frecuente, con el fenotipo más variado, lo que explica por qué el gen *APC* fue el primer gen de poliposis –y uno de los primeros genes de supresión tumoral– que pudo ser identificado. Dados los enormes esfuerzos necesarios por aquella época (1986-1991) para realizar estudios de ligamiento de genes y clonación de posición, aquellos que entonces intentaban clonar el gen *APC* gozaban de una única ventaja respecto a los que hoy en día realizan estudios semejantes. Dicha ventaja era que se disponía de un abundante número de familias PAF bien caracterizadas y con numerosos miembros que presentaban la enfermedad autosómica dominante, con las cuales se podían realizar estudios a través de organizaciones tales como los registros de poliposis. Sabemos, en forma retrospectiva, que casi todas las familias con poliposis adenomatosa cuyos datos se incluyeron en el análisis de ligamiento, padecían mutaciones de línea germinal del gen *APC*, y por lo tanto, la heterogeneidad genética no constituía un gran problema. Sin embargo, los esfuerzos requeridos para identificar el gen *APC* no deben ser subestimados. Tanto la investigación sobre ligamiento, que permitió situar el gen *APC* sobre el cromosoma 5q21 [1,2], así

como la clonación del gen [1,2] se basaban en la identificación de los escasos pacientes con poliposis adenomatosa y deleciones constitucionales que tal y como se demostró posteriormente implican el gen *APC* [3].

El gen *APC* codifica una proteína grande, cuya isoforma más frecuente comprende 2.843 aminoácidos. Casi todas las mutaciones de línea germinal asociadas con enfermedades van a truncar la proteína, a pesar de que puede haber deleciones exónicas y de genes completos. Alrededor de un 20% de las mutaciones son *de novo*. La mayor parte de las mutaciones de línea germinal del gen *APC* ocurren entre los codones 168 y 1.580, y hay puntos álgidos (hotspots) en los codones 1.061 y 1.309, quizás porque estos sitios contienen secuencias cortas de repetición con tendencia a un deslizamiento espontáneo (slippage) [4]. Las mutaciones cercanas al codón 1.309 van asociadas con la poliposis exuberante (normalmente varios miles de adenomas) y un inicio precoz de cáncer colorrectal [5], mientras que en su mayoría otras mutaciones normalmente producen de unos 100 a unos 1.000 adenomas. Se han descrito otras asociaciones genotipo-fenotipo, incluyendo una poliposis más grave en el tracto gastrointestinal superior y casos de enfermedad desmoide en portadores de mutaciones de línea germinal del gen *APC* situadas después del codón 1.400 [6], pero existe una asociación particularmente interesante en aquellos pacientes que padecen la llamada "poliposis adenomatosa familiar atenuada" (PAFA). Los pacientes con PAFA tienden a presentar mutaciones de línea germinal del gen *APC* en una de las tres regiones del gen, antes de codón 168, en el exón 9 y después del codón 1.580 [7].

El gen *APC* actúa como un supresor tumoral, tanto en la PAF como en un 80% de los tumores colorrectales esporádicos [8-10]. La proteína funciona fundamentalmente como parte de un complejo con axina y la 3-beta cinasa de la sintetasa de glucógeno, complejo que fosforila la vía Wnt de la beta-catenina y la hace candidata para una degradación proteosómica [11]. La actividad del complejo parece estar ampliamente controlada por la beta fosforilación mediante la glicógeno sintasa quinasa-3-beta (GSK3-beta), y controlada por la inactividad consecuente cuando la vía de señalización Wnt está activada. Las dos mutaciones *APC* en las células tumorales son co-seleccionadas, hasta llegar a producir un nivel de beta-catenina que resulta ser óptimo para la tumorogénesis [12]. Por ejemplo, la pérdida de heterocigosidad *(Loss of Heterozygosity*, LOH) se constata con gran frecuencia en aquellos tumores de pacientes con mutaciones de línea germinal cercanas al codón 1.309. El nivel óptimo de activación de la vía Wnt parece ser diferente en dependencia del lugar donde aparece el tumor en el intestino grueso o en el tracto gastrointestinal superior. Una mutación bi-alélica del gen *APC* permite a la beta-catenina entrar en el núcleo y activar la transcripción de genes –tales como la proteína c-myc y la ciclina D1– que rigen la tumorogénesis [13].

El gen APC con toda probabilidad tiene otras funciones además de su papel en la vía Wnt. Por ejemplo, une los microtúbulos [14] y puede estar involucrado en los husos mitóticos. No se ha caracterizado completamente la función normal del gen APC en dicha situación, pero podría estar implicado en el establecimiento de la polaridad celular y podría también desempeñar un papel en la verificación del huso mitótico *(spindle checkpoint)* [15,16]. En algunas circunstancias la inactivación del gen APC puede causar una incorrecta segregación cromosómica, poliploide y aneuploide [17]. *In vivo*, sin embargo, los adenomas precoces y algunos carcinomas tardíos con mutaciones del gen *APC* resultan ser casi diploides [18].

La proteína Wnt se une a su receptor situado en la membrana celular, lo que conlleva la activación de la proteína y la subsiguiente inhibición de la GSK3-beta. Esto permite a la beta-catenina el disociarse del complejo de degradación APC/Axina. La beta-catenina se va a translocar hacía el núcleo y va a formar complejos con los activadores de transcripción, TCF/LEF. Si la proteína Wnt no se ha unido a su receptor, la GSK-3 se encuentra activa y fosforila la beta-catenina, lo que conlleva una degradación proteosómica. Las mutaciones en *APC* o en el exón 3 de la beta-catenina impiden la degradación de la beta-catenina, lo que lleva a la activación de la vía de señalización Wnt y finalmente a la formación tumoral.

LA PÓLIPOSIS ASOCIADA AL GEN *MYH* (OMIM#608456)

Los pacientes con poliposis asociada al gen *MYH* (MUTYH) (pacientes con MAP) tienen un fenotipo colónico similar al de la PAF atenuada o leve. La poliposis duodenal puede presentarse también en la MAP. La MAP presenta herencia autosómica recesiva y se deriva de mutaciones bialélicas del gen *MYH*. Antes del año 2002 no había razones que nos hiciesen sospechar que dichas mutaciones del gen *MYH* pudieran causar un fenotipo de poliposis adenomatosa, y la identificación de MAP como síndrome genético se derivó del estudio [19] de una familia con un fenotipo del tipo PAFA y una mutación sin sentido del gen APC (Variant missense mutation) (E1317Q) cuyo significado funcional no está nada claro. Al examinar el espectro de las mutaciones somáticas de APC para encontrar información sobre E1317Q, se encontró que casi todos los cambios eran mutaciones sin sentido derivadas de transversiones G:C>T:A. Semejante espectro de mutaciones muy inusuales sugirió un defecto en la reparación del daño oxidativo del ADN, y poco después fueron encontradas mutaciones de línea germinal en el gen *MYH*. La MYH es una glicosilasa que forma parte del mecanismo celular de reparación de escisión de bases. El daño oxidativo puede causar una incorporación errónea al ADN de la base modificada 8-oxoguanina en lugar de la guanina. El gen *MYH* elimina los residuos de adenina incorporados en oposición a la base 8-oxoguanina debido a una tendencia que presentan estas bases a un emparejamiento erróneo. Si el gen *MYH* resulta deficiente, luego de la replicación, la timidina puede ser incorporada en oposición a la adenina. Por consiguiente, las mutaciones de línea germinal del gen *MYH*, que llevan a la ausencia de actividad

de la glicosilasa y a una severa deficiencia de dicha actividad, causan un exceso de mutaciones G:C>T:A en genes tales como *APC* y K-ras.

La MAP es una enfermedad recesiva. La herencia multi-generacional de adenomas colorrectales, por consiguiente, se observa solamente en aquellos casos poco frecuentes donde hay consanguinidad o en los cuales un progenitor es portador de un gen heterocigótico. La frecuencia de portadores de mutaciones *MYH* es de alrededor de 1% en la población de europa occidental. Aunque pueden presentarse mutaciones en todo el gen, tanto en el Reino Unido como en la mayor parte de la Europa Occidental los alelos más frecuentes son Y165C y G382D, los cuales reducen considerablemente la función proteica. Otros grupos étnicos poseen una tendencia a presentar diferentes alelos "comunes" tales como Y90X en paquistaníes, E466X en los habitantes de la India y nt1395-7delGGA en caucásicos de Europa del sur. No se ha estimado todavía la frecuencia de estos alelos variantes en dichas poblaciones. Actualmente no existen claras evidencias que sugieran que las diferentes mutaciones del gen *MYH* estén asociadas con diferentes fenotipos clínicos.

Los tumores MAP se desarrollan según una vía genética específica caracterizada por la hipermutación somática G:C>T:A [20]. Lo normal son las mutaciones bialélicas del gen *APC*, con co-selección de las "dos hits más frecuentes" y una baja frecuencia de pérdida de heterocigosidad (LOH) [21]. A diferencia de los adenomas PAF, las mutaciones del gen K-ras resultan frecuentes en los adenomas MAP. Excepcionalmente todas las mutaciones del gen K-ras en la MAP resultan ser idénticas (GGT>TGT, G12C), supuestamente debido a que esta guanina en particular es susceptible a su sustitución por la 8-oxoguanina y/o a la subsiguiente incorporación "errónea" de adenina. Los cánceres colorrectales en la MAP tienden a ser casi-diploides y sin inestabilidad de microsatélites (IMS negativos).

LA VARIANTE APC I1307K

Otra variante del gen APC, la I1307K, puede provocar un fenotipo del tipo PAFA [22]. Dicha variante I1307K es frecuente principalmente en la población de judíos Ashkenazi con una prevalencia poblacional de alrededor un 6%. A pesar de ser un tipo de mutación sin sentido *(missense change)*, la I1307K está situada en una región crítica del gen *APC*, lo cual sugiere un cierto efecto funcional. Sin embargo, el mecanismo preferencial de la enfermedad generalmente es que la I1307K crea una vía A_8 que es hipermutable en las células somáticas debido a errores provocados por la replicación y la ganancia/ pérdida de la adenina lo que conlleva un desplazamiento en el marco de lectura. Los informes más recientes sugieren que el grado de hipermutación es pequeño, con un aumento de 1,5 veces o menor del riesgo global de padecer cáncer colorrectal [23]. Sin

embargo, se ha constatado la existencia de algunos individuos o familias con la I1307K y un fenotipo del tipo PAFA. Resulta notable, por otra parte, que no todos los pólipos en estos portadores de la mutación I1307K adquieran un deslizamiento de la vía A_8 [24]. Estas observaciones pueden ser debidas a una combinación de diversos factores: sesgo de evaluación, una variación en la tendencia de la vía A_8 a presentar deslizamiento y una herencia combinada de una predisposición aislada a presentar tumores colorrectales (pese a que resulta poco probable una mutación del gen *APC* en desequilibrio de ligamiento con la I1307K). La enfermedad del tracto gastrointestinal superior y desmoides se observa infrecuentemente o casi nunca en los portadores de la mutación I1307K del gen APC.

SÍNDROME DE POLIPOSIS JUVENIL (OMIM#174900)

Tanto la PAF como la PAFA, la MAP y la mutación I1307K del APC se caracterizan por una tendencia a múltiples adenomas colorrectales. La lesión característica en algunos de los otros síndromes polipósicos es el hamartoma, que tradicionalmente –y quizás por error– se considera que representa tejido normal desorganizado pero no una neoplasia.

Los pacientes con el síndrome de poliposis juvenil presentan pólipos característicos en todo el tracto gastrointestinal. El riesgo de cáncer colorrectal, gástrico o duodenal está muy elevado. El síndrome de poliposis juvenil puede ser causado por mutaciones de línea germinal tanto en *SMAD4/DPC4/MADH4* como en *ALK3/BMPR1A*, aunque aproximadamente un tercio de los casos no muestran cambios detectables en dichos genes. La herencia es autosómica dominante, aunque aproximadamente un tercio de los casos no tienen historia familiar de la enfermedad. Ambos genes fueron descubiertos como resultados de estudios de ligamiento en miembros de familias con síndrome de poliposis juvenil y un número excepcionalmente elevado de individuos afectados. La clonación ulterior fue orientada con éxito eligiendo genes candidatos dentro de la región vinculada [25-31]. Ambos genes probablemente actúan como supresores tumorales, el "segundo hit" se presenta en general como una pérdida de heterocigosidad (LOH). En base a los cambios genéticos, los pólipos en el síndrome de poliposis juvenil parecen ser más bien neoplásicos en lugar de presentar un carácter verdaderamente hamartomatoso [32] y con frecuencia aparecen múltiples adenomas colorrectales junto a los "hamartomas" del síndrome de poliposis juvenil. En el síndrome de poliposis juvenil se ha propuesto la existencia de una progresión del pólipo hacía adenoma y hacía carcinoma.

Las mutaciones SMAD4 –que también se encuentran en hasta un 10% en los carcinomas colorrectales esporádicos [33]– pueden dar como resultado proteínas truncadas o cambios de sentido (*missense*) que conllevan residuos, tales como el 351 en el aminoácido C-terminal y el 152 en el N-terminal, que resultan fundamentales para las interacciones de SMAD4 con los elementos de

unión. Se sugiere que el terminal carboxilo de la proteína SMAD4 es necesario para su interacción y la formación de homotrímeros con otras proteínas SMAD. La mutaciones que resultan en una proteína truncada en el C-terminal impiden este proceso y llevan a una pérdida de la señalización TGF-beta [34]. Una gran parte de las mutaciones somáticas de la proteína *SMAD4* han sido encontradas entre los codones 330 y 526, los cuales codifican una parte del C terminal. Esta parte del gen se ha conservado durante la evolución, lo que demuestra su importancia funcional dentro de la proteína.

La SMAD4 es un mediador citoplasmático de la vía de señalización del factor de crecimiento de transformación beta/ proteína morfogenética ósea (en inglés TGFB/BMP). Esta vía es importante para la transmisión de señales desde la superficie celular hacia el núcleo para inhibir el crecimiento de la célula. La pérdida de la función de la proteína SMAD4 lleva a la inhibición de la vía de señalización TGF-beta y de allí su papel en la regulación de la apoptosis. Las mutaciones de línea germinal de la *SMAD4* están presentes no sólo en las familias con enfermedades gastrointestinales, sino también en pacientes con características tales como las malformaciones arterio-venosas [35].

El segundo gen del síndrome de poliposis juvenil, *ALK3* (receptor tipo 1A de la proteína morfogenética ósea "BMP"), es otro miembro de la vía TGFB/BMP, aunque con una función bastante diferente [36]. Mientras que la proteína SMAD4 actúa como un receptor SMAD común para la transducción de las señales de TGF-beta y es por lo tanto un componente esencial de la vía, por otra parte ALK3 actúa como un receptor específico del tipo I serina/treonina quinasa. Se activa mediante la fosforilación gracias a los receptores tipo II y entonces fosforila y activa la SMAD1, la SMAD5 y posiblemente también activa la SMAD6, las cuales forman un complejo con la SMAD4. Este complejo viaja dentro del núcleo y activa la transcripción de los genes diana.

Otros receptores BMP se encuentran mutados en síndromes no-tumorales tales como la hipertensión arterial pulmonar (BMPR2). A pesar de que hay diferencias fenotípicas relativamente sutiles entre los casos del síndrome de poliposis juvenil con mutaciones en el gen *SMAD4* y en el *BMPR1A* (tal como una mayor gravedad de la enfermedad del tracto gastrointestinal superior en el caso de mutaciones SMAD4), no existe una forma fiable de predecir en cada caso individual cuál de los genes es el responsable. Aún más, alrededor de la cuarta parte de los casos de síndrome del poliposis juvenil no presentan mutaciones detectables en ninguno de estos genes, a pesar de que no resulta actualmente convincente la posibilidad de un tercer locus del síndrome de poliposis juvenil. Hasta este momento, la búsqueda de otros componentes de la vía TGFB/BMP no ha dado lugar a cambios patogénicos [29].

LOS SÍNDROMES DE COWDEN (OMIM#158350) Y GORLIN (OMIM#109400)

Los pólipos juveniles –aparentemente sin adenomas asociados ni riesgo de malignidad gastrointestinal– también aparecen en enfermedades tales como el síndrome de Cowden (SC) y el síndrome de Gorlin (SG), además de encontrarse en otras enfermedades no bien definidas tales como el síndrome Cronkhite-Canada [37]. En 1997 Liaw et al. [38] descubrieron que el síndrome de Cowden se debía a mutaciones de línea germinal en el homólogo de la fosfatasa y tensina (*PTEN*), que también incluye el síndrome Bannayan-Zonana-Riley-Ruvalcaba-Myhre-Smith (BRRS), la enfermedad de Lhermitte-Duclos e incluso algunos casos del síndrome de Proteus (que normalmente no se considera asociado con un aumento del riesgo de malignidad). El síndrome de Cowden es un síndrome autosómico dominante caracterizado por el efecto adoquinado "*cobblestoneing*" de la zona bucal, cambios craniofaciales, múltiples pólipos hamartomatosos y riesgo aumentado de desarrollar carcinomas de mama, de endometrio y de tiroides. Sin embargo, los criterios del Consorcio Internacional del Síndrome de Cowden clasifican los pólipos hamartomatosos como criterio leve (minor). Se argumenta que los pólipos en el síndrome de poliposis juvenil, asociados con mutaciones en el gen *PTEN* solamente aparecen en el contexto de otras características primarias del síndrome de Cowden. Los pólipos juveniles en la variante BRRS de SC tienden a ser de carácter extensos y sintomáticos; van asociados con lipomatosis, disfunción tiroidea y, en varones, con pigmentación del glande del pene.

PTEN fue identificado mediante el mapeo de pequeñas deleciones homocigotas en líneas celulares de cáncer esporádico. Además de los cambios de línea germinal en SC, hay mutaciones somáticas del gen *PTEN* que ocurren en diferentes tipos de cáncer, incluyendo tumores de endometrio, cerebro, mama, próstata y colon. La función de PTEN no tiene una conexión clara con la función de SMAD4 ni con la de ALK3. A pesar de estar involucrado en varias vías, hoy día la atención se centra en el papel de PTEN en la vía AKT que regula la supervivencia celular y el tamaño. PTEN desfosforila la fosfatasa PIP3 que es necesaria para impedir que las células sufran apoptosis mediante la activación del factor de supervivencia PKB/AKT [39].

El síndrome de Gorlin es una enfermedad poco frecuente autosómica dominante con alta predisposición a carcinomas de células basales por lo que también se conoce como Síndrome de Carcinoma Nevoide de Células Basales (en inglés NBCCS). Los pacientes presentan toda una variedad de manifestaciones asociadas a la enfermedad, incluyendo sensibilidad a la radiación, meduloblastomas, queratoquistes odontogénicos, malformaciones esqueléticas, fibromas y quistes epidérmicos. Se conoce la variabilidad de fenotipos entre casos de este síndrome, ya que los casos individuales a menudo se caracterizan por diferentes aspectos asociados con la enfermedad. El síndrome de Gorlin es causado por mutaciones de línea germinal en el gen *PTCH*, que codifica un receptor trans-membrana para la vía de señalización Hedgehog [40]. La asociación entre el SG y los pólipos juveniles parece ser débil.

SÍNDROME PEUTZ-JEGHERS (OMIM#175200)

El síndrome Peutz-Jeghers (SPJ) es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por pólipos hamartomatosos patognomónicos que se encuentran generalmente en el intestino delgado, la zona colorrectal y el estomago, y se caracteriza además por una pigmentación mucocutánea, que a menudo se observa alrededor de los labios y en la mucosa bucal y presenta una apariencia de léntigos. En la primera infancia, el SPJ confiere un alto riesgo de obstrucción del intestino delgado, volvulo e intususcepción. En etapas posteriores de la vida, la complicación más importante del SPJ es un riesgo aumentado de malignidad en el colon y en otras partes, que se ha estimado en un riesgo equivalente a 20 veces mayor que el de la población general[41].

El gen responsable del SPJ, *LKB1/STK11*, inicialmente fue mapeado estudiando pólipos SPJ en la búsqueda de deleciones del "segundo hit" basado en que dicho gen era probablemente un supresor tumoral[42]. La localización del gen en el cromosoma 19p13,3, fue confirmada mediante análisis de ligamiento. Posteriormente la clonación de posición permitió identificar el *LKB1*[43], y dicho gen aparece mutado o presenta deleciones en hasta un 80-90% de los casos de SPJ[44]. Debe constatarse que puede haber un error ocasional en el diagnóstico de otras lentiginosis confundiéndolas con SPJ –casi siempre en ausencia de pólipos SPJ– hecho que podría explicar algunos informes sobre familias no relacionadas con el gen LKB1.

LKB1 es una serina/treonina quinasa sin homólogos cercanos a ninguna otra quinasa fuera del núcleo catalítico. Las mutaciones *LKB1* en el SPJ y en un pequeño número de cánceres esporádicos –adenocarcinoma de bronquio[45] y melanoma[46,47]– inactivan la proteína, o bien mediante el truncado o la deleción, o bien la inactivan mediante la mutación de residuos críticos involucrados en el papel de la quinasa o en su activación, o bien la inactivan mediante regiones implicadas en la localización proteica. El gen *LKB1* sufre además la anulación de la transcripción en diversos tipos de cáncer, incluyendo carcinomas colorrectales[48]. Se ha registrado que el gen LKB1 participa en toda una serie de vías diferentes como la vía de señalización Wnt[49], la apoptosis regulada por p53[50], la señalización TGF-beta mediante la interacción con LIP-1 y SMAD4[51], y la regulación de la vía NF-KB, a través de la interacción con FLIP-1[52].

Tal vez las asociaciones más convincentes de LKB1 sean con la polaridad celular y con la vía de mTOR (que también implican a PTEN). El homologo del gen LKB1 del gusano *C. elegans, Par-4*, es conocido por provocar, cuando esta mutado, defectos de polaridad en el embrión[53]. Se ha demostrado que el gen LKB1 interactúa con las proteínas STRAD y MO25[54,55] y la re-expresión de *LKB1* en una línea celular deficiente ha conducido al restablecimiento espontáneo de los marcadores de polaridad en forma asimétrica. Recientemente se ha demostrado que la LKB1 es una quinasa de origen de cascada de la quinasa asociada con el aminopéptido purificado M (en

inglés AMP)[56] en la vía que le indica a la célula una deficiencia energética mediante TSC1/2 (otros genes asociados con los hamartomas) y mediante la diana de la rapamicina en los mamíferos (mTOR)[57]. Se ha predicho que la pérdida de la función de LKB1 activa mTOR, lo que promueve efectos cascada abajo tales como una regulación a la alza de VEGF, Hif1-alfa, eIF4E y la quinasa ribosómica S6, los que promueven el crecimiento celular.

SÍNDROME DE POLIPOSIS MIXTA HEREDITARIA (OMIM%601228)

Este síndrome se caracteriza por la presencia y desarrollo de una variedad de formas tumorales que incluyen adenomas clásicos y serrados, pólipos hiperplásicos (metaplásticos), pólipos juveniles atípicos y carcinomas[58-60]. La enfermedad parece estar confinada a la región colorrectal. Todos los familiares conocidos que padecen síndrome de poliposis mixta hereditaria (HMPS en inglés) descienden de judíos Ashkenazi, aunque tal vez esto se haya debido a sesgos en la evaluación. El locus HMPS (también conocido como *CRAC1*) está situado sobre el cromosoma 15q13-q14, pero todavía no se ha identificado el gen. Puede utilizarse con prudencia un haplotipo ancestral que abarca de 1-2Mb – para el diagnóstico y pruebas predictivas en pacientes Ashkenazi con un fenotipo como HMPS. No existen genes vinculados con los genes de predisposición para los síndromes de poliposis dentro del intervalo del locus de HMPS, y es probable, por lo tanto que los defectos subyacentes en HMPS sean diferentes de los encontrados en otras formas de tumores colorrectales hereditarios. El HMPS muestra una herencia dominante pero el gen podría no ser un supresor tumoral.

SÍNDROME DE POLIPOSIS HIPERPLÁSICA

El síndrome de poliposis hiperplásica (metaplásica) (HPPS en inglés) se caracteriza por la presencia de pólipos hiperplásicos inusuales en el colon y el recto[61]. Los criterios de diagnóstico todavía no están bien definidos y la palabra "inusual" en este contexto típicamente significa inicio precoz (<35 años de edad) y/o gran tamaño (<1cm en diámetro) y/o localización en el colon proximal y/o múltiples (dependientes de la edad y del lugar, pero generalmente >20 en número). El síndrome HPPS va asociado con el aumento del riesgo de cáncer colorrectal, pero se desconoce la magnitud de dicho riesgo. Pese a ello, la existencia de pacientes quienes, por ejemplo, presentan >20 pólipos hiperplásicos y cáncer colorrectal antes de los 25 años de edad, son razones de peso que sugieren una etiología genética. Se encuentran pocas características extra-colónicas. Se ha sugerido la progresión desde el pólipo hiperplásico hasta el adenoma serrado y el carcinoma, lo que resulta plausible.

La mayoría de los casos del síndrome HPPS son aislados, lo que resulta congruente con la herencia recesiva, pero la posibilidad de que el HPPS sea una enfermedad de penetrancia variable, nos indica que la situación no esta clara. No se conoce ningún gen HPPS, aunque se ha sugerido que el síndrome HPPS se deriva de un defecto en la metilación del promotor.

OTROS

Los síndromes de Gardner y Turcot son ambos variantes de la poliposis adenomatosa familiar (PAF) (esto último es también una variante del cáncer colorrectal hereditario no-polipósico HNPCC). El síndrome de Gardner se caracteriza por una poliposis tipo PAF, con adición de tumores de tejidos blandos tales como los quistes desmoides, fibroides y epidermoides, así como los osteomas. De hecho, todas estas características son frecuentes con individuos con PAF por lo que el uso de dicha terminología en familias que presentan estos aspectos, en términos generales, un uso histórico. El síndrome de Turcot consiste en tumores asociados al colon y al sistema nervioso central (SNC). Nuevamente el riesgo de tumores en el SNC parece verse aumentado en individuos con PAF, por lo que el término síndrome de Turcot deberá considerarse como obsoleto.

Se ha descubierto recientemente una variante de línea germinal *AXIN2* en una familia finlandesa portadora de una mutación de línea germinal, R656X [62]. Pocos miembros de dicha familia presentaban pólipos colorrectales, pero el fenotipo colónico fue leve y tremendamente variable. Quedan algunas dudas sobre si la mutación *AXIN2* ha sido la responsable del fenotipo de cáncer colorrectal en esta familia.

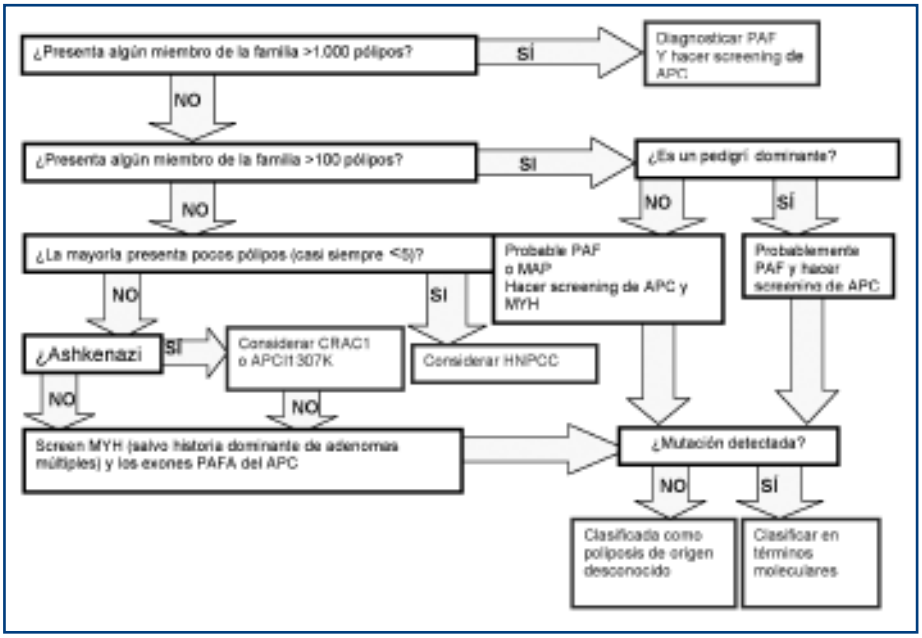
UN ALGORITMO PARA LAS PRUEBAS GENÉTICAS

Las decisiones sobre las pruebas genéticas en el caso de los síndromes de poliposis hamartomatosa pueden casi siempre tomarse considerando la morfología de los pólipos y las características clínicas asociadas. Más difícil resulta el hacer pruebas en sujetos con poliposis adenomatosa incluyendo aquellos que presentan menos de 100 adenomas. Un problema no resuelto es dónde establecer el umbral inferior del número de adenomas. Para este problema no tenemos una respuesta sencilla, dado que en algunos pacientes con PAFA, por ejemplo, no hay adenomas detectables durante su cuarta década de vida. Aún más, los pacientes que han sido sometidos a un screening mediante colonoscopia –por ejemplo, debido a una historia familiar de tumores intestinales– tenderán a presentar pequeñas lesiones que no hubiesen recibido atención por parte de los clínicos de no haber sido por el screening. De los sujetos que presentan adenomas *de novo*, alrededor de un 50% de los que padecen más de 10 adenomas, poseen mutaciones de línea germinal de los genes *APC* o *MYH*. Para aquellos sometidos a una detección como resultado de su historia familiar, la presencia de algún miembro de su familia con igual número de adenomas sugiere que la búsqueda de una mutación en los genes *MYH* o *APC* tendrá mayor probabilidad de éxito que otra alternativa, como la de los genes de reparación de bases desapareadas (aunque los pacientes con cáncer colorrectal hereditario no-polipósico ocasionalmente presentan varios adenomas). Actualmente seguimos desconociendo la base genética, si es que existe alguna, de

aquellos individuos con más de 10 adenomas sin mutaciones detectables en los genes *MYH, APC* (o en genes de reparación de bases desapareadas) (ver a continuación).

Sugerimos que al algoritmo que aparece a continuación (Figura 1) podría ser utilizado para orientar la detección de mutaciones y el diagnóstico en aquellos sujetos que presentan más de 10 adenomas. Enfatizamos que, siempre que sea posible, los diagnósticos de todos los síndromes polipósicos deberán ser preferiblemente moleculares y no solamente clínicos.

Figura 1. Algoritmo para la evaluación clínica y molecular de los pacientes con poliposis



CONTROVERSIAS ACTUALES

La pregunta más importante ¿por qué estos genes en estos tejidos? Sigue siendo un misterio. Unos pocos ejemplos serán suficientes. ¿Por qué el gen *APC* normalmente está mutado en los tumores colorrectales mientras que la beta-catenina aparece mutada en muchos de los tumores de otras regiones? ¿Por qué el tracto gastrointestinal es tan susceptible a los efectos de la deficiencia del gen *MYH*? ¿Por qué la MAP es una enfermedad recesiva mientras que el cáncer colorrectal hereditario no-polipósico es de herencia dominante? ¿Por qué genes, tales como *ALK3*, aparentemente están

solamente implicados en la predisposición tumoral, mientras que hay otros genes, como SMAD4 que aparecen mutados también en el caso de tumores esporádicos? ¿Por qué los adenomas son frecuentes en la población general mientras que los pólipos SPJ parecen ser muy poco frecuentes? ¿Por qué (casi) todos los síndromes de poliposis gastrointestinal van asociados con un aumento del riesgo de carcinoma colorrectal? Probablemente las respuestas a muchas de estas preguntas están en la renovación celular y la estructura de los tejidos intestinales.

Los temas que se relacionan a continuación evidentemente incluyen sólo una parte de los temas actuales de investigación y sólo nos hemos centrado en algunos aspectos de importancia clínica y genética.

¿POR QUÉ LA PAFA ESTÁ ATENUADA?

La poliposis adenomatosa familiar atenuada PAFA, se caracteriza por la presencia de menos de 100 adenomas en la mayoría de los miembros afectados de una familia, mientras que la severidad y el número de pólipos dentro de la familia puede variar drásticamente. Un registro más preciso de los fenotipos, utilizando por ejemplo mejores métodos colonoscópicos ha mostrado que muchos individuos con mutaciones de *APC* asociadas con PAFA (antes del codón 168, dentro del exón 9 y después de codón 1.580) presentan una enfermedad no diferenciable de los pacientes clásicos con PAF, pero dichos registros indican que otros pacientes con idénticas mutaciones de línea germinal presentan muy pocos pólipos[63,64]. Se considera que en cada una de las tres categorías de pacientes PAFA, el efecto funcional del mecanismo de las mutaciones de *APC* es diferente. En aquellos casos con mutaciones antes del codón 168, se considera que otro lugar de inicio de la translación produce una proteína que es casi completamente funcional pero a la cual le faltan los 183 primeros amino ácidos[65]. Alternativamente el exón 9 está fisiológicamente escindido en el mRNA del *APC* y alguna proteína, por lo tanto carece del exón 9 y de la mutación asociada a PAFA. Las proteínas codificadas por mutaciones de *APC* posteriores al codón 1.580 parecen ser inestables, a pesar de que puede quedar alguna proteína funcional y ser capaz de desarrollar muchas de las funciones de *APC* en la vía Wnt. Una explicación plausible en cuanto a la severidad variable de la PAFA es que los genes modificadores –no necesariamente el mismo en los tres tipos de enfermedad– afectan la cantidad de proteína APC funcional producida. Sin embargo, no es probable que esto sea toda la explicación de lo que ocurre. Muchos adenomas colorrectales PAFA portan "tres hits" en el gen *APC*, en lugar de los dos esperados en el caso de los genes de supresión tumoral y encontrados en la PAF clásica[63,64,66]. El porqué a veces se necesitan "tres hits" es algo que se desconoce, aunque se supone que constituye una forma de optimizar la señalización de la vía Wnt para el crecimiento tumoral. Una extraña combinación de mutaciones *APC* se encuentra en pólipos de pacientes PAFA con una mutación en el exón 9. Aquí el alelo salvaje a menudo requiere una mutación que trunca la proteína la cual es típica de la PAF clásica, pero además el alelo mutante de línea germinal posee

otro "hit", normalmente en un lugar específico (codón 1.554) distal respecto al exón 9. Se desconoce si hace falta la presencia de las tres mutaciones para iniciar la tumorogénesis.

MYH SIN PÓLIPOS

Se ha sugerido la noción de cáncer colorrectal no-polipósico asociado con el gen *MYH* (CCNMAP). Hay algunos informes sobre pacientes que han presentado cáncer colorrectal CCR sin pólipos a lo largo de su cuarta o quinta década de vida, y *a posteriori* se confirmó la existencia de mutaciones bialélicas de línea germinal del gen *MYH* [67,68]. Aunque no han sido excluidas explicaciones tales como un mosaicismo del gen *MYH*, probablemente esto no pueda dar una explicación general. Una mayor controversia sería la posibilidad de que los pacientes con CCNMAP padezcan adenomas colorrectales no detectados. Los pacientes con MAP presentan microadenomas, como en los casos de PAF, y no siempre se realiza una colonoscopia de alta sensibilidad (incluyendo la utilización de tinción pulverizada), especialmente cuando el paciente presenta un carcinoma. Sin embargo, el hecho de que un fenotipo MAP vaya sin duda asociado a un número muy variable y alto de adenomas también nos sugiere que podría esperarse encontrar algunos pacientes con pocos adenomas o ninguno. Si esta controversia sobre la identificación precisa de adenomas se resuelve finalmente, de este tema se derivará la interesante pregunta sobre si realmente merece la pena examinar a la población general de pacientes con cáncer colorrectal para detectar las variantes de *MYH* esperadas en el caso del grupo étnico en cuestión.

RIESGO DE TUMOR COLORRECTAL EN HETEROCIGOTOS PARA EL GEN MYH

En teoría, los heterocigotos podrían presentar un riesgo más elevado de cáncer colorrectal expresado de dos formas, (a pesar de que la baja frecuencia de portadores de la mutación *MYH* en la población general (<2%) significa que no resulta fácil la detección de este riesgo en la "población" de casos de cáncer colorrectal). En primer lugar, la pérdida alélica que implica un alelo salvaje de línea germinal podría crear, en una única célula las mismas condiciones que se aplican a todas las células en el paciente con MAP. La evidencia actual sugiere que la pérdida de heterocigosidad (LOH) no ocurre con suficiente frecuencia para que dicho mecanismo pueda tener un efecto detectable sobre el riesgo de CCR. En segundo lugar, debido a un grado de haploinsuficiencia, los heterocigotos *MYH* podrían tener una reparación de escisión de bases menos eficiente que los homocigotos wild type. La mayor parte de los estudios sobre heterocigotos *MYH* hasta la fecha se han centrado en las mutaciones Y165C y G382D [67,69-71]. Estos resultados han sugerido un riesgo aumentado de CCR para dichos sujetos (Tabla 1), aunque no se haya encontrado aumento alguno del riesgo en ninguno de los estudios individuales. Además, los posibles efectos funcionales del polimorfismos *MYH* deberán ser tenidos en cuenta, pese a que pocos estudios hasta la fecha los hayan analizado. Los polimorfismos más frecuentes son V22M (menor frecuencia alélica ~0.05), Q324H (MAF ~0.1), S521F (MAF ~0.01) y IVS1+5G/C (MAF~0.01).

Tabla 1. Resultados de los estudios que muestran el riesgo de CCR en heterocigotos MYH

ESTUDIO	FECHA	N (C + C)	VARIANTES	DETALLES	OR	95% IC
Fleischmann	2004	358 + 354	G382D, Y165C, otras variantes patogénicas	Inicio precoz de CCR <56 años	2.9	0.6-14.4
Croitoru	2004	1238 + 1255	G382D, Y165C	CCR, 20-74 años, sin poliposis	1.4	0.8-2.5
Farrington	2005	2217 + 1832	G382D, Y165C	CCR, no seleccionados	1.3	0.9-2.1
Peterlongo	2005	555 + 918	G382D, Y165C	CCR, varios grupos étnicos	0.9	0.2-3.7

PACIENTES RESTANTES CON ADENOMAS MÚLTIPLES

A pesar de que hasta un 90% de los pacientes con >100 adenomas colorrectales metacrónicos o sincrónicos presentan mutaciones identificables en *APC* o *MYH*, queda alrededor de un 50% de sujetos con 5-100 adenomas en los que no se identifica causa genética alguna. Sin lugar a dudas, muchos de estos casos tienen una etiología no genética (incluyendo la mala suerte) o una causa genética "compleja". Sin embargo, es difícil no pensar en que algunos pacientes que presentan decenas de adenomas colorrectales deben tener una predisposición heredada causada por un defecto de un único gen. La mayor parte de estos casos tiene una reducida historia familiar, si es que hay alguna, de múltiples tumores colorrectales y se ha sugerido una herencia recesiva (tal vez con penetrancia variable). Hay investigaciones en curso para detectar un "identificador de la mutación" tipo *MYH* (mutation signature), pero todavía no hay datos a dichos efectos. No se han registrado hasta la fecha mutaciones en genes relacionados funcionalmente con *MYH*.

UN SEGUNDO GEN SPJ

Desde el descubrimiento de que *LKB1* es un gen del síndrome Peutz-Jaghers, existen debates sobre un posible segundo locus para dicho síndrome. Ha habido evidencia de familias no relacionadas con el *LKB1* (cromosoma 19p13.3) y una frecuencia muy baja (~20%) de mutaciones *LKB1* en algunos grupos de pacientes [72]. Luego de problemas de diagnóstico –varias enfermedades muestran un efecto "moteado" parecido al del SPJ– y gracias al uso de métodos de detección más sensibles de detección de mutaciones, algunos estudios más recientes han concluido que no hay necesidad de suponer un segundo locus del SPJ [44]. El hecho de probar que no existe ningún segundo gen (de menor importancia) resulta sin

embargo prácticamente imposible, y el ejemplo de MAP nos muestra que cualquier persona arriesgada e ingenua podría sostener que todos los fenotipos fuesen genéticamente homogéneos. A pesar de lo cual, hoy día hay menos interés sobre un segundo locus del SPJ que el que existía anteriormente.

¿SON VERDADERAS NEOPLASIAS LOS PÓLIPOS EN EL SÍNDROME DE PEUTZ-JAGHERS?

La palabra "Neoplasia" es un término histopatológico clásico, pero su significado no está claro salvo en la traducción literal del griego (una forma de crecimiento no observada en tejidos o células normales). Según la forma de pensar del genetista, una neoplasia es una expansión celular clónica persistente, en el sentido de que no está limitada por los procesos fisiológicos normales del cuerpo (como podría ocurrir en la reparación de tejidos o en la lucha contra la infección). Los hamartomas, incluyendo los pólipos del síndrome Peutz-Jeghers y los del síndrome de poliposis juvenil, durante mucho tiempo han sido considerados como no neoplásicos. Es decir, no han sido considerados ni clónicos ni persistentes, ni tampoco anómalos morfológicamente, tanto por los histopatólogos como por los genetistas. Esto último resulta claramente ser un anacronismo, ya que los pólipos en el síndrome Peutz-Jeghers no son macroscópicamente normales. El estudio que registró el vínculo con el cromosoma 19p13,3 en el síndrome de Peutz-Jeugers ha demostrado que lo anterior era incorrecto, ya que la región candidata del genoma fue identificada sobre la base de deleciones encontradas en el epitelio de pólipos de este síndrome de Peutz-Jeugers (y lo que no hubiera sido detectado si las lesiones no hubieran sido al menos parcialmente clónicas) [42]. Además, ha habido otras sugerencias de que los pólipos en el SPJ pueden convertirse en adenomas y progresar a carcinomas en la región colorrectal, con la presencia de deleciones 19q en todos los estadíos de dicho proceso. Artículos recientes, sin embargo, han sugerido que la histopatología clásica podría haber sido correcta y que dichos pólipos del SPJ podrían ser, después de todo, no-neoplásicos. El modelo propuesto ha sido el prolapso de mucosa [73]. Una razón para este modelo no neoplásico ha sido que los pólipos "SPJ" en ratones *Lkb*$^{+/-}$ no parecen perder el alelo salvaje [74]: esto es un falso razonamiento, equivale a convertir a un humano paciente de PJS en el modelo de la enfermedad murina, y puede ser descartado al instante. En términos más generales, sin embargo, con toda posibilidad, podría ser que los estudios originales sobre las deleciones *LKB1* en pólipos hayan sido en falsos positivos, y podría ocurrir que el análisis de ligamiento (linkage) que abrió el camino para la clonación de *LKB1* haya sido fortuito y que los estudios de pérdida de heterocigosidad (LOH) en tumores asociados con SPJ hayan sido falsos positivos. Gracias a los métodos modernos esta controversia podría ser resuelta con un estudio de pérdida de heterocigosidad (LOH) en pólipos del SPJ cuidadosamente diseccionados. Si los pólipos del SPJ resultaran ser no neoplásicos, la razón de su estrecha asociación con el cáncer revestirá una enorme importancia.

¿CÓMO PUEDEN LOS CAMBIOS PROVOCAR TUMORES?

Ha habido innumerables publicaciones que han intentado explicar aspectos sobre el porqué mutaciones en *APC, LKB1, SMAD4* y *ALK3* causan cáncer colorrectal. Conocemos, al menos en parte, las vías sobre las cuales actúan estos genes, pero todos los estudios están inevitablemente limitados por los sistemas de modelos utilizados. Tal y como se ha descrito anteriormente, estas vías son diferentes. Hay más de una vía a la hora de producir un pólipo. O bien, todas las lesiones poliploides conllevan un riesgo aumentado de carcinoma –a pesar de que el HPP común y proliferante nos parece demostrar lo contrario– o bien algunos cambios genéticos confieren mayor riesgo que otros. En los casos de la PAF, la PAFA y la MAP, la situación es relativamente clara: Una desregulación de la vía Wnt sitúa a un colonocito en el camino hacia el cáncer. Si la desregulación del gen *APC* también provoca CIN, tanto mejor para la carcinogénesis, si todo lo demás sigue igual. Pero muy pocos cánceres colorrectales presentan una vía Wnt desregulada debido a una mutación de la beta-catenina. Considerando que los adenomas precoces son casi diploides, podría esperarse que la aparición de una mutación en beta-catenina es igualmente probable y mejor que la aparición de dos mutaciones *APC*, en el proceso de formación de un adenoma colorrectal. Sugerimos que las mutaciones *APC* tiene una eficacia más sutil que las mutaciones de beta-catenina en cuanto a la formación del adenoma colorrectal. La situación se complica aún más por el hecho de que los humanos de mediana edad rara vez presentan pólipos esporádicos del síndrome Peutz-Jeghers, el síndrome de poliposis juvenil y HMPS, mientras que resultan frecuentes los adenomas y los pequeños HPP situados en el lado izquierdo. Una idea atractiva es que el síndrome SPJ y el síndrome de poliposis juvenil son esencialmente trastornos de desarrollo –o al menos, están relacionados con tumores de la infancia tales como los neuroblastomas–, ya que las mismas mutaciones no generan tumores en el adulto. Hay varias razones potenciales que justificarían esta idea, aunque todas son especulaciones.

CONCLUSIONES

Los síndromes hereditarios de poliposis siguen estando caracterizados en términos de su genética de línea germinal. El descubrimiento de los genes implicados en la mayor parte de las enfermedades descritas anteriormente, ha aumentado considerablemente nuestra comprensión sobre las vías moleculares implicadas y ha permitido mejorar el manejo clínico de los pacientes. Un diagnóstico clínico puede ser confirmado al detectar la mutación causal conocida, lo que resulta de especial importancia en enfermedades como los síndromes polipósicos hamartomatosos, donde los fenotipos son muy similares y se cometen errores de diagnóstico. Las pruebas genéticas de los pacientes y de sus familias han permitido el asesoramiento

informado y ha facilitado la realización sistemática de colonoscopias sólo en aquellos miembros portadores de la mutación. Los estudios moleculares nos han permitido descubrir las razones por las cuales hay numerosas mutaciones somáticas en los genes K-ras y *APC* en pacientes con mutaciones en el gen *MYH* debido a su función en la reparación de bases desapareadas y han ayudado a demostrar el porqué algunos pacientes con PAF tienden a presentar una enfermedad especialmente grave o leve. Se observa la presencia de un tracto hipermutable en la variante I1307K de *APC*.

Sin duda alguna, se requieren análisis funcionales para poder comprender cómo se desarrolla el fenotipo y qué procesos resultan afectados por el desarrollo. La mutación en línea germinal no es más que una parte del proceso. Sin embargo, creemos que los estudios genéticos sobre los síndromes polipósicos están todavía lejos de ser completos. La identificación de genes modificadores y la delineación de vías genéticas específicas a la enfermedad –para citar sólo dos ejemplos– son áreas de gran actividad en la genética de la poliposis, y pueden ofrecer beneficios prácticos para el asesoramiento, la detección y la profilaxis del cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, Bussey HJ, Ellis A, Gorman P, et al. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. Nature 1987;328(6131):614-6
2. Leppert M, Dobbs M, Scambler P, O'Connell P, Nakamura Y, Stauffer D, et al. The gene for familial polyposis coli maps to the long arm of chromosome 5. Science 1987;238(4832):1411-3
3. Herrera L, Kakati S, Gibas L, Pietrzak E, Sandberg AA. Gardner syndrome in a man with an interstitial deletion of 5q. Am J Med Genet 1986;25(3):473-6
4. Laurent-Puig P, Beroud C, Soussi T. APC gene: database of germline and somatic mutations in human tumors and cell lines. Nucleic Acids Res 1998;26(1):269-70
5. Nugent KP, Phillips RK, Hodgson SV, Cottrell S, Smith-Ravin J, Pack K, et al. Phenotypic expression in familial adenomatous polyposis: partial prediction by mutation analysis. Gut 1994;35(11):1622-3
6. Bertario L, Russo A, Sala P, Varesco L, Giarola M, Mondini P, et al. Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. J Clin Oncol 2003;21(9):1698-707
7. Spirio L, Olschwang S, Groden J, Robertson M, Samowitz W, Joslyn G, et al. Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. Cell 1993;75(5):951-7
8. Konishi M, Kikuchi-Yanoshita R, Tanaka K, Muraoka M, Onda A, Okumura Y, et al. Molecular nature of colon tumors in hereditary nonpolyposis colon cancer, familial polyposis, and sporadic colon cancer. Gastroenterology 1996;111(2):307-17
9. Miyaki M, Konishi M, Kikuchi-Yanoshita R, Enomoto M, Igari T, Tanaka K, et al. Characteristics of somatic mutation of the adenomatous polyposis coli gene in colorectal tumors. Cancer Res 1994;54(11):3011-20
10. Miyaki M, Tanaka K, Kikuchi-Yanoshita R, Muraoka M, Konishi M. Familial polyposis: recent advances. Crit Rev Oncol Hematol 1995;19(1):1-31
11. Polakis P. The adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor. Biochim Biophys Acta 1997;1332(3):F127-47

12. Lamlum H, Ilyas M, Rowan A, Clark S, Johnson V, Bell J, et al. The type of somatic mutation at APC in familial adenomatous polyposis is determined by the site of the germline mutation: a new facet to Knudson's 'two-hit' hypothesis. Nat Med 1999;5(9):1071-5
13. Giles RH, van Es JH, Clevers H. Caught up in a Wnt storm: Wnt signaling in cancer. Biochim Biophys Acta 2003;1653(1):1-24
14. Munemitsu S, Souza B, Muller O, Albert I, Rubinfeld B, Polakis P. The APC gene product associates with microtubules in vivo and promotes their assembly in vitro. Cancer Res 1994;54(14):3676-81
15. Henderson BR. Nuclear-cytoplasmic shuttling of APC regulates beta-catenin subcellular localization and turnover. Nat Cell Biol 2000;2(9):653-60
16. Kaplan KB, Burds AA, Swedlow JR, Bekir SS, Sorger PK, Nathke IS. A role for the Adenomatous Polyposis Coli protein in chromosome segregation. Nat Cell Biol 2001;3(4):429-32
17. Fodde R, Kuipers J, Rosenberg C, Smits R, Kielman M, Gaspar C, et al. Mutations in the APC tumour suppressor gene cause chromosomal instability. Nat Cell Biol 2001;3(4):433-8
18. Sieber OM, Heinimann K, Gorman P, Lamlum H, Crabtree M, Simpson CA, et al. Analysis of chromosomal instability in human colorectal adenomas with two mutational hits at APC. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99(26):16910-5
19. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. Nat Genet 2002;30(2):227-32
20. Lipton L, Halford SE, Johnson V, Novelli MR, Jones A, Cummings C, et al. Carcinogenesis in MYH-associated polyposis follows a distinct genetic pathway. Cancer Res 2003;63(22):7595-9
21. Jones S, Emmerson P, Maynard J, Best JM, Jordan S, Williams GT, et al. Biallelic germline mutations in MYH predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G:C-->T:A mutations. Hum Mol Genet 2002;11(23):2961-7
22. Laken SJ, Petersen GM, Gruber SB, Oddoux C, Ostrer H, Giardiello FM, et al. Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC. Nat Genet 1997;17(1):79-83
23. Strul H, Barenboim E, Leshno M, Gartner M, Kariv R, Aljadeff E, et al. The I1307K adenomatous polyposis coli gene variant does not contribute in the assessment of the risk for colorectal cancer in Ashkenazi Jews. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12(10):1012-5
24. Sieber O, Lipton L, Heinimann K, Tomlinson I. Colorectal tumourigenesis in carriers of the APC I1307K variant: lone gunman or conspiracy? J Pathol 2003;199(2):137-9
25. Houlston R, Bevan S, Williams A, Young J, Dunlop M, Rozen P, et al. Mutations in DPC4 (SMAD4) cause juvenile polyposis syndrome, but only account for a minority of cases. Hum Mol Genet 1998;7(12):1907-12
26. Howe JR, Bair JL, Sayed MG, Anderson ME, Mitros FA, Petersen GM, et al. Germline mutations of the gene encoding bone morphogenetic protein receptor 1A in juvenile polyposis. Nat Genet 2001;28(2):184-7
27. Howe JR, Ringold JC, Summers RW, Mitros FA, Nishimura DY, Stone EM. A gene for familial juvenile polyposis maps to chromosome 18q21.1. Am J Hum Genet 1998;62(5):1129-36
28. Howe JR, Roth S, Ringold JC, Summers RW, Jarvinen HJ, Sistonen P, et al. Mutations in the SMAD4/DPC4 gene in juvenile polyposis. Science 1998;280(5366):1086-8
29. Howe JR, Sayed MG, Ahmed AF, Ringold J, Larsen-Haidle J, Merg A, et al. The prevalence of MADH4 and BMPR1A mutations in juvenile polyposis and absence of BMPR2, BMPR1B, and ACVR1 mutations. J Med Genet 2004;41(7):484-91
30. Merg A, Howe JR. Genetic conditions associated with intestinal juvenile polyps. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2004;129(1):44-55
31. Zhou XP, Woodford-Richens K, Lehtonen R, Kurose K, Aldred M, Hampel H, et al. Germline mutations in BMPR1A/ALK3 cause a subset of cases of juvenile polyposis syndrome and of Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes. Am J Hum Genet 2001;69(4):704-11

32. Woodford-Richens K, Williamson J, Bevan S, Young J, Leggett B, Frayling I, et al. Allelic loss at SMAD4 in polyps from juvenile polyposis patients and use of fluorescence in situ hybridization to demonstrate clonal origin of the epithelium. Cancer Res 2000;60(9):2477-82
33. Thiagalingam S, Lengauer C, Leach FS, Schutte M, Hahn SA, Overhauser J, et al. Evaluation of candidate tumour suppressor genes on chromosome 18 in colorectal cancers. Nat Genet 1996;13(3):343-6
34. Shi Y, Hata A, Lo RS, Massague J, Pavletich NP. A structural basis for mutational inactivation of the tumour suppressor Smad4. Nature 1997;388(6637):87-93
35. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, Rustgi AK, Schelley SL, Tejpar S, et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). Lancet 2004;363(9412):852-9
36. De Caestecker M, Meyrick B. Bone morphogenetic proteins, genetics and the pathophysiology of primary pulmonary hypertension. Respir Res 2001;2(4):193-7
37. Eng C. Constipation, polyps, or cancer? Let PTEN predict your future. Am J Med Genet A 2003;122(4):315-22
38. Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PL, Wang SI, Zheng Z, et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. Nat Genet 1997;16(1):64-7
39. Altomare DA, Testa JR. Perturbations of the AKT signaling pathway in human cancer. Oncogene 2005;24(50):7455-64
40. Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulous PG, Gailani MR, Shanley S, Chidambaram A, et al. Mutations of the human homolog of Drosophila patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. Cell 1996;85(6):841-51
41. Tomlinson IP, Houlston RS. Peutz-Jeghers syndrome. J Med Genet 1997;34(12):1007-11
42. Hemminki A, Tomlinson I, Markie D, Jarvinen H, Sistonen P, Bjorkqvist AM, et al. Localization of a susceptibility locus for Peutz-Jeghers syndrome to 19p using comparative genomic hybridization and targeted linkage analysis. Nat Genet 1997;15(1):87-90
43. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, Avizienyte E, Roth S, Loukola A, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. Nature 1998;391(6663):184-7
44. 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(6):513-9
45. Sanchez-Cespedes M, Parrella P, Esteller M, Nomoto S, Trink B, Engles JM, et al. Inactivation of LKB1/STK11 is a common event in adenocarcinomas of the lung. Cancer Res 2002;62(13):3659-62
46. Guldberg P, thor Straten P, Ahrenkiel V, Seremet T, Kirkin AF, Zeuthen J. Somatic mutation of the Peutz-Jeghers syndrome gene, LKB1/STK11, in malignant melanoma. Oncogene 1999;18(9):1777-80
47. Rowan A, Bataille V, MacKie R, Healy E, Bicknell D, Bodmer W, et al. Somatic mutations in the Peutz-Jeghers (LKB1/STKII) gene in sporadic malignant melanomas. J Invest Dermatol 1999;112(4):509-11
48. Esteller M, Avizienyte E, Corn PG, Lothe RA, Baylin SB, Aaltonen LA, et al. Epigenetic inactivation of LKB1 in primary tumors associated with the Peutz-Jeghers syndrome. Oncogene 2000;19(1):164-8
49. Spicer J, Rayter S, Young N, Elliott R, Ashworth A, Smith D. Regulation of the Wnt signalling component PAR1A by the Peutz-Jeghers syndrome kinase LKB1. Oncogene 2003;22(30):4752-6
50. Karuman P, Gozani O, Odze RD, Zhou XC, Zhu H, Shaw R, et al. The Peutz-Jegher gene product LKB1 is a mediator of p53-dependent cell death. Mol Cell 2001;7(6):1307-19
51. Smith DP, Rayter SI, Niederlander C, Spicer J, Jones CM, Ashworth A. LIP1, a cytoplasmic protein functionally linked to the Peutz-Jeghers syndrome kinase LKB1. Hum Mol Genet 2001;10(25):2869-77
52. Liu WK, Chien CY, Chou CK, Su JY. An LKB1-interacting protein negatively regulates TNFalpha-induced NF-kappaB activation. J Biomed Sci 2003;10(2):242-52
53. Watts JL, Morton DG, Bestman J, Kemphues KJ. The C. elegans par-4 gene encodes a putative serine-threonine kinase required for establishing embryonic asymmetry. Development 2000;127(7):1467-75

54. Baas AF, Boudeau J, Sapkota GP, Smit L, Medema R, Morrice NA, et al. Activation of the tumour suppressor kinase LKB1 by the STE20-like pseudokinase STRAD. Embo J 2003;22(12):3062-72
55. Boudeau J, Baas AF, Deak M, Morrice NA, Kieloch A, Schutkowski M, et al. MO25alpha/beta interact with STRADalpha/beta enhancing their ability to bind, activate and localize LKB1 in the cytoplasm. Embo J 2003;22(19):5102-14
56. Woods A, Johnstone SR, Dickerson K, Leiper FC, Fryer LG, Neumann D, et al. LKB1 is the upstream kinase in the AMP-activated protein kinase cascade. Curr Biol 2003;13(22):2004-8
57. Shaw RJ, Bardeesy N, Manning BD, Lopez L, Kosmatka M, DePinho RA, et al. The LKB1 tumor suppressor negatively regulates mTOR signaling. Cancer Cell 2004;6(1):91-9
58. Jaeger EE, Woodford-Richens KL, Lockett M, Rowan AJ, Sawyer EJ, Heinimann K, et al. An ancestral Ashkenazi haplotype at the HMPS/CRAC1 locus on 15q13-q14 is associated with hereditary mixed polyposis syndrome. Am J Hum Genet 2003;72(5):1261-7
59. Tomlinson I, Rahman N, Frayling I, Mangion J, Barfoot R, Hamoudi R, et al. Inherited susceptibility to colorectal adenomas and carcinomas: evidence for a new predisposition gene on 15q14-q22. Gastroenterology 1999;116(4):789-95
60. Whitelaw SC, Murday VA, Tomlinson IP, Thomas HJ, Cottrell S, Ginsberg A, et al. Clinical and molecular features of the hereditary mixed polyposis syndrome. Gastroenterology 1997;112(2):327-34
61. Jeevaratnam P, Cottier DS, Browett PJ, Van De Water NS, Pokos V, Jass JR. Familial giant hyperplastic polyposis predisposing to colorectal cancer: a new hereditary bowel cancer syndrome. J Pathol 1996;179(1):20-5
62. Lammi L, Arte S, Somer M, Jarvinen H, Lahermo P, Thesleff I, et al. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. Am J Hum Genet 2004;74(5):1043-50
63. Sieber O, Segditsas S, Knudsen A, Zhang J, Luz J, Rowan A, et al. Disease severity and genetic pathways in attenuated familial adenomatous polyposis vary greatly, but depend on the site of the germline mutation. Gut 2006
64. Spirio LN, Samowitz W, Robertson J, Robertson M, Burt RW, Leppert M, et al. Alleles of APC modulate the frequency and classes of mutations that lead to colon polyps. Nat Genet 1998;20(4):385-8
65. Heppner Goss K, Trzepacz C, Tuohy TM, Groden J. Attenuated APC alleles produce functional protein from internal translation initiation. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99(12):8161-6
66. Su LK, Barnes CJ, Yao W, Qi Y, Lynch PM, Steinbach G. Inactivation of germline mutant APC alleles by attenuated somatic mutations: a molecular genetic mechanism for attenuated familial adenomatous polyposis. Am J Hum Genet 2000;67(3):582-90
67. Croitoru ME, Cleary SP, Di Nicola N, Manno M, Selander T, Aronson M, et al. Association between biallelic and monoallelic germline MYH gene mutations and colorectal cancer risk. J Natl Cancer Inst 2004;96(21):1631-4
68. Wang L, Baudhuin LM, Boardman LA, Steenblock KJ, Petersen GM, Halling KC, et al. MYH mutations in patients with attenuated and classic polyposis and with young-onset colorectal cancer without polyps. Gastroenterology 2004;127(1):9-16
69. Fleischmann C, Peto J, Cheadle J, Shah B, Sampson J, Houlston RS. Comprehensive analysis of the contribution of germline MYH variation to early-onset colorectal cancer. Int J Cancer 2004;109(4):554-8
70. Peterlongo P, Mitra N, Chuai S, Kirchhoff T, Palmer C, Huang H, et al. Colorectal cancer risk in individuals with biallelic or monoallelic mutations of MYH. Int J Cancer 2005;114(3):505-7
71. Tenesa A, Farrington SM, Dunlop MG. Re: Association between biallelic and monoallelic germline MYH gene mutations and colorectal cancer risk. J Natl Cancer Inst 2005;97(4):320-1; author reply 321-2
72. Boardman LA, Couch FJ, Burgart LJ, Schwartz D, Berry R, McDonnell SK, et al. Genetic heterogeneity in Peutz-Jeghers syndrome. Hum Mutat 2000;16(1):23-30
73. Jansen M, de Leng WW, Baas AF, Myoshi H, Mathus-Vliegen L, Taketo MM, et al. Mucosal prolapse in the pathogenesis of Peutz-Jeghers polyposis. Gut 2006;55(1):1-5
74. Miyoshi H, Nakau M, Ishikawa TO, Seldin MF, Oshima M, Taketo MM. Gastrointestinal hamartomatous polyposis in Lkb1 heterozygous knockout mice. Cancer Res 2002;62(8):2261-6

SÍNDROMES POLIPÓSICOS: ASPECTOS CLÍNICOS

Ignacio Blanco Guillermo y Sara González Romero
Unidad de Consejo Genético. Servicio de Prevención y Control del Cáncer
Hospital Duran i Reynals (ICO). Barcelona

POLIPOSIS GASTROINTESTINAL

Las poliposis gastrointestinales se caracterizan por la presencia de múltiples lesiones polipoideas con afectación preferente del área colorrectal. Constituyen un grupo de patologías de escasa incidencia, pero con muy variadas características que precisan una individualización correcta a fin de que pueda realizarse un tratamiento adecuado.

La clasificación más útil es aquella que combina la naturaleza hereditaria o no hereditaria del proceso con su histopatología (adenoma, hamartoma, hiperplasia o proliferación linfoide)[1]. Otra forma práctica de clasificar los síndromes de poliposis gastrointestinal es según su riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (Tablas 1 y 2).

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) es la poliposis más importante. Se trata de una enfermedad hereditaria autonómica dominante con una prevalencia de aproximadamente 1 de cada 10.000 individuos[2] y con una incidencia estimada en la población española de 2,8 por 100.000 habitantes[3]. Supone menos de un 0,5% de todos los cánceres colorrectales pero es importante dado el extremo riesgo de cáncer colorrectal que tienen los individuos afectos[4]. El primer caso de

Tabla 1. Síndromes de Poliposis Gastrointestinal

Síndromes de Poliposis Gastrointestinal No-Hereditarios	Síndromes de Poliposis Gastrointestinal Hereditarios
Inflamatoria o post-inflamatoria	**Poliposis Adenomatosa Familiar**
Hiperplásica	• *Poliposis Adenomatosa Familiar (FAP)*
Linfoide	• *Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada (AFAP)*
Hiperplasia linfoide reactiva	• *Poliposis Adenomatosa asociada al MYH (MAP)*
Linfoma	**Poliposis Hamartomatosa**
Lipomatosis	• *Síndrome de Peutz-Jeghers*
Angiomatosis	• *Poliposis Familiar Juvenil*
Leiomiomatosis	• *Síndrome de Cowden*
Pneumatosis quística intestinal	• *Ganglioneuromatosis Intestinal*
Síndrome de Cronkhite-Canada	• *Síndrome de Bannayan-Riley*
	• *Esclerosis Tuberosa*

poliposis múltiple en el colon fue reportado por Menzelio[5] en 1721, aunque la primera descripción de su carácter familiar se debe a Cripps[6] quien en 1882 describió la patología en dos hermanos. Dukes sentó las bases histológicas y de pronóstico de esta enfermedad, considerada como la afección precancersosa más claramente definida en la medicina. La manifestación más prominente de la PAF es la aparición de más de 100 pólipos (cientos o miles) adenomatosos en el colon y recto, iniciándose a una edad muy joven y con un riesgo de cáncer colorrectal cercano al 100% si el paciente no es tratado de forma precoz.

Tabla 2. Poliposis Gastrointestinal Hereditaria asociada a Cáncer

Poliposis Adenomatosa
• Poliposis Adenomatosa Familiar (FAP)
• Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada (AFAP)
• Poliposis Adenomatosa asociada al MYH (MAP)
Poliposis Hamartomatosa
• Síndrome de Peutz-Jeghers
• Poliposis Familiar Juvenil
Otras Poliposis
• Poliposis Mixta Familiar
• Poliposis hiperplásica Familiar

HISTORIA NATURAL

Si no se recibe tratamiento en la PAF, los pólipos suelen desarrollarse en la segunda y tercera década de la vida, 15% a los 10 años, 50% de los pacientes sobre los 15 años y un 95% a los 35 años[7]. Es por ello que se considera que, dado que la penetrancia es cercana al 100%, si un paciente no ha desarrollado

pólipos antes de los 40 años es muy improbable que desarrolle una PAF[8]. Como veremos más tarde, en familias con un inicio más tardío de la poliposis (formas atenuadas) es aconsejable extender el cribado más allá de los 40-50 años[8].

Los pólipos, sesiles y pediculados, están uniformemente distribuidos y afectan al recto y colon, variando su número de varios cientos a millares. Inicialmente son benignos, pero tienen una elevada tendencia a la degeneración, de forma que antes de los cuarenta años la mayoría de los pacientes, si no han sido tratados, tendrán uno o varios cánceres colorrectales, formados a partir de dichos pólipos.

Durante años la clínica es silente y consiste en deposiciones más blandas, a veces diarreicas y, ocasionalmente, dolores cólicos de tipo retortijón, sin que se resienta el estado general del enfermo. La aparición de rectorragia es algo que empieza a preocupar al paciente y cuando acude al médico, ya en un porcentaje elevado, superior al 30 por 100, hay degeneración de uno o varios pólipos[9]. Los pólipos se desarrollan durante la pubertad e inicialmente afectan a las porciones distales, recto y sigma, para extenderse progresivamente a otras áreas proximales. Sólo de forma ocasional la clínica comienza después de los cuarenta años, siendo los treinta y cinco años la edad media de detección del cáncer[10]. Sin tratamiento, la muerte suele acontecer a los 40-45 años, es decir, 20 años antes que la edad de fallecimiento por el cáncer colorrectal esporádico[9].

Aproximadamente entre un 20-30% de los pacientes con PAF no presentan historia familiar de la enfermedad, lo que representan casos "de novo"[11]. En estos casos, los padres y hermanos del paciente no presentarán la enfermedad, pero cada uno de los hijos del paciente presenta un 50% de posibilidades de heredar la enfermedad.

MANIFESTACIONES EXTRACOLÓNICAS

La PAF constituye un desorden hereditario complejo. Además de la patología colorrectal, puede llevar asociada una gran cantidad de alteraciones en otros órganos que es preciso investigar antes del tratamiento y durante el seguimiento, o incluso pueden servir para el diagnóstico de PAF (Tabla 3)[12]. Estas manifestaciones extracolónicas configuran no sólo algunos síndromes individualizados como el síndrome de Gardner, el síndrome de Oldfield y el síndrome de Turcot-Despres, sino otras patologías referidas con alta frecuencia en la PAF, como tumores periampulares, tumores desmoides, pólipos vellosos gástricos y duodenales que pueden malignizarse, tumores del tiroides, lesiones endocrinas múltiples, tumores carcinoides, pólipos y cáncer de vesícula o de vías biliares, tumores del intestino delgado, vejiga o de partes blandas. Se considera que estas manifestaciones

Tabla 3. Incidencia de manifestaciones extracolónicas en la Poliposis Adenomatosa Familiar

Manifestación	Incidencia (%)
Osteoma	14-93
Quistes epidermoides	50
Tumores desmoides	4-15
Pólipos gastroduodenales	
Hiperplasia de las glándulas fúndicas	23-56
Pólipos hiperplásicos	8-44
Adenoma gástrico	2-13
Cáncer gástrico	<1
Adenomas duodenales	24-100
Carcinoma duodenal o periampular	Desconocido (RR 50-300)
Tumores del intestino delgado	Raro
Hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina	58-92
Tumores hepatobiliares	<1
Tumores tiroideos	Riesgo en mujeres (RR 20-160)
Tumores del sistema nervioso central	raros

extracolónicas son secundarias a una expresión variable de un único defecto genético más que el resultado de múltiples defectos genéticos[8,10].

El síndrome de Gardner es una variante de la PAF constituida por pólipos colorrectales de la misma naturaleza y distribución. Se distingue por una variedad de alteraciones sistémicas o epiteliales, que puede incluir osteomas, alteraciones dentales[13], tumores desmoides, adherencias peritoneales, queloides, fibrosis retroperitoneal o mesentérica, etc.[14].

OSTEOMAS

Los osteomas fueron descritos por primera vez por Gardner y Richards en 1953[14] y pueden presentarse en cualquier hueso, aunque son mucho más frecuentes en el esqueleto facial, principalmente en el ángulo de la mandíbula, y en los huesos largos[15]. Estos tumores son benignos pero pueden ocasionar síntomas debido a su crecimiento local. En ocasiones pueden identificarse antes del diagnóstico de la PAF propiamente dicho. Los osteomas mandibulares pueden ser un buen marcador de manifestaciones extracolónicas de la PAF, en ausencia de estudio genético, cuando éste no es informativo en una familia determinada[15]. La incidencia de osteomas o esclerosis

ósea excesiva varía desde el 14 al 93%. Este amplio rango describe la variabilidad que tienen los clínicos al investigar su presencia, así como la dificultad en la interpretación de las radiografías más que una variación real en su incidencia. Se ha descrito que estas lesiones pueden progresar y desarrollarse durante la edad adulta, por lo que su detección también depende de la edad a la que el paciente es estudiado.

Las anomalías dentarias que incluyen dientes impactados, supernumerarios y ausencia congénita de dientes, así como fusión de raíces molares, pueden asociarse con osteomas. Estas lesiones a menudo no son obvias pero son fácilmente identificables mediante una ortopantomografía.

PÓLIPOS GÁSTRICOS

Las lesiones gástricas asociadas con la PAF son los pólipos de las glándulas fúndicas, los pólipos hiperplásicos, los adenomas y el cáncer gástrico.

Los pólipos de las glándulas fúndicas son los pólipos gástricos más frecuentes en la PAF. Suelen estar presentes en el 50% de los pacientes con PAF y normalmente se localizan en el fundus y en el cuerpo gástrico, extendiéndose hacia el antro [16]. Histopatológicamente se caracterizan por una dilatación y cambio quístico de las glándulas fúndicas. Estos pólipos pueden aumentar en número pero presentan poca incidencia de malignización, aunque se ha descrito displasia en algunos pacientes [17,18].

Los pólipos hiperplásicos son frecuentes (8-44%) en los pacientes con FAP y hasta la fecha no se ha descrito malignización de los mismos.

Los adenomas gástricos, más infrecuentes, pueden presentarse de forma difusa en el estómago y están presentes en el 6% de los pacientes con FAP. Aunque los adenomas gástricos no aumentan en tamaño ni en su grado de atipia, de forma ocasional pueden trasformarse en malignos.

Si bien se ha descrito un aumento del riesgo de cáncer gástrico en series japonesas [16], en los países occidentales el riesgo de presentar cáncer gástrico en los pacientes afectos de PAF no es significativamente superior al riesgo poblacional [19].

PÓLIPOS DUODENALES

Los adenomas del intestino delgado, principalmente localizados en el duodeno cercanos a la papila duodenal, se encuentran en el 33-92% de los pacientes con PAF, con un riesgo acumulado cercano al 100% [20,21]. Los pólipos duodenales normalmente son múltiples, sesiles y se localizan predominantemente en los pliegues mucosos de la segunda porción duodenal, principalmente en

Tabla 4. Clasificación de Spigelman modificada

Factor	Puntuación		
	1 punto	2 puntos	3 puntos
Número de pólipos	1-4	5-20	> 20
Tamaño del pólipo, mm	1-4	5-10	>10
Histología	Tubular	Tubulo-velloso	Velloso
Displasia	Bajo grado	Moderada	Alto grado

Clasificación en estadios: ***Estadio 0:*** *ausencia de pólipos;* ***Estadio I:*** *1-4 puntos;* ***Estadio II:*** *5-6 puntos;* ***Estadio III:*** *7-8 puntos;* ***Estadio IV:*** *9-12 puntos*

la región periampular. En ocasiones, la mucosa que puede parecer macroscópicamente normal puede presentar cambios adenomatosos en el estudio histológico[22]. Los adenomas en otras áreas del intestino delgado son más infrecuentes.

Los pólipos duodenales pueden clasificarse en 5 estadios (0 a IV) (Tabla 4) según la clasificación propuesta por Spigelman y modificada adoptando la clasificación del grado de displasia propuesta en la reunión de consenso de Viena[23]. La clasificación de Spigelman presenta 4 variables: tamaño del pólipo, número de pólipos, grado de displasia y arquitectura del pólipo. El riesgo de displasia aumenta cuanto mayor es el estadio de Spigelman. Los pacientes con un estadio IV de Spigelman son los que presentan un mayor riesgo de carcinoma periampular[24].

Algunos autores sugieren que la edad y la presencia de mutaciones en la región central del gen *APC* son factores de riesgo de desarrollo de una afectación severa del área duodeno-yeyunal[21]. El potencial maligno de los adenomas sesiles duodenales es bajo. Sin embargo, la presencia de displasia en la región peripapilar es elevada, 74-66%[22].

El cáncer periampular se presenta en el 4% de los pacientes afectos de PAF y es la causa de muerte más frecuente en los pacientes colectomizados[20,21,25].

Recientemente Bulow y cols.[20] han estudiado de forma prospectiva la incidencia de afectación duodenal en pacientes afectos de PAF. En este estudio, la prevalencia de adenomatosis duodenal fue del 65%. Un 12% de los adenomas se diagnosticaron sólo histológicamente. El riesgo a lo largo de la vida de presentar un grado de Spigelman IV es del 52%. Un análisis detallado de los cambios en el estadio de Spigelman durante el periodo de estudio demostró un aumento tanto en el número de los pólipos como en el tamaño, pero no se apreciaron diferencias significativas en relación al tipo histológico o la displasia. Esto supone que el grado de Spigelman aumenta con el

tiempo y con la edad del paciente. Saurin y cols. en un estudio reciente[21] observaron que la severidad de la afectación duodenal, valorada mediante la clasificación de Spigelman, aumentaba en el 50% de los pacientes durante un seguimiento medio de 48 meses. Además, un 32% de los pacientes desarrollaron pólipos con alto grado de displasia.

El riesgo de cáncer duodenal es superior cuanto mayor es el grado de Spigelman, principalmente en el estadio IV, lo que sugiere que, al igual que en el colon, debe existir una secuencia adenoma-carcinoma en el duodeno[20].

QUISTES EPIDERMOIDES

Los quistes epidermoides son lesiones benignas del tejido subcutáneo. En los pacientes con PAF pueden localizarse en las extremidades, la cara o el cuero cabelludo mientras que en la población general suelen presentarse en la espalda. Suelen desarrollarse durante la pubertad. Si bien no se conoce con exactitud la incidencia de estas lesiones en la PAF, algunos autores refieren una prevalencia cercana al 53%[26]. Lo más interesante de estas lesiones es que en la infancia son extraordinariamente infrecuentes salvo en la PAF, donde pueden aparecer antes que los pólipos colorrectales[8]. En su momento, Leppard y Bussey recomendaban el cribado de la PAF en cualquier niño con quistes epidermoides[26].

Se han descrito otras lesiones cutáneas y del tejido subcutáneo asociadas con la PAF como los fibromas, lipomas o los quistes sebáceos. La asociación de PAF y quistes sebáceos se denominó síndrome de Oldfield[27], término que en la actualidad está en desuso.

HIPERTROFIA CONGÉNITA DEL EPITELIO PIGMENTARIO DE LA RETINA

La asociación de la hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (HCEPR) con la PAF data de 1935[28], aunque no fue hasta 1980, tras describir estas lesiones en tres miembros afectos de una misma familia con síndrome de Gardner[29], que se describió la posibilidad de utilizar esta lesión como marcador biológico de la PAF. Se trata de lesiones pigmentarias oscuras, redondas u ovales, pequeñas, con frecuencia periféricas que se detectan mediante retinoscopia (Figura 1). Estas lesiones son completamente asintomáticas. El estudio histológico de estas lesiones ha demostrado que en realidad se trata de hamartomas del epitelio pigmentario[30].

La prevalencia de la HCEPR en la PAF es muy variable (rango 0-42). Esta variabilidad puede ser debida a la variabilidad en la interpretación de las lesiones por diferentes especialistas. Es importante recordar que la HCEPR puede encontrarse hasta en el 2% de la población general[31]. A pesar de esta variabilidad y subjetividad en la interpretación, se ha propuesto utilizar la HCEPR como un marcador biológico de la enfermedad para identificar portadores asintomáticos de la PAF

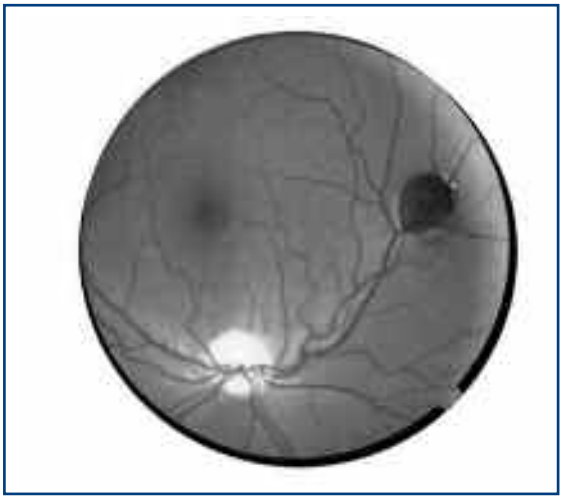


Figura 1. Hipertrofia Congénita del Epitelio Pigmentario de la Retina en una paciente afecta de poliposis Adenomatosa Familiar

siempre que pueda establecerse previamente de forma clara que la familia presenta la HCEPR como una característica de la misma[31].

TUMORES DESMOIDES

Los tumores desmoides son lesiones fibrosas benignas consistentes en fibroblastos altamente diferenciados con una abundante matriz colágena[32]. Generalmente se trata de masas planas o lobuladas que pueden sufrir degeneración quística o hemorragia intralesional. A menudo los tumores desmoides son múltiples. Aproximadamente un 80% se localizan en el mesenterio del intestino delgado y un 20-30% se presentan en la pared abdominal o en las extremidades. Esta distribución es diferente de la que ocurre en los tumores desmoides no asociados con la PAF, donde el 49% están en la pared abdominal, el 43% en las extremidades y sólo un 8% en el mesenterio[33]. Los tumores desmoides no metastatizan, pero pueden causar la muerte del paciente debido a su crecimiento local.

Están presentes en un 12-15% de los pacientes con PAF, una frecuencia muy superior que en cualquier otra patología[32-34]. Al igual que ocurre con otras manifestaciones extracolónicas de la PAF, los tumores desmoides aparecen con mayor frecuencia en unas familias que en otras.

Los tumores desmoides son homogéneos, duros y de color blanco-grisáceo. En los tumores desmoides grandes es posible encontrar necrosis, degeneración quística o áreas de hemorragia. En los cortes histológicos es posible identificar fibroblastos altamente diferenciados y haces de

miofibroblastos rodeados por abundante colágeno. Generalmente son acelulares en la región central, con un aumento de la celulalridad hacia la periferia. Los fibroblastos presentan un número de mitosis normal y no presentan atipias. Los tumores desmoides pueden invadir el músculo o la aponeurosis, pero no se ha identificado invasión de las estructuras vasculares o nerviosas, más bien crece alrededor de estas estructuras [32].

Los tumores desmoides se han diagnosticado en la infancia y su incidencia aumenta con la edad hasta la quinta década de la vida [32]. El diagnóstico de los tumores desmoides tiene lugar previo al diagnóstico de la PAF sólo en un 11-13% de los pacientes, en un 7,5-19% tiene lugar simultáneamente y entre un 68-81,5% de los pacientes con PAF desarrollan los tumores desmoides después del diagnóstico de PAF (con una media de 9 años tras el diagnóstico de PAF) [32].

Los tumores desmoides suelen presentarse como una masa abdominal bien definida, no dolorosa, que crece lentamente. En ocasiones puede existir un crecimiento rápido de hasta 47 cm en un año[35]. Los tumores desmoides suelen ser asintomáticos, pero pueden crecer localmente y causar opresión, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea o hematoquecia. A nivel intraabdominal, pueden comprimir o infiltrar las estructuras vecinas dando lugar a dolor u obstruir el intestino, los uréteres o las estructuras vasculares. Como consecuencia de la afectación vascular mesentérica, puede aparecer isquemia intestinal, necrosis o gangrena. El desarrollo de los tumores desmoides puede conllevar la necesidad de exéresis del reservorio ileal. Incluso, se ha descrito la aparición de fístulas intestinales o con los uréteres [36]. Por ello es importante recordar que aunque los tumores desmoides no metastatizan, su comportamiento es impredecible y a menudo agresivo, siendo frecuente su recidiva o progresión tras la exéresis.

Aunque se desconoce la causa o el origen de los tumores desmoides en la PAF se han identificado diversos factores relacionados con el desarrollo de los mismos, entre los que destacan el trauma o estrés, las hormonas sexuales, la historia familiar y las características genéticas. El trauma, espontáneo o quirúrgico, es uno de los principales factores de riesgo. La mayoría de los tumores desmoides aparecen tras la cirugía, y su tasa de recidiva tras una exéresis incompleta es muy elevada [37,38]. No existen evidencias que sugieran que la extensión o tipo de la cirugía (proctocolectomía total con ileostomía, colectomía con anastomosis ileorectal o con reservorio ileo-anal) influya en el desarrollo de tumores desmoides [39]. Recientemente, Church y colabores han presentado resultados preliminares que indican que el riesgo de desarrollar tumores desmoides podría ser superior tras técnicas de cirugía mínimamente invasiva debido a la mayor tracción del meso [40]. Las hormonas sexuales, principalmente los estrógenos, también se ha relacionado con los tumores desmoides. Los

tumores desmoides son más frecuentes en mujeres (ratio mujer: hombre, 3:1), durante la época fértil, durante o tras el embarazo y tras la toma de anticonceptivos [41,42]. La historia familiar de tumores desmoides es un importante factor de riesgo. El riesgo de desarrollar tumores desmoides en una familia que presenta como manifestación extracolónica los tumores desmoides es superior al riesgo de un miembro de otra familia en la que no se expresan tumores desmoides. Los tumores desmoides son neoplasias de origen monoclonal más que lesiones inflamatorias [43]. Se ha demostrado que en los tumores desmoides existe una inactivación de los dos alelos del gen *APC* bien por mutación o delección [44]. Los tumores desmoides se asocian con mutaciones específicas en el gen *APC*. Las mutaciones situadas entre los codones 1.310 y 2.011 se asocian con un riesgo seis veces mayor de desarrollar tumores desmoides comparada con el riesgo descrito en las mutaciones situadas entre los codones 159 al 495, considerada como una región de bajo riesgo [45]. La severidad de los desmoides es mayor cuanto más distal, o más cercana al extremo 3′ del gen *APC* está la mutación [46]. Se han descrito familias con mutaciones en situación 3′ del codón 1.900 en las que la manifestación de la enfermedad consiste en tumores desmoides en ausencia o con pocos pólipos [46,47]. Recientemente, Sturt y cols. [48] han sugerido que deben existir otros actores genéticos, diferentes del gen *APC*, implicados en la aparición de los tumores desmoides en la PAF. Estos resultados son importantes a la hora de decidir el momento en el que debe realizarse la cirugía profiláctica colónica, pues deberá tenerse en cuenta la historia familiar de tumores desmoides como riesgo de aparición de éstos después de la cirugía profiláctica.

Tabla 5. Variables a tener en cuenta al describir un tumor desmoides

Variables	Posibilidades
Número	Solitario o múltiple
Forma	Masa, nodular, plano
Tamaño	<10 cm, 10-20 cm, >20 cm
Localización	Intra-abdominal, pared abdominal, extra-abdominal o transabdominal.
Clínica	Asintomático, sintomático
Relación con la cirugía colorrectal profiláctica	Diagnóstico preoperatorio, intraoperatorio, postoperatorio
Comportamiento	Estable, progresivo, rápidamente progresivo, regresión
Complicaciones	Ninguna, sin peligro vital (hidronefrosis, obstrucción intestinal, fístula), peligro vital inminente (Hemorragia, sepsis, peritonitis)
Historia familiar	Ausencia, moderada (<30% de los miembros afectos), severa (> 30% de los miembros afectos de la familia presentan tumores desmoides)
Expresión de receptores estrógenos/progesterona	Presente o ausente

Los tumores desmoides, junto con el cáncer de duodeno, son una de las dos principales causas de mortalidad en los pacientes con PAF colectomizados[49]. El manejo de estos tumores desmoides es complejo y supone un reto clínico importante. Por ello es muy importante describir las variables que permitan predecir su evolución, así como métodos de clasificación.

Church y cols[35] sugieren que para describir los tumores desmoides en la PAF y evaluar su pronóstico es importante describir el número, la forma, el tamaño, la localización, la clínica, su relación con la cirugía colorrectal profiláctica, su comportamiento, complicaciones, la historia familiar y la expresión de receptores hormonales (Tabla 5).

Teniendo en cuenta estas variables, principalmente el tamaño, los síntomas y el comportamiento, el *Collaborative Group of the Americas on Inherited Colorectal Cancer* ha propuesto un sistema de clasificación en estadios de los tumores desmoides intraabdominales o transabdominales a fin de permitir estudios multicéntricos de evaluación de tratamiento[35]:

- **Estadio I:** Asintomáticos, sin crecimiento.
- **Estadio II:** Sintomáticos y tamaño igual o menor de 10 cm, sin crecimiento.
- **Estadio III:** Sintomáticos y con un tamaño entre 10 y 20 cm, o asintomáticos y con un crecimiento lento.
- **Estadio IV:** Sintomáticos, mayores de 20 cm, o crecimiento rápido (aumento de más del 50% del diámetro en 6 meses) o complicados.

LESIONES MALIGNAS EXTRACOLÓNICAS

El hepatoblastoma, un tumor hepático embrionario, infrecuente y maligno puede aparecer durante los primeros 5 años de vida en un 0,7% de los descendientes de un afecto de PAF[50]. Se trata de un tumor con un crecimiento rápido que es potencialmente curable mediante cirugía. Su pronóstico empobrece cuando el tumor se extiende e impide su exéresis quirúrgica completa. El riesgo relativo es difícil de establecer, pero a efectos de consejo genético, se puede estimar un riesgo menor del 1% de hepatoblastoma en la descendencia de pacientes afectos de PAF[8].

Se han descrito otros tumores asociados con mayor frecuencia a la PAF como tumores tiroideos, adrenales, del árbol biliar, páncreas y sistema nervioso central. El riesgo relativo de cáncer de tiroides y de páncreas es, respectivamente, 5 y 8 veces superior que en la población general. El cáncer papilar de tiroides, mucho más frecuente en mujeres, se asocia con una activación del proto-oncogen *RET* y tiene un buen pronóstico[27].

MANEJO CLÍNICO DE LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

El tratamiento del paciente con PAF ha de ir encaminado a evitar las causas de morbimortalidad más frecuentes en esta enfermedad, el cáncer colorrectal, el cáncer duodenal y los tumores desmoides.

MANEJO CLÍNICO DE LA AFECTACIÓN COLÓNICA EN LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

La afectación colónica de la PAF debe tratarse mediante colectomía profiláctica. El momento de su realización y el tipo de cirugía son controvertidos. En general se acepta que la colectomía puede realizarse con seguridad una vez transcurrida la pubertad y sólo debe de hacerse antes en los casos en que el tamaño y la histología de los pólipos así lo aconsejen.

La cirugía profiláctica ha evolucionado buscando no sólo extirpar toda la mucosa enferma, sino además intentar asegurar la vía de evacuación fecal normal, la continencia anal y la normofunción vesical y sexual. La edad joven, usual de estos enfermos, hace que los desequilibrios psíquicos repercutan más, por ser procedimientos agresivos en pacientes que frecuentemente tienen poca o nula clínica.

Las opciones quirúrgicas son las siguientes:

1. Panproctocolectomía total con ileostomía terminal

Si se trata de un paciente joven y por lo demás sano, le será difícil aceptar esta intervención. La resección de toda la mucosa enferma hace que esta técnica sea oncológicamente buena, pero la extirpación del recto puede conllevar trastornos miccionales y sexuales por lesión de los plexos autónomos presacros. La ileostomía puede provocar excoriaciones y ulceraciones en la piel que rodea el estoma. Desde la implantación de las técnicas de reservorios ileales con anastomosis ileoanales, esta técnica prácticamente ya no se usa.

2. Colectomía total con anastomosis ileorrectal

Con esta técnica, la continencia y la función vesical, así como la sexual, se mantienen, pero oncológicamente falla al dejar una zona de mucosa afecta que puede degenerar, por lo que de por vida se necesita un estrecho control del muñón rectal[51]. Pese a los controles periódicos, el cáncer suele detectarse mal, a veces enmascarado por las repetidas fulguraciones de los pólipos estando ya en estadios avanzados cuando son operados, por lo que el pronóstico es sombrío. Se ha visto que en la degeneración del muñón rectal influye el *número de pólipos* existente en el mismo, presentando mejor pronóstico aquellos que tienen menos pólipos; *la cantidad de colon extirpado*,

por lo que no deben realizarse resecciones menores que una colectomía total con anastomosis ileorectal localizada como mucho a 12 cm del ano para que las posibilidades de degeneración sean menores; *la presencia de cáncer en el colon extirpado*, de tal manera que multiplica por 2,5 el riesgo que ya tenía el muñón de degenerar y *la edad en que se realiza la colectomía*, siendo mejor el pronóstico cuanto más joven es el paciente colectomizado. Esta técnica que era de elección hace dos décadas, hoy queda relegada a un segundo lugar por el desarrollo y difusión clínica de los reservorios ileoanales. Su indicación principal estaría en el tratamiento del enfermo con poliposis ya degenerada, aunque si durante el acto quirúrgico el cirujano encuentra una lesión pequeña y con poca o nula afectación regional, tratable con escisión radical, aun en tal situación podrían realizarse reservorios ileoanales.

3. Colectomía total, mucosectomía endoanal y anastomosis ileoanal con reservorio ileoanal

Bien realizada, esta intervención cumple perfectamente sus fines oncológicos al extirpar toda la mucosa afecta. Permite la vía de evacuación normal de las heces, evitando los cuidados y alteraciones que provoca la ileostomía, así como disminuye el riesgo de denervación, que ocasiona la proctectomía.

Se recomienda dejar una ileostomía de descarga a unos 60 cm del reservorio que sirva como protector de la anastomosis que se cerrará a los dos o tres meses.

Las principales complicaciones postoperatorias descritas son: íleo mecánico por bridas, volvulación del reservorio o hernias internas, precisando cirugía en un tercio de estas obstrucciones; infecciones pélvicas y peritonitis por fístulas del reservorio; inflamación del reservorio o "bursitis" con infección sobreañadida o sin ella, que suele responder bien a antibióticos, sobre todo anaerobicidas, y que muy raramente precisa de escisión del reservorio; las disfunciones anales, sexuales y vesicales son raras, menores que las que ocurren en el mismo tipo de cirugía por colitis ulcerosa, ya que aquí la disección resulta más difícil por la inflamación y estenosis de la anastomosis, que son raras y suelen responder bien a las dilataciones.

Tras el cierre de la ileostomía se produce una frecuencia de deposiciones de entre 6 y 12 al día, mayoritariamente de heces de consistencia líquida o muy blanda, que pueden hacer que el paciente precise levantarse una o varias veces por la noche. El uso de medicaciones de tipo codeína o loperamida puede hacer que disminuya significativamente la clínica. Resulta muy importante la higiene local, por lo que se ha de procurar que se mantenga bien seca la zona perianal. En caso de producirse, la dermatitis perianal responde bien a las medicaciones tópicas.

Usualmente se observa cómo el paso del tiempo se produce una progresiva adaptación de reservorio, de tal manera que a los seis u ocho meses el paciente ya ejecuta cuatro o cinco deposiciones al día, sin llevar ningún tipo de régimen alimentario y con poca o nula dosis de medicación astringente.

MANEJO DE LA AFECTACIÓN DUODENAL

El tratamiento de los pólipos gastroduodenales varía según su localización. Los fúndicos, una vez confirmado su carácter hiperplásico no necesitan tratamiento. En los casos de Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada (PAFA), la vigilancia del crecimiento y cambios displásicos debe de ser más cuidadosa dada su capacidad de degeneración. En el duodeno, las características anatómicas de la víscera en que asientan los pólipos, dificultan cualquier terapia, ya que puede dar lugar a complicaciones como perforación, hemorragia, colangitis o pancreatitis[20]. Para los pólipos aislados la polipectomía endoscópica es la mejor opción[52]. Cuando la afectación duodenal es grave (pólipos múltiples, grandes, vellosos o con displasia severa), estadio IV de la clasificación de Spigelman, el tratamiento recomendado es la duodenopancreatectomía cefálica con preservación de píloro y anastomosis pancreato-gástrica[53].

El tratamiento de los pólipos ampulares es difícil, ya que la polipectomía está dificultada por la existencia del orificio de la papila que hay que evitar dañar para prevenir complicaciones graves.

SEGUIMIENTO CLÍNICO

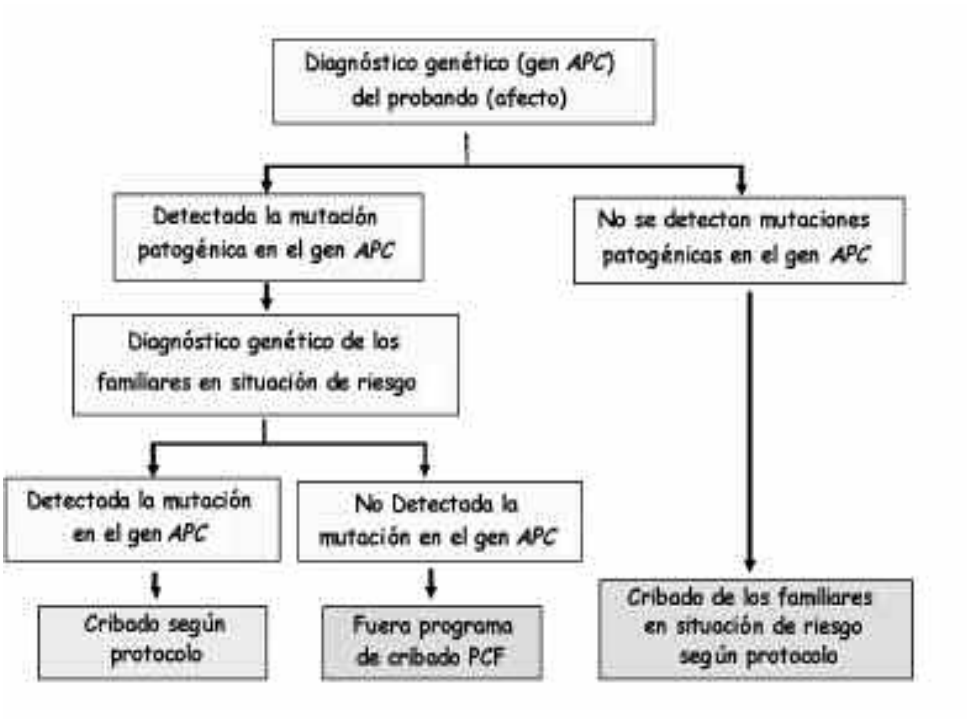
El seguimiento clínico de los pacientes con PAF es vital. La colectomía salva vidas, pero aun así, el seguimiento de la mucosa rectal restante y de las manifestaciones extracolónicas es necesario.

SEGUIMIENTO DE LOS FAMILIARES EN SITUACIÓN DE RIESGO DE POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

La identificación de los individuos en situación de riesgo de padecer la PAF es fundamental para disminuir la morbi-mortalidad de la enfermedad. Desde la introducción del diagnóstico molecular predictivo se ha facilitado la identificación de los individuos en situación de riesgo (Figura 2). Es por ello, que la primera acción a realizar tras el diagnóstico de Poliposis Adenomatosa Familiar en cualquier miembro de la familia es remitir al paciente y su familia a una Unidad de Consejo Genético a fin de recibir consejo genético.

La elevada penetrancia de la PAF y el hecho de que existan medidas preventivas eficaces hacen que el estudio del gen *APC* (test genético) pueda considerarse como una “prueba ideal” y debería considerarse como una prueba diagnóstica de rutina en la práctica clínica.

Figura 2. Algoritmo de estudio genético en la Poliposis Adenomatosa Familiar



a) Seguimiento de Individuos en situación de riesgo en los que no ha sido posible conocer si son portadores o no de mutación en el gen APC

Sigmoidoscopia flexible. Se iniciará entre los 10-12 años y se repetirá anualmente hasta los 25 años. Si las sigmoidoscopias son negativas podrán espaciarse pasando a ser bienales hasta los 35 años, y posteriormente, cada tres años hasta los 50 años. Si en algún momento se detecta algún pólipo se realizará una colonoscopia total y el seguimiento y tratamiento pasará a ser el de un afecto.

Evaluación clínica anual que incluya palpación tiroidea.

Estudio de fondo de ojo basal.

En niños, puede considerarse la determinación sérica de α-fetoproteína anual y una palpación y ecografía abdominal cada 6-12 meses hasta los 6 años para descartar el hepatoblastoma.

b) Seguimiento de Individuos asintomáticos con un resultado del test genético positivo, es decir, portador de una alteración patogénica en el gen APC

Sigmoidoscopia flexible anual comenzando a los 10-12 años. En el momento que se identifiquen pólipos adenomatosos se realizarán colonoscopias cada 6-12 meses hasta el momento de la cirugía.

Endoscopia digestiva alta basal para valoración gástrica, duodenal y ampular. Si se identifican pólipos en duodeno o ampolla hay que resecarlos y realizar el seguimiento según la clasificación de Spigelman resultante (Tabla 6).

Estudio de fondo de ojo basal.

Evaluación clínica anual que incluye palpación tiroidea.

Tabla 6. Manejo de la poliposis duodenal

ESTADIOS	
Estadio 0 de Spigelman	Endoscopia* a intervalos de 5 años
Estadio I de Spigelman	Endoscopia# a intervalos de 5 años
Estadio II de Spigelman	Endoscopia# a intervalos de 3 años
Estadio III de Spigelman	Endoscopia# a intervalos de 1-2 años
Estadio IV de Spigelman	Ecoendoscopia Considerar cirugía duodenal

** Incluir múltiples biopsias aleatorias de los pliegues mucosos en pacientes sin pólipos*
 # Incluir múltiples biopsias de los pólipos

SEGUIMIENTO DE PACIENTES AFECTOS DE PAF SOMETIDOS YA A COLECTOMÍA CON ANASTOMOSIS ILEO-RECTAL O RESERVORIO

Rectoscopia cada 6 meses en los casos de reconstrucción mediante ileorectoanastomosis. Se recomienda reservorioscopia cada 1-3 años en los casos de reconstrucción mediante reservorio ileanal.

El seguimiento de las manifestaciones extracolónicas es especialmente importante tras la realización de la colectomía profiláctica. Las principales recomendaciones de seguimiento son:

- Gastroduodenoscopia y endoscopia de la ampolla de Vater a partir de los 20-25 años o en el momento del diagnóstico de los pólipos colónicos [20,21,54]. Se recomienda la endoscopia con

visión frontal y lateral, a fin de poder evaluar correctamente la papila de Vater[21]. El intervalo entre exploraciones dependerá de los hallazgos (Tabla 6). Cuando no existe evidencia de afectación duodenal (Estadio 0 de Spigelman) o bien ésta es discreta (Estadio I de Spigelman) la endoscopia, con múltiples biopsias aleatorias, deberá repetirse cada 5 años. En el Estadio II de Spigelman, la endoscopia deberá repetirse a intervalos de 3 años, realizando múltiples biopsias de los pólipos. La frecuencia de las endoscopias deberá aumentarse a cada 1-2 años en el estadio III de Spigelman. En los grados máximos de afectación duodenal (Estadio IV de Spigelman) además de aumentar la frecuencia, se recomienda la realización de ecoendoscopia.

- Exploración física anual con palpación cervical y ecografía tiroidea para el cribado de cáncer de tiroides.

MANEJO DE LOS TUMORES DESMOIDES

El tratamiento de los tumores desmoides, hasta la fecha, es empírico. La filosofía del tratamiento de los tumores desmoides intraabdominales en la PAF consiste en conseguir un balance adecuado entre la toxicidad del tratamiento propuesto y los beneficios esperables, en el contexto de la severidad de los síntomas y de la urgencia con la que una respuesta es requerida. Dado que no existe un único tratamiento efectivo, es necesario en ocasiones tratamientos de segunda, tercera e, incluso, cuarta línea. Entre las posibilidades de tratamiento destacan:

CIRUGÍA

Los tumores desmoides de la pared abdominal o de las extremidades pueden tratarse mediante exéresis quirúrgica. Es importante realizar una exéresis amplia, pues la tasa de recidivas es elevada, situándose en el 10-68%[32,33].

La exéresis quirúrgica completa de los tumores desmoides mesentéricos o retroperitoneales es generalmente imposible dada su localización anatómica y la afectación de órganos vecinos[35]. La tasa de complicaciones postquirúrgicas (infección, fístulas o intestino corto) es cercana al 47%[55], y la tasa de recidiva a los 5 años, incluso tras una cirugía radical, es del 78%[55]. Teniendo en cuenta estos resultados de la cirugía, se ha llegado al consenso de no tratar los tumores desmoides grandes localizados en el mesenterio o en el retroperitoneo salvo en situaciones de urgencia vital (obstrucción intestinal, isquemia)[11,49,59]. En los casos necesarios, esta cirugía debe realizarse sólo por cirujanos con amplia experiencia en el tratamiento de estos tumores.

TRATAMIENTO CON ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)

El tratamiento con Sulindac, un análogo de la indometacina, bien solo o asociado a antiestrógenos ha reportado resultados aceptables como tratamiento de primera línea de los tumores desmoides[38,56,57].

El uso de Sulindac se basa en diversas observaciones: la inhibición de la síntesis de prostaglandinas que puede favorecer la respuesta inmunológica frente al tumor, la inhibición de la enzima ornitina decarboxilasa que puede dar lugar a una reducción en el crecimiento de los tumores, la reducción en el AMP cíclico intracelular que puede dar lugar a una disminución en la proliferación celular, y la inhibición de la síntesis de colágeno[57].

ANTIESTRÓGENOS

Es frecuente su uso en combinación con AINES como primera línea de tratamiento de los tumores desmoides. Algunos estudios han demostrado la presencia de receptores hasta en el 33-75% de los tumores desmoides estudiados. El efecto de los antiestrógenos en los tumores desmoides con recetores estrogénicos + puede ser debida a una inhibición del TGF-beta en los fibroblastos, disminuyendo la proliferación de los mismos. Sin embargo, el efecto de los antiestrógenos no puede ser debido sólo a su acción sobre los receptores pues hay respuesta en tumores desmoides que no expresan receptrores estrogénicos. La dosis recomendada es de 20-40 mg diarios, aunque un estudio reciente indica que el tratamiento a altas dosis se asocia a una respuesta rápida y baja tasa de efectos secundarios[58].

QUIMIOTERAPIA

Tanto los tumores desmoides como los fibrosarcomas se originan en los fibroblastos, y dado que la quimioterapia se ha demostrado eficaz en el tratamiento de los sarcomas se ha sugerido su uso también en los tumores desmoides. La morbilidad y la mortalidad asociada al tratamiento quimioterápico no es desdeñable, por lo que se recomienda reservar este tratamiento para aquellos tumores desmoides irresecables que no responden al tratamiento con sulindac y antiestrógenos[35,56,59].

RADIOTERAPIA

La radioterapia es efectiva en la reducción del tamaño de los tumores desmoides y en la prevención de recidivas. Sin embargo, su uso en tumores desmoides intrabdominales está limitado por el riesgo de daños colaterales en otros órganos intraabdominales[32].

Se han descrito múltiples esquemas de tratamiento de los tumores desmoides, la mayoría empíricos[32,56]. Es importante recordar que la filosofía del tratamiento de los tumores desmoides

intraabdominales en la PAF es el balance entre la toxicidad del tratamiento propuesto con sus beneficios esperables, en el contexto de la severidad de los síntomas y de la urgencia con la que una respuesta es requerida. Dado que no existe un único tratamiento efectivo, es necesario en ocasiones tratamientos de segunda, tercera e incluso cuarta línea. Los tumores asintomáticos y estables no necesitan tratamiento o un tratamiento lo menos tóxico posible. En estos casos el tratamiento es casi profiláctico. Cuando aparecen los síntomas, es necesario un tratamiento más agresivo. El tratamiento con Vinblastina y Metrotexte es un tratamiento bien tolerado y puede ser útil como tratamiento de segunda línea cuando el tamoxifeno fracasa o no puede tomarse. La quimioterapia más tóxica anti-sarcomas es un tratamiento de tercera línea para tumores desmoides menos importantes, pero se convierte en el tratamiento de primera línea cuando el tumor pone en peligro la vida del paciente. La cirugía es el "ultimo recurso" de tratamiento de los tumores desmoides mesentéricos, aunque la resección de un tumor desmoides que no supone una cirugía muy agresiva con pérdida intestinal puede ofrecerse antes.

Recientemente, el *Collaborative Group of the Americas on Inherited Colorectal Cancer* ha recomendado un algoritmo de tratamiento basado en su propuesta de estadiaje que pretende poder comparar resultados entre grupos[35].

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR ATENUADA

Se ha descrito una forma atenuada de la PAF que difiere de la forma clásica en que existe un número menor de pólipos (generalmente más de 15 y siempre menos de 100) y que además tienen tendencia a desarrollarse en el colon derecho. La edad de aparición de los pólipos o del cáncer suele retrasarse unos 15 años en relación a la PAF clásica[60]. No existen diferencias respecto a la aparición de lesiones en el tracto gastrointestinal superior. Este fenotipo es denominado poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAFA) y las características clínicas básicas son: un curso moderado de la enfermedad, una aparición tardía de adenomas y carcinomas colorrectales y una muy limitada expresión de manifestaciones extracolónicas.

Los individuos con fenotipo atenuado presentan un número inferior de pólipos (una media de 40-50; siempre menos de 100) durante su vida, y localizados preferentemente en el colon derecho. No existe un consenso en la edad de aparición de los adenomas, aunque la mayoría de autores coinciden en una aparición más tardía comparando con la poliposis clásica[8]. Los individuos con poliposis atenuada normalmente no tienen hipertrofia congénita del epitelio de la retina, pero pueden presentar adenomas duodenales, pólipos fúndicos gástricos, y raras veces tumores desmoides[60].

Clínicamente estas familias pueden solaparse fenotípicamente con el cáncer colorrectal hereditario no poliposis (CCHNP) en familias con un número bajo de pólipos. Otro problema en el diagnóstico de la poliposis atenuada puede venir provocado por falta de información en el número o localización de pólipos en familias pequeñas, lo que puede hacer que se confunda con CCR esporádico.

Generalmente se había aceptado que la Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada seguía un patrón autosómico dominante, al igual que la forma clásica, pero con un índice de mutaciones "de novo" superior. Recientemente se ha descrito que hasta un 30% de las Poliposis Adenomatosas Familiares Atenuadas siguen un patrón de herencia autosómico recesivo, denominándose esta alteración como Poliposis Asociada al *MYH* (MAP)[61].

POLIPOSIS JUVENIL FAMILIAR

El síndrome de poliposis juvenil es el síndrome de poliposis hamartomasosa más frecuente. Se hereda mediante un patrón de herencia autosómica dominante con una penetrancia variable. Aproximadamente el 20-50% de los afectos presentan historia familiar[62]. La edad media de inicio son los 18 años. Existe asociación con anomalías congénitas en el 15% de los casos[63], siendo las más frecuentes la malrotación intestinal, las alteraciones genitourinarias y los defectos cardiacos. La mayoría de anomalías congénitas se han descrito en pacientes sin historia familiar.

Los criterios diagnósticos incluyen la presencia de tres o más pólipos juveniles en el colon, poliposis afectando a todo el tracto gastrointestinal o cualquier número de pólipos en un probando con historia familiar de poliposis juvenil[62].

Durante la infancia, la poliposis juvenil suele manifestarse mediante una intosuspección, prolapso rectal, sangrado gastrointestinal o enteropatía con pérdida de proteínas. En los adultos, la forma de presentación más frecuente de la poliposis juvenil es la pérdida de sangre a través del tracto gastrointestinal tanto de forma aguda como crónica. La mayor parte de los pólipos se localizan en la zona rectosigmoidea, a diferencia del síndrome de Peutz-Jeghers en el que se localizan en el intestino delgado.

La característica principal de los pólipos en la poliposis juvenil es la presencia de edema e inflamación en el estroma de la lámina propia. Los elementos epiteliales generalmente son quísticos y pueden ser o no displásicos. Estas dilataciones quísticas de las glándulas se consideran patognomónicas[64].

Se han identificado dos genes como responsables del síndrome de poliposis juvenil: *SMAD4* (18q21) y *BMPR1A* (10q21-22), que están en la vía del TGF, [64,65] y su alteración da lugar a inhibición del crecimiento y progresión neoplásica. No se conoce todavía el mecanismo por el cual un crecimiento excesivo de los elementos del estroma/mesénquima dan lugar a una lesión maligna epitelial. Kinzler y Volgestein [66] han postulado que las alteraciones en las células estromales dan lugar a un microambiente que, de alguna manera, influye o "prepara el terreno" (*landscaping*) de los elementos epiteliales de los pólipos hamartomatosos. De esta forma, el sobrecrecimiento de los elementos estromales favorecería la displasia de los elementos epiteliales que progresarán hasta la neoplasia invasiva.

En la poliposis juvenil el riesgo de cáncer del tracto gastrointestinal, principalmente del cáncer colorrectal, es muy elevado (entre el 20-70%) y aumenta con la edad [62,67]. Los cambios neoplásicos surgen en los propios pólipos hamartomatosos.

Dado el elevado riesgo de cáncer que existe en la poliposis juvenil, junto con el riesgo de anemia ferropénica aguda o crónica por sangrado gastrointestinal, se recomienda el seguimiento mediante endoscopias, tanto colonoscopias como gastroduodenoscopias. Tanto el probando como sus familiares de primer grado deben ser cribados mediante gastroduodenoscopia y colonoscopia a partir de la adolescencia. Si las endoscopias son negativas deberán repetirse cada 3 años. Si la endoscopia es positiva, el tratamiento dependerá de la extensión de la poliposis y de las posibilidades de exéresis endoscópica. Algunos autores incluso recomiendan la colectomía profiláctica a la edad de 20 años [64]. Una nueva herramienta muy útil para el seguimiento de los pacientes con poliposis juvenil es la cápsula endoscópica [68].

SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) es una enfermedad autosómica dominante con una elevada penetrancia [69] y una incidencia estimada de 1 de cada 120.000 nacimientos [64]. Aproximadamente el 50% de los casos son familiares y el resto esporádicos. El síndrome se caracteriza por la aparición de múltiples pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal asociados con manchas melánicas mucocutáneas y un riesgo elevado de padecer neoplasias (intestino delgado, estómago, colon, páncreas, mama y ovario entre otros) [69]. Hasta un 95% de los pacientes con SPJ tienen manchas de melanina, generalmente en los labios (95%) o en la mucosa bucal (66-83%), pero pueden presentarse también en la piel que rodea los ojos y la nariz, en la palmas de las manos o en las plantas de los pies y en los dedos [64,70]. Las lesiones de los labios pueden desaparecer con la edad, mientras que las lesiones en la mucosa bucal suelen persistir visibles [64,71].

Los pólipos hamartomasos en el SPJ suelen aparecer principalmente en intestino delgado, específicamente en el yeyuno proximal (64-96% de los casos) y con menor frecuencia en el estómago y en el colon. Los pólipos afectan al recto sólo en el 24-32% de los casos, es por ello que en el cribado del SPJ no se recomienda la rectosigmoidoscopia si no la colonoscopia total [69].

Los pólipos en el SPJ muestran elementos celulares característicos de la zona donde asientan aunque con una arquitectura anormal. Histológicamente las lesiones hamartomatosas normalmente presentan un patrón ramificado cubierto por epitelio normal incorporando tipos celulares característicos de lugar de origen. Destaca la hiperplasia e hipertrofia de la capa de músculo liso que se extiende hacia las diferentes ramas del pólipo desde la muscular mucosa [63]. A diferencia de los pólipos del Síndrome de Peutz-Jeghers no se aprecian dilataciones quísticas.

Los carcinomas del tracto gastrointestinal son frecuentes en el SPJ [72], siendo el riesgo de cáncer gastrointestinal en el SPJ 15 veces mayor que en la población general [72]. En algunos casos se ha apreciado la asociación de cambios adenomatosos o displásicos en los hamartomas [63,64]. La mayoría de los carcinomas gastrointestinales no surgen a partir de los hamartomas si no más bien de adenomas esporádicos coexistentes [63].

Se han descrito diversos tumores extra-gastrointestinales asociados con el SPJ. Entre ellos destacan los tumores del ovario, testículos, cérvix uterino, mama, pulmón y tumores del área biliopancreática [73,74].

Se han descrito diversas guías clínicas para el manejo clínico del SPJ [64,69,71,75]. Entre los aspectos más importantes destaca la realización de colonosopias totales, con polipectomías, si proceden, cada 1-3 años. Ante la presencia de un elevado número de pólipos, pólipos displásicos o sangrado imposible de controlar debe realizarse una colectomía. Debido a la posibilidad de recurrencia de pólipos en el remanente rectal se aconseja practicar una proctocolectomía total con reconstrucción mediante un reservorio ileal en J. Finalmente, se recomienda el cribado del tracto gastrointestinal superior mediante gastroduodenoscopia cada 1-3 años [69].

SÍNDROME DE TUMORES HAMARTOMATOSOS ASOCIADOS AL GEN *PTEN*

Se han descrito dos síndromes de poliposis asociados al gen *PTEN*, que se localiza en el cromosoma 10q23.3: el Síndrome de Cowden y el Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba. Estos dos síndromes se solapan clínicamente y comparten, además, mutaciones en el gen PTEN.

SÍNDROME DE COWDEN

El Síndrome de Cowden se caracteriza por presentar un patrón de herencia autosómico dominante. Fue descrito por primera vez en 1963 por Lloyd y Dennis [76] y recibe el nombre del apellido del primer paciente descrito por estos autores. El síndrome de Cowden se conoce también con el nombre de Síndrome de hamartomas-neoplasias múltiples. El Síndrome de Cowden es único dentro de los síndromes hamartomatosos, pues los pólipos suelen presentarse en los elementos ectodérmicos o endodérmicos. Los hamartomas afectan a la piel, intestino, mamas y glándula tiroides.

Los pólipos se localizan a lo largo de todo el trayecto gastrointestinal. No se ha descrito aumento del riesgo de cáncer gastrointestinal, pero sí un aumento del riesgo de cáncer de mama (25-50%) y tiroides (10% y generalmente folicular). Se ha descrito también un aumento del riesgo de cáncer de endometrio (5-10%). Son características las manifestaciones extraintestinales: trichilemomas faciales, queratosis acral, fibromas orales, lipomas y hemangiomas, macrocefalia y enfermedad de Lhermitte-Duclos (gangliocitoma cerebeloso displásico).

El cribado de la afectación gastrointestinal debe llevarse a cabo mediante colonoscopias periódicas sin que haya consenso respecto a la frecuencia. Se recomienda el cribado tiroideo mediante ecografías.

SÍNDROME DE BANNAYAN-RILEY-RUVALCABA

El síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba presenta un patrón de herencia autosómico dominante. Los pólipos se localizan principalmente en la lengua y en el colon. Existen manifestaciones extraintestinales como macrocefalia, retraso mental, retraso en el desarrollo psicomotor, miopatía por depósito de grasas, tiroiditis de Hashimoto, lipomas y pápulas pigmentadas en el pene.

Hasta la fecha no se ha descrito un mayor riesgo de lesiones neoplásicas [77]. En algunos pacientes se han identificado mutaciones en la línea germinal en el gen *PTEN* sugiriendo que éste es el gen responsable de la enfermedad. Sin embargo, dado que en un número no despreciable de pacientes no se identifican mutaciones germinales en el gen *PTEN*, es muy posible la implicación de otros genes [78].

GANGLIONEUROMATOSIS INTESTINAL

Se trata de un síndrome genéticamente heterogéneo [79]. Los pólipos presentan proliferaciones neuromatosas de células dendríticas con células ganglionares en localizaciones anómalas. Se han

descrito este tipo de pólipos en la Enfermedad Endocrina Múltiple tipo IIB (gen *RET*), la Neurofibromatosis tipo I (gen *NFI*), la ganglioneuromatosis familiar (gen *RET*) y el Síndrome de Cowden (gen *PTEN*). Las lesiones polipoideas pueden localizarse a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. El potencial maligno de estas lesiones es muy bajo. Las manifestaciones gastrointestinales varían según el síndrome principal.

ESCLEROSIS TUBEROSA

Los pacientes afectos de esclerosis tuberosa pueden presentar pólipos hamartomatosos en el colon distal y en el recto, pero representan una manifestación menor del síndrome. Los pólipos son inflamatorios o del tipo juvenil. Presenta un patrón de herencia autosómico dominante y se caracteriza por las manifestaciones extraintestinales entre las que destacan el retraso mental, la epilepsia y los hamartomas cutáneos.

SÍNDROME DE POLIPOSIS MIXTA HEREDITARIA

El Síndrome de Poliposis Mixta (SPMH, OMIM 601228) se caracteriza por la presencia de una variedad de diferentes tumores colorrectales entre los que se incluyen pólipos juveniles atípicos, pólipos hiperplásicos con áreas de displasia (adenomas serrados), adenomas clásicos y carcinomas. Tras la descripción de este síndrome se puso de evidencia que la historia natural de la enfermedad era una progresión desde los pólipos hiperplásicos hasta los adenomas serrados o carcinomas [68]. Esta enfermedad parece afectar sólo al colon. No se han descrito otras manifestaciones gastrointestinales o extraintestinales.

POLIPOSIS HIPERPLÁSICA HEREDITARIA

La poliposis hiperplásica se describió como entidad en 1980 [80]. Inicialmente se consideró que era una entidad infrecuente sin potencial maligno. Posteriormente se ha podido confirmar que algunos casos de poliposis hiperplásica se asocian con un mayor riesgo de cáncer colorrectal tanto para los pacientes como para sus familiares. Jass y Burt han sugerido los siguientes criterios para el diagnóstico de Poliposis Hiperplásica [81].

1. Al menos 5 pólipos hiperplásicos diagnosticados histológicamente y localizados de forma proximal al colon sigmoide, dos de ellos mayores de 10 mm de diámetro.

2. Cualquier número de pólipos hiperplásicos proximales al colon sigmoide en un familiar de primer grado de un paciente afecto de poliposis hiperplásica.
3. Más de 30 pólipos hiperplásicos de cualquier tamaño pero distribuidos a lo largo de todo el colon.

En la actualidad se considera oportuno recomendar un cribado mediante colonoscopia en todos los familiares de primer grado de un paciente afecto de pólipos hiperplásicos independientemente de que tengan o no cáncer colorrectal[82]. No existe consenso en la actualidad sobre la edad de inicio de las colonoscopias ni de la frecuencia de las mismas.

RESUMEN

Las poliposis gastrointestinales se caracterizan por la presencia de múltiples lesiones polipoideas con afectación preferente del área colorrectal. Es importante una individualización correcta a fin de realizar un tratamiento adecuado.

La forma clásica de la Poliposis Adenomatosa Familiar es una enfermedad hereditaria autosómica dominante caracterizada por la presencia de más de 100 pólipos adenomatosos en el colon y recto, que se inicia a una edad muy joven y presenta un riesgo de cáncer colorrectal cercano al 100% si el paciente no es tratado de forma precoz. Las manifestaciones extracolónicas de esta enfermedad son en la actualidad una de las principales causas de mortalidad de la misma.

Existen formas atenuadas de poliposis adenomatosa que pueden seguir un patrón de herencia autonómico dominante, generalmente asociado a mutaciones en los extremos 5' y 3' del gen APC, y otras con un patrón de herencia autosómico recesivo asociadas a mutaciones en el gen MYH.

Las poliposis hamartomatosas se caracterizan por la existencia de hamartomas que presentan una marcada expansión de las capas musculares y fibrosas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bronner M. P. Gastrointestinal polyposis syndromes. Am.J Med Genet A 2003;122:335-41
2. Grady W. M. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. Gastroenterology 2003;124:1574-94

3. Gonzalez S., Blanco I, Campos O, Julia M, Reyes J, Llompart A et al. Founder mutation in familial adenomatous polyposis (FAP) in the Balearic Islands. Cancer Genet Cytogenet. 2005;158:70-4
4. Burt R., Neklason DW. Genetic testing for inherited colon cancer. Gastroenterology 2005;128:1696-716
5. Menzelio D. Debexcrescentals verrucosa cristois in intestininis crassis dysenteriam passi observatis. Acta Medicorum Berolinensium 1721;4:68-71
6. Cripps WH. Two cases of diseminated polypus of the rectum. Trans Path Soc (London) 1882;165
7. Weitz J., Koch M, Debus J, Hohler T, Galle PR, Buchler MW. Colorectal cancer. Lancet 2005;365:153-65
8. Campbell W. J., Spence RA, Parks TG. Familial adenomatous polyposis. Br.J Surg. 1994;81:1722-33
9. Iwama T., Tamura K, Morita T, Hirai T, Hasegawa H, Koizumi K et al. A clinical overview of familial adenomatous polyposis derived from the database of the Polyposis Registry of Japan. Int.J Clin.Oncol. 2004;9:308-16
10. Fearnhead N. S., Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. Human Molecular.Genetics 2001;10:721-33
11. Aretz S., Uhlhaas S, Caspari R, Mangold E, Pagenstecher C, Propping P et al. Frequency and parental origin of de novo APC mutations in familial adenomatous polyposis. Eur.J Hum.Genet 2004;12:52-8
12. Sener S, Decosse J. The spectrum of polyposis. Surg Gynec Obst 1984;159:525
13. Chimenos-Kustner E., Pascual M, Blanco I, Finestres F. Hereditary familial polyposis and Gardner's syndrome: contribution of the odonto-stomatology examination in its diagnosis and a case description. Med Oral Patol.Oral Cir.Bucal. 2005;10:402-9
14. Gardner EJ, Richards R. Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occuring simultaneously with hereditary intestinal polyposis and osteomas. Am J Hum Genet 1953;5:139-47
15. Reyes J., Llompart A, Barranco L, Gaya J, Forteza-Rey I, Obrador A. [Osteomatous jaw lesions in familial adenomatous polyposis]. Gastroenterol.Hepatol. 2002;25:387-91
16. Abraham S. C., Nobukawa B, Giardiello FM, Hamilton SR, Wu TT. Fundic gland polyps in familial adenomatous polyposis: neoplasms with frequent somatic adenomatous polyposis coli gene alterations. Am.J Pathol. 2000;157:747-54
17. Zwick A., Munir M, Ryan CK, Gian J, Burt RW, Leppert M et al. Gastric adenocarcinoma and dysplasia in fundic gland polyps of a patient with attenuated adenomatous polyposis coli. Gastroenterology 1997;113:659-63
18. Hofgartner W. T., Thorp M, Ramus MW, Delorefice G, Chey WY, Ryan CK et al. Gastric adenocarcinoma associated with fundic gland polyps in a patient with attenuated familial adenomatous polyposis. Am.J Gastroenterol. 1999;94:2275-81
19. Offerhaus G. J., Giardiello FM, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Kelley NC et al. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. Gastroenterology 1992;102:1980-2
20. Bulow S., Bjork J, Christensen IJ, Fausa O, Jarvinen H, Moesgaard F et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. Gut 2004;53:381-6
21. Saurin J. C., Gutknecht C, Napoleon B, Chavaillon A, Ecochard R, Scoazec JY et al. Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. J Clin.Oncol 2004;22:493-8
22. Burke C. A., Beck GJ, Church JM, van Stolk RU. The natural history of untreated duodenal and ampullary adenomas in patients with familial adenomatous polyposis followed in an endoscopic surveillance program. Gastrointest.Endosc. 1999;49:358-64
23. Schlemper R. J., Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut 2000;47:251-5
24. Spigelman A. D., Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. Lancet 1989;2:783-5
25. Galle T. S., Juel K, Bulow S. Causes of death in familial adenomatous polyposis. Scand.J Gastroenterol. 1999;34:808-12

26. Leppard B., Bussey HJ. Epidermoid cysts, polyposis coli and Gardner's syndrome. Br.J Surg 1975;62:387-93
27. Cruz-Correa M., Giardiello FM. Familial adenomatous polyposis. Gastrointest.Endosc. 2003;58:885-94
28. Cabot RC. Case 21061. N Engl J Med 1935;212:263-7
29. Blair N, Trempe C. Hypertrophy of the retinal pigment epithelium associated with Gardner's syndrome. Am J Ophtalmol 1980;90:661-7
30. Kasner L., Traboulsi EI, Delacruz Z, Green WR. A histopathologic study of the pigmented fundus lesions in familial adenomatous polyposis. Retina 1992;12:35-42
31. Llompart A, Olea J, Obrador A. Hipertrofia congénita del eptelio pigmentario de la retina. Rev Esp Enf Digest 1994;86:777-9
32. Knudsen A. L., Bulow S. Desmoid tumour in familial adenomatous polyposis. A review of literature. Fam.Cancer 2001;1:111-9
33. Heiskanen I., Jarvinen HJ. Occurrence of desmoid tumours in familial adenomatous polyposis and results of treatment. Int.J Colorectal Dis. 1996;11:157-62
34. Soravia C., Berk T, McLeod RS, Cohen Z. Desmoid disease in patients with familial adenomatous polyposis. Dis.Colon Rectum 2000;43:363-9
35. Church J., Berk T, Boman BM, Guillem J, Lynch C, Lynch P et al. Staging Intra-Abdominal Desmoid Tumors in Familial Adenomatous Polyposis: A Search for a Uniform Approach to a Troubling Disease. Dis.Colon Rectum 2005
36. Richard H. M., III, Thall EH, Mitty H, Gribetz ME, Gelernt I. Desmoid tumor-ureteral fistula in Gardner's syndrome. Urology 1997;49:135-8
37. Lynch H. T., Fitzgibbons R, Jr. Surgery, desmoid tumors, and familial adenomatous polyposis: case report and literature review. Am J Gastroenterol. 1996;91:2598-601
38. Clark S. K., Neale KF, Landgrebe JC, Phillips RK. Desmoid tumours complicating familial adenomatous polyposis. Br.J Surg 1999;86:1185-9
39. Penna C., Tiret E, Parc R, Sfairi A, Kartheuser A, Hannoun L et al. Operation and abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. Surg Gynecol.Obstet. 1993;177:263-8
40. Church J., Vogel T. Minimally invasive pouch surgery predisposes to desmoid formation in patients with familial adenomatous polyposis (FAP). Fam Cancer 2005;4 (Suppl. 1):37-8
41. Janinis J., Patriki M, Vini L, Aravantinos G, Whelan JS. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. Ann.Oncol. 2003;14:181-90
42. Schlemmer M. Desmoid tumors and deep fibromatoses. Hematol.Oncol.Clin.North Am. 2005;19:565-viii
43. Middleton S. B., Frayling IM, Phillips RK. Desmoids in familial adenomatous polyposis are monoclonal proliferations. Br.J Cancer 2000;82:827-32
44. de Silva D. C., Wright MF, Stevenson DA, Clark C, Gray ES, Holmes JD et al. Cranial desmoid tumor associated with homozygous inactivation of the adenomatous polyposis coli gene in a 2-year-old girl with familial adenomatous polyposis. Cancer 1996;77:972-6
45. Bertario L., Russo A, Sala P, Varesco L, Giarola M, Mondini P et al. Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. J Clin.Oncol. 2003;21:1698-707
46. Eccles D. M., van der LR, Breukel C, Bullman H, Bunyan D, Fisher A et al. Hereditary desmoid disease due to a frameshift mutation at codon 1924 of the APC gene. Am J Hum Genet 1996;59:1193-201
47. Gardner R. J., Kool D, Edkins E, Walpole IR, Macrae FA, Nasioulas S et al. The clinical correlates of a 3' truncating mutation (codons 1982-1983) in the adenomatous polyposis coli gene. Gastroenterology 1997;113:326-31
48. Sturt N. J., Gallagher MC, Bassett P, Philp CR, Neale KF, Tomlinson IP et al. Evidence for genetic predisposition to desmoid tumours in familial adenomatous polyposis independent of the germline APC mutation. Gut 2004;53:1832-6
49. Tulchinsky H., Keidar A, Strul H, Goldman G, Klausner JM, Rabau M. Extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis after proctocolectomy. Arch.Surg. 2005;140:159-63

50. Giardiello F. M., Offerhaus GJ, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Mulder JW et al. Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. J Pediatr. 1991;119:766-8
51. Church J., Burke C, McGannon E, Pastean O, Clark B. Risk of rectal cancer in patients after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis: a function of available surgical options. Dis.Colon Rectum 2003;46:1175-81
52. Brosens L. A., Keller JJ, Offerhaus GJ, Goggins M, Giardiello FM. Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. Gut 2005;54:1034-43
53. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Jarvinen HJ, Bjork J, Berk T, Griffioen G, Vasen HF. Worldwide survey among polyposis registries of surgical management of severe duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. Br.J Surg. 2003;90:705-10
54. Attard T. M., Cuffari C, Tajouri T, Stoner JA, Eisenberg MT, Yardley JH et al. Multicenter experience with upper gastrointestinal polyps in pediatric patients with familial adenomatous polyposis. Am.J Gastroenterol. 2004;99:681-6
55. Rodriguezbigas M. A., Mahoney MC, Karakousis CP, Petrelli NJ. Desmoid Tumors in Patients with Familial Adenomatous Polyposis. Cancer 1994;74:1270-4
56. King J. E., Dozois RR, Lindor NM, Ahlquist DA. Care of patients and their families with familial adenomatous polyposis. Mayo Clin.Proc. 2000;75:57-67
57. Tonelli F., Valanzano R, Brandi ML. Pharmacological Treatment of Desmoid Tumors in Familial Adenomatous Polyposis - Results of An In-Vitro Study. Surgery 1994;115:473-9
58. Hansmann A., Adolph C, Vogel T, Unger A, Moeslein G. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. Cancer 2004;100:612-20
59. Okuno S. H., Edmonson JH. Combination chemotherapy for desmoid tumors. Cancer 2003;97:1134-5
60. Knudsen A. L., Bisgaard ML, Bulow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. Fam Cancer 2003;2:43-55
61. Sieber Oliver M., Lipton L, Crabtree M, Heinimann K, Fidalgo P, Phillips RKS et al. Multiple Colorectal Adenomas, Classic Adenomatous Polyposis, and Germ-Line Mutations in MYH. The New England Journal of Medicine 2003;348:791-9
62. Desai D. C., Neale KF, Talbot IC, Hodgson SV, Phillips RK. Juvenile polyposis. Br.J.Surg. 1995;82:14-7
63. Haggitt R. C., Reid BJ. Hereditary gastrointestinal polyposis syndromes. Am.J.Surg.Pathol. 1986;10:871-87
64. Wirtzfeld D. A., Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas MA. Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. Ann.Surg.Oncol. 2001;8:319-27
65. Zhou X. P., Woodford-Richens K, Lehtonen R, Kurose K, Aldred M, Hampel H et al. Germline mutations in BMPR1A/ALK3 cause a subset of cases of juvenile polyposis syndrome and of Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes. Am.J.Hum.Genet. 2001;69:704-11
66. Kinzler K. W., Vogelstein B. Landscaping the cancer terrain. Science. 1998;280:1036-7
67. Jass J. R., Williams CB, Bussey HJ, Morson BC. Juvenile polyposis--a precancerous condition. Histopathology. 1988;13:619-30
68. Schreibman I. R., Baker M, Amos C, McGarrity TJ. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. Am.J.Gastroenterol. 2005;100:476-90
69. Dunlop M. G. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polypolis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. Gut 2002;51:21v-227
70. Rustgi A. K. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. N.Engl.J.Med. 1994;331:1694-702
71. McGarrity T. J., Kulin HE, Zaino RJ. Peutz-Jeghers syndrome. Am.J.Gastroenterol. 2000;95:596-604
72. Giardiello F. M., Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. Gastroenterology. 2000;119:1447-3

73. Giardiello F. M., Welsh SB, Hamilton SR, Offerhaus GJ, Gittelsohn AM, Booker SV et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. N.Engl.J.Med. 1987;316:1511-4
74. Spigelman A. D., Murday V, Phillips RK. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. Gut. 1989;30:1588-90
75. McGrath D. R., Spigelman AD. Preventive measures in Peutz-Jeghers syndrome. Fam.Cancer. 2001;1:121-5
76. LLOYD K. M., DENNIS M. Cowden's disease. A possible new symptom complex with multiple system involvement. Ann.Intern.Med. 1963;58:136-42
77. Gorlin R. J., Cohen MM, Jr., Condon LM, Burke BA. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. Am.J.Med.Genet. 1992;44:307-14
78. Carethers J. M., Furnari FB, Zigman AF, Lavine JE, Jones MC, Graham GE et al. Absence of PTEN/MMAC1 germline mutations in sporadic Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. Cancer Res. 1998;58:2724-6
79. Shekitka K. M., Sobin LH. Ganglioneuromas of the gastrointestinal tract. Relation to Von Recklinghausen disease and other multiple tumor syndromes. Am.J.Surg.Pathol. 1994;18:250-7
80. Williams G. T., Arthur JF, Bussey HJ, Morson BC. Metaplastic polyps and polyposis of the colorectum. Histopathology. 1980;4:155-70
81. Jass J. R. Familial colorectal cancer: pathology and molecular characteristics. [Review] [45 refs]. Lancet Oncology. 2000;1:220-6
82. Lage P., Cravo M, Sousa R, Chaves P, Salazar M, Fonseca R et al. Management of Portuguese patients with hyperplastic polyposis and screening of at-risk first-degree relatives: a contribution for future guidelines based on a clinical study. Am.J.Gastroenterol. 2004;99:1779-84

SÍNDROMES TUMORALES ENDOCRINOS

Mercedes Robledo Batanero, Sergio Ruiz Llorente y Alberto Cascón Soriano
Grupo de Cáncer Endocrino Hereditario
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Madrid

A lo largo de este capítulo revisaremos algunos de los aspectos genéticos más novedosos que durante los últimos años han aparecido publicados en la literatura científica. Siendo el feocromocitoma un tumor raro, resulta especialmente interesante, dado que representa un signo clínico común entre los principales síndromes endocrinos hereditarios, como la Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 y 2, la enfermedad de Von Hippel-Lindau, la Neurofibromatosis tipo 1, o los propios casos de feocromocitoma familiar. Por esta razón, esta patología tan rara como fascinante desde un punto de vista genético, será el nexo de unión entre todos los síndromes que aquí tratemos.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2. 10 AÑOS DESPUÉS

La Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (OMIM 171400) es una enfermedad rara, con una incidencia anual estimada de 0,5 x 10^6 y una prevalencia de 1:30.000. De aquí en adelante nos referiremos al síndrome como MEN2 para hacerlo coincidir con la abreviatura internacional. MEN2 es un síndrome que sigue un modo de herencia autosómico dominante, con penetrancia casi completa y expresividad variable. Los pacientes diagnosticados de MEN2 presentan una mayor susceptibilidad a desarrollar carcinoma medular de tiroides (CMT), feocromocitoma (F), junto con un trastorno metabólico conocido como hiperparatiroidismo primario (HPT), producido por hiperplasia o por adenomas en una de las glándulas paratiroides. Este síndrome se clasifica en 3 subtipos, MEN2a, MEN2b y CMTf (carcinoma medular de tiroides familiar), de acuerdo a la combinación de signos

Tabla 1. Características clínicas asociadas a MEN2; se detallan las frecuencias con las que aparecen los distintos signos de la enfermedad en cada uno de los subtipos considerados hasta la fecha[6]

Característica clínica	NEM 2A	NEM 2B	CMTf
CMT	100 %	100 %	100%
Feocromocitoma	10-60 %	50 %	0 %
Hiperparatiroidismo 1º	5-20 %	0 %	0 %
Amilodosis cutánea	<5 %	0 %	0 %
Ganglioneuromatosis	0 %	100 %	0 %
Dismorfias	0 %	100 %	0 %

desarrollados por los individuos afectados (Tabla 1). Los pacientes clasificados como afectados de MEN2a pueden desarrollar las tres patologías [1], y además presentan mayor susceptibilidad a desarrollar un trastorno conocido como "amiloidosis liquénica cutánea", que se caracteriza por el depósito incontrolado de la proteína amiloide en dermis y epidermis [2,3]. Los pacientes que desarrollan CMT, F, neuromas múltiples en párpados, lengua y labios, pero ausencia de afectación paratiroidea, son clasificados como MEN2b[4]. Por último, las familias con miembros afectados por CMT como único signo de la enfermedad se engloban dentro del tercer subtipo, el CMTf. Se considera que una familia pertenece al subtipo CMTf cuando hay más de 10 miembros afectos de CMT y existe un seguimiento clínico exhaustivo que permite descartar la existencia de otros tumores característicos de NEM 2, especialmente en los miembros de mayor edad[5].

GENERALIDADES DE LOS SIGNOS DE MEN2

Carcinoma Medular de Tiroides

El CMT es una neoplasia que deriva de las células parafoliculares o células C del tiroides [7], siendo la hiperplasia de células C la lesión previa al desarrollo de las formas hereditarias de este tumor [8]. El CMT puede generar metástasis locales en nódulos linfoides mediastínicos y cervicales, y metástasis a distancia en pulmón, hígado y hueso. El producto secretor primario del CMT es la calcitonina, descrita como un excelente marcador tumoral, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento post-operatorio [9]. Este péptido, que inhibe la liberación de calcio por parte de los huesos, se utiliza como herramienta diagnóstica desde 1970. Esto posibilita el diagnóstico correcto de un 80% de los CMT, pero debe tenerse en cuenta que la prueba también tiene un 7% de falsos positivos [10].

Este tumor representa 4-10% de todas las neoplasias tiroideas [6]. Se ha descrito que el riesgo familiar asociado al desarrollo de CMT es el mayor dentro de todos los estudios poblacionales relacionados

con cáncer [11]. Aproximadamente un 10-25 % de los pacientes diagnosticados de esta neoplasia son en realidad afectos de entidades hereditarias (MEN2a, MEN2b o CMTf) [7,12,13,] donde el CMT es la manifestación clínica más común [14] y más temprana [5].

En grandes series de NEM2a, donde el tratamiento de la enfermedad se comenzó después de la identificación de nódulos tiroideos, el CMT progresó y fue causa de muerte en un 15-20% de los casos. Sin embargo, la tiroidectomía profiláctica ha reducido el nivel de mortandad a menos de un 5% para CMT hereditarios [15], donde existe variabilidad entre subgrupos MEN2, tanto en lo que se refiere al comportamiento maligno del tumor, como a la edad de debut del carcinoma. Así, aunque las características histológicas son iguales entre carcinomas de pacientes MEN2a y MEN2b, en estos últimos se desarrolla una media de 10 años antes en la vida del individuo y tienen un comportamiento más agresivo [5]. Todos estos datos refuerzan la importancia de realizar un diagnóstico genético en individuos afectos de CMT. La identificación de una mutación germinal en *RET* no solo supone un claro beneficio para el propio paciente, quien seguirá un protocolo de seguimiento clínico más adecuado, si no que sus familiares podrán solicitar un diagnóstico presintomático.

Feocromocitoma

Ver apartado de "feocromocitomas y paragangliomas" en este mismo capítulo.

Hiperparatiroidismo primario

El hiperparatiroidismo primario se caracteriza por una hipersecreción no controlada de hormona paratiroidea (PTH) por las glándulas paratiroideas. Entre las funciones de la hormona PTH destacan: 1) impedir que los niveles de calcio en sangre se reduzcan mediante la liberación de este ión de los huesos; 2) la conservación del calcio excretado por los riñones; y 3) el aumento de la absorción del calcio de los alimentos. De esta forma, el incremento en las concentraciones de PTH se traduce en una liberación incrementada de calcio por parte de los huesos, fenómeno que conduce a osteoporosis juvenil.

La hipersecreción de PTH puede ser causada por adenoma de una de las 4 glándulas paratiroideas (85% de los casos), por hiperplasia de más de una de las glándulas (10-15% de los HPT primario) o por carcinomas de paratiroides (1-3% de HPTs). El HPT primario puede también englobarse dentro de otro síndrome pluriglandular, la Neoplasia Endocrina Múltiple tipo I, donde el HPT primario aparece en un 90% de los casos y frecuentemente en forma de hiperplasia.

GEN RESPONSABLE DE MEN 2. MAPEO Y CARACTERIZACIÓN DEL GEN

La región candidata a contener el *locus* responsable de MEN2a, 10q21.2, fue descrita de forma independiente por dos grupos en 1987 mediante estudios de ligamiento [16,17]. Posteriormente se

confirmó que la misma región también estaba relacionada con CMTf [18] y con MEN2b [19]. El análisis de las regiones cromosómicas definidas por los marcadores utilizados en estos estudios de ligamiento, permitieron encontrar finalmente el gen asociado al desarrollo de los distintos subtipos de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 [20,21]. Este gen había sido identificado como proto-oncogén en 1985, después de transfectar células NIH 3T3 con ácido desoxirribonucleico (ADN) de linfoma T humano [22]. El gen resultaba de la recombinación entre dos secuencias de ADN no contiguas, hecho que se relaciona con el nombre, RET (**Re**arranged during-**t**ransfection, **Re**ordenado durante la **t**ransfección).

El primer estudio de búsqueda de mutaciones de *RET* en 23 familias MEN2a, permitió identificar alteraciones en un 87% de ellas, que prácticamente afectaban a un solo aminoácido [23]. Los hallazgos que relacionaban el proto-oncogén *RET* con el desarrollo de MEN2, fueron confirmados al detectarse mutaciones en pacientes MEN2b [24,25], en CMTf [26,27] y en CMT esporádico [24,25].

Estructura del protooncogen RET

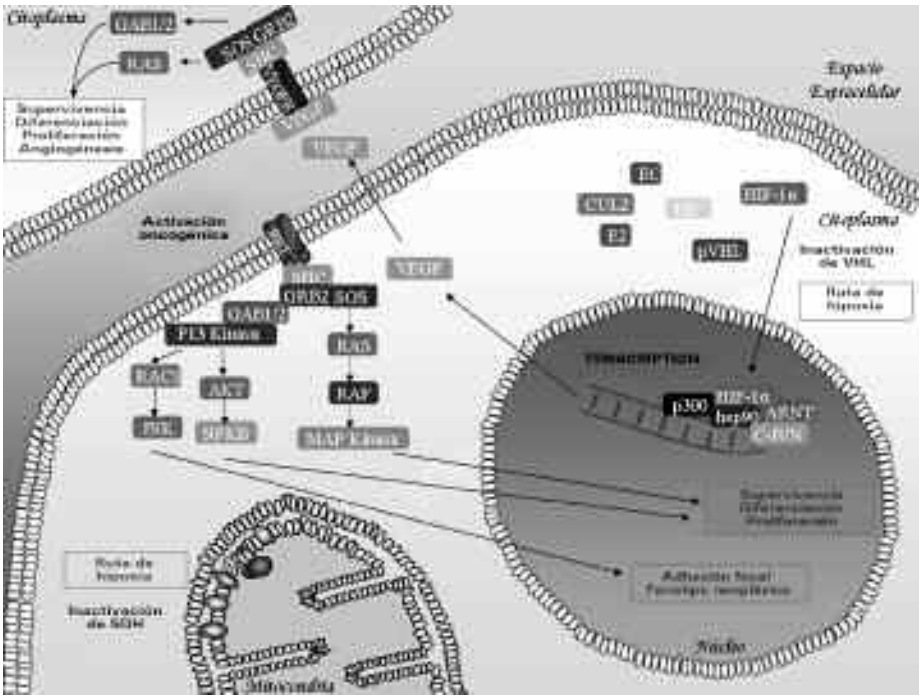
El proto-oncogén *RET* tiene un tamaño aproximado de 52 kilobases y se localiza en la banda cromosómica 10q11.2. El gen consta de 21 exones y codifica una proteína tirosín quinasa de un único dominio transmembrana (Figura 1) que se expresa principalmente en células derivadas de la cresta neural (células C o parafoliculares del tiroides y células de la médula adrenal, entre otras) y en células precursoras del sistema urogenital [28,29].

Los 21 exones generan distintas isoformas que son el resultado del procesamiento alternativo del ácido ribonucleico (ARN) [30]. El extremo **3'** puede generar tres variantes, resultado de la presencia de 51, 43 o 9 aminoácidos en el extremo carboxilo de la proteína (respectivamente, isoformas RET51 de 1114 aa, RET43 de 1106 aa y RET9 de 1072 aa). En función del procesamiento en el extremo **5'**, se pueden generar dos isoformas transmembrana que carecen de dominio extracelular y una tercera isoforma que se caracteriza por ser soluble.

El receptor RET es estructuralmente similar a otras proteínas tirosín kinasa, con un dominio transmembrana, citoplasmático y extracelular, pero se diferencia del resto por la presencia de 4 dominios cadherina dispuestos en tándem y localizados en la región extracelular [31]. Estos dominios intervienen en la unión de moléculas de calcio, que estabilizan la región extracelular y facilitan el reconocimiento de los ligandos por el receptor RET [32].

La región extracelular consta del dominio correspondiente al péptido señal para facilitar la salida del receptor desde el citoplasma a la membrana, de los dominios cadherina anteriormente mencionados y de un dominio rico en cisteína. Este último dominio está formado por 20 residuos

Figura 1. Esquema de las principales rutas oncogénicas implicadas en MEN2, VHL y Feocromocitoma y Paraganglioma familiar



de cisteína altamente conservados entre especies, vitales para la formación de puentes disulfuro intramoleculares que determinan la estructura terciaria de la proteína RET, y como veremos más adelante, mutaciones que afectan a alguno de ellos son los "puntos calientes" relacionados fundamentalmente con la enfermedad MEN2a. La región transmembrana: el receptor RET contiene un único dominio transmembrana, y la región citoplasmática: contiene dos dominios tirosín kinasa que intervienen en la transducción de la señal al interior de la célula. Para conocer más detalles de la estructura, recomendamos revisar Manie y col.[32].

Mecanismos de activación de RET

Se han descrito dos posibles mecanismos a través de los cuales el receptor RET puede activarse[32]. En condiciones normales, el protooncogén RET se activa al formar un homodímero que interactúa con otras proteínas, originándose un complejo multiproteico que incluye un ligando soluble perteneciente a la familia del factor neurotrófico derivado de la glia (*GFLs* o *"GDNF family*

ligands"), y un correceptor de superficie perteneciente a la familia de receptores de GDNF (*GFRs* o *"GDNF family receptors"*). Los ligandos del protooncogén RET actúan promoviendo la supervivencia de un amplio espectro de neuronas (motoras, entéricas, noradrenérgicas, parasimpáticas y simpáticas)[33] y son: **1-** factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF); **2-** neurturina (NRTN); **3-** artemina (ARTN); y **4-** persepina (PSPN). En cuanto a los coreceptores (GDNF factors receptors α 1-4 o GFR alfa 1-4), son cuatro proteínas de unión a glicosil-fosfatidilinositol que interactúan preferentemente con cada uno de los ligandos previamente mencionados[33].

Transducción de señal desencadenada tras la activación de RET

La activación de RET desencadena intracelularmente, tal y como hacen otras proteínas tirosín quinasa, una serie de rutas de transducción de señal (Figura 1), entre las que se encuentran:

- Ruta de Ras kinasa regulada por señales extracelulares (RAS/ERK)[34,35]
- Ruta de la Fosfatidilinositol 3 kinasa / oncogén viral causante del timoma murino (PI3K/AKT)[36,37]
- Ruta de las proteínas kinasa activada por mitógenos (MAPK)[38]
- Kinasa c-Jun N-terminal (JNK)[39]
- Ruta de la proteína kinasa ERK5[40]

Ciertos resultados avalan la teoría de que las rutas mencionadas anteriormente (RAS/ERK, PI3K/AKT, MAPK y JNK), se activan principalmente a través de la tirosina 1.062 (tyr 1.062). Tras la estimulación con GDNF, a este residuo se pueden acoplar principalmente dos tipos de proteínas adaptadoras, las proteínas SDH y la molécula adaptadora FRS2 (para más información, recomendamos revisar los trabajos de Manie y col.[32] y Takahashi[41]).

Función de la proteína RET

Análisis inmunohistoquímicos y de hibridación *in situ* han demostrado expresión de la proteína RET en las células precursoras del aparato urogenital y en células derivadas de la cresta neural[28,42]. La proteína RET puede desencadenar distintas respuestas celulares dependiendo del tipo celular y del momento del desarrollo. Estas respuestas incluyen promoción de la proliferación celular[30], migración a través de la formación de lamelipodios[43], diferenciación[44] y supervivencia celular[45] (Figura 1).

En lo que respecta a la activación de la proliferación, está demostrado que la proteína RET promueve la proliferación de ciertas poblaciones celulares, tales como los neuroblastos, células C tiroideas y células cromafines de la glándula supradrenal[30,32]. Además, estudios de expresión han detectado una alta presencia de la proteína RET en las contrapartidas tumorales de estos tipos celulares, que son el carcinoma medular de tiroides y el feocromocitoma[46].

En relación con migración celular, RET fosforila a otras moléculas (FAK, paxilina, p130 y p62Dok), a su vez implicadas en la formación de estructuras celulares (lamelipodios) que permiten la adhesión de una célula a otra y el movimiento [47].

Por último, RET está implicada en la supervivencia de las células precursoras del sistema nervioso entérico, para lo que requiere del ligando GDNF y del correceptor GFR alfa 1. Modelos animales basados en ratones knockout para estos tres genes, presentan un genotipo similar al de portadores de mutaciones inactivantes del protooncogén RET (pérdida absoluta del sistema nervioso entérico, lo que se conoce como enfermedad de Hirschsprung)[29,48,49]. De hecho, uno de los mecanismos propuestos para el desarrollo de la enfermedad de Hirschsprung considera que la presencia de mutaciones en RET impide el reconocimiento de GDNF e induce eventos apoptóticos en dichas células precursoras[50]. Trabajos recientes han demostrado que la expresión de RET induce sobreexpresión de genes de rutas de respuesta a estrés (Heat shock proteins-70), que favorecen la remodelación de proteínas incorrectamente plegadas y que indirectamente estarían promoviendo la supervivencia celular[51].

MUTACIONES GERMINALES EN *RET*. RELACIÓN CON LA CLÍNICA DE MEN2

A diferencia de otros síndromes tumorales hereditarios, la mayoría asociados con la inactivación de genes supresores de tumores, cada uno de los subtipos de MEN2 se origina a partir de mutaciones activadoras del protooncogén *RET.* Hasta el momento, se han descrito en torno a 40 mutaciones germinales que se acumulan en el dominio rico en cisteínas de la región extracelular y en el dominio tirosín quinasa de la región citoplasmática (Tabla 2). El 95% de los pacientes MEN2 presentan mutaciones germinales en *RET* que explican su enfermedad. Considerando los subtipos de forma independiente, un 98% de los casos MEN2a, un 99% de los MEN2b, y un 85% de los CMTf, presentarán mutaciones, respectivamente.

Aunque el 75% de los CMT se presentan sin antecedentes familiares y sin ningún dato que pueda sugerir una carga hereditaria [52], un 3-7% de estos casos presenta mutaciones germinales en *RET*[13,53,54]. El valor diagnóstico de esta información genética resulta obvio. En cuanto al feocromocitoma, aproximadamente un 6% de los pacientes sin antecedentes familiares ni otros signos relacionados con MEN2, presentan mutaciones germinales en *RET* y por lo tanto son pacientes MEN2 enmascarados que deberán ser seguidos clínicamente de forma apropiada [55].

Variantes relacionadas con MEN2a

Las mutaciones asociadas al desarrollo de MEN2a son cambios de aminoácido, que afectan fundamentalmente a residuos cisteína localizados en los exones 10 (aa 609, 611, 618 y 620) y 11 (aa 634) de la proteína. Estas cisteínas forman puentes disulfuro dentro de la propia molécula de RET. El

cambio de cisteína a otro aminoácido deja libre otra cisteína que forma puentes disulfuro aberrantes con otra forma proteica mutada, originándose un dímero constitutivamente activado[56,57]. También deberíamos considerar aquí variantes que alguna vez han sido descritas como asociadas a MEN2a. Entre ellas, destacaríamos mutaciones de cambio de aminoácido en los residuos 630 y 790[14,58], así como duplicaciones de 9 y 12 pares de bases que generan un residuo de cisteína adicional[59,60].

Variantes relacionadas con Carcinoma Medular de Tiroides familiar

Muchas de las mutaciones asociadas al desarrollo de NEM 2A son también responsables del CMTf[5]. Las sustituciones que afectan a residuos de cisteína (aa 609, 611, 618, 620 y 634) se hallan aproximadamente en un 80% de los CMTf[58,61]. De éstas, aproximadamente un 60% afecta a las cisteínas 609-620 mientras que un 30% ocurre en el codon 634, no apareciendo en este subtipo la variante Cys 634 Arg[62]. Otras variantes que involucran a la región extracelular y que han sido relacionados únicamente con CMTf son una inserción de 9 pares de bases en el exón 8 (Glu-Glu-Cys)[63] y Cys 630 Phe[64]. En cuanto a las mutaciones germinales en residuos intracelulares, se han descrito distintas variantes únicamente asociadas a la aparición de fenotipos CMTf, entre las que destacaríamos Glu 768 Asp[65], Tyr 791 Phe[66], Val 804 Met[67], Val 804 Leu[65] y Ser 891 Ala[68]. Aunque el mecanismo por el cuál estos cambios inducen transformación neoplásica no se ha demostrado, se piensa que las variantes alteran la especificidad del sustrato o bien la unión de adenosín trifosfato (ATP)[69,70].

Variantes relacionadas con Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2B

Hay un reducido número de mutaciones asociadas a MEN2b. Más concretamente, los cambios M918T y A883F se han detectado respectivamente en un 95% y en un 4% de los casos NEM2b[58,61,71]. Estas formas proteicas alteradas están activadas constitutivamente en forma de monómero, puesto que se genera un cambio conformacional en el núcleo catalítico del dominio tirosín quinasa[56,57]. Esto a su vez induce un cambio en las proteínas que transducen la señal de RET, ya que se altera la especificidad de sustrato de la proteína normal[72,73].

Un dato interesante es el publicado por Miyauchi y col.[74]. Describen un paciente con clínica de MEN2b en quien detectan dos mutaciones germinales (Val 804 Met y Tyr 806 Cys)[74]. Estas variantes de forma individual presentan una menor capacidad transformante que cuando se hallan de forma simultánea, lo que permite sugerir que la presencia de múltiples variantes de baja penetrancia puede contribuir a la aparición de fenotipos más agresivos[75].

En general, para conocer el fenotipo asociado a mutaciones descritas en *RET* es útil consultar la página web de *"Human Gene Mutation Database"* (http://www.hgmd.cf.ac.uk/hgmd0.html), si bien es siempre necesario revisar la bibliografía específica de la mutación de interés en cada momento.

Tabla 2. Mutaciones germinales asociadas al desarrollo de MEN2 y fenotipo asociado

Exon	N.º codón	Mutación	Cambio de aa	Fenotipo
8	532	InsGAGGAGTGT	532insGlu Glu Cys	CMTf
10	609	TGC > CGC	Cys > Arg	MEN2A, CMTf
		TGC > GGC	Cys > Gly	MEN2A
		TGC > TCC	Cys > Ser	CMTf
		TGC > TAC	Cys > Tyr	CMTf
	611	TGC > CGC	Cys > Arg	MEN2A
		TGC > TAC	Cys > Tyr	MEN2A
		TGC > TGG	Cys > Trp	MEN2A, CMTf
		TGC > GGC	Cys > Gly	CMTf
	618	TGC > TTC	Cys > Phe	MEN2A
		TGC > TCC	Cys > Ser	MEN2A, CMTf
		TGC > AGC	Cys > Ser	CMTf
		TGC > GGC	Cys > Gly	CMTf
		TGC > CGC	Cys > Arg	MEN2A, CMTf
		TGC > TAC	Cys > Tyr	MEN2A, CMTf
		TGC > TGA	Cys > Stop	MEN2A
	620	TGC > CGC	Cys > Arg	MEN2A, CMTf
		TGC > TAC	Cys > Tyr	MEN2A
		TGC > TTC	Cys > Phe	CMTf
		TGC > TCC	Cys >Ser	CMTf
		TGC > GGC	Cys > Gly	MEN2A
		TGC > AGC	Cys > Ser	CMTf
		TGC > TGG	Cys > Trp	MEN2A
11	630	TGC > TTC	Cys > Phe	MEN2A
		TGC > TCC	Cys > Ser	CMTf
		TGC > TAC	Cys > Tyr	CMTf
		TGC > CGC	Cys > Arg	CMTf
	634	TGC > TAC	Cys > Tyr	MEN2A, CMTf
		TGC > CGC	Cys > Arg	MEN2A
		TGC > TTC	Cys > Phe	MEN2A, CMTf
		TGC > GGC	Cys > Gly	MEN2A
		TGC > TGG	Cys > Trp	MEN2A
		TGC > AGC	Cys > Ser	MEN2A
		TGC > TCC	Cys > Ser	MEN2A, CMTf
		TGC > TGG	Cys > Tyr	MEN2A
	635	InsACGAGCTGTGCC	635ins Thr Ser Cys Ala	MEN2A
	637	InsTCGCGCACG	637insCys Arg Thr	MEN2A
13	768	GAG > GAC	Glu > Asp	CMTf
	790	TTG > TTT	Leu > Phe	CMTf
		TTG > TTC	Leu > Phe	CMTf
	791	TAT > TTT	Tyr > Phe	CMTf
14	804	GTG > TTG	Val > Leu	CMTf
		GTG > ATG	Val > Met	CMTf
	804 + 806	804; GTG → ATG	Val > Met	MEN2B
		806; TAC > TGC	Tyr > Cys	
15	891	TCG > GCG	Ser > Ala	CMTF
16	918	ATG > ACG	Met > Thr	MEN2B
	922	TCC > TAC	Ser > Tyr	MEN2B

Relación genotipo-fenotipo y decisión terapéutica

La relación genotipo-fenotipo establecida hasta la fecha refleja el grado de activación de cada una de las proteínas mutadas. En general, aquellas mutaciones germinales que presentan una alta capacidad transformante se asocian con la aparición de fenotipos más severos y viceversa (Tabla 3)[69]. Así, aunque el CMT aparece en todos los subtipos MEN2, existen diferencias en la edad de desarrollo y en la capacidad metastásica de acuerdo a la mutación específica de la que sea portador el individuo afectado. En cuanto al primer punto, la edad de desarrollo se sitúa en torno al primer año de vida en pacientes MEN2b, por debajo de 20 años en pacientes MEN2a, y entre 20 y 50 años en casos de CMTf[6]. Estos datos, junto a la información genética disponible de grandes series de pacientes, han permitido establecer un calendario consensuado sobre el momento más apropiado para realizar tiroidectomías profilácticas de acuerdo a tres categorías de riesgo[5,76]. La categoría de máximo riesgo recoge a pacientes MEN2b, para quienes se recomienda realizar tiroidectomía profiláctica durante los seis primeros meses de vida, y preferiblemente antes del primer mes. La categoría de alto riesgo incluye pacientes con mutaciones en el codón 634, para los que se recomienda cirugía profiláctica a la edad de 5 años, y pacientes con mutaciones en residuos de cisteína localizados en el exón 10. Para estos últimos la edad de intervención varía

Tabla 3. Categorías de riesgo para el desarrollo de CMT en función de la mutación germinal detectada en *RET*. Estas mutaciones están asociadas al desarrollo específico de un subtipo de MEN 2 (fenotipo). Este hecho es la consecuencia del distinto grado de activación (actividad transformante) que presenta cada una de las formas mutadas. La X que aparece en las mutaciones consideradas de alto riesgo, indica que cualquier cambio que se produzca en esos residuos tiene el mismo efecto

Riesgo CMT	Mutaciones germinales	Actividad transformante	Fenotipo
Riesgo extremo	Met 918 Thr	Alta	NEM 2B
	Ala 883 Phe		
	Val 804 Met+Tyr 806 Cys		
Riesgo alto	Cys 634 X	Alta	NEM 2A >>> CMTf
	Cys 609 X	Intermedia	CMTf >>> NEM 2A
	Cys 611 X		
	Cys 618 X		
	Cys 620 X		
Riesgo moderado	Glu 768 Asp	Baja	CMTf
	Val 804 Leu		
	Ser 891 Ala		

entre 5 años (mutaciones en codones 611, 618 y 620) o edades posteriores (codón 609). Por último, la categoría de riesgo moderado para el desarrollo de CMT recoge pacientes con mutaciones en residuos de los exones 13, 14 y 15. En ellos se recomienda la utilización de pruebas anuales de pentagastrina a partir de los 5 años de edad, sometiendo al paciente a cirugía profiláctica en cuanto se obtengan resultados elevados; si no se alcanzan valores altos, la tiroidectomía se realizaría a lo largo de la tercera o cuarta década de vida (Tabla 3). En relación a mutaciones concretas, la actividad transformante de las formas Cys 634 X es siempre alta, mientras que las formas mutadas que afectan a las cisteínas 609, 611, 618 y 620 presentan capacidades transformantes menores [77,78]. Estos datos guardan relación con el hecho de que en un 85-90% de los casos de MEN2a tienen mutaciones que afectan al residuo 634 (50% de ellos con la variante Cys 634 Arg) y de que en un 60% de los CMTf las cisteínas implicadas sean 609-620 (ausencia de la variante Cys 634 Arg).

Si atendemos al riesgo de otros signos de la enfermedad, habría que destacar la asociación entre la presencia de mutaciones en el codón 634 (independientemente del aminoácido que se genere) y el desarrollo de feocromocitoma, y específicamente de la variante Cys 634 Arg y el desarrollo de HPT primario. Por lo tanto, los individuos portadores de variantes en este residuo deberían seguir un protocolo clínico que permitiese el diagnóstico de los 3 signos característicos de la enfermedad.

Variabilidad fenotípica inter e intrafamiliar. Genes modificadores del fenotipo

Evidencias sobre la influencia de factores genéticos adicionales a los estrictamente causativos en enfermedades mendelianas han sido ampliamente descritas en la literatura [79]. Estos factores, que se conocen como variantes o genes modificadores, modulan la penetrancia, la pleiotropía y la expresividad de enfermedades monogénicas en los individuos afectados.

En el caso de MEN2, y aun habiéndose establecido una relación fenotipo-genotipo, se ha sugerido la existencia de factores modificadores del fenotipo dada la expresividad variable de la enfermedad entre familias con la misma mutación e incluso entre miembros de la misma familia. Este comportamiento clínico es difícil de explicar atendiendo a la presencia de una única mutación en un único gen, y de hecho la existencia de tales factores genéticos modificadores ha sido demostrada en modelos animales de experimentación [80].

La identificación de genes modificadores requiere de nuevas aproximaciones, bastante más complejas que las clásicamente utilizadas para identificar genes responsables de enfermedades monogénicas, para los que los estudios de ligamiento han dado tan buenos resultados. Para detectar efectos de moderados a bajos asociados a genes, es más adecuado plantear estudios caso-control, donde se compara la prevalencia de un cambio entre dos grupos (pacientes de una

determinada patología y controles pertenecientes a la misma población). Un planteamiento adecuado sería identificar factores de riesgo asociados al desarrollo de la contrapartida esporádica más frecuente en MEN2, el CMT esporádico, para después analizar si dichos factores de riesgo pueden estar modulando la expresión de la enfermedad en familias portadoras de mutaciones patogénicas en *RET*.

ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU

La enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) (OMIM 193300) es un síndrome tumoral hereditario con expresividad variable y penetrancia dependiente de la edad. Los pacientes afectados muestran una predisposición a desarrollar hemangioblastomas en retina y en el sistema nervioso central (SNC), feocromocitoma y/o paraganglioma, carcinoma renal de células claras (CRCC), quistes renales y pancreáticos, tumores del saco endolinfático, cistoadenomas benignos del epidídimo en varones, y tumores del ligamento ancho en mujeres (Tabla 4)[81,82].

Tabla 4. Frecuencia y edad media de aparición de las lesiones relacionadas con la enfermedad VHL

Lesión	Frecuencia en pacientes	Edad media de desarrollo (rango)
Hemangioblastoma		
Cerebelar	44-72%	33 (9–78)
Tronco cerebral	10-25%	32 (12–46)
Médula espinal	13-50%	33 (12–66)
Retina	25-60%	25 (1–67)
Feocromocitoma o paragangliomas	10-20%	30 (5–58)
Tumores del saco endolinfático	11-16%	22 (12–50)
Carcinoma de células renales o quistes en el riñón	25-60%	39 (16–67)
Tumores o quistes pancreáticos	17-56%	36 (5–70)
Cistadenomas benignos del epidídimo	25-60% en varones	-
Tumor del ligamento ancho	10% en mujeres	-

DIAGNÓSTICO CLÍNICO. CLASIFICACIÓN DE FAMILIAS VHL

El diagnóstico de la enfermedad VHL está a menudo basado en criterios clínicos. Así, pacientes con una historia familiar y con al menos un hemangioblastoma de SNC, de retina, un feocromocitoma o un CRCC es diagnosticado de la enfermedad. Aquellos pacientes que no presentan una historia

familiar relevante deben tener al menos dos o más hemangioblastomas, o un hemangioblastoma del SNC y una lesión visceral (a excepción de quistes renales o del epidídimo, que son muy frecuentes entre la población general)[82]. Existe una clasificación VHL reconocida que contiene información práctica para el screening y el consejo que precisan estos pacientes (Tabla 5)[83-86]. Las familias clasificadas como VHL tipo 1 tienen un riesgo bajo de feocromocitoma, pero pueden desarrollar el resto de los tumores asociados con la enfermedad. Las familias tipo 2 desarrollan feocromocitoma y muestran además un bajo (tipo 2A), o alto riesgo (tipo 2B) de desarrollar CRCC. Finalmente, las familias encuadradas en el tipo 2C sólo desarrollan feocromocitoma, sin ningún otro signo de VHL

Tabla 5. Clasificación de familias VHL de acuerdo a la presentación clínica

	Subtipo			
Lesión*	**VHL tipo 1**	**VHL tipo 2A**	**VHL tipo 2B**	**VHL tipo 2C**
Hb retina				
Hb SCN				
CRCC				
Tumores y quistes pancreáticos				
Feocromocitoma				

*Los recuadros sombreados indican las lesiones que puede desarrollar el paciente de acuerdo con el subtipo VHL. * Los tumores del saco endolinfático, los cistoadenomas del epidídimo y del ligamento ancho no han sido asignados a tipos específicos de VHL. (Datos basados en[82]).*

GEN RESPONSABLE DE LA ENFERMEDAD VHL. FUNCIÓN DE LA PROTEÍNA Y RELACIÓN CON LA TUMORIGÉNESIS

El gen responsable de la enfermedad *(VHL)* se localizó en 1990 en el brazo corto del cromosoma 3, en 3p25-26, mediante estudios clásicos de análisis de ligamiento[87,88], y fue finalmente aislado tres años después[89]. *VHL* es un gen supresor de tumores, de modo que es necesaria la inactivación de los dos alelos para que se desarrolle un tumor en el tejido diana. La mayor parte de los pacientes heredan un alelo mutado del progenitor afecto, y un alelo normal del progenitor sano. De acuerdo con la hipótesis de Knudson, sólo desarrollarán tumores las células de órganos diana susceptibles (SNC, riñón, glándulas adrenales, páncreas, etc.) en las que el alelo normal adquiera una mutación del gen *VHL*[90,91].

El gen *VHL* tiene 3 exones que codifican para dos isoformas distintas (pVHL), que forman complejos con varias proteínas, entre las que cabe destacar elongina B y C, la fibronectina, Sp1 y HIF-1-· entre otras[92] (Figura 1). La pVHL está asociada con proteolisis dependiente de ubiquitina[93],

inhibicion de apoptosis[94], salida del ciclo celular[95] y el correcto entramado de la matriz extracelular de fibronectina96. Además, la pVHL ha sido recientemente descrita como una proteína asociada a microtúbulos, dado que protege a los mismos de la depolimerización *in vivo*[97].

En ausencia de función de la pVHL o ante una función alterada (como ocurre en el síndrome de von Hippel-Lindau), la supresión tumoral podría verse comprometida a través del efecto mediado por el factor inducido por hipoxia 1·, HIF1-·, o directamente a través de efecto mediado por pVHL. En circunstancias normales, HIF1-· controla la respuesta celular a hipoxia, aumentando la captación de glucosa e incrementando la expresión de factores angiogénicos, de crecimiento y mitogénicos[83,98-100]. De esta forma, una alteración en el proceso de degradación de HIF1-· mediada por pVHL podría contribuir a la formación de tumores a través de múltiples mecanismos. Si la función de pVHL estuviese alterada o ausente, HIF podría estimular la angiogénesis, que es crítica para la persistencia de los tumores asociados a esta enfermedad. Este hecho podría a su vez explicar la naturaleza altamente vascularizada de los tumores asociados con el síndrome VHL, especialmente hemangioblastomas y CRCC[82]. Otro mecanismo de carcinogénesis mediado por HIF comenzaría por el aumento de los niveles de TGF-α. Además de ser un potente factor mitogénico (especialmente para el epitelio renal), TGF-α puede estimular la expresión de receptores de factores de crecimiento epidérmicos, creando un bucle autocrino[83,95,99,101]. Por otra parte, las vías de tumorigénesis dependientes directamente de VHL incluyen 1- la alteración del ciclo celular, ya que se ha visto que células sin pVHL son incapaces de entrar en fase G_0[95], y 2- la alteración del correcto entramado de la matriz extracelular, aun cuando ha sido demostrado que las células sin pVHL son capaces de secretar fibronectina[96].

TEST GENÉTICO. RELACIÓN FENOTIPO-GENOTIPO

Las mejoras técnicas incorporadas al diagnóstico molecular de la enfermedad VHL incluye el uso de estrategias basadas en *"Southern blotting"* o en MLPA *(Multiplex ligation-dependent probe amplification),* que se han sumado al análisis de la secuencia completa del gen, rutinariamente utilizada en la mayor parte de los laboratorios. Estas mejoras han permitido aumentar la tasa de detección de mutaciones germinales (a partir de ADN de leucocitos de sangre periférica), de un 75% a valores cercanos al 100%[102,103]. El test genético realizado en pacientes sin antecedentes familiares y con sospecha clínica de la enfermedad, ha permitido identificar que un 20% de los casos se debe a mutaciones *de novo*, y por lo tanto representan el primer miembro afectado de una familia. Esta mutación inicial en un caso *de novo* podría resultar en manifestaciones en mosaico (es decir, no todos los tejidos presentarían la mutación)[104], aunque deberíamos considerar esta posibilidad como remota.

Hasta la fecha hay descritas más de 300 mutaciones en pacientes VHL (http://www.hgmd.cf.ac.uk/hgmd0.html), que incluyen alteraciones de cambio de aminoácido, cambios que generan señales

de parada, mutaciones que afectan a donadores o aceptores de splicing, pequeñas deleciones o inserciones, y grandes reordenamientos del gen.

El análisis detallado de las variantes detectadas en grandes series de pacientes ha permitido establecer una relación fenotipo-genotipo de acuerdo a la clasificación clínica de VHL (Tabla 5). Las familias VHL tipo 1 se correlacionan con pequeñas inserciones y deleciones, mutaciones sin sentido, o grandes reordenamientos, mientras que las familias clasificadas como tipo 2, con al menos un familiar que haya desarrollado feocromocitoma, muestran fundamentalmente mutaciones que generan cambio de aminoácido [105].

Un aspecto a tener en cuenta es la gran variabilidad en la expresión clínica de la enfermedad (véase VHL tipo 2, Tabla 5). Este hecho obliga a plantear el seguimiento clínico exhaustivo del paciente, independientemente del tipo de mutación del que sea portador, y sugiere la necesidad de desarrollar nuevas aproximaciones que nos permitan entender las consecuencias biológicas asociadas a una u otra mutación, especialmente en el caso de aquellas que generan un cambio de aminoácido. En este sentido, algunos autores han relacionado el desarrollo de tumores VHL específicos con la alteración de determinadas interacciones entre pVHL y otras proteínas con las que forma complejos. Por ejemplo: 1) el desarrollo de hemangioblastomas y de CRCC requiere de una sobre-expresión tanto de HIF1-α como de sus proteínas diana [106]; 2) el ensamblaje anormal de la matriz de fibronectina parece que contribuye al desarrollo de feocromocitoma [107]; y 3) recientes estudios han asociado el desarrollo de un fenotipo VHL tipo 2A con una alteración de la estabilidad de los microtúbulos [97]. Basados en todos estos datos, se ha propuesto que la estimación del cambio de la estabilidad de la pVHL podría usarse como herramienta adicional para entender el cuadro clínico que desarrolla un paciente VHL [103]. De hecho, estos autores encuentran una asociación entre el desarrollo de CRCC con la existencia de mutaciones de cambio de aminoácido que alteran significativamente la estabilidad de la proteína.

CALENDARIO DE REVISIONES PARA PACIENTES CON VHL

Dado que el test genético permite detectar mutaciones en una proporción cercana al 100% de las familias VHL documentadas, y la penetrancia de la enfermedad es prácticamente completa, se hace imprescindible el seguimiento clínico de los portadores de mutación. Como se ha explicado en los apartados anteriores, no existe una correlación fenotipo-genotipo absoluta y quedan bastantes incógnitas por resolver relativas al sentido biológico de cada una de las variantes. Este hecho obliga a que el seguimiento clínico de los portadores de mutación sea exhaustivo, y permita detectar el posible desarrollo de cada uno de los tumores asociados a VHL.

Para profundizar en cualquier aspecto de la enfermedad, recomendamos revisar la información disponible en la página web de la Alianza de familias VHL (http://www.vhl.org/), y para acceder a

los protocolos de seguimiento clínico recomendados actualmente, revisar la dirección (http://www.vhl.org/handbook/vhlhb4.htm#Suggested).

FEOCROMOCITOMAS Y PARAGANGLIOMAS

Los feocromocitomas (F) son tumores neuroendocrinos que se desarrollan a partir de células cromafines de la médula suprarrenal, y cuyo origen embriológico es la cresta neural. Estos tumores, que constituyen cerca de un 6,5% de las masas adrenales encontradas de forma fortuita, suelen ser causa de hipertensión por secreción de catecolaminas [108]. La hipertensión causada por estos tumores puede ser sostenida o paroxística y a veces va acompañada de otras características clínicas como son la cefalea, sudoración, palpitación, taquicardia o ansiedad [109]. Los PGLs son tumores neuroendocrinos con un origen y una clínica similares a los F. Se desarrollan fundamentalmente a partir de ganglios parasimpáticos localizados en la región de la cabeza y el cuello (80%), o de ganglios simpáticos del área abdominal (20%), siendo éstos denominados también feocromocitomas extra-adrenales, que representan el 10% de los F. La incidencia anual de F/PGLs en población española es de 2,06 por millón (3-8 por millón en EE.UU.), aunque los datos de su incidencia encontrada en autopsias rutinarias hace sospechar que esta cifra podría ser mayor[109].

Hasta hace poco el F se conocía como *"el tumor del 10%"*, puesto que se consideraba que un 10% eran malignos, un 10% eran familiares y un 10% eran extra-adrenales. Sin embargo, desde que en 2000 Baysal y colaboradores [110] describieran el primer caso de feocromocitoma familiar causado por alteraciones en uno de los genes implicados en el Complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial, el número de casos familiares se ha triplicado. Del mismo modo, ha podido definirse que el porcentaje de casos malignos oscila entre el 10 y el 15% para los F adrenales, y entre el 30 y el 40% para los extra-adrenales, siendo la resección quirúrgica la mejor opción curativa. No existe tratamiento efectivo para los tumores metastáticos, por lo que la búsqueda de marcadores de malignidad útiles en el momento de realizar el diagnóstico se hace imprescindible para un correcto seguimiento de estos pacientes.

A lo largo de los últimos años, se ha constatado la importancia de la búsqueda sistemática de mutaciones germinales en pacientes con F/PGLs aparentemente esporádicos [111,112]. En el estudio más importante realizado hasta la fecha, se encontró un 25% de portadores de mutación en alguno de los genes relacionados con la enfermedad entre 271 pacientes con F/PGL y sin antecedentes familiares o personales de los síndromes implicados en estas neoplasias [112]. Este porcentaje, que oscila entre el 35% descrito para pacientes holandeses y el 5% descrito en los EE.UU., podría verse enmascarado en estos pacientes por fenómenos de penetrancia [113]. De este modo, aunque la mayor

parte de los F aparecen de forma esporádica, alrededor de un 30% de los tumores tiene un carácter hereditario, desarrollándose principalmente en el contexto de tres síndromes tumorales familiares: síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN2), y el recientemente descrito síndrome de F/PGL familiar [112]. Ocasionalmente también se pueden encontrar feocromocitomas en pacientes con neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1) y neurofibromatosis tipo 1 (NF1). Por su parte, los PGLs familiares aparecen más frecuentemente en el síndrome de F/PGL familiar, siendo muy poco prevalentes en el resto de enfermedades [113].

FEOCROMOCITOMAS ASOCIADOS AL SÍNDROME DE VHL

Alrededor de un 20% de los pacientes con enfermedad de VHL desarrollan feocromocitomas o paragangliomas (Tabla 4), siendo éstos multifocales o bilaterales en un 50% de los casos, y malignos en menos del 5% [114]. En el estudio realizado recientemente en pacientes con feocromocitomas no sindrómicos, se encontraron mutaciones germinales de *VHL* en un 10% de los casos [112].

Como hemos revisado en este capítulo (ver apartado "Test genético. Relación fenotipo-genotipo"), las familias VHL se clasifican en dos grupos, de acuerdo a la presencia o no de feocromocitoma en alguno de los miembros de la familia. Así, el 90% de los pacientes con mutaciones de cambio de aminoácido desarrollan VHL tipo 2 [85,115]. Por el contrario, las grandes deleciones del gen y las mutaciones que originan proteínas truncadas, se asocian con un menor riesgo a desarrollar F [116].

De acuerdo con los datos existentes, la hipótesis más aceptada es que el desarrollo de feocromocitomas en el contexto de la enfermedad de VHL, se asocia con una retención parcial de la función de pVHL [103,117]. De hecho, el punto caliente asociado a desarrollo de F afecta al residuo 167, localizado en el dominio-α. Dicho dominio es el encargado de interaccionar con otras proteínas, y mutaciones de cambio de aminoácido en esta región no suponen la pérdida de función de pVHL [116]. Un dato que refuerza esta hipótesis es que un 23% (7/30) de los pacientes con F sin signos de VHL o MEN2 y portadores de alteraciones en *VHL*, presentaban mutaciones en el codón 167 [112].

FEOCROMOCITOMAS EN EL SÍNDROME MEN2

Como ya se ha comentado en este capítulo, MEN2 es un síndrome tumoral hereditario autosómico dominante caracterizado por la aparición de CMT, con o sin F e HPT. Aproximadamente un 50% de los pacientes MEN 2 desarrollarán F a lo largo de su vida, siendo 35 años la edad media a la que se desarrolla. Entre un 50 y un 80% de los tumores son bilaterales y el porcentaje de tumores malignos no supera el 5% [114]. Aproximadamente un 5% de los pacientes con F aparentemente

esporádico, portan mutaciones germinales en el gen *RET*, y por lo tanto tienen una predisposición a desarrollar MTC en el contexto de la enfermedad de MEN 2 [112].

FEOCROMOCITOMAS DENTRO DEL SÍNDROME DE F/PGL FAMILIAR. FUNCIÓN DE LOS SDH

Los pacientes con F, PGLs, o ambos y sin mutaciones en genes como *RET* o *VHL* volvieron a ser objeto de estudio molecular cuando en 2000 Baysal y colaboradores [110] describen las primeras alteraciones en uno de los genes pertenecientes al complejo II de la succinato deshidrogenasa (SDH) mitocondrial en pacientes con F/PGL. La SDH juega un papel fundamental en el Complejo II mitocondrial, así como en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (Figura 1). Este complejo está compuesto de cuatro subunidades: dos catalíticas (SDHA y SDHB) y dos estructurales (SDHC y SDHD). Las mutaciones homocigotas en el gen *SDHA* producen la pérdida completa de la actividad enzimática y el desarrollo de enfermedad neurodegenerativa (síndrome de Leight) [118], mientras que las mutaciones heterozigotas en los genes *SDHB, SDHC* y *SDHD* afectan a la detección de niveles de oxígeno llevada a cabo por el complejo II mitocondrial [110,119-121]. De hecho, se ha visto que la presencia de mutaciones en estos genes provoca una situación de pseudo-hipoxia celular [122,123]. Datos recientes demuestran que la acumulación de succinato, por efecto de las mutaciones en *SDH*, conduciría hacia la oncogénesis a través de la actividad de las prolil-hidroxilasas, que a su vez activan a la proteína VHL [124].

MUTACIÓN EN LOS GENES *SDH*. ASOCIACIÓN CON OTROS TUMORES, PENETRANCIA Y EXPRESIÓN CLÍNICA

Las mutaciones en el caso de *SDHD* se extienden a lo largo de sus 4 exones, mientras que sólo los exones 2, 3, 4, 6 y 7 de *SDHB* presentan mutaciones. Se han descrito hasta el momento mutaciones sin sentido, de cambio de aminoácido, pequeñas deleciones e inserciones, así como grandes deleciones, y no parecen existir hasta el momento puntos calientes en la secuencia de estos genes (http://www.hgmd.cf.ac.uk/hgmd0.html).

Merece la pena revisar los aspectos prácticos mas consistentes publicados hasta la fecha, entre los que destacarían: 1) si los pacientes portadores de mutaciones en los *SDH* desarrollan o no otros tumores; 2) si hay datos que permitan establecer la penetrancia y la expresividad clínica asociada a mutaciones en estos genes; y 3) si se ha establecido alguna relación con un peor pronóstico de la enfermedad.

Relación de mutaciones en los SDH con el desarrollo de otros tumores

Aunque se ha sugerido que los genes *SDH* podrían estar relacionados con la aparición de otros tumores endocrinos, como ocurre en la enfermedad de VHL, hasta ahora sólo se ha visto una cierta predisposición a desarrollar carcinoma renal a edades tempranas en pacientes portadores de

mutaciones en el gen *SDHB* [125]. Estos autores recomiendan que, de confirmarse los datos en series independientes, un paciente con mutaciones en *SDHB* debiera seguir un protocolo clínico para descartar el desarrollo de un CRCC, y de la misma forma, un paciente con CRCC y mutaciones en este gen debería hacerse rastreos para descartar PGLs. Por otra parte, a lo largo de los últimos años ha habido una gran controversia en torno a dos variantes del gen *SDHD*, en concreto las mutaciones H50R y G12S. Estas mutaciones fueron relacionadas con el desarrollo de F/PGL [126], con carcinomas de células de Merkel [127], o incluso con la hiperplasia de células C familiar [128], si bien han sido posteriormente caracterizadas como polimorfismos presentes en varias poblaciones sanas [129-131], y descartada su asociación con alguna de las enfermedades propuestas [132].

Datos de expresión clínica, penetrancia, y relación con peor pronóstico

Es importante tener en cuenta que un 8,5% de los pacientes con F/PGL aparentemente esporádico son portadores de mutaciones germinales en alguno de los genes *SDH* relacionados con la enfermedad, *SDHB, SDHC* y *SDHD* [112]. Este dato sugería que el modo de herencia no era autosómico dominante en todos los casos, como de hecho sucede, o/y que la penetrancia de la enfermedad no era completa. Mientras que *SDHB* y *SDHC* sigue un modo de herencia autosómico dominante, *SDHD* sigue un patrón de "*imprinting*" materno. Esto significa que un individuo portador sólo desarrollará la enfermedad si la mutación que hereda es de origen paterno. Si por el contrario el cromosoma portador de la alteración es el materno, el individuo no estará afectado, aunque podrá transmitir la mutación a la siguiente generación con una probabilidad del 50% en cada gestación.

Un estudio basado en 417 pacientes no relacionados con F o PGLs, pertenecientes a dos registros europeos distintos, ha sido el primero en aportar datos de penetrancia a tener en cuenta a la hora de ofrecer consejo genético a estos pacientes. El 50% de los portadores de mutación en *SDHB* desarrollaron al menos 1 tumor antes de los 35 años de edad, y el 77% lo hacía antes de los 50 años (penetrancia del 50% a los 35 años, y del 77% a los 50). Los datos relativos a portadores de mutación en *SDHD* permiten definir una penetrancia del 50% y del 86% a los 31 y 50 años de edad, respectivamente [133]. No hay datos de penetrancia de *SDHC* dado que sólo hay cuatro mutaciones descritas hasta la fecha.

En cuanto a la expresión fenotípica de los portadores de mutación, los PGLs desarrollados en la cabeza o el cuello son más prevalentes entre los portadores de mutación en *SDHD*, tendiendo además una mayor tendencia a la multiplicidad (74% frente al 28% para *SDHB*) [133]. Sin embargo, los PGLs intra-abdominales son más prevalentes en los portadores de mutación en *SDHB*, en los que además estos tumores son más frecuentemente malignos (11 de 32 frente 0 de 34 en portadores de *SDHD*, $P < 0{,}001$) [133]. Por lo que se refiere a los tumores adrenales, se ha descrito que

éstos aparecen más frecuentemente a edad temprana en portadores de mutación en *SDHD (P* = 0,03) [133], mientras que otros estudios apuntan hacia una mayor prevalencia en portadores de mutación en *SDHB* [134].

Como se ha mencionado previamente, la presencia de antecedentes familiares de F, así como la presencia de tumores múltiples, bilaterales y/o extra-adrenales son los principales indicadores asociados con la presencia de mutaciones germinales en los genes hasta el momento relacionados con la enfermedad: *RET, VHL, SDHB* o *SDHD*. Además, habría que considerar que hasta un 30% de los pacientes con F/PGL y sin antecedentes familiares o personales de VHL o MEN2 van a ser portadores de mutaciones en alguno de estos genes. Con todas estas consideraciones, se recomienda el estudio de uno u otro gen de acuerdo a los siguientes criterios:

- La presencia de antecedentes familiares de tumores extra-adrenales nos indicaría un posible síndrome de F/PGL familiar y por lo tanto deberían ser estudiados primero los genes *SDH*, mientras que los antecedentes familiares de F en pacientes con esta misma patología podrían priorizar un posible estudio del gen *VHL*.

- La existencia de "saltos generacionales" en el desarrollo de la patología, podría indicar mutaciones en *SDHD*, cuyo modo de herencia está sujeto a *imprinting* materno.

- En los pacientes sin antecedentes familiares, pero con PGLs de cabeza o cuello, tumores multifocales o ambas circunstancias, se debería comenzar el estudio por el gen *SDHD*.

- En los pacientes con tumores abdominales extra-adrenales, de carácter maligno, y sin signos de enfermedad VHL, se debería empezar por descartar mutaciones en *SDHB*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steiner, A. L., Goodman, A. D. & Powers, S. R. Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia, type 2. Medicine (Baltimore) 47, 371-409 (1968)
2. Nunziata, V., di Giovanni, G., Lettera, A. M., D'Armiento, M. & Mancini, M. Cutaneous lichen amyloidosis associated with multiple endocrine neoplasia type 2A. Henry Ford Hosp Med J 37, 144-6 (1989)
3. Kousseff, B. G., Espinoza, C. & Zamore, G. A. Sipple syndrome with lichen amyloidosis as a paracrinopathy: pleiotropy, heterogeneity, or a contiguous gene? J Am Acad Dermatol 25, 651-7 (1991)
4. Carney, J. A., Sizemore, G. W. & Lovestedt, S. A. Mucosal ganglioneuromatosis, medullary thyroid carcinoma, and pheochromocytoma: multiple endocrine neoplasia, type 2b. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 41, 739-52 (1976)

5. Brandi, M. L., Gagel, R. F., Angeli, A., Bilezikian, J. P., Beck-Peccoz, P., Bordi, C. et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 86, 5658-71 (2001)
6. Leboulleux, S., Baudin, E., Travagli, J. P. & Schlumberger, M. Medullary thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 61, 299-310 (2004)
7. Randolph, G. W. & Maniar, D. Medullary carcinoma of the thyroid. Cancer Control 7, 253-61 (2000)
8. Machens, A., Holzhausen, H. J., Thanh, P. N. & Dralle, H. Malignant progression from C-cell hyperplasia to medullary thyroid carcinoma in 167 carriers of RET germline mutations. Surgery 134, 425-31 (2003)
9. Cohen, R., Campos, J. M., Salaun, C., Heshmati, H. M., Kraimps, J. L., Proye, C. et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). J Clin Endocrinol Metab 85, 919-22 (2000)
10. Scheuba, C., Kaserer, K., Weinhausl, A., Pandev, R., Kaider, A., Passler, C. et al. Is medullary thyroid cancer predictable? A prospective study of 86 patients with abnormal pentagastrin tests. Surgery 126, 1089-95; discussion 1096 (1999)
11. Hemminki, K. & Dong, C. Population-based study of familial medullary thyroid cancer. Fam Cancer 1, 45-9 (2001)
12. Nagy, R., Sweet, K. & Eng, C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. Oncogene 23, 6445-70 (2004)
13. Schuffenecker, I., Virally-Monod, M., Brohet, R., Goldgar, D., Conte-Devolx, B., Leclerc, L. et al. Risk and penetrance of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the RET proto-oncogene. Groupe D'etude des Tumeurs a Calcitonine. J Clin Endocrinol Metab 83, 487-91 (1998)
14. Eng, C. RET proto-oncogene in the development of human cancer. J Clin Oncol 17, 380-93 (1999)
15. Gagel, R. F., Tashjian, A. H., Jr., Cummings, T., Papathanasopoulos, N., Kaplan, M. M., DeLellis, R. A. et al. The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2a. An 18-year experience. N Engl J Med 318, 478-84 (1988)
16. Mathew, C. G., Smith, B. A., Thorpe, K., Wong, Z., Royle, N. J., Jeffreys, A. J. et al. Deletion of genes on chromosome 1 in endocrine neoplasia. Nature 328, 524-6 (1987)
17. Simpson, N. E., Kidd, K. K., Goodfellow, P. J., McDermid, H., Myers, S., Kidd, J. R. et al. Assignment of multiple endocrine neoplasia type 2A to chromosome 10 by linkage. Nature 328, 528-30 (1987)
18. Narod, S. A., Sobol, H., Nakamura, Y., Calmettes, C., Baulieu, J. L., Bigorgne, J. C. et al. Linkage analysis of hereditary thyroid carcinoma with and without pheochromocytoma. Hum Genet 83, 353-8 (1989)
19. Lairmore, T. C., Howe, J. R., Korte, J. A., Dilley, W. G., Aine, L., Aine, E. et al. Familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2B map to the same region of chromosome 10 as multiple endocrine neoplasia type 2A. Genomics 9, 181-92 (1991)
20. Brooks-Wilson, A. R., Smailus, D. E. & Goodfellow, P. J. A cluster of CpG islands at D10S94, near the locus responsible for multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN2A). Genomics 13, 339-43 (1992)
21. Mole, S. E., Mulligan, L. M., Healey, C. S., Ponder, B. A. & Tunnacliffe, A. Localisation of the gene for multiple endocrine neoplasia type 2A to a 480 kb region in chromosome band 10q11.2. Hum Mol Genet 2, 247-52 (1993)
22. Takahashi, M., Ritz, J. & Cooper, G. M. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. Cell 42, 581-8 (1985)
23. Mulligan, L. M., Kwok, J. B., Healey, C. S., Elsdon, M. J., Eng, C., Gardner, E. et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. Nature 363, 458-60 (1993)
24. Eng, C., Smith, D. P., Mulligan, L. M., Nagai, M. A., Healey, C. S., Ponder, M. A. et al. Point mutation within the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumours. Hum Mol Genet 3, 237-41 (1994)
25. Hofstra, R. M., Landsvater, R. M., Ceccherini, I., Stulp, R. P., Stelwagen, T., Luo, Y. et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. Nature 367, 375-6 (1994)

26. Xue, F., Yu, H., Maurer, L. H., Memoli, V. A., Nutile-McMenemy, N., Schuster, M. K. et al. Germline RET mutations in MEN 2A and FMTC and their detection by simple DNA diagnostic tests. Hum Mol Genet 3, 635-8 (1994)
27. Mulligan, L. M., Eng, C., Healey, C. S., Clayton, D., Kwok, J. B., Gardner, E. et al. Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. Nat Genet 6, 70-4 (1994)
28. Pachnis, V., Mankoo, B. & Costantini, F. Expression of the c-ret proto-oncogene during mouse embryogenesis. Development 119, 1005-17 (1993)
29. Schuchardt, A., D'Agati, V., Larsson-Blomberg, L., Costantini, F. & Pachnis, V. Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret. Nature 367, 380-3 (1994)
30. Hansford, J. R. & Mulligan, L. M. Multiple endocrine neoplasia type 2 and RET: from neoplasia to neurogenesis. J Med Genet 37, 817-27 (2000)
31. Anders, J., Kjar, S. & Ibanez, C. F. Molecular modeling of the extracellular domain of the RET receptor tyrosine kinase reveals multiple cadherin-like domains and a calcium-binding site. J Biol Chem 276, 35808-17 (2001)
32. Manie, S., Santoro, M., Fusco, A. & Billaud, M. The RET receptor: function in development and dysfunction in congenital malformation. Trends Genet 17, 580-9 (2001)
33. Airaksinen, M. S., Titievsky, A. & Saarma, M. GDNF family neurotrophic factor signaling: four masters, one servant? Mol Cell Neurosci 13, 313-25 (1999)
34. Hayashi, H., Ichihara, M., Iwashita, T., Murakami, H., Shimono, Y., Kawai, K. et al. Characterization of intracellular signals via tyrosine 1062 in RET activated by glial cell line-derived neurotrophic factor. Oncogene 19, 4469-75 (2000)
35. van Weering, D. H., Medema, J. P., van Puijenbroek, A., Burgering, B. M., Baas, P. D. & Bos, J. L. Ret receptor tyrosine kinase activates extracellular signal-regulated kinase 2 in SK-N-MC cells. Oncogene 11, 2207-14 (1995)
36. Segouffin-Cariou, C. & Billaud, M. Transforming ability of MEN2A-RET requires activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling pathway. J Biol Chem 275, 3568-76 (2000)
37. Murakami, H., Iwashita, T., Asai, N., Shimono, Y., Iwata, Y., Kawai, K. et al. Enhanced phosphatidylinositol 3-kinase activity and high phosphorylation state of its downstream signalling molecules mediated by ret with the MEN 2B mutation. Biochem Biophys Res Commun 262, 68-75 (1999)
38. Worby, C. A., Vega, Q. C., Zhao, Y., Chao, H. H., Seasholtz, A. F. & Dixon, J. E. Glial cell line-derived neurotrophic factor signals through the RET receptor and activates mitogen-activated protein kinase. J Biol Chem 271, 23619-22 (1996)
39. Chiariello, M., Visconti, R., Carlomagno, F., Melillo, R. M., Bucci, C., de Franciscis, V. et al. Signalling of the Ret receptor tyrosine kinase through the c-Jun NH2-terminal protein kinases (JNKS): evidence for a divergence of the ERKs and JNKs pathways induced by Ret. Oncogene 16, 2435-45 (1998)
40. Hayashi, Y., Iwashita, T., Murakamai, H., Kato, Y., Kawai, K., Kurokawa, K. et al. Activation of BMK1 via tyrosine 1062 in RET by GDNF and MEN2A mutation. Biochem Biophys Res Commun 281, 682-9 (2001)
41. Takahashi, M. The GDNF/RET signaling pathway and human diseases. Cytokine Growth Factor Rev 12, 361-73 (2001)
42. Avantaggiato, V., Dathan, N. A., Grieco, M., Fabien, N., Lazzaro, D., Fusco, A. et al. Developmental expression of the RET protooncogene. Cell Growth Differ 5, 305-11 (1994)
43. van Weering, D. H. & Bos, J. L. Glial cell line-derived neurotrophic factor induces Ret-mediated lamellipodia formation. J Biol Chem 272, 249-54 (1997)
44. Califano, D., Rizzo, C., D'Alessio, A., Colucci-D'Amato, G. L., Cali, G., Bartoli, P. C. et al. Signaling through Ras is essential for ret oncogene-induced cell differentiation in PC12 cells. J Biol Chem 275, 19297-305 (2000)
45. Soler, R. M., Dolcet, X., Encinas, M., Egea, J., Bayascas, J. R. & Comella, J. X. Receptors of the glial cell line-derived neurotrophic factor family of neurotrophic factors signal cell survival through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in spinal cord motoneurons. J Neurosci 19, 9160-9 (1999)
46. Santoro, M., Rosati, R., Grieco, M., Berlingieri, M. T., D'Amato, G. L., de Franciscis, V. et al. The ret proto-oncogene is consistently expressed in human pheochromocytomas and thyroid medullary carcinomas. Oncogene 5, 1595-8 (1990)

47. Murakami, H., Iwashita, T., Asai, N., Iwata, Y., Narumiya, S. & Takahashi, M. Rho-dependent and -independent tyrosine phosphorylation of focal adhesion kinase, paxillin and p130Cas mediated by Ret kinase. Oncogene 18, 1975-82 (1999)
48. Cacalano, G., Farinas, I., Wang, L. C., Hagler, K., Forgie, A., Moore, M. et al. GFRalpha1 is an essential receptor component for GDNF in the developing nervous system and kidney. Neuron 21, 53-62 (1998)
49. Sanchez, M. P., Silos-Santiago, I., Frisen, J., He, B., Lira, S. A. & Barbacid, M. Renal agenesis and the absence of enteric neurons in mice lacking GDNF. Nature 382, 70-3 (1996)
50. Bordeaux, M. C., Forcet, C., Granger, L., Corset, V., Bidaud, C., Billaud, M. et al. The RET proto-oncogene induces apoptosis: a novel mechanism for Hirschsprung disease. Embo J 19, 4056-63 (2000)
51. Myers, S. M. & Mulligan, L. M. The RET receptor is linked to stress response pathways. Cancer Res 64, 4453-63 (2004)
52. Schimke, R. N. Genetic aspects of multiple endocrine neoplasia. Annu Rev Med 35, 25-31 (1984)
53. Eng, C., Mulligan, L. M., Smith, D. P., Healey, C. S., Frilling, A., Raue, F. et al. Low frequency of germline mutations in the RET proto-oncogene in patients with apparently sporadic medullary thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 43, 123-7 (1995)
54. Wohllk, N., Cote, G. J., Bugalho, M. M., Ordonez, N., Evans, D. B., Goepfert, H. et al. Relevance of RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 81, 3740-5 (1996)
55. Cascon, A., Ruiz-Llorente, S., Fraga, M. F., Leton, R., Telleria, D., Sastre, J. et al. Genetic and epigenetic profile of sporadic pheochromocytomas. J Med Genet 41, e30 (2004)
56. Borrello, M. G., Smith, D. P., Pasini, B., Bongarzone, I., Greco, A., Lorenzo, M. J. et al. RET activation by germline MEN2A and MEN2B mutations. Oncogene 11, 2419-27 (1995)
57. Santoro, M., Carlomagno, F., Romano, A., Bottaro, D. P., Dathan, N. A., Grieco, M. et al. Activation of RET as a dominant transforming gene by germline mutations of MEN2A and MEN2B. Science 267, 381-3 (1995)
58. Eng, C., Clayton, D., Schuffenecker, I., Lenoir, G., Cote, G., Gagel, R. F. et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. Jama 276, 1575-9 (1996)
59. Hoppner, W. & Ritter, M. M. A duplication of 12 bp in the critical cysteine rich domain of the RET proto-oncogene results in a distinct phenotype of multiple endocrine neoplasia type 2A. Hum Mol Genet 6, 587-90 (1997)
60. Hoppner, W., Dralle, H. & Brabant, G. Duplication of 9 base pairs in the critical cysteine-rich domain of the RET proto-oncogene causes multiple endocrine neoplasia type 2A. Hum Mutat Suppl 1, S128-30 (1998)
61. Mulligan, L. M., Marsh, D. J., Robinson, B. G., Schuffenecker, I., Zedenius, J., Lips, C. J. et al. Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2: report of the International RET Mutation Consortium. J Intern Med 238, 343-6 (1995)
62. Ponder, B. A. & Smith, D. The MEN II syndromes and the role of the ret proto-oncogene. Adv Cancer Res 70, 179-222 (1996)
63. Pigny, P., Bauters, C., Wemeau, J. L., Houcke, M. L., Crepin, M., Caron, P. et al. A novel 9-base pair duplication in RET exon 8 in familial medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 84, 1700-4 (1999)
64. Komminoth, P., Kunz, E. K., Matias-Guiu, X., Hiort, O., Christiansen, G., Colomer, A. et al. Analysis of RET protooncogene point mutations distinguishes heritable from nonheritable medullary thyroid carcinomas. Cancer 76, 479-89 (1995)
65. Bolino, A., Schuffenecker, I., Luo, Y., Seri, M., Silengo, M., Tocco, T. et al. RET mutations in exons 13 and 14 of FMTC patients. Oncogene 10, 2415-9 (1995)
66. Berndt, I., Reuter, M., Saller, B., Frank-Raue, K., Groth, P., Grussendorf, M. et al. A new hot spot for mutations in the ret protooncogene causing familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2A. J Clin Endocrinol Metab 83, 770-4 (1998)

67. Fattoruso, O., Quadro, L., Libroia, A., Verga, U., Lupoli, G., Cascone, E. et al. A GTG to ATG novel point mutation at codon 804 in exon 14 of the RET proto-oncogene in two families affected by familial medullary thyroid carcinoma. Hum Mutat Suppl 1, S167-71 (1998)

68. Hofstra, R. M., Fattoruso, O., Quadro, L., Wu, Y., Libroia, A., Verga, U. et al. A novel point mutation in the intracellular domain of the ret protooncogene in a family with medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 82, 4176-8 (1997)

69. Iwashita, T., Kato, M., Murakami, H., Asai, N., Ishiguro, Y., Ito, S. et al. Biological and biochemical properties of Ret with kinase domain mutations identified in multiple endocrine neoplasia type 2B and familial medullary thyroid carcinoma. Oncogene 18, 3919-22 (1999)

70. Pasini, A., Geneste, O., Legrand, P., Schlumberger, M., Rossel, M., Fournier, L. et al. Oncogenic activation of RET by two distinct FMTC mutations affecting the tyrosine kinase domain. Oncogene 15, 393-402 (1997)

71. Carlson, K. M., Dou, S., Chi, D., Scavarda, N., Toshima, K., Jackson, C. E. et al. Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET protooncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B. Proc Natl Acad Sci U S A 91, 1579-83 (1994)

72. Songyang, Z., Carraway, K. L., 3rd, Eck, M. J., Harrison, S. C., Feldman, R. A., Mohammadi, M. et al. Catalytic specificity of protein-tyrosine kinases is critical for selective signalling. Nature 373, 536-9 (1995)

73. Bocciardi, R., Mograbi, B., Pasini, B., Borrello, M. G., Pierotti, M. A., Bourget, I. et al. The multiple endocrine neoplasia type 2B point mutation switches the specificity of the Ret tyrosine kinase towards cellular substrates that are susceptible to interact with Crk and Nck. Oncogene 15, 2257-65 (1997)

74. Miyauchi, A., Futami, H., Hai, N., Yokozawa, T., Kuma, K., Aoki, N. et al. Two germline missense mutations at codons 804 and 806 of the RET proto-oncogene in the same allele in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation. Jpn J Cancer Res 90, 1-5 (1999)

75. Iwashita, T., Murakami, H., Kurokawa, K., Kawai, K., Miyauchi, A., Futami, H. et al. A two-hit model for development of multiple endocrine neoplasia type 2B by RET mutations. Biochem Biophys Res Commun 268, 804-8 (2000)

76. Cote, G. J. & Gagel, R. F. Lessons learned from the management of a rare genetic cancer. N Engl J Med 349, 1566-8 (2003)

77. Ito, S., Iwashita, T., Asai, N., Murakami, H., Iwata, Y., Sobue, G. et al. Biological properties of Ret with cysteine mutations correlate with multiple endocrine neoplasia type 2A, familial medullary thyroid carcinoma, and Hirschsprung's disease phenotype. Cancer Res 57, 2870-2 (1997)

78. Carlomagno, F., Salvatore, G., Cirafici, A. M., De Vita, G., Melillo, R. M., de Franciscis, V. et al. The different RET-activating capability of mutations of cysteine 620 or cysteine 634 correlates with the multiple endocrine neoplasia type 2 disease phenotype. Cancer Res 57, 391-5 (1997)

79. Nadeau, J. H. Modifier genes in mice and humans. Nat Rev Genet 2, 165-74 (2001)

80. Cranston, A. N. & Ponder, B. A. Modulation of medullary thyroid carcinoma penetrance suggests the presence of modifier genes in a RET transgenic mouse model. Cancer Res 63, 4777-80 (2003)

81. Lonser, R. R., Kim, H. J., Butman, J. A., Vortmeyer, A. O., Choo, D. I. & Oldfield, E. H. Tumors of the endolymphatic sac in von Hippel-Lindau disease. N Engl J Med 350, 2481-6 (2004)

82. Lonser, R. R., Glenn, G. M., Walther, M., Chew, E. Y., Libutti, S. K., Linehan, W. M. et al. von Hippel-Lindau disease. Lancet 361, 2059-67 (2003)

83. Kaelin, W. G., Jr. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. Nat Rev Cancer 2, 673-82 (2002)

84. Zbar, B., Kishida, T., Chen, F., Schmidt, L., Maher, E. R., Richards, F. M. et al. Germline mutations in the Von Hippel-Lindau disease (VHL) gene in families from North America, Europe, and Japan. Hum Mutat 8, 348-57 (1996)

85. Chen, F., Kishida, T., Yao, M., Hustad, T., Glavac, D., Dean, M. et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlations with phenotype. Hum Mutat 5, 66-75 (1995)

86. Hes, F., Zewald, R., Peeters, T., Sijmons, R., Links, T., Verheij, J. et al. Genotype-phenotype correlations in families with deletions in the von Hippel-Lindau (VHL) gene. Hum Genet 106, 425-31 (2000)

87. Hosoe, S., Brauch, H., Latif, F., Glenn, G., Daniel, L., Bale, S. et al. Localization of the von Hippel-Lindau disease gene to a small region of chromosome 3. Genomics 8, 634-40 (1990)

88. Seizinger, B. R., Smith, D. I., Filling-Katz, M. R., Neumann, H., Green, J. S., Choyke, P. L. et al. Genetic flanking markers refine diagnostic criteria and provide insights into the genetics of Von Hippel Lindau disease. Proc Natl Acad Sci U S A 88, 2864-8 (1991)

89. Latif, F., Tory, K., Gnarra, J., Yao, M., Duh, F. M., Orcutt, M. L. et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. Science 260, 1317-20 (1993)

90. Knudson, A. G., Jr. & Strong, L. C. Mutation and cancer: neuroblastoma and pheochromocytoma. Am J Hum Genet 24, 514-32 (1972)

91. Knudson, A. G., Jr. Genetics of human cancer. J Cell Physiol Suppl 4, 7-11 (1986)

92. Woodward, E. R., Buchberger, A., Clifford, S. C., Hurst, L. D., Affara, N. A. & Maher, E. R. Comparative sequence analysis of the VHL tumor suppressor gene. Genomics 65, 253-65 (2000)

93. Ohh, M., Park, C. W., Ivan, M., Hoffman, M. A., Kim, T. Y., Huang, L. E. et al. Ubiquitination of hypoxia-inducible factor requires direct binding to the beta-domain of the von Hippel-Lindau protein. Nat Cell Biol 2, 423-7 (2000)

94. Devarajan, P., De Leon, M., Talasazan, F., Schoenfeld, A. R., Davidowitz, E. J. & Burk, R. D. The von Hippel-Lindau gene product inhibits renal cell apoptosis via Bcl-2-dependent pathways. J Biol Chem 276, 40599-605 (2001)

95. Pause, A., Lee, S., Lonergan, K. M. & Klausner, R. D. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene is required for cell cycle exit upon serum withdrawal. Proc Natl Acad Sci U S A 95, 993-8 (1998)

96. Ohh, M., Yauch, R. L., Lonergan, K. M., Whaley, J. M., Stemmer-Rachamimov, A. O., Louis, D. N. et al. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein is required for proper assembly of an extracellular fibronectin matrix. Mol Cell 1, 959-68 (1998)

97. Hergovich, A., Lisztwan, J., Barry, R., Ballschmieter, P. & Krek, W. Regulation of microtubule stability by the von Hippel-Lindau tumour suppressor protein pVHL. Nat Cell Biol 5, 64-70 (2003)

98. Bohling, T., Hatva, E., Kujala, M., Claesson-Welsh, L., Alitalo, K. & Haltia, M. Expression of growth factors and growth factor receptors in capillary hemangioblastoma. J Neuropathol Exp Neurol 55, 522-7 (1996)

99. Reifenberger, G., Reifenberger, J., Bilzer, T., Wechsler, W. & Collins, V. P. Coexpression of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in capillary hemangioblastomas of the central nervous system. Am J Pathol 147, 245-50 (1995)

100. Carmeliet, P., Dor, Y., Herbert, J. M., Fukumura, D., Brusselmans, K., Dewerchin, M. et al. Role of HIF-1alpha in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis. Nature 394, 485-90 (1998)

101. Maranchie, J. K., Vasselli, J. R., Riss, J., Bonifacino, J. S., Linehan, W. M. & Klausner, R. D. The contribution of VHL substrate binding and HIF1-alpha to the phenotype of VHL loss in renal cell carcinoma. Cancer Cell 1, 247-55 (2002)

102. Stolle, C., Glenn, G., Zbar, B., Humphrey, J. S., Choyke, P., Walther, M. et al. Improved detection of germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. Hum Mutat 12, 417-23 (1998)

103. Ruiz-Llorente, S., Bravo, J., Cebrian, A., Cascon, A., Pollan, M., Telleria, D. et al. Genetic characterization and structural analysis of VHL Spanish families to define genotype-phenotype correlations. Hum Mutat 23, 160-9 (2004)

104. Sgambati, M. T., Stolle, C., Choyke, P. L., Walther, M. M., Zbar, B., Linehan, W. M. et al. Mosaicism in von Hippel-Lindau disease: lessons from kindreds with germline mutations identified in offspring with mosaic parents. Am J Hum Genet 66, 84-91 (2000)

105. Crossey, P. A., Eng, C., Ginalska-Malinowska, M., Lennard, T. W., Wheeler, D. C., Ponder, B. A. et al. Molecular genetic diagnosis of von Hippel-Lindau disease in familial phaeochromocytoma. J Med Genet 32, 885-6 (1995)

106. Clifford, S. C., Cockman, M. E., Smallwood, A. C., Mole, D. R., Woodward, E. R., Maxwell, P. H. et al. Contrasting effects on HIF-1alpha regulation by disease-causing pVHL mutations correlate with patterns of tumourigenesis in von Hippel-Lindau disease. Hum Mol Genet 10, 1029-38 (2001)

107. Hoffman, M. A., Ohh, M., Yang, H., Klco, J. M., Ivan, M. & Kaelin, W. G., Jr. von Hippel-Lindau protein mutants linked to type 2C VHL disease preserve the ability to downregulate HIF. Hum Mol Genet 10, 1019-27 (2001)

108. Koch, C. A., Vortmeyer, A. O., Huang, S. C., Alesci, S., Zhuang, Z. & Pacak, K. Genetic aspects of pheochromocytoma. Endocr Regul 35, 43-52 (2001)

109. Kaltsas, G. A., Papadogias, D. & Grossman, A. B. The clinical presentation (symptoms and signs) of sporadic and familial chromaffin cell tumours (phaeochromocytomas and paragangliomas). Front Horm Res 31, 61-75 (2004)

110. Baysal, B. E., Ferrell, R. E., Willett-Brozick, J. E., Lawrence, E. C., Myssiorek, D., Bosch, A. et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. Science 287, 848-51 (2000)

111. Dannenberg, H., Dinjens, W. N., Abbou, M., Van Urk, H., Pauw, B. K., Mouwen, D. et al. Frequent germ-line succinate dehydrogenase subunit D gene mutations in patients with apparently sporadic parasympathetic paraganglioma. Clin Cancer Res 8, 2061-6 (2002)

112. Neumann, H. P., Bausch, B., McWhinney, S. R., Bender, B. U., Gimm, O., Franke, G. et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med 346, 1459-66 (2002)

113. Baysal, B. E. On the association of succinate dehydrogenase mutations with hereditary paraganglioma. Trends Endocrinol Metab 14, 453-9 (2003)

114. Gimm, O., Koch, C. A., Januszewicz, A., Opocher, G. & Neumann, H. P. The genetic basis of pheochromocytoma. Front Horm Res 31, 45-60 (2004)

115. Neumann, H. P. & Wiestler, O. D. Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus. Lancet 337, 1052-4 (1991)

116. Maher, E. R., Webster, A. R., Richards, F. M., Green, J. S., Crossey, P. A., Payne, S. J. et al. Phenotypic expression in von Hippel-Lindau disease: correlations with germline VHL gene mutations. J Med Genet 33, 328-32 (1996)

117. Donis-Keller, H., Dou, S., Chi, D., Carlson, K. M., Toshima, K., Lairmore, T. C. et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. Hum Mol Genet 2, 851-6 (1993)

118. Bourgeron, T., Rustin, P., Chretien, D., Birch-Machin, M., Bourgeois, M., Viegas-Pequignot, E. et al. Mutation of a nuclear succinate dehydrogenase gene results in mitochondrial respiratory chain deficiency. Nat Genet 11, 144-9 (1995)

119. Astuti, D., Latif, F., Dallol, A., Dahia, P. L., Douglas, F., George, E. et al. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. Am J Hum Genet 69, 49-54 (2001)

120. Niemann, S. & Muller, U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3. Nat Genet 26, 268-70 (2000)

121. Baysal, B. E., Rubinstein, W. S. & Taschner, P. E. Phenotypic dichotomy in mitochondrial complex II genetic disorders. J Mol Med 79, 495-503 (2001)

122. Eng, C., Kiuru, M., Fernandez, M. J. & Aaltonen, L. A. A role for mitochondrial enzymes in inherited neoplasia and beyond. Nat Rev Cancer 3, 193-202 (2003)

123. Pollard, P. J., Wortham, N. C. & Tomlinson, I. P. The TCA cycle and tumorigenesis: the examples of fumarate hydratase and succinate dehydrogenase. Ann Med 35, 632-9 (2003)

124. Selak, M. A., Armour, S. M., MacKenzie, E. D., Boulahbel, H., Watson, D. G., Mansfield, K. D. et al. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF-alpha prolyl hydroxylase. Cancer Cell 7, 77-85 (2005)

125. Vanharanta, S., Buchta, M., McWhinney, S. R., Virta, S. K., Peczkowska, M., Morrison, C. D. et al. Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma. Am J Hum Genet 74, 153-9 (2004)

126. Gimm, O., Armanios, M., Dziema, H., Neumann, H. P. & Eng, C. Somatic and occult germ-line mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in nonfamilial pheochromocytoma. Cancer Res 60, 6822-5 (2000)

127. Kytola, S., Nord, B., Elder, E. E., Carling, T., Kjellman, M., Cedermark, B. et al. Alterations of the SDHD gene locus in midgut carcinoids, Merkel cell carcinomas, pheochromocytomas, and abdominal paragangliomas. Genes Chromosomes Cancer 34, 325-32 (2002)

128. Lima, J., Teixeira-Gomes, J., Soares, P., Maximo, V., Honavar, M., Williams, D. et al. Germline succinate dehydrogenase subunit D mutation segregating with familial non-RET C cell hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 88, 4932-7 (2003)

129. Cascon, A., Ruiz-Llorente, S., Cebrian, A., Leton, R., Telleria, D., Benitez, J. et al. G12S and H50R variations are polymorphisms in the SDHD gene. Genes Chromosomes Cancer 37, 220-1 (2003)

130. Leube, B., Huber, R., Goecke, T. O., Sandmann, W. & Royer-Pokora, B. SDHD mutation analysis in seven German patients with sporadic carotid body paraganglioma: one novel mutation, no Dutch founder mutation and further evidence that G12S is a polymorphism. Clin Genet 65, 61-3 (2004)

131. Gimenez-Roqueplo, A. P., Favier, J., Rustin, P., Rieubland, C., Crespin, M., Nau, V. et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant phaeochromocytomas. Cancer Res 63, 5615-21 (2003)

132. Cascon, A., Cebrian, A., Pollan, M., Ruiz-Llorente, S., Montero-Conde, C., Leton, R. et al. Succinate dehydrogenase D variants do not constitute a risk factor for developing C cell hyperplasia or sporadic medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 90, 2127-30 (2005)

133. Neumann, H. P., Pawlu, C., Peczkowska, M., Bausch, B., McWhinney, S. R., Muresan, M. et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. Jama 292, 943-51 (2004)

134. Astuti, D., Hart-Holden, N., Latif, F., Lalloo, F., Black, G. C., Lim, C. et al. Genetic analysis of mitochondrial complex II subunits SDHD, SDHB and SDHC in paraganglioma and phaeochromocytoma susceptibility. Clin Endocrinol (Oxf) 59, 728-733 (2003)

OTROS SÍNDROMES DIGESTIVOS

Gabriel Capellá Munar y Gemma Tarafa Orpinell
Laboratori de Recerca Translacional.
Hospital Duran i Reynals (ICO). Barcelona

CÁNCER GÁSTRICO DIFUSO HEREDITARIO

Se cree que aproximadamente un 1-3% de los carcinomas gástricos son el resultado de síndromes de predisposición hereditaria. Éstos se clasifican en función del tipo histológico bien difuso o intestinal [1]. Este síndrome cobró renovado interés con la identificación de mutaciones en el gen E-Cadherina como responsables del Cáncer Gástrico Difuso Hereditario [2,3].

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Se han establecido como criterios diagnósticos para este síndrome los siguientes: 1) 2 o más casos documentados de Cáncer Gástrico (CG) difuso en familiares de primer o segundo grado y uno de los casos diagnosticados antes de los 50 años; o 2i) 3 o más casos de CG documentados en familiares sin restricción de edad [1,4,5].

BASE MOLECULAR

Las únicas mutaciones detectadas hasta la fecha lo han sido en el gen de la E-Cadherina (CDH-1) que ya se habían detectado en tumores gástricos de tipo difuso esporádico [6-9] (E-Cadherina) y están restringidas al cáncer gástrico hereditario de tipo difuso [10]. Estas mutaciones se localizan a lo largo del gen y acostumbran a inactivar la proteína bien por alteraciones del patrón de lectura, por alteraciones del splicing o por introducir cambios de 1 aminoácido. Las mutaciones se detectan en el 48% de las familias que presentan casos múltiples con un paciente, como mínimo,

diagnosticado antes de los 50 años[11]. También se detectan mutaciones en línea germinal en una proporción baja de pacientes diagnosticados de cáncer difuso a edad temprana (antes de los 40 años) en ausencia de historia familiar[12]. Los datos de penetrancia de las mutaciones son todavía preliminares, pero en las primeras familias identificadas se ha estimado en un 70–80% dándose la mayoría de las muertes en portadores menores de 40 años[13]. Esta penetrancia sería similar a la del carcinoma medular de tiroides en el síndrome MEN2. Aunque se ha evidenciado una incidencia aumentada de otros tumores (vg. mama, colon y próstata) en estas familias, éstos no se consideran asociados al síndrome. No se han detectado mutaciones en línea germinal en los genes reparadores *(MSH2, MSH6)* caspasa 10 o SMAD 4[14] si bien se han encontrado algunas mutaciones germinales en p53[14,15].

En los tumores que desarrollan estos pacientes se ha evidenciado la pérdida del segundo alelo del gen supresor CDH-1 principalmente por hipermetilación del promotor con el consiguiente silenciamiento[3,16,17]. Con menor frecuencia se han detectado pérdidas en homozigosis[18].

CONSEJO GENÉTICO

El consejo genético de este síndrome no es sencillo, ya que el manejo clínico no es claro, el pronóstico de la enfermedad es sombrío y los riesgos y beneficios del seguimiento son difíciles de comunicar.

a) Diagnóstico molecular

Respecto al diagnóstico molecular se debería ofrecer a los 18 años el estudio en la línea germinal de CDH-1 cuando se la agregación se asocia a cáncer del tipo difuso. El resultado del análisis molecular está claro cuando la mutación detectada inactiva claramente la proteína (vg. cambio del patrón de lectura con síntesis de proteína truncada). Cuando se detectan cambios de un aminoácido se debe: 1) analizar como mínimo 4 miembros afectos de la familia; 2) realizar estudios funcionales sobre la capacidad de invasión y metástasis del transfectante[12]; y 3) realizar estudios de expresión para descartar la aparición de sitios crípticos de splicing; antes de considerarla patogénica y utilizarla en el proceso del consejo genético.

b) Recomendaciones de seguimiento

Si se detecta la mutación se abre el debate de que se puede ofrecer a las portadores asintomáticos: *seguimiento endoscópico o gastrectomía total profiláctica*. La eficacia de la *gastroscopia* no ha sido demostrada dada la dificultad en identificar lesiones submucosas, así como la controversia en seleccionar la localización y número de las biopsias, ya que se ha recomendado prestar especial atención en el estómago distal[19]. La recomendación actual es practicar una gastroscopia de 30 minutos cada 6 meses por un equipo experimentado en el diagnóstico precoz del CG. Parece que

la aportación de otras técnicas endoscópicas como la cromoendoscopia puede ser decisiva para aumentar su fiabilidad [20,21]. Es razonable sugerir la erradicación de *Helicobacter pylori* si se demuestra co-infección.

La práctica de una *gastrectomía profiláctica* no es una decisión fácil dado el impacto clínico y psicológico de la misma así como la morbimortalidad asociada al proceso. En la experiencia hasta la fecha se ha evidenciado cáncer de células en anillo de sello multifocal en todas piezas de gastrectomía en las que no había sido detectado por la gastroscopia [10,22-24]. Esta cirugía sólo se debe practicar en centros con amplia experiencia (más de 25 gastrectomías/ año y mortalidad inferior al 5%). Sin embargo se tiene que tener en cuenta que la severidad y el grado de complicaciones de gastrectomía en pacientes jóvenes y sanos no ha sido todavía evaluado [25]. No hay que olvidar que la gastrectomía puede ocasionar, entre otras complicaciones tardías, pérdida de peso, intolerancia a la lactosa, síndrome de *dumping* y déficit de vitaminas.

Finalmente no hay que olvidar que es posible que se deba recomendar también la práctica de *mamografías* seriadas dado el mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en estas familias.

CÁNCER DE PÁNCREAS HEREDITARIO

El cáncer de páncreas (CP) es la quinta causa de muerte por cáncer, tanto en hombres como en mujeres, en los países occidentales. Se considera un 5-10% de estos casos presentan agregación familiar [26-28] si bien en estudios poblacionales esta proporción se ha rebajado al 1,1% [29]. Esta agregación se distribuye en un heterogéneo grupo de síndromes que asocian herencia y cáncer de páncreas (Tabla 1).

Tabla 1. Síndromes genéticos con predisposición hereditaria a desarrollar cáncer de páncreas

Síndrome familiar	Gene (locus)	Riesgo relativo	Frecuencia de mutaciones somáticas
S. Peutz-Jeghers	*STK11/LKB1*(19p13.3)	132	4%
S. cáncer de páncreas familiar	Desconocido (4q32-34) BRCA2	18-57	Desconocida
Pancreatitis Hereditaria	PRSS1 (7q35)	30-50	Desconocida
Síndrome del Melanoma Maligno Atípico Familiar	p16 ^{INK4a} / CDKNA2	10-40	98%

Hay 3 contextos clínicos en los que se puede evidenciar un riesgo aumentado hereditario de desarrollar CP: 1) asociado a síndromes de predisposición hereditaria de cáncer ya conocidos; 2) la pancreatitis hereditaria; y 3) el cáncer de páncreas hereditario.

CÁNCER DE PÁNCREAS ASOCIADO A OTROS SÍNDROMES

Esto ocurre en síndromes como Peutz-Jeghers, el síndrome del melanoma maligno múltiple atípico familiar (FAMMM), en el CCHNP, en la cáncer de mama y ovario familiar entre otros.

El **síndrome de Peutz-Jeghers**, que se asocia a múltiples pólipos hamartomatosos y pigmentación mucocutánea, está causado por mutaciones germinales en el gen *STK11/LKB1* gene[30]. Se asocia a un riesgo relativo de desarrollar CP de 132 y un riesgo a lo largo de la vida del 36%[31]. Este gen se encuentra también inactivado en una pequeña proporción de carcinomas esporádicos[32].

El **síndrome FAMMM** (Familial Atypical Múltiple Mole Melanoma) se asocia al desarrollo de múltiples (>50) nevus cutáneos atípicos y melanomas. La mutación más frecuente asociada a estas familias se da en el gen *CDKN2A*[33-36] que codifica para la proteína p16 que inhibe la unión de la CDK4 a la ciclina D. Parece ser que su patrón de herencia es hereditario autosómico dominante. En familias con mutaciones detectadas el riesgo relativo relativo de desarrollar CP es 22.

En **CCHNP, Poliposis Adenomatosa Familiar** y **Ataxia Telangiectasia** el riesgo de desarrollar CP se ha descrito pero se puede considerar como marginal (inferior al 5%).

PANCREATITIS HEREDITARIA

Todos los tipos de pancreatitis crónica se asocian a un riesgo aumentado de desarrollar CP[34,37]. Las formas alcohólica y no alcohólica tienen un riesgo relativo de 10-20 veces. En las formas hereditarias y tropical su riesgo es mucho mayor, al parecer asociado a la precoz edad del diagnóstico. La pancreatitis hereditaria autosómica dominante, asociada en algunos casos a mutaciones en el gen de tripsinógeno catiónico *(PRSS1)*[38,39], se asocia a un riesgo relativo de 30-50 de CP y un riesgo vital del 30-40% asociado al inicio precoz de la pancreatitis crónica.

CÁNCER DE PÁNCREAS FAMILIAR (CPF)

Hoy en día no se puede considerar que exista consenso sobre la definición de cáncer de páncreas familiar ante la dificultad de discriminar entre herencia y otros factores[40,41]. Sin embargo, se ha demostrado que el número de familiares afectos aumenta el riesgo de desarrollar tumores. Además es muy complicado obtener información clínica fiable familiar cuando tratamos con una enfermedad cuyo curso es fatal de forma rápida y homogénea. De hecho, la mayoría de los casos de agregación familiar son extraordinariamente heterogéneos.

Criterios diagnósticos

Dado que el número total de familiares en primer grado afectos de CP correlaciona con un riesgo mayor de cáncer la mayoría de autores podría aceptar que el CPF se define por la presencia de 2 o más familiares de primer grado afectos de CP, demostrado histológicamente, sin que cumplan criterios para ser incluidos en otro síndrome de predisposición hereditaria al cáncer ya definidos. El patrón de transmisión vertical que se observa en estas familias es compatible con su naturaleza autosómica dominante. Estas familias se caracterizarían por una edad temprana al diagnóstico, presentarían el fenómeno de anticipación [42,43] y en sus miembros el hábito tabáquico aumentaría el riesgo de desarrollar un tumor [43]. En un primer estudio el riesgo relativo fue de 18 en familias con 2 pacientes afectos y subió a 57 en pacientes con 3 o más miembros afectos [44]. Estos riesgos han sido inferiores en un estudio prospectivo más reciente donde tres familiares afectos daban un riesgo de 32, 2 de 6 y 1 de 4,6 [45]. En el caso que existan familiares de segundo grado afectos o edad de presentación joven (menor de 50 años) se considera que existe un riesgo aumentado sin llegar a la consideración de CPF.

Base molecular

Se conoce poco la base molecular del CPF. Sin embargo, las mutaciones en el gen *BRCA2* son las más frecuentemente identificadas hasta la fecha. Un 7–10% de pacientes con CP esporádico y un 15–20% de pacientes con historia familiar presentan mutaciones germinales en el gen *BRCA2* [20,46]. En el único estudio realizado en población española no se ha podido demostrar la presencia de mutaciones patogénicas en el gen *BRCA2* si bien el número de familiares afectos en los casos afectados era bajo [47]. Recientemente, se ha identificado un nuevo locus de susceptibilidad en el cromosoma 4q22-24 mediante análisis de ligamiento en un pedigrí de gran tamaño. Este locus, que no incluye a ninguno de los genes implicados hasta la fecha en tumorigénesis pancreática, es interesante y se está caracterizando en este momento [48]. No parece que se detecten mutaciones en línea germinal en el gen LKB1 [49].

Consejo genético

a) Diagnóstico molecular

A los pacientes con historia familiar compatible con CP hereditario debería ofrecerse diagnóstico molecular de los genes asociados con la enfermedad: BRCA2 si se sospecha CPF y, si existe fenotipo sugestivo, *LKB1* o *CDKNA2*.

b) Recomendaciones de seguimiento

Dificultad del asesoramiento. Al igual que ocurría con el cáncer gástrico hereditario difuso los pacientes deben ser asesorados respecto a los riesgos y beneficios del seguimiento que desafortunadamente no están claros. Son varios los factores que afectan a esta decisión que

incluyen, entre otros: 1) el desconocimiento de la penetrancia de CP en estas familias; 2) el no disponer de marcadores diagnósticos o métodos de diagnóstico por la imagen fiables para el diagnóstico precoz; y 3) desconocemos si la detección precoz del tumor aumenta la supervivencia; y 4) cualquier programa debería considerar, antes de empezar, que se practicara una pancreatectomía total si se demuestra por criterios clínicos y/o radiológicos que la presencia de displasia es muy probable. En este sentido hay que tener en cuenta en las piezas de pancreatectomía total de pacientes de alto riesgo de CPF sin evidencia de tumor se demostró la presencia de displasia en todos ellos [50].

Selección de la técnica de cribado. Las técnicas para la detección del precoz del CP en el contexto de cáncer familiar ofrecen resultados pobres [51]. Los marcadores tumorales séricos ofrecen una baja sensibilidad y la TAC no tiene la resolución suficiente para detectar lesiones precoces [50]. La Ecografía Endoscópica (EUS) parece la más interesante para la identificación de displasia pancreática y CP precoz [50] si bien no está exenta de falsos positivos [52]. De hecho, en combinación con CREP, parece ofrecer buenos resultados en estas familias. Cuando ambas técnicas coinciden los pacientes podrían ser sometidos a biopsia pancreática laparoscópica. Es importante tener en cuenta que las técnicas de imagen a utilizar pueden variar según la experiencia del centro y pueden incluir la TAC helicoidal, o la colangiopancreatografía con resonancia magnética.

Si se confirma en la biopsia la presencia de displasia grado III [53] se puede optar entre seguimiento y pancreatectomía total, ya que la displasia afecta entonces a todo el páncreas [50]. La pancreatectomía total profiláctica no debe practicarse si no hay signos de posible displasia. Conviene otra vez recordar que este campo está en desarrollo y que los protocolos que estamos comentando son de investigación clínica dada la enorme morbilidad de las técnicas quirúrgicas del páncreas. Además, este tipo de protocolos deben restringirse a centros con amplia experiencia en cirugía pancreática [54].

Edad de inicio del cribado. No es fácil ofrecer unas recomendaciones teniendo en cuenta que el fenómeno de anticipación parece existir en estos síndromes. Podría ser prudente recomendar el cribado a los 40-50 años de edad o 5-10 años antes del diagnóstico más precoz de la familia. Las exploraciones deberían ser anuales y ofrecidas en centros especializados, si bien estos intervalos quizás deberían ser considerados como conservadores. Sin embargo, el modelaje de la relación coste-efectividad ha sugerido que una sola intervención podría ser efectiva en la prevención del cáncer en estos casos sin que se pueda afirmar lo mismo en el caso de exploraciones seriadas [55].

RESUMEN

Se cree que aproximadamente un 1-3% de los carcinomas gástricos son el resultado de síndromes de predisposición hereditaria.

Las mutaciones en el gen E-Cadherina (CDH-1) se detectan en el 48% de las familias afectas de cáncer gástrico difuso hereditario. Si se detecta la mutación se abre el debate de lo que se puede ofrecer a las portadores asintomáticos: seguimiento endoscópico intensivo o gastrectomía total profiláctica.

Hay 3 contextos clínicos en los que se puede evidenciar un riesgo aumentado hereditario de desarrollar CP: 1) asociado a síndromes de predisposición hereditaria de cáncer ya conocidos (sd de Peutz-Jeghers; sd FAMMM); 2) la pancreatitis hereditaria; y 3) el cáncer de páncreas hereditario que se asocia a mutaciones en el gen *BRCA2*.

Las técnicas para la detección del precoz del CP en el contexto de cáncer familiar ofrecen resultados pobres. La Ecografía Endoscópica (EUS) parece la más interesante si bien no está exenta de falsos positivos. De hecho, en centros especializados y en combinación con CREP, parece ofrecer buenos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, Lewis FR, Huntsman DG, Pharoah PD, Jankowski JA, MacLeod P, Vogelsang H, Keller G, Park KG, Richards FM, Maher ER, Gayther SA, Oliveira C, Grehan N, Wight D, Seruca R, Roviello F, Ponder BA, Jackson CE. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. J Med Genet 1999;36:873-80
2. Guilford PJ, Hopkins JB, Grady WM, Markowitz SD, Willis J, Lynch H, Rajput A, Wiesner GL, Lindor NM, Burgart LJ, Toro TT, Lee D, Limacher JM, Shaw DW, Findlay MP, Reeve AE. E-cadherin germline mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diffuse gastric cancer. Hum Mutat 1999;14:249-55
3. Graziano F, Humar B, Guilford P. The role of the E-cadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory to clinical practice. Ann Oncol 2003;14:1705-13
4. Park JG, Yang HK, Kim WH, Caldas C, Yokota J, Guilford PJ. Report on the first meeting of the International Collaborative Group on Hereditary Gastric Cancer. J Natl Cancer Inst 2000;92:1781-2
5. Fitzgerald RC, Caldas C. Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer. Gut 2004;53:775-8
6. Machado JC, Soares P, Carneiro F, Rocha A, Beck S, Blin N, Berx G, Sobrinho-Simoes M. E-cadherin gene mutations provide a genetic basis for the phenotypic divergence of mixed gastric carcinomas. Lab Invest 1999;79:459-65

7. Ascano JJ, Frierson H, Jr., Moskaluk CA, Harper JC, Roviello F, Jackson CE, El-Rifai W, Vindigni C, Tosi P, Powell SM. Inactivation of the E-cadherin gene in sporadic diffuse-type gastric cancer. Mod Pathol 2001;14:942-9
8. Becker KF, Atkinson MJ, Reich U, Becker I, Nekarda H, Siewert JR, Hofler H. E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas. Cancer Res 1994;54:3845-52
9. Fukudome Y, Yanagihara K, Takeichi M, Ito F, Shibamoto S. Characterization of a mutant E-cadherin protein encoded by a mutant gene frequently seen in diffuse-type human gastric carcinoma. Int J Cancer 2000;88:579-83
10. Oliveira C, Bordin MC, Grehan N, Huntsman D, Suriano G, Machado JC, Kiviluoto T, Aaltonen L, Jackson CE, Seruca R, Caldas C. Screening E-cadherin in gastric cancer families reveals germline mutations only in hereditary diffuse gastric cancer kindred. Hum Mutat 2002;19:510-7
11. Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G, Leach S, Senz J, Grehan N, Butterfield YS, Jeyes J, Schinas J, Bacani J, Kelsey M, Ferreira P, MacGillivray B, MacLeod P, Micek M, Ford J, Foulkes W, Australie K, Greenberg C, LaPointe M, Gilpin C, Nikkel S, Gilchrist D, Hughes R, Jackson CE, Monaghan KG, Oliveira MJ, Seruca R, Gallinger S, Caldas C, Huntsman D. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. J Med Genet 2004;41:508-17
12. Suriano G, Oliveira C, Ferreira P, Machado JC, Bordin MC, De Wever O, Bruyneel EA, Moguilevsky N, Grehan N, Porter TR, Richards FM, Hruban RH, Roviello F, Huntsman D, Mareel M, Carneiro F, Caldas C, Seruca R. Identification of CDH1 germline missense mutations associated with functional inactivation of the E-cadherin protein in young gastric cancer probands. Hum Mol Genet 2003;12:575-82
13. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. Gastroenterology 2001;121:1348-53
14. Oliveira C, Ferreira P, Nabais S, Campos L, Ferreira A, Cirnes L, Alves CC, Veiga I, Fragoso M, Regateiro F, Dias LM, Moreira H, Suriano G, Machado JC, Lopes C, Castedo S, Carneiro F, Seruca R. E-Cadherin (CDH1) and p53 rather than SMAD4 and Caspase-10 germline mutations contribute to genetic predisposition in Portuguese gastric cancer patients. Eur J Cancer 2004;40:1897-903
15. Keller G, Vogelsang H, Becker I, Plaschke S, Ott K, Suriano G, Mateus AR, Seruca R, Biedermann K, Huntsman D, Doring C, Holinski-Feder E, Neutzling A, Siewert JR, Hofler H. Germline mutations of the E-cadherin(CDH1) and TP53 genes, rather than of RUNX3 and HPP1, contribute to genetic predisposition in German gastric cancer patients. J Med Genet 2004;41:e89
16. Grady WM, Willis J, Guilford PJ, Dunbier AK, Toro TT, Lynch H, Wiesner G, Ferguson K, Eng C, Park JG, Kim SJ, Markowitz S. Methylation of the CDH1 promoter as the second genetic hit in hereditary diffuse gastric cancer. Nat Genet 2000;26:16-7
17. Machado JC, Oliveira C, Carvalho R, Soares P, Berx G, Caldas C, Seruca R, Carneiro F, Sobrinho-Simoes M. E-cadherin gene (CDH1) promoter methylation as the second hit in sporadic diffuse gastric carcinoma. Oncogene 2001;20:1525-8
18. Oliveira C, de Bruin J, Nabais S, Ligtenberg M, Moutinho C, Nagengast FM, Seruca R, van Krieken H, Carneiro F. Intragenic deletion of CDH1 as the inactivating mechanism of the wild-type allele in an HDGC tumour. Oncogene 2004;23:2236-40
19. Charlton A, Blair V, Shaw D, Parry S, Guilford P, Martin IG. Hereditary diffuse gastric cancer: predominance of multiple foci of signet ring cell carcinoma in distal stomach and transitional zone. Gut 2004;53:814-20
20. Murphy KM, Brune KA, Griffin C, Sollenberger JE, Petersen GM, Bansal R, Hruban RH, Kern SE. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. Cancer Res 2002;62:3789-93
21. Shaw D, Blair V, Framp A, Harawira P, McLeod M, Guilford P, Parry S, Charlton A, Martin I. Chromoendoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer: an alternative to prophylactic gastrectomy? Gut 2005;54:461-8.
22. Chun YS, Lindor NM, Smyrk TC, Petersen BT, Burgart LJ, Guilford PJ, Donohue JH. Germline E-cadherin gene mutations: is prophylactic total gastrectomy indicated? Cancer 2001;92:181-7

23. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, MacLeod PM, Hayashi A, Monaghan KG, Maung R, Seruca R, Jackson CE, Caldas C. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. N Engl J Med 2001;344:1904-9
24. Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, Owen DA, Seruca R, Pharoah P, Caldas C, Sobrinho-Simoes M. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. J Pathol 2004;203:681-7
25. Lewis FR, Mellinger JD, Hayashi A, Lorelli D, Monaghan KG, Carneiro F, Huntsman DG, Jackson CE, Caldas C. Prophylactic total gastrectomy for familial gastric cancer. Surgery 2001;130:612-7; discussion 617-9
26. Rieder H, Bartsch DK. Familial pancreatic cancer. Fam Cancer 2004;3:69-74
27. Lynch HT, Shaw TG, Lynch JF. Inherited predisposition to cancer: a historical overview. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2004;129:5-22
28. Lynch HT, Brand RE, Lynch JF, Fusaro RM, Kern SE. Hereditary factors in pancreatic cancer. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2002;9:12-31
29. Hemminki K, Li X. Familial and second primary pancreatic cancers: a nationwide epidemiologic study from Sweden. Int J Cancer 2003;103:525-30
30. Jenne DE, Reimann H, Nezu J, Friedel W, Loff S, Jeschke R, Muller O, Back W, Zimmer M. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. Nat Genet 1998;18:38-43
31. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, Cruz-Correa M, Offerhaus JA. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. Gastroenterology 2000;119:1447-53
32. Su GH, Hruban RH, Bansal RK, Bova GS, Tang DJ, Shekher MC, Westerman AM, Entius MM, Goggins M, Yeo CJ, Kern SE. Germline and somatic mutations of the STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene in pancreatic and biliary cancers. Am J Pathol 1999;154:1835-40
33. Bartsch DK, Sina-Frey M, Lang S, Wild A, Gerdes B, Barth P, Kress R, Grutzmann R, Colombo-Benkmann M, Ziegler A, Hahn SA, Rothmund M, Rieder H. CDKN2A germline mutations in familial pancreatic cancer. Ann Surg 2002;236:730-7
34. Whitcomb DC. Inflammation and Cancer V. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2004;287:G315-9
35. Lynch HT, Brand RE, Hogg D, Deters CA, Fusaro RM, Lynch JF, Liu L, Knezetic J, Lassam NJ, Goggins M, Kern S. Phenotypic variation in eight extended CDKN2A germline mutation familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma-prone families: the familial atypical mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome. Cancer 2002;94:84-96
36. Moskaluk CA, Hruban H, Lietman A, Smyrk T, Fusaro L, Fusaro R, Lynch J, Yeo CJ, Jackson CE, Lynch HT, Kern SE. Novel germline p16(INK4) allele (Asp145Cys) in a family with multiple pancreatic carcinomas. Mutations in brief no. 148. Online. Hum Mutat 1998;12:70
37. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Dig Dis 2002;20:32-7
38. Whitcomb DC, Preston RA, Aston CE, Sossenheimer MJ, Barua PS, Zhang Y, Wong-Chong A, White GJ, Wood PG, Gates LK, Jr., Ulrich C, Martin SP, Post JC, Ehrlich GD. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. Gastroenterology 1996;110:1975-80
39. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, Martin SP, Gates LK, Jr., Amann ST, Toskes PP, Liddle R, McGrath K, Uomo G, Post JC, Ehrlich GD. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. Nat Genet 1996;14:141-5
40. Hruban RH, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, Falatko F, Yeo CJ, Kern SE. Familial pancreatic cancer. Ann Oncol 1999;10 Suppl 4:69-73
41. Lynch HT, Deters CA, Lynch JF, Brand RA. Challenging pancreatic cancer-prone pedigrees: a nosologic dilemma. Am J Gastroenterol 2002;97:3062-70
42. Greenhalf W, McFaul C, Earl J, Howes N, Neoptolemos J, Kress R, Sina-Frey M, Rieder H, Hahn SA, Bartsch D. Anticipation in familial pancreatic cancer. Gut 2005

43. Rulyak SJ, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Brentnall TA. Risk factors for the development of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. Gastroenterology 2003;124:1292-9
44. Tersmette AC, Petersen GM, Offerhaus GJ, Falatko FC, Brune KA, Goggins M, Rozenblum E, Wilentz RE, Yeo CJ, Cameron JL, Kern SE, Hruban RH. Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer. Clin Cancer Res 2001;7:738-44
45. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, Griffin C, Cameron JL, Yeo CJ, Kern S, Hruban RH. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. Cancer Res 2004;64:2634-8
46. Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, Sina-Frey M, Rieder H, Korte B, Gerdes B, Kress R, Ziegler A, Raeburn JA, Campra D, Grutzmann R, Rehder H, Rothmund M, Schmiegel W, Neoptolemos JP, Bartsch DK. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. J Natl Cancer Inst 2003;95:214-21
47. Real FX, Malats N, Lesca G, Porta M, Chopin S, Lenoir GM, Sinilnikova O. Family history of cancer and germline BRCA2 mutations in sporadic exocrine pancreatic cancer. Gut 2002;50:653-7
48. Eberle MA, Pfutzer R, Pogue-Geile KL, Bronner MP, Crispin D, Kimmey MB, Duerr RH, Kruglyak L, Whitcomb DC, Brentnall TA. A new susceptibility locus for autosomal dominant pancreatic cancer maps to chromosome 4q32-34. Am J Hum Genet 2002;70:1044-8
49. Grutzmann R, McFaul C, Bartsch DK, Sina-Frey M, Rieder H, Koch R, McCarthy E, Greenhalf W, Neoptolemos JP, Saeger HD, Pilarsky C. No evidence for germline mutations of the LKB1/STK11 gene in familial pancreatic carcinoma. Cancer Lett 2004;214:63-8
50. Brentnall TA, Bronner MP, Byrd DR, Haggitt RC, Kimmey MB. Early diagnosis and treatment of pancreatic dysplasia in patients with a family history of pancreatic cancer. Ann Intern Med 1999;131:247-55
51. Kimmey MB, Bronner MP, Byrd DR, Brentnall TA. Screening and surveillance for hereditary pancreatic cancer. Gastrointest Endosc 2002;56:S82-6
52. Canto MI, Goggins M, Yeo CJ, Griffin C, Axilbund JE, Brune K, Ali SZ, Jagannath S, Petersen GM, Fishman EK, Piantadosi S, Giardiello FM, Hruban RH. Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:606-21
53. Hruban RH, Wilentz RE, Kern SE. Genetic progression in the pancreatic ducts. Am J Pathol 2000;156:1821-5
54. Koliopanos A, Wirtz M, Buchler MW, Friess H. The role of surgery in the prevention of familial cancer syndromes of the gastrointestinal tract. Dig Dis 2002;20:91-101
55. Rulyak SJ, Kimmey MB, Veenstra DL, Brentnall TA. Cost-effectiveness of pancreatic cancer screening in familial pancreatic cancer kindreds. Gastrointest Endosc 2003;57:23-9

MELANOMA FAMILIAR Y OTROS SÍNDROMES CUTÁNEOS

Asunción Torres Moragues[1] y Susana Puig Sarda[2]
[1] Unitat de Consell Genètic. Fundació Privada Lliga per a la Investigació i Prevenció del Càncer. Reus.
Àrea d´Oncologia. Hospital Universitari de Sant Joan. Reus.
[2] Departament de Dermatologia. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona.

MELANOMA FAMILIAR

INTRODUCCIÓN

El melanoma es la principal causa de muerte por tumores de piel en el mundo y ha presentado un importante incremento de su incidencia en los últimos 20 años. En el desarrollo de esta enfermedad intervienen diferentes factores de riesgo, como son los factores ambientales, factores del propio huésped y los factores genéticos e historia familiar de melanoma[1,2].

Diferentes estudios han confirmado como principal factor de riesgo ambiental la exposición a la luz ultravioleta (UVA/B), haciendo especial mención a la exposición solar intensa e intermitente con formación de ampollas en la infancia. La exposición intensa en la edad adulta ya sea al sol o a fuentes artificiales como las cabinas de bronceado tiene también un papel importante.

La presencia de nevus melanocíticos múltiples y/o displásicos se ha considerado el mayor precursor de melanoma (tanto en la forma esporádica como familiar). Otros factores del huésped son el fototipo I principalmente, aunque también el II, los ojos azules o verdes y la presencia de efélides. Hay que tener también en cuenta los antecedentes personales de carcinoma de piel no

melanoma (carcinoma basocelular y espinocelular). No hay diferencias de riesgo entre hombres y mujeres aunque la incidencia en ambos sexos puede ser distinta dependiendo de las poblaciones y asociado a las distintas actitudes de riesgo.

Se estima que entre un 8% y un 14% de melanomas aparecen en personas con antecedentes familiares de esta enfermedad y se conoce un mayor riesgo de padecerla en familias con síndrome de Li-Fraumeni[3], Retinoblastoma[4], síndrome de Werner[5] y Xeroderma pigmentoso[6]. Mutaciones en el gen *CDKN2A* aparecen en un 25% de pacientes con 3 o más antecedentes de primer grado de melanoma y menos del 1% presentan mutaciones en el gen *CDK4*[7]. Este pequeño porcentaje de mutaciones hace suponer la existencia de otros genes de menor penetrancia implicados en la enfermedad.

Tabla 1. Factores de riesgo de melanoma maligno cutáneo[7]

FACTOR	RIESGO RELATIVO
Exposición solar	2-3
Nevus múltiples / Displásicos	2-12
Efélides (Pecosidades faciales)	2-3
Fototipo I	1,4
Ojos azules	1,6
Pelo rojo	2,4-4
Antecedentes de Melanoma en el paciente	8,5
Antecedentes familiares de 1er grado	2-3
Fuerte historia familiar de Melanoma	35-70

MELANOMA FAMILIAR: DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS

Se considera que una familia presenta un melanoma familiar si existen dos o más diagnósticos de melanoma invasivo entre familiares de primer grado. No obstante, en áreas muy soleadas como el cinturón solar de Estados Unidos o Australia donde existe una mayor prevalencia de melanomas y una mayor probabilidad de que se diagnostiquen melanomas en una familia por azar, se requiere para el diagnóstico la presencia de tres o más familiares afectos.

Se estima que un 10% de individuos diagnosticados de melanoma presentan un familiar de primer grado afecto, pero sólo entre el 1-2% tienen múltiples familiares. En familiares de primer grado de un paciente diagnosticado de melanoma maligno existe un riesgo relativo de 2 de presentar un melanoma y de 6,5 si el paciente fue diagnosticado antes de los 50 años[8].

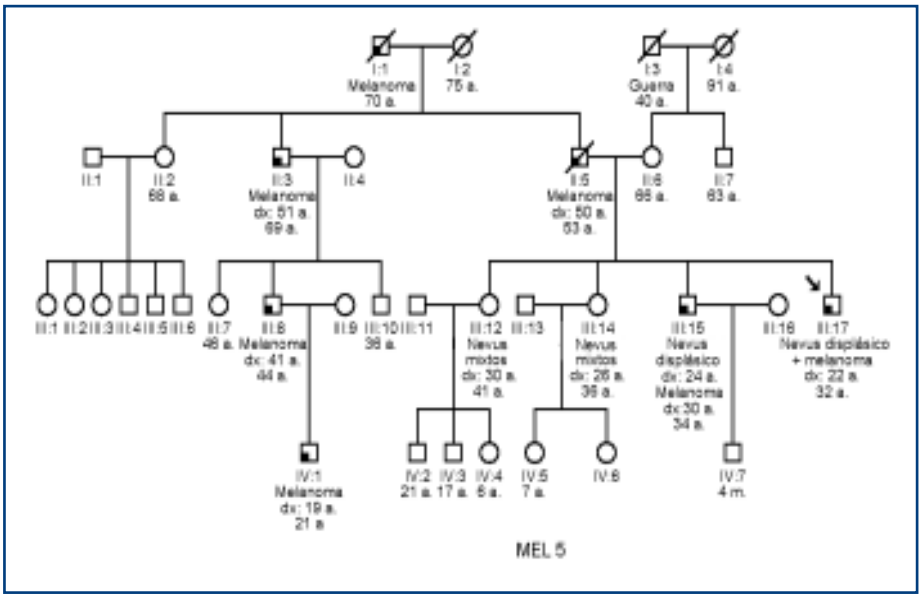
Aunque los melanomas familiares y esporádicos son fenotípica, histológica y clínicamente indistinguibles, presentan una serie de características diferenciales entre sí, como son la edad de aparición más temprana, la asociación a nevus displásicos o la presencia de múltiples melanomas primarios en los individuos con predisposición familiar[9-12].

Tabla 2. Características diferenciales del melanoma maligno familiar y esporádico

	FAMILIAR	ESPORÁDICO
Antecedentes familiares	≥2 primer grado	No
Edad media diagnóstico (♀/♂)	35 años (29 / 36 años)	54 años (50 / 57 años)
Diagnóstico < 20 años	10 %	2 %
Nevus displásicos	Mayoría casos	Ocasional
Número melanomas primarios	Múltiples (>30%)	Uno

Se ha sugerido un patrón de herencia autosómica dominante con una penetrancia incompleta[13]. En el árbol genealógico que se presenta y que corresponde a una familia con propensión al melanoma (Figura 1) podemos observar que existe una transmisión vertical, con aproxima-

Figura 1. Árbol genealógico perteneciente a una familia con melanoma familiar



damente la mitad de los miembros de la tercera y cuarta generación afectos y una menor edad de presentación en cada generación afecta. Este patrón concuerda con el fenómeno de anticipación.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Nevus clínicamente atípicos (o displásicos): los nevus clínicamente atípicos (NCA) son lesiones con un componente plano o macular con pigmentación variable y bordes mal definidos e irregulares con un diámetro igual o mayor de 5 mm. A diferencia de los nevus comunes, pueden aparecer también en zonas no expuestas al sol. Aunque los términos NCA y nevus displásico se utilizan indistintamente, este segundo término debería reservarse para el diagnóstico histológico y no la definición clínica de estos nevus.

Figura 2. Nevus clínicamente atípico o displásico

Los pacientes con NCA/nevus displásicos tienen un riesgo de un 7% de presentar un melanoma a lo largo de su vida y si pertenecen a familias de alto riesgo de melanoma la probabilidad acumulativa de presentar un melanoma aumenta a un 49% a los 50 años de edad y a un 82% a los 72 años, lo cual indica una penetrancia elevada pero incompleta [11].

Melanoma maligno*:* signos de sospecha de la transformación de un nevus a melanoma son el aumento del diámetro, cambio en los bordes, cambios en la pigmentación y presencia de prurito. Signos tardíos de la malignización asociados a melanomas invasores son la presencia de

ulceración y el incremento del grosor de la lesión. Se conocen 4 formas clínicas de melanoma: melanoma de extensión superficial, léntigo maligno melanoma, melanoma nodular y melanoma lentiginoso acral. Al igual que en la población general la forma más frecuente de melanoma en el melanoma familiar es el melanoma de extensión superficial. Aunque es raro, algunas familias presentan melanomas oculares[14].

Figura 3. Melanoma maligno de extensión superficial

GENES INVOLUCRADOS EN EL DESARROLLO DEL MELANOMA FAMILIAR

El melanoma familiar es genéticamente heterogéneo. Hasta la fecha diversos genes han sido implicados en la patogenia de esta enfermedad; sin embargo, menos de la mitad de familias con una fuerte historia familiar de melanoma (familias de alto riesgo) presentan mutación en los mismos.

Genes de alta penetrancia

Tabla 3. Genes involucrados en el desarrollo del melanoma familiar

	GEN	MECANISMO	CROMOSOMA	COMENTARIOS
CMM1	?	?	1p36	Fuerte asociación con nevus displásicos
CMM2	*CDKN2A*	Supresor Tumoral	9p21	En algunas familias cáncer de páncreas, SNC, mama, tumores del área ORL
CMM3	*CDK4*	Oncogén	12q14	Muy raro
-----	Otros	-----	6p,6q,10q	-----

En la pasada década se reportaron mutaciones en línea germinal en 2 genes que desempeñan un papel prioritario en el control del ciclo celular, el *CDKN2A* (inhibidor de la ciclina dependiente de la kinasa 2A) y el *CDK4* (ciclina dependiente de la kinasa 4).

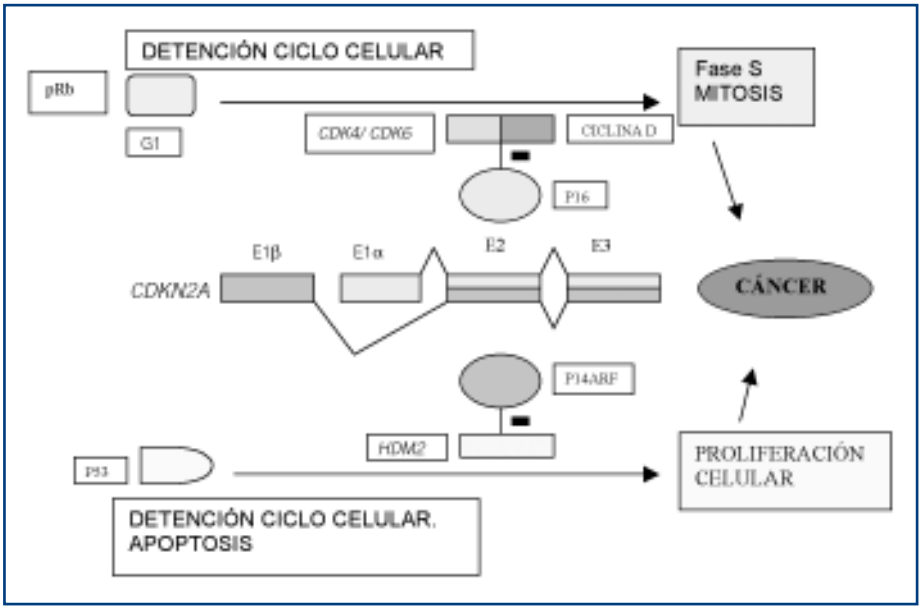
El primero de los genes, el *CDKN2A*, también conocido como p16 o *MTS1* ha sido localizado en el brazo corto del cromosoma 9 (9p21)[15,16]. Se trata de un gen supresor tumoral que codifica 2 proteínas, la p16 y la p14ARF (p19ARF en ratones; p14ARF en seres humanos). Este gen es responsable de aproximadamente el 25% (8-50%) de mutaciones encontradas en estas familias y desde 1995 han sido reportadas más de 60 mutaciones en familias con melanoma, también en familias españolas [17-19], pacientes diagnosticados a edad temprana y en pacientes con múltiples melanomas primarios [20-21]. No obstante, el mayor predictor de encontrar una mutación es la presencia de una fuerte historia familiar de melanoma, de tal forma que tenemos una probabilidad entorno al 5% en familias con dos miembros afectos, del 20-40% en familias con tres o más miembros afectos y del 100% en familias con trece o más diagnósticos de melanoma. Algunas familias con mutaciones en línea germinal en *CDKN2A* presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer de páncreas [22-26], cáncer de mama [17,27,28], carcinomas escamosos de cabeza y cuello y tumores del SNC (principalmente astrocitomas) [29,30]. Según datos del "Melanoma Genetics Consortium" proporcionados en la última reunión en Leiden (2005) existe una fuerte asociación entre melanoma y cáncer de páncreas en familias portadoras de mutación en *CDKN2A*.

El segundo gen, el *CDK4*, actúa como oncogén [31] y ha sido localizado en el brazo largo del cromosoma 12 (12q14). Hasta la fecha sólo han sido reportadas mutaciones en este gen en 2 familias de EE.UU. (Arg24Cys) [32] y una familia en Francia (Arg24His) [33], todas ellas localizadas en el exón 2. Según datos del "Melanoma Genetics Consortium" proporcionados también en la última reunión, otras dos familias, una en UK y otra en Australia presentan el cambio Arg24His.

CDKN2A y *CDK4* (Figura 4) interaccionan en el ciclo celular a través de la proteína p16. Como ya se ha comentado previamente, *CDKN2A* codifica dos proteínas, la p16 y la p14ARF. Ambas se transcriben de diferentes primeros exones (E1α para p16 y E1β para p14), pero utilizan el mismo segundo y tercer exón (aunque con una pauta de lectura distinta o alternativa)[33]. La principal función de p16 es regular la fase G1 del ciclo celular por inhibición del complejo CDK4-ciclina D. Este complejo es capaz de fosforilar la proteína del retinoblastoma, que normalmente bloquea la división celular. Cuando la proteína del retinoblastoma es inactivada, la célula puede pasar del punto de control G1 del ciclo celular y avanzar hacia la mitosis, produciéndose una división celular incontrolada [35].

P14arf actúa por la vía de la p53 e induce la detención del ciclo celular o la apoptosis en señal de hiperproliferación oncogénica. La pérdida de p14arf lleva a una pérdida de p53 [35,36].

Figura 4. El gen *CDKN2A* y sus productos



Mutaciones en *CDKN2A* que afecten solamente a p14 son mucho menos comunes que mutaciones que afecten a p16 con o sin afectación de p14 [37-39]. El incremento del riesgo de desarrollar melanomas es similar en portadores de mutaciones en *CDK4* y en *CDKN2A*.

La penetrancia estimada en pacientes con mutaciones en *CDKN2A* a los 80 años es del 58-92% y es variable según la localización geográfica [40-41]. Se ha postulado un aumento de la penetrancia en personas con antecedentes de exposición a la luz UV y la existencia de otros genes involucrados de menor penetrancia que juegan un papel como modificadores del riesgo de melanoma.

En una serie consecutiva publicada recientemente de 104 pacientes españoles [21] (Área mediterránea) con múltiples melanomas primarios, 31 de ellos con historia familiar, fueron identificadas siete mutaciones en 17 pacientes (16,3%), observándose una diferencia estadísticamente significativa entre aquellos pacientes con historia familiar (35,5% presentaban mutación en *CDKN2A*) y aquellos sin historia familiar (8,2%) con un riesgo relativo de 4.32 (95%, 1,7-6,3, p=0.001). La mutación más frecuentemente encontrada en familias con predisposición al

melanoma (4 familias) fue la G101W, reportada previamente en familias de Francia, Italia, España, EE.UU., Australia e Israel. Se ha sugerido un efecto fundacional y afecta a $p16^{INK4A}$ y a $p14^{ARF}$. No se encontró ninguna mutación en *CDK4*.

Genes de baja penetrancia

Se han reportado mutaciones y polimorfismos en genes de baja penetrancia asociados con un mayor riesgo de melanoma: Receptor de la Melanocortina-1 (*MC1R*), Factor de crecimiento epidérmico (*EGF*), Receptor de la Vitamina D (*VDR*), Gen M1 Glutathione S-transferasa (*GSTM1*), Cytochromo p450 debrisoquine hydroxylasa (*CYP2D6*)[25,42], Gen del Xeroderma pigmentoso (XP-B) *XRCC3*.

Portadores de variantes en su secuencia tienen un incremento mayor del 2,2 de desarrollar melanoma maligno [36]. Este efecto, como en el caso del MC1R puede ser aditivo, de forma que portadores de dos variantes presentan un riesgo de 4,1 a 4,8 [43]. Variantes en la secuencia del gen actúan como modificadores del riesgo de desarrollar melanoma, incrementando la penetrancia de mutaciones de un 50% a un 84% y disminuyendo la edad de aparición del melanoma en torno a los 20 años [43].

PRUEBAS GENÉTICAS

No se ha definido el papel que desempeñan en la clínica las pruebas genéticas en familias con propensión al melanoma.

El análisis de secuenciación directa del locus *CDKN2A* es una prueba actualmente comercializada, pero no disponemos de datos que respalden el empleo de estas pruebas del *CDKN2A* como base para la toma de decisiones. Según el "Melanoma Genetics Consortium" estas pruebas deben ofrecerse dentro de protocolos de investigación definidos y siempre después de un adecuado consejo genético, dada la baja probabilidad de encontrar mutaciones (25%), las incertezas existentes acerca de la penetrancia incompleta y variable (por lo que la presencia o ausencia de mutación en *CDKN2A* no predice el riesgo de melanoma) y la controversia existente en cuanto a las estrategias de prevención y vigilancia [7]. De todos modos, los beneficios y limitaciones de las pruebas del *CDKN2A* son similares a los de otros test genéticos utilizados en otros síndromes de predisposición al cáncer e incluso algunos grupos dentro del consorcio avalan la utilización de test genéticos, sobre todo en países mediterráneos donde la existencia de casos de melanoma esporádico en el contexto de las familias con melanoma y mutaciones en *CDKN2A* es prácticamente nula.

MANEJO DE INDIVIDUOS PERTENECIENTES A FAMILIAS DE ALTO RIESGO

Al igual que en el resto de Síndromes hereditarios, es fundamental la realización de una cuidadosa historia familiar con verificación de los diagnósticos para la valoración del riesgo y posterior asesoramiento.

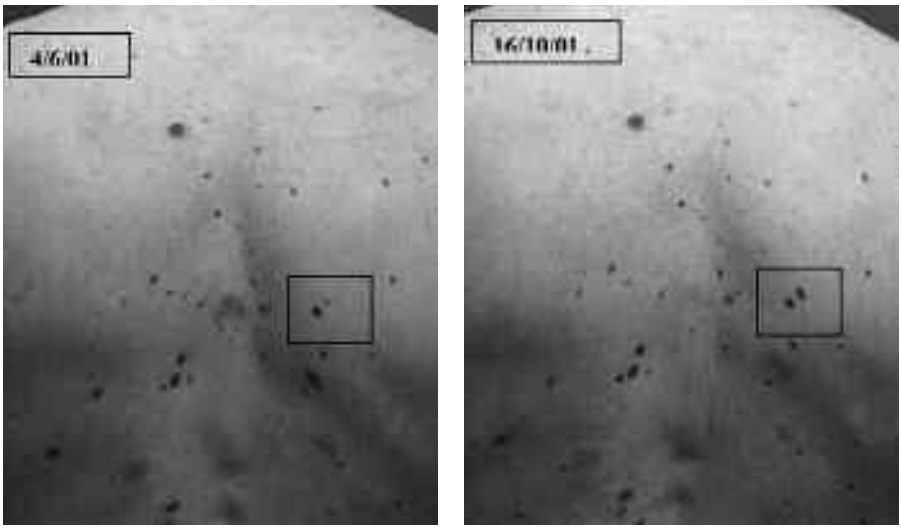
Las medidas de asesoramiento van encaminadas a conseguir una disminución del riesgo y una detección precoz de la enfermedad[44]. En ausencia de ensayos clínicos randomizados la evidencia de estas medidas es nivel IV[45].

Es fundamental educar a todos los miembros de la familia sobre la necesidad de evitar al máximo las radiaciones UV y los baños de sol, así como promover el uso de cremas protectoras solares de amplio espectro y el uso de complementos que protejan del sol, como sombreros, ropa adecuada y gafas. Se aconseja que los padres eduquen a los hijos pequeños en la práctica de estas medidas[46].

Dado que un 10% de individuos pertenecientes a familias de riesgo pueden desarrollar la enfermedad antes de los 20 años y en un 4% antes de los 15 años, debe iniciarse un examen cuidadoso de toda la superficie corporal antes de los 10 años de edad[7]. Se aconseja la toma de fotografías basales a color de los nevus atípicos si estos existen, usando reglas métricas junto a los mismos. Disponemos también de la microscopía de epiliminiscencia digitalizada (dermatoscopia digital) y la fotografía digital que permite un mapeo corporal total de los diferentes nevus y lesiones existentes y compararlos para ver si han experimentado cambios en los diferentes controles facilitando el diagnóstico precoz[47,48].

Es aconsejable enseñar fotografías a color de nevus atípicos y melanomas a los pacientes para familiarizarlos con este tipo de lesiones. Los pacientes deben realizarse autoexploraciones cutáneas

Figura 5. Fotografía digital. Mapeo corporal total



una vez al mes y recibir exploraciones por un profesional cada 6 meses hasta que los nevus sean estables. Posteriormente, estas exploraciones pueden pasar a ser anuales, pero siempre que el paciente tenga fácil acceso al especialista en caso de que fuese necesario[7]. En periodos de cambio hormonal como la pubertad y el embarazo, cuando los nevus pueden ser inestables y sufrir cambios, se recomienda intensificar la vigilancia.

Las lesiones sospechosas deben extirparse mediante biopsia excisional. No hay indicación de extirpación profiláctica de nevus displásicos que no han sufrido cambios[7] dado que con el tiempo los nevus pueden regresar y, además, los melanomas malignos pueden aparecer sobre piel normal [49].

En aquellas familias en que existen casos de melanoma ocular se recomienda la realización de un fondo de ojo anual. Sin embargo, la eficacia de este screening en el diagnóstico precoz no ha sido probada[7].

El papel del screening del cáncer de páncreas queda por definir y se limita a aquellas familias con melanoma y elevada expresión fenotípica de este tipo de tumores[7].

Cuando el melanoma se asocia a síndromes genéticos previamente mencionados, las estrategias de seguimiento serán establecidas en función de las guías de práctica clínica de los mismos.

OTROS SÍNDROMES CUTÁNEOS

Como ya hemos comentado al principio del capítulo existe un mayor riesgo de melanoma en familias con síndrome de Li-Fraumeni, Retinoblastoma, síndrome de Werner y Xeroderma pigmentoso. Dado que los dos primeros merecen un capítulo especial, aquí trataremos el Xeroderma pigmentoso y el síndrome de Werner.

XERODERMA PIGMENTOSO

INTRODUCCIÓN

El Xeroderma pigmentoso es una enfermedad que se hereda con un rasgo AR, caracterizada por la incapacidad para la reparación del daño producido en el ADN por la luz UV. Se ha descrito en una familia escocesa una transmisión según un patrón de herencia autosómico dominante[50].

Su incidencia es variable entre las distintas zonas geográficas y oscila entre 1/1.000.000 nacidos en EE.UU. a 1/40.000 nacidos en Japón[51].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad se caracteriza por una fotosensibilidad extrema y un inicio precoz de neoplasias cutáneas. Los pacientes asocian también anomalías oculares, alteraciones neurológicas en un 20-30% de los casos[50,51] y neoplasias extracutáneas[51].

Los individuos afectos tienen la piel normal al nacer pero entre el 6.º mes de vida y los 2-3 primeros años aparecen los primeros síntomas en el 75% de los casos. Las anomalías cutáneas en su inicio vienen caracterizadas por quemaduras solares con formación de ampollas, en el 50% de los casos están ya presentes a los 18 meses de edad, posteriormente aparecen máculas pigmentadas en las regiones expuestas, telangiectasias, atrofia y xerosis, queratosis actínicas y queratoacantomas. Existe una incidencia mil veces superior a la de la población general de desarrollar antes de los 20 años de edad carcinomas basocelulares y espinocelulares más frecuentemente y, en un 5% de los casos melanomas malignos, con una edad media de aparición de estos tumores en torno a los 8 años de edad[53,54]. Los carcinomas epidermoides pueden aparecer también en la punta de la lengua, con una incidencia 10.000 veces superior a la de la población general[51]. Todos estos cambios en la piel son evidentes en el 50% de los casos a los 18 meses, en el 75% a los 4 años y en el 95% a los 15 años de edad[51].

Las alteraciones oculares en el Xeroderma pigmentoso se caracterizan por la presencia de fotofobia, conjuntivitis, queratitis y blefaritis al inicio, posteriormente aparecen pigmentación palpebral, telangiectasias, atrofia del párpado, opacidad corneal y carcinomas en el párpado o melanomas[51].

Los pacientes que asocian alteraciones neurológicas pueden presentar cualquier déficit neurológico, siendo el más frecuente el retraso mental (80%), microcefalia (25%), alteraciones de los reflejos en forma de hiporreflexia o arreflexia (20%), déficit neurosensorial (20%), espasticidad, ataxia o alteraciones en el electroencefalograma (11%). Los déficits neurológicos se encuentran ausentes en los grupos de complementación C, E y F[55].

Existe un incremento de 10-20 veces de presentar tumores extracutáneos, como son tumores del SNC, pulmón, leucemia, carcinoma gástrico y sarcomas[51]. Portadores heterocigotos presentan también un mayor riesgo del desarrollo de estas neoplasias[56].

GENES INVOLUCRADOS EN EL DESARROLLO DEL XERODERMA PIGMENTOSO

Los genes del Xeroderma codifican proteínas que están implicadas en la reparación por escisión de los dímeros de pirimidina inducidos por la luz UVB en el ADN. El ADN absorbe la radiación UVB

(280-320 nm). Ésta induce una reacción que origina dos tipos de fotoproductos, los dímeros de pirimidina (dímeros de ciclobutano timina) [57] y los dímeros entre citosina y timina (fotoproducto 6-4) [58]. La reparación del daño producido por la luz UVB en el ADN es una reparación por escisión de los nucleótidos y se realiza por dos vías, el sistema de reparación acoplado a transcripción para eliminar los dímeros de pirimidina y el sistema de reparación global del genoma para los dímeros entre citosina y timina [59]. En pacientes con xeroderma pigmentoso existe un defecto en la reparación por escisión en cualquiera de sus pasos, con lo que no se puede reparar el daño producido por la luz UVB en el ADN.

El Xeroderma pigmentoso es una enfermedad genéticamente heterogénea. Ello hace que existan diferentes grupos de complementación. Un grupo de complementación implica que tras la fusión *in vitro* de las células de 2 pacientes pertenecientes a ese mismo grupo la lesión en el ADN se mantiene. Si pertenecen a grupos diferentes, se observa una complementación o corrección mutua del defecto de reparación del ADN dañado por la luz UV. De esta forma se han definido diferentes grupos de complementación: A, B, C, D, E, F, G y variante [60].

El grupo de complementación A (XP-A) es uno de los más frecuentes (25%) de forma global, el más frecuente en Japón y raro en EE.UU. y habitualmente constituye la forma más grave de la enfermedad siendo frecuentes las alteraciones neurológicas. El gen responsable, el *XPA* se localiza en el brazo largo del cromosoma 9 (9q22.3) [51]. El grupo de complementación B (XP-B) es infrecuente, el gen responsable es el *XPB (ERCC3)* [51] localizado en el 2q21. Al grupo de complementación C (XP-C) pertenecen el 25% de los pacientes y se trata de la forma clásica de XP; es el más frecuente en Europa y en EE.UU. y raro en Japón. El *XPC* es el gen implicado y está localizado en el brazo corto del cromosoma 3 (3p25) [51]. El grupo de complementación D (XP-D)

Tabla 4. Genes involucrados en el desarrollo del xeroderma pigmentoso

GRUPO C	MECANISMO	GEN	CROMOSOMA	COMENTARIOS
XP-A	Reconocimiento lesión	*XPA*	9q22.3	Frecuente en Japón. Más grave
XP-B	Helicasa	*XPB (ERCC3)*	2q21	-------
XP-C	Reconocimiento lesión	*XPC*	3p25	Frecuente en Europa y EE.UU. No alteraciones neurológicas
XP-D	Helicasa	*XPD (ERCC2)*	19q13.2; 9q13.3	Melanoma frecuente
XP-E	Reconocimiento lesión	*XPE*	11p11; 11p12	No alteraciones neurológicas
XP-F	Endonucleasa 5´	*XPF (ERCC4)*	16p13.3	No alteraciones neurológicas
XP-G	Endonucleasa 3´	*XPG (ERCC5)*	13q33	-------
XP-V	ADN polimerasa	*POHL*	6p12; 6p21	Frecuente. Muy heterogéneo

representa el 15% de los casos descritos y a él pertenecen la mayoría de pacientes que presentan alteraciones neurológicas, el gen responsable es el el *XPD (ERCC2)* en 19q13,2,19q13,3 [51]. Los grupos de complementación E, F y G (XP-E, XP-F y XP-G) son infrecuentes, los genes implicados en la patogenia de la enfermedad son respectivamente. el *XPE* en 11p11,11p12, el *XPF (ERCC4)* en 16p13,3, el *XPG (ERCC5)* en 13q33 [51]. Los pacientes con XP en la forma variante presentan anomalías cutáneas y oculares difíciles de distinguir de los pacientes del grupo C y en muchas ocasiones las manifestaciones no aparecen hasta la tercera década de la vida, constituyendo el 21% del total de los pacientes y siendo un grupo totalmente heterogéneo, denominándose al gen implicado *POLH* localizado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p12,6p21) [61].

TRATAMIENTO

La base fundamental del tratamiento consiste en la realización de un diagnóstico precoz de estos pacientes para poder aplicar de esta manera medidas de protección frente a la radiación UV, lámparas de luz UV y tubos fluorescentes, así como cirugía para el tratamiento de los tumores cutáneos. Todas las medidas de protección solar descritas previamente para el melanoma maligno son recomendables para estos pacientes, pero de forma extrema; así mismo disponemos también de la dermatoscopia digital que permite un diagnóstico precoz en los tumores de piel con una eficacia similar a la descrita en pacientes no afectos por Xeroderma pigmentoso [62].

SÍNDROME DE WERNER

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Werner o progeria del adulto se caracteriza por un envejecimiento precoz de los adultos (entre los 20 y los 30 años). Se transmite por un patrón de herencia AR.

Su incidencia es variable entre las distintas poblaciones y oscila entre 1/50.000 nacidos a 1/1.000.000. Es frecuente en Japón [51].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes son bajitos de forma típica, con fascies de pájaro, arrugada, pérdida del cabello llegando a la calvicie ya en la segunda década. Desarrollan cambios esclerodermiformes con atrofia subcutánea y adelgazamiento epidérmico. Presentan una disminución de la masa muscular y son frecuentes las úlceras crónicas que curan mal, sobre todo en extremidades inferiores. La arterioesclerosis con calcificación de las válvulas cardiacas, la osteoporosis, la Diabetes Mellitus tipo II (44%) y el hipogonadismo son habituales en estos pacientes. Las cataratas aparecen en la segunda década y no presentan déficits neurológicos.

Al igual que en los síndromes previamente descritos, estos pacientes tienen una mayor incidencia de neoplasias al compararlos con la población general. Goto et al publicaron una serie de 124 pacientes japoneses con síndrome de Werner en los que se habían diagnosticado 127 tumores y 34 pacientes no japoneses con 30 diagnósticos de cáncer. Los tumores más frecuentemente diagnosticados en ambos grupos fueron los sarcomas (sarcomas de partes blandas y osteosarcomas), que constituían el 25% y el 37% respectivamente del total de los tumores. El segundo tumor más frecuentemente diagnosticado fue el melanoma maligno, 17% y 10%, seguido del carcinoma de tiroides, 16% y 7%. Otros tumores fueron el carcinoma de mama, las neoplasias hematológicas y los tumores del tracto gastrointestinal (el más frecuente el carcinoma gástrico). Los meningiomas estaban presentes en 16/124 pacientes japoneses y 7/30 no japoneses. El ratio carcinoma-sarcoma es 1:1 en contraste con 10:1 de la población general[63]. Se han descrito también tumores de glándula suprarrenal y uréter[64].

Los pacientes habitualmente fallecen por cáncer o enfermedad cardiovascular, con una edad media de 47 años (30-65 años)[65].

GENES INVOLUCRADOS EN EL SÍNDROME DE WERNER

Han sido reportadas mutaciones en línea germinal en el gen *WRN* localizado en el brazo corto del cromosoma 8 (8p12,8p11,2). Este gen, formado por 35 exones, codifica una proteína de 1.432 aminoácidos, que tiene actividad ADN helicasa (RecQ helicasa) y exonucleasa[66,67] y desempeña un papel fundamental en la integridad del genoma. En algunos pacientes que presentan un "síndrome de Werner atípico" se han descrito mutaciones en *LMNA* o *lamin A/C*[68] (implicado en el síndrome de Hutchinson-Gilford). Este segundo gen está localizado en 1q21,2-q21,3.

MANEJO DE LOS PACIENTES

No existe tratamiento para el síndrome de Werner y el beneficio real del screening no está establecido[51]. Se aconseja el seguimiento con exploración clínica de estos pacientes con el fin de realizar un diagnóstico precoz de los diferentes tipos de tumores que presentan. La exploración debe incluir la palpación cervical (inicio en la adolescencia) con el fin de detectar masas tiroideas y el examen de la cavidad nasal para el diagnóstico de melanomas. Se aconseja la realización de un análisis de sangre anual con intento de realizar una detección precoz de las neoplasias hematológicas.

RESUMEN

Hablamos de Melanoma Familiar cuando en una familia existen dos o más familiares de primer grado diagnosticados de un melanoma invasivo. En áreas muy soleadas como Australia o el cinturón solar de EE.UU. se requiere la presencia de tres familiares.

Es imprescindible la realización de una historia familiar detallada.

Los nevus atípicos o displásicos confieren un mayor riesgo.

Las quemaduras solares son un factor de riesgo independiente.

El Melanoma Familiar es genéticamente heterogéneo y el papel de las pruebas genéticas está aún por definir.

El mayor predictor de encontrar una mutación es una fuerte historia familiar de melanoma.

Existe un bajo porcentaje de mutaciones en *CDKN2A* y menor en *CDK4*.

La penetrancia es incompleta.

Las medidas de prevención van encaminadas a evitar factores de riesgo y a un diagnóstico precoz.

Familias con síndrome de Li-Fraumeni, Retnoblastoma, síndrome de Werner y Xeroderma pigmentoso presentan un mayor riesgo de padecer melanoma maligno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mackie RM, Freudenberger T, Aitchison TC. Personal risk factor chart for cutaneous melanoma. Lancet 1989; 2(8661): 487-90
2. Goldstein AM, Tucker MA. Etiology, epidemiology, risk factors, and public health issues of melanoma. Curr Opin Oncol 1993; 5: 358-63
3. Eales RA. Germline mutations in the TP53 gene. Cancer Surv 1995; 25:101-24
4. Moll AC, Imhof SM, Bouter LM, Tan KE. Second primary tumors in patients with retinoblastoma: A review of the literature. Ophthalmic Genet 1997; 18: 27-34
5. Goto M, Miller RW, Ishikawa Y, Sugano H. Excess of rare cancers in Werner síndrome (adult progeria). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5: 239-46
6. English JS, Swerdlow AJ. The risk of malignant melanoma, internal malignancy and mortality in xeroderma pigmentosum patients. Br J Dermatol 1987; 117: 457-61
7. Kefford RF, Newton Bishop JA, Bergman W, Tucker MA. Counseling and DNA Testing for Individuals Perceived to Be Genetically Predisposed to Melanoma: A Consensus Statement of the Melanoma Genetics Consortium. J Clin Oncol 1999; 17 (10): 3245-51

8. Kalb A, Herlyn M. En: Vogelstein B, Kinzler W eds. The Genetic Basis of Human Cancer. Nueva York: McGraw-Hill 1998;pp.510
9. Tucker MA, Halpern A, Holly EA, Hartge P, Elder DE, Sagebiel RW, et al. Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. JAMA 1997; 277: 1439-41
10. Grange F, Chompret A, Guilloud-Bataille M, Guillaume JC, Margulis A, Prade M, et al. Comparison between familial and nonfamilial melanoma in France. Arch Dermayol 1995; 131: 1154-9
11. Monzon J, Liu L, Brill H, Goldstein AM, Tucker MA, From L, et al. CDKN2A mutations in multiple primary melanomas. N Engl J Med 1998; 338: 879-87
12. Tucker MA, Fraser MC, Goldstein AM, Elder DE, Guerry D, Organic SM, et al. Risk of melanoma and other cancers in melanoma-prone families. J Invest Dermatol 1993; 100: 350S-5S
13. Anderson DE, Badzioch MD. Hereditary cutaneus malignant melanoma: a 20-year family update. Anticancer Res 1991; 11(1): 433-7
14. Mc Carthy JM, Rootman J, Horsman D, White VA. Conjunctival and uveal melanoma in the dysplastic nevus syndrome. Surv Ophthalmol. 1993; 37(5): 377-86
15. Cannon-Albright LA, Goldgar DE, Meyer LJ, Lewis CM, Anderson DE, Fountain JW, et al. Assignment of a locus for familial melanoma, MLM, to chromosome 9p13-p22. Science 1992; 258: 1148-52
16. Haluska FG, Hodi FS. Molecular genetics of familial cutaneous melanoma. J Clin Oncol 1998; 16: 670-82
17. Puig S, Ruiz A, Castel T, Volpini V, Malvehy J, Cardellach F, et al. Inherited susceptibility to several cancers but absence of linkage between dysplastic nevus syndrome and CDKN2A in a melanoma family with a mutation in the CDKN2A (p16INK4A) gene. Human Genet 1997; 101: 359-64
18. Ruiz A, Puig S, Malvehy J, Lazaro C, Lynch M, Gimenez-Arnau A.M., et al. CDKN2A mutations in Spanish cutaneous malignant melanoma families and patients with multiple melanomas and other neoplasia. J Med Genet 1999; 36: 490-4
19. Yakobson E, Eisenberg S, Isacson R, Halle D, Levy-Lahad E, Catane R, et al. A single-Mediterranean, possibly Jewish, origin fort he Val59Gly CDKN2A mutation in four melanoma-prone families. Eur J Hum Genet. 2003;11(4):288-96
20. Monzon J, Liu L, Brill H, Goldstein AM, Tucker MA, From L, et al. CDKN2A mutations in multiple primary melanomas. N Engl J Med 1998; 338: 879-87
21. Puig S, Malvehy J, Badenas C, Ruiz A, Jiménez D, Cuellar F, et al. Role of the CDKN2A Locus in Patients with Multiple Primary Melanomas. J Clin Oncol 2005; 23(13): 3043-51
22. Bergman W, Watson P, De Long J, Lynch HT, Fusaro RM. Sysremic cancer and the FAMMM syndrome. Br J Cancer1990; 61: 932-6
23. Goldstein AM, Fraser MC, Struewing JP, Hussussian CJ, Ranade K, Zametkin DP, et al. Increased incidence of pancreatic cancer in melanoma-prone Kindreds with p16INK4 mutations. N Engl J Med 1995; 333: 970-4
24. Goldstein AM. Familial Melanoma, Pancreatic Cancer and Germline CDKN2A Mutations. Hum Mut 2004; 23(6): 630
25. Stahl S, Bar-Meir E, Friedman E, Regev E, Orenstein A, Winkler E, et al. Genetics in Melanoma. Ist Med Assoc J. 2004; 6 (12): 774-7
26. Rulyak SJ, Brentnall TA, Lynch HT, Austin MA. Characterization of the Neoplastic Phenotype in the Familial Atypical Multiple-Mole Melanoma- Pancreatic Carcinoma Syndrome. Cancer 2003; 98(4): 798-804
27. Debniak T, Górski B, Cybulski C, Jakubowska A, Kurzawski G, Kladny J, et al. Increased risk of breast cancer in relatives of malignant melanoma patients from families with strong cancer familial aggregation. Eur J Cancer Prev 2003; 12: 241-5
28. Debniak T, Górski B, Scott RJ, Cybulski C, Medrer K, Zlowocka E, et al. Germline mutation and large deletion analysis of the CDKN2A and ARF genes in families with multiple melanoma or an aggregation of malignant melanoma and breast cancer. Int J Cancer 2004; 110: 558-62

29. Kaufman DK, Kimmel DW, Parisi JE, Michels VV. A familial syndrome with cutaneous malignant melanoma and cerebral astrocytoma. Neurology 1993; 43: 1728-31
30. Bahuau M, Vidaud D, Kujas M, Palangie A, Aussouline B, Chaignaud-Lebreton M, et al. Familial aggregation of malignant melanoma/ dysplastic nevi and tumors of the central nervous system-an original syndrome of tumor proneness. Ann Genet 1997; 4: 78-91
31. Wolfel T, HaverM, Scheneider J, SerranoM, Wolfel C, Klehmann-Hieb E, et al. A p16INK4a in sensitive CDK4 mutant targeted by cytolityc T-cells in a human melanoma. Science 1995; 269: 1281-4
32. Zuo L, Weger J, Yang Q, Goldstein AM, Tucker MA, Walker GJ, et al. Germline mutations in the p16INK4a binding domain of CDK4 in familial melanoma. Nat Genet 1996; 12: 97-9
33. Soufir N, Avril MF, Chompret A, Demenais F, Bombled J, Spatz A, et al. Prevalence of p16 and CDK4 germline mutations in 48 melanoma-prone families in France. Hum Mol Genet 1998; 7: 209-2216
34. Quelle DE, Zindy F, Ashmun RA, Sherr CJ. Alternative reading frames of the INK4a tumor suppressor gene encode two unrelated proteins capable of inducing cell cycle arrest. Cell 1995; 83: 993-1000
35. Clurman BE, Groudine M. The CDKN2A tumor-suppresor locus-a tale of two proteins. N Engl J Med 1998; 338: 910-12
36. Tucker MA, Goldstein Am. Melanoma etiology: where are we? Oncogene 2003; 22: 3042-52
37. Fitzgerald MG, Harkin P, Silva-Arrieta S, MacDonald DJ, Lucchina LC, Unsal H, et al. Prevalence of germline mutations in p16, p19ARF and CDK4 in familial melanoma Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 8541-5
38. Haywaed N,Flores J, Polloch P, Walker G, Glendening JM, Lin A, et al. Analysis of CDKN2A, CDKN2B and CDK4 genes in 48 Australian melanoma kindreds. Melanoma Res (suppl 1) 1997; 7: 537
39. Rizos H, Puig S, Badenas C, Malvehy J, Darmanian AP, Jiménez L, et al. A melanoma-associated germline mutation in exon 1ß inactivates p14ARF. Oncogene 2001; 20: 5543-7
40. Bishop DT, Demenais F, Goldstein A, Bergman W, Bishop JN, Bressac-de Paillerets B, et al. Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 894-903
41. Bishop JA, Wachsmuth RC, Harland M, Bataille V, Pinney E, Mack P, et al. Genotype/phenotype and penetrance studies in melanoma families with germline CDKN2A mutations. J Invest Dermatol 2000; 114: 28-33
42. Hayward N. Genetics of melanoma predisposition. Oncogene 2003; 22: 3053-62
43. Box NF, Duffy DL, Chen W, Stark M, Martin NG, Sturm RA, et al. MC1R genotype modifies risk of melanoma in families segregating CDKN2A mutations. Am J Hum Genet 2001; 69: 765-73
44. Slade J, Marghoob AA, Slopek TG, Rigel DS, Kopf AN, Bart RS. Atypical mole syndrome: Risk factor for cutaneous malignant melanoma and implications for management. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 479-94
45. Kefford RF, Mann GJ. Is there a role for genetic testing in patients with melanoma? Curr Opin Oncol 2003; 15: 157-61
46. Ferrini RL, Perlman M, Hill L: American College of Medicine Preventive practice policy statement: Skin protection from ultraviolet light exposure-The American College of Preventive Medicine. Am J Prev Med 1998; 14: 83-6
47. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions. Results of a Consensus Meeting via Internet. J Am Acad Dermatol (2003) 48(5): 679-93
48. Malvehy J, Puig S. "Follow up of melanocytic skin lesions with digital dermoscopy". Clin Dermatol (2002) 20:297-304
49. Kelly JW, Yeatman JM, Regalia C, Mason G, Henham AP. A high incidence of melanoma founding patients with multiple dysplastic naevi by photographic surveillance. Med J Aust 1997; 167: 191-4
50. Anderson T, Begg M. Xeroderma pigmentosum of mild type. Br J Dermatol 1950;62:402-7
51. Lindor NM, Greene MH and the Mayo Familial Cancer Program. The Concise Handbook of Family Cancer Syndromes. J Nat Cancer Inst 1998;90(14): 1039-71
52. Lambert WC, Kuo HR, Lambert MW. Xeroderma pigmentosum. Dermatol Clin 1995;13:169-209

53. English JSC, Swerdlow AJ. The risk of malignant melanoma, internal malignancy and mortality in xeroderma pigmentosum patients. Br J Dermatol 1987;117:457-61
54. Kraemer DH, Lee MM, Andrews AD, Lambert WC. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and non-melanoma skin cancer. The xeroderma pigmentosum paradigm. Arch Dermatol 1994; 130:1018-21
55. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. Metabolic and molecular basis of inherited disease. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995
56. Swift M, Chase C. Cancer in families with xeroderma pigmentosum. J Natl Cancer Inst 1979;62:1415-21
57. Trosko JE, Krause D, Isoun M. Sunlight-induced pyrimidine dimmers in human cells in vitro. Nature 1970;22:8358-69
58. Chan GL, Doetsch PW, Haseltine WA. Cyclobutane pyrimidine dimmers and (6-4) photoproducts block polymerisation by DNA polymerase I. Biochemistry 1985;24:5723-8
59. Balajee AS, Bohr VA. Genomic heterogeneity of nucleotide excision repair. Gene 2000; 250:15-30
60. Harper JI. Genetics and genodermatoses. En: Rook AJ, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL, Burns DA, et al, editors. Textbook of dermatology 6th ed. Oxford: Blackwell Science 1998; 407-12
61. Sánchez-Pedreño P, Martínez-Liarte JH. Xeroderma pigmentoso. Piel 2004;19(7):364-73
62. Malvehy J, Puig S, Martí-Laborda RM. Dermoscopy of skin lesions in two patients with xeroderma pigmentosum. Br J Dermatol 2005;152:271-8
63. Goto M, Miller RW, Ishikava Y, Sugano H. Excess of rare cancers in Werner sindrome (adult progeria). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5: 239-46
64. Ryoji T, Junichi A, Akimasa Y, Makoto G. Inusual double primary neoplasia: adrenocortical and ureteral carcinomas in werner síndrome. Urol Int 2004; 72(2): 168-70
65. Ozgenc A, Loeb LA. Current advances in unravelling the function of the Werner syndrome protein. Mutat Res 2005; 577: 237-51
66. Yu CE, Oshima J, Wijsman EM, Nakura J, Miki T, Piussan C, et al. Mutations in the consensus helicase domains of the Werner syndrome gene. Werner´s Syndrome Collaborative Group. Am J Hum Genet 1997; 60: 330-41
67. Saba C, Joshua AS, Robert MB. Biochemical and kinetic characterization of the DNA helicase and exonuclease activities of Werner syndrome protein. J Biol Chem 2004; 279(33): 34603-13
68. Gisele B, Nicolas L. LMNA mutations in atypical Werner´s syndrome. Lancet 2003; 362: 1585-6

NEUROFIBROMATOSIS 1 Y 2

Gareth R. Evans, M.D. FRCP
Consultant in Medical Genetics
Department of Medical Genetics, St. Mary's Hospital
Manchester, UK

La neurofibromatosis abarca tres trastornos autosómicos dominantes y heredados: la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1); neurofibromatosis de tipo 2 (NF2) y schwannomatosis. Estos trastornos se han incluido durante muchos años, sin que fuera posible separarlos, como parte integrante de la neurofibromatosis en general (enfermedad de von Recklinghausen). Desde 1987, se ha considerado, generalmente, que NF1 y NF2 eran, sin lugar a duda, condiciones homogéneas pero genéticamente distintas sin ninguna prueba que excluyese a NF1 de 17q, ni al NF2 clásico (schwannoma bilateral vestibular) del punto *NF2* en 22q. Nuestros conocimientos sobre las características clínicas y moleculares de estos trastornos han aumentado de forma considerable desde hace 15 años.

INTRODUCCIÓN

Las neurofibromatosis se ha considerado que constituían una sola entidad, prácticamente, desde su descubrimiento. Gradualmente, durante los últimos 20 años del siglo veinte, las diferencias desembocaron en la definición clínica de 2 condiciones: La NF1, denominada anteriormente neurofibromatosis de von Recklinghausen y la NF2 o neurofibromatosis bilateral acústica o central. La distinción clínica y genética entre ambas condiciones se ha aceptado plenamente sólo a partir de las dos últimas décadas del siglo anterior y se entremezclaban con frecuencia NF1 y NF2 [1]. Los trastornos se consideraron, en su momento, entidades separadas en las que los genes respectivos se situaban en los cromosomas 17 y 22 [2,3]. Se formuló posteriormente la definición clínica mediante

el acuerdo conseguido durante la reunión de los Institutos Nacionales de Sanidad de los Estados Unidos (NIH), que tuvo lugar en 1987 [4]; en 1990 [5], se realizó la clonación del gen de NF1 en el cromosoma 17 y, en 1993 [6,7], la del NF2 en el cromosoma 22. Se considera, en general, desde 1987, que NF1 y NF2 eran condiciones genéticamente homogéneas, sin que nada demostrase la exclusión del NF2 clásico (schwannoma vestibular (VS) bilateral) punto *NF2* en 22q [8] ni la del NF1 del punto en 17q. Se ha propuesto un tercer tipo de neurofibromatosis [9] denominado schwannomatosis cuyas características tumorales y clínicas se solapan a NF2. Se ha comprobado actualmente [10] la existencia de un lugar cromosómico separado para dicha condición. En este capítulo, se van a describir los aspectos clínicos, epidemiológicos y moleculares tanto del NF1 y NF2 como de schwannomatosis.

NEUROFIBROMATOSIS 1 (NF1)

GENÉTICA Y EPIDEMIOLOGÍA

La genética, prevalencia e incidencia de NF1 ha sido objeto de varios estudios. Desde principios del siglo pasado [11], se ha reconocido el carácter autosómico dominante de esta condición. Aunque dichos casos aparecen como una mutación de novo del gen, que se observa en casos aislados, la presencia de los rasgos de la enfermedad en generaciones múltiples y la transmisión entre varones ha confirmado la presencia del gen en una enfermedad autosónica. La incidencia de NF1 al nacimiento es de 1 en 2.500-3.300 [1,12] y la prevalencia de 1 en 4.150-4.950 [12]. Esta situación ha sido estudiada por varios trabajos importantes. Un estudio realizado en la zona del Sur de Gales (RU) encontró la frecuencia citada en una población de 280.000 individuos [12]. Un estudio a gran escala realizado en Estados Unidos por Crowe y otros calculó que la incidencia alcanzaba 1 en 2.500 [1], pero pacientes que sufrían NF2 sesgaron la valoración muestral. Un estudio israelí realizado sobre reclutas de las Fuerzas Armadas ha señalado la frecuencia más alta, cuya prevalencia ronda 1 por mil [13]. La tasa de mutación de 1x10-4 por gameto y generación es más o menos la más alta que se observa en un gen solamente y explica la frecuencia elevada de los casos de novo que alcanza aproximadamente el 50% de todos los casos [12]. Esto indica que NF1 es también uno de los trastornos genéticos más usuales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Criterios de diagnóstico

La Tabla 1 muestra los criterios de diagnóstico de NF1 cuya aplicación no es probable que origine diagnósticos equivocados o confusiones. Los diagnósticos citados fueron creados, en principio, por los Institutos Nacionales de Sanidad, (NIH), adoptados de mutuo acuerdo en la Conferencia de 1986 [4] y ratificados posteriormente por el grupo de trabajo de la Fundación Nacional sobre la

Tabla 1. Criterios para diagnosticar NF1. Si el paciente cumple dos o más criterios

1.	Seis o más manchas de color "café con leche". El diámetro mayor de las manchas ha de superar 5 mm, en pacientes prepuberales, y 15 mm, en los pospuberales.
2.	Dos o más neurofibromas, sea cual fuere el tipo, o un neurofibroma plexiforme.
3.	Pecosidad axilar o inguinal.
4.	Glioma óptico.
5.	Dos o más nódulos de Lisch.
6.	Una lesión ósea definida, por ejemplo, displasia esfenoidal o seudoartrosis.
7.	Un pariente en primer grado que presenta NF1, según los criterios anteriores.

Neurofibromatosis (NNFF) [14]. Los pacientes que sufren neurofibromatosis segmentaria pueden cumplir estos criterios y los clínicos deben observar si hay afectación segmentaria. Tanto nuestra experiencia al aplicar estos criterios aplicados a más de 740 pacientes y la base de datos de una muestra Norteamericana a gran escala respaldan aún más los criterios citados [15,16]. Nada indica un carácter heterogéneo y hay pruebas muy fundadas que respaldan e indican la presencia en todos los casos de una mutación del gen NF1 [17]. Pero, hay cada vez más pruebas que demuestran la alteración ambiental de la expresión del gen y/o la presencia de genes modificadores [18], que podrían explicar la variación acusada en el nivel de gravedad de NF1 dentro de la misma familia.

Rasgos de la enfermedad

Los rasgos de la enfermedad reflejan algunas categorías citadas en los criterios de diagnóstico:

- Manchas de color *Café con leche*
- Pecosidad intertriginosa
- Neurofibromas cutáneos
- Neurofibromas plexiformes
- Nódulos de Lisch

Las manchas *Café con leche* son menores durante la infancia, según reflejan los criterios de diagnóstico, pero, al aumentar el tamaño, pueden hasta unirse a otras. Presentan un borde recto en vez de irregular, que a menudo se describe como la "Costa de California", en vez de la "Costa de Maine" que observamos en el síndrome de McCune-Allbright. Las manchas desaparecen, con frecuencia, más adelante, cuando la piel adquiere un tono generalmente más "sucio" y oscuro y quizás sea más difícil identificarlas. Su aspecto es plano y no incluyen cabellos ni presentan

transformaciones malignas. La pecosidad aparece en la piel que no está expuesta a los rayos solares, con más frecuencia en las axilas que en la ingle, y aparecen generalmente más tarde que las manchas *café con leche*. Los neurofibromas que aparecen en la superficie o debajo de la piel constituyen el rasgo característico del NF1. Los tumores plexiformes son a menudo visibles desde el nacimiento y afectan de forma difusa la piel y estructuras subyacentes. Alrededor del 2-3% de los pacientes presentan tumores plexiformes de aspecto desagradabe que afectan la cabeza y cuello. La piel que los recubre presenta a menudo hiperpigmentación y pérdida de elasticidad, que con frecuencia da lugar a un efecto de gravedad del tumor que forma "colgajos". Los tumores cutáneos presentan con frecuencia un color débilmente morado al principio, que pueden evolucionar hasta convertirse en excrecencias verrugosas de aspecto desagradable. Los tumores nodulares subcutáneos que originan crecimientos en nervios periféricos y permanecen separados de la piel que los recubre. Pueden aparecer como hinchazones fusiformes a lo largo de los nervios más importantes y pueden ser dolorosos al palparlos. Los tumores más profundos, tanto plexiformes como subcutáneos fusiformes, pueden experimentar cambios y convertirse en Tumores Malignos situados en la Vaina de los nervios periféricos. Los nódulos de Lisch en el iris (hamartomas benignos) surgen en los primeros momentos de la infancia y preceden generalmente a la aparición de neurofibromas cutáneos [19]. Presentan el aspecto de hinchazón que sobresale del reticulado del iris y un color marrón claro anaranjado, al contrario de los iris nevo que son planos y de color marrón oscuro o negro, generalmente. El examen oftálmico mediante lámpara de ranura resulta útil, por lo tanto, para diagnosticar casos dudosos.

Complicaciones

La Tabla 2 muestra 2 estudios realizados en RU que indican la frecuencia de las características y complicaciones de la enfermedad.

LESIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (CNS)

Los estudios a gran escala de niños que padecen NF1, seleccionados mediante exploraciones de tomografía axial computerizada (CT) o imágenes obtenidas por resonancia magnética (MRI), indican que el 15%, aproximadamente, presentan, por lo menos, un glioma óptico unilateral [20,21]. No sabemos con certeza cuantos niños que presentan un glioma detectado por la exploración llegarán a desarrollar los síntomas, dado que los estudios, que no han sido seleccionados específicamente mediante el método de imágenes obtenidas por resonancia magnética (MRI), han registrado tasas mucho menores, que oscilan entre 0,7 y 5% [22,23]. Los tumores aparecen generalmente entre el nacimiento y los 6 años de edad y muestran valores punta a los 3-4 años, aproximadamente, aunque los síntomas también aparecen en adultos. Otros gliomas encefálicos son menos frecuentes y afectan al 1-2% aproximadamente de los pacientes, aunque son más frecuentes en quienes sufren gliomas ópticos [23]. Dado que los neurofibromas son un rasgo de la enfermedad, si surgen en el

Tabla 2. NF1: Características clínicas y edad en que aparece la enfermedad

CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS	FRECUENCIA % £	(RIESGO DURANTE LA VIDA)[e] &	EDAD EN QUE APARECE
Pacientes en las series	135	523	
Características principales que definen la enfermedad			
Manchas de color "café con leche"	>99	98	Nacimiento - pubertad
Pecosidad[a]	67	88	Nacimiento - pubertad
Neurofibromas periféricos	>99	60	≥7 años
Nódulos de Lischa	90-95	63	≥3 años
Complicaciones			
Neurofibromas plexiformes			
Todas las lesiones	30.0	15 (15)	0-18 años
Lesiones grandes en cabeza y cuello	1.2	6 (6)	0-3 años
Lesiones en extremidades/ tronco asociadas con hipertrofia importante de la piel/ huesos	5.8	5 (5)	0-5 años
Deficiencia mental			
Grave	0.8	0.5	
Moderada	2.4	2	0-5 años
Mínima /dificultades de aprendizaje	29.8	35	
Epilepsia			
Causa desconocida	4.4	4.9	
Complicaciones secundarias a la enfermedad	2.2	0.7	Toda la vida[b]
Hipsarritmia	1.5	1	0-5
Tumores CNS			
Glioma óptico[a,c] (generalmente)	1.5	5 (6)	Infancia
Otros tumores CNS	1.5	2.0 (4)	Toda la vida
Neurofibromas espinales	1.5	2.0 (5)	Toda la vida
Estenosis del acueducto	1.5	1.2	Toda la vida
Malignidad			
Tumores malignos en vaina de nervio periférico	1.5	5 (8-15)	Toda la vida
Rabdomiosarcoma pélvico	1.5	0.2 (0.2)	0-5

Complicaciones ortopédicas			
Escoliosis, que necesita cirugía	4.4	2.6	0-18
Escoliosis menos grave	5.2	12	
Seudoartrosis de tibia y peroné	3.7	2.3	0-5
Escamas verticales [a,d]	10.0		Toda la vida
Tumores gastrointestinales (neurofibromas y GISTs)	2.2	2.0	Toda la vida
Estenosis de arteria renal	1.5	0.6	Toda la vida
Feocromocitoma	0.7	0.4 (1.5)	≥10 años
Carcinoide duodenal	1.5		≥10 años
Glaucoma congénito	0.7	0.6	0-1
Xantogranuloma juvenil	0.7	0.6	0-5
Displasia del ala esfenoidal[a]	0		Congénita
Formas atípicas de leucemia infantil	0	0.2	0-18
Enfermedades cerebrovasculares	0	0-6	Infancia (generalmente)
Tumores glómicos en lechos ungueales	0	0.2	Adultos (generalmente)

a Características que son con frecuencia asintomáticas y se observan al examinar u obtener imágenes de la zona corporal apropiada.
b " Toda la vida" indica casos que, según los informes, se presentan en grupos de edades en todos los niveles.
c Al realizar una exploración craneal mediante imágenes de resonancia magnética (MRI) se observan en el 15% de los casos, aunque, generalmente, continúan siendo asintomáticos.
d Frecuencia de Friedman et al, 1999 (101).
e Riesgo calculado durante toda la vida.
£ Datos de Huson et al, 1988(22); & datos de McGaughran et al 1999(15).

conducto espinal, se pueden considerar una complicación. El 2% aproximadamente de los pacientes que sufren NF1 presentan síntomas de tumores de la columna vertebral y necesitan intervención quirúrgica [15,22], pero la exploración mediante imágenes obtenidas por resonancia magnética (MRI) detecta más del 60% en los que el nervio raquídeo aparece afectado. No resulta claro porque tan pocos tumores de la columna vertebral presentan síntomas, al contrario de lo que ocurre en NF2 (véase más adelante). Otras lesiones del sistema nervioso central (CNS) incluyen la macrocefalia (45% por encima del 97º centil), estenosis del acueducto (<1%) y Objetos Brillantes no Identificados (UBO) en imágenes de resonancia magnética ponderadas (MRI) con T2 (33%). El 3% aproximadamente de los pacientes afectados por NF1 sufren epilepsia.

LESIONES ÓSEAS

Las anormalidades óseas son a menudo congénitas y aparecen, por lo tanto, desde el nacimiento. Aunque la escoliosis progresa, más típicamente, durante la pubertad, existen a menudo anormalidades óseas congénitas subyacentes en las vértebras. La escoliosis aparece en el 5-9% de

los casos, aproximadamente, y alrededor de la mitad necesitan intervención quirúrgica [22]. La pseudoartrosis de la tibia / peroné surge de forma congénita en el 1-2%, aproximadamente [16,22]. Defectos como la displasia del ala esfenoidal y sutura lamboidea se observan en el 1% aproximadamente.

LESIONES CARDIOVASCULARES

La estenosis de la arteria renal (1%), complicación citada con mucha frecuencia en NF1, es una de las razones que hacen necesario comprobar periódicamente la tensión arterial [22]. Sin embargo, resulta cada vez más claro, últimamente, que los accidentes vasculares en los primeros años del adulto incluidas las hemorragias y accidentes cerebro-vasculares, se producen con mayor frecuencia de lo que se creía anteriormente. La frecuencia de estos accidentes, que causan el fallecimiento de personas por encima de los 30 años, fue 3 veces superior a la tasa nacional de América del Norte [24]. La enfermedad Moya Moya, secundaria a la radioterapia, constituye otra complicación a tener en cuenta, especialmente, en individuos sometidos al tratamiento de un glioma óptico [25].

CARÁCTER MALIGNO

Los *tumores malignos en la vaina del nervio periférico* (MPNST) son raros y afectan solamente a 1 individuo por millón anualmente en la población general [26,27], y entre el 20-50% están asociados a NF1. Los tumores MPNST cutáneos son muy raros [27,28]; la afectación de la piel es generalmente secundaria debido a tumores subyacentes de gran tamaño. MPNST es la causa principal del riesgo mayor de malignidad que ocurren los pacientes de NF1, cuyas tasas de mortalidad, originadas por tumores en tejidos blandos/ conectivos, son 34 veces superiores a las de la población en general [24]. El riesgo relativo derivado de MPNST es probablemente 500 veces superior. Los pacientes de NF1 corren un riesgo durante su curso vital del 10%, aproximadamente [26]. Los pacientes que presentan pérdidas grandes de material genético y sufren tumores más graves, especialmente, tumores nodulares o subcutáneos o plexiformes nodulares según parece corren el mayor riesgo [29,30]. MPNST aparece generalmente como tumor de crecimiento rápido o doloroso y puede originar un déficit neurológico. Las tomografías PET resultan útiles para diferenciar un tumor plexiforme benigno de uno que ha sufrido un cambio maligno [31].

Los individuos que sufren NF1 presentan cada vez más gliomas de nivel más alto asociados a menudo a la existencia de un glioma óptico. Estos gliomas aparecen, en general, en <1% de los pacientes. La leucemia Mielomonocítica Crónica Juvenil es sin duda una complicación en NF1 asociada con frecuencia a la presencia de xantogranulomas. Se considera generalmente que es incurable (el trasplante de médula ósea autóloga parece ofrecer alguna esperanza), pero, solamente, en 1 de cada 300 pacientes que sufren NF1.

Hemos observado últimamente una frecuencia mayor del cáncer de mama premenopáusico en pacientes NF1 que han sido objeto de un seguimiento longitudinal [32]. Esto equivale a un aumento importante que triplica relativamente el riesgo de la enfermedad. En consecuencia, deberíamos tratar probablemente los pacientes de NF1 como un riesgo moderado de cáncer de mama y realizar mamografías cuando son más jóvenes.

En general, la frecuencia de la malignidad relacionada con NF1 ronda, probablemente, el 15%, durante toda la vida. Esto aumentaría el riesgo de la malignidad durante la vida del paciente, desde el 35%, aproximadamente, en el promedio de las personas, hasta cerca del 50%, en NF1. Sin embargo, esta afirmación no tiene en cuenta la reducción de 15 años, aproximadamente, en la esperanza de vida de los pacientes que sufren NF1 y, por lo tanto, la diferencia quizás sea menor.

TUMORES ENDOCRINOS Y OTROS TIPOS

Los tumores Endocrinos Duodenales (carcinoides) surgen con frecuencia del 1%, aproximadamente, en NF1 [22]. Muestran especial predilección por el duodeno y la ampolla de Vater. Una serie de 27 pacientes que sufrían NF1 y tumores carcinoides duodenales presentaron la incidencia máxima en la cuarta y quinta décadas [33]. Muchos pacientes afectados por NF1 y carcinoide muestran un feocromocitoma coexistente cuya presencia debe excluirse. Estos fecromocitomas aparecen en <1% de pacientes que sufren NF1 y predominan en la cuarta y quinta década como sucede con los carcinoides. El 5% aproximadamente de los pacientes afectados por feocromocitoma sufren NF1. El feocromocitoma heredado se asocia con más frecuencia a las Neoplasias Endocrinas Múltiples del tipo 2 o con la enfermedad de von Hippel Lindau. Los paragangliomas aparecen también con excesiva frecuencia en NF1. Los tumores "Glómicos", que presentan hinchazones dolorosas en la superficie interior de las uñas, se observan con frecuencia creciente [34]. Los denominados anteriormente neurofibromas gastrointestinales, que aparecen en el 2% aproximadamente de los pacientes de NF1, desde el punto de vista histológico, son, en realidad, Tumores del estroma gastrointestinal [35].

Descripción

Las lesiones cutáneas son un rasgo crítico para el diagnóstico. Las manchas de color *Café con leche* aparecen desde el nacimiento y casi todos los niños afectados presentan seis o más manchas a los 5 o 6 años de edad [15,16,22]. Las manchas *Café con leche* constituyen, generalmente, el primer síntoma de NF1 en la mayoría de los pacientes. Suelen observarse durante el primer año de vida y su número y tamaño aumenta hasta los primeros años de la adolescencia [15,16,22]. Con frecuencia, la presencia de estos síntomas en niños despiertan la atención del médico y confirman casi siempre el diagnóstico en casos que presentan historial familiar al cabo de cierto tiempo, aparece la pecosidad axilar e inguinal, aunque puede presentarse ya a los 3 años de edad. Alrededor del 90%

de los pacientes muestran pecosidad al llegar a la edad adulta [15]. Los tumores plexiformes pueden observarse a menudo desde el nacimiento y afectan de forma difusa la piel y estructuras subcutáneas. Los neurofibromas plexiformes aparecen externamente en el 25% aproximadamente de los casos [15,16,22]. Si no aparecen durante los primero años de la edad adulta, es poco probable que surjan y se consideran, a menudo, lesiones "congénitas". Los tumores cutáneos comienzan usualmente en la pubertad, pero pueden hacerlo antes y, al llegar a la edad adulta, se observan en >95% de los pacientes. Los tumores subcutáneos son menos frecuentes, pero muestran una progresión que depende de la edad, semejante a la de sus equivalentes cutáneos. El 5% aproximadamente de los pacientes desarrollan Xantogranulomas (nódulos pequeños de forma que recuerda una naranja y arracimados en la piel) cuando alcanzan entre 2 y 5 años y se considera que están asociados a un mayor riesgo de leucemia Mieloide Crónica Juvenil. Los pacientes que sufren NF1 pueden presentar, también, durante la infancia, complicaciones originadas por un glioma óptico, especialmente, pérdida visual. Los tumores, por sí mismos, con frecuencia son muy benignos y la visión quizás no llegue a deteriorarse en absoluto desde su aparición. Otros rasgos del glioma óptico incluyen la pubertad precoz que desencadena un crecimiento rápido o la aparición de características sexuales secundarias y proptosis ocular. El glaucoma congénito constituye otro síntoma que se presenta rara vez en el ojo y afecta <1% [15,22].

Los pacientes que sufren NF1 pueden presentar problemas óseos. La pseudoartrosis origina el desarrollo de una articulación falsa en un hueso largo o impide que los huesos fracturados se unan al cabo de 6 meses a un año. Suele ocurrir en la parte superior de la tibia o peroné, donde el 50-90% de dichos casos se deben a NF1 [28,29]. Sin embargo, puede aparecer en todos los huesos largos. En el caso de la tibia presenta con frecuencia la parte anterior arqueada y puede adoptar desde el nacimiento la forma de reloj de arena. La fractura espontánea o la originada por un trauma poco importante aparece con frecuencia a los 2 años de edad. Alrededor del 1-2% de los pacientes que sufren NF1 muestran síntomas de pseudoartrosis [15,22]. Rara vez los pacientes presentan escoliosis, que puede avanzar inexorablemente, normalmente durante la pubertad. Escoliosis que abarca una secuencia de 4-6 vértebras y no se puede resolver mediante ortopedia. Aunque la escoliosis propiamente dicha es bastante frecuente en NF1 y debe investigarse durante el examen clínico, no es generalmente un rasgo que se pueda observar a simple vista. La displasia del ala esfenoidal aparece a menudo con proptosis. Se puede asociar a un tumor plexiforme orbital y tal vez sea el rasgo que denuncia la presencia de NF1.

Aunque una proporción importante de los niños que sufren NF1 tropiezan con dificultades de aprendizaje, especialmente lectura o deficiencia intelectual mínima, que rara vez constituye una dificultad grave y, por lo tanto, no es un síntoma indicativo. Aunque algunos estudios muestran una proporción importante (8-11%) cuyo cociente de inteligencia (IQ) <70 indica deficiencia mental

(36-38), los estudios sobre la población sugieren que el número de niños que sufren deficiencia moderada o grave (3%) o necesitan educación especial [37]. Las dificultades del aprendizaje disminuyen al impartir educación adicional al niño y el cociente de inteligencia mejora (IQ) en la edad adulta [37,38].

Otras complicaciones típicas de los tumores pueden ser el síntoma que indica su presencia. Los neurofibromas espinales pueden originar debilidad y aspecto demacrado, paraestesia o dolor en el nervio raquídeo. Aunque los casos de tumores sintomáticos aparecen en el 1-2% solamente, pueden surgir en la infancia. Los tumores MPNST son casi siempre una complicación que aparece en la edad adulta, pero, con frecuencia, es el tumor que origina el diagnóstico de NF1.

FACTORES DEL PRONÓSTICO

El pronóstico de las lesiones del sistema nervioso central (CNS) depende tanto del tipo como la edad cuando aparecen y localización. La macrocefalia es frecuente y, generalmente, inofensiva, pero puede aumentar la circunferencia del cráneo. La hidrocefalia con o sin tumores asociados, puede aparecer a cualquier edad y convertirse en sintomática. Los neurofibromas del nervio raquídeo y médula espinal pueden originar déficit, según el lugar donde aparecen. Tanto los gliomas como los meningiomas quizá pongan en peligro las estructuras o nervios circundantes y originar síntomas neurológicos. Los gliomas en nervios ópticos pueden originar pérdida visual. Los astrocitomas pilocíticos son relativamente benignos mientras que la mitad de los astrocitomas fibrilares muestran un comportamiento maligno. Ciertos gliomas pueden avanzar hasta convertirse en tumores de grado alto, cuyo pronóstico es normalmente malo.

En general, el pronóstico de los tumores CNS, en pacientes de NF1, pueden ser ligeramente mejor que el de los tumores esporádicos [23,39]. Según refleja un estudio retrospectivo de 104 pacientes afectados por NF1, que presentan tumores CNS, la tasa general de supervivencia alcanzó el 90% a los 5 años [39]. Entre los factores independientes asociados a un plazo de supervivencia más corto, hay que citar la localización fuera del nervio óptico, los tumores diagnosticados en adultos y los tumores sintomáticos. Los objetos brillantes sin identificar [39] UBO, que se observan a menudo en las imágenes obtenidas mediante resonancia magnética (MRI) en niños, mejoran con la edad y parecen ser benignos.

PATOLOGÍA

MÁCULAS COLOR CAFÉ CON LECHE

Desde el punto de vista macroscópico, el tamaño de las máculas color café con leche varía acusadamente desde unos cuantos milímetros hasta muchos centímetros. El color abarca desde

marrón claro hasta oscuro, superficie plana y bordes lisos. Las manchas color café con leche no permiten diagnosticar neurofibromatosis. Los individuos normales presentan normalmente sólo una mácula, aunque, el 10%, aproximadamente, quizás muestren una o dos manchas. Desde el punto de vista histológico, constituyen una hiperpigmentación basilar con o sin melanosis superbasilar. Se puede observar cierta hiperplasia melanocítica apenas importante. Las máculas se caracterizan por la presencia de melanosomas gigantes (2 a 6 micras) dentro de melanocitos y, a veces, también, queratinocitos. Estos melanosomas no aparecen, solamente, en neurofibromatosis y se observan, también, en el síndrome de Albright (los bordes son, generalmente, irregulares) y se presentan, a veces, tanto en casos de lentigo simplex y nevus spilus, como en nevus displásticos. Desde el punto de vista microscópico, presentan pigmentación acusada, cuerpos citoplásmicos redondeados, originados por la fusión de melanosomas primarios o cuerpos residuales lisosómicos secundarios[40].

NEUROFIBROMA

Los neurofibromas son tumores benignos situados en la vaina de los nervios y formados principalmente por células de Schwann, pero, mediante contraste, aparecen schwannomas que contienen fibroblastos, mastocitos, elementos vasculares y axones dispersos en el tumor. En la neurofibromatosis NF1, se pueden observar los distintos tipos de neurofibromas, que incluyen los tumores cutáneos localizados, cutáneos difusos, intraneurales (nodulares) localizados y plexiformes. Sus rasgos clínicopatológicos han sido catalogados en fecha reciente[41].

Los *neurofibromas cutáneos localizados* son corrientes en NF1 y afectan tanto a la dermis como al tejido subcutáneo y no muestran localización preferida. Se presentan en forma nodular y polipoide sin encapsular y rara vez superan 2 cm. Ya sean esporádicos o asociados a un síndrome, los rasgos microscópicos son semejantes. Están formados principalmente por células uniformes de Schwann y aspecto fusimorme con prominencias que apenas se pueden percibir y núcleos delicadamente alargados o sinuosos. Estos neurofibromas no muestran tendencia a convertirse en malignos.

Neurofibromas cutáneos difusos. Esta variante, poco frecuente, aparece en niños y, en el 10% de los casos, asociada a NF1. Forma engrosamientos bastante grandes semejantes a placas difusas en tejidos subcutáneos y dermis, con frecuencia en la región de la cabeza y cuello, que al extenderse forman infiltrados dérmicos no destructivos y penetran en el tejido subcutáneo. Se observan normalmente tanto corpúsculos seudomeissnerianos como componentes plexiformes menores. Estos tumores rara vez llegan a ser malignos.

Los neurofibromas intraneurales localizados rara vez afectan la piel, pero sí a los nervios de la médula espinal, craneales o neurovegetativos. Las células del neurofibroma crecen dentro del

nervio y lo transforman en una masa fusiforme. Estos neurofibromas pocas veces experimentan una transformación maligna.

Neurofibroma plexiforme. Este tumor característico aparece, casi exclusivamente, en NF1 y afecta generalmente a nervios importantes. Aunque los neurofibromas difusos incluyen con frecuencia lesiones cutáneas. Éstas pueden aparecer en forma pura. Los tumores ocasionales, generalmente pequeños, se pueden observar esporádicamente, y se deben probablemente a una doble mutación localizada. Las ramificaciones nerviosas afectadas presentan con frecuencia el aspecto de lombrices enmarañadas entre sí. Quizás, el 5% aproximadamente de los neurofibromas plexiformes sufren transformaciones malignas y se convierten en tumores malignos situados en la vaina nerviosa periférica (MPNST).

Los casos de *MPNST*, en general, forman masas globoides o fusiformes, que no siempre están asociadas a nervios. La mitad de los tumores, aproximadamente, tienen su origen en neurofibromas del tipo intraneural o plexiforme. Desde el punto de vista patológico, muestran un espectro muy amplio. La mayoría son de grado alto, muy poco diferenciados, o la diferenciación es aneuploide.

GENÉTICA MOLECULAR DE NF1

Los estudios sobre enlaces familiares[42] han situado el gen NF1 en 17q11.2. El gen se ha clonado eventualmente mediante la identificación, en 1990, de dos pacientes que presentaban translocaciones equilibradas que afectaban al punto 17q[43]. Es un gen voluminoso que contiene más de 300 kilobases de ADN divididas en más de 50 exones[44]. El gen transcribe una proteína 327 kd GAP que contiene 2.818 aminoácidos. Resulta poco usual porque presenta 3 genes incluidos en un intrón que transcriben en dirección inversa. La proteína se fija a la proteína oncogénica ras a través de su dominio GAP. El gen NF1 aparece expresado de forma generalizada en casi todos los tejidos, pero, sobre todo, en los sistemas nerviosos periférico y central[45,46]. Las mutaciones del gen NF1 dan lugar a niveles reducidos de proteína funcional que quizás no baste para el funcionamiento adecuado de la célula. El gen NF1 es regulado a múltiples niveles: durante la trascripción, mRNA y estabilidad proteínica, y al centrarse en mRNA. Los niveles de NF1 mRNA y proteína, neurofibromina, pueden variar rápidamente. Durante el desarrollo del feto, el gen NF1 aparece expresado de forma transitoria en muchos tejidos y su presencia es necesaria para la histogénesis adecuada. Los ratones homocigotes, debido a una mutación deletérea en el gen NF1 no desarrollan la estructura normal tanto del corazón como de varios tejidos derivados de la cresta neural y mueren en el útero[47].

No se conoce por completo la función que desempeña el gen NF1, aunque, al parecer, codifica una proteína multifuncional. Se ha denominado a la neurofibromina como supresora de

tumores, dado que las células de tumores malignos en vainas de nervios periféricos (MPNST), en pacientes afectados por neurofibromatosis, pueden mostrar una pérdida de la heterocigosidad del gen NF1 [48]. La neurofibromina contiene un dominio relacionado con la proteína que activa la GTPase (GAP). Este dominio acelera el paso de GTP-Ras activo a GDP-Ras inactivo, en varios tipos de células [49]. Sin embargo, la actividad de GAP, solamente, no basta, al parecer, para explicar por completo el funcionamiento de la neurofibromina. Se ha demostrado la interacción de la neurofibromina con los microtúbulos citoesqueletales, los microfilamentos de actina y filamentos intermedios [50-52].

Espectro de las mutaciones

Se han identificado mutaciones en toda la extensión del gen NF1 y se ha observado la concentración inicial en el dominio ras de GAP, lo que corrobora los informes sobre el predominio de las mutaciones en este lugar. La mayoría de las mutaciones originan la interrupción del desarrollo de la proteína y abarcan, tanto cambios estructurales sin sentido, como mutaciones en el lugar de unión. Los historiales describen, sin embargo, algunas mutaciones patogénicas de falso sentido. Entre el 5 y 10% de los pacientes muestran grandes pérdidas de material genético, que abarcan con frecuencia el gen completo y pueden detectarse fácilmente mediante FISH o MLPA (Amplificación de la Sonda de Ligadura Múltiple). Aunque los informes iniciales sobre las pruebas bastante extensas realizadas empleando una técnica solamente, por ejemplo, SSCP, identificaron una proporción relativamente pequeña (10-20%) de mutaciones [53]; las técnicas más recientes, por ejemplo, DHPLC han aumentado la proporción hasta el 68% [54] y una selección a fondo, que abarca una estrategia del material eliminado, eleva el porcentaje hasta el 95% [55].

Correlaciones entre genotipo y fenotipo

La búsqueda de un vínculo entre el tipo o lugar de la mutación y los rasgos de la enfermedad produjo, en principio, resultados poco alentadores, debido al porcentaje de identificación deficiente en la mayoría de los estudios realizados. Sin embargo, se han relacionado, actualmente, las pérdidas importantes del material genético con el alcance del neurofibroma, además de los rasgos dismórficos y mayor deficiencia mental [56,57]. Hay, también, información que demuestra el riesgo elevado de MPNST en pacientes que han sufrido pérdida de material genético debido a NF1 [58]. No existe una relación clara con otros tipos o lugares de mutaciones, aunque se ha demostrado, actualmente, que la mutación somática origina enfermedades segmentarias [59].

Pruebas predictivas

En casos de NF1,la necesidad de realizar pruebas presintomáticas es limitada, dado que la situación puede identificarse generalmente en los parientes de primer grado que tienen 5 o 6 años de edad, aproximadamente. Hay casos de análisis de mutaciones en niños que presentan manchas múltiples

de color café con leche, aunque la gran mayoría, que muestran 6 o más manchas típicas, padecen NF1. La mayor sensibilidad del procedimiento para analizar la mutación[55] proporciona valores más exactos de predicción negativa y algunos solicitan que se realicen pruebas prenatales. Sin embargo, el asesoramiento médico en estos casos resulta problemático debido al carácter variable del curso de la enfermedad aun dentro de las familias[18].

Tratamiento

Se obtienen mejores resultados en pacientes de NF1 al contar con cierta colaboración, por lo menos, de un especialista interesado en la enfermedad. Es preciso realizar verificaciones más frecuentes en la infancia, que incluyen exámenes, por lo menos, cada año de la estructura (escoliosis, seudoartrosis), visión y crecimiento (glioma óptico), tensión arterial, desarrollo neurológico/ intelectual y situación cutánea. Los exámenes de adultos han de concentrar su atención en los tumores malignos periféricos en la vaina del nervio (MPNST) y los riesgos cardiovasculares.

Diagnóstico diferencial

Las condiciones que aparecen asociadas a las anormalidades pigmentarias y bultos múltiples cutáneos/ subcutáneos abarcan las causas principales que pueden originar confusiones y la posibilidad de asignar etiquetas erróneas a pacientes de NF1. La probabilidad de un diagnóstico erróneo es muy escasa al aplicar rigurosamente los criterios del Instituto Nacional de Salud (NIH). La biopsia de un tumor subcutáneo, en casos de lipomatosis múltiple, o la evaluación adecuada de la pigmentación cutánea, en pacientes que sufren la enfermedad de Fanconi, o el síndrome McCune-Allbright o LEAPORD, proporcionarían, por lo tanto, pruebas concluyentes. Las formas recesivas en la herencia de HNPCC (Cáncer Colorrectal Hereditario sin Poliposis) que no coinciden con los genes correctores MLH1y PMS2, constituyen una causa más reciente de confusión. Los niños que sufren mutaciones homocigóticas deletéreas muestran tanto manchas de color *café con leche* (que rara vez cumplen los criterios del NIH, ni las condiciones típicas de NF1) y malignidad pediátrica que abarca los tumores cerebrales. También hay información sobre la existencia de neurofibromas cutáneos.

NEUROFIBROMATOSIS 2

Genética y epidemiología

Los cálculos realizados en el Reino Unido sobre una muestra grande de la población reflejan una incidencia de NF2, según la cual, 1 de cada 33-40.000 personas presentaría al nacer una mutación en el gen *NF2*[60]. La incidencia al nacimiento es significativamente superior a la prevalencia al diagnosticar la enfermedad porque muchos casos no desarrollan las características patológicas hasta la tercera década o más tarde, y muchos fallecen antes de ese momento. Debido a las

mejoras incorporadas al diagnóstico precoz y tratamiento de los tumores, la prevalencia ha aumentado, según refleja que han aumentado los 15 años de supervivencia, a partir del momento del diagnóstico de NF2 que era el lazo calculado en el Reino Unido (RU) hace diez años o más[61]. La repetición, en fecha reciente, del análisis de incidencia y prevalencia en el Noroeste de Inglaterra, se observa que esta prevalencia ha aumentado desde 1 en 210.000 hasta 1 en 100.000, en nuestra población, que suma 4,1 millones[62] y la incidencia ha aumentado hasta 1 en 30.000, durante un periodo de 20 años. El estudio a gran escala sobre la mortalidad en el Reino Unido corrobora, también, que ha mejorado la supervivencia de los casos diagnosticados[63].

Aunque la tasa de transmisión alcanza el 50% en la segunda generación y posteriores, el riesgo de transmisión en un caso de NF2, al parecer, esporádico, debido al mosaicismo, es inferior al 50%[64]. La idea inicial, según la cual, entre el 10 y 20%, por lo menos, de los pacientes *de novo* que sufren NF2 pueden presentar exclusivamente la mutación en una proporción de células que ha aumentado hasta el 25-30% en dos estudios combinados recientes realizados en los Estados Unidos, Alemania y Reino Unido[65,66]. Los estudios combinados abarcaron más de 500 pacientes e incluyeron el estudio de tumores en más de 60 pacientes. Ruggieri y Huson[67] revisaron perfectamente las consecuencias de este mosaicismo en la neurofibromatosis. Se observaron, inicialmente, indicios del efecto de un gen materno, que aparece a edad temprana en individuos que habían heredado NF2 de su madre, pero, este efecto se debe, probablemente, más bien a una menor adaptación genética entre los varones afectados gravemente[68]. El número de pruebas que indican anticipación es reducido (aumento en la gravedad de la enfermedad generación tras generación), aunque algunos informes lo hayan sugerido. Las diferencias entre la primera y segunda generación pueden tener su origen en el mosaicismo.

Manifestaciones clínicas

El desarrollo del schwannoma vestibular bilateral caracteriza al NF2. Otros rasgos tumorales importantes son los schwannomas que afectan otros nervios craneales, espinales y periféricos, los meningiomas, tanto intracraneales (incluidos los meningiomas del nervio óptico) e intraespinales, como algunas afecciones malignas (ependimomas y gliomas) de baja intensidad que afectan al sistema nervioso central (CNS). La Tabla 3 muestra los Criterios de Manchester (modificados por NIH) para diagnosticar NF2. Los criterios originales del NIH han sido ampliados para incluir pacientes sin antecedentes familiares que presentan schwannomas múltiples y/o meningiomas, en los que aún no se han desarrollado tumores bilaterales en el 8.º nervio. La comprobación reciente de la validez de estos criterios ha demostrado la mayor sensibilidad de los Criterios de Manchester, sin que ello suponga pérdida de su carácter específico[69]. Los pacientes pueden presentar meningiomas craneales o tumores espinales mucho antes de que aparezca un schwannoma vestibular (VS). Dado que el 50-60% de los casos reflejan mutaciones nuevas, los criterios abarcan

Tabla 3. Criterios para diagnosticar NF2 (incluyen los criterios de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y criterios adicionales)

Schwannomas vestibulares bilaterales o historial familiar de NF2 más:
1) Schwannoma vestibular (VS) unilateral o
2) Dos, entre los siguientes: meningioma, glioma, neurofibroma, schwannoma, opacidades lenticulares posteriores subcapsulares
Criterios adicionales: VS unilateral *además de* dos de los siguientes: meningioma, glioma, neurofibroma, schwannoma y opacidades subcapsulares posteriores o,
Meningioma múltiple (dos o más) *además de* VS unilateral o dos de los siguientes: glioma, neurofibroma, schwannoma y cataratas

Nota: "dos de los siguientes" indica tumores individuales o cataratas, pero no tipos de tumores.

más espectros, pero resulta todavía muy poco probable que incluyan asociaciones casuales de rasgos aislados de la enfermedad. Sin embargo, los criterios dependen de hasta qué punto podemos averiguar con certeza que el schwannoma vestibular no ha surgido dentro del contexto de la schwannomatosis [70].

Aspecto

La mayoría de los pacientes afectados por NF2 sufren pérdida auditiva, que aparece generalmente de forma unilateral, al surgir la enfermedad. La pérdida auditiva puede aparecer acompañada o precedida de tinnitus. El schwannoma vestibular (VS) puede producir, además, entre otros síntomas iniciales, mareos o desequilibrio. Una proporción importante de los casos (20-30%) presentan un meningioma intracraneal, tumor espinal o tumor cutáneo. En realidad, el primer indicio de una enfermedad multitumoral más grave, durante la primera infancia, consiste, a menudo, en un tumor que aparece pero no en el 8.º nervio [71]. Un estudio reciente de 53 meningiomas pediátricos, que descubrieron 5 casos de NF2 cuya existencia no se sospechaba, además de los 9 que ya se conocían, y representa una frecuencia de 14/40 (42%) en la serie de meningiomas [72], han recalcado de nuevo lo dicho anteriormente. En adelante, la enfermedad se presenta de forma muy distinta respecto de los pediátricos, porque, en estos, el schwannoma vestibular (VS) representa solamente el 15-30% de los síntomas iniciales. Se observa también una tendencia a la mononeuropatía, que afecta especialmente al nervio facial y produce una parálisis semejante a la de Bell, que no se recupera completamente, años antes de que se detecte el schwannoma vestibular (VS). Algunos niños presentan enfermedades semejantes a la poliomielitis con desgaste de los grupos musculares en las extremidades inferiores que tampoco llegan a recuperarse por completo. En la edad adulta, aparece, sintomáticamente, en el 3 al 5% de los

pacientes una polineuropatía más generalizada [61], que aparece asociada con frecuencia en la biopsia del nervio a un aspecto de "bulbo en forma de cebolla". Esta situación puede avanzar y producir un desgaste muscular grave, que llega hasta el fallecimiento. Los estudios detallados de biopsias de nervios y electrofisiológicos, realizados en fecha reciente, indican que la mayoría de los pacientes, que padecen NF2, muestran pruebas subclínicas de una neuropatía axonal que puede deberse a múltiples tumores pequeños en vez de una neuropatía típica en forma de bulbo de cebolla [73,74].

Las características oftalmológicas destacan también en NF2. Entre el 60-80% de los pacientes sufren cataratas [61] que producen, generalmente, opacidad lenticular presenil en posición subcapsular posterior, que rara vez es preciso extirpar. Sin embargo, estas zonas opacas en forma de cuña cortical quizás existan casi desde el nacimiento. Los meningiomas del nervio óptico pueden originar pérdida visual durante los primeros años de vida y hematomas retinales extensos capaces de afectar la visión. El diagnóstico equivocado, que considera retinoblastomas a las dos anormalidades citadas, ha originado la extracción del globo ocular durante los primeros años de vida.

Tabla 4. Características clínicas de los pacientes de NF2 en cuatro estudios

CARACTERÍSTICAS	ESTUDIO			
	Kanter et al.	Evans et al.	Parry et al.	Mautner et al.
Número de casos	73	120	63	48
Número de familias	17	75	32	44
Casos esporádicos	0	45	17	44
Edad media al aparecer la enfermedad (años)	20 (de 59)	22	20	17
Meningiomas intracraneales (%)	18	45	49	58
Tumores espinales (%)	NC	26	67	90
Tumores cutáneos (%)	32 (de 73)	68 (de 100)	67	64
>10 tumores cutáneos (%)	NC	10 (de 100)	NC	NC
Manchas "café con leche" (%)	42 (de 31)	43 (de 100)	47	NC
Cataratas (%)	NC	38 (de 90)	81	62
Astrocitoma intracraneal (%)	NC	4.1	1.6	NC
Ependimoma (%)	NC	2.5	3.2	6
Meningioma en vaina de nervio óptico (%)[1]	NC	4.1	4.8	8

[1] *En Mautner et al., la frecuencia de tumores en la vaina del nervio óptico abarca todos los tipos histológicos (o sea, schwannomas y meningiomas).*

La piel ayuda a formular el diagnóstico, pero las características cutáneas en NF2 son mucho más sutiles que en NF1. Alrededor del 70% de los pacientes que sufren NF2 presentan tumores cutáneos, pero sólo en el 10% de los casos presenta más de diez tumores cutáneos. Los tumores, al parecer, pertenecen a tres tipos distintos, por lo menos. El tipo más frecuente es la lesión semejante a una placa intracutánea ligeramente sobresaliente y más pigmentada que la piel circundante, que muestra, a menudo, un exceso piloso. Se pueden palpar con frecuencia tumores nodulares subcutáneos situados a mayor profundidad, a veces en nervios periféricos importantes. Estos tumores adoptan la forma de hinchazón fusiforme del nervio y es posible palpar el nervio engrosado por ambos costados. Se observa, también, la presencia ocasional de tumores intracutáneos semejantes a los de NF1. La mayoría de estos tumores son schwannomas, aunque, a veces, aparecen neurofibromas definidos. La Tabla 4 muestra el margen y frecuencia de las características obtenidas por 3 estudios clínicos a gran escala.

Resultados radiográficos

El procedimiento de imágenes obtenidas mediante resonancia magnética (MRI) permite detectar actualmente tumores de tamaño reducido, que miden 1-2 mm de diámetro, situados en nervios raquídeos craneales y espinales. Muchos tumores espinales pequeños no producirán nunca síntomas [75]. El MRI espinal demuestra la presencia de tumores espinales en el 70-90% de los pacientes [75,76], pero los estudios, realizados en épocas anteriores, antes de la utilización generalizada de la exploración espinal, indicaron que solamente el 25-30% de los pacientes de NF2 presentaban tumores espinales sintomáticos [61]. Se descubren, también y cada vez más, tumores intramedulares, asociados, con frecuencia, a defectos de cierre del canal medular, que predominan en la espina cervical superior y tallo cerebral. Al estudiar la biopsia, estos tumores suelen ser ependimomas poco intensos. Aunque, quizás preocupen, en principio, al radiólogo o médico responsable del tratamiento, la mayoría de estos tumores no se desarrollan. Se descubren, también, con frecuencia, schwannomas en nervios craneales. Suelen aparecer normalmente en el 5.º nervio, pero NF2 puede afectar a todos los nervios craneales. Sin embargo, los schwannomas en nervios craneales, salvo (VS), rara vez alcanzan un tamaño que exija extirparlos. MRI permite detectar fácilmente los meningiomas como áreas ampliadas de las meninges alrededor de la médula espinal, cerebro o nervios ópticos, que en el gammagrama o "meningiomas en placa" correspondientes, quizás, aparezcan como áreas que confluyen o tienden a unirse. Las tasas de crecimiento del VS varían mucho, pero alcanzan 2 mm anuales como promedio, aunque suelen ser más altas cuanto más joven es el paciente [77]. Por el contrario, los meningiomas se caracterizan por un crecimiento más rápido.

Hay varios grupos de individuos que deben considerarse en riesgo y exigen una investigación más a fondo. Estos grupos abarcan los que tienen antecedentes familiares de NF2, pacientes de edad

Tabla 5. Aspectos esenciales de NF1 y NF2

NF1
• Se puede formular clínicamente el diagnóstico, generalmente, durante los primeros 6 años de vida
• Los criterios del NIH son muy sensibles y específicos
• El análisis molecular completo encuentra actualmente mutaciones en >90%
• Es preciso el seguimiento regular de los pacientes por un especialista
• Son convenientes, durante la infancia, exámenes visuales, ortopédicos, tensión sanguínea y capacidad intelectual
• No hay que subestimar el riesgo de MPNST y es preciso que los pacientes sepan que han de informar sobre tumores que crecen rápidamente o dolorosos
NF2
• La exploración mediante imágenes de resonancia magnética (MRI) de la zona cráneo-espinal es la regla de oro para diagnosticar NF2
• Los criterios de Manchester u otros que sean más sensibles que los criterios del NIH
• 30% de los casos de *novo* presentan mosaicismo
• El análisis tumoral permite identificar mutaciones de mosaico que no se pueden detectar mediante análisis de sangre
• Un equipo multidisciplinario debe realizar el tratamiento de los pacientes
• Se debe ofrecer la posibilidad de realizar un ensayo molecular a los niños que presentan el 50% de riesgo o un seguimiento regular mediante imágenes de resonancia magnética (MRI), si lo primero no fuera posible

inferior a 30 años que presentan VS unilateral o meningioma, pacientes que sufren tumores espinales múltiples (schwannomas o meningiomas), y pacientes que presentan schwannomas cutáneos. La exploración mediante imágenes de resonancia magnética (MRI) resulta indispensable para su evaluación más detallada.

Genética molecular

Los estudios del material tumoral fueron la clave inicial que permitió aislar el gen *NF2*. Los estudios de cromosomas en meningiomas señalaron en principio al cromosoma 22 como el lugar probable del gen *NF2*, dado que en muchos tumores se observaba la pérdida total o parcial del cromosoma 22. Estudios citogenéticos posteriores realizados sobre los schwannomas han confirmado, también, que la pérdida del cromosoma 22 o su brazo largo sucedía con mucha frecuencia, como confirmaron los estudios posteriores del ADN. Los estudios sobre enlaces han

confirmado el carácter homogéneo de los lugares ocupados por el cromosoma 22. El descubrimiento simultáneo de las pérdidas constitucionales y tumorales de material genético, en un gen relacionado con una membrana celular formada por aminoácido 595, denominado merlina o schwannomina por los dos grupos de investigadores que lo aislaron [6,7], permitió aislar posteriormente el gen *NF2*.

Según reflejan los estudios a mayor escala sobre las correlaciones detalladas entre genotipo/fenotipo en múltiples familias, las mutaciones truncadas originan cursos más graves de la enfermedad que las mutaciones de falso sentido, o las mutaciones del lugar de unión, o pérdidas grandes de material genético en los cromosomas [78-82]. El fenotipo varía más en pacientes que presentan mutaciones en el lugar de unión [83]. Sin embargo, las mutaciones en el lugar de unión muestran sus correlaciones propias con las que aparecen en los 5 primeros exones que otorgan el fenotipo más grave [84]. Existen actualmente correlaciones para casi todas las manifestaciones patológicas, pero, especialmente, según el número de meningiomas, tumores espinales y la edad cuando aparece la enfermedad y el diagnóstico, y existen hasta pruebas evidentes de menor supervivencia en pacientes que presentan mutaciones truncadas [63]. El fenotipo más grave, en los pacientes que presentan mutaciones de proteína truncada, quizás se deba a un efecto negativo dominante, en que la proteína mutante actúa de forma dimérica respecto del producto normal y reduce la cantidad de proteína del tipo nativo capaz de suprimir el tumor. Aunque nunca se haya demostrado la existencia de proteína truncada estable, y quizás no se pueda traspasar debido a la degradación resultante de la falta de sentido, ésta tal vez sea la única explicación plausible porque la enfermedad presenta un pronóstico peor que si el gen completo es el que pierde material.

Algunos casos más benignos presentan un mosaico patológico en que solamente una parte de las células contienen el gen *NF2* que ha sufrido mutación. La mutación comienza después de la fecundación que origina dos descendencias celulares separadas. La proporción de células afectadas depende de hasta qué punto la mutación se produce más o menos temprano durante el desarrollo. Las pruebas recientes sugieren que entre el 25 y 30% de los casos de NF2, cuyo historial familiar no registra la enfermedad, presentan mosaicismo y, en muchos casos, la mutación afecta un número demasiado reducido de las células y no se puede detectar en una muestra de sangre [64-67]. Esto explica el curso más benigno de la enfermedad en muchos individuos en los que no se descubren mutaciones y, dado que un subconjunto, solamente, de células germinales acarrea la mutación, el riesgo de transmitir la enfermedad a sus descendientes es inferior al 50%. El riesgo de transmitir la enfermedad a la generación siguiente dependerá de la proporción de células germinales afectadas. Si no se puede detectar la mutación en los linfocitos sanguíneos (y aparece solamente en las células tumorales) el riesgo de transmisión, en tal caso, es bajo e inferior

probablemente al <5% [65]. Pero, si un descendiente ha heredado la mutación, la enfermedad lo afectará de forma más intensa que a sus progenitores, dado que dicho descendiente acarrea la mutación en la totalidad de sus células. Entre las características que han sugerido la presencia de mosaicismo en NF2 debemos señalar que resultó más difícil encontrar mutaciones de *NF2* en la sangre de casos esporádicos que en la de pacientes que habían heredado la enfermedad de un progenitor afectado. La presencia de mosaicismo puede ser especialmente probable en NF2, si los tumores predominan en un costado. La mutación del mosaicismo se puede detectar al analizar el material del tumor de un individuo afectado. Al encontrar una mutación idéntica en dos tumores del paciente, podemos realizar pruebas en su descendencia, para averiguar si hay mutación [65,66,67,85].

Otras causas (además del mosaicismo) que producen tasas bajas al utilizar técnicas normales para detectar mutaciones sanguíneas, son las grandes pérdidas de material genético y las transposiciones de los lugares *NF2*. Sin embargo, las transiciones C > T, que originan mutaciones sin sentido, son las más frecuentes en el gen *NF2* [86]. Tanto las grandes transposiciones del gen NF2, que se puede detectar mediante el análisis cromosómico, como las de FISH, se observan con bastante frecuencia [87] y representan la mitad, aproximadamente, de las pérdidas o ganancias a gran escala en la línea germinal. El 12 al 17% aproximadamente de las mutaciones en la línea germinal de NF2, son pérdidas o ganancias exónicas, únicas o múltiples. Tanto el anillo 22 como las traslocaciones cromosómicas pueden aparecer, también, en casos de NF2 [87]. Al utilizar la combinación de una secuencia directa de la totalidad de la codificación e incluidos los límites intron y exon, y la exploración mediante una técnica que detecte las pérdidas exónicas de material genético y las duplicaciones como el MLPA, hemos detectado 75/80 (94%) de las mutaciones en la segunda generación de las familias afectadas por NF2. Probablemente, las mutaciones restantes constituyan variantes de uniones intrónicas profundas que exigirían un análisis del ácido ribonucleico (RNA) para detectarlas.

Análisis de tumores

Se han analizado esporádicamente varios tipos de tumores que aparecen normalmente en NF2. Es probable que tanto los schwannomas vestibulares (VS) como los de otras clases presenten inactividad del gen NF2, ya sea debido a mutaciones de ambos alelos, o por la mutación y pérdida del cromosoma 22, o a causa de la mutación y recombinación mitótica [88] o la mutación y metilación promotora [89,90]. El análisis del tumor quizás permita identificar casos de mosaicismo en NF2. Sin embargo, la incidencia de NF2 plenamente desarrollado, hasta en pacientes que tienen menos de 30 años y sufren VS aislado, es baja y probablemente inferior al <5% [91]. El 60% de los meningiomas, aproximadamente, se deben a la inactivación del NF2 y esto sucede, especialmente, en los tumores supratentoriales de histología fibroblástica (92). NF2 no aparece generalmente involucrado en ependimomas esporádicos, pero se conocen mesoteliomas que presentan mutaciones NF2 y hay descripciones actualmente sobre estos tumores en pacientes afectados por NF2 [93].

Tratamiento

El tratamiento de NF2 presenta aspectos difíciles y es preciso que un equipo multidisciplinario formado por neurocirujano, otorrinolaringólogo, audiólogo, oftalmólogo, neurorradiólogo y especialista en genética, trate a los pacientes [94]. Los resultados quirúrgicos son, sin duda, mucho mejores, si un equipo experto realiza el tratamiento [95]. En realidad, las pruebas demuestran, actualmente, sin lugar a dudas, que la mortalidad disminuye y las expectativas de vida aumentan de forma significativa en pacientes de NF2 tratados por 3 centros especializados en el Reino Unido (OR 0,3. CI 0,12-0,98) [63]. Resulta importante equilibrar la utilización de microcirugía con el tratamiento radioterápico que pueden aplicarse a pacientes afectados por tumores especialmente agresivos o cuyo riesgo quirúrgico es poco alentador o aquellos que rehúsan someterse a cirugía. Aunque se ha prestado mucha atención al tratamiento radiactivo, que muestra buenos resultados de "control tumoral" a corto plazo [96], hay que comparar esto con los riesgos a plazo más largo, por ejemplo, la malignidad [97] y tener en cuenta que los tumores crecen lentamente y, a veces, dejan de hacerlo durante cierto tiempo. Los equipos que poseen experiencia en la colocación de implantes en el tallo cerebral pueden ofrecer una rehabilitación auditiva parcial a los pacientes sordos, aunque los resultados aún están a la zaga de los conseguidos mediante implantes cocleares. Aunque el nervio coclear puede quedar inicialmente intacto, después de la intervención quirúrgica, el riego sanguíneo puede resultar afectado, pero, a pesar de todo, se puede realizar con éxito en algunos pacientes mediante el implante coclear. Dado que la detección de tumores en una etapa precoz resulta eficaz para mejorar el tratamiento clínico de NF2, las pruebas genéticas pre-sintomáticas constituyen parte integrante del procedimiento en casos de NF2.

El diagnóstico predictivo, mediante el análisis de marcadores intragénicos o marcadores que flanquean el gen *NF2*, se puede realizar actualmente en la mayoría de las familias que presentan dos o más individuos vivos afectados. Una vez identificada la mutación en un individuo, se puede someter al 100% de la familia a una prueba específica. Pero, la detección de la mutación exige tiempo y resulta costosa, y quizás no revele la mutación causante de la situación. En la mayoría de las familias, si hay más de un individuo afectado, el análisis de los lazos constituye, todavía, la prueba preferida, porque proporciona >99% de certeza sobre la situación del paciente. No es preciso realizar más seguimiento de los individuos en riesgo cuando se ha demostrado que no han heredado el gen *NF2* mutado.

Resultados

A pesar de las mejoras conseguidas en microcirugía y el empleo de radioterapia, la mayor parte de los afectados por NF2 se quedan sordos. El tratamiento de los tumores de NF2 es más difícil que el de los schwannomas vestibulares (VS) unilaterales y esporádicos, dado que los VS, en NF2, son a menudo multifocales y tienen el aspecto de un "racimo de uvas" que rodea, especialmente, el

nervio vestibular. Hay pruebas que demuestran una diferencia histológica en que el VS, en NF2, es más lobular y menos vascularizado que sus equivalentes esporádicos. Por dicha razón, el riesgo que corre el nervio facial es mayor en los casos de NF2. Para muchos pacientes, esta pérdida de capacidad funcional del nervio facial es uno de los aspectos más temidos de la enfermedad, aunque, esta complicación es actualmente mucho menos frecuente, si buenos cirujanos realizan la intervención [95]. La combinación de equilibrio deficiente, problemas visuales y debilidad originada por los tumores espinales puede incapacitar gravemente a los pacientes. En realidad, muchos pacientes de NF2 quedan inmovilizados en sillas de ruedas desde los primeros años de su edad adulta, y gran número de pacientes, que sufren tumores múltiples, mueren sin llegar a cumplir los treinta o cuarenta años.

Diagnóstico diferencial

El dilema principal que puede presentar el diagnóstico de NF2 aparece en casos aislados de pacientes que sufren schwannomas múltiples no craneales. Entre estos pacientes, algunos pueden llegar a desarrollar NF2 y será preciso realizar una gammagrafía craneal mediante MRI. En algunos pacientes, se puede demostrar la existencia de un mosaico debido a mutación de *NF2*. Pero, hay un grupo reducido de pacientes que presentan tumores que se limitan en gran parte a las regiones subcutánea y paraespinal, no afectan al 8.º nervio, y se puede demostrar que no existe mutación subyacente de NF2 [98]. Estos individuos pueden transmitir la enfermedad a sus hijos y en las familias afectadas por esta situación se observa todavía un vínculo estrecho con el lugar de NF2, aunque el lugar propiamente dicho se haya excluido en 2 familias, por lo menos [10]. Las mutaciones de *NF2* aparecen solamente en una minoría de pacientes que presentan los rasgos típicos de esta variante de la enfermedad. Resulta lamentable que pacientes de NF2 y schwannomas vestibulares laterales se diagnostique erróneamente que sufren schwannomatosis, especialmente, en las publicaciones japonesas y coreanas [99]. En fecha reciente, se ha publicado una declaración consensuada para el diagnóstico y tratamiento de la schwannomatosis [100]. El mecanismo subyacente en la formación schwannma parece ser un lugar centromérico respecto de NF2, lo que aumenta o bien su mutación dentro del lugar NF2 propiamente dicho o impulsa la recombinación mitótica, una vez que se haya producido la mutación que da lugar a una pérdida homocigótica de función.

No es probable la confusión con NF1, dado que sólo en 1-2% de los pacientes que sufren NF2 presentan seis o más manchas color "café con leche" y los nódulos de Lisch rara vez aparecen en NF2, pero repasar la histología del tumor es una precaución inteligente en casos dudosos. La presencia de schwannoma, en el caso de pacientes que no cumplen los criterios de NF1, dictados por los Institutos Nacionales de Salud, implica que la presencia de NF1 sea sumamente improbable, mientras que la presencia de neurofibromas múltiples da lugar a que NF2 sea también muy poco probable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crowe, F.W., Schull, W.J., Neal, J.V. (ed). (1956) A clinical pathological and genetic study of multiple neurofibromatosis. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois
2. Seizinger, B.R., Rouleau, G.A., Ozelius, L.G. et al. (1987) Genetic linkage of von Recklinghausen neurofibromatosis to the nerve growth factor receptor gen. Cell. 49, 589-94
3. Rouleau, G., Seizinger, B.R., Ozelius, L.G. et al. (1987) Genetic linkage analysis of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DNA marker on chromosome 22. Nature. 329, 246-8
4. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Neurofibromatosis (1987) Arch Neurol. 45, 575-9
5. Viskochil, D., Buchberg, A.M., Xu, G., et al. (1990) Deletions and a translocation interrupt a cloned gen at the neurofibromatosis type 1 locus. Cell. 62, 187-92
6. Troffater, J.A., MacCollin, M.M., Rutter, J.L., et al (1993) A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gen is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. Cell. 72,791-800
7. Rouleau, G.A., Merel, P., Lutchman, M., et al. (1993) Alteration in a new gen encoding a putative membrane-organizing protein causes neuro-fibromatosis type 2. Nature. 363,515-21
8. Narod, S.A., Parry, D.M., Parboosingh, J., et al. (1992) Neurofibromatosis type 2 appears to be a genetically homogenous disease. Am J Hum Genet, 51; 486-96
9. MacCollin, M., Woodfin, W., Kronn, D., Short, M.P. (1996) Schwannomatosis: a clinical and pathologic study. Neurology. 46,1072-9
10. MacCollin, M., Willett, C., Heinrich, B., et al. (2003) Familial schwannomatosis: exclusion of the NF2 locus as the germline event. Neurology. 60,1968-674
11. Thomson A. On neuroma and neurofibromatosis. Edinburgh:Turnbull and Spears 1900
12. Huson SM, Compston DAS, Harper PS (1989) A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. J Med Genet 26: 704-11
13. Garty BZ, Laor A, Danon YL. Neurofibromatosis type 1 in Israel: survey of young adults. J Med Genet. 1994;31(11):853-7
14. Gutmann DH, Aylesworth A, Carey JC, et al (1997) The diagnostic and multi-disciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. JAMA;278:51-7
15. McGaughran JM, Harris DI, Donnai D et al. (1999) A clinical study of type 1 neurofibromatosis in North West England. J Med Genet; 36: 192-6
16. De Bella K, Szudek J, Friedman JM. (2000) Use of the National Institutes of Health Criteria for diagnosis of neurofibromatosis type 1 in children. Pediatrics; 105:608-14
17. Messiaen LM, Callens T, Mortier G, Beysen D, Vandenbroucke I, Van Roy N, Speleman F, Paepe AD. (2000) Exhaustive mutation analysis of the NF1 gen allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. Hum Mutat;15(6):541-55
18. Easton DF, Ponder MA, Huson SM, Ponder BAJ (1993). An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF1): evidence of modifying genes. Am J Hum Genet 53: 305-13
19. Lubs ML, Bauer MS, Formas ME, Djokic B. (1991) Lisch nodules in neurofibromatosis type 1. N Engl J Med; 324: 1264-66
20. Listernick R, Charrow J, Greenwald MJ, Esterly NB. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. J Pediatr 1989; 114: 788-92
21. Hochstrasser H, Boltshauser E, Valavanis A. Brain tumours in children with von Recklinghausen neurofibromatosis. Neurofibromatosis 1988; 1: 233-9

22. Huson SM, Harper PS, Compston DA. Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales. Brain 1988; 111:1355-81
23. Singhal S, Kerr B, Birch J, Lashford L, Evans DGR. Clinical characteristics of symptomatic sporadic and NF1 related optic gliomata: implications for management. Archives Dis Child 2002; 87(1):65-70
24. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1:an analysis using US death certificates. Am J Hum Genet 2001; 68:1110-8
25. Guillamo JS, Creange A, Kalifa C, Grill J, Rodriguez D, Doz F et al. (2003) Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1): a retrospective study of 104 patients. Brain 126:152-60
26. Evans DGR, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Donnelly B, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. J Med Genet 2002; 39(5):311-4
27. Scheithauer BW, Woodruff JM, Erlandson RA. Primary malignant tumors of peripheral nerve. In Tumors of the Peripheral Nervous System. Atlas of Tumor Pathol; Armed Forces Institute of Pathology 1999: pp.303-72
28. Dabski C, Reiman HM Jr, Muller SA. Neurofibrosarcoma of skin and subcutaneous tissues. Mayo Clin Proc. 1990;65(2):279-82
29. De Raedt T, Brems H, Wolkenstein P, Vidaud D, Pilotti S, Perrone F, Mautner V, Frahm S, Sciot R, Legius E. (2003) Elevated risk for MPNST in NF1 microdeletion patients. Am J Hum Genet; 72(5):1288-92
30. Tucker T, Wolkenstein P, Revuz J, Zeller J, Friedman JM. (2005) Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. Neurology. 65(2):205-11
31. Ferner RE, Lucas JD, O'Doherty MJ et al. (2000) Evaluation of (18) fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18) FDG PET) in the detection of malignant peripheral nerve sheath tumours arising from within plexiform tumours in neurofibromatosis 1. J Neurol Neurosurg Psychiat 68: 353-7
32. Sharif S, Moran A, Iddenden R, Evans DG. Increased risk of breast cancer in Neurofibromatosis type 1: implications for mammography screening. Lancet 2005; submitted
33. Griffiths D, Williams G, Williams E. Duodenal carcinoid tumours, phaeochromocytoma and neurofibromatosis: islet cell tumour, phaeochromocytoma and von Hippel Lindau complex: two distinctive neuroendocrine syndromes. Q J Med 1987; 245: 769-82
34. De Smet L, Sciot R, Legius E (2002) Multifocal glomus tumours of the fingers in two patients with neurofibromatosis type 1. J Med Genet.;39(8):e45
35. Takazawa Y, Sakurai S, Sakuma Y, Ikeda T, Yamaguchi J, Hashizume Y, Yokoyama S, Motegi A, Fukayama M. (2005) Gastrointestinal stromal tumors of neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease). Am J Surg Pathol.;29(6):755-63
36. Riccardi VM, Eichner JE. Psychosocial aspects. Neurofibromatosis: Phenotype, natural history and pathogenesis. John Hopkins University Press, Baltimore 1981 pp150-61
37. Ferner RE, Hughes RA, Weinman J. Intellectual impairment in neurofibromatosis 1.J Neurol Sci 1996 Jun;138(1-2):125-33
38. Huson SM, Compston DAS, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. II Guidelines for genetic counselling. J Med Genet 1989; 26: 712-21
39. Guillamo, J.S., et al., Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1): A retrospective study of 104 patients. Brain, 2002. 126(Pt 1): p. 152-60
40. Jimbow K, Szabo G, Fitzpatrick TB. Ultrastructure of giant pigment granules (macromelanosomes) in the cutaneous pigmented macules of neurofibromatosis. J Invest Dermatol 1973;61:300-9
41. Scheithauer BW, Woodruff JM, Erlandson RA. Neurofibroma. Chapter 8. In: Peripheral Nervous System. Atlas of Tumor Pathol; Armed Forces Institute of Pathology 1999: pp.177-218
42. Seizinger BR, et al. Genetic linkage of von Recklinghausen neurofibromatosis to the nerve growth factor receptor gen. Cell 1987; 49: 589-94

43. Viskochil D, Buchberg AM, Xu G et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gen at the neurofibromatosis type 1 locus. Cell 1990; 62: 187-92
44. Collins FS. Positional cloning: where it's been and where it's going. Proceedings of the 8th International Congress of Human Genetics. Am J Hum Genet 1991; 49: p86
45. Daston MM, Scrable H, Nordlund M, Sturbaum AK, Nissen LM, Ratner N (1992). The protein product of the neurofibromatosis type 1 gen is expressed at highest abundance in neurons, Schwann cells, and oligodendrocytes. Neuron 8:415-28
46. Easton MM, Ratner N (1992) Neurofibromin, a predominantly neuronal GTPase activating protein in the adult, is ubiquitously expressed during development. Dev Dyn 195:216-26
47. Brannan CI, Perkins AS, Vogel KS, Ratner N, Nordlund ML, Reid SW, Buchberg AM, Jenkins, NA, Parada LF, Copeland NG (1994). Targeted disruption of the neurofibromatosis type-1 gen leads to developmental abnormalities in heart and various neural crest-derived tissues. Genes and Development 8: 1019-29
48. Legius E, Marchuk DA, Collins FS, Glover TW (1993). Somatic deletion of the neurofibromatosis type 1 gen in a neurofibrosarcoma supports a tumour suppressor gen hypothesis. Nat Genet 3: 122-6
49. Bollag G, McCormick F (1992). NF is enough of GAP. Nature 35:663-4
50. Gregory PE, Gutmann DH, Mitchell A, Park S, Boguski M, Jacks T, Wood DL, Jove R, Collins FS: Neurofibromatosis type 1 gen product (neurofibromin) associates with microtubules (1993). Somat Cell Mol Genet 19:265-74
51. Li C, Cheng Y, Gutmann DA, Mangoura D Differential localization of the neurofibromatosis 1 (NF1) gen product, neurofibromin, with the F-actin or microtubule cytoskeleton during differentiation of telencephalic neurons. Brain Res Dev Brain Res 2001; 130:231-48
52. Koivunen J, Ylä-Outinen H, Korkiamäki T, Karvonen S-L, Pöyhönen M, Laato M, Karvonen J, Peltonen S, and Peltonen J New function for NF1 tumor suppressor. J Invest Dermatol 2000; 114:473-9
53. Abernathy CR, Rasmussen SA, Stalker HJ, Zori R, Driscoll DJ, Williams CA, Kousseff BG, Wallace MR. NF1 mutation analysis using a combined heteroduplex/SSCP approach. Hum Mutat 1997;9(6):548-54
54. Han SS, Cooper DN, Upadhyaya MN. Evaluation of denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC) for the mutational analysis of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gen. Hum Genet 2001; 109(5):487-97
55. Messiaen LM, Callens T, Mortier G, Beysen D, Vandenbroucke I, Van Roy N, Speleman F, Paepe AD. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gen allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. Hum Mutat 2000;15(6):541-55
56. Kayes LM, Burke W, Riccardi VM, Bennett R, Ehrlich P, Rubenstein A, Stephens K.Deletions spanning the neurofibromatosis 1 gen: identification and phenotype of five patients. Am J Hum Genet 1994 Mar;54(3):424-36
57. Lopez Correa C, Brems H, Lazaro C, Estivill X, Clementi M, Mason S, Rutkowski JL, Marynen P, Legius E. Molecular studies in 20 submicroscopic neurofibromatosis type 1 gen deletions. Hum Mutat 1999;14(5):387-93
58. Wu R, Lopez-Correa C, Rutkowski JL, Baumbach L, Glover TW, Legius E. Germline mutations in NF1 patients with malignancies. Genes Chromosomes Cancer 1999: 26: 376-80
59. Colman SD, Rasmussen SA, Ho VT, Abernathy CR, Wallace MR.Somatic mosaicism in a patient with neurofibromatosis type 1. Am J Hum Genet 1996;58(3):484-90.
60. Evans, D.G.R., Huson, S.M., Donnai, D., et al. (1992) A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the north west of England and the UK, I. Prevalence, mutation rate, fitness and confirmation of maternal transmission effect on severity. J Med Genet..29,841-6
61. Evans, D.G.R., Huson, S.M., Donnai, D., et al. (1992) A clinical study of type 2 neurofibromatosis. Q J Med.84,603-18

62. Evans, D.G.R., Moran, A., King, A., Saeed, S., Gurusinghe, N., Ramsden, R. (2005) Incidence of Vestibular Schwannoma and Neurofibromatosis 2 in the North West of England over a 10 year period: higher incidence than previously thought. Otol Neurotol; 26(1):93-7

63. Baser, M.E., Friedman, J.M., Aeschilman, D., Joe, H., Wallace, A.J., Ramsden, R.T., Evans, D.G.R. (2002) Predictors of the risk of mortality in neurofibromatosis 2. Am J Hum Genet . 71, 715-23

64. Evans, D.G.R., Wallace, A., Trueman, L., Wu, C-L., Ramsden, R.T., Strachan, T. (1998) Mosaicism in classical neurofibromatosis type 2, a common mechanism for sporadic disease in tumor prone syndromes? Am J Hum Genet.63,727-36

65. Moyhuddin, A., Baser, M.E., Watson, C., Purcell, S., Ramsden, R.T., Heiberg, A., et al. (2003) Somatic mosaicism in neurofibromatosis 2: prevalence and risk of disease transmission to offspring. J Med Genet;40:459-63

66. Kluwe, L., Mautner, V.F., Heinrich, B., Dezube, R., Jacoby, L.B., Friedrich, R.E., et al. (2003) Molecular study of frequency of mosaicism in neurofibromatosis 2 patients with bilateral vestibular schwannomas. J Med Genet;40:109-14

67. Ruggieri, M., Huson, S.M. (2001) The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. Neurology.56, 1433-43

68. Baser, M.E., Friedman, J.M., Wallace, A.J., Ramsden, R.T., Joe, H., Evans DGR. Evaluation of diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. Neurology 2002. 59(11):1759-65

69. Baser ME, Friedman JM, Evans DGR. Maternal gen effect in neurofibromatosis 2, fact or artifact. J Med Genet 2001. 38, 783-4

70. MacCollin M, Chiocca EA, Evans DG, Friedman JM, Horvitz R, Jaramillo D, Lev M, Mautner VF, Niimura M, Plotkin SR, Sang CN, Stemmer-Rachamimov A, Roach ES Diagnostic criteria for schwannomatosis. Neurology. 2005;64(11):1838-45

71. Evans, D.G.R., Birch, J.M., Ramsden, R.T. (1999) Paediatric presentation of type 2 neurofibromatosis. Arch Dis Child, 81,496-9

72. Perry, A., Giannini, C., Raghavan, R. et al. (2001) Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF2-associated meningiomas, a clinicopathologic study of 53 cases. J Neuropathol Exp Neurol. 60, 994-1003

73. Sperfeld AD, Hein C, Schroder JM, ludolph AC, Hanemann CO. Occurrence and characterisation of peripheral nerve involvement in neurofibromatosis type 2. Brain 2002. 125, 996-1004

74. Hagel C, Lindenau M, Lamszus K, Kluwe L, Stavrou D, Mautner VF. Polyneuropathy in neurofibromatosis 2, clinical findings, molecular genetics and neuropathological alterations in sural nerve biopsy specimens. Acta neuropathol 2002. 104, 179-87

75. King, A., Biggs, N., Ramsden, R.T., Wallace, A., Gillespie, J., Evans, D.G.R. (2005) Spinal tumors in neurofibromatosis type 2: is emerging knowledge of genotype predictive of natural history? J Neurosurg Spine. 2,574-9

76. Mautner, V.F., Tatagiba, M., Lindenau, M., et al. (1995) Spinal tumors in patients with neurofibromatosis type 2, MR imaging study of frequency, multiplicity, and variety [published erratum appears in AJR Am J Roentgenol 1996.166,1231]. AJR Am J Roentgenol.165,951-5

77. Mautner, V.F., Baser, M., Thakkar, S.D., Feigen, U.M., Friedman, J.M., Kluwe, L. (2002) Vestibular schwannoma growth in patients with neurofibromatosis type 2, a longtitudinal study. J Neurosurg.96,223-8

78. Evans DGR, Trueman L, Wallace A, Mason S, Strachan T. Genotype/phenotype correlations in type 2 neurofibromatosis, evidence for more severe disease with truncating mutations. J Med Genet 1998.35,450-5

79. Parry DM, MacCollin MM, Kaiser-Kupfer MI, Pulaski K, Nicholson HS, Bolesta M, et al. Germ-line mutations in the neurofibromatosis 2 gen: correlations with disease severity and retinal abnormalities. Am J Hum Genet 1996;59:529-39

80. Ruttledge MH, Andermann AA, Phelan CM, Claudio JO, Han F-y, Chretien N, et al. Type of mutation in the neurofibromatosis type 2 gen (NF2) frequently determines severity of disease. Am J Hum Genet 1996;59:331-42

81. Evans DGR, Trueman L, Wallace A, Collins S, Strachan T. Genotype/phenotype correlations in type 2 neurofibromatosis (NF2): evidence for more severe disease associated with truncating mutations. J Med Genet 1998;35:450-5

82. Kluwe L, MacCollin M, Tatagiba M, Thomas S, Hazim W, Haase W, et al. Phenotypic variability associated with 14 splice-site mutations in the NF2 gen. Am J Med Genet 1998;77:228-33

83. Baser ME, Kuramoto L, Joe H, Friedman JM, Wallace AJ, Gillespie JE, Ramsden RT, Evans DG.Genotype-Phenotype Correlations for Nervous System Tumors in Neurofibromatosis 2: A Population-Based Study. Am J Hum Genet. 2004.75, 231-9

84. Baser, M.E., Kuramoto, L., Woods, R., Joe, H., Friedman, J.M., Wallace, A.J., et al. (2004) The location of constitutional neurofibromatosis 2 (NF2) splice-site mutations is associated with the severity of NF2. J Med Genet. 2005[Epub ahead of print]

85. Kluwe, L., Freidrich, R.E., Tatagiba, M., Mautner, V. (2002) Presymptomatic diagnosis for children of sporadic neurofibromatosis 2 patients, a method based on tumor analysis. Genet Med. 4,27-30

86. Evans D.G.R, Maher ER, Baser M.E. Age-related shift in the mutation spectra of germline and somatic NF2 mutations: hypothetical role of DNA repair mechanisms. J Med Genet 2005; in press

87. Tsilchorozidou, T., Menko, F., Lalloo, F., Kidd, A., Da Silva, R., Smith, P., et al (2004) Constitutional rearrangements of chromosome 22 as a cause of neurofibromatosis type 2. J Med Genet. 41(7),529-34

88. Warren, C., James, L.A., Varley, J.M., Ramsden, R.T., Evans, D.G. (2003) Identifying Recurrent Regions of Chromosome Loss and Gain in 76 Vestibular Schwannomas Using Comparative Genomic Hybridisation (CGH). J Med Genet. 40,802-6

89. Kino, T., Takeshima, H., Nakao, M., Nishi, T., Yamamoto, K., Kimura, T., Saito, Y., Kochi, M., Kuratsu, J., Saya, H., Ushio, Y. (2001) Identification of the cis-acting region in the NF2 gen promoter as a potential target for mutation and methylation-dependent silencing in schwannoma. Genes Cells.6(5),441-54

90. Gonzalez-Gomez, P., Bello, M.J., Alonso, M.E., Lomas, J., Arjona, D., Campos, J.M., (2003) CpG island methylation in sporadic and neurofibromatis type 2-associated schwannomas. Clin Cancer Res. 9(15), 5601-6

91. Moyhuddin, A., Neary, W.J., Wallace, A. et al. (2002) Molecular genetic analysis of the NF2 gen in young patients with unilateral vestibular schwannomas. J Med Genet. 39, 315-322

92. Kros, J., de Greve, K., van Tilborg, A., Hop, W., Pieterman, H., Avezaat, C., Lekanne-Deprez, R., Zwarthoff, E. (2001) NF2 status of meningiomas is associated with tumour localization and histology. J Pathol. 194,367-72

93. Baser M.E., Rai H., Wallace A.J, Evans D.G.R. (2005) Neurofibromatosis 2 and malignant mesothelioma in an elderly man. Familial cancer. in press

94. Evans DGR, Baser ME, O'Reilly B, et al. Management of the patient and family with Neurofibromatosis 2: A Consensus conference statement. Brit J Neurosurg 2005; 19:5-12

95. Brackmann DE, Fayad JN, Slattery WH et al. (2001) Early proactive management of vestibular schwannomas in neurofibromatosis type 2. Neurosurgery. 49, 274-80

96. Andrews DW, Suarez O, Goldman HW et al. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiosurgery for the treatment of acoustic schwannomas, observations of 125 patients treated at one institution. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001. 50, 1265-78

97. Baser ME, Evans DGR, Jackler RK, Sujansky E, Rubenstein A. Malignant peripheral nerve sheath tumors, radiotherapy, and neurofibromatosis 2. Brit J Cancer 2000.82,998

98. Jacoby L, Jones D, Davis K, et al. Molecular analysis of the NF2 tumor suppressor in schwannomatosis. Am J Hum Genet 1997.61,1293-1302

99. Ahn JY, Kwon SO, Shin MS, shim JY, Kim OJ. A case of multiple schwannomas of the trigeminal nerves, acoustic nerve, lower cranial nerves, brachial plexus and spinal canal, schwannomatosis or neurofibromatosis? Yonsei Med J 2002. 43, 109-13

100. MacCollin M, Chiocca EA, Evans DG, Friedman JM, Horvitz R, Jaramillo D, Lev M, Mautner VF, Niimura M, Plotkin SR, Sang CN, Stemmer-Rachamimov A, Roach ES Diagnostic criteria for schwannomatosis. Neurology. 2005;64(11):1838-45

SÍNDROMES HEREDITARIOS DE CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

Laura S. Schmidt, Ph.D.[1] y Christian P. Pawlovich, M.D.[2]
[1]Principal Scientist. Basic Research Program. SAIC-Frederick, Inc.
National Cancer Institute-Frederick Baltimore, M.D. USA
[2]Director, Urologic Oncology. Johns Hopkins Bayview Medical Center.
Baltimore, M.D. USA

INTRODUCCIÓN

El cáncer renal afecta, en todo el mundo, aproximadamente a 150.000 personas/año, y es el responsable de cerca de 78.000 muertes por año [1]. En los Estados Unidos, su incidencia parece estar incrementándose [2]. El carcinoma de células renales, término utilizado para describir los tumores del parénquima renal de origen epitelial, se ha subclasificado de acuerdo a criterios histológicos y moleculares. Un sistema de consenso clasifica los carcinomas malignos de células renales en 5 tipos: carcinoma convencional (o de células claras), carcinoma papilar de células renales, carcinoma cromófobo de células renales, carcinoma de los conductos colectores, y carcinoma inclasificable de células renales [3]. De los cinco, el carcinoma de células claras es, con creces, el más común. Aunque la mayor parte de los casos de cáncer renal aparecen de forma esporádica, se cree que algún tipo de predisposición genética podría explicar hasta un 4% de los casos. En las dos últimas décadas, los estudios de familias con carcinoma de células renales heredado, han sentado las bases para la identificación de varios síndromes hereditarios de cáncer renal (Tabla 1) y se han identificado los genes de los síndromes mejor caracterizados (Tabla 2). La naturaleza sorprendentemente diversa de los genes causales implica a una gran variedad de mecanismos y vías biológicas en la tumorogénesis del cáncer renal.

Tabla 1. Síndromes Hereditarios Asociados con Neoplasia de Células Renales

Síndrome	Localización Crom.	Herencia	Manifestaciones renales	Otras Manifestaciones
Von Hippel-Lindau (VHL)		Autosómica dominante	**Carcinoma renal de células claras:** Sólido y/o quístico, múltiple Y bilateral	Hemangioblastomas retinianos y SNC; feocromocitomas; quistes pancreáticos y tumores neuroendocrinos; tumores del saco endolinfático; cistadenomas epididimal y ligamento amplio
Carcinoma Papilar Renal Hereditario (CPRH)			**Carcinoma papilar renal tipo 1: Sólido, múltiple y bilateral**	Ninguno
Leiomiomatosis Hereditaria Cáncer Renal (LHCR)			**Carcinoma papilar renal tipo 2, Carcinoma de conductos colectores:** Solitario, agresivo	Leiomiomas y leiomiosarcomas uterinos; nódulos cutáneos (leiomiomas)
Birt-Hogg-Dubé (BHD)			**Tumores renales oncocíticos híbridos, carcinomas renales cromófobo y células claras, oncocitomas:** Múltiple, bilateral	Pápulas cutáneas (fibrofoliculomas); quistes pulmonares, neumotórax espontáneos, pólipos de colon
Complejo de la Esclerosis Tuberosa (TSC)			Quistes, Angiomiolipomas, carcinomas renales de células claras	Angiofibromas faciales, astrocitomas de células gigantes, rabdomioma cardíaco, linfangioleiomiomatosis
Translocation del cromosoma 3			**Carcinoma renal de células claras:** Múltiple, bilateral	Ninguno

El primer gen implicado en la carcinogénesis renal hereditaria, es el gen de von Hippel-Lindau (*VHL*), responsable de la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL)[4]. El *VHL* es un gen supresor de tumores clásico, que también se inactiva en la mayoría de los carcinomas convencionales de células renales esporádicos. El producto del gen *VHL* participa en la regulación de numerosas vías metabólicas que dan lugar a la formación de la matriz extracelular, la regulación del ciclo celular y la detección molecular de la concentración de oxígeno, siendo este último el más importante desde

Tabla 2. Genética Molecular de los Síndromes de Cáncer Renal

Síndrome	*Gen Causante,* tipo	Exones	Mutación Localización	Mutación Tipo (más frec.)	Correlación Genotipo-Fenotipo
Von Hippel-Lindau (VHL)	*VHL* supresor de tumores		Todos los exones	**Sustitutiva** terminadora "splice site" ins/del deleción	
Carcinoma Papilar Renal Hereditario (CPRH)	*MET* oncogén		Dominio Tirosin-kinasa exones 16-19	**Sustitutiva**	
Leiomiomatosis Hereditaria Cáncer Renal (LHCR)	*FH* supresor de tumores		Todos los exones	**Sustitutiva** nonsense "splice site" ins/del deleción	
Birt-Hogg-Dubé (BHD)	*BHD (FLCN)* supresor de tumores		Región codificante exones 4-7, 9, 11-14	**ins/del** terminadora "splice site"	
Complejo de la Esclerosis Tuberosa (TSC)	*TSC1 and TSC2* supresor de tumores		La mayoría de los exones de ambos genes	***TSC2*-sustitutiva terminadora** "splice site" ins/del **deleción** ***TSC1*-ins/del terminadora** "splice site"	*TSC1*-menos severa y menos déficit mental; más común casos familiares *TSC2*-retraso mental; más común en casos esporádicos; síndrome deleción gen continuo con *PKD1*

el punto de vista de la tumorogénesis. Tras el clonaje de *VHL*, se identificaron en el proto-oncogén *MET*, mutaciones activantes causantes de cáncer renal en pacientes con carcinoma papilar renal (HPRC)[5]. Recientemente, se ha encontrado que dos genes estaban mutados en la línea germinal de pacientes con cánceres de riñón y genodermatosis poco comunes, el síndrome de leiomiomatosis hereditaria y carcinoma de células renales (HLRCC)[6], y el síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD)[7]. Los genes causantes del BHD (gen *BHD*, también conocido como *FLCN*) y HLRCC

(gen *FH)* parecen comportarse funcionalmente como genes supresores de tumores, mientras que *MET* actúa como un oncogén. Sin embargo, ninguno de estos genes está relacionado claramente con la aparición de neoplasias renales esporádicas. Además, se conocen varios síndromes que predisponen al cáncer renal para los cuales aún no se ha encontrado el gen causal, tales como el carcinoma renal de células claras familiar (no asociado a VHL)[8-9], y carcinomas convencionales de células renales en familias que presentan translocaciones balanceadas del cromosoma 3 en la línea germinal[10]. Así mismo, el síndrome de esclerosis tuberosa (TS), bien caracterizado, predispone a la aparición de determinados tumores benignos de riñón, los angiomiolipomas, que no son de origen mesenquimal, aunque existe controversia con respecto a si los pacientes con TS presentan también predisposición hacia los tipos malignos de carcinoma de células renales.

En esta revisión describiremos los síndromes hereditarios bien definidos, de los que se conoce que predisponen al desarrollo de neoplasias renales, daremos una idea general de su genética y biología moleculares, detallaremos las recomendaciones actuales para el diagnóstico y tratamiento de estos tumores renales hereditarios, y comentaremos la búsqueda de nuevos genes predisponentes. El tumor de Wilms hereditario será abordado en otro capítulo del libro, por lo que no se incluye en este capítulo.

ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU (VHL)

DEFINICIÓN/EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Von Hippel-Lindau es un trastorno sistémico autosómico dominante, que predispone a la aparición de distintos tipos de neoplasia, tanto en la infancia como a lo largo de toda la vida adulta. Típicamente, las manifestaciones más tempranas son los hemangioblastomas de la retina (también conocidos como "angiomas" retinianos) y feocromocitomas, seguidos por lesiones renales (quistes, carcinoma renal quístico, y carcinoma renal de células claras); otras manifestaciones incluyen lesiones pancreáticas (enfermedad quística y tumores neuroendocrinos), tumores del saco endolinfático y adenomas benignos del epidídimo (en varones) y, muy raramente, del ligamento amplio (en mujeres). La incidencia global de la enfermedad de VHL es, aproximadamente, 1/36.000 – 1/40.000 en todo el mundo. El gen causante de la enfermedad de VHL se identificó en el cromosoma 3p en 1993, y se le denominó *VHL*[4]. Se comporta como un gen supresor de tumores clásico, de manera que cuando está inactivado en la línea germinal de los pacientes, se precisa un segundo evento inactivador para la progresión hasta la neoplasia en los órganos diana. La enfermedad de VHL presenta un alto grado de penetrancia, de manera que un 80-90% de los pacientes con VHL inactivado en la línea germinal desarrollan los signos clínicos característicos de la enfermedad, aunque hay una gran variabilidad fenotípica, tanto entre las familias afectadas como dentro de cada familia.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Se debe considerar el diagnóstico de VHL en aquellos pacientes que tengan familiares de primer grado con VHL, así como en pacientes que presentan múltiples manifestaciones de la enfermedad, incluyendo carcinoma renal de células claras multifocal. Además, tanto en niños diagnosticados de feocromocitoma o hemangioblastomas retinianos, como en todos los pacientes que se presentan con hemangioblastoma, se debería descartar la enfermedad de VHL. En varones, los cistoadenomas de epidídimo bilaterales son prácticamente patognomónicos de la enfermedad de VHL. Actualmente ya disponemos de una prueba genética específica para la enfermedad de VHL, basada en la detección de inactivación de *VHL* en la línea germinal. Con las técnicas modernas, en una muestra de sangre se pueden identificar de forma fiable deleciones parciales, e incluso deleciones completas y mutaciones puntuales, con una precisión que se considera cercana al 100% [11]. Es importante reseñar que no se han encontrado otros genes causantes de la enfermedad de VHL, reforzando el papel de la inactivación del VHL como un *sine qua non* para la enfermedad de VHL.

HALLAZGOS CLINICOPATOLÓGICOS

Hemangioblastomas

A menudo, éstas son las primeras lesiones que aparecen en el síndrome, y la forma inicial de presentación que dará lugar al diagnóstico del paciente. Las presentaciones más tempranas son en la retina (edad media 25 años, rango de edades 1-67 años), donde el sangrado puede causar ceguera si no se trata rápidamente mediante fotocoagulación. También se afectan otras localizaciones del sistema nervioso central (SNC), fundamentalmente el cerebelo, el tronco cerebral y la médula espinal (edad media: 30, rango de edades: 11-78). Histológicamente, los hemangioblastomas son lesiones vasculares consistentes en canales recubiertos por un epitelio cuboidal intercalado con células estromales de citoplasma espumoso o vacuolado, pericitos y células mastoideas, y rodeado por fibras de colágeno de un grosor variable. Las lesiones, a menudo son quísticas o semiquísticas y dan lugar a síntomas debidos a su naturaleza ocupante de espacio, o secundarios a sangrado. A lo largo de su vida, el 44-72% de los pacientes con VHL desarrollan hemangioblastomas del SNC, y entre 45 - 59% hemangioblastomas retinianos [12].

Feocromocitomas

En general, los feocromocitomas son poco frecuentes en la enfermedad de VHL, aunque afectan a determinadas familias con mucha más frecuencia que a otras. Las familias con enfermedad de VHL afectadas por feocromocitoma (7-18%) se designan como enfermedad de VHL tipo 2, mientras que las familias no afectas de feocromocitoma se designan enfermedad de VHL tipo 1. En gran medida, esto viene determinado por las correlaciones genotipo-fenotipo (ver **Genética molecular**, más adelante). En las familias afectas, los feocromocitomas pueden aparecer tanto en la glándula adrenal, como en localizaciones extra-adrenales. En este caso se denominan paragangliomas.

Histológicamente, todos son tumores secretores de catecolaminas que se originan en tejido simpático, principalmente en la médula adrenal (90%), y más raramente en los ganglios simpáticos (10%). Los feocromocitomas rara vez son malignos, incluso en la enfermedad de VHL. Sin embargo, en la enfermedad de VHL tipo 2, son frecuentemente bilaterales y de aparición más temprana (edad media 20 años), comparado con los feocromocitomas de aparición esporádica. Las características histológicas de los feocromocitomas relacionados con VHL son algo distintas de los feocromocitomas hallados en otros síndromes hereditarios, como la neoplasia endocrina múltiple tipo 2, y su perfil de secreción hormonal también es distinto, hallazgos que sugieren algoritmos diagnósticos diferentes [13-14].

Lesiones renales

La afectación renal característica de la enfermedad de VHL son las *neoplasias bilaterales, multifocales, quísticas y sólidas.* Pueden variar desde quistes simples, a quistes más complejos con septos y paredes gruesas, hasta lesiones completamente sólidas. Histológicamente, los quistes están típicamente tapizados por células claras, y las lesiones malignas que se originan en ellos y en las lesiones renales sólidas son exclusivamente del tipo *carcinoma renal de células claras (convencional).* Al menos un 28 – 45% de los pacientes con VHL desarrollan cáncer renal durante su vida [12], con una edad media de presentación = 37 años (rango 16 – 67 años). El tamaño de las lesiones oscila desde por debajo de los límites de detección hasta los tamaños habituales de los cánceres renales en el momento de su detección (2 cm o más), y pueden crecer hasta más de 10 cm de diámetro. El examen microscópico de los riñones de pacientes con VHL ha demostrado que pueden contener hasta 600 microtumores y 1.100 microquistes por riñón en el momento de la cirugía renal [15]. Los tumores sólidos de mayor tamaño que, afortunadamente, se desarrollan a partir de una pequeña fracción de los microtumores, aparecen en el TAC y la RNM típicamente como masas vasculares. Si no se tratan, estos cánceres renales de células claras tienen un comportamiento maligno y constituyen una causa mayor de morbilidad en la enfermedad de VHL. En series históricas, el 40% de la mortalidad en pacientes con enfermedad de VHL es atribuible al carcinoma de células renales. Como es característico en el carcinoma renal de células claras, a medida que avanza el grado y el estadio, estos tumores presentan un grado creciente de aneuploidía, inicialmente con pérdida del cromosoma 3p, y posteriormente con otros cambios, tales como pérdida de 5q, 9p, 14q e Y.

Lesiones pancreáticas

Las dos formas principales de afectación pancreática en los pacientes con enfermedad de VHL son la enfermedad quística pancreática y los tumores de islotes pancreáticos. La enfermedad quística es muy común y su aparición es dependiente de la edad, aunque en algunas familias nunca se manifiesta. Aunque los quistes son benignos, con el tiempo pueden reemplazar a gran parte del

tejido pancreático y convertirlo en hipofuncionante. Ocasionalmente, también pueden obstruir el sistema ductal pancreático o biliar y precisar descompresión o drenaje. Histológicamente, los quistes consisten en estructuras simples cubiertas por epitelio, aunque a veces pueden agruparse en estructuras arracimadas separadas por paredes gruesas de estroma denominadas *adenoma microquístico del páncreas* (también benigno).

Los tumores de islotes pancreáticos son manifestaciones muy raras de la enfermedad de VHL, con un potencial maligno bien definido. Estos tumores son más frecuentes en pacientes con historia de feocromocitoma, y en los estudios de imagen aparecen como una masa sólida, que puede ser bioquímicamente activa y dar lugar a una serie de endocrinopatías [12]. En la afectación pancreática de la enfermedad de VHL no se ha demostrado ninguna correlación genotipo-fenotipo, a diferencia de la afectación renal y adrenal [16].

Tumores del ligamento ancho y del epidídimo

Hasta una cuarta parte de los varones con enfermedad de VHL presentan *cistadenomas papilares* del epidídimo (y, más raramente, del ligamento ancho en mujeres). Son tumores primariamente quísticos e invariablemente benignos, que se localizan preferentemente en la cabeza del epidídimo, aunque se han encontrado hasta en el cordón espermático. Histológicamente son similares a las lesiones quísticas del riñón y del saco endolinfático, dado que están recubiertos por células epiteliales claras y a menudo presentan una pseudocápsula fibrosa. Casi nunca precisan de tratamiento quirúrgico y, debido a su naturaleza benigna, tamaño limitado (generalmente no más de unos pocos cm de diámetro) y localización, suele ser suficiente para su seguimiento con una monitorización clínica adecuada.

Tumores del saco endolinfático

Son tumores de la fosa posterior, agresivos localmente, que pueden ocasionar la erosión del hueso petroso y, eventualmente, pérdida de audición y otras lesiones neurológicas. Afortunadamente son manifestaciones muy raras de la enfermedad de VHL. Su aspecto histológico se diferencia claramente de los hemangioblastomas del SNC y son más similares a los cistadenomas papilares. Estos tumores no metastatizan, pero pueden dar lugar a morbilidad local, y deben ser detectados y tratados de forma agresiva para evitar, incluso en los más pequeños, que puedan causar daño neurológico permanente.

Variabilidad fenotípica

Se observa variabilidad fenotípica entre individuos afectados de la misma familia VHL, e incluso entre familias que presentan la misma mutación predisponente en el gen *VHL* (ver más adelante). Es probable que determinados factores ambientales y/o factores genéticos que provocan cambios

genéticos adicionales, puedan influir sobre la expresión fenotípica de la enfermedad de VHL. Sin embargo, no se ha comunicado ningún paciente con enfermedad de VHL que no esté asociada con la inactivación en la línea germinal del gen *VHL*, indicando la preponderancia del gen como causa de las manifestaciones clínicas de este síndrome.

GENÉTICA MOLECULAR

Identificación del gen causante de la enfermedad de VHL en el cromosoma 3p

Dos oftalmólogos, von Hippel y Lindau, fueron los primeros en describir los angiomas retinianos como la característica fundamental del síndrome que ahora lleva su nombre. En los años sesenta, el hecho de que los individuos con enfermedad de VHL desarrollan tumores en múltiples órganos quedó más claramente definido en una familia muy amplia con manifestaciones múltiples, incluyendo tumores renales. En un alto porcentaje de carcinomas renales de células claras de aparición esporádica, se observó una pérdida del brazo corto del cromosoma 3 [17], sugiriendo que algún gen de susceptibilidad al cáncer renal podría estar localizado en el cromosoma 3. Posteriormente, mediante análisis de ligamiento en familias con la enfermedad de VHL que predispone al desarrollo de tumores renales de células claras, se identificó el locus de la enfermedad de VHL en el cromosoma 3p25-26, y se identificaron mutaciones del gen supresor de tumores *VHL* en la línea germinal de miembros de familias afectadas [4].

Funciones del gen VHL como gen supresor de tumores

El gen *VHL* es un gen supresor de tumores clásico, según el modelo de "dos impactos" de Knudson. Una copia de *VHL* está mutada en la línea germinal del individuo afectado, de forma que todas las células del organismo son haploinsuficientes para la función pVHL. Subsecuentemente, la copia no mutada puede ser inactivada por una mutación somática (mutación, pérdida de secuencias del cromosoma 3p, o inhibición de la expresión del gen debida a hipermetilación) en las células renales del paciente, o en las células del sistema nervioso central, y es este segundo evento inactivador el que conduce a la célula haploinsuficiente para *VHL* hacia el desarrollo de un tumor. La inactivación bialélica de *VHL* es un fenómeno precoz [18] y se ha documentado en quistes y tumores renales y hemangioblastomas del SNC de pacientes con la enfermedad de VHL. Las mutaciones somáticas de *VHL*, con pérdida del alelo original, ocurren hasta en un 60% de los carcinomas renales de células claras esporádicos y, con cierta frecuencia, en los hemangioblastomas del SNC esporádicos, pero son raras en los feocromocitomas esporádicos (revisado en 19).

Espectro de mutaciones del gen VHL en la enfermedad de VHL y correlaciones genotipo-fenotipo

Las mutaciones identificadas en la línea germinal de pacientes con VHL incluyen deleciones amplias de todo el gen, mutaciones de sustitución intragénicas que dan lugar a sustituciones de

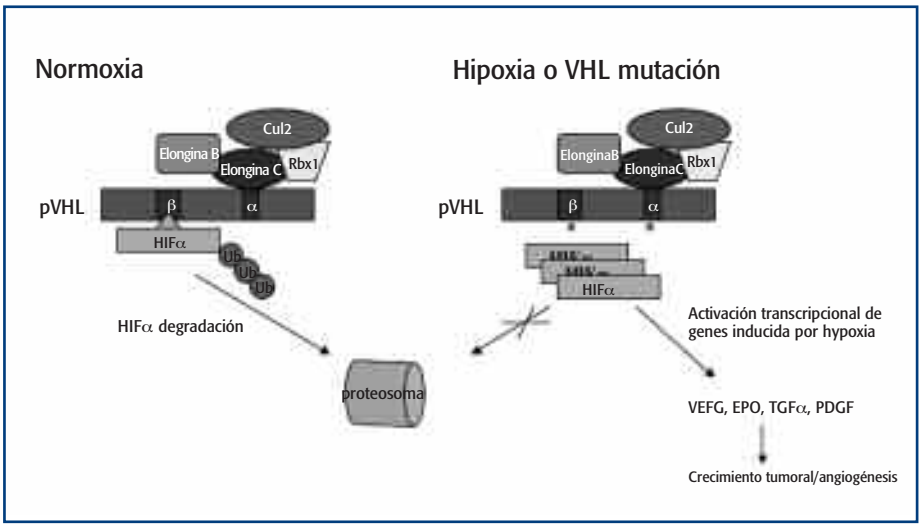
aminoácidos, y mutaciones que truncan la síntesis proteica (terminadoras, deleción/inserción en el marco de lectura y mutaciones en el lugar de separación de los intrones), con una tasa de detección cercana al 100% gracias a la mejoría en los métodos de análisis de mutaciones[11]. No se ha comunicado ninguna mutación dentro, o en dirección 5′, de la repetición pentamérica ácida del exón 1. Algunas mutaciones de *VHL* ocurren con mayor frecuencia en familias con la enfermedad de VHL y, probablemente, representan "puntos calientes" mutacionales, dado que tienden a aparecer *de novo* (c.694C>T, c.712C>T, c.713G>A).[20] Una mutación sustitutiva, c.505T>C, se ha identificado tanto en familias VHL de la región de la Selva Negra en Alemania, como en familias inmigrantes de Norteamérica[21].

En la enfermedad de VHL han emergido ciertas correlaciones genotipo-fenotipo. Las subclases fenotípicas de la enfermedad de VHL se han descrito basándose en si la familia rara vez desarrolla feocromocitomas como parte de sus manifestaciones clínicas (Tipo 1) o desarrolla con frecuencia feocromocitomas (Tipo 2). Las familias VHL de tipo 2 que desarrollan carcinoma renal con poca frecuencia se pueden subclasificar como 2A, y las que desarrollan carcinoma renal con mucha frecuencia como 2B. Los hemangioblastomas se desarrollan en familias de tipo 1, 2A y 2B. Sin embargo, las familias de tipo 2C únicamente desarrollan feocromocitomas, sin ninguna de las otras manifestaciones de la enfermedad de VHL. Las deleciones de todo el gen y las mutaciones que truncan la síntesis proteica dando lugar a la pérdida de la función de pVHL, así como las mutaciones sustitutivas que afectan a la estructura tridimensional de la proteína, ocurren más a menudo en familias de Tipo 1, mientras que las mutaciones sustitutivas ocurren casi exclusivamente en familias de Tipo 2[22-23]. Las familias VHL que presentan deleciones parciales del gen, tienden a desarrollar carcinoma renal más a menudo que las familias con deleciones completas, pero no se ha demostrado ninguna otra asociación genotipo-fenotipo[16].

Consecuencias funcionales de las mutaciones del VHL

El producto del gen *VHL,* pVHL, es un componente del complejo ubiquitina-ligasa que contiene Elongina C, Elongina B, Cul-2 y Rbx1, el cual interviene en el recambio proteico marcando a las proteínas para la degradación proteasómica mediada por ubiquitina. El factor de trascripción HIF· (Factor · inducible por hipoxia), que regula algunos genes inducibles por hipoxia importantes en la angiogénesis y la proliferación celular, tales como *VEGF, EPO, PDGFβ y TGFα*, está regulado por el complejo pVHL ubiquitina-ligasa (Figura 1). Bajo condiciones normales de oxigenación, el HIFα es hidroxilado en prolinas críticas por una HIF prolil hidroxilasa, permitiendo a pVHL reconocer, unirse y poliubiquitinar HIFα, marcándolo para su degradación. En condiciones de hipoxia, HIFα no está hidroxilado, no es reconocido por pVHL y se acumula en la célula, activando la transcripción de genes inducibles por hipoxia. Las células con déficit de pVHL debido a mutación de VHL en la línea germinal y pérdida somática del alelo original, acumulan

Figura 1. pVHL marca HIF· para su degradación. Bajo concentraciones normales cede oxígeno, pVHL, en complejo con Elonginas C y B, Cul2 y Rbx1, marca HIFα para su degradación mediada por ubiquitina. Cuando la concentración de oxígeno es baja, o cuando VHL está mutado, HIFα no es reconocido por pVHL y se acumula, resultando en la activación transcripcional de ciertos genes que estimulan la proliferación celular y la neovascularización de tumores



HIFα al no poder degradarlo, dando lugar a los tumores altamente vascularizados que se encuentran en los pacientes con enfermedad de VHL. Las mutaciones de *VHL* en la línea germinal a menudo se localizan en los dominios de unión de pVHL para HIFα y Elongina C[24]. (Para mayor detalle, ver las revisiones de Pavlovich[25] y Kaelin[19].) pVHL también es importante para el ensamblaje adecuado de la fibronectina, y el pVHL codificado por mutaciones en *VHL* de tipo 2C no es capaz de promover la síntesis de la matriz de fibronectina, aunque mantiene la capacidad de inhibir HIFα[23].

MANEJO

El diagnóstico de enfermedad de VHL debería sospecharse en pacientes con múltiples manifestaciones viscerales de la enfermedad, en pacientes con hemangioblastomas de la retina o del sistema nervioso central de aparición precoz, feocromocitomas de aparición precoz y en pacientes con familiares de primer grado con afectación conocida. Disponemos de pruebas para la detección de mutaciones en la línea germinal, con una precisión cercana al 100%[11], y deberían ofrecerse a estos pacientes para confirmar o descartar el diagnóstico del síndrome. Posteriormente,

se deberían realizar pruebas para el diagnóstico de las manifestaciones sistémicas conocidas de la enfermedad: determinación sérica o urinaria de catecolaminas (recientemente se ha recomendado metanefrina y normetanefrina en plasma) [14], examen oftalmoscópico, resonancia magnética con contraste del sistema nervioso central (incluyendo cerebro, tronco y médula espinal), y RMN y TAC abdominal pre y post-contraste. Aunque no hay recomendaciones formales bien definidas con respecto la frecuencia, en pacientes con VHL estas pruebas deberían repetirse desde cada 3 meses hasta cada 3 años, dependiendo de la agresividad de su fenotipo individual.

Las manifestaciones benignas de la enfermedad de VHL deberían tratarse quirúrgicamente antes de que causen destrucción local en tejidos importantes, como el cráneo (tumores del saco endolinfático) y el sistema nervioso central (hemangioblastomas). Los tumores renales, adrenales y, más raramente, neuroendocrinos pancreáticos, potencialmente malignos, deberían resecarse antes de la aparición de metástasis. En cuanto a las lesiones renales, bien sean quistes, carcinomas de células renales quísticos, o carcinomas renales de células claras, el manejo quirúrgico o ablativo generalmente se reserva para las lesiones de diámetro cercano a los 3 cm o mayores. Esta "regla de los 3 cm" se viene utilizando en el National Cancer Institute de los Estados Unidos desde hace más de una década y, con un seguimiento medio de 5 años, ninguno de los pacientes operados antes de que sus tumores renales alcanzasen este tamaño umbral ha desarrollado un carcinoma de células renales metastático [26]. El motivo para esperar hasta que el tamaño del tumor se acerque a los 3 cm es que, de otro modo, los pacientes se verían sometidos a cirugía renal con mucha frecuencia, lo que afectaría de forma innecesaria a su calidad de vida. En el momento de la cirugía, generalmente se ofrecen técnicas para preservar la nefrona, y todos los tumores o lesiones sospechosas del riñón afectado son resecados o enucleados. Aunque algunos centros han realizado nefrectomías bilaterales y terapia de sustitución renal, y han demostrado la seguridad de la diálisis en esta población, generalmente es preferible preservar masa nefronal, si se puede hacer sin dejar tumores sólidos residuales [27]. Actualmente no hay ningún tratamiento sistémico aceptado para la enfermedad de VHL o para sus manifestaciones.

CARCINOMA PAPILAR DE CÉLULAS RENALES HEREDITARIO (CPRH)

DEFINICIÓN/EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma papilar renal hereditario (CPRH) es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por una predisposición al desarrollo de tumores renales múltiples y bilaterales, con una histología papilar de tipo I. Los pacientes con CPRH desarrollan el fenotipo de tumor renal de forma tardía y muestran una penetrancia reducida. [28] Alrededor del 5% de todos los carcinomas renales esporádicos presentan una histología papilar de tipo I.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de CPRH debería sospecharse si un individuo presenta tumores renales múltiples, bilaterales, con una histología de tipo I e historia familiar de cáncer renal. Dada la naturaleza hipovascular de los tumores papilares renales, la tomografía computerizada (TAC) o la resonancia magnética (RMN) con y sin contraste intravascular, son el método de elección para el despistaje de los individuos afectados y los miembros asintomáticos de familias de riesgo [29]. Las pruebas genéticas para el protooncogén *c-met* permiten confirmar el diagnóstico de CPRH.

HALLAZGOS CLINICOPATOLÓGICOS

Tumores renales: Los pacientes con CPRH desarrollan tumores renales múltiples, bilaterales, con histología papilar de tipo I caracterizada por una arquitectura túbulo-papilar. En los riñones de pacientes con CPRH, son frecuentes las lesiones renales microscópicas múltiples. En una comunicación se estimaron 1.100 tumores papilares microscópicos en un único riñón de un paciente con una masa renal detectable clínicamente. Los tumores tienden a ser hipovasculares, pueden ser asintomáticos, y suelen detectarse de forma incidental en un TAC de rutina. Los tumores papilares renales muestran trisomía de los cromosomas 7 y 17 y, ocasionalmente, también del 16, 12 o 20. Su tamaño puede oscilar entre 0,6 y 11 cm, y su número entre 1 y 40 en un solo riñón [30]. En un estudio de 10 familias con CPRH, la edad media en el momento del diagnóstico fue de 45 años [28], y los varones desarrollaron tumores renales 2,4 veces más a menudo que las mujeres. Aunque tienen potencial metastático, las metástasis son menos frecuentes en tumores papilares renales de pacientes con CPRH, que en tumores papilares de tipo 2 asociados a HLRCC: No se han identificado manifestaciones extrarrenales en el CPRH.

GENÉTICA MOLECULAR

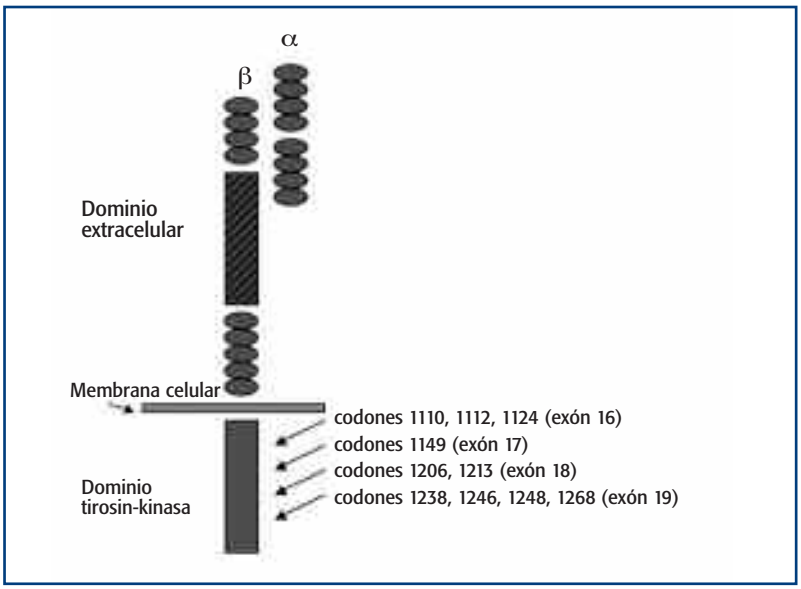
Descubrimiento del gen del CPRH y análisis mutacional de MET

Zbar y colaboradores fueron los primeros en describir, en 10 familias, una forma heredada de carcinoma papilar renal [28], caracterizada por tumores papilares renales bilaterales y multifocales, heredados con un patrón autosómico dominante. El análisis de ligamiento en 5 familias con CPRH localizó el locus de la enfermedad en un intervalo de 27 cm dentro del cromosoma 7q31.1-34. Se identificaron, en la línea germinal, mutaciones sustitutivas del gen MET, que codifica el receptor tirosin-kinasa para el factor de crecimiento del hepatocito/ factor scatter (HGF/SF)[5]. Se han identificado 15 mutaciones distintas de *MET* asociadas a CPR, 7 mutaciones en línea germinal en familias con CPRH, 5 mutaciones somáticas en casos esporádicos y 3 mutaciones halladas tanto en CPR esporádico como en CPRH (revisado por Dharmawardana) [31]. En dos familias norteamericanas se encontró que albergaban la misma mutación en la línea germinal (H1112R) y compartían el mismo haplotipo de la enfermedad, lo que sugería un fundador común. Por otro lado, aunque el CPRH es una forma rara de cáncer renal, las familias con la misma mutación de *MET* no siempre comparten un origen ancestral común [32].

Consecuencias funcionales de las mutaciones de MET

La señalización por c-Met vía su ligando, HGF/SF, controla programas genéticos que conducen al crecimiento celular, morfogénesis ramificada, diferenciación y regulación de la migración celular en muchos tejidos normales, y es importante en la embriogénesis, formación de órganos, cicatrización de las heridas y regeneración tisular (para una revisión, ver Birchmeier et al.)[33]. La inactivación inapropiada de c-Met puede dar lugar a crecimiento invasivo y potencial transformador (para una revisión, ver Trusolino et al.)[34] y es la consecuencia de las mutaciones de *MET* encontradas en la línea germinal de los pacientes con CPRH (revisado por Dharmawardana et al.).[31] Todas las mutaciones asociadas a CPR comunicadas hasta ahora estaban localizadas dentro de los exones 16-19 del dominio tirosin-kinasa del gen *MET* (Figura 2) y eran alteraciones de secuencia sustitutivas que resultaban en sustituciones de aminoácidos. Cuatro de las mutaciones de *MET* asociadas a CPR ocurrieron en codones homólogos a codones en *RET* (M1268T), *c-kit* (D1246H/N y Y1248D/C/H) y *c-erbB* (V1110I) en los que se han observado mutaciones asociadas a enfermedad[35], lo cual sugiere que estos aminoácidos desempeñan un papel crítico para la función del receptor tirosin-kinasa. Los estudios de modelado molecular en los que se alinea el dominio

Figura 2. Mutaciones en la línea germinal en pacientes con carcinoma papilar renal hereditario, localizadas en el dominio tirosin-kinasa del proto-oncogén *c-met*



tirosin-kinasa de c-Met con la estructura cristalina del receptor de insulina[36] predicen que todas las mutaciones sustitutivas de *MET* encontradas en la línea germinal de los pacientes con CPRH activarán la kinasa de c-Met, bien desestabilizando la forma autoinhibida de c-Met, o bien estabilizando la forma activa de la kinasa de c-Met. Las predicciones de los estudios de modelado molecular han sido corroboradas por estudios bioquímicos de líneas celulares que expresan las distintas mutaciones de *MET* asociadas a CPRH. Estas líneas celulares con MET mutante mostraron autofosforilación de c-Met constitutiva y distintos grados de potencial oncogénico (formación de focos en monocapa, formación de tumores en ratones desnudos "nude", crecimiento independiente de anclaje) dependiendo de la mutación[37-38]. En las células que expresaban la mutación de *MET* M1268T, se observó una especificidad por el sustrato alterada, lo que sugería que el *c-Met* mutante codificado por *MET* M1268T puede activar vías de señalización que normalmente no se activan por *c-Met* original[39].

La adición de su ligando, HGF, se demostró que estimulaba adicionalmente el potencial oncogénico de *c-Met* mutante[40]. Además, se demostró que la fosforilación de sólo una de las dos tirosinas críticas en el dominio kinasa de c-Met, era suficiente para activar la kinasa c-Met mutante[41], mientras que se necesita la fosforilación de ambas tirosinas para la activación del c-Met original. Vistos en su conjunto, estos datos sugieren que las mutaciones de *MET* disminuyen el umbral para la activación de c-Met, si se compara con la kinasa c-Met original, pero se necesita un "segundo impacto" para que se desencadene todo el potencial oncogénico de *c-Met* mutante. En tumores papilares renales se ha documentado la duplicación no aleatoria del cromosoma 7 que alberga el alelo *MET* mutante[42], lo que podría suponer el evento secundario que se precisa para la tumorigénesis papilar renal.

Mutaciones de MET en el CPR esporádico y otros cánceres

En el CPR esporádico, así como en la mayor parte de los tumores sólidos, raramente se han encontrado mutaciones de *MET*[35]; sin embargo, se ha documentado la sobreexpresión de c-Met en varios cánceres humanos[34]. Recientemente se han identificado mutaciones de *MET* en tumores SCLC y en líneas celulares y, con cierta frecuencia, en las metástasis en nódulos linfáticos de cánceres de células escamosas de cabeza y cuello, lo que sugiere un papel potencial de c-Met en la progresión tumoral y en las metástasis[31].

MANEJO

A diferencia de otros síndromes con manifestaciones extra-renales bien definidas, como VHL o BHD, el diagnóstico de CPRH no puede ser únicamente clínico. En las familias con afectación conocida, la naturaleza autosómica dominante de la enfermedad junto con la disponibilidad de análisis mutacionales, hacen que el conocimiento del estado mutacional de los miembros de la

familia sea crítico para un asesoramiento adecuado. Así pues, claramente se recomienda realizar pruebas genéticas a los miembros de familias con CPRH conocido. Los estudios clínicos recomendados tras el diagnóstico de una mutación de *MET* en la línea germinal, incluyen la realización anual de una prueba de imagen (TAC o RMN) pre y post-contraste intravenoso para la detección de tumores renales, lo cual conlleva la morbilidad potencial asociada a la exposición anual a radiación, reacciones al contraste y nefrotoxicidad, además de ser caras. Por lo tanto, estas pruebas deberían limitarse a los portadores de la mutación de *MET* familiar.

Si un paciente presenta una historia de multiples tumores papilares renales con una histología de tipo I, es recomendable realizar pruebas genéticas para MET, con una atención específica inicial a los exones que mutan con mayor frecuencia (16-19). Si se confirma que el paciente es portador de la mutación, debería elaborarse un árbol familiar, seguido del cribaje de otros miembros de la familia. Si no se encuentra ninguna mutación en los exones más frecuentemente mutados, podría estar indicado realizar un análisis secuencial de *MET* más exhaustivo.

Con el fin de minimizar el número de cirugías a que se someten los pacientes con CPRH, aquellos que presentan tumores renales deberían ser seguidos mediante estudios de imagen hasta que uno de los tumores alcance el umbral de 3 cm de diámetro. Llegados a este punto, se recomienda la enucleación o resección de todos los tumores en ese riñón, incluida la lesión de 3 cm[43]. Dado que los pacientes mantienen toda su vida un alto riesgo de neoplasia renal, siempre que sea posible deberían utilizarse abordajes que permitan salvaguardar la nefrona. En la actualidad, el carcinoma papilar de células renales metastático sigue siendo muy difícil de tratar mediante terapia sistémica, aunque la terapia con direccionamiento molecular puede ser prometedora en el futuro para aquellos pacientes en los que la activación de MET es el iniciador de su neoplasia renal.

LEIOMIOMATOSIS HEREDITARIA Y CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES (LHCCR)

DEFINICIÓN/EPIDEMIOLOGÍA

La leiomiomatosis hereditaria y carcinoma de células renales (LHCCR) es una genodermatosis autosómica dominante que predispone a la aparición de leiomiomas cutáneos, fibromas (leiomiomas) uterinos en mujeres y carcinoma renal altamente agresivo clasificado, bien como papilar de tipo 2 o como tumor de los conductos colectores. LHCCR es una variante de la leiomiomatosis cutánea y uterina múltiple (LCUM), un síndrome en el que los pacientes desarrollan tumores uterinos y cutáneos benignos de músculo liso, pero no presentan tumores

renales. La incidencia de LHCCR es baja, con aproximadamente 126 familias identificadas en todo el mundo, principalmente de Finlandia, Reino Unido, Europa Central y los Estados Unidos[44-45].

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

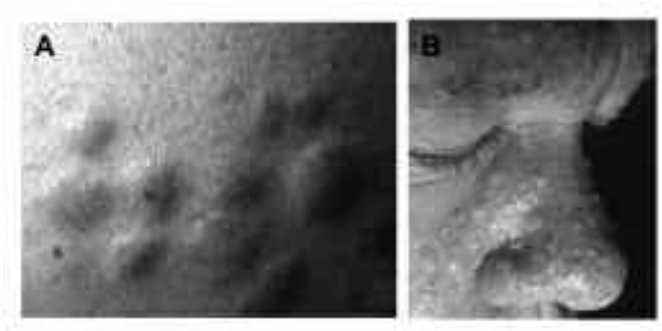
El diagnóstico de LHCCR debería sospecharse si un paciente presenta más de 10 lesiones cutáneas compatibles con leiomiomas y al menos un leiomioma comprobado histológicamente. La LHCCR debería ser tenida en cuenta en el diagnóstico diferencial de mujeres con aparición temprana de fibromas uterinos múltiples y una historia familiar de cáncer renal, así como en mujeres con leiomiomas uterinos de aparición precoz. Finalmente, en aquellos pacientes que desarrollan tumores agresivos de riñón en una edad temprana, unilaterales y solitarios, con una histología papilar de tipo II o de conductos colectores, debe considerarse la posibilidad de LHCCR, especialmente cuando estén presentes otros signos de la enfermedad o una historia familiar de cáncer renal. Ya se pueden realizar pruebas genéticas del gen de la *fumarato hidratasa*, que está mutado en la línea germinal de los pacientes con LHCCR; para confirmar el diagnóstico de LHCCR.

HALLAZGOS CLINICOPATOLÓGICOS

Leiomiomas cutáneos

Los leiomiomas de la piel son tumores benignos que probablemente provienen de los músculos *erector pilorum* del folículo piloso. Se presentan como pápulas y nódulos de superficie lisa, brillante, de color marrón o rojizo, entre 0,2 y 2,5 cm de diámetro, que aparecen desde la adolescencia hasta la cuarta década de la vida (media de 25 años) y pueden aumentar con el tiempo[46-47]. Pueden aparecer desde una a más de 100 pápulas en el tronco (Figura 3A) y en las extremidades, mostrando una distribución agrupada, diseminada o diseminada/segmentaria, y las lesiones de mayor tamaño pueden ser dolorosas cuando se someten a presión, calor o frío. Histológicamente, están

Figura 3. Hallazgos dermatológicos de dos síndromes hereditarios de cáncer renal.
A. Leiomiomas cutáneos en el tronco de un paciente con leiomiomatosis hereditaria y cáncer renal.
B. Fibrofoliculomas en el rostro de un paciente con el síndrome de Birt-Hogg-Dubé.
Cortesía de Berton Zbar, M.D., NCI



compuestas por haces entrelazados de fibras de músculo liso con un núcleo de bordes romos de localización central. La transformación maligna es rara, pero se han comunicado dos casos de leiomiosarcoma en pacientes con LHCCR[45, 47]. La penetrancia de los leiomiomas cutáneos es alta, y aparecen en el 85% de los miembros afectados de familias LHCCR[47].

Leiomiomas uterinos

Los fibromas (leiomiomas) uterinos son los tumores ginecológicos más comunes en mujeres en edad fértil, aparecen en el 25-77% de las mujeres con LHCCR[44]. Aunque son benignos, pueden afectar a la salud de las mujeres causando dolor abdominal y sangrado menstrual intenso, pueden comprometer la función reproductiva y son la causa principal de histerectomía en mujeres. Histológicamente, los leiomiomas uterinos son lesiones bien circunscritas compuestas de haces entrelazados de células de músculo liso. Básicamente, todas las mujeres con LHCCR parece que desarrollan fibromas uterinos[45]. La edad de inicio es más temprana en mujeres con LHCCR (edad media 30 años, rango 18-52)[47] que en la población general (edad media 40-45 años)[44], los fibromas son a menudo múltiples y pueden alcanzar tamaños de hasta 10 cm de diámetro. Entre un 91-98 % de las mujeres con leiomiomas cutáneos desarrollan leiomiomas uterinos[46-47] y los fibromas asociados a LHCCR son causa de histerectomía o miomectomía con mayor frecuencia y en edades más tempranas (73-91% de las mujeres, la mitad con menos de 30 años de edad) [45,47]. En cinco pacientes con LHCCR diagnosticadas en edades comprendidas entre los 30 y 39 años, se han comunicado leiomiosarcomas uterinos que invadían el miometrio adyacente[48-50].

Tumores renales

En la LHCCR, el carcinoma renal contribuye de forma sustantiva a la mortalidad de los pacientes, debido a la naturaleza altamente agresiva y a las frecuentes metástasis de estos tumores. En un estudio se comunicó que la frecuencia de tumores renales en la LHCCR era de un 15% de los individuos afectados con leiomiomas cutáneos[47], y en otro estudio, el 30% de los individuos afectados por leiomiomas cutáneos o uterinos[49]. Entre las familias norteamericanas con LHCCR, alrededor de un tercio desarrollaron tumores renales (18 de 56)[45,47], y 2 de las 2 familias finlandesas con LHCCR presentaban un fenotipo de tumor renal[49], mientras que sólo 1 de 46 familias con LHCCR del Reino Unido tenía tumores renales[51]. En un estudio norteamericano reciente, dos tercios de las familias tenían miembros afectados de cáncer renal[45]. En contraste con otros síndromes hereditarios de cáncer renal como BHD y CPRH, los tumores renales asociados a LHCCR se desarrollan en edades tempranas (20-30 años[47]; 26-48 años)[49], generalmente son unilaterales y solitarios, con tamaños comprendidos entre 4 y 22 cm y, a menudo, presentan metástasis en el momento del diagnóstico. Los tumores renales asociados con LHCCR suelen caracterizarse por una histología papilar de tipo II. Se han comunicado tres casos de tumor renal de los conductos colectores, dos casos de carcinoma renal de células claras y un caso de tumor renal sarcomatoide

en familias LHCCR[45,47,51] ampliando el espectro histológico de los tumores renales identificados en esta genodermatosis.

Variabilidad fenotípica

Al igual que en las familias con el síndrome BHD (ver más adelante), se encuentra variabilidad fenotípica entre individuos afectados de la misma familia LHCCR o entre familias que albergan la misma mutación en el gen fumarato hidratasa (ver más adelante). Los leiomiomas cutáneos y los tumores renales pueden aparecer juntos o por separado en los individuos con HLRCC. Es muy probable que distintos factores ambientales y/o genéticos, con capacidad para producir cambios genéticos adicionales, puedan influir en la expresión fenotípica en pacientes con HLRCC.

GENÉTICA MOLECULAR

Identificación del FH como el gen de LHCCR

Para buscar el locus de susceptibilidad a la leiomiomatosis múltiple cutánea familiar, un cribado genómico de 11 familias con LMCU sin el fenotipo de tumor renal encontró evidencias de ligamiento al cromosoma 1q42.3-43[46], que se confirmó en tres familias con LHCCR[49,52]. Posteriormente, un consorcio constituido por investigadores del Reino Unido y Finlandia, realizó un mapeo del locus LHCCR con recombinantes críticos de 22 familias informativas, e identificó dos pacientes con grandes deleciones en la línea germinal, delineando con mayor precisión la región para el análisis mutacional del gen candidato. La identificación de mutaciones en la línea germinal del gen de la *fumarato hidratasa (FH)*, una enzima del ciclo del ácido tricarboxílico (ATC), en 25 de 42 probandos con leiomiomas cutáneos y uterinos y carcinoma renal, confirmó a *FH* como el gen causante de la LHCCR y LMCU[6].

FH parece actuar como un gen supresor de tumores. Se ha comunicado la inactivación bialélica por una mutación somática que actúa como "segundo impacto", o la pérdida de secuencias originales del cromosoma 1q, en 80-100% de los leiomiomas cutáneos y uterinos y tumores renales estudiados en pacientes con LHCCR[6,49,51,52]. La consecuencia de la inactivación de *FH* en los leiomiomas asociados a LHCCR fue una marcada disminución de actividad enzimática de FH[6]. Las mutaciones de *FH* se detectan con escasa frecuencia en los leiomiomas cutáneos y uterinos o en los tumores renales homólogos esporádicos[44]. Probablemente, los leiomiomas uterinos y cutáneos no sindrómicos se originen por un mecanismo biológico que no implica mutaciones de *FH*.

Espectro de mutaciones de FH en la LHCCR y correlaciones genotipo-fenotipo

Se han identificado mutaciones de *FH* en la línea germinal en el 82% de las familias con LHCCR de Norteamérica, Europa, Oriente Medio, África y Australia[6,44,45,47,51,53]. Hasta el momento, se han documentado 57 mutaciones de *FH* distintas. Alrededor de dos tercios son mutaciones sustitutivas,

que resultan en la sustitución de un aminoácido, y el resto son mutaciones del marco de lectura y mutaciones terminadoras, en las que se puede predecir el truncamiento de la proteína FH. Además, en dos probandos se identificaron deleciones completas del gen. Varias mutaciones, incluyendo N64T, K187R, R190H y G354R, se identificaron en múltiples familias del Reino Unido que compartían haplotipos comunes específicos de mutación cercanos al gen *FH*, sugiriendo fundadores comunes para cada una de las mutaciones [51]. Es interesante reseñar que la mutación R190H también estaba presente en 14 familias LHCCR de Norteamérica no relacionadas, indicando que éste podría ser un "punto caliente" mutacional en el gen *FH* [45,47]. No se encontró ninguna asociación entre el tipo o la localización de la mutación y cualquiera de las manifestaciones fenotípicas de LHCCR [45,51]. Varias de las mutaciones de *FH* asociadas a LHCCR también se identificaron en pacientes con deficiencia de fumarato hidratasa, una encefalopatía autonómica recesiva causada por mutaciones en *FH* que predisponen a un fenotipo mucho más grave en el que es rara la supervivencia más allá de unos pocos meses [44].

Consecuencias funcionales de las mutaciones en FH

La mayor parte de las mutaciones sustitutivas en pacientes con LHCCR ocurren en aminoácidos conservados evolutivamente en la proteína FH. El modelado de la FH humana sobre la estructura cristalina de la fumarasa C de E. coli, situó la localización de los residuos mutados en el sitio activo o sitio de activación y también alrededor del mismo. Previsiblemente, las sustituciones de aminoácidos en estas localizaciones debían afectar a la función de FH [45,51]. La actividad fumarato hidratasa estaba claramente disminuida en líneas celulares linfoblastoides de pacientes con mutaciones de *FH* en la línea germinal, comparado con miembros no afectos de sus familias [6,51]. En leiomiomas cutáneos de pacientes con LHCCR, se demostró que la pérdida del alelo original FH restante, da lugar a la pérdida completa de la actividad enzimática de *FH* [6]. Curiosamente, en las líneas celulares linfoblastoides de pacientes, las mutaciones sustitutivas de *FH* dieron lugar a una pérdida de función más marcada que las mutaciones truncantes o terminadoras [51]. Dado que la fumarato hidratasa es una proteína homotetramérica, se ha sugerido que el monómero mutante por sustitución de aminoácido generado por la mutación sustitutiva, podría actuar de manera dominante negativa e interferir con el ensamblaje adecuado de la enzima homotetramérica, comprometiendo así su función.

La fumarato hidratasa convierte el fumarato en malato como parte del ciclo del ácido tricarboxílico, y un bloqueo de este paso enzimático, como ocurre en los tumores asociados a LHCCR con inactivación bialélica de FH, da lugar a la acumulación de fumarato. Estudios recientes han demostrado que la acumulación de fumarato en las células actúa como un inhibidor competitivo del factor α inducible por hypoxia (HIFα)-prolil hidroxilasa (HPH), que a su vez interfiere con el proceso degradativo normal por el que HIF hidroxilado es reconocido por pVHL y marcado para

su degradación mediada por ubiquitina en el proteasoma (ver sección **ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU**). Así pues, el fumarato elevado causa la acumulación inadecuada de HIF α y la subsiguiente activación de genes inducidos por HIF que promueven el crecimiento tumoral (PDGF, TGFα) y la angiogénesis (VEGF, GLUT1)[54-56]. Un mecanismo similar podría ser el responsable de los tumores renales de aparición precoz en pacientes con mutaciones en la línea germinal del gen de la *succinato deshidrogenasa B* (SDHB)[57], otra enzima del ciclo del ácido tricarboxílico. La acumulación de succinato causada por la inactivación mutacional de *SDHB* también actúa como inhibidor competitivo de HPH[54].

MANEJO

Se debería considerar el diagnóstico de LHCCR si un paciente presenta multiples leiomiomas cutáneos o si una mujer presenta una historia de multiples fibromas uterinos de aparición precoz, especialmente si se asocia a una historia familiar de estas lesiones. Debería incluirse la LHCCR en el diagnóstico diferencial si un paciente tiene tumores renales de aparición precoz con histología papilar de tipo 2 o de conductos colectores, especialmente si son unilaterales y solitarios, con o sin leiomiomas cutáneos. Existen pruebas genéticas para *FH* y deberían tenerse en cuenta para aquellos pacientes que presentan las características fenotípicas de LHCCR. Los estudios de imagen con tomografía computerizada y resonancia magnética se recomiendan en miembros de riesgo de familias LHCCR, siendo la modalidad preferida para el cribaje y seguimiento de tumores renales en estas familias, dado que los tumores papilares renales de la LHCCR a menudo son hipovasculares e isoecoicos y podrían no detectarse mediante ultrasonidos.

Aunque la mayor parte de los tumores encontrados hasta ahora en individuos con LHCCR han sido metastásicos en el momento de su presentación, las pruebas genéticas para *FH* y el reconocimiento de este síndrome deberían conducir en un futuro próximo a una detección más temprana. Dada la naturaleza típicamente solitaria y agresiva de los tumores asociados a LHCCR, no tiene sentido, en este síndrome, esperar a que los tumores renales alcancen un tamaño umbral antes de su resección. En pacientes con LHCCR, los tumores renales deberían ser extirpados inmediatamente en cuanto se detectan. En los casos de carcinoma renal metastásico y LHCCR, la histología debería dictaminar si se debe utilizar la cirugía y/o qué terapia adyuvante. El seguimiento mediante estudios de imagen del abdomen debe realizarse al menos cada 6-12 meses en pacientes con historia de cáncer renal y LHCCR y, probablemente, cada año en pacientes con LHCCR que aún no han sido diagnosticados de tumor renal. Se recomienda un examen transvaginal del útero anual, ya que los leiomiosarcomas son parte del fenotipo LHCCR. Se ha recomendado la histerectomía profiláctica para las mujeres de riesgo que ya han completado su familia.

SÍNDROME DE BIRT-HOGG-DUBÉ (BHD)

DEFINICIÓN/EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) recibió su nombre en honor a tres médicos canadienses, que fueron los primeros en describir sus características dermatológicas en 15 miembros adultos de una familia con BHD [58]. Este trastorno heredado autosómico dominante se caracteriza por una tríada de lesiones cutáneas, incluyendo fibrofoliculomas, tricodiscomas y acrocordones. También se sabe que forman parte del síndrome BHD los quistes pulmonares, neumotórax espontáneos y tumores renales. La incidencia del BHD se desconoce, aunque se han identificado familias en toda Norteamérica, Europa y, recientemente, también en Asia.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Clínicamente, un paciente debería considerarse afectado por el síndrome de BHD si presenta 10 o más lesiones cutáneas consistentes con las pápulas características, y al menos un fibrofoliculoma demostrado histológicamente [59]. Un neumotórax espontáneo familiar debería hacer sospechar un BHD, al igual que una historia de múltiples tumores renales con histologías poco frecuentes (carcinoma renal cromófobo o tumores oncocíticos híbridos) y/o una historia familiar de estos mismos tumores con o sin las lesiones cutáneas características. Actualmente se dispone de una prueba genética para el gen *BHD* (también conocido como *FLCN*) que permite confirmar el diagnóstico de síndrome de BHD.

HALLAZGOS CLINICOPATOLÓGICOS

Lesiones cutáneas

Los fibrofoliculomas aparecen como pápulas de 2-4 mm, de color blanquecino o amarillento, de superficie lisa, cupuliformes, en la cara, cuello y parte alta del tronco (Figura 3B), que clínicamente son indistinguibles de los tricodiscomas. Pueden tener tendencia a confluir y no son dolorosos ni pruriginosos. Histológicamente, los fibrofoliculomas consisten en unas delgadas bandas anastomosantes de células epiteliales, de 2-4 células de espesor, que emanan de un folículo piloso central aberrante y se extienden hacia el estroma circundante, rico en mucina. Los tricodiscomas, descritos inicialmente por Pinkus y colaboradores [58] como neoplasias benignas del disco pilar, consisten en un conjunto de vasos sanguíneos rodeados por tejido estromal fibroso laxo localizado en la dermis, generalmente con un folículo piloso en la periferia. Ambos tumores benignos cutáneos se consideran hamartomas del folículo piloso y, generalmente, no aparecen antes de los 25 años de edad. Los acrocordones (marcas cutáneas comunes) asociados pueden variar desde pequeñas pápulas de 1-2 mm, hasta grandes nódulos pedunculados.

Manifestaciones pulmonares

Los quistes pulmonares de contenido aéreo son un hallazgo común del síndrome de BHD, observado en el 83-85 % de los pacientes[59-60] mediante tomografía computerizada torácica de alta resolución. Suelen estar bien circunscritos y separados entre sí, y recubiertos por una pared lisa. Mediante toracoscopia asistida por vídeo se pueden ver numerosas bullas en la superficie pleural, que pueden romperse en el perioperatorio y dar lugar a episodios de neumotórax espontáneo. Se ha descrito una historia de neumotórax espontáneo en un 23-32% de los pacientes con BHD (odds ratio) de 50,3, tras ajustar para la edad, para los pacientes afectados por BHD comparados con sus hermanos no afectados[59-60]. En algunos casos se han producido múltiples episodios de neumotórax espontáneos en edades tempranas, precediendo a la aparición de pápulas cutáneas.

Tumores renales

Los pacientes afectados con BHD tienen un riesgo aumentado 6,9 veces de desarrollar un tumor renal[59]. El BHD es único entre los síndromes hereditarios de cáncer renal porque estos pacientes desarrollan no una, sino múltiples variantes histológicas de neoplasia renal. Los tumores renales que se observan con mayor frecuencia en pacientes con BHD incluyen el carcinoma renal cromófobo (23-34%) y el tumor oncocítico híbrido (50-67%), un tumor renal que presenta características tanto del carcinoma cromófobo renal como del oncocitoma renal[61-62]. En el parénquima renal normal circundante de pacientes con BHD se pueden encontrar lesiones microscópicas de "oncocitosis", y pueden representar precursores de los tumores cromófobos y oncocíticos híbridos. También se han encontrado asociados a BHD, carcinomas renales convencionales de células claras y, más raramente, papilares[61-62], así como tumores de distintos

Figure 4. Tumores renales bilaterales multifocales en un paciente con el síndrome de Birt-Hogg-Dubé. Se observan múltiples masas sólidas en ambos riñones. Cortesía de Peter L. Choyke, M.D., NCI

tipos histológicos en el mismo paciente con BHD y en pacientes con BHD de la misma familia. En un subgrupo de tumores de células claras de estos pacientes se observaron mutaciones de *VHL* o pérdida de heterocigosidad en el cromosoma 3p25 en la región del gen *VHL* [61]. Típicamente se observa el desarrollo de tumores renales bilaterales y multifocales (Figura 4); 27-29% de los pacientes con BHD desarrollan tumores renales, representando un 45% de las familias con BHD. La edad media del diagnóstico de tumor renal en pacientes con BHD es de 48-50 años (rango 31-74) y la frecuencia de tumores renales es 2,5 veces mayor en varones que en mujeres [60,62].

Otras manifestaciones fenotípicas asociadas con BHD

Numerosos estudios de casos documentan comunicaciones de pólipos de colon o carcinoma de colon asociados al síndrome de BHD; sin embargo, en un estudio para la evaluación del riesgo en una cohorte amplia de pacientes con BHD, no se observó ningún incremento estadísticamente significativo en el riesgo de pólipos o carcinoma de colon sobre miembros de las familias no afectados [59]. Otras manifestaciones fenotípicas comunicadas como asociadas a BHD incluyen lipomas, angiolipomas, adenomas paratiroideos y oncocitomas paratiroideos [63].

Variabilidad fenotípica

Una característica muy llamativa del fenotipo BHD es la variabilidad, dentro de las familias, entre individuos con la misma mutación de *BHD* en la línea germinal, así como entre familias que comparten la misma mutación, como el frecuentemente mutado tracto C_8 en el exón 11 (ver más adelante). En un paciente determinado, las pápulas cutáneas, quistes pulmonares y tumores renales pueden aparecer de forma aislada, en distintas combinaciones o todos a la vez. La presencia de factores genéticos adicionales o la exposición a efectos ambientales que pudiesen dar lugar a eventos genéticos somáticos añadidos, podrían contribuir a la expresión variable de las características fenotípicas del síndrome de BHD.

GENÉTICA MOLECULAR

Descubrimiento del gen BHD

La búsqueda del gen causante del síndrome BHD se inició tras el descubrimiento fortuito de múltiples fibrofoliculomas en dos gemelos idénticos con oncocitomas renales bilaterales e historia familiar neoplasia renal, y la identificación de varias familias en las que las lesiones cutáneas de BHD cosegregaban con tumores renales [64]. Un estudio genómico localizó el locus de la enfermedad de BHD en el cromosoma 17p11.2 mediante análisis de ligamiento genético de familias BHD y se identificaron los recombinantes críticos en miembros de familias BHD, lo que limitó el locus de la enfermedad a 700kb. Posteriormente se descubrieron mutaciones en la línea germinal de pacientes con BHD en un nuevo gen, y se predijo que darían lugar a la terminación prematura de

la proteína BHD, la foliculina [7,65]. Alrededor de la mitad de todos los pacientes con BHD heredan la inserción o deleción de una citosina en un tracto de ocho citosinas en el exón 11, que constituye un "punto caliente" hipermutable para mutaciones en *BHD* [7,60,65].

Análisis mutacional en BHD

Se identificaron mutaciones de *BHD* en el 84% [51/61] de las familias con BHD [60]. Se identificaron veintidós mutaciones específicas, en las que se predijo que truncarían prematuramente y, presumiblemente inactivarían la foliculina, incluyendo 16 mutaciones del marco de lectura, 3 mutaciones terminadoras y 3 mutaciones del lugar de ensamblaje de ARNs inmaduros. Las mutaciones se distribuyeron a lo largo de toda la longitud del gen, sin ninguna correlación entre la localización de la mutación y la manifestación fenotípica. Los tres tipos de mutaciones estaban representados en pacientes con *BHD* con fibrofoliculomas, quistes pulmonares neumotórax y tumores renales. Hay que destacar que hasta el momento no se ha comunicado ninguna mutación sustitutiva, lo que indicaría que las mutaciones que dan lugar a sustituciones de aminoácidos podrían tener poco o ningún efecto sobre la función de la foliculina. La única correlación genotipo-fenotipo se encontró al comparar pacientes con *BHD* que habían heredado la mutación de "punto caliente" por inserción de C en el exón 11 (c.1733insC), con pacientes que habían heredado la mutación por deleción de C (c.1733delC). Los pacientes con la mutación c.1733delC desarrollaron tumores renales con una frecuencia significativamente menor que los portadores de la mutación c.1733insC, aunque no se observó ninguna otra diferencia estadísticamente significativa [60].

Foliculina, una nueva proteína supresora de tumores

La proteína BHD, la foliculina, es una nueva proteína de 64 kDa de función desconocida, conservada en todas las especies desde C. elegans hasta el hombre [7]. La posibilidad de que la foliculina tenga una función supresora de tumores se ve claramente apoyada por la identificación de mutaciones somáticas de marco de lectura, terminadoras y de la zona de unión exón-intrón en el segundo alelo *BHD* en el 53% de 77 tumores renales de pacientes con BHD con mutaciones en la línea germinal, y pérdida del alelo original *BHD* en un 17% adicional de estos tumores [66]. La identificación de distintos segundos impactos mutacionales somáticos en múltiples tumores del mismo paciente, sugiere que los tumores renales múltiples en un único riñón de un paciente con BHD aparecen como eventos clonales independientes. Además, no se ha detectado, mediante hibridización *in situ*, expresión de ARNm de *BHD* en tumores renales de pacientes con BHD [67], apoyando los datos mutacionales que demuestran la inactivación de ambas copias de *BHD* en los tumores renales asociados a *BHD*.

Baja frecuencia de mutaciones de BHD en tumores esporádicos

A diferencia de *VHL* pero de forma similar a *c-met*, las mutaciones de *BHD* en el carcinoma renal cromófobo, de células claras y papilar y oncocitoma renal esporádicos son infrecuentes

(<6%)[68-70]. Sin embargo, en un estudio se observó pérdida de secuencias del cromosoma 17p en el 100% de los carcinomas cromófobos renales[68], y en el 36% de los tumores renales esporádicos de células claras, papilares y cromófobos[69-70]. También se comunicó en un estudio la metilación parcial del promotor de *BHD* en el 28% de los casos de tumor renal esporádico[70] pero en ninguno de los casos en otro estudio[69]. Aunque la mutación de *BHD* podría no jugar un papel preeminente en el desarrollo de los homólogos esporádicos de los tumores renales, es posible que la pérdida del cromosoma 17p o la lentificación epigenética puedan aportar el mecanismo para la inactivación de *BHD* en un subgrupo de carcinomas renales esporádicos. Un análisis mutacional de *BHD* en pólipos y cáncer de colon (CCR) sugiere una frecuencia baja pero significativa (16%) de mutaciones en el "punto caliente" mutacional en tumores de colon con inestabilidad en microsatélites (MSI), causada por defectos en genes de reparación de apareamientos incorrectos en el ADN[71]. En otro estudio, se detectó frecuentemente una pérdida de 17p (abarcando también al gen supresor de tumores *p53*) en CCR esporádico[72]. Los resultados de estos estudios dejan abierta la posibilidad de que una inactivación de *BHD* por mutación somática pueda contribuir a un subgrupo de CCR, especialmente aquellos con MSI.

MANEJO

Debe considerarse el diagnóstico de BHD en pacientes con tumores renales bilaterales y/o multifocales, especialmente con histología de cromófobo y/o oncocítico híbrido, y en pacientes con tumor renal e historia familiar de carcinoma de células renales. Además, BHD debe incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes con neumotórax espontáneo familiar, dado que un estudio reciente ha documentado una deleción de 4bp en la secuencia de BHD en la línea germinal de miembros afectos de familias con neumotórax espontáneo familiar, sin evidencia de lesiones cutáneas o tumores renales asociados a *BHD*[73].

Disponemos de pruebas genéticas y deberían considerarse para aquellos pacientes que presenten los hallazgos clínicos descritos anteriormente. La construcción precisa del árbol genealógico es de gran importancia. Posteriormente, en los pacientes que presenten anomalías en el gen *BHD* se debe realizar una historia clínica completa, se deben explorar para buscar tumores cutáneos, y se deben realizar estudios de imagen para descartar quistes o bullas pulmonares y masas renales. Cualquier tumor resecado previamente del riñón de un paciente con BHD, debería ser reevaluado prestando especial atención a su histología, de acuerdo con el sistema de clasificación actual del carcinoma renal. Aunque, aproximadamente, sólo un cuarto de los pacientes con BHD parecen desarrollar tumores renales, éstos podrían resultar fatales si se detectan demasiado tarde[62], por lo tanto, está indicado realizar un cribaje mediante ultrasonido, TAC o RMN durante toda la vida del paciente.

Las manifestaciones cutáneas se manejan mediante excisión o ablación local, que generalmente se realiza por razones cosméticas, dado que suelen ser benignas. Los quistes pulmonares requieren una actitud expectante, y los pacientes deberían ser aconsejados contra el tabaco o cualquier otro estímulo que suponga un riesgo de enfisema o enfermedad pulmonar bullosa. Finalmente, los tumores renales se tratan mediante excisión, en cuanto uno de los tumores se acerque al tamaño umbral de 3 cm en los estudios de imagen. No se han documentado metástasis en pacientes con BHD con tumores renales de tamaño inferior a los 3 cm[62].

COMPLEJO DE LA ESCLEROSIS TUBEROSA (TSC)

En este capítulo en que describimos los síndromes hereditarios de cáncer renal, es apropiado incluir alguna referencia al complejo de la esclerosis tuberosa (TSC), una enfermedad multisistémica autosómica dominante caracterizada por convulsiones, retraso mental y hamartomas en múltiples órganos. El TSC está causado por mutaciones en la línea germinal en uno de los siguientes genes supresores de tumores: *TSC1* en el cromosoma 9q34 que codifica la hamartina[74], o *TSC2* en el cromosoma 16p13 que codifica la tuberina[75]. Se han comunicado todos los tipos de mutaciones (sustitutivas, terminadoras, truncadora de proteína, deleciones) para *TSC2*, pero se han documentado predominantemente pequeñas deleciones truncantes para *TSC1*[76-77]. La pérdida de los alelos originales de *TSC1* o *TSC2* en lesiones asociadas al TSC subraya la función de gen supresor de tumores de *TSC1* y *TSC2*. Entre 60 y 70% de los casos de TSC son esporádicos y representan nuevas mutaciones. La función de las proteínas codificadas, hamartina y tuberina, ha sido dilucidada en los últimos años, forman un complejo heterodimérico que actúa como regulador negativo de la vía PI3K/Akt/mTOR, un regulador fundamental del crecimiento celular[78].

En el complejo TSC, los tumores malignos son raros. Las manifestaciones renales fundamentales en el TSC son los angiomiolipomas, tumores benignos mesenquimales formados por músculo liso, grasa y componentes vasculares displásicos, que habitualmente son bilaterales y multifocales y ocasionalmente pueden malignizar. La pérdida del alelo original de *TSC2* se ha documentado en aproximadamente la mitad de los angiomiolipomas, y en otros se observa la pérdida ocasional de *TSC1*[79]. Se han notificado casos aislados de carcinoma renal de varios tipos histológicos asociados a TSC, y se cree que podrían derivar de células epiteliales displásicas de quistes renales[80]. En un reciente metanálisis de la literatura, en el que se analizaron más de 100 comunicaciones de casos de TSC y carcinoma renal, se sugiere que los pacientes con TSC no presentan un riesgo aumentado de carcinoma renal[81]; sin embargo, dado que el carcinoma de células renales en el TSC tiende a aparecer en pacientes jóvenes, podría haber sido infravalorado[82]. Es poco probable que el gen *VHL* esté implicado en el carcinoma renal asociado a TSC, puesto que no se han encontrado mutaciones de *VHL* ni pérdida de 3p[80].

RESUMEN

1. Se ha identificado una predisposición al cáncer renal en varios síndromes de cáncer familiar autosómico dominantes.

2. La enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL), asociada a carcinomas renales convencionales (de células claras) y neoplasias multi orgánicas, está causada por mutaciones en la línea germinal del gen supresor de tumores *VHL* y pérdida del alelo original *VHL*.

3. Los pacientes con carcinoma papilar renal hereditario (CPRH) presentan mutaciones activantes en la línea germinal del proto-oncogén *MET*, que pueden causar cáncer renal con histología papilar de tipo 1.

4. Los carcinomas papilares renales de tipo 2 y tumores de músculo liso cutáneos y uterinos, están asociados al síndrome de leiomiomatosis hereditaria y cáncer renal (LHCR) causado por mutaciones con pérdida de función en la línea germinal del gen fumarato hidratasa (*FH*).

5. El síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) predispone a nódulos cutáneos (tumores benignos del folículo piloso), neumotórax espontáneos y un riesgo incrementado de cánceres renales de varios tipos histológicos, como el carcinoma cromófobo de células renales y los tumores renales oncocíticos híbridos. Está causado por un nuevo gen supresor de tumores, *BHD (FLCN).*

6. El complejo de la esclerosis tuberosa (TSC) predispone al desarrollo de tumores mesenquimales benignos, aunque a veces sintomáticos, del riñón, llamados angiomiolipomas, pero los pacientes con TSC sólo ocasionalmente desarrollan carcinomas renales. El TSC está causado por mutaciones en los genes supresores de tumores TSC1 o TSC2.

El diagnóstico y tratamiento adecuados de estos síndromes hereditarios asociados a cáncer renal se basan en la comprensión de su espectro clínico, la detección precoz de las neoplasias sindrómicas, las pruebas genéticas para los genes predisponentes y la intervención quirúrgica apropiada, idealmente mediante abordajes que salvaguarden la nefrona. El futuro para los pacientes con estos síndromes bien definidos, es brillante, pues a medida que crece nuestro conocimiento de las vías genéticas concretas afectadas, las terapias dirigidas a dianas moleculares se hacen más viables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zbar B, Klausner R, Linehan WM. Studying cancer families to identify kidney cancer genes. Annu Rev Med 2003; 54:217-33
2. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. JAMA 1999; 281:1628-31
3. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. J Pathol 1997; 183:131-3
4. Latif F, Tory K, Gnarra J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene.Science.1993;260:1317-20
5. Schmidt L, Duh FM, Chen F, Kishida T, Glenn G, Choyke P, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas.Nat Genet 1997;16:68-73
6. Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ, Barclay E, Jaeger EE, Kelsell D, et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. Nat Genet 2002; 30:406-10
7. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, Matrosova V, Glenn G, Turner ML, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dube syndrome.Cancer Cell 2002;2:157-64
8. Woodward ER, Clifford SC, Astuti D, Affara NA, Maher ER. Familial clear cell renal cell carcinoma (FCRC): clinical features and mutation analysis of the VHL, MET, and CUL2 candidate genes.J Med Genet 2000; 37:348-53
9. Teh BT, Giraud S, Sari NF, Hii SI, Bergerat JP, Larsson C, et al. Familial non-VHL non-papillary clear-cell renal cancer. Lancet 1997; 349:848-9
10. Cohen AJ, Li FP, Berg S, Marchetto DJ, Tsai S, Jacobs SC, et al.Hereditary renal-cell carcinoma associated with a chromosomal translocation.N Engl J Med 1979;301:592-5
11. Stolle C, Glenn G, Zbar B, Humphrey JS, Choyke P, Walther M, et al. Improved detection of germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. Hum Mutat1998; 12:417-23
12. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Patronas NJ, Linehan WM, Zbar B. von Hippel-Lindau disease: genetic, clinical, and imaging features. Radiology1995; 194:629-42
13. Koch CA, Mauro D, Walther MM, Linehan WM, Vortmeyer AO, and Jaffe R, et al. Pheochromocytoma in von Hippel Lindau disease: distinct histopathologic phenotype compared to pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. Endocr Pathol 2002; 13:17-27
14. Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, Walther MM, Goldstein DS, Keiser HR. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. N Engl J Med 1999; 340:1872-9
15. Walther MM, Choyke PL, Weiss G, Manolatos C, Long J, Reiter R, et al. Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma. J Urol 1995; 153:913-6
16. Maranchie JK, Afonso A, Albert PS, Kalyandrug S, Phillips JL, Zhou S, et al. Solid renal tumor severity in von Hippel Lindau disease is related to germline deletion length and location. Hum Mutat 2004; 23:40-6
17. Zbar B, Brauch H, Talmadge C, Linehan M. Loss of alleles of loci on the short arm of chromosome 3 in renal cell carcinoma. Nature 1987; 327:721-4
18. Lubensky IA, Gnarra JR, Bertheau P, Walther MM, Linehan WM, Zhuang, Z. Allelic deletions of the VHL gene detected in multiple microscopic clear cell renal lesions in von Hippel-Lindau disease patients. Am J Pathol 1996; 149:2089-94
19. Kaelin WG Jr. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. Nat Rev Cancer 2002; 2:673-82
20. Maher ER.Von Hippel-Lindau disease. Curr Mol Med 2004; 4:833-42

21. Brauch H, Kishida T, Glavac D, Chen F, Pausch F, Hofler H, et al.Von Hippel-Lindau (VHL) disease with pheochromocytoma in the Black Forest region of Germany: evidence for a founder effect. Hum Genet 1995; 95:551-6
22. Zbar B, Kishida T, Chen F, Schmidt L, Maher ER, Richards FM, et al. Germline mutations in the Von Hippel-Lindau disease (VHL) gene in families from North America, Europe, and Japan. Hum Mutat 1996; 8:348-57
23. Hoffman MA, Ohh M, Yang H, Klco JM, Ivan M, Kaelin WG Jr. von Hippel-Lindau protein mutants linked to type 2C VHL disease preserve the ability to downregulate HIF. Hum Mol Genet 2001; 10:1019-27
24. Stebbins CE, Kaelin WG Jr, Pavletich NP. Structure of the VHL-ElonginC-ElonginB complex: implications for VHL tumor suppressor function. Science. 1999; 284:455-61
25. Pavlovich CP, Schmidt LS. Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma. Nat Rev Cancer 2004; 4:381-93
26. Duffey BG, Choyke PL, Glenn G, Grubb RL, Venzon D, Linehan WM, et al. The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease. J Urol 2004; 172:63-5
27. Goldfarb DA, Neumann HP, Penn I, Novick AC. Results of renal transplantation in patients with renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease. Transplantation 1997; 64:1726-9
28. Zbar B, Glenn G, Lubensky I, Choyke P, Walther MM, Magnusson G, et al. Hereditary papillary renal cell carcinoma: clinical studies in 10 families. J Urol 1995; 153:907-12
29. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, Linehan WM. Hereditary renal cancers. Radiology 2003; 226:33-46
30. Lubensky IA, Schmidt L, Zhuang Z, Weirich G, Pack S, Zambrano N, et al. Hereditary and sporadic papillary renal carcinomas with c-met mutations share a distinct morphological phenotype. Am J Pathol 1999; 155:517-26
31. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. Curr Mol Med 2004; 4:855-68
32. Schmidt LS, Nickerson ML, Angeloni D, Glenn GM, Walther MM, Albert PS, et al. Early onset hereditary papillary renal carcinoma: germline missense mutations in the tyrosine kinase domain of the met proto-oncogene. J Urol 2004; 172:1256-61
33. Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, Vande Woude GF. Met, metastasis, motility and more. Nat Rev Mol Cell Biol 2003; 4:915-25
34. Trusolino L, Comoglio PM. Scatter-factor and semaphorin receptors: cell signalling for invasive growth. Nat Rev Cancer 2002; 2:289-300
35. Schmidt L, Junker K, Nakaigawa N, Kinjerski T, Weirich G, Miller M, et al. Novel mutations of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. Oncogene 1999; 18:2343-50
36. Miller M, Ginalski K, Lesyng B, Nakaigawa N, Schmidt L, Zbar B. Structural basis of oncogenic activation caused by point mutations in the kinase domain of the MET proto-oncogene: modeling studies. Proteins 2001; 44:32-43
37. Jeffers M, Schmidt L, Nakaigawa N, Webb CP, Weirich G, Kishida T, et al. Activating mutations for the met tyrosine kinase receptor in human cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 1997; 94:11445-50
38. Giordano S, Maffe A, Williams TA, Artigiani S, Gual P, Bardelli A, et al. Different point mutations in the met oncogene elicit distinct biological properties. FASEB J. 2000;14:399-406
39. Bardelli A, Longati P, Gramaglia D, Basilico C, Tamagnone L, Giordano S, et al. Uncoupling signal transducers from oncogenic MET mutants abrogates cell transformation and inhibits invasive growth. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:14379-83
40. Michieli P, Basilico C, Pennacchietti S, Maffe A, Tamagnone L, Giordano S, et al. Mutant Met-mediated transformation is ligand-dependent and can be inhibited by HGF antagonists. Oncogene 1999;18:5221-31
41. Chiara F, Michieli P, Pugliese L, Comoglio PM. Mutations in the met oncogene unveil a "dual switch" mechanism controlling tyrosine kinase activity. J Biol Chem 2003;278:29352-8
42. Zhuang Z, Park WS, Pack S, Schmidt L, Vortmeyer AO, Pak E, et al.Trisomy 7-harbouring non-random duplication of the mutant MET allele in hereditary papillary renal carcinomas. Nat Genet1998;20:66-9

43. Herring JC, Enquist EG, Chernoff A, Linehan WM, Choyke PL, Walther MM. Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma: 10-year experience. J Urol 2001;165:777-81
44. Kiuru M, Launonen V. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC). Curr Mol Med 2004;4:869-75
45. Wei MH, Toure O, Glenn G, Pithukpakorn M, Neckers L, Stolle C, et al. Novel mutations in FH and expansion of the spectrum of phenotypes expressed in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Med Genet. 2005 Jun 10; [Epub ahead of print]
46. Alam NA, Bevan S, Churchman M, Barclay E, Barker K, Jaeger EE, et al. Localization of a gene (MCUL1) for multiple cutaneous leiomyomata and uterine fibroids to chromosome 1q42.3-q43. Am J Hum Genet 2001;68:1264-9
47. Toro JR, Nickerson ML, Wei MH, Warren MB, Glenn GM, Turner ML, et al. Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families in North America. Am J Hum Genet 2003;73:95-106
48. Reed WB, Walker R, Horowitz R. Cutaneous leiomyomata with uterine leiomyomata. Acta Derm Venerol 1973;53:409-16
49. Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M, Isola J, Roth S, Pukkala E, et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:3387-92
50. Lehtonen R, Kiuru M, Vanharanta S, Sjoberg J, Aaltonen LM, Aittomaki K, et al. Biallelic inactivation of fumarate hydratase (FH) occurs in nonsyndromic uterine leiomyomas but is rare in other tumors. Am J Pathol 2004;164:17-22
51. Alam NA, Rowan AJ, Wortham NC, Pollard PJ, Mitchell M, Tyrer JP, et al. Genetic and functional analyses of FH mutations in multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, hereditary leiomyomatosis and renal cancer, and fumarate hydratase deficiency. Hum Mol Genet 2003;12:1241-52
52. Kiuru M, Launonen V, Hietala M, Aittomaki K, Vierimaa O, Salovaara R, et al. Familial cutaneous leiomyomatosis is a two-hit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology. Am J Pathol 2001;159:825-9
53. Martinez-Mir A, Glaser B, Chuang GS, Horev L, Waldman A, Engler DE, et al. Germline fumarate hydratase mutations in families with multiple cutaneous and uterine leiomyomata. J Invest Dermatol 2003;121:741-4
54. Isaacs JS, Jung YJ, Mole DR, Lee S, Torres-Cabala C, Chung YL, et al. HIF overexpression correlates with biallelic loss of fumarate hydratase in renal cancer: Novel role of fumarate in regulation of HIF stability. Cancer Cell 2005;8:143-53
55. Pollard PJ, Briere JJ, Alam NA, Barwell J, Barclay E, Wortham NC, et al. Accumulation of Krebs cycle intermediates and over-expression of HIF1alpha in tumours which result from germline FH and SDH mutations. Hum Mol Genet 2005;14:2231-9
56. Pollard P, Wortham N, Barclay E, Alam A, Elia G, Manek S, et al. Evidence of increased microvessel density and activation of the hypoxia pathway in tumours from the hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome. J Pathol 2005;205:41-9
57. Vanharanta S, Buchta M, McWhinney SR, Virta SK, Peczkowska M, Morrison CD, et al. Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma. Am J Hum Genet 2004;74:153-9
58. Birt AR, Hogg GR, Dube WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. Arch Dermatol 1977;113:1674-7
59. Zbar B, Alvord WG, Glenn G, Turner M, Pavlovich CP, Schmidt L, et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dube syndrome. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002;11:393-400
60. Schmidt LS, Nickerson ML, Warren MB, Glenn GM, Toro JR, Merino MJ, et al. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hogg-Dube syndrome. Am J Hum Genet 2005;76:1023-33

61. Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, Hewitt SM, Zbar B, Linehan WM, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dube syndrome. Am J Surg Pathol 2002;26:1542-52

62. Pavlovich CP, Grubb RL 3rd, Hurley K, Glenn GM, Toro J, Schmidt LS, et al. Evaluation and management of renal tumors in the Birt-Hogg-Dube syndrome. J Urol 2005;173:1482-6

63. Schmidt LS.Birt-Hogg-Dube syndrome, a genodermatosis that increases risk for renal carcinoma. Curr Mol Med 2004;4:877-85

64. Toro JR, Glenn G, Duray P, Darling T, Weirich G, Zbar B, et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: a novel marker of kidney neoplasia. Arch Dermatol 1999;135:1195-202

65. Khoo SK, Giraud S, Kahnoski K, Chen J, Motorna O, Nickolov R, et al. Clinical and genetic studies of Birt-Hogg-Dube syndrome. J Med Genet 2002;39:906-12

66. Vocke CD, Yang Y, Pavlovich CP, Schmidt LS, Nickerson ML, Torres-Cabala CA, et al. High frequency of somatic frameshift BHD gene mutations in Birt-Hogg-Dube-associated renal tumors. J Natl Cancer Inst 2005; 97:931-5

67. Warren MB, Torres-Cabala CA, Turner ML, Merino MJ, Matrosova VY, Nickerson ML, et al. Expression of Birt-Hogg-Dube gene mRNA in normal and neoplastic human tissues. Mod Pathol 2004; 17:998-1011

68. Nagy A, Zoubakov D, Stupar Z, Kovacs G. Lack of mutation of the folliculin gene in sporadic chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma. Int J Cancer 2004; 109:472-5

69. da Silva NF, Gentle D, Hesson LB, Morton DG, Latif F, Maher ER. Analysis of the Birt-Hogg-Dube (BHD) tumour suppressor gene in sporadic renal cell carcinoma and colorectal cancer. J Med Genet 2003; 40:820-4

70. Khoo SK, Kahnoski K, Sugimura J, Petillo D, Chen J, Shockley K, et al. Inactivation of BHD in sporadic renal tumors. Cancer Res 2003; 63:4583-7

71. Shin JH, Shin YK, Ku JL, Jeong SY, Hong SH, Park SY, et al. Mutations of the Birt-Hogg-Dube (BHD) gene in sporadic colorectal carcinomas and colorectal carcinoma cell lines with microsatellite instability. J Med Genet 2003; 40:364-7

72. Kahnoski K, Khoo SK, Nassif NT, Chen J, Lobo GP, Segelov E, et al. Alterations of the Birt-Hogg-Dube gene (BHD) in sporadic colorectal tumours. J Med Genet 2003; 40:511-5

73. Painter JN, Tapanainen H, Somer M, Tukiainen P, Aittomaki K. A 4-bp deletion in the Birt-Hogg-Dube gene (FLCN) causes dominantly inherited spontaneous pneumothorax. Am J Hum Genet 2005; 76:522-7

74. van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, et al.Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34.Science. 1997;277:805-8

75. The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. Cell 1993 ;75:1305-15

76. Cheadle JP, Reeve MP, Sampson JR, Kwiatkowski DJ. Molecular genetic advances in tuberous sclerosis.Hum Genet. 2000 ;107:97-114

77. Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW, Maynard J, Idziaszczyk S, Tomkins S, et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2-and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis.Am J Hum Genet.1999;64:1305-15

78. Inoki K, Corradetti MN, Guan KL..Dysregulation of the TSC-mTOR pathway in human disease. Nat Genet 2005;37:19-24

79. Sepp T, Yates JR, Green AJ. Loss of heterozygosity in tuberous sclerosis hamartomas. J Med Genet 1996;33:962-4

80. Al-Saleem T, Wessner LL, Scheithauer BW, Patterson K, Roach ES, Dreyer SJ, et al. Malignant tumors of the kidney, brain, and soft tissues in children and young adults with the tuberous sclerosis complex.Cancer. 1998;83:2208-16

81. Tello R, Blickman JG, Buonomo C, Herrin J.Meta analysis of the relationship between tuberous sclerosis complex and renal cell carcinoma. Eur J Radiol 1998;27:131-8

82. Henske EP.The genetic basis of kidney cancer: why is tuberous sclerosis complex often overlooked? Curr Mol Med 2004 ;4825-31

Agradecimientos

Esta investigación ha sido parcialmente subvencionada por el *Intramural Research Program del* NIH, *National Cancer Institute, Center for Cancer Research* y con fondos federales del *National Cancer Institute* bajo contrato nº N01-C0-12400. El contenido de esta publicación no refleja necesariamente los puntos de vista o políticas del *Department of Health and Human Services,* ni la mención de nombres o productos comerciales u organizaciones implica ningún apoyo por parte del gobierno de los EE.UU.

SÍNDROMES HEREDITARIOS EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

Ángel Pestaña Vargas [1], Javier Alonso García de la Rosa [1],
Ana Sastre Urgelles [2] y Purificación García Miguel [2]
[1] Oncolab, Departamento de Biología Molecular y Celular del Cáncer. Instituto de Investigaciones Biomédicas "A. Sols". Madrid. [2] Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

El cáncer infantil es relativamente escaso, estimándose que sólo un 0,5% de todos los casos de cáncer se presentan en la edad pediátrica, con una incidencia media de 70-160 casos anuales por millón de niños en edades de 0 a 14 años. Los tipos de cáncer infantil más frecuentes (Tabla 1) son los hematológicos y del SNC, que dan cuenta de más del 50% de todos los tumores infantiles. Para el resto de tumores, el orden de prevalencia es neuroblastomas, sarcomas de partes blandas, nefroblastomas (tumores de Wilms), osteosarcomas, retinoblastomas, hepatoblastomas, tumores germinales y otros subtipos [1].

Una pequeña fracción, inferior al 5% de todos los tumores infantiles tiene carácter hereditario, y se presenta generalmente en forma de síndromes asociados a otras manifestaciones clínicas o a varios tipos tumorales. Así, mas del 90% de las leucemias hereditarias se asocian al síndrome de Down, mientras que la mayoría de los sarcomas óseos y de partes blandas hereditarios se asocian al síndrome de Li-Fraumeni y los tumores del sistema nervioso hereditarios se asocian preferentemente a la neurofibromatosis. Es de destacar que la alta heredabilidad del retinoblastoma (49%) sitúa a este tumor a la cabeza de los tumores hereditarios infantiles (30% del total), por delante de leucemias (20%), sarcomas de partes blandas (14%), nefroblastomas y tumores del SNC (11%). En la actualidad hay descritos más de 200 síndromes asociados a

Tabla 1. Tumores hereditarios infantiles y síndromes asociados. Basado en el registro de tumores del Reino Unido [1]. Los distintos tipos tumorales están clasificados por orden de incidencia (columna todos). N corresponde al número de casos y el % refiere al total de la correspondiente columna (todos o hereditarios). La fracción hereditaria representa el peso relativo de los casos hereditarios respecto al total de cada tipo tumoral. En la columna de síndromes asociados se indican los más frecuentes, junto con su peso relativo entre paréntesis

Tipos tumorales	Todos (N)	%	Hereditarios (N)	%	Fracción hereditaria (%)	Síndromes asociados
Leucemias	5.462	33,0	142	20,4	2,6	Down (92%) Neurofibromatosis (5%)
Linfomas	1.700	10,3	17	2,4	1	Neurofibromatosis (17%) Ataxia-telangectasia (12%) Wisckott-Aldrich (12%)
SNC	3.950	23,8	79	11,4	2	Neurofibromatosis (76%) Esclerosis tuberosa (23%)
STB	1.002	6,0	97	14,0	9,7	Li Fraumeni (79%)
SNS	1.000	6,0	2	0,3	0,2	Neurofibromatosis
Riñón	983	5,9	81	11,6	8,2	WAGR Beckwith-Wiedeman
Huesos	784	4,7	45	6,4	5,7	Li Fraumeni (79%) Retinoblastoma (21%)
Epitelial	517	3,1	15	2,2	2,9	MEN2 (40%), Li Fraumeni (30%)
Retinoblastoma	436	2,6	213	30,6	48,8	
Germinales	429	2,6	3	0,4	0,7	
Hígado	136 16.571	0,8 100,0	3 697	0,4 100,0	2,2 4,2	

susceptibilidad al cáncer, que en su mayor parte se heredan con carácter autosómico dominante [2]. Siguiendo en parte la clasificación de Stiller [3], en este capítulo nos vamos a centrar en aquellos síndromes tumorales o tumores no sindrómicos que se manifiestan de manera exclusiva o principal en edades pediátricas agrupandolos en tres categorías: A) Tumores pediátricos que

pueden tener componente hereditario de carácter dominante, B) Síndromes familiares tumorales predominantemente de adultos, que pueden presentar tumores en la edad pediátrica y C) Síndromes genéticos con susceptibilidad a ciertos tipos tumorales.

TUMORES PEDIÁTRICOS HEREDITARIOS

RETINOBLASTOMA

El retinoblastoma (OMIM 180200) es un tumor embrionario originado en la retina, que se presenta generalmente en niños menores de 3 años, pudiendo ser causa de ceguera e, incluso muerte, de no tratarse adecuadamente. Aunque su incidencia es baja –un caso entre 15.000-20.000 nacidos vivos– su accesibilidad diagnóstica, junto a su frecuente carácter hereditario (en cerca del 50% de los casos se transmite con carácter autosómico dominante de alta penetrancia) han hecho del retinoblastoma un paradigma del cáncer hereditario[4] y el principal cáncer hereditario infantil (ver Tabla 1).

Diagnóstico

La edad media de diagnóstico del retinoblastoma bilateral es de 12 meses y la del unilateral de 18 meses. La primera manifestación del tumor suele ser la leucocoria, que consiste en la aparición de un reflejo blanquecino de la pupila al incidir la luz sobre el ojo; en ocasiones es precedido de estrabismo. El diagnóstico se establece con examen del fondo de ojo que se debe completar con estudio radiográfico (TAC o RMN). En todos los casos familiares debe realizarse un examen oftalmológico de los parientes de primer grado, para detectar retinomas o retinoblastomas en regresión, sugerentes del carácter potencialmente heredable de la enfermedad. Diagnosticado a tiempo, el retinoblastoma se cura en más del 95% de los casos por la acción combinada de quimioterapia, diferentes técnicas que actúan localmente sobre el tumor (fototerapia, crioterapia, láser) y radioterapia focal (braquiterapia con placas de rutenio). La enucleación se reserva para los casos de tumor masivo que ocupa toda la retina, y en los casos resistentes o recidivantes. Si el diagnóstico es tardío o el tratamiento inadecuado, el retinoblastoma puede metastatizar invadiendo coroides, nervio óptico y meninges, expandiéndose por el SNC. También puede originar metástasis a distancia a ganglios linfáticos, médula ósea y huesos. En estos casos, el pronóstico es malo[5].

Histopatología

El retinoblastoma forma una masa celular discreta que se proyectan hacia la coroides (exofítico) o el vítreo (endofítico) con muy poca expansión superficial. En la forma diferenciada del tumor es característica la presencia de estructuras esféricas que al corte aparecen como rosetas, con o sin un lumen interior (rosetas de Flexner-Wintersteiner o de Homer-Righ, respectivamente). En la forma indiferenciada, el retinoblastoma infiltra coroides y esclera, siendo éste un rasgo de mal pronóstico.

En los pocos casos de retinoblastomas nacientes estudiados se ha visto que las células tumorales parecen proceder de la CNI (Capa Nuclear Interna, integrada por células bipolares, amacrinas y de Müller). Estas células maduras derivan de progenitores retinales multipotentes que experimentan cambios unidireccionales según pautas espacio-temporales definidas que tienen lugar en la última división de las células progenitoras o en las nuevas células postmitóticas (células en transición) que se encaminan hacia un tipo celular definitivo. El proceso de desarrollo de la retina en los humanos se completa antes del nacimiento, mientras que en los ratones se extiende en el periodo postnatal, hasta el día 18.

GENÉTICA

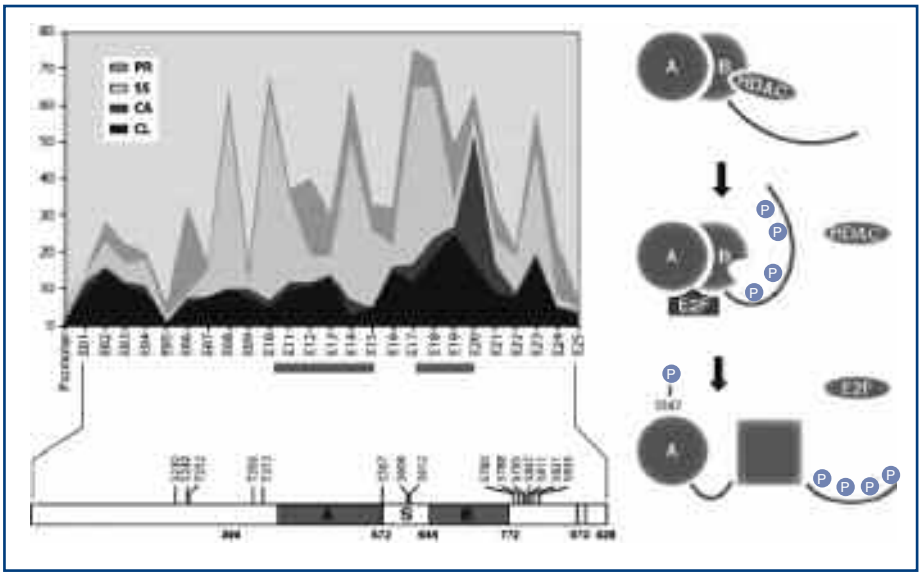
Basándose en las estadísticas de edad de aparición de los retinoblastomas bilaterales (siempre hereditarios) y unilaterales (en su mayoría esporádicos), Knudson aventuró su modelo de dos pasos (two hits) que tan provechoso ha sido para las ideas actuales sobre el papel de genes oncosupresores en la tumorogénesis [6]. El aislamiento ulterior del gen responsable del retinoblastoma (RB1) y su intensivo estudio mutacional han confirmado en buena medida las predicciones del modelo de Knudson: en las formas hereditarias, un alelo mutado se transmite por vía germinal, mientras que el otro alelo se inactiva por mutación somática durante la diferenciación de retinoblastos; en la forma no hereditaria, ambas mutaciones inactivantes tienen carácter somático. Sin embargo, el desarrollo de metodologías para el diagnóstico molecular del retinoblastoma ha permitido establecer la existencia de mutaciones germinales en más del 10% de los pacientes con retinoblastoma unilateral, así como detectar la existencia de portadores sanos y casos de mosaicismo germinal [7]. Estos pacientes, con un elevado riesgo de transmitir la enfermedad a su descendencia, no pueden distinguirse clínicamente de los casos verdaderos unilaterales esporádicos, con un riesgo ínfimo para su descendencia. Tanto más si se tiene en cuenta que la presencia de mutaciones germinales confiere un alto riesgo de padecer segundos tumores primarios entre los sobrevivientes de retinoblastoma, con una incidencia del 22% a la edad de 25 años, siendo la mayoría de estos segundos tumores sarcomas [8]. Además, los supervivientes de retinoblastoma hereditario con mutación germinal tienen mayor riesgo de padecer en edades avanzadas alguno de los tumores epiteliales más frecuentes [9]. En general no parece haber diferencias geográficas en la incidencia del retinoblastoma. Sin embargo, se ha observado mayor incidencia de retinoblastoma unilateral en determinadas zonas (Jamaica, Haití, Nigeria) que se ha interpretado como consecuencia de mayor irradiación solar. La mayor mortalidad por retinoblastoma observado en ciertos países y grupos sociales se interpreta como consecuencia de un diagnóstico tardío.

Genética molecular

El gen RB1, localizado en el cromosoma 13, banda 14 (13q14), codifica una fosfoproteína (pRB) de 928 aminoácidos en la que se distinguen una región amino-terminal en la que se localizan

secuencias que ligan ADN, una región carboxi-terminal con varios sitios fosforilables por quinasa dependientes de ciclina (CDKs) y dos dominios A y B altamente estructurados y con gran afinidad por factores de trascripción de la familia E2F y la histona deacetilasa (HDAC). Esta afinidad se pone de manifiesto cuando pRB está desfoforilada, en la que el complejo pRB-HDAC actúa como represor transcripcional general, mientras que pRB defosforilada mantiene secuestrados los factores de transcripción E2F, que regulan la transcripción de proteínas necesarias para iniciar el ciclo celular. La fosforilación secuencial de pRB conduce a la liberación de HDAC y de E2F y a la consecuente facilitación del ciclo celular (Figura 1, lateral). La defosforilación de pRB en fase S permite reconstituir el complejo inactivo pRB-HDAC-E2F en células tras la mitosis. PRB defosforilado es capaz de formar discretos agregados en la membrana nuclear interna, que se consideran importantes para estabilizar las células postmitóticas en fase G0 y permitir su diferenciación [10]. La doble inactivación mutacional de la pRB se considera el evento necesario para

Figura 1. Estructura y función de la proteína del retinoblastoma. La parte inferior de la figura muestra una representación esquemática de la proteína Rb con indicación de los sitios fosforilables y los dominios estructurales A y B. En la parte derecha se representa esquemáticamente la estructura globular de los dominios A y B y la relación estructura función en relación con el estado de fosforilación (P en círculo azul). La gráfica representa en la distribución exónica (E1-25) de los distintos tipos de mutaciones (PR, procesamiento; SS, sin sentido; CA, cambio de amino; CL, cambio de caja de lectura) descritas en el gen RB, con indicación del número de mutaciones por exón en ordenadas



el desarrollo de retinoblastomas. El primer evento (germinal en el caso del retinoblastoma hereditario) suele ser pequeñas mutaciones localizadas en 25 de los 27 exones de RB1 y cuya distribución por tipo de mutación se resume en la gráfica de la Figura 1, con datos procedentes de más de 900 mutaciones publicadas[11]. Como puede verse, las mutaciones con desplazamiento de la caja de lectura (CL) se distribuyen a lo largo de 25 exones de RB1, mientras que las mutaciones sin sentido (SS) se concentran en codones de arginina CGA metilados, frecuente asiento de transversiones T>C por demetilación espontánea. En ambos casos, el resultado es una proteína truncada no funcional. Las mutaciones con sustitución de aminoácido (CA) se concentran en los exones 19-21 que codifican el dominio B, mientras que las que afectan a las secuencias de reconocimiento de procesamiento de ARN (PR) se distribuyen desigualmente por los distintos exones. El segundo evento inactivante se suele producir por algunos de los mecanismos cromosómicos propuestos por Cavenee[12].

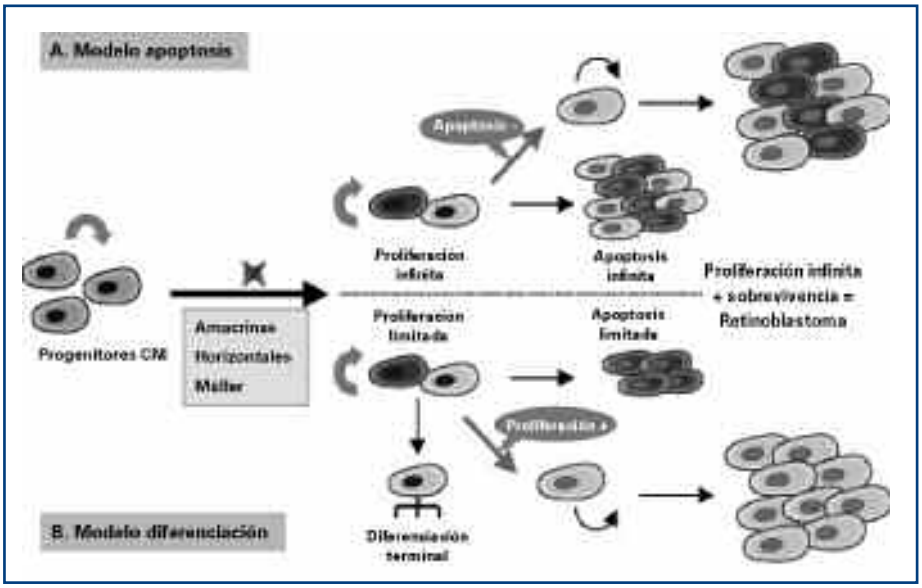
Tercera mutación

Aunque la inactivación mutacional de pRB es necesaria para el desarrollo de retinoblastomas, varias líneas de evidencia sugieren que no es suficiente para explicar toda la patogenia tumoral. Así, la incapacidad de transgenes de RB1 normal para revertir el fenotipo maligno de células con RB1 inactivado sugiere que la oncogénesis del retinoblastoma implica algún evento adicional[13]. Además, la variedad de fenotipos (baja penetrancia o expresividad) observados para una misma mutación sugiere que el retinoblastoma tiene rasgos de enfermedad poligénica. Esto, unido a la observación de alteraciones genómicas recurrentes en los retinoblastomas[14], ha llevado a proponer una revisión de la patogénesis del retinoblastoma, más allá del modelo de Knudson.

El primer modelo alternativo o de muerte celular (ver Figura 2A) fue propuesto por Gallie y colaboradores[14] en 1999. En este modelo, la inactivación de RB confiere una capacidad proliferativa ilimitada a las células precursoras o progenitoras, pero las hace más susceptibles a la muerte celular. Para que se produzca el tumor hace falta una mutación adicional que confiera resistencia a la apoptosis.

El segundo modelo o de diferenciación ha sido propuesto recientemente por el grupo de Bremner y, contrariamente al modelo anterior, tiene una importante base empírica. Utilizando ratones knock-out condicionales y marcadores específicos de los distintos tipos de progenitores y células precursoras, estos autores han podido demostrar que la inactivación de RB hace susceptible a la apoptosis a un subgrupo de células con marcadores de fotorreceptores, células ganglionares y bipolares, que desaparecen con el tiempo. Por el contrario, las células que expresan marcadores de células amacrinas, horizontales y de Müller (gliales), son resistentes a la apoptosis y tras un periodo transitorio de proliferación, escapan al ciclo y entran en diferenciación por un mecanismo

Figura 2. Modelos de retinoblastoma (adaptado de la ref. 15). A, la inactivación mutacional de Rb conduce a precursores dotados de capacidad proliferativa infinita, pero los mecanismos homeostáticos eliminan las células ectópicas. En este modelo, los tumores sólo pueden producirse cuando una segunda mutación confiere resistencia a la apoptosis. B. La inactivación de Rb da lugar a precursores con una capacidad limitada de proliferación. Algunos de estos precursores son eliminados por apoptosis. Otros, resistentes a la apoptosis, toleran el crecimiento ectópico y pueden abandonar el ciclo celular mediante procesos de diferenciación terminal independientes de Rb. En este modelo, los tumores se desarrollan sólo cuando una tercera mutación dota a estas células de capacidad proliferativa indefinida.



independiente de RB. El modelo postula la necesidad de una mutación post-RB para sortear la detención de crecimiento asociada a la diferenciación terminal de algunas de estas células en transición [15].

Estos dos modelos, que no son mutuamente excluyentes, ponen de manifiesto la necesidad de investigar alteraciones genéticas posteriores a la inactivación de RB, así como identificar el contexto celular y factores epigenéticos que puedan contribuir a la oncogénesis de células deficientes en RB.

TUMOR DE WILMS

El tumor de Wilms o nefroblastoma es uno de los tumores sólidos mas frecuentes de la infancia, con una incidencia de 1 por cada 10.000 niños y representa el 6-7% de todos los tumores infantiles.

La mayoría de estos tumores aparecen hacia los cinco años de edad, aunque en los casos con predisposición genética su aparición media es más temprana. El nefroblastoma presenta una elevada tasa de curación cercana al 90%, gracias a la combinación de cirugía con los modernos tratamientos de quimioterapia y radioterapia [16]. Más del 95% de los tumores de Wilms son esporádicos, de forma que los casos familiares representan menos del 1% y los asociados a síndromes específicos con malformaciones congénitas suponen un 2% del total. Los tumores bilaterales son más frecuentes en los casos familiares (20%) que en los esporádicos (1%), lo cual unido a la aparición más temprana en los casos bilaterales, llevó a Knudson a postular un modelo de 2 eventos similar al del retinoblastoma [17].

Etiología

El tumor de Wilms es un tumor de origen embrionario y un excelente ejemplo para comprender la relación existente entre la pérdida de control del desarrollo embrionario y la ganancia de potencial oncogénico. Durante el desarrollo embrionario, el riñón se forma a partir de la interacción entre el primordio uretral (que dará lugar a los conductos colectores) y el blastema metanefrítico (que dará lugar a las nefronas y al tejido conectivo). Durante este proceso, el blastema es inducido a diferenciar en los componentes epiteliales (que darán lugar a la nefrona) y los componentes del estroma (que darán lugar al tejido conectivo), mientras que las células incapaces de diferenciar sufren muerte celular programada. El desarrollo del riñón se completa en humanos en la semana 36 de gestación.

El tumor de Wilms se desarrolla a partir de un estado premaligno denominado restos nefrogénicos, que corresponden a áreas de blastema indiferenciado y que persisten después de la semana 36 de gestación. Estos restos pueden ser observados en menos del 1% de las biopsias infantiles, pero con frecuencia aparecen adyacentes de los tumores de Wilms esporádicos (30% de los casos), y aún mas frecuentemente en los síndromes genéticos que predisponen al desarrollo del tumor de Wilms. La mayoría de estos restos regresan espontáneamente, pero algunos pueden sufrir transformación maligna, crecer en tamaño y finalmente dar lugar a un tumor de Wilms [18].

Histopatología

Histológicamente, los tumores de Wilms recuerdan a la nefrogénesis embrionaria, ya que pueden observarse células de blastema indiferenciadas, células epiteliales y células del estroma. A esta histología tan particular se la ha denominado trifásica, precisamente por la presencia simultánea de estos tres componentes. En los tumores de tipo estromatoso pueden observarse células con características de músculo esquelético, grasa o cartílago acorde con el origen de estos tumores a partir de células mesenquimales embrionarias pluripotentes. En los tumores de tipo blastematoso la histología dominante es la de tipo mesenquimal condensado. En un 5% de los tumores existen

células anaplásicas, con marcada atipia nuclear: núcleos grandes, con alto contenido cromatínico y mitosis multipolares hiperdiploides. Estas células poseen múltiples reordenamientos cromosómicos, manifestación de su poliploidía. La existencia de anaplasia confiere al tumor un mal pronóstico, pues son tumores más resistentes a la quimioterapia.

Genética

Los estudios de pérdidas alélicas (LOH) en tumores esporádicos y análisis de ligamiento en tumores hereditarios y estudios funcionales de supresión tumoral han puesto de manifiesto una inesperada complejidad de anomalías genéticas involucradas en el tumor de Wilms. (Ver la Tabla 2.)

El primer gen de susceptibilidad al tumor de Wilms (WT1) fue identificado a partir de la observación de deleciones en 11p13 en el síndrome de WAGR y la pérdida de heterozigosidad (LOH) en la región cromosómica 11p de algunos tumores esporádicos, que sugerían la existencia de un gen oncosupresor en el cromosoma 11. El gen fue simultáneamente aislado por varios grupos en 1990 por clonaje posicional, siendo el segundo gen supresor de tumores aislado después del gen del retinoblastoma.

El gen WT1 codifica para múltiples isoformas de una proteína reguladora de la transcripción, cuya región C-terminal contiene un dominio de unión a ADN formado por 4 dominios zinc-finger del tipo C2H2, similares a los encontrados en la familia de factores de transcripción EGR[19]. Algunos de los genes regulados por WT1 son la anfiregulina (un miembro de la familia del factor de crecimiento epidérmico), bcl-2 (una proteína antiapoptótica) y E-cadherina (implicada en las interacciones epitelio-epitelio y en la transición mesénquima-epitelio). WT1 se expresa normalmente en el sistema genitourinario en desarrollo. Los niveles son bajos en el mesénquima metanefrítico, pero incrementan a medida que las células sufren la diferenciación epitelial y maduran. En los ratones knockout WT1 -/- la pérdida de WT1 conduce a una apoptosis masiva en el blastema metanefrítico, y en consecuencia a un fallo en el desarrollo del riñón, demostrando un papel esencial de WT1 en la nefrogénesis[20].

Desde el punto de vista oncogénico, WT1 se comporta como un supresor tumoral clásico que requiere la inactivación de los dos alelos, dando lugar a tumores de Wilms de tipo estromatoso (Figura 3). Los pacientes con síndrome de WAGR (aprox. 1% de los casos de tumor de Wilms) son portadores de deleciones constitutivas del cromosoma 11p13 ("primer hit"), que contiene el gen supresor de tumores WT1. Los tumores de Wilms en estos pacientes, presentan, en la mayoría de los casos, inactivación del segundo alelo por mutaciones puntuales ("segundo hit"). Los pacientes con síndrome de Denys-Drash (aprox. 0,5% de los casos con tumor de Wilms) son portadores de mutaciones germinales heterocigóticas de tipo sin sentido que afectan a la funcionalidad del

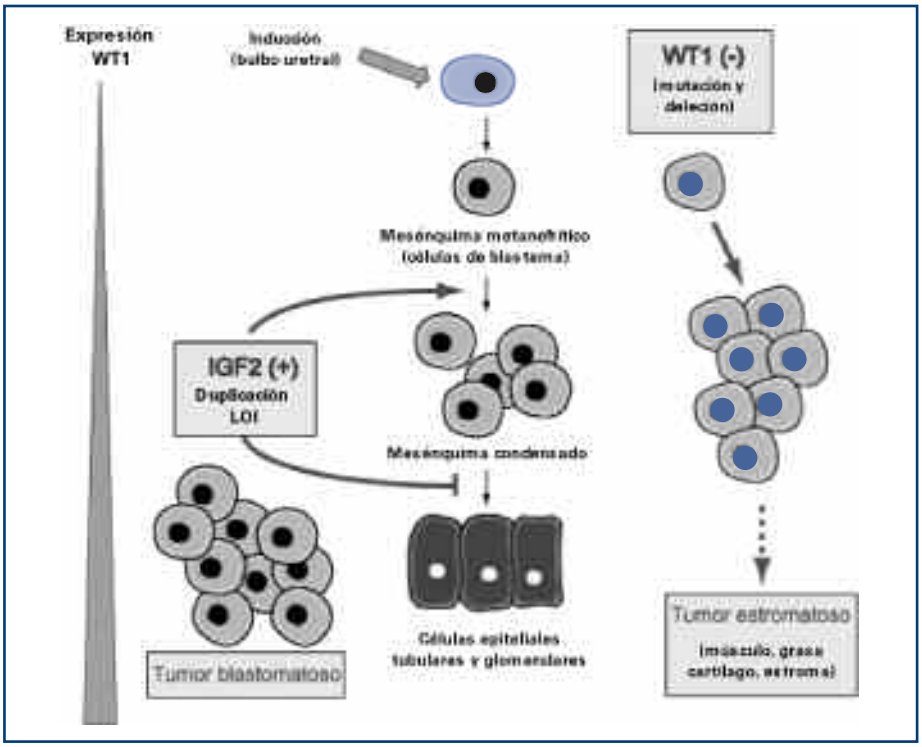
Tabla 2. Genes asociados con la predisposición al tumor de Wilms. [a]Número de acceso a la base de datos OMIM (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM) en el que se describe la enfermedad hereditaria, genes asociados y se proporcionan referencias actualizadas

Nombre	MIM[a]	Genes	Herencia	Riesgo de T. Wilms (en % de los casos)	Observaciones
No-sindrómico					
Tumor de Wilms	194070	WT1 (10%)	NO		Esporádico en 95% casos
T. Wilms familiar	194070	WT1	AD	5-10% de los esporádicos	
T. Wilms Familiar 1	601363	del17q12-q21 (FWT1)	AD	>1% de todos los T. de Wilms	
T. Wilms Familiar 2	605982	del19q13 (FWT2)	AD		
Sindrómico					
Síndrome WAGR	194072	del11p13, incluyendo WT1 (tumor de Wilms y PAX6 (en de aniridia)	AD	30-50%	Aniridia, malformaciones genitourinarias, y retraso mental
Síndrome de Perlman		del11p	NO		Dimorfismo craneofacial, malformaciones renales, defectos cardiacos
Síndromes de Denys Drash y Frasier	194080	WT1, mutaciones sin sentido	NO	30-50%	Esclerosis mesangial difusa, seudohermafroditismo
Síndrome Beckwith-Wiedeman	130650	Derregulación de región imprintada en 11p15 (locus WT2, con sobreexpresión de IGF2 y menor expresión de p57)	AD	<10%	Exoftalmos, macroglosia, hiperinsulinismo, organomegalia, hemihipertrofia, otros tumores rabdomiosarcoma embrionario, adreno cortical carcinoma, hepatoblastoma)
Síndrome de Bloom	210900	Hipermutabilidad (BLM)	AR	20%	Leucemias y linfomas en edades >20
Síndrome de Soto	117050	NSD1 (histona lisina metiltransferasa)	NO		Dimorfismo craneofacial, retraso mental, otros tumores (hepatocarcinoma, tumores germinales, leucemias)
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel	312870	GPC3 (regulador de IGF2 y otros péptidos señal)	Ligada a X		Macroglosia, dimorfismo craneofacial, sindactilia, otros tumores (hepatoblastoma, neuroblastoma)

dominio de unión a ADN. La gravedad de las alteraciones observadas en estos pacientes probablemente es la consecuencia de un efecto dominante negativo de la proteína mutada que conlleva la inactivación de la proteína normal.

La caracterización del segundo locus de susceptibilidad a tumores de Wilms (WT2) en 11p15.5 procede de estudios de ligamiento en pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW), caracterizado por organomegalia asimétrica y un riesgo modesto de padecer carcinoma adrenal,

Figura 3. Patogénesis de los principales subtipos de tumor de Wilms (adaptado de la ref. 22). Durante el desarrollo renal normal (centro de la figura), la expresión creciente de WT1 (a la izquierda de la figura) es necesaria para la inducción temprana del bulbo uretral (flecha) y la diferenciación epitelial (células tubulares y glomerulares). La sobreexpresión o pérdida de impronta de IGF2, induce la proliferación del mesénquima indiferencia e inhibe la diferenciación terminal, dando lugar a tumores de tipo blastomatoso (izquierda). En los portadores de mutación germinal de WT1, la segunda mutación inactivante (núcleos en azul) tiene lugar en fases muy tempranas del desarrollo renal, lo que da lugar a una diferenciación al azar del mesénquima metanefrítico, dando lugar a distintos linajes celulares



rabdomiosarcoma, hepatoblastoma y tumor de Wilms (1% de los tumores de Wilms), y de la observación de LOH en 11p de origen materno en un 40-50% de los tumores de Wilms, que en algunos casos se limita a la región 11p15. Esta región cromosómica contiene una región hipermetilada (H19) que regula a un grupo de genes imprentados tales como el gen IGF2, que se expresa a partir del alelo paterno, y el gen inhibidor del crecimiento CDKN1C ($p57^{kip2}$), que se expresan a partir del alelo materno [21].

En los tumores de Wilms que presentan pérdida de 11p15 de origen materno, la duplicación del alelo paterno (isodisomia monoparental), da lugar a una sobreexpresión bialélica (LOI, relajación o pérdida de impronta) de un gen promotor del crecimiento embrionario como IGF2, lo que explica la presencia de organomegalia en el SBW. Esta alteración se acompaña normalmente de la pérdida de expresión de un gen inhibidor del crecimiento como CDKN1C. Como estas alteraciones no son específicas del desarrollo renal, las alteraciones del locus WT2 se asocia a otros tumores de tipo embrionario como rabdomiosarcomas, hepatoblastoma o carcinoma adrenal, en contraste con las alteraciones en WT1, que son específicas de tumor de Wilms. En la figura se resumen la participación de WT1 y WT2 en el desarrollo del tumor de Wilms.

Finalmente hay que destacar otros genes implicados en síndromes con riesgo de desarrollo de tumores de Wilms tales como el síndrome de Simpson-Golabi-Behmel con mutaciones de GPC3, que lo relacionan con el SBW por su efecto regulador de la expresión de IGF2, y manifestaciones clínicas similares [23].

Es de destacar que, pese a su importante papel en nefrogénesis y oncogénesis, WT1 está inactivado en menos del 20% de los tumores de Wilms no sistémicos, tanto esporádicos como familiares. Estudios extensivos de ligamiento en algunas familias con tumores de Wilms en varias generaciones, han permitido identificar dos loci de predisposición al tumor de Wilms familiar en 17q12-q21 (FWT1) y en 19q13 (FWT2) [24,25]. Otros genes o loci asociados a los tumores de Wilms incluyen la activación mutacional de β-catenina que implica a la vía de señalización WNT en el desarrollo de estas neoplasia. Otros loci afectados en tumores de Wilms incluyen anomalías recurrentes en 1p, 7p y 16q.

Los datos acumulados durante estos años indican que hay múltiples genes y loci implicados en el desarrollo del tumor de Wilms. La temprana edad de aparición del tumor de Wilms indica que en cualquier caso las alteraciones genéticas necesarias para el desarrollo del tumor no deben ser muy numerosas, en contraste con los múltiples pasos requeridos para el desarrollo de tumores en adultos. Así, varios de los genes implicados en el tumor de Wilms son probablemente alternativos, y la inactivación de alguno de ellos puede ser suficiente para iniciar el proceso tumoral, mientras

que la acumulación sucesiva de otras alteraciones genéticas y cambios epigenéticos podrían estar implicados en la progresión del tumor. La identificación de subgrupos de tumores de Wilms que contengan cambios genéticos o epigenéticos específicos, y su correlación con sus propiedades biológicas y clínicas deben ser de gran utilidad para la estratificación de los pacientes y la orientación del tratamiento.

TUMORES RABDOIDES (RT)

Los tumores rabdoides (MRT de Malignant Rhabdoid Tumor) fueron inicialmente descritos como una variante rabdomiosarcomatosa con mal pronóstico del tumor de Wilms[26], aunque pronto se pusieron de manifiesto las diferencias morfológicas, inmunohistoquímicas y biológicas de estos dos tumores. Además de su localización renal, los tumores rabdoides han sido descritos en cerebro, hígado, piel, timo y órbita; siendo los de cerebro los más frecuentes después de los renales y con localización preferente en la fosa posterior[27]. Cualquiera que sea su localización, los tumores rabdoides se desarrollan antes de los 2 años de edad, y tienen un pronóstico extremadamente malo, con supervivencias del orden de semanas y en todo caso inferiores a 5 años en la mayoría de los casos. Afortunadamente, la incidencia de estos tumores es muy baja, estimándose en un 2% de los tumores renales o de los meduloblastomas/PNET infantiles, lo que representa tasas de 0,13-0,14 por millón de niños en edad pediátrica.

Histopatología

La morfología predominante en el RT renal es la célula rabdoide, caracterizada por un citoplasma eosinófilo brillante con inclusiones globoides y un núcleo grande y excéntrico dotado de un nucleolo. En el RT cerebral, además de las células rabdoides, que representan entre un 13-17% de la masa tumoral, se asocian células fusiformes, epiteliales y de tipo PNET, que remedan la morfología mixta de los teratomas. Por ello la variante cerebral se denomina AT/RT, para indicar su carácter mixto de teratoma atípico y tumor rabdoide. Por su localización y morfología, el AT/RT es difícil de distinguir del PNET/MB (meduloblastoma intracraneal) que tiene un pronóstico benigno. La presencia de algunas células rabdoides y la detección inmunohistoquímica de vinmetina (99% de los AT/RT), antígeno epitelial de membrana (85%) y citoqueratina, facilitan el diagnóstico diferencial entre AT/RT y PNET/MB. El diagnóstico diferencial con rabdomiosarcomas saca partido de la ausencia de marcadores de este tipo tumoral, tales como actina de músculo liso, desmina o mioglobina.

Genética

Los estudios citogenéticos proporcionaron la primera evidencia acerca de las bases genéticas comunes a los tumores rabdoides de localización renal, cerebral y extrarrenal, consistente en una monosomía 22 o deleciones solapantes y recurrentes en 22q11.2, que en algunos casos son

consecuencia de traslocaciones que afectan a 22q y cromosomas 1 o 9. Estas anomalías han servido como criterio diagnóstico (FISH) y para establecer el gen candidato de los tumores rabdoides[28].

El carácter recurrente de las deleciones en 22q12 sugieren que este sitio puede codificar un gen oncosupresor de MRT, cuya identificación con el gen SNF5/INI1 fue llevada a cabo por el grupo de Delattre en 1998, observando deleciones en homocigosis de un alelo junto a mutaciones inactivantes del otro. Esta inactivación bialélica es paradigmática del modelo de Knudson y sugiere que SNF5/INI1 es el gen oncosupresor responsable de los tumores rabdoides[29]. Este gen es miembro de la familia SWI/SNF, que codifica un complejo multiproteico que participa en la organización y remodelación de la cromatina. SNF5 activa la transición mitosis/G1 a través de la vía p16-ciclina/CDK4-pRB-E2F y su inactivación da lugar poliploidía e inestabilidad cromosómica[30].

Las mutaciones de SNF5/INI1 son exclusivas de MRT y AT/RT, de forma que pueden utilizarse como criterio diagnóstico, para diferenciarlos de otros tumores sólidos pediátricos[31]. Además, puesto que las mutaciones inactivantes conducen a una reducción de la proteína INI1, existe la posibilidad de utilizar técnicas inmunohistoquímicas para el diagnóstico diferencial de los tumores rabdoides, como se ha puesto de manifiesto en un estudio reciente[32].

Aunque los tumores rabdoides fueron considerados inicialmente como esporádicos, la observación de mutaciones de SNF5/INI1 en la línea germinal de casos esporádicos y familias con múltiples casos de cáncer, sugiere que dichas mutaciones pueden definir un síndrome de predisposición rabdoide[33]. La incidencia de este síndrome hereditario no se conoce, sin embargo, la observación de 4 mutaciones germinales en un estudio de 29 pacientes, indica una frecuencia del 14% de los tumores rabdoides. Frecuencia que puede ser mayor, puesto que no se analizó la deleción del exón 1 del gen SNF5 en sangre periférica, mutación que representa más del 30% de las encontradas en los tumores[34]. Aunque la escasa supervivencia de los pacientes de tumor rabdoide impide la acumulación de casos familiares en distintas generaciones, la disponibilidad de un test genético puede prevenir la difusión de la enfermedad en una misma generación.

SÍNDROMES NEOPLÁSICOS FAMILIARES ASOCIADOS AL CÁNCER INFANTIL

Un buen número de síndromes familiares, resumidos en la Tabla 3, pueden dar lugar a tumores en edades pediátricas. Así, los pacientes de Neurofibromatosis tipo 1 tienen un alto riesgo de padecer tumores del SNC (riesgo relativo superior a 40) y leucemia mieloide (riesgo relativo de

Tabla 3. Síndromes neoplásicos familiares con tumores en edad infantil (adaptado de Stiller[3]). Más información en OMIM, utilizando los números de la columna MIM (ver Tabla 2) y en Vogelstein[2]

Síndromes familiares	MIM	Genes (locus) Función	Herencia	Frecuencia (adultos)	Tumores en edad pediátrica
Neurofibromatosis tipo 1	162200	NF1 (17q11) GTPasa activadora	AD	1/3 000	Astrocitoma, Leucemia mieloide aguda y crónica, feocromocitoma, rabdomiosarcoma
Von Hippel-Landau	193300	VHL (3p26) Diferenciación neuronal	AD	1/36 000	Feocromocitoma, hemangioblastoma de SNC y retina
Li-Fraumeni	151623	TP53 (17p13). Ciclo celular y apoptosis	AD	RARO	Rabdomiosarcomas, osteosarcomas, adrenocarcinomas, tumores SNC
Cáncer de colon sin poliposis	114500	MSH2 (2p22), MLH1(3p21), PMS2 (7p22), Reparación ADN	AD	1/3 000	Meduloblastoma, Gliomas, Ependimomas
Gorlin-Goltz	109400	PTCH (9q31), receptor de péptido señal de células de Purkinge	AD	1/56 000	Meduloblastoma, carcinomas múltiples
Poliposis familiar adenomatosa (Gardner)	175100	APC (5q21). Señalización WNT-β catenina	AD	1/10 000 1/1 000 000 (hepatoblastoma)	Hepatoblastoma (< 4 años, 1/100 FAP) Carcinoma tiroides
Poliposis familiar adenomatosa (Turcot)	276300	APC, MLH1, PMS2			Meduloblastoma Glioma
Esclerosis tuberosa	191100-1	TSC1(9q34), TSC2 (16p13). Actividad GTPasa	AD	1/30 000	Astrocitoma de células gigantes
Neoplasias endocrinas múltiples: MEN2A-B	171400 162300	RET (10q11). Receptor tirosina quinasa	AD	1/30 000	Carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma

200) en edades infantiles. En el síndrome de Von Hippel-Lindau pueden aparecer tumores vasculares múltiples en cerebelo y retina en edad la adolescencia, por lo que es recomendable estudiar el fondo de ojo en portadores de mutación germinal de NF1. El síndrome de Li-Fraumeni, descrito a partir de familias de niños con sarcomas y madres con tumor de mama, presenta un riesgo relativo x20 de padecer tumores en edad infantil, siendo la principal causa de las formas hereditarias de rabdomiosarcoma (ver Tabla 1).

Los niños pertenecientes a las familias de Colon Hereditario sin Poliposis tiene alto riesgo de padecer tumores del SNC, especialmente meduloblastomas (riesgo x90 veces el de la población normal). Los meduloblastomas en el síndrome de Gorling representan un 2-3% de todos los meduloblastomas en edad pediátrica. En la Poliposis Familiar Adenomatosa, el riesgo de hepatoblastomas infantiles, generalmente en edades inferiores a los 4 años, es x800 veces respecto a la población normal. En el síndrome de Turcot, el riesgo de desarrollar tumores de SNC, especialmente meduloblastomas, es 5 veces el de la población normal. Cerca de un 10% de los pacientes de Esclerosis Tuberosa desarrollan tumores del SNC, preferentemente astrocitomas, en edad pediátrica. Finalmente, cerca del 50% de los pacientes infantiles con carcinoma medular de tiroides proceden de familias de Neoplasias Endocrinas Múltiples (MEN) tipo 2, aunque esta cifra está disminuyendo por la tiroidectomía profiláctica en estas familias.

SÍNDROMES HEREDITARIOS ASOCIADOS CON TUMORES INFANTILES

Dentro de este grupo heterogéneo destaca el síndrome de Down, que es responsable de la mayor parte de las leucemias infantiles hereditarias (ver Tabla 1). Según estimaciones recientes, el riesgo relativo de padecer leucemias antes de los 5 años entre los pacientes de síndrome de Down, es de 50 veces comparado con la población normal. Hay también evidencias de un exceso de tumores de células germinales entre los niños con síndrome de Down, aunque la escasez de estos tumores impide calcular el riesgo relativo. Sin embargo, el síndrome de Down parece proteger frente a otros tipos tumorales, tales como neuroblastoma y tumores de Wilms, que son mucho menos frecuentes en estos pacientes.

En este apartado hay que considerar también un grupo de enfermedades genéticas, todas ellas de herencia recesiva, que se caracterizan por la inestabilidad del genoma y que se asocian a inmunodeficiencia, además de una predisposición al desarrollo de cáncer infantil, que se resumen en la Tabla 4.

ANEMIA DE FANCONI

La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad genética en la cual existen malformaciones congénitas, desarrollo de fallo medular progresivo y predisposición al cáncer. Es poco frecuente, 1 caso por 100.000 nacidos vivos, y afecta a todas las razas.

Los heterocigotos son 1:300 de la población general. El 75% de los pacientes tienen 3-14 años en el momento del diagnóstico.

Genética

La fusión de células normales con células de la AF consigue la corrección de la fragilidad cromosómica anormal propia de la enfermedad, proceso que se llama "complementación" [35]. Además, la fusión de células de pacientes de AF con células procedentes de otro paciente de AF no familiar también puede corregir el defecto de fragilidad cromosómica por complementación. De esta forma se ha subtipado a los pacientes hasta en 11 diferentes grupos de complementación (FA-A a FA-L). A partir de ellos se han logrado clonar 8 genes implicados en el desarrollo de la anemia de Fanconi [36], cada uno correspondiente a un grupo distinto de complementación (Tabla 4). No constituyen una familia multigénica, y se localizan de manera dispersa en el genoma, incluso en el

Tabla 4. Síndromes hereditarios infantiles con predisposición al cáncer

Síndromes	MIM	Predisposición al cáncer	Inmunode-ficiencia	Gen	Localizacion Cromosómica
Anemia de Fanconi	227650	Leucemias Carcinomas de células escamosas en cabeza y cuello Meduloblastoma Cáncer de mama Cáncer de vulva	+/-	FANCA FANCB FANCC FANCD1(BRCA2) FANCD2 FANCE FANCF FANCG	6q24.3 13q12-13 9q22.3 13q12-13 3p25.3 6p21-22 11p15 9p13
Ataxia-Telangiectasia	208900	Leucemias y Linfomas Cáncer de mama	++	ATM	11q22.3
Síndrome de Bloom	210900	Leucemias y Linfomas Carcinomas	+	BLM	15q26.1
Síndrome de Nijmegen	251260	Linfomas	+	NBS1	8q21
Xeroderma Pigmentosa	278700	Cáncer de piel (carcinomas, melanomas)	-	XPA a XPG XPV	6p21.1-6p12

cromosoma X. Las mutaciones en el gen FANC-A son las más frecuentes, ocurren en el 60-65% de los pacientes con AF.

El producto normal del gen se expresa en el citoplasma y puede contribuir a mantener la estabilidad genómica, al control de la apoptosis, la sensibilidad al oxígeno, y la respuesta a citoquinas. La expresión normal de esta proteína en las células de la AF normaliza su crecimiento y corrige la sensibilidad a las roturas cromosómicas en presencia de mitomicina C[37].

Las proteínas codificadas por los genes FANC interactúan formando un complejo necesario para la activación de FANCD2, lo que explica el porqué mutaciones de genes que no pertenecen a una misma familia génica pueden originar la misma enfermedad. FANCD2 activada es esencial para la reparación del ADN y mantener la integridad del genoma. La ruptura de esta ruta puede determinar las alteraciones cromosómicas y la propensión al cáncer, como leucemias, meduloblastoma, tumores de cabeza y cuello (carcinomas) y cáncer de mama[38]. El gen de la susceptibilidad al cáncer de mama, BRCA2, es idéntico a uno de los genes de la AF; se han observado mutaciones bialélicas de BRCA2 en las células de AF de los subtipos de B y D1, sugiriendo que BRCA2 es el gen FANC correspondiente a los dos grupos de complementación B y D1[39]. Además, puede haber en la AF alteraciones cromosómicas clonales que afectan a su evolución: por ejemplo, la trisomía parcial o tetrasomía del cromosoma 3q se asocia con una menor supervivencia y mayor riesgo para el desarrollo de Síndrome Mielodisplásico (SMD) y Leucemia Aguda No Linfoblástica (LANL).

Manifestaciones Clínicas

Se suele diagnosticar entre los 6-9 años de edad, pero ya al nacimiento 60-70% de los niños presentan malformaciones características: anomalías del pulgar, manchas hipopigmentadas o café con leche, microcefalia, facies "de pájaro", malformaciones renales, estatura corta e hipogonadismo. El 80% presentan fallo medular, que puede comenzar insidiosamente, afectando sólo a las plaquetas o con leve leucopenia. El 23% desarrollarán una neoplasia, con más frecuencia de origen hematológico (60%). Algunos grupos de complementación, concretamente el C tiene peor pronóstico por desarrollar más precozmente el fallo medular[40].

Diagnóstico

Se debe sospechar siempre en los niños con alguna malformación congénita que presenten citopenias, o historia familiar de la enfermedad. En los pacientes sin malformaciones, en ausencia de antecedentes familiares, es más difícil el diagnóstico, pero es frecuente que estos niños tengan retraso de crecimiento y desarrollo, y alteraciones de la pigmentación cutánea. El diagnóstico se

confirma con la comprobación del aumento de roturas cromosómicas que se produce al cultivar los linfocitos en presencia de agentes que generan enlaces cruzados en las cadenas de ADN, como la Mitomicina C y el Diepoxibutano. Se puede realizar diagnóstico prenatal, y se debe examinar a todos los hermanos del paciente.

Tratamiento

El Trasplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) es la única posibilidad de restaurar una hematopoyesis normal. Los mejores resultados se obtienen cuando el donante es un familiar HLA idéntico, generalmente un hermano sano, con un 74% de supervivencia a los 4 años del TPH [41]. Como no siempre existe un donante familiar compatible, se ha de recurrir a la búsqueda de donante en los bancos de médula ósea, pero aun con donantes HLA fenotípicamente idénticos la supervivencia es sensiblemente inferior, 33% a los 3 años [42]. Hay que tener en cuenta que los pacientes de AF toleran muy mal la quimioterapia debido a la alteración en los mecanismos de reparación del ADN, lo cual obliga a usar regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida; aun así ocurren mayores complicaciones por toxicidad que en otros grupos de enfermedades congénitas en las que se realiza un TPH.

Los tratamientos conservadores están indicados si no se dispone de donante compatible. Los andrógenos, y los factores de crecimiento hematopoyético (G-CSF) pueden estimular la hemopoyesis, pero sólo transitoriamente.

Predisposición al cáncer

Los pacientes con AF pueden desarrollar neoplasias con más frecuencia que la población general, aun cuando sobrevivan al TPH. Una cuarta parte padecerán un tumor, con más frecuencia de tipo hematológico [40], pero según aumenta la edad del paciente también se incrementan las posibilidades de padecer un tumor sólido, siendo los más frecuentes el cáncer de vulva, carcinoma de esófago, y especialmente el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello [43]. Este último aumenta su incidencia si el paciente recibió un TPH (hasta 24% de incidencia a los 15 años postrasplante), y más aún si padeció una enfermedad injerto contra huésped; además, aparece a edades más precoces. Se desconoce el mecanismo etiológico que desencadena esta situación. La mala tolerancia a la quimio y radioterapia que existe en la AF conlleva una menor efectividad de los tratamientos antineoplásicos y en consecuencia una mayor mortalidad que en el resto de pacientes que padezcan el mismo tumor.

ATAXIA-TELANGIECTASIA

La Ataxia-Telangiectasia (AT) es una de las formas hereditarias de ataxia. Se caracteriza por la asociación de degeneración cerebelosa, inmunodeficiencia, inestabilidad cromosómica,

hipersensibilidad a la radiación y alteraciones del ciclo celular, y por ello, predisposición al cáncer. Su incidencia se estima en 1 por 20.000 a 100.000 nacidos vivos.

Genética

AT es una enfermedad genéticamente heterogénea, con 4 grupos de complementación, por lo que se había sospechado que habría más de un gen involucrado. Sin embargo se identificó un único gen defectivo en el cromosoma 11q22.3 [44], llamado ATM. Este gen se encuentra mutado en todos los grupos de complementación. Su producto tiene una región similar a la fosfatidilinositol-quinasa, y se expresa en todos los tejidos. El gen ATM está involucrado en la detección de las lesiones del ADN, y juega un importante papel en la progresión del ciclo celular, pues una de sus funciones parece ser la fosforilación de la p53 [45].

La ATM quinasa también fosforila otras proteínas, como a BRCA1 tras una lesión del ADN[46]; esto explica la predisposición al cáncer de mama en los enfermos de AT, tanto en homocigotos como en heterocigotos. Con la pérdida de la función supervisora de ATM las células pueden sufrir mutaciones somáticas que conduzcan a su transformación maligna. Así, la predisposición a padecer leucemias y linfomas se explica por el elevado número de traslocaciones cromosómicas e inversiones que aparecen en los linfocitos como consecuencia de los defectos de procesamiento del ADN.

Clínica

La ataxia es la manifestación más precoz, aunque puede ser poco aparente durante los primeros años de vida, y sólo se advierte torpeza en la deambulación, por lo cual el diagnóstico no suele hacerse precozmente. Posteriormente aparece deterioro motor progresivo, y las telangiectasias oculocutáneas típicas. Existe déficit inmunitario que afecta tanto a la inmunidad celular como a la humoral, en grado variable; clínicamente se traduce en infecciones del tracto respiratorio.

En el laboratorio, se encuentra aumento de alfa-fetoproteína en sangre, y diversos grados de alteraciones inmunológicas, particularmente disminución de IgA.

Los pacientes sobreviven una media de 20 años, con invalidez total, y en muchos casos fallecen por la afectación pulmonar que producen las repetidas infecciones.

Diagnóstico

La detección de la mutación del gen ATM en ambos alelos, conjuntamente con la clínica de ataxia, y el aumento de roturas cromosómicas inducido por la radiación permiten realizar un diagnóstico definitivo [47].

Tratamiento

No existe un tratamiento específico.

Predisposición al cáncer

El 10% de los pacientes desarrollarán una neoplasia; el riesgo aumenta con la edad y es mayor en la raza negra[20]. En el 85% de los casos son leucemias y linfomas. Los heterocigotos también tienen un riesgo aumentado de padecer una enfermedad maligna, especialmente tumores sólidos, como cáncer de mama[48]. Hay que considerar la extrema sensibilidad a la radiación ionizante que tienen los pacientes con AT. En mujeres heterocigotas la exposición a la radiación (ocupacional, radiografías...) puede aumentar también significativamente la incidencia de cáncer de mama.

SÍNDROME DE BLOOM

El Síndrome de Bloom (SB) se caracteriza por la asociación de talla corta, alteraciones faciales con hipersensibilidad cutánea al sol, esterilidad, inmunodeficiencia y predisposición al desarrollo de varios tipos de cáncer. Es especialmente frecuente en la población de judíos Asquenazí.

Genética

El gen responsable, BLM, codifica una RecQ-helicasa. Ésta interviene en la respuesta celular al daño del ADN, ayudando a desarrollar copias del ADN durante los procesos de recombinación y reparación. La herencia del gen mutado es idéntica en los descendientes directos de enfermos de SB judíos Asquenazí, pero en pacientes cuyos padres no tienen un ancestro común, BLM puede estar mutado en diferentes posiciones dentro del gen[49].

Clínica

El rasgo físico constante es la talla baja, generalmente conservándose las medidas corporales proporcionadas. El resto de hallazgos clínicos son variables, tanto en aparición como en intensidad: facies peculiar; desarrollo de eritema facial tras exposición solar, que puede ser muy severo; alteraciones de la pigmentación; esterilidad; predisposición a la diabetes mellitus. La inmunodeficiencia asociada es generalmente leve, con hipogammaglobulinemia.

Diagnóstico

Se realiza en base a los hallazgos clínicos, y la constatación de la fragilidad cromosómica en respuesta a la radiación. Detectar la mutación en BLM es demasiado trabajoso como para usarlo como método de screening diagnóstico; puede ser útil la detección indirecta con anticuerpos monoclonales.

Predisposición al cáncer

El 50% de los pacientes desarrollarán una neoplasia antes de los 25 años, y se han descrito todo tipo de tumores[50]. En las dos primeras décadas de la vida predominan las leucemias y linfomas no Hodgkin. Más tarde, carcinomas, especialmente de colon, piel y mama.

SÍNDROME DE NIJMEGEN

Esta rara enfermedad presenta características muy similares al resto de síndromes de inestabilidad cromosómica: talla baja, microcefalia, facies "de pájaro", radio sensibilidad, inmunodeficiencia y aumento del riesgo de desarrollar cáncer[51]. El gen responsable, NBS1, codifica una proteína llamada nibrina, Nbs1 o p95[52], que parece estar involucrada en la reparación del ADN después de que éste resulte dañado por la radiación ionizante. Son también frecuentes las malformaciones en los dedos, en riñón y tracto gastrointestinal, de forma que con cierta frecuencia puede confundirse con la anemia de Fanconi[53]. Por ello, es importante realizar un diagnóstico molecular.

No existe un tratamiento efectivo. La aparición de una neoplasia suele ser la causa de muerte, con una media de edad de desarrollo de cáncer de sólo 9 años[52]. Los linfomas son los más frecuentes, y se han publicado casos aislados de asociación con rabdomiosarcoma, glioma y meduloblastoma. En heterocigotos, aunque no presenten ninguna alteración característica, también existe una predisposición a la aparición de tumores[54].

XERODERMA PIGMENTOSO

El Xeroderma Pigmentoso (XP) es una enfermedad multigénica que se caracteriza porque los homocigotos tienen una extrema sensibilidad a la luz solar; el resultado es una degeneración y atrofia de la piel, con desarrollo de cáncer cutáneo; también se afectan los ojos. Se han identificado mutaciones en 8 genes, XPA-G y XPV que están involucrados en la reparación de nucleótidos lesionados y correcta replicación del ADN dañado por la radiación UV[55].

La enfermedad se manifiesta tras las primeras exposiciones al sol; inicialmente la piel se vuelve atrófica, y aparecen telangiectasias. La mayoría de las lesiones se localizan en la cara (perioculares). En seguida se desarrollan carcinomas de células basales y escamosos, y melanomas. La incidencia de estas neoplasias en jóvenes menores de 20 años es unas 2.000 veces mayor que la de la población general. Las alteraciones oculares incluyen queratitis, opacidad corneal, iritis y melanoma de coroides. Además, un 20% de los pacientes con XP tienen alteraciones neurológicas debido a degeneración neural: demencia, ataxia, pérdidas neurosensoriales y neuropatías.

No existe tratamiento curativo, pero la Isotretionina oral puede prevenir el cáncer de piel en el XP: mientras se administra, se disminuye considerablemente el número de tumores que aparecen

(63% de reducción), y la interrupción del tratamiento origina un incremento sustancial en la reaparición de las neoplasias[56].

RESUMEN

El cáncer hereditario infantil tiene una incidencia muy baja, inferior a 10 casos anuales por millón de niños en edades de 0 a 14 años.

La mayor parte de estos tumores hereditarios corresponden a retinoblastomas (30% del total), seguidos de leucemias asociadas al síndrome de Down (20%) y sarcomas óseos y de partes blandas, asociados al síndrome de Li-Fraumeni (20%). Les siguen en importancia los tumores de Wilms (11%) y los tumores de SNC asociados a neurofibromatosis (11%).

La patogenia del retinoblastoma, modelo de cáncer hereditario infantil, es analizada desde el punto de vista de la doble inactivación mutacional del gen RB1 y en el contexto de modelos recientes que postulan una tercera mutación.

Se analiza la complejidad genética del tumor de Wilms y síndromes asociados, con una interpretación genético molecular de los dos subtipos principales de nefroblastomas.

Frente a la buena respuesta terapéutica de retinoblastomas y tumores de Wilms, los tumores rabdoides representan un tipo de tumor embrionario muy agresivo aunque, afortunadamente, poco frecuente.

Otros tumores infantiles minoritarios, asociados a síndromes oncológicos de adultos y a síndromes no oncológicos que predisponen al cáncer, son considerados en este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Narod SA, Stiller C, Lenoir GM. An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. Br J Cancer 1991; 63: 993-9
2. Kinzler KW, Vogelstein B. Familial cancer syndromes (overview). En: Vogelstein B, Kinzler KW (eds). The genetic basis of human cancer, part 3. New York, McGraw-Hill, 2002. 209-10
3. Stiller C A. Epidemiology and genetics of childhood cancer. Oncogene 2004; 23: 6429-44
4. Vogt F. Genetics of retinoblastoma. Hum Genet 1979; 52: 1-54
5. Abelairas J, Peralta J, Sánchez E, Gayá F. Introducción al retinoblastoma. En: Fonseca A, Abelairas J, Rodriguez J, Peralta J (eds). Actualización en cirugía oftálmico pediátrica. Madrid: Tecnimedia, 2000; 265-76
6. Knudson AG. Mutation and cancer. Statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA 1971; 68: 820-3

7. Draper GJ, Sanders PA, Brownbill, Hawkins MM. Patterns of risk of hereditary retinoblastoma and applications to genetic counseling. Br J Cancer 1992; 66: 211-9
8. Moll AC, Imhof SM, Schouten-Van Meeteren AYN, Kuik DJ, Hofman P, Boers M. Second primary tumors in hereditary retinoblastoma: A register-based study, 1945-1997. Ophthalmology 2001; 108: 1109-14
9. Fletcher O, Easton D, Anderson K, Gilham C, Jay M, Peto J. Lifetime risks of common cancers among retinoblastoma survivors. J Natl Cancer Inst 2004; 96:357-63
10. Kaelin WG. Funtions of the retinoblastoma protein. Bioassays 1999; 21: 950-8
11. Valverde JR, Alonso J, Palacios I, Pestaña A. RB1 gene mutation up-date. A meta-analysis based on 932 reported mutations available in a searchable database. BMC Genetics 2005; 6: 53
12. Cavenee WK, Dryja TP, Phillips RA, Benedict WF, Godbout R, Gallie BL, et al. Expression of recessive alleles by chromosomal mechanism in retinoblastoma. Nature 1983; 305: 779-84
13. Lohmann DR, Gallie BL: Retinoblastoma: revisiting the model prototype of inherited cancer. Am J Med Gene. 2004; Part C, 129C: 23-8
14. Gallie B, Campbell C, Devlin H, Duckett A, Squire J. Developmental basis of retinal specific induction of cancer by RB mutation. Cancer Res 1999;. 59 (Suppl. 7): 1731s-5s
15. Day MA, Bremner R. The search for the retinoblastoma cell of origin. Nature Rev Cancer 2005; 5: 91-101
16. National Wilms Tumor Study Committee. Wilms' tumor: Status report. J Clin Oncol 1990; 9 :977-89
17. Knudson A, Strong L. Mutation and cancer: A model for Wilms tumor of the kidney. J Natl Cancer 1972; 48: 313-24
18. Beckwith J, Kiviat N, Bonadio J. Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. Pediatr Pathol 1989; 10: 1-7
19. Call KM, Glaser T, Ito CY, Buckler AJ, Pelletier J, Haber, DA et al. Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms' tumor locus. Cell 1990; 60: 509-20
20. Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, Maeda M, Pelletier J, Housman D et al. WT-1 is required for early kidney development. Cell 1993; 74: 679-91
21. Thorvaldsen JL, Duran KL, Bartolomei MS. Deletion of the H19 differentially methylated domain results in loss of imprinted expression of H19 and IGF2. Genes Dev 1998; 12: 3693-702
22. Schumacher V, Schuhen S, Sonner S, Weirich A, Leuschner I, Harms D et al. Two molecular subgroups of Wilms' tumors with or without WT1 mutations. Clin Cancer Res 2003; 9: 2005-14
23. DeBaun MR, Ess J, Saunders S. Simpson Golabi Behmel syndrome: progress toward understanding the molecular basis for overgrowth, malformation, and cancer predisposition. Mol Genet Metab 2001; 72: 279-86
24. Rahman N, Arbour L, Tonin P, Renshaw J, Pelletier J, Baruchel S et al. Evidence for a familial Wilms' tumour gene (FWT1) on chromosome 17q12-q21. Nature Genet 1996; 13: 461-3
25. McDonald JM, Douglass EC, Fisher R, Geiser CF, Krill CE, Strong LC et al. Linkage of familial Wilms' tumor predisposition to chromosome 19 and a two-locus model for the etiology of familial tumors. Cancer Res 1998; 58: 1387-90
26. Beckwith JB, Palmer NF. Histopathology and prognosis of Wilms's tumors: results from the First National Wilms's Tumor. Cancer (Phila.) 1978; 31: 1937-48
27. Tekkök JH Sav A. Primary malignant rhabdoid tumor of the central nervous system – a comprehensive review. J Neuro-Oncology 2005; 73: 241-52
28. Biegel, JA, Rorke LB, Packer RJ, Emanuel BS. Monosomy 22 in rhabdoid or atypical tumors of the brain. J Neurosurg 1990; 73: 710-4
29. Versteege I, Sévenet N, Lange J, Rousseau-Merk MF, Ambros P, Handgretinger R et al. Trunkating mutations of hSNF5/INI1 in aggressive paediatric cancer. Nature 1998; 394:203-6

30. Vries RG, Bezrookove V, Zuijderduijin LM, Kia SK, Hooweling A, Oruetxebarria I et al. Cancer-associated muytations in chromatin remodeler hSNF5 promote instability by compromising the mitotic checkpoint. Genes Dev 2005; 15: 665-70

31. Uno K, Takita J, Yokomori K, Tanaka Y, Ohta S, Shimada H et al. Aberrations of the hSNF5/INI1 gene are restricted to malignant rhabdoid tumor or atypical teratoid/rhabdoid tumors in pediatric solid tumors. Genes Chromosomes Cancer 2002; 34: 33-41

32. Hoot C, Russo P, Judkins AR, Perlman EJ, Biegel JA. Immunohistochemical analysis of hSNFe/INI1 distinguishes renal and extra-renal rhabdoid tumors from other pediatric soft tissue tumors. Am J Surg Pathol 2004; 28: 1485-91

33. Sevenet N, Sheridan E, Amran D, Schneider P, Handgreting R, Delattre O. Constitutional mutations of the hSNF5/INI1 gene predispose to a variety of cancers. Am J Hum Genet 1999; 65:1342-8

34. Biegel JA, Zhou JY, Rorke L, Stenstrom C, Wainwright LM, Fogelgren B. Germ-line and acquired mutations of INI1 in atypical teratoid and rhabdoid tumors. Cancer Res 1999; 59: 74-9

35. Yoshida MC. Suppression of spontaneous and mitomycin C-induced chromosome aberrations in Fanconi's anemia by cell fusion with normal human fibroblasts. Hum Genet 1980; 55: 223-6.

36. Joenje H, Oostra AB, Wijker M, di Summa FM, van Berkel CG, Rooimans MA et al. Evidence for at least eight Fanconi anemia genes. Am J Hum Genet 1997; 61:940-4

37. Fu KL, Foe JR, Joenje H, Rao KW, Liu JM, Walsh CE. Functional correction of Fanconi anemia group A hematopoietic cells by retroviral gene transfer. Blood 1997; 90:3296-303

38. Wagner JE, Tolar J, Levran O, et al. Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia. Blood 2004; 103:3226-9

39. Howlett NG, Taniguchi T, Olson S, et al. Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia. Science 2002; 297:606-9

40. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR.. Blood) 2003; 101:1249-56

41. Socie G, Devergie A, Girinski T, et al. Transplantation for Fanconi's anaemia: long-term follow-up of fifty patients transplanted from a sibling donor after low-dose cyclophosphamide and thoraco-abdominal irradiation for conditioning. Br J Haematol 1998; 103:249-55

42. Guardiola P, Pasquini R, Dokal I, et al. Outcome of 69 allogeneic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: a study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 2000; 95:422-9

43. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. Blood 2003; 101:822-6

44. Gatti RA, Berkel I, Boder E, Braedt G, Charmley P, Concannon P et al. Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. Nature 1988; 336:577-80

45. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanagaite L et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. Science 1995; 268: 1749-53

46. Chen J. Ataxia telangiectasia-related protein is involved in the phosphorylation of BRCA1 following deoxyribonucleic acid damage. Cancer Res 2000; 60: 5037-49

47. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). Clin Immunol 1999; 93:190-7

48. Olsen JH, Hahnemann JM, Borresen-Dale AL, et al. Cancer in patients with ataxia-telangiectasia and in their relatives in the nordic countries. J Natl Cancer Inst 2001; 93:121-7

49. Ellis NA, German J. Molecular genetics of Bloom's syndrome. Hum Mol Genet 1996; 5 Spec No:1457-63

50. German J. Bloom's syndrome. XX. The first 100 cancers. Cancer Genet Cytogenet 1997; 93:100-6

51. Weemaes CM, Smeets DF, van der Burgt CJ. Nijmegen Breakage syndrome: a progress report. Int J Radiat Biol 1994; 66:S185-S8
52. Carney JP, Maser RS, Olivares H, Davis EM, Le Beau M, Yates JR 3rd et al. The hMre11/hRad50 protein complex and Nijmegen breakage syndrome: linkage of double-strand break repair to the cellular DNA damage response. Cell 1998; 93: 477-86
53. Gennery AR, Slatter MA, Bhattacharya A, Barge D, Haigh S, O'Driscoll M et al. The clinical and biological overlap between Nijmegen Breakage Syndrome and Fanconi anemia. Clin Immunol 2004; 113 :214-9
54. Seemanova E. An increased risk for malignant neoplasms in heterozygotes for a syndrome of microcephaly, normal intelligence, growth retardation, remarkable facies, immunodeficiency and chromosomal instability. Mutat Res 1990; 238: 321-4
55. Masutani C, Kusumoto R, Yamada A, Dohmae N, Yokoi M, Yuasa M et al. The XPV (xeroderma pigmentosum variant) gene encodes human DNA polymerase eta. Nature 1999; 399: 700-4
56. Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Peck GL. Chemoprevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum. J Dermatol 1992; 19: 715-8

CÁNCER DE PRÓSTATA FAMILIAR

José Ignacio Mayordomo Cámara, Raquel Andrés Conejero y Javier Godino Gómez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata, que representa la segunda causa de mortalidad neoplásica en varones, se consideraba antiguamente un tumor asociado a la edad avanzada, sin predisposición hereditaria. Las principales dificultades para el estudio del cáncer de próstata familiar incluyen la edad avanzada al diagnóstico (que en muchas familias los ascendientes varones ya hayan fallecido al realizar el pedigrí), la alta frecuencia del cáncer de próstata esporádico a partir de los 70 años, y la extremada heterogeneidad genética.

Recientemente se ha podido estimar que un 5-10% de los cánceres de próstata son hereditarios, y se han caracterizado dos patrones de agregación familiar de cáncer de próstata: a) Un grupo de familias con 5 o más casos de cáncer de próstata y edad precoz al diagnóstico, en las que se ha identificado el locus de predisposición HPC1 (1q24-q25) y b) un grupo de familias sin transmisión varón a varón, con edad avanzada (>65 años) al diagnóstico en las que se ha identificado el locus de predisposición HPCX (Xq27-q28), que representan una novedad en la predisposición hereditaria al cáncer, al tratarse de una herencia ligada al cromosoma X. La frecuencia relativa de cada subgrupo es desconocida.

En la actualidad se están recogiendo familias de todo el mundo y a través del Consorcio Internacional para la Genética del Cáncer de Próstata (ICPCG) se están identificando los loci de

predisposición más frecuentes que deben llevar en los próximos años a la secuenciación de los genes implicados.

A pesar de no disponer todavía de tests genéticos para pacientes con cáncer de próstata familiar, el reconocimiento de los rasgos clínicos de esta entidad (edad joven, mayor capacidad de diseminación que el cáncer esporádico) tiene ya aplicaciones clínicas [1]: Los varones con múltiples antecedentes familiares de cáncer de próstata deben someterse a seguimiento cada 2 años con tacto rectal y determinación de PSA en suero [2]. En presencia de historia familiar, los varones con PSA en suero entre 3 y 10 ng/ml deben ser sometidos a biopsias de próstata [3]. Puesto que hasta un 40% de los casos de cáncer de próstata en menores de 55 años son familiares, existe gran interés en desarrollar estrategias de quimioprevención, a partir de datos preliminares con estatinas, antiinflamatorios no esteroideos y tratamientos hormonales como el toremifeno.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata es el segundo tumor maligno extracutáneo más frecuente en varones del hemisferio occidental. En Estados Unidos, con 230.0000 casos nuevos en 2004 y 32.000 muertes, el cáncer de próstata representa la segunda causa de muerte por cáncer en varones tras el cáncer de pulmón.

Antiguamente el síntoma de presentación más frecuente era la obstrucción urinaria baja, y la mayoría de los varones, generalmente de edad avanzada (a partir de los 70 años) presentaban metástasis a distancia al diagnóstico. El uso clínico sistemático de la determinación de antígeno prostático específico en suero a partir de 1989 ha permitido el diagnóstico precoz de pacientes asintomáticos, y ha duplicado la incidencia de la enfermedad, pasando en Estados Unidos de tasas de incidencia de 80 por 100.000 antes de 1989 a tasas de 200 por 100.000 en la actualidad.

El tratamiento del cáncer de próstata está en continua evolución, y el tratamiento de los pacientes sin metástasis a distancia es muy controvertido, al no existir todavía resultados a largo plazo de estudios comparativos con tratamiento local (cirugía, radioterapia), sistémico (tratamiento hormonal) o bien tratamientos combinados. Pero centraremos el resto del capítulo en un aspecto todavía más novedoso: el cáncer de próstata hereditario, cuyo estudio se inició en 1992 [1].

Hace solo 50 años, hablar de cáncer de próstata familiar hubiera sido absurdo. Era “de sentido común” que los cánceres debidos a causa hereditaria aparecían en edades precoces de la vida

(caso del retinoblastoma familiar) mientras los debidos a factores exógenos o al propio proceso de envejecimiento aparecían a edades avanzadas. El mejor ejemplo era el cáncer de próstata.

Hicieron falta muchos años y, sobre todo, muchos estudios epidemiológicos bien diseñados, para demostrar que el riesgo de cáncer de próstata aumenta en presencia de antecedentes familiares (Tabla 1).

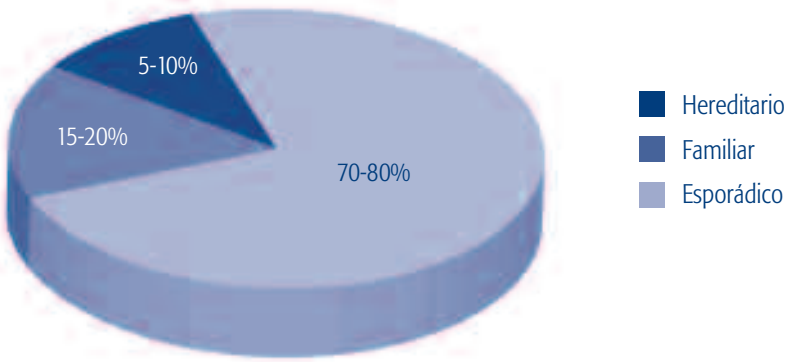
En la actualidad se estima que un 75% de los casos de cáncer de próstata son esporádicos, un 15-20% familiares y un 5-10% hereditarios (Figura 1).

Tabla 1. Riesgo relativo ajustado por edad de padecer cáncer de próstata

Familiares afectados	Riesgo relativo
Primer Grado.	
– Uno	2,2
– Dos	4,9
– Tres o más	10,9
Cualquier familiar	3,6

Las principales dificultades que retrasaron el estudio del cáncer de próstata familiar incluyen la edad avanzada al diagnóstico (en muchas familias los ascendientes varones ya habían fallecido al realizar el pedigrí y a menudo sin un diagnóstico de certeza de la neoplasia, lo cual impedía la recogida de muestras de ADN y a menudo incluso el reconocer la existencia de agregación familiar), la alta frecuencia del cáncer de próstata esporádico a partir de los 70 años, y la extremada heterogeneidad en los patrones de herencia propiciada en parte por ser un cáncer exclusivo de varones pero en que las alteraciones en los genes de susceptibilidad pueden ser transmitidas por las hembras.

Figura 1. Distribución de los casos de cáncer de próstata en función de su asociación familiar



BÚSQUEDA DE LOCI DE PREDISPOSICIÓN EN CÁNCER DE PRÓSTATA FAMILIAR

A partir del reconocimiento de agregaciones familiares de cáncer de próstata, investigadores de varios países han iniciado la búsqueda de loci de predisposición a esta neoplasia.

Varios de ellos se han realizado en poblaciones aisladas. Hasta el momento, el único gen de alta penetrancia secuenciado que se asocia a cáncer de próstata es el gen BRCA2, que se asocia también a cáncer de mama femenino, cáncer de mama del varón y cáncer de ovario. El estudio de Tulinius et al [2] se centró en la población de Islandia, sobre una muestra de 200.000 personas, estudiada ya mediante un completo registro de cáncer poblacional desde 1955. En esta población un 10% de las mujeres con cáncer de mama presentan mutaciones en BRCA1 o BRCA2, que prácticamente en todos los casos es la mutación 999del5 en BRCA2. Este estudio se basó en el estudio de 995 familias de pacientes con cáncer de mama estudiadas para la mutación 999del5 en el gen BRCA2: 90 de ellas la portaban, en total, 58.409 personas. Previamente se había constatado que los familiares de primer y segundo grado de pacientes de cáncer de mama en ese registro presentaban aumento de riesgo de desarrollar otros tumores, entre ellos el cáncer de próstata (riesgo relativo 1,33 para familiares de primer grado y 1,22 para segundo grado). Resultó que en familias con la mutación en BRCA2 esos riesgos fueron 4,79 y 2,21 respectivamente, mientras en familias sin mutación el riesgo fue similar al de varones sin antecedentes familiares de cáncer de mama en la familia. Es decir, en la población islandesa la transmisión familiar de cáncer de próstata está confinada a familias con mutación en el gen BRCA2 y no parecen existir otros genes de alta penetrancia implicados.

El panorama es diferente en otros países, donde los estudios de ligamiento en familias con agregación familiar han permitido identificar varios loci de predisposición (Tabla 2) [3]. La agregación familiar de cáncer de próstata se define arbitrariamente (National Human Genome Research Institute de Estados Unidos) como una agregación de 3 o más familiares de primer grado con cáncer de próstata o bien presencia de cáncer de próstata en tres generaciones de la familia del paciente o bien diagnóstico de cáncer de próstata antes de los 55 años en 2 o más familiares de primer o segundo grado (Tabla 3).

Tabla 2. Principales loci de susceptibilidad al cáncer de próstata

Locus	Localización
HPC1/RNASEL	1q24-25
HPC2/ELAC2	17p
HPCX	Xq 27-28
PCAP	1q 42.2-43
CAPB	1p36
HPC20	20q13

Tabla 3. Criterios clínicos que definen la agregación familiar de cáncer de próstata según el National Human Genome Research Institute de Estados Unidos

1. Tres o más parientes en primer grado afectos de cáncer de próstata.
2. Presencia de cáncer de próstata en tres generaciones de la familia.
3. Dos casos de cáncer de próstata dianosticados antes de los 55 años en parientes en primer o segundo grado.

En Estados Unidos y Suecia se identificó en 1996 el locus de predisposición HPC1, localizado en el brazo largo del cromosoma 1 (1q24-25), en familias con 5 o más casos de cáncer de próstata y edad precoz al diagnóstico [4].

Finlandia es el país donde se han realizado más estudios. El motivo es que al tratarse de una población bastante homogénea genéticamente, resulta mucho más sencillo identificar la herencia de determinados loci cromosómicos asociada a cáncer de próstata que en poblaciones muy variadas como Estados Unidos. Schleutker et al [5] realizaron un estudio de ligamiento en todo el genoma a partir de 13 familias finlandesas con múltiples casos de cáncer de próstata, estimando los valores de LOD (logarythm of odds) (a mayor valor numérico, mayor asociación) e identificaron dos loci cromosómicos asociados a la enfermedad, concretamente 11q14 (LOD=2,97)(p=0,008) y 3p25-26 (LOD=2,57)(p=0,02). Otro locus de predisposición identificado en la población finlandesa es HPCX, situado en el brazo largo del cromosoma X (Xq27-28) [6]. Se identificó en familias sin transmisión varón a varón, con edad avanzada (>65 años) al diagnóstico. Este grupo representa una novedad en la predisposición hereditaria al cáncer, al tratarse de una herencia ligada al cromosoma X.

Otra población objeto de estudio es la población estadounidense de raza negra [7]. Es una población de alto riesgo, en la que el cáncer de próstata es la neoplasia más frecuente (aproximadamente 40% de todos los cánceres). Concretamente, en 2003 se produjeron 68.000 nuevos casos de cáncer en varones negros norteamericanos, y 27.000 de ellos fueron cánceres de próstata, mientras el segundo tipo más frecuente, el cáncer de pulmón, representó sólo 10.700 casos. El número total de fallecimientos por cáncer fue de 32.600, 9.500 de ellos (29%) por cáncer de pulmón y 5.300 (16,3%) por cáncer de próstata. Además, el comportamiento biológico es diferente a otras poblaciones, con una edad al diagnóstico menor y un peor pronóstico estadio por estadio con independencia de factores socioeconómicos o de acceso a la sanidad.

No sólo es más frecuente el cáncer de próstata en negros norteamericanos, sino que el riesgo asociado a tener un familiar de primer grado con la enfermedad es mayor (odds ratio 3,2 en

Tabla 4. Características de la transmisión de los posibles genes de cáncer de próstata hereditario HPC1 y HPCX

Gen	Edad media al diagnóstico	Transmisión padre-hijo
HPC1	< 61	Sí
HPCX	> 65	No

negros versus 1,9 en blancos). Ello sugiere que el aumento en la incidencia de cáncer de próstata en varones negros puede explicarse en parte por la herencia de un gen (o varios genes) de susceptibilidad que es igual de penetrante en ambos grupos pero es 10 veces más prevalente en varones negros que en blancos (6% versus 0,6%).

Existe gran interés en identificar estos genes. Algunos de los loci candidatos son HPC1, HPC20 (20q13), HPCX, PCAP (1q42-43) y CAPB (1p36). Pero hasta 2005 sólo un 2-3% de las familias con cáncer de próstata hereditario estudiadas en Estados Unidos son de raza negra. Las razones que lo explican incluyen peor acceso al sistema sanitario y desconfianza hacia la investigación médica y genética, puesto que no está garantizada la protección de los portadores de mutaciones de predisposición contra la discriminación en el acceso a seguros médicos. Por ello se ha formado la red afroamericana para el estudio del cáncer de próstata hereditario (AAHPC).

En resumen, se han caracterizado dos patrones de agregación familiar de cáncer de próstata (Tabla 4): a) Un grupo de familias con 5 o más casos de cáncer de próstata y edad precoz al diagnóstico (Figura 2), en las que se ha identificado el locus de predisposición HPC1 (1q24-q25) y b) Un grupo

Figura 2. Pedigrí de una familia con cáncer de próstata hereditario con patrón autosómico dominante

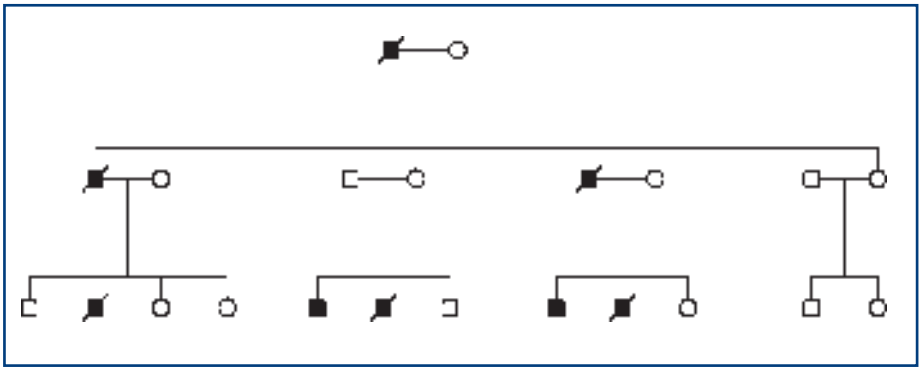
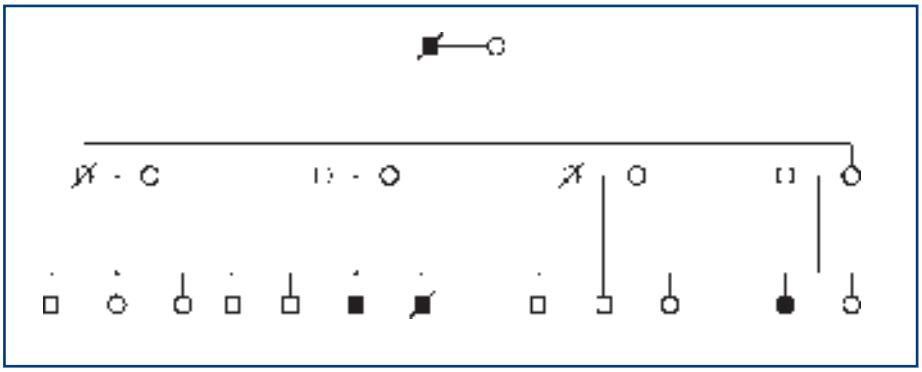


Figura 3. Pedigrí de una familia con cáncer de próstata hereditario con patrón ligado al sexo (cromosoma X)



de familias sin transmisión varón a varón, con edad avanzada (>65 años) (Figura 3) al diagnóstico en las que se ha identificado el locus de predisposición HPCX (Xq27-q28), que representan una novedad en la predisposición hereditaria al cáncer, al tratarse de una herencia ligada al cromosoma X. La frecuencia relativa de cada subgrupo es desconocida.

A partir de esos primeros estudios, centrados en pequeñas poblaciones, se han realizado estudios para estimar la frecuencia de esos loci en poblaciones de otros países[3]. La Tabla 5 resume el resultado de 8 estudios de todo el genoma. Es esencial disponer de esos resultados. Los datos de cada búsqueda realizada en individuos de diferentes poblaciones son discordantes, p.ej. el estudio norteamericano de Gillanders et al[8] ha identificado tres loci de predisposición (17q22, 15q11 y 4q35) muy diferentes de los localizados en Finlandia.

En la actualidad se están recogiendo familias de todo el mundo y a través del Consorcio Internacional para la Genética del Cáncer de Próstata (ICPCG) se está realizando una búsqueda por todo el genoma para identificar los loci de predisposición más frecuentes, a partir de 2.000 familias de alto riesgo, que debe llevar en los próximos años a la secuenciación de los genes implicados, ninguno de los cuales ha sido todavía secuenciado en el momento de elaborar el presente capítulo. Sólo entonces será posible disponer de tests utilizables en la clínica para identificar portadores de genes de predisposición al cáncer de próstata.

Por último, señalar que al igual que en otros casos de cáncer familiar se está investigando la posible existencia de variantes en determinados genes que actúen como alelos de baja penetrancia pero de relativamente alta prevalencia. En este sentido se ha asociado la presencia de las variantes 1.100

Tabla 5. Loci de susceptibilidad al cáncer de próstata hereditario. Resumen de 8 búsquedas en todo el genoma

Cromosoma	LOD > 2	LOD < 2
1	H 1.66 (D1S413)	
2	H. 2.03 (D2S451)	B. 1.15 (RR, D2S1399); 1.18 (D2S2228)
3	E 2.24 (RD, D3S1297)	H. 1.05 (D3S1297); B 1.19 (RD, D3S1763)
4	H. 2.8 (D4S1415)	B. 1.10 (RD, D4S2368); D1.06
5	F. 2.24 (D5S107)	B. 1.2 (RR, D5S1453); D. 1.19
6	C. 2.54 (RR, D6S1261)	A. 1.93 (RR); B. 1.41 (RR, GATA163810)
7	C. 2.25 (RD, D7S2212)	D. 1.48
8		C. 1.8; h. 1.40 (D8S330)
9	H. 2.17 (D9S1820)	D. 1.29
10		H. 1.39 (D10S249)
11		B. 1.24 (RR, D11S2371) C. 1.6 (RR, AATT 268) E. 1.83 (RD, D11S5901)
14		C. ~ 1.4
15		D. 1.13
16	G. 2.91(D16S3096)	C ~ 1.2 (RR)
17	D. 2.36 (17q)	
18		B. 1.03 (RD, D18S878); H. 1.47 (D18S432)
19	F. 2.91 (D19S209)	
20	A. 4.47 (RR, D20S178-D20S196)	H.1.02 (D20S889)
X	A. 1.36 (RR); H. 1.17 (DXS8055)	

delC y I157C en el gen CHEK2, una quinasa implicada en el control del ciclo celular, con un aumento del riesgo de padecer cáncer de próstata [9]. Se ha descrito recientemente un nuevo locus asociado a cáncer de próstata con una odds ratio de 1,62 [9a].

PRINCIPALES LOCI DE PREDISPOSICIÓN EN CÁNCER DE PRÓSTATA

En este momento debemos hablar siempre de loci de predisposición y de genes candidatos en esos loci, en alguno de los cuales se han detectado mutaciones que parecen asociarse a cáncer de próstata, pero su significado patogénico, su posible penetrancia y la utilidad clínica de su estudio aún está sin definirse, y señalaremos que la nomenclatura es arbitraria, no reflejando qué locus es más frecuente.

El locus HPC1 (RNASEL) (locus de l gen de la ribonucleasa L) se localiza en el brazo largo del cromosoma 1 (1q24). Se han descrito mutaciones en varias familias norteamericanas y suecas [4]. Existen varios estudios independientes que confirman su papel en agregaciones familiares grandes y con edad precoz (5 o más casos de cáncer de próstata, edad media menor de 65 años) [10-14].

El locus HPC2/ELAC2 se localiza en el brazo corto del cromosoma 17 /17p12). Se han identificado mutaciones en tres familias con cáncer de próstata hereditario de Utah, en Estados Unidos [15].

El locus MSR1 se localiza en el brazo corto del cromosoma 8 (8p22). Se han identificado mutaciones en varias familias estadounidenses [16].

El locus HPCX se localiza en el brazo largo del cromosoma X (Xq27-28) [6]. Se han identificado mutaciones en varias familias finlandesas con cáncer de próstata de diagnóstico tardío (>65 años) sin transmisión padre-hijo. Efectivamente, al tratarse de herencia recesiva ligada al cromosoma X, los varones no pueden transmitirlo a sus hijos varones, sí a sus hijas, y los varones portadores lo reciben siempre de su madre.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA HEREDITARIO

Bratt [1] ha revisado el conocimiento actual sobre las características clínicas del cáncer de próstata hereditario y sus implicaciones en el diagnóstico y tratamiento.

Teniendo en cuenta que el 5-10% de casos de cáncer de próstata hereditario, debidos a la herencia de genes de predisposición de alta penetrancia aún no identificados, es sólo la punta del iceberg, pues al menos un 15-20% adicional pueden estar relacionados con alelos de baja penetrancia en relación con factores ambientales, y aun asumiendo que el cáncer de próstata hereditario es una entidad heterogénea, quedan patentes varios hechos:

1. El cáncer de próstata hereditario es especialmente frecuente en pacientes que desarrollan la neoplasia a edad precoz. Las causas hereditarias son responsables de un 40% de los casos diagnosticados antes de los 55 años.

2. Los varones con 3 o más familiares de primer grado diagnosticados de cáncer de próstata tienen un riesgo de 35-45% de desarrollar la enfermedad. Debido a que existen familias con herencia ligada al cromosoma X (no transmisión padre-hijo), el riesgo es ligeramente mayor cuando los familiares de primer grado afectados son los hermanos que cuando se trata del padre.

3. La edad media de diagnóstico del cáncer de próstata hereditario es 6 años menor que para los casos esporádicos (en comparación, en cáncer de mama, ovario o colon hereditarios esa diferencia es de 20 años). De ahí que los varones cuyo padre tuvo cáncer de próstata antes de los 60 años tengan un riesgo del 20% de desarrollarlo, frente a un 8% en el resto.

4. La presencia de historia familiar incrementa el valor predictivo positivo de la determinación de PSA en suero. En varones con niveles séricos de 3 a 10 ng/ml, la presencia de historia familiar de cáncer de próstata hace necesaria la realización de múltiples biopsias.

5. El curso evolutivo del cáncer de próstata hereditario es más agresivo que el esporádico, y la mortalidad es mayor. Ello puede deberse a la mayor edad al diagnóstico de la forma esporádica, que aumenta los fallecimientos intercurrentes y disminuye los debidos directamente al cáncer. Además, el estudio de cáncer de próstata hereditario afroamericano [7], que incluye a varones con 4 o más casos en la familia a edad media de 65 años o menor, diferencia dos subgrupos: varones con 4-6 familiares afectos y aquellos con más de 6 familiares afectos. Si bien globalmente el grado histológico (Gleason) fue favorable en el 77,2% de los casos (frecuencia comparable a la población general), en el subgrupo con 6 o más familiares afectos la frecuencia de ganglios regionales positivos y la frecuencia de metástasis a distancia fueron significativamente superiores al subgrupo con 4-6 afectos. Por lo tanto, en esta población los varones con máxima carga familiar son los que presentan máximo riesgo de diseminación de la enfermedad.

6. En este momento, la única medida clínicamente aplicable para reducir la mortalidad por cáncer de próstata en familias con enfermedad hereditaria es el diagnóstico precoz (screening), con el objetivo de diagnosticar la enfermedad cuando todavía está en un estadio curable.

MANEJO CLÍNICO DE PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA FAMILIAR

Al no haberse identificado todavía los genes de alta penetrancia asociados a cáncer de próstata hereditarios, no se conoce si esta predisposición se asocia a aumento del riesgo de desarrollar otros tipos de cáncer. Por ello, una vez diagnosticado cáncer de próstata a un varón, su tratamiento y seguimiento no se modifican por la sospecha de tratarse de un caso hereditario.

La excepción la constituyen aquellos casos de cáncer de próstata asociados a cáncer de mama femenino y/o masculino y/o cáncer de ovario en la familia. En muchos de ellos se identifica una mutación en BRCA2 [2]. Los varones portadores de mutación presentan riesgo de cáncer de próstata y, además, de cáncer de mama (10% a lo largo de la vida). Las recomendaciones para su seguimiento se muestran en la sección de cáncer de mama/ovario hereditario.

En el caso de familias con cáncer de próstata hereditario sin casos de cáncer de mama ni mutación en BRCA2, no podemos dar recomendaciones sobre el seguimiento de las mujeres, pues no existen datos sobre si se asocia riesgo de otros cánceres.

Sí se pueden dar recomendaciones de seguimiento para varones sanos de familias con cáncer de próstata hereditario.

La Sociedad Americana del Cáncer (ACS) de Estados Unidos recomienda que se ofrezca a los varones con alto riesgo de cáncer de próstata una determinación de PSA y tacto rectal anual a partir de los 45 años. Los varones de alto riesgo incluyen los de raza negra, así como aquellos con un familiar de primer grado diagnosticado de cáncer de próstata a edad precoz.

Puesto que todavía no hay resultados maduros de los ensayos randomizados que evalúan el screening de cáncer de próstata en la población general, tales recomendaciones no pueden considerarse definitivas. No obstante, el riesgo absoluto de que un varón con antecedentes familiares de cáncer de próstata desarrolle la enfermedad es tan alto que es difícil justificar la no realización de screening. La fundación holandesa para la detección de tumores hereditarios (STOET) recomienda que los varones no afectos de familias con cáncer de próstata hereditario sean revisados cada 2 años con PSA en suero y tacto rectal, y que se realicen múltiples biopsias prostáticas si el PSA sube de 3 ng/ml [17]. Los resultados de este seguimiento aún no se conocen.

Así pues, a pesar de no disponer todavía de tests genéticos para pacientes con cáncer de próstata familiar, el reconocimiento de los rasgos clínicos de esta entidad (edad joven, mayor capacidad de diseminación que el cáncer esporádico) tiene ya aplicaciones clínicas.

ESTRATEGIAS DE QUIMIOPREVENCIÓN EN CÁNCER DE PRÓSTATA HEREDITARIO

Puesto que hasta un 40% de los casos de cáncer de próstata en menores de 55 años son familiares, existe gran interés en desarrollar estrategias de quimioprevención, a partir de datos preliminares con estatinas, antiinflamatorios no esteroideos y tratamientos hormonales como el toremifeno.

Se están acumulando conocimientos sobre la génesis del cáncer de próstata humano, en dos áreas principales:

1. Caracterización de la secuencia de eventos moleculares en la carcinogénesis del cáncer de próstata. Incluso en casos hereditarios, en los que la mutación de un gen actúa como factor iniciador de la carcinogénesis, el desarrollo de la enfermedad requiere la acción de factores promotores durante un tiempo muy largo (al menos 45-50 años en los casos más precoces). Estos factores incluyen la acción de hormonas sexuales masculinas como la dihidrotestosterona y la activación de múltiples enzimas como la ciclooxigenasa-2.

2. Caracterización de la secuencia de lesiones preneoplásicas que preceden al desarrollo del cáncer de próstata invasor. La práctica de biopsias prostáticas seriadas ha permitido caracterizar las neoplasias intraepiteliales de próstata (PIN), que en un alto porcentaje de casos acaban evolucionando a cáncer invasor a corto y medio plazo.

Teniendo en cuenta la mayor agresividad clínica de los cánceres de próstata hereditario y la importante morbilidad de los tratamientos, existe gran interés en la quimioprevención.

En el Congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) de 2005 se han presentado los primeros resultados de un ensayo de quimioprevención con el antiestrógeno toremifeno en pacientes con neoplasia prostática intraepitelial (PIN) [18]. Se ha encontrado una reducción significativa de la incidencia de cáncer invasor en los pacientes que recibieron toremifeno (Tabla 6).

Otro grupo de agentes potencialmente útiles en quimioprevención del cáncer de próstata son los antiinflamatorios no esteroideos, que inhiben la Cox-2. A pesar del freno en este área de investigación que ha supuesto la detección de toxicidad cardiovascular con algunos de esos fármacos, es un hecho comprobado que la sobreexpresión de Cox-2 en algunos cánceres de próstata se asocia a mayor agresividad clínica, y , tras los resultados positivos de grandes estudios poblacionales sobre la asociación entre ingesta de antiinflamatorios no esteroideos y reducción del riesgo de múltiples neoplasias humanas, parece necesario testar esta cuestión en estudios randomizados.

Tabla 6. Resultados del estudio randomizado de quimioprevención del cáncer de próstata en varones con neoplasia prostática intraepitelial con toremifeno (20 mg/día durante 12 meses)

	Toremifeno (20 mg/día)	Grupo control
Incidencia global de cáncer de próstata	24,4%	31,2%
Incidencia de cáncer de próstata en pacientes sin cáncer a los 6 meses	9,1%	17,4%

Tabla 7. Incidencia de cáncer de próstata en pacientes que tomaban estatinas (riesgo relativo en pacientes que no las tomaban = 1)

	Riesgo relativo (intervalo de confianza)
Cáncer de próstata global	0,99 (0,85-1,14)
Cáncer confinado al órgano	1,02 (0,85-1,22)
Cáncer avanzado	0,54 (0,30-0,95)
Cáncer con metástasis a distancia	0,34 (0,15-0,95)

Un último aldabonazo en este campo ha sido la presentación en el Congreso de la Asociación Americana de Investigación sobre el Cáncer (AACR) de 2005 de los resultados del estudio de Platz et al [19] sobre el efecto de las estatinas en la incidencia de cáncer de próstata. Este gran estudio prospectivo ha incluido 51.529 varones de entre 40 y 75 años de edad. Tras haberse diagnosticado 2.074 casos de cáncer de próstata, 283 de ellos con metástasis a distancia, se ha encontrado que los pacientes que tomaron estatinas para controlar sus niveles de colesterol en sangre tuvieron un riesgo significativamente menor de desarrollar cáncer de próstata avanzado (Riesgo relativo = 0,54) y cáncer con metástasis a distancia (Riesgo relativo = 0,34) que los que no tomaron estatinas, aunque no se modificó el riesgo de cáncer de próstata confinado al órgano (Tablas 7 y 8). Reforzando la validez de estos resultados, el efecto fue mayor a mayor duración de la ingesta de estatinas. Además, el estudio de las farmacias holandesas tiene resultados similares.

Tabla 8. Incidencia de cáncer de próstata avanzado en relación con la duración de toma de estatinas

Toma de estatinas	Riesgo relativo
Nunca	1
< 5 años	0,6
≥ 5 años	0,3

Por tanto, las estatinas, que a sus efectos sobre el colesterol suman una acción inhibidora sobre varias dianas importantes en carcinogénesis como las proteínas ras y rho, además de un efecto antiinflamatorio y de inducción de apoptosis en modelos animales, frenan la diseminación del cáncer de próstata humano y pueden ser agentes útiles en varones de familias con cáncer de próstata hereditario para reducir el riesgo de que desarrollen enfermedad avanzada o metastásica. Ese beneficio podría también incluir a pacientes ya diagnosticados de cáncer de próstata localizado, una vez se confirme en ensayos clínicos apropiados.

El diagnóstico del cáncer de próstata hereditario y el manejo de los varones de riesgo es un área de rápida evolución dentro del cáncer hereditario, y se esperan avances importantes en los próximos años.

RESUMEN

El cáncer de próstata es la segunda causa de muerte por cáncer en varones.

La edad avanzada al diagnóstico, la alta frecuencia del cáncer de próstata esporádico a partir de los 70 años, y la heterogeneidad genética dificultan el estudio del cáncer de próstata familiar.

Un 5-10% de los cánceres de próstata son hereditarios, siguiendo dos patrones de agregación: a) Familias con 5 o más casos de cáncer de próstata y edad precoz al diagnóstico (locus HPC1 (1q24-q25)) y b) Familias sin transmisión varón a varón (herencia ligada a X), con edad avanzada (>65 años) al diagnóstico (locus HPCX (Xq27-q28)).

A través del Consorcio Internacional para la Genética del Cáncer de Próstata (ICPCG) se están identificando los loci de predisposición más frecuentes para secuenciar los genes implicados.

Aun sin tests genéticos para pacientes con cáncer de próstata familiar, los rasgos clínicos de esta entidad (edad joven, mayor capacidad de diseminación que el cáncer esporádico) tienen ya aplicaciones clínicas [1]: Los varones con múltiples antecedentes familiares de cáncer de próstata deben someterse a seguimiento cada 2 años con tacto rectal y PSA sérico [2]. Los varones con PSA en suero entre 3 y 10 ng/ml e historia familiar requieren biopsias de próstata [3]. El 40% de los cánceres de próstata en menores de 55 años son familiares. La quimioprevención con antiinflamatorios no esteroideos, estatinas y tratamientos hormonales como el toremifeno es experimental.

BIBILIOGRAFÍA

1. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. J Urol 2002; 168 (3): 906-913
2. Tulinius H, Olafsdottir GH, Sigvaldason H, Arason A et al. The effect of a single BRCA2 mutation on cancer in iceland. J Med Genet 2002; 39: 457-462
3. Baffoe-Bonnie AB. Genetic epidemiology of prostate cancer and breast cancer. Fox Chase Cancer Center Population Science Division 2001: 334-7
4. Carpten J, Nupponen N, Isaacs S, Sood R et al. Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. Nat Genet 2002; 30: 181-4
5. Scheleutker J, Baffoe-Bonnie AB, Gillanders E, Kainu T et al Genome-wide scan for linkage in finnish hereditary prostate cancer (HPC) families identifies novel susceptibility loci at 11q14 and 3p25-26. Prostate 2003; 57 (4): 280-9

6. Baffoe-Bonnie AB, Smith JR, Stephan DA, Schleutker J et al. A major locus for hereditary prostate cancer in Findland: localization by linkage disequilibrium of a haplotype in the HPCX region 2005. Hum Genet 20 may
7. Ahaghotu C, Baffoe-Bonnie A, Kittles R, Pettaway C et al. Clinical characteristics of african-american men with hereditary prostate cancer: the AAHPC study. Prostate Cancer Prostatic Dis 2004; 7(2): 165-9
8. Gillanders EM, Xu J, Chang BL, Lange EM et al. Combined genome-wide scan for prostate cancer susceptibility genes. J Natl Cancer Inst 2004; 96(16): 1240-7
9. Seppala EH, Ikonen T, Mononen N, Autio V et al. CHEK2 variants associate with hereditary prostate cancer. Br J Cancer 2003; 89 (10): 1966-1970

9a. Amundadottir L, Sulem P, Gudmundsson J et al. A common variant associated with prostate cancer ina Europen and African populations. Nat Genet 2006; 38 (in press)

10. Rokman A, Ikonen T, Seppala EH, Nupponen N et al. Germline alterations of the RNASEL gene, a candidate HPC1 gene at 1q25 in patients and families with prostate cancer. Am J Hum Genet 2002; 70(5): 1299-304
11. Rennert H, Zeigler.Johnson CM, Kathakali A, Finley MJ et al. Association of susceptibility alleles in ELAC2/HPC2, RNASEL/HPC1 and MSR1 with prostate cancer severity in european american and african american men. Cancer Epidemiology Biomarkers and prevention 2005; 14: 949-57
12. Wang L, McDonnell S, Elkins D, Slager S et al. Analysis of the HPC1/RNASEL gene in familial and sporadic prostate cancer. Am J Hum Genet 2002; 71: 116-23
13. Casey G, Neville PJ, Plummer SJ, Xiang Y et al. RNASEL arg462gln variant is implicated in up to 13% of prostate cancer cases. Nature Genet 2002; 32: 581-3
14. Rennert H, Bercovich D, Hubert A, Abeliovich D et al. A novel founder mutation in the RNASEL gene, 471 del AAAG, is associated with prostate cancer in Askhenazi jews. Am J Human Genet 2002; 71(4): 981-4
15. Tavtigian SV, Simard J, Teng DH, Abtin V et al. A candidate prostate cancer susceptibily gene at chromosome 17p. Nat Genet 2001; 27: 172-80
16. Xu J, Zheng SL, Komiya A, Mychaleckyj JC et al. Gremline mutations and sequence variants of the macrophage scavenger receptor 1 gene are associared with prostate cancer risk. Nat Genet 2002; 32(2): 321-5
17. Kiemeney LALM, Witjes JA, Hendrikx AJM, Kil PJM, Vasen HFA. Erfelijk prostaatcarcinoom (hereditary prostate cancer). Ned Tijdschr Geneeskd 1996; 140 (20): 1068-72
18. Price D, Stein B, Goluboff P, Sieber D et al. Double-blind Placebo-Controlled trial of torimifene for the prevention of prostate cancer in men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. ASCO annual meeting 2005. Abstract 1003
19. Platz EA, Leitzman MF, Visvanathan K, Stampfer MJ et al. Cholesterol-lowering drugs including statins and the risk of prostate cancer in a large prospective cohort study. Proceedings of the American Associaton for Cancer Research 2005. Abstract 4374

SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

Gemma Llort Pursals
Unidad de Consejo Genético. Servicio de Prevención y Control del Cáncer
Hospital Duran i Reynals (ICO). Barcelona

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Li-Fraumeni (LFS) fue caracterizado inicialmente en 1969 por dos epidemiólogos, Li y Fraumeni [1], a partir de un estudio epidemiológico retrospectivo en 648 niños afectos de Rabdomiosarcoma en los que identificaron 4 familias en las que hermanos o primos habían tenido un sarcoma en la infancia. Estas 4 familias tenían además historia familiar de cáncer de mama y de otras neoplasias, lo que sugirió la existencia de un nuevo síndrome de predisposición familiar a neoplasias de diferente estirpe y localización.

El Síndrome de Li-Fraumeni (LFS) es un síndrome poco frecuente de herencia autosómica dominante, caracterizado por la presencia de un amplio espectro de neoplasias que se pueden presentar a edades jóvenes e incluso en la infancia, múltiples tumores primarios en un mismo individuo y varios miembros afectos en una familia [2].

En contraste con otros síndromes de predisposición hereditaria al cáncer que suelen mostrar unas localizaciones tumorales específicas, las familias con LFS se pueden presentar con una amplia variedad de localizaciones tumorales. Los tumores que con más frecuencia se asocian al LFS son: sarcomas de partes blandas y osteosarcomas, cáncer de mama, cerebro, carcinoma de la glándula suprarrenal y leucemia.

Otros tumores que con menos frecuencia se han asociado a estas familias incluyen melanoma, carcinoma de pulmón, colorrectal, ovario, gástrico, páncreas y próstata, todos ellos de presentación a edades más jóvenes que en la población general[3-6].

Se han reportado como asociados al Síndrome de Li-Fraumeni los tumores de células germinales, papiloma de plexos coroideos y tumor de Wilm´s[5]. La presencia en una familia de tumores infrecuentes, como el carcinoma suprarrenal o de plexos coroideos puede ser un factor predictivo de este síndrome.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEL SÍNDROME DE LI-FRAUMENI (LFS)

La definición del LFS comporta un problema de clasificación nosológico. Los criterios diagnósticos deben ser lo suficientemente estrictos para distinguir el LFS de una agregación familiar de tumores esporádicos. Sin embargo, la definición clásica del LFS no considera el valor diagnóstico de determinados tipos tumorales infrecuentes en la población general, como por ejemplo el carcinoma suprarrenal, o el desarrollo de múltiples tumores primarios en un mismo individuo que pueden sugerir una predisposición hereditaria al cáncer. En el LFS, como sucede con todos los síndromes en los que la definición se basa en los criterios familiares, existe el problema de una eventual infraestimación del riesgo en familias de pequeño tamaño. La identificación de mutación en p53 en familias aunque no cumplieran los criterios clásicos del Síndrome de Li-Fraumeni (LFS), inicialmente descritos por Li et al[7], ha inducido a determinados investigadores a proponer y definir los términos del Síndrome de Li-Fraumeni-Like (LFL)[8] o Li-Fraumeni Incompleto (LFI)[9].

La definición clásica del LFS originada a partir del trabajo de Li y Fraumeni requiere los siguientes criterios: a) Probando con sarcoma diagnosticado antes de los 45 años; b) un familiar de primer grado con cáncer antes de los 45; y c) otro familiar de primer o segundo grado con un sarcoma a cualquier edad, o con cualquier cáncer diagnosticado antes de los 45 años 7 (Tabla 1).

Seis años más tarde, Birch et al[8] formuló una definición menos restrictiva para el Síndrome de Li-Fraumeni-like (LFL), –basándose en información actualizada de los tipos de tumores asociados y las edades al diagnóstico– en la que permitía que el probando fuera un paciente afecto por una neoplasia diferente a sarcoma (Tabla 1).

Posteriormente, R. Eeles[9] propuso unos criterios más amplios que se denominaron como Síndrome de Li-Fraumeni incompleto (LFI). Hay dos definiciones propuestas por R. Eeles (E1 y E2),

Tabla 1. Criterios diagnósticos para LFS Clásico y Li-Fraumeni Like (LFL)

SD. LI-FRAUMENI (LFS)	SD. LI-FAUMENI LIKE (LFL)
Proban <45 a con sarcoma	Proban con cualquier tumor en infancia, o sarcoma, cerebro o tumor adrenocortical < 45 a.
Y FDR < 45 a. con cualquier tumor	Y FDR o SDR con tm asociado a LFS* a cualquier edad o cualquier tumor < 45 a.
Y FDR o SDR < 45 a. con cualquier cáncer o con un Sarcoma a cualquier edad	Y otro FDR o SDR con cualquier cáncer < 60 a.
(Li LP et al. 1988)	*(Birch et al. 1994)*

**Tumor asociado al LFS: sarcoma, mama, cerebro, leucemia, suprarrenal*

en las que entre los tumores asociados al síndrome incluye, además de los clásicos el melanoma, cáncer de próstata y de páncreas. La definición E1 incluye aquellas familias con dos familiares de primer o segundo grado con tumores asociados al LFS a cualquier edad. La definición E2 incluye un probando con sarcoma a cualquier edad con dos de los siguientes: cáncer de mama < 50 años y/o tumor cerebral, leucemia, tumor suprarrenal, melanoma, próstata, páncreas a edad < 60 años, o sarcoma a cualquier edad.

En algunas familias que cumplen la definición clásica del LFS no se ha detectado mutación genética en p53, y a la inversa, familias con agregación familiar de neoplasias que no cumplen los criterios estrictos o pacientes sin historia familiar pueden ser portadores de mutación germinal en p53.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DEL SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

Los análisis de pedigrí determinaban que el modo de transmisión era consistente con una predisposición hereditaria de un gen dominante y de elevada penetrancia.

Sin embargo, los análisis de ligamiento para la clonación del gen responsable de este síndrome se vieron dificultados por diversos factores:

a) Se trata de un síndrome poco frecuente, y la mortalidad de los individuos afectos es elevada y a menudo a edades jóvenes.

b) El diagnóstico clínico es a menudo difícil por la heterogeneidad fenotípica.
c) No-existencia de alteraciones cromosómicas específicas que permitieran la identificación de unos marcadores.

En 1990, dos estudios independientes documentaron por primera vez que las mutaciones germinales en p53 son el principal factor responsable del Síndrome de Li-Fraumeni [10,11].

Los tumores examinados presentaban una pérdida del alelo nativo sugiriendo que la inactivación de p53 era resultado de dos eventos sucesivos (alteración germinal más alteración somática) según el modelo de Knudson y Comings inicialmente desarrollado para el retinoblastoma.

P53 representa el paradigma de un Gen Supresor Tumoral. Como en tumores esporádicos, se observa pérdida de heterozigosidad por delección o mutación con la consiguiente inactivación del alelo wild-type en tumores de pacientes con LFS.

De todos modos, la frecuencia de pérdida de heterozigosidad (LOH) no excede el 50% [12,13], que es inferior a la reportada para otros Genes Supresores de tumores (RB1, BRCA1, BRCA2, APC, etc.). Debido a que la inactivación del alelo salvaje por delección o por mutación de la región codificante no se ha encontrado sistemáticamente en estos tumores, no podemos descartar que este segundo evento del modelo de Knudson se corresponda a otro tipo de alteración, como por ejemplo, una hipermetilación.

Se ha reportado una estrecha correlación entre LOH y el tipo de mutación genética. Los tumores en pacientes con LFS con mutación germinal con pérdida del sentido o alteración en el procesamiento del RNAn o Splicing habitualmente presentan pérdida de heterozigosidad [14].

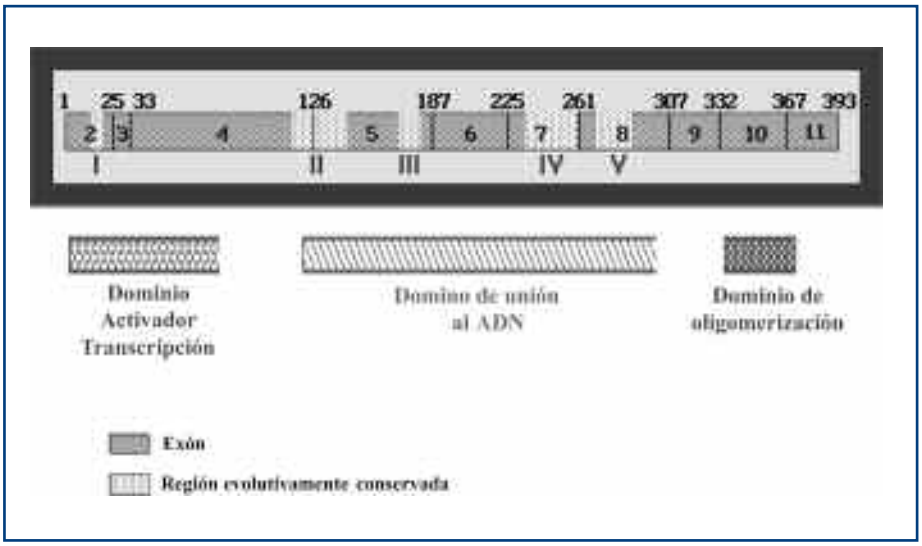
GEN P53. FUNCIÓN. ORGANIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL GEN.

El Gen TP53 está localizado en el cromosoma 17 (región 17p13.1), y contiene 11 exones (Figura 1). El primer exón consta de 213 bases que no son codificantes, el resto de bases codifican para una fosfoproteína nuclear de 393 aminoácidos. La región codificante comprende los exones 2 a 11 con un dominio central de unión del ADN (exones 4 al 8).

El gen p53 contiene 4 dominios dentro de la región codificante que están altamente conservados en la evolución: dominios II, III, IV y V.

P53 fue designado como el “Guardián del Genoma” por su papel como punto de control celular después del daño al ADN. La proteína p53 (compuesta de 393 aminoácidos), es multifuncional, e

Figura 1. Organización estructural de p53



interviene en el control del ciclo celular, replicación y reparación del ADN, mantiene la estabilidad genómica, activa la apoptosis, y participa en la respuesta celular a agentes externos nocivos [15]. Se ha demostrado su rol crucial en la supresión tumoral por el hecho de que es uno de los genes supresores que con más frecuencia están mutados en tumores humanos [16].

Los niveles de p53 en células normales son bajos debido a que la vida media de la proteína es corta. De todos modos, p53 será activada para ejercer su función como factor de transcripción en respuesta a señales de estrés como daño del ADN, señales proliferativas anormales o hipoxia. La disrupción de las funciones de p53 son un paso importante en el desarrollo del cáncer. Anormalidades en la función de p53 pueden contribuir al desarrollo de células tumorales por dos vías. Primero, la pérdida de un adecuada parada del ciclo celular puede resultar en una reparación inapropiada del ADN y la persistencia de una mutación en el ADN que será transmitida a las células hijas. En segundo lugar, cuando p53 no es capaz de inducir apoptosis, esto permitirá la supervivencia de aquellas células que contengan un ADN dañado, lo que resultará nuevamente en mutaciones genéticas. La inactivación de cualquiera de éstas vías puede llevar al desarrollo de un crecimiento celular inapropiado, y como consecuencia al cáncer [17].

Se han generado modelos de ratones p53 knockout (p53–/–) para conocer mejor el rol de p53 en la supresión de tumores. Ratones p53 (–/–) homocigotos son viables, excepto una pequeña fracción de embriones femeninos que presentan defectos de tubo neural y mueren durante el

desarrollo embrionario. Ratones p53 (–/–) tienen una gran predisposición al desarrollo de tumores y desarrollan neoplasias precozmente (a los 6 meses), demostrando el importante rol de p53 en la supresión tumoral. Hay un claro predomino de linfomas, pero también se observan sarcomas (de partes blandas y óseos), teratomas testiculares y otros tumores. Los ratones heterocigotos p53 (+/–) también presentan predisposición para el desarrollo de neoplasias, pero con una mayor latencia tumoral. A los 18 meses, aproximadamente el 50% de los ratones han desarrollado tumores, siendo las neoplasias más prevalentes los sarcomas (óseos y de partes blandas). Si se compara con los pacientes con Li-Fraumeni, los ratones p53 (+/–) pueden simular parcialmente el fenotipo humano, dado que los tipos tumorales que se presentan en ratones se observan con frecuencia en los pacientes con el Síndrome de Li-Fraumeni.

De todos modos, tumores de mama y cerebro raramente se observan en los ratones p53 (+/–) [18,19].

MUTACIONES GERMINALES EN EL GEN P53

La mayoría de familias y mutaciones que se han reportado son de familias aisladas o series que no cumplen con los criterios de LFS, y sólo tres grupos han publicado series de familias que cumplen los criterios clásicos del LFS (Tabla 2). La tasa de detección de mutaciones en estas series era del 50%, si bien la metodología análisis utilizada para él podía infraestimar la tasa de detección. Posteriormente, Birch amplió y actualizó su serie, y se analizaron los exones 1 a 11, la región del promotor y la región 3´, con lo que la tasa de detección de mutaciones en familias con LFS fue del 70% y en LFL del 36% [14].

Tabla 2. Tasas de detección en Series publicadas de LFS y LFL

Autor / Ref.	N.º P53+ / Nª fam.total	Tasa Detección	Método estudio
BIRCH (8)	6/12 LFS 1/ 9 LFL	50% 11%	SECUENCIACIÓN EXONES 2-11
FREBOURG (3)	7/15 LFS	50%	SECUENCIACIÓN EXONES 2-11
CHOMPRET (20)	8/16 LFS	50%	FASAY *
BIRCH (14)	14/20 LFS 5/14 LFL	70% 36%	EXONES 1-11+ PROMOTOR + 3´

** FASAY: no se detectan mutaciones splicing.*

En la serie ampliada de Birch,[14] se incluyen entre las mutaciones detectadas, mutaciones nonsense (mutación sin sentido) y missense (mutación de sentido erróneo), y las regiones no codificantes del gen, destacando que 5 de las mutaciones (5/19; 26%) estaban localizadas fuera de las regiones de mayor incidencia mutacional de los exones 5-8.

El tipo de mutación no difiere de manera significativa entre familias con criterios clásicos LFS, LFL, LFI o familias con historia familiar.

CORRELACIÓN GENOTIPO–FENOTIPO EN PORTADORES DE MUTACIÓN P53

Muchos experimentos *in vitro* han demostrado que todas las mutaciones en p53 no son equivalentes desde un punto de vista funcional. Se ha observado que las mutaciones con efecto dominante negativo pueden tener un mayor potencial oncogénico que las mutaciones con pérdida de función, lo que sugiere que pueda haber variación fenotípica y de penetrancia dependiendo del tipo de mutación y del efecto de ésta en la función y estructura de la proteína. Por lo tanto, podría esperarse que diferentes mutaciones germinales de p53 tuvieran diferentes propiedades biológicas que pudieran promover tumorigénesis en órganos diferentes.

Tras el análisis de la correlación fenotipo-genotipo de la serie ampliada de Birch, los autores sugieren que las familias portadoras de mutación Missense en el dominio de unión del ADN presentan una mayor penetrancia, caracterizada por una mayor incidencia de cáncer en general y una edad más joven al diagnóstico (especialmente tumores de SNC y de mama), que aquellas familias cuya mutación produce una proteína truncada o familias en las que no se ha detectado mutación [14].

IARC DATABASE

En los últimos 15 años, se han desarrollado diversas bases de datos de mutaciones en p53 [21]. La base de datos más completa y actualizada, es la base de datos de la International Agency for Research on Cancer (IARC), accesible en la web (www-p53.iarc.fr/index.html) [21], de acceso a los datos libre e independiente, y que regularmente es revisada por un panel de expertos. Esta base de datos recoge todas las mutaciones (somáticas y germinales), y también polimorfismos que han sido publicados en la literatura desde 1989.

Se incluyen 264 mutaciones en p53 descritas en 261 familias o individuos con información detallada de individuos y tumores. 5 familias tienen una mutación en CHEK2 y una familia en el

gen CDKN2A. Hay 36 familias en las que no se ha identificado ninguna mutación. En esta base de datos hay un total de 1.262 tumores, de los cuales 564 son en portadores de mutación confirmados u obligados[21].

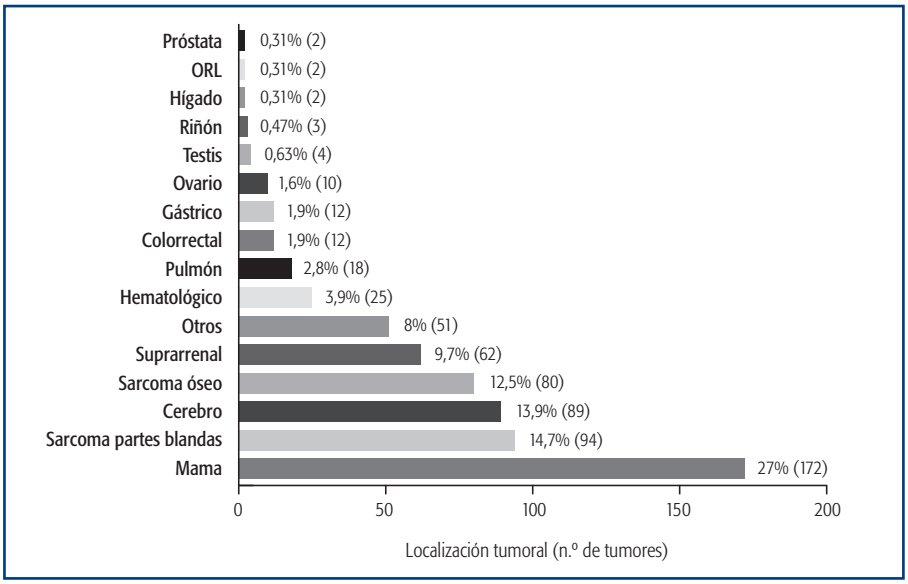
Entre las 99 familias que cumplen los criterios clásicos del LFS, en 83 se ha detectado una mutación en p53, y 16 no tienen mutación (wt-LFS). Se ha investigado si la presencia de mutación germinal en p53 influencia el espectro de tumores asociados en familias con LFS/LFL. Los resultados demuestran que los individuos portadores de mutación tienen más tumores cerebrales, presentan carcinoma adrenocorticales, y tienen cáncer de mama de presentación a edad más joven[22]. No se han observado diferencias para la presencia de sarcomas entre portadores o no de mutación, lo cual era esperable, dado que la definición del LFS se basa principalmente en la presencia de sarcomas. También era esperable la ausencia de carcinoma suprarrenal en LFS-nativo, dado que se ha demostrado la asociación de esta neoplasia en portadores de mutación germinal en p53[23]. La diferencia que se ha observado con tumores cerebrales sugiere que su presencia en una familia con sarcoma puede ser útil para predecir la presencia de una mutación en p53.

Es posible que factores específicos de tejido puedan influenciar la expresión fenotípica. Un ejemplo es la mutación germinal en p53 R337H, que predispone exclusivamente a carcinoma de la glándula suprarrenal en la infancia. Esta mutación está localizada en el dominio de tetramerización, comprendido por los codones 323-356. Las mutaciones en este dominio son relativamente infrecuentes en línea germinal y en línea somática, excepto en casos de carcinoma suprarrenal en Brasil. La mutación R337H (Arg to His) que con frecuencia se ha detectado en casos de carcinoma suprarrenal en Brasil parece ser muy sensible a variaciones en el pH en el rango fisiológico y es menos estable que la nativa[24].

ESPECTRO DE TUMORES EN PORTADORES DE MUTACIÓN GERMINAL EN P53

El análisis del espectro de tumores en individuos portadores u obligados portadores de mutación en TP53 demuestran que los tumores clásicamente asociados al LFS (sarcoma, mama, cerebro y glándula suprarrenal), representan el 80% de todos los tumores en estos individuos. Un grupo menos prevalente de tumores que incluye neoplasia de pulmón, tumores hematopoyéticos, neoplasia gástrica, colorrectal, ovario y melanoma, representan un 15% de los tumores. Se desconoce cómo las mutaciones en p53 contribuyen al desarrollo de estos tumores menos prevalentes. Estos tumores son frecuentes en la población general y su presencia en familias con LFS puede ser casual, a pesar de que en el contexto de mutaciones germinales estos tumores se presentan a edades más jóvenes[22]. La frecuencia de leucemias probablemente estuviera sobreestimada en los estudios iniciales, y es un fenotipo menos frecuente de lo que previamente se había reportado.

Figura 2. Tumores asociados al Sd de Li-Fraumeni



(Fuente: IARC p53 Mutation Database, July 2004)

DISTRIBUCIÓN Y EFECTO DE LAS MUTACIONES GERMINALES DEL GEN P53

Las mutaciones germinales en el gen p53 están distribuidas a lo largo de todo el gen, si bien, la mayoría de las mutaciones se encuentran en el dominio central de unión y tienden a agregarse en los 4 dominios altamente conservados en los exones 5 a 8, donde están presentes 73 puntos de mayor concentración y representan el 88% de todas las mutaciones reportadas en p53[25].

Algunos grupos todavía sólo incluyen en el estudio los exones 5 a 8 con SSCP, y a menudo este análisis no incluye lugares de corte y empalme. Utilizando métodos más rigurosos de estudio del gen p53 (secuenciación de la región codificante y del primer exón no codificante, el promotor, región 3´ y todas las uniones de zonas de corte y empalme), las tasas de detección de mutaciones germinales en p53 son: 77% en familias LFS y 40% en familias LFL[26-28].

La metodología reportada para la detección de mutaciones germinales en p53 varía considerablemente. Los métodos más comunes son SSCP, DGGE o DHPLC, si bien también se ha utilizado secuenciación directa. Se han descrito dos ensayos funcionales para detectar mutaciones germinales: el ensayo de apoptosis y el ensayo FASAY[29].

TIPOS DE MUTACIONES

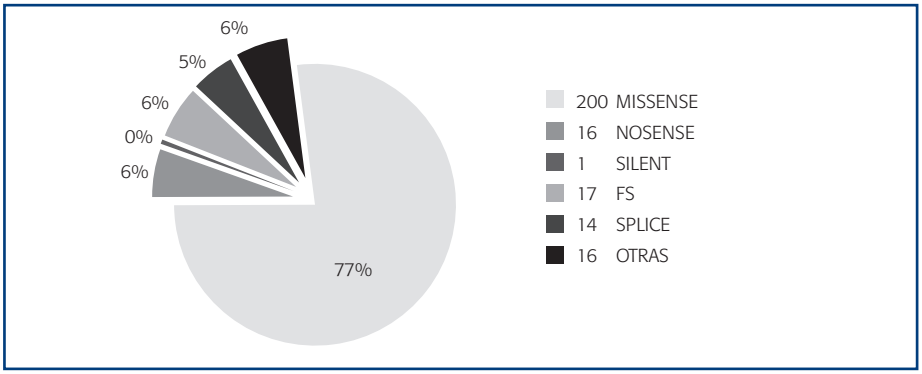
El tipo de mutaciones observadas en ambos casos –mutaciones germinales y somáticas en p53– son muy similares, con una elevada prevalencia (>75%) de Mutaciones missense localizadas en una región filogenéticamente conservada de la proteína p53, que representa una región importante desde un punto de vista funcional o estructural.

En una proporción muy inferior se pueden observar otros tipos de mutaciones: Nonsense, Frameshift, Splicing (Ver Figura 3).

Por lo tanto, p53 difiere de otros genes supresores de tumores como BRCA, RB1 o APC que con frecuencia están inactivados por mutaciones frameshift, nonsense o delecciones.

Las mutaciones somáticas en el gen p53 son frecuentes en una gran variedad de tumores esporádicos, variando entre un 10 a 60%, dependiendo del tipo tumoral o grupo poblacional. Es llamativo –aunque se desconoce el porqué– que las mutaciones somáticas de p53 son muy frecuentes en algunos tumores como en el de colon y que por el contrario este tipo de tumor sea excepcional en el síndrome de Li-Fraumeni.

Figura 3. Efecto de las Mutaciones Germinales p53 (264 mutaciones)



(Fuente: IARC TP53 Mutation Database , July 2004).

R72P, ARG72PRO Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

R72P, Arg72Pro, es la variante en p53 (exón 4) que se ha reportado con más frecuencia en la literatura. Se ha demostrado que el polimorfismo en el codon 72 (P53 Arg 72Pro) afecta la función de p53. Además, se ha demostrado que *in vitro* este polimorfismo atenúa la eficacia de la apoptosis mediada por TP53. De todos modos, su efecto *in vivo* actualmente es controvertido.

Hay estudios que sugieren una asociación entre la mutación missense R72P en p53 y el riesgo de cáncer en general. Algunos estudios apuntan que el polimorfismo p53 Arg72Pro pueda estar asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama [30], pero actualmente disponemos de pocos estudios, y los resultados de los mismos no son concluyentes, dadas limitaciones del tamaño de las muestras y la metodología de los estudios.

PREVALENCIA DE MUTACIONES GERMINALES EN EL GEN P53

La frecuencia de mutaciones germinales en el gen p53 en la población general se estima que es aproximadamente del 0,01%, en pacientes con cáncer del 0,1-1% [31], y en mujeres con Cáncer de Mama se calcula que es < 1% [32].

Se han estudiado diversas series de pacientes con tumores pertenecientes al amplio espectro del LFS independientemente de la historia familiar con el fin de evaluar la proporción de aquellas neoplasias que pudieran asociarse a una mutación germinal en p53 (ver Tabla 3).

La tasa de detección de mutaciones patogénicas en p53 es del 4% para pacientes diagnosticadas de cáncer de mama ≤ 30 años frente al 1% para cáncer de mama ≤ 40 años, por lo que p53 podría contribuir al cáncer de mama de presentación a edades muy jóvenes [39].

Tabla 3. Tasa de detección de mutaciones germinales en función del criterio a estudio

CRITERIO A ESTUDIO	% MUTACIONES GERMINALES P53	REFERENCIA
LFS	75%	(14)
LFL	36%	(14)
LFI	6%	(20)
SARCOMAS NIÑOS	3-9%	(33,34)
TM CEREBRALES (*)	2-10%	(35,35,36)
MAMA EDAD JOVEN	<1%	(37,38)
MAMA ≤ 30 a.	4%	(39)
PAC JÓVENES MÚLTIPLES PRIMARIOS	5-10%	(40)
MAMA + SARCOMA (**)	5%	(41)
PAC JÓVENES MÚLTIPLES PRIMARIOS ASOCIADOS A LFS	20%	(40)
CA ADRENOCORTICAL	50-100%	(42)

** El Astrocitoma de alto grado/ Glioblastoma Multiforme es el tumor que con más frecuencia se asocia en pacientes portadores de mutación en p53.*
*** Familias con un sarcoma y un familiar de primer grado con Ca mama< 60 años.*

De todos modos la frecuencia real de mutaciones en p53 en estos grupos de pacientes no seleccionados por historia familiar es difícil de evaluar con precisión, dada la variabilidad en la sensibilidad de la metodología utilizada para el análisis genético en los diferentes estudios.

La tasa de detección de mutaciones en p53 en familias con un individuo diagnosticado de neoplasia de mama < 60 años y un familiar de primer grado afecto de un sarcoma es del 5%, por lo que actualmente no está justificado ofrecer el estudio del gen p53 en familias con estas características [41].

Sobre la base de los datos actualmente disponibles, no podemos determinar cuál es la incidencia real de mutaciones germinales de novo en p53. Sólo hay un estudio que ha analizado este aspecto de manera sistemática, detectándose 4 mutaciones de novo entre un total de 17 mutaciones germinales en 268 probandos con neoplasias en la infancia, lo que representa una tasa de mutaciones de novo considerable [20].

CANDIDATOS A ESTUDIO DEL GEN P53 EN LÍNEA GERMINAL

El estudio genético predictivo debería ofrecerse sólo a aquellos individuos sanos que pertenezcan a familias de riesgo en las cuales ya se ha detectado una mutación germinal.

En la Tabla 4 se detallan las familias candidatas en las cuales –atendiendo a la tasa de detección de mutaciones–, estaría indicado el estudio en línea germinal de p53.

Tabla 4. Candidatos a estudio en línea germinal del gen p53

Criterio a estudio		Tasa detección mutaciones p53
a)	Criterios clásicos de Sd. De Li-Fraumeni (LFS; Li,1988)	77%
b)	Criterios de Li-Fraumeni Like (LFL, Birch, 1994).	40%
c)	Pacientes con múltiples tumores primarios asociados al LFS (con el 1er Tumor < 36 a) (Chompret, 2001)	20%
d)	Probando con tumor asociado a LFS < 36 a y 1 FDR/SDR con un tumor (diferente) asociado a LFS < 46 a (Chompret et al, 2001).	20%
e)	Proband con ACC (independientemente de edad o hª fam.). (Chompret, 2001)	50-100%

Utilizando los criterios que sugieren el The French Li-Fraumeni Syndrome Group (criterios c, d y e de la Tabla 4), es esperable detectar una mutación en p53 en aproximadamente un 20% de los casos analizados. Evidentemente, estos criterios deberán ser reevaluados prospectivamente y podrán ser modificados en un futuro[37].

PENETRANCIA

RIESGO ASOCIADO AL SEXO

No hay diferencias en el riesgo entre sexos en la infancia, sin embargo, el riesgo asociado es significativamente superior en mujeres que en varones en la vida adulta, principalmente entre los 16-45 años de edad.

El riesgo de neoplasia en niños es del 19% para niños y del 12% para niñas, con un riesgo global del 15% (0,15 (0,08-0,27)). El riesgo acumulado a los 45 años de desarrollar una neoplasia en portadores de mutación es del 41% en varones y del 84% en mujeres. El riesgo acumulado a lo largo de la vida se estima del 73% en varones y alcanza prácticamente el 100% en mujeres. La mayor penetrancia en mujeres se asocia principalmente al mayor riesgo de cáncer de mama[20]. La neoplasia de mama es la que con más frecuencia se asocia en adultos.

EDAD

Aproximadamente el 50% de los tumores en las familias Li-Fraumeni reportadas ocurren antes de los 30 años de edad[7]. El riesgo de que se desarrolle un tipo específico de neoplasia en familias con mutación en p53 varia con la edad. Antes de los 10 años de edad las neoplasias más prevalentes son: carcinoma suprarrenal, sarcomas partes blandas y tumores cerebrales. En adolescentes, la prevalencia de estos tres tumores disminuye y el tumor más frecuente es el sarcoma óseo. Después de los 20 años, los tumores más frecuentemente asociados son mama y cerebro.

Si se compara con la población general, el pico de incidencia de los casos de cáncer de mama, sarcomas partes blandas y carcinoma suprarrenal es más joven en portadores de mutación. Para sarcomas óseos, la edad de presentación se corresponde con la distribución por edad de la población general[22].

SEGUNDAS NEOPLASIAS

Los individuos de estas familias que sobreviven a una primera neoplasia tienen un mayor riesgo de desarrollar segundas neoplasias, especialmente dentro del campo de irradiación. Los individuos afectos por neoplasia que pertenecen a familias con criterios del Síndrome de Li-Fraumeni tienen

un RR de presentar una segunda neoplasia del 5,3 (95% CI=2,8-7,8), con una probabilidad acumulada de desarrollar una segunda neoplasia del 57% (±10%) a 30 años del diagnóstico de la primera neoplasia [2].

Se ha reportado neoplasias inducidas por radiación en estudios clínicos en pacientes portadores de mutación en línea germinal en el gen p53 y en ratones deficientes de p53 [11].

BASE GENÉTICA EN FAMILIAS LI-FRAUMENI EN LAS QUE NO SE HA DETECTADO UNA MUTACIÓN GERMINAL EN EL GEN P53

La ausencia de mutación genética detectable en el gen p53 en las familias LFS-LFL ha sugerido la implicación potencial de otros genes en este síndrome. Alteraciones genéticas que afecten proteínas que participan en la vía de señalización de p53 podrían provocar un fenotipo idéntico al LFS. No se han detectado mutaciones en CHK1. Se han excluido los genes CDKN2 y PTEN, dos genes implicados en la progresión del ciclo celular y mutados en una variedad de tumores [43].

Se han reportado mutaciones germinales en el gen CHEK2 en algunos pacientes con LFS/LFL no portadores de mutación en el gen p53 [44]. CHEK2 es una kinasa que fosforila p53 y BRCA1 en respuesta al daño del ADN. En LFS, LFL y familias con fenotipo sugestivo de LFS se ha detectado la mutación 1100delC (exón 10) que produce una proteína truncada.

Los resultados de estudios iniciales sugerían que CHEK2 1100delC es una mutación que puede ser responsable del fenotipo de un subgrupo de familias con LFS, LFL o con un fenotipo sugestivo de LFS, sin embargo, esta hipótesis no ha podido ser confirmada en un estudio reciente de la mutación 1100delC del gen CHEK2 en una cohorte de 23 pacientes con LFS/LFL no portadores de mutación germinal en p53 [45].

Recientemente se ha reportado una región genómica de ligamiento en el cromosoma 1q23, que previamente no se había implicado en esta enfermedad [46]. La identificación de un nuevo locus de predisposición al LFS en 1q23, y, en un futuro, la identificación y caracterización del gen y sus mutaciones será importante desde diversos puntos de vista. En primer lugar, beneficiará directamente pacientes y sus familiares al realizar el estudio genético. En segundo lugar, la identificación del gen mutado y la determinación de su espectro de mutaciones proporcionará la base para determinar las correlaciones fenotipo-genotipo, lo que permitirá explicar la gran variabilidad en el fenotipo clínico en las familias afectadas por el LFS [46].

IMPLICACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

- El Consejo genético y la información del riesgo de neoplasias en portadores de mutación en p53 es difícil por el amplio espectro de neoplasias asociadas que se pueden presentar y la edad joven de presentación de las mismas, lo cual a su vez limita las posibilidades para el cribado y detección precoz de las neoplasias dentro de estas familias.

- Considerando que la mayoría de los tumores que integran el espectro asociado al LFS probablemente no se beneficien de un protocolo de cribado con exploraciones complementarias, sí que parece esencial proponer un protocolo de seguimiento clínico a los individuos de estas familias para evitar al menos un diagnóstico en un estadio avanzado.

- No se han establecido los riesgos y beneficios del cribado del cáncer en el LFS.

- Por las características del Síndrome de Li-Fraumeni es recomendable ofrecer soporte psicológico antes y después de valorar la posibilidad del estudio en línea germinal del gen p53. No disponemos de estudios dirigidos a evaluar el impacto emocional y psicológico del estudio del gen p53.

SEGUIMIENTO EN ADULTOS

En adultos el cribado va dirigido principalmente al cáncer de mama, dado que es el tumor que se presenta con mayor frecuencia, y del que se ha demostrado a nivel poblacional su eficacia en términos de reducción de mortalidad en mujeres de edad ≥ 50 años.

El esquema de cribado es controvertido, si bien la mayoría de autores recomiendan una exploración anual, a iniciar a una edad muy joven (20-25 años), dado que en los casos documentados una proporción significativa se han diagnosticado antes de los 30 años.

Hemos de considerar que en mujeres jóvenes la mayor densidad mamaria puede disminuir la sensibilidad de la mamografía, por lo que es recomendable añadir la Ecografía mamaria.

Existe una potencial radiosensibilidad en mujeres portadoras de mutación en p53, por lo que hay autores que proponen utilizar en estas pacientes la Resonancia mamaria como alternativa para el cribado de estas mujeres.

SEGUIMIENTO CLÍNICO LFS:

- Exploración clínica completa anual.
- Autoexploración mamaria a partir de los 18 años.
- Exploración clínica mamaria cada 6 meses a partir de los 20-25 años.
- Estudio Radiológico mamario a partir de los 20-25 años: Mamografía, Ecografía, Resonancia Magnética Anual.
- Discutir opción Mastectomía Profiláctica [47].
- Seguimiento individualizado basado en la historia familiar.

SEGUIMIENTO EN NIÑOS

Se recomienda una Exploración física anual, con especial atención en aquellas localizaciones que con mayor frecuencia aparecen neoplasias en la infancia, y se aconseja advertir a los pediatras responsables del riesgo de estos niños.

Hay autores que recomiendan analítica de sangre periférica (leucemia) y la ecografía abdominal para la detección precoz de neoplasias de la glándula suprarrenal.

Resulta dificil conseguir un diagnóstico precoz de sarcoma de partes blandas dada la ubicuidad de su localización. Tampoco existe ninguna exploración que se recomiende para el cribado de osteosarcomas y tumores cerebrales.

TRATAMIENTO EN PORTADORES DE MUTACIÓN EN P53

Se desconoce la frecuencia real de tumores radioinducidos en portadores de mutaciones germinales en p53, pero existe un número importante de casos reportados, por lo que es frecuente que la aparición de segundas neoplasias coincida con el campo de la radioterapia [48]. Además, existen datos experimentales, como la capacidad reducida para eliminar o reparar el daño cromosómico inducido por radiaciones en las células Li-Fraumeni, o una menor latencia para el desarrollo de tumores a dosis bajas de irradiación en ratones heterocigotos deficientes de p53, lo que sugiere una sensibilidad anormal de los pacientes con el LFS a la carcinogénesis radiogénica. Esto tiene implicaciones para el manejo clínico de estos pacientes y familias. Es recomendable la selección cuidadosa de las modalidades terapéuticas, y cuando sea posible evitar la radioterapia [29].

CONSIDERACIONES ESPECIALES DEL ESTUDIO GENÉTICO DEL GEN P53 EN NIÑOS

Es importante distinguir entre el estudio genético diagnóstico y el predictivo. Como en otros síndromes hereditarios en los que no se ha demostrado el beneficio clínico del estudio genético, el estudio genético predictivo en línea germinal del gen p53, debería estar restringido a adultos y no se debería ofrecer a los niños asintomáticos que no estén afectos por neoplasia [49].

En este síndrome los individuos portadores de mutación pueden tener un mayor riesgo de desarrollar neoplasias durante la infancia y juventud sin que dispongamos de estrategias validadas para la reducción del riesgo, por lo que es especialmente controvertido la decisión de realizar o no el estudio genético. ASCO considera que la autoridad de los padres incluye el derecho a decidir si se debe o no realizar el estudio genético en estos niños, y que por lo tanto el estudio genético no se debería impedir. No obstante, hay autores en contra de estudiar a niños en estas circunstancias. Uno de los principales factores en contra del estudio genético predictivo en niños es la pérdida potencial de la autonomía del niño. Otra cuestión importante está relacionada con la privacidad y confidencialidad del resultado genético en niños, para minimizar el riesgo de astigmatización y discriminación en un futuro [50].

Nuestro conocimiento actual del impacto que pueda tener en niños el estudio genético predictivo es limitado, por lo que una medida de precaución seria posponer de manera temporal el estudio de los menores de edad de una familia hasta que se conozcan los efectos a corto plazo del estudio genético de los adultos de aquella familia.

DIAGNÓSTICO PRENATAL Y PRE-IMPLANTACIÓN GENÉTICA

El diagnóstico prenatal en el Síndrome de Li-Fraumeni está justificado por diferentes motivos:

1. Las neoplasias asociadas se pueden presentar en la infancia y primera adolescencia.
2. Algunas de las neoplasias asociadas tienen mal pronóstico.
3. El amplio espectro de neoplasias asociadas no permite proponer un cribado que se haya demostrado eficaz.
4. Los pacientes portadores de una mutación germinal en p53 tienen un riesgo significativamente elevado de desarrollar segundas neoplasias primarias.

El estudio prenatal se planteará cuando se halla detectado la mutación genética en p53 en uno de los progenitores. El consentimiento informado para parejas que soliciten estudio genético prenatal debería incluir información sobre las incertidumbres referentes a la penetrancia, expresividad y edad al diagnóstico.

El diagnóstico genético preimplantacional se ha conseguido con éxito en síndromes de predisposición hereditaria a neoplasias como Poliposis Familiar Colónica, BRCA1, Retinoblastoma, Síndrome de Von Hippel-Lindau y también en el Síndrome de Li-Fraumeni. El diagnóstico genético preimplantacional es técnicamente complejo, pero factible, y es una estrategia adicional y muy atractiva para el diagnóstico prenatal, especialmente relevante en la predisposición hereditaria a neoplasias. Actualmente la experiencia de esta estrategia es limitada, y aproximadamente solamente han nacido con esta técnica unos 1.000 recién nacidos, y la mayoría de los casos han sido estudiados para indicaciones cromosómicas, más que trastornos Mendelianos o específicamente para predisposición hereditaria a neoplasias. Si bien no disponemos de estudios sistemáticos, no se han observado un incremento de las anomalías en estos neonatos[51].

CONCLUSIONES

Como Frebourg sugiere es probable que teniendo en cuenta la dificultad nosológica del LFS en un futuro se preferirá una Definición molecular del síndrome[49].

A pesar de que el beneficio clínico del estudio genético en el LFS puede ser limitado, hay dos motivos por los que principalmente puede justificarse realizar el estudio del gen p53. En primer lugar, realizar un seguimiento clínico de los individuos portadores de mutación con el fin de evitar un diagnóstico tardío de posibles segundos tumores metacrónicos. El segundo aspecto importante a considerar es que existe evidencia de que estos individuos presentan una mayor sensibilidad a la radiación: con frecuencia pueden aparecer segundas neoplasias en el campo irradiado, y datos experimentales sugieren una sensibilidad anormal de pacientes con LFS a carcinogénesis radioinducida y resistencia a apoptosis en células portadoras de mutación, por lo que deberemos evitar estrategias terapéuticas y/o de cribado que impliquen irradiación.

Todavía hay muchas cuestiones pendientes de resolver, desde cuál es el protocolo más apropiado para el tratamiento de las neoplasias de pacientes portadores de mutación germinal en p53; el conocimiento del riesgo de cáncer en portadores de mutación en función del sexo, edad y por localizaciones; las variaciones genotipo-fenotipo; y la base biológica para la especificidad de tejido de las neoplasias que se originan en portadores de mutación[52].

No debemos ignorar los problemas éticos, de asesoramiento clínico, psicológicos y médicos asociados al estudio genético predictivo del gen p53 en individuos sanos y asintomáticos, por lo que es fundamental una selección cuidadosa a la hora de proponer un estudio genético predictivo, y tener en cuenta que el impacto global de un estudio genético para un mismo individuo se puede modificar con el tiempo en base a su edad, situación de vida en el momento del estudio, estado emocional y de salud.

RESUMEN

El Síndrome de Li-Fraumeni se caracteriza por su heterogeneidad clínica y genética.

Se detectan mutaciones germinales en el gen p53 en un 75% de las familias que cumplen los criterios clásicos del LFS, y en un 36% de las familias con criterios de LFL. Se están investigando otros genes de predisposición hereditaria al Síndrome de Li-Fraumeni.

El riesgo acumulado a lo largo de la vida de desarrollar una neoplasia en portadores de mutación es del 73% en varones, y casi alcanza el 100% en mujeres.

No existe evidencia del beneficio que pueda aportar el análisis genético o el cribado y seguimiento de los individuos portadores de mutación en p53 en LFS/LFL.

Es recomendable evitar estrategias terapéuticas o diagnósticas que impliquen irradiación en portadores de mutación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Li,F.P., Fraumeni,J.F., Jr. (1969) Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? Ann Intern.Med, 71, 747-52
2. Hisada,M., Garber,J.E., Fung,C.Y., Fraumeni,J.F., Jr., and Li,F.P. (1998) Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. J Natl Cancer Inst, 90, 606-11
3. Frebourg,T., Barbier,N., Yan,Y.X., Garber,J.E., Dreyfus,M., Fraumeni,J., Jr., Li,F.P., and Friend,S.H. (1995) Germ-line p53 mutations in 15 families with Li-Fraumeni syndrome. Am.J Hum.Genet, 56, 608-15
4. Garber,J.E., Goldstein,A.M., Kantor,A.F., Dreyfus,M.G., Fraumeni,J.F., Jr., and Li,F.P. (1991) Follow-up study of twenty-four families with Li-Fraumeni syndrome. Cancer Res, 51, 6094-7
5. Hartley,A.L., Birch,J.M., Tricker,K., Wallace,S.A., Kelsey,A.M., Harris,M., and Jones,P.H. (1993) Wilms' tumor in the Li-Fraumeni cancer family syndrome. Cancer Genet Cytogenet., 67, 133-5

6. Nichols,K.E., Malkin,D., Garber,J.E., Fraumeni,J.F., Jr., and Li,F.P. (2001) Germ-line p53 mutations predispose to a wide spectrum of early-onset cancers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 10, 83-7
7. Li,F.P., Fraumeni,J.F., Jr., Mulvihill,J.J., Blattner,W.A., Dreyfus,M.G., Tucker,M.A., and Miller,R.W. (1988) A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. Cancer Res, 48, 5358-62
8. Birch,J.M., Hartley,A.L., Tricker,K.J., Prosser,J., Condie,A., Kelsey,A.M., Harris,M., Jones,P.H., Binchy,A., Crowther,D., and. (1994) Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. Cancer Res, 54, 1298-304
9. Eeles,R.A. (1995) Germline mutations in the TP53 gene. Cancer Surv., 25, 101-24
10. Malkin,D., Li,F.P., Strong,L.C., Fraumeni,J.F., Jr., Nelson,C.E., Kim,D.H., Kassel,J., Gryka,M.A., Bischoff,F.Z., Tainsky,M.A., and . (1990) Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. Science, 250, 1233-8
11. Srivastava,S., Zou,Z.Q., Pirollo,K., Blattner,W., and Chang,E.H. (1990) Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. Nature, 348, 747-9
12. Varley,J.M., Thorncroft,M., McGown,G., Appleby,J., Kelsey,A.M., Tricker,K.J., Evans,D.G., and Birch,J.M. (1997) A detailed study of loss of heterozygosity on chromosome 17 in tumours from Li-Fraumeni patients carrying a mutation to the TP53 gene. Oncogene, 14, 865-71
13. Sedlacek,Z., Kodet,R., Seemanova,E., Vodvarka,P., Wilgenbus,P., Mares,J., Poustka,A., and Goetz,P. (1998) Two Li-Fraumeni syndrome families with novel germline p53 mutations: loss of the wild-type p53 allele in only 50% of tumours. Br.J Cancer, 77, 1034-9
14. Birch,J.M., Blair,V., Kelsey,A.M., Evans,D.G., Harris,M., Tricker,K.J., and Varley,J.M. (1998) Cancer phenotype correlates with constitutional TP53 genotype in families with the Li-Fraumeni syndrome. Oncogene, 17, 1061-8
15. Sidransky,M.D., Hollstein,P. (1996) CLINICAL IMPLICATIONS OF THE p53 GENE. Annual Review of Medicine, 47, 285-301
16. Soussi,T., Beroud,C. (2001) ASSESSING TP53 STATUS IN HUMAN TUMOURS TO EVALUATE CLINICAL OUTCOME. Nat Rev Cancer, 1, 233-9
17. Hoogervorst,E.M., van Steeg,H., and de Vries,A. (2005) Nucleotide excision repair- and p53-deficient mouse models in cancer research. Mutat.Res, 574, 3-21
18. Donehower,L.A., Harvey,M., Slagle,B.L., McArthur,M.J., Montgomery,C.A., Jr., Butel,J.S., and Bradley,A. (1992) Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours. Nature, 356, 215-21
19. Harvey,M., McArthur,M.J., Montgomery,C.A., Jr., Butel,J.S., Bradley,A., and Donehower,L.A. (1993) Spontaneous and carcinogen-induced tumorigenesis in p53-deficient mice. Nat Genet, 5, 225-9
20. Chompret,A., Brugieres,L., Ronsin,M., Gardes,M., Dessarps-Freichey,F., Abel,A., Hua,D., Ligot,L., Dondon,M.G., Bressac-de Paillerets,B., Frebourg,T., Lemerle,J., Bonaiti-Pellie,C., and Feunteun,J. (2000) P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. Br.J Cancer, 82, 1932-7
21. Olivier,M., Eeles,R., Hollstein,M., Khan,M.A., Harris,C.C., and Hainaut,P. (2002) The IARC TP53 database: new online mutation analysis and recommendations to users. Hum.Mutat., 19, 607-14
22. Olivier,M., Goldgar,D.E., Sodha,N., Ohgaki,H., Kleihues,P., Hainaut,P., and Eeles,R.A. (2003) Li-Fraumeni and Related Syndromes: Correlation between Tumor Type, Family Structure, and TP53 Genotype. Cancer Res, 63, 6643-50
23. Varley,J.M., McGown,G., Thorncroft,M., James,L.A., Margison,G.P., Forster,G., Evans,D.G., Harris,M., Kelsey,A.M., and Birch,J.M. (1999) Are there low-penetrance TP53 Alleles? evidence from childhood adrenocortical tumors. Am.J Hum.Genet, 65, 995-1006
24. DiGiammarino,E.L., Lee,A.S., Cadwell,C., Zhang,W., Bothner,B., Ribeiro,R.C., Zambetti,G., and Kriwacki,R.W. (2002) A novel mechanism of tumorigenesis involving pH-dependent destabilization of a mutant p53 tetramer. Nat Struct.Biol., 9, 12-6

25. Frebourg,T., Friend,S.H. (1992) Cancer risks from germline p53 mutations. J Clin Invest, 90, 1637-41
26. Varley,J.M., McGown,G., Thorncroft,M., Santibanez-Koref,M.F., Kelsey,A.M., Tricker,K.J., Evans,D.G., and Birch,J.M. (1997) Germ-line mutations of TP53 in Li-Fraumeni families: an extended study of 39 families. Cancer Res, 57, 3245-52
27. Varley,J.M., Evans,D.G., and Birch,J.M. (1997) Li-Fraumeni syndrome--a molecular and clinical review. Br.J Cancer, 76, 1-14
28. Varley,J.M., Chapman,P., McGown,G., Thorncroft,M., White,G.R., Greaves,M.J., Scott,D., Spreadborough,A., Tricker,K.J., Birch,J.M., Evans,D.G., Reddel,R., Camplejohn,R.S., Burn,J., and Boyle,J.M. (1998) Genetic and functional studies of a germline TP53 splicing mutation in a Li-Fraumeni-like family. Oncogene, 16, 3291-8
29. Chompret,A. (2002) The Li-Fraumeni syndrome. Biochimie, 84, 75-82
30. Ohayon,T., Gershoni-Baruch,R., Papa,M.Z., Distelman,M.T., Eisenberg,B.S., and Friedman,E. (2005) The R72P P53 mutation is associated with familial breast cancer in Jewish women. Br.J Cancer, 92, 1144-8
31. Li,F.P., Correa,P., and Fraumeni,J.F., Jr. (1991) Testing for germ line p53 mutations in cancer families. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1, 91-4
32. Sidransky,D., Tokino,T., Helzlsouer,K., Zehnbauer,B., Rausch,G., Shelton,B., Prestigiacomo,L., Vogelstein,B., and Davidson,N. (1992) Inherited p53 gene mutations in breast cancer. Cancer Res, 52, 2984-6
33. Diller,L., Sexsmith,E., Gottlieb,A., Li,F.P., and Malkin,D. (1995) Germline p53 mutations are frequently detected in young children with rhabdomyosarcoma. J Clin Invest, 95, 1606-11
34. McIntyre,J.F., Smith-Sorensen,B., Friend,S.H., Kassell,J., Borresen,A.L., Yan,Y.X., Russo,C., Sato,J., Barbier,N., Miser,J., and . (1994) Germline mutations of the p53 tumor suppressor gene in children with osteosarcoma. J Clin Oncol, 12, 925-30
35. Li,Y.J., Sanson,M., Hoang-Xuan,K., Delattre,J.Y., Poisson,M., Thomas,G., and Hamelin,R. (1995) Incidence of germ-line p53 mutations in patients with gliomas. Int.J Cancer, 64, 383-7
36. Kyritsis,A.P., Bondy,M.L., Xiao,M., Berman,E.L., Cunningham,J.E., Lee,P.S., Levin,V.A., and Saya,H. (1994) Germline p53 gene mutations in subsets of glioma patients. J Natl Cancer Inst, 86, 344-9
37. Chompret,,A.G.N.E., Abel, A.N.N.E., Stoppa-Lyonnet, D.O.M.I., Brugieres, L.A.U.R., Pages, S.A.B.I., Feuteun, J.E.A.N., and Bonaiti-Pellie,C.A.T.H. (2001) Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. J Med Genet, 38, 43-7
38. Borresen,A.L., Andersen,T.I., Garber,J., Barbier-Piraux,N., Thorlacius,S., Eyfjord,J., Ottestad,L., Smith-Sorensen,B., Hovig,E., Malkin,D., and . (1992) Screening for germ line TP53 mutations in breast cancer patients. Cancer Res, 52, 3234-6
39. Lalloo,F., Varley,J., Ellis,D., Moran,A., O'Dair,L., Pharoah,P., and Evans,D.G. (2003) Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history. Lancet, 361, 1101-2
40. Malkin,D., Jolly,K.W., Barbier,N., Look,A.T., Friend,S.H., Gebhardt,M.C., Andersen,T.I., Borresen,A.L., Li,F.P., Garber,J., and . (1992) Germline mutations of the p53 tumor-suppressor gene in children and young adults with second malignant neoplasms. N Engl J Med, 326, 1309-15
41. Evans,D.G.R., Birch,J.M., Thorneycroft,M., McGown,G., Lalloo,F., and Varley,J.M. (2002) Low rate of TP53 germline mutations in breast cancer/sarcoma families not fulfilling classical criteria for Li-Fraumeni syndrome. J Med Genet, 39, 941-4
42. Wagner,J., Portwine,C., Rabin,K., Leclerc,J.M., Narod,S.A., and Malkin,D. (1994) High frequency of germline p53 mutations in childhood adrenocortical cancer. J Natl Cancer Inst, 86, 1707-10
43. Burt,E.C., McGown,G., Thorncroft,M., James,L.A., Birch,J.M., and Varley,J.M. (1999) Exclusion of the genes CDKN2 and PTEN as causative gene defects in Li-Fraumeni syndrome. Br.J Cancer, 80, 9-10
44. Bell,D.W., Varley,J.M., Szydlo,T.E., Kang,D.H., Wahrer,D.C., Shannon,K.E., Lubratovich,M., Verselis,S.J., Isselbacher,K.J., Fraumeni,J.F., Birch,J.M., Li,F.P., Garber,J.E., and Haber,D.A. (1999) Heterozygous Germ Line hCHK2 Mutations in Li-Fraumeni Syndrome. Science, 286, 2528-31

45. Siddiqui,R., Onel,K., Facio,F., Nafa,K., Diaz,L.R., Kauff,N., Huang,H., Robson,M., Ellis,N., and Offit,K. (2005) The TP53 mutational spectrum and frequency of CHEK2*1100delC in Li°ÇôFraumeni-like kindreds. Familial Cancer, 4, 177-81

46. Bachinski,L.L., Olufemi,S.E., Zhou,X., Wu,C.C., Yip,L., Shete,S., Lozano,G., Amos,C.I., Strong,L.C., and Krahe,R. (2005) Genetic Mapping of a Third Li-Fraumeni Syndrome Predisposition Locus to Human Chromosome 1q23. Cancer Res, 65, 427-31

47. NCCN 2004, NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, and PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY. BREAST CANCER RISK REDUCTION. VERSION 1. 2004. 2004. Ref Type: Serial (Book,Monograph)

48. Limacher,J.M., Frebourg,T., Natarajan-Ame,S., and Bergerat,J.P. (2001) Two metachronous tumors in the radiotherapy fields of a patient with Li-Fraumeni syndrome. Int.J Cancer, 96, 238-42

49. Frebourg,T., Abel,A., Bonaiti-Pellie,C., Brugieres,L., Berthet,P., Bressac-de Paillerets,B., Chevrier,A., Chompret,A., Cohen-Haguenauer,O., Delattre,O., Feingold,J., Feunteun,J., Frappaz,D., Fricker,J.P., Gesta,P., Jonveaux,P., Kalifa,C., Lasset,C., Leheup,B., Limacher,J.M., Longy,M., Nogues,C., Oppenheim,D., Sommelet,D., Soubrier,F., Stoll,C., Stoppa-Lyonnet,D., and Tristant,H. (2001) [Li-Fraumeni syndrome: update, new data and guidelines for clinical management]. Bull.Cancer, 88, 581-7

50. Tischkowitz,M., Rosser,E. (2004) Inherited cancer in children: practical/ethical problems and challenges. European Journal of Cancer, 40, 2459-70

51. Simpson,J.L., Carson,S.A., and Cisneros,P. (2005) Preimplantation genetic diagnosis (PGD) for heritable neoplasia. J Natl Cancer Inst Monogr, 87-90

52. Birch, J. M. The Li-Fraumeni Syndrome and the role of TP53 mutations in predisposition to cancer.Genetic Predisposition to Cancer. October 2004. Second, 141-150. 2004. Ref Type: Serial (Book,Monograph)

SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA EN ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS HEMATOLÓGICAS

Josefa Salgado Garrido y Jesús García-Foncillas López
Laboratorio de Biotecnología y Departamento de Oncología
Clínica Universitaria, Universidad de Navarra. Pamplona

INTRODUCCIÓN

Las neoplásicas hematológicas constituyen un grupo de enfermedades con una amplia diversidad de expresiones fenotípicas y genotípicas. En su base etiopatogénica subyace la proliferación descontrolada de las células que componen las líneas hematopoyéticas, con un mayor o menor compromiso de los distintos órganos que intervienen en su desarrollo y maduración. Podemos considerar tres grandes grupos de entidades que son: linfomas, leucemias y mieloma.

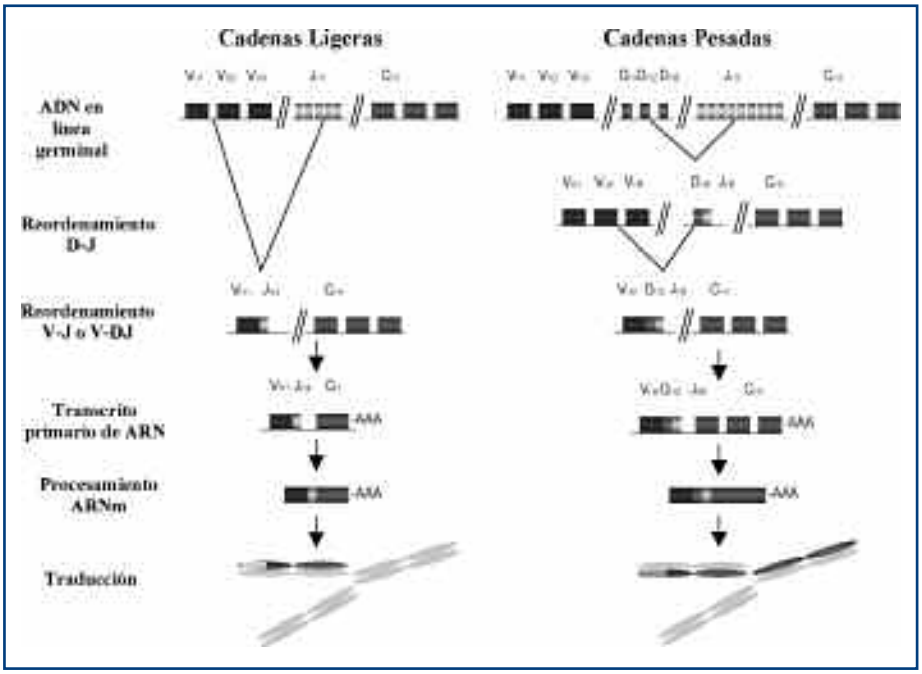
Se han estudiado las distintas características morfológicas, inmunológicas y genéticas que conforman este grupo de patologías pudiendo en varios casos encontrarse similitudes y relaciones que hablan claramente de las bases moleculares que comparten, sobre todo, entre algunos tipos de linfomas y leucemias.

Los linfomas engloban un grupo de alteraciones estrechamente relacionadas entre sí, caracterizadas por la proliferación excesiva de uno o más tipos celulares del sistema linfático, entre los que están: células del sistema linforreticular, linfocitos, células reticulares e histiocitos. Aunque

los representantes más genuinos del sistema linfático son los ganglios linfáticos, los linfocitos circulantes y los ubicados en los diversos órganos, amígdalas, pulpa blanca del bazo, tejido linfático del timo, medula ósea, etc., constituyen formaciones linfáticas con estructura histológica afín y posibilidad de participación en la patología sistémica ganglionar.

Para entender la genética molecular de la patología neoplásica hematológica debemos repasar, de forma muy concisa, los mecanismos de diversidad del sistema inmunológico. La inmunidad adaptativa de los mamíferos, y en particular de los seres humanos, requiere que las células linfoides reordenen los genes de las inmunoglobulinas en el caso de los linfocitos B, o bien los genes de las distintas cadenas del receptor de las células T, en el caso de los linfocitos T. Esto implica procesos de ruptura y unión de ADN que permitan el ensamblaje de los diversos segmentos genómicos que forman la región variable de los receptores antigénicos (Figura 1). Es evidente que estas reorganizaciones, tanto en los genes de las inmunoglobulinas como en el gen del receptor de las células T, proporcionan una enorme diversidad al sistema inmunitario partiendo de un número reducido de genes con una cantidad limitada de ADN.

Figura 1. Esquema de los procesos de recombinación que tienen lugar entre los segmentos V, D y J de los genes de inmunoglobulinas



Por lo tanto, estas células deben disponer de numerosos mecanismos de vigilancia para que esta enorme variabilidad genómica esté perfectamente regulada (control de los puntos de ruptura del ADN, mecanismos de corte-empalme siguientes, control de la reparación indiscriminada de ADN, etc.).

En muchos tumores hematológicos, la alteración de los controles de crecimiento normal está asociada frecuentemente a un reordenamiento aberrante de los genes de las inmunoglobulinas, en el que uno de estos loci se une a un gen de otro cromosoma. Esta fusión genética se conoce como traslocación. Este fenómeno interrumpe la expresión y la función de genes importantes para el control del crecimiento celular. Este mecanismo haría que una inicial variabilidad fisiológica se transforme en patológica, constituyendo una de las principales vías etiopatogénicas de las neoplasias hematológicas.

ANTICIPACIÓN

La anticipación, en el contexto genético, hace referencia a la presencia de una enfermedad de carácter familiar cuyo diagnóstico va siendo cada vez más precoz o la gravedad más acusada con las generaciones sucesivas. Se ha observado este fenómeno en distintas enfermedades neurológicas de carácter hereditario, tales como la enfermedad de Huntington y las ataxias espinocerebelosas entre otras. La causa genética subyacente es la expansión de grupos específicos de trinucleótidos que aumentan de longitud cuando se transmiten de padres a hijos. La base molecular de la anticipación radica en la inestabilidad meiótica de las repeticiones de trinucleótidos. En casos de leucemia crónica y aguda familiar, así como en linfoma y en mieloma múltiple, se han documentado casos de anticipación. Las hipótesis en cuanto a la base molecular podrían ser, por un lado un mecanismo similar de expansiones de trinucleótidos inestables, de forma análoga al de enfermedades neurológicas, por otro lado, la mutación de un gen (sobre todo aquellos implicados en reparación de ADN) podría predisponer a mutaciones genéticas subsiguientes que, a su vez, podrían conllevar a un fenómeno de anticipación. No obstante, ninguno de estos postulados explica completamente el fenómeno de anticipación en el caso concreto de neoplasias hematológicas familiares.

INTERRELACIÓN DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Durante la progresión de la enfermedad, las células malignas hematológicas pueden diseminarse en la circulación sanguínea, produciendo una fase leucémica de la enfermedad (Tabla 1). Así, las células neoplásicas de leucemias y linfomas están interrelacionadas.

Tabla 1. Ejemplos de interrelación Leucemias / Linfomas

Tipo de Leucemia	Tumor sólido relacionado
Leucemia células "Stem"	Linfoma, indiferenciado
Leucemia linfoblástica Aguda (ALL)	Linfoma, pobremente diferenciado, linfocítico
Leucemia linfocítica Crónica (CLL)	Linfoma, bien diferenciado, linfocítico
Leucemia Monocítica	Sarcoma células reticulares
Leucemia granulocítica aguda	Cloroma
Leucemia de células plasmáticas	Mieloma

CLASIFICACIÓN DE LINFOMAS Y SU RELACIÓN CON LEUCEMIAS

La clasificación de linfomas ha sido históricamente una fuente de controversia para clínicos, patólogos e investigadores básicos. En Otoño de 1994 la revista Blood publicó la Clasificación REAL (Revised European-American Lymphoma Classification) de Linfomas propuesta por el International Lymphoma Study Group. La Clasificación REAL no representa un conocimiento nuevo, sino que reconoce la existencia de un consenso acerca de las características fundamentales de las enfermedades linfoproliferativas más comunes. En 2001 se publica la clasificación de la OMS, en una tarea de revisión y reedición de las entidades descritas en la Clasificación REAL. Esta nueva clasificación incluye también las leucemias, extendiendo de esta forma el consenso a todo el campo de los tumores de origen hemopoyético. La integración de datos genéticos y moleculares ha permitido validar muchas de las entidades propuestas, y al mismo tiempo matizar algunos aspectos, reconociendo también el valor práctico y potencial de marcadores moleculares para prever la conducta clínica y respuesta al tratamiento de las neoplasias hematológicas.

CLASIFICACIÓN REAL ACTUALIZADA DE LA OMS

Linfomas de células B

I. Células Precursoras:
   1. Linfoma linfoblástico precursor de células B (LBL) y leucemia linfoblástica precursora aguda de células B (B-ALL)

II. Células Maduras:
   1. Linfoma linfocítico pequeño de células B y leucemia linfocítica crónica de células B.
   2. Leucemia prolinfocítica de células B.

3. Linfoma esplénico de la zona marginal (linfocitos + vellosos).
4. Leucemia de células pilosas.
5. Plasmacitoma y mieloma de células plasmáticas.
6. Linfoma/ inmunocitoma linfoplasmacítico.
7. Linfoma de células del manto.
8. Linfoma folicular.
9. Linfoma extranodal de zona marginal de células B de tipo MALT.
10. Linfoma nodal de zona marginal de células B (de células B + monocitoide).
11. Linfoma de células B grande difuso:
    i. Linfoma de células B grandes mediastínico.
    ii. Linfoma de células B grandes intravascular.
    iii. Linfoma primario de efusiones.
12. Linfoma de Burkitt.

Linfoma de Hodgkin (Enfermedad de Hodgkin)

I. Linfoma de Hodgkin nodular abundante en linfocitos.
II. Linfoma de Hodgkin clásico.
    1. Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular.
    2. Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos.
    3. Linfoma de Hodgkin con celularidad mixta.
    4. Linfoma de Hodgkin con depleción en linfocitos.

Linfomas de células T

I. Células Precursoras:
    1. Linfoma linfoblástico precursor de células T (LBL) y leucemia linfoblástica precursora aguda de células T (T-ALL).

II. Células Maduras:
    1. Leucemia linfocítica y prolinfocítica crónicas de células T.
    2. Leucemia linfocítica granular de células T.
    3. Leucemia agresiva de células NK.
    4. Linfoma extranodal de células T y de células MN, tipo nasal.
    5. Micosis fungoides y síndrome de Sezary.
    6. Linfoma anaplásico de células grandes, tipo sistémica primario.
    7. Linfoma anaplásico de células grandes, tipo cutáneo primario.

8. Linfoma de apariencia paniculítica subcutáneo de células T.
9. Linfoma hepatoesplénico de células T gamma y delta.
10. Linfoma intestinal de células T de tipo enteropático.
11. Leucemia agresiva de células MN.
12. Linfoma angioinmunoblástico de células T.
13. Linfoma periférico de célula T, sin ninguna otra caracterización.
14. Linfoma y leucemia de células T en adultos (HTLV–1+).

Cabe destacar que el 80% de los linfomas se originan a partir de células B, mientras que el porcentaje restante se desarrollan a partir de células T y MN. La enfermedad de Hodgkin constituye, por sus características, un grupo aparte con descripción característica.

FACTORES GENÉTICOS Y EPIGENÉTICOS DE LA FORMACIÓN DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS: LINFOMAS Y LEUCEMIAS

En general, podemos decir que las alteraciones moleculares presentes en las neoplasias suelen afectar a genes clave en la biología de la célula tumoral. Entre otras funciones, estos genes pueden estar implicados en el control del ciclo celular, en los mecanismos de apoptosis, o bien se pueden fusionar genes generando proteínas con características quiméricas que pueden ser oncogénicas. El resultado final será un desequilibrio en el ciclo celular, favoreciendo su estimulación, inhibiendo su represión, o bien alterando los mecanismos apoptóticos, que prolonguen la vida celular. Los mecanismos por los que se produce la alteración/activación de los proto-oncogenes o la inactivación/pérdida de función de los genes supresores de tumores son variados, y entre ellos se incluyen: 1) traslocaciones cromosómicas, 2) deleción de material genético, 3) mutaciones puntuales, y 4) amplificación génica. Estos mecanismos se encuentran en la mayor parte de las neoplasias, si bien en los tumores hematológicos las traslocaciones cromosómicas son uno de los procesos más frecuentes, habiéndose identificado, en bastantes entidades, los genes involucrados en dichas traslocaciones. Además de los mecanismos de cambios somáticos indicados anteriormente, debemos tener en cuenta las alteraciones en línea germinal que predisponen a la aparición de leucemias, linfomas y mielomas, y se heredan según patrones de dominancia específicos. Describiremos primero las traslocaciones cromosómicas más conocidas y posteriormente nos centraremos en los síndromes hereditarios con predisposición al desarrollo de neoplasias hematológicas.

MECANISMOS DE TRASLOCACIÓN CROMOSÓMICA

Los mecanismos de traslocación cromosómica pueden dividirse en dos grandes grupos: 1) un oncogén intacto queda adosado, mediante traslocación, a otro gen que generalmente es un receptor antigénico; como resultado el oncogén queda transcripcionalmente desregulado. 2) Dos genes, generalmente no receptores antigénicos, son fragmentados en el proceso de traslocación y porciones de cada gen quedan adosadas originándose un gen que codifica un nuevo ARNm y la consiguiente proteína quimérica. En cualquier caso, para explicar el proceso molecular específico que subyace en las traslocaciones de distintas neoplasias hematológicas se han propuesto varios mecanismos

RECOMBINACIONES V(D)J

En la Figura 1 se han descrito esquemáticamente los procesos de recombinación que tienen lugar entre los segmentos V, D y J de los genes de inmunoglobulinas. Hay que tener en cuenta que en este proceso se necesitan generar dobles roturas en el ADN en lugares específicos de la doble hélice denominados RSS (specific recognition signal sequences), seguidos de procesos de reunificación y unión. Existen al menos dos mecanismos que pueden producir traslocaciones durante las recombinaciones V(D)J: 1) Recombinaciones incorrectas entre genes de receptores antigénicos y proto-oncogenes con RSSs funcionales. Como ejemplo está la traslocación t(10:14)(q24;q11) en linfomas/leucemias de células T o blásticas [1,2]. 2) Recombinaciones en los que los mecanismos de corte en el protooncogén son distintos al RSSs. Este tipo de traslocación se da en linfomas de la célula de manto t(11:14)(q13;q32) [1,3]. Se barajan varios modelos para explicar mecanismos distintos al RSSs, entre ellos están las secuencias (chi)-like (crossover hotspot instigator) descritas en los puntos de corte del gen bcl-2 en traslocaciones t(14:18) y actividades de transposición asociadas a las proteínas RAG implicados en la producción de dobles roturas en el ADN [4-6].

HIPERMUTACIONES SOMÁTICAS

Estas mutaciones consisten en cambios de nucleótidos (generalmente pequeñas deleciones o inserciones) que se producen en los segmentos V tras la exposición al antígeno. Estas mutaciones requieren doble rotura del ADN y por lo tanto aumentan la probabilidad de traslocación. Se ha sugerido este mecanismo en las traslocaciones que impliquen al gen myc como el linfoma de Burkitt [7]. Además, también parece el mecanismo probable en traslocaciones del gen bcl-6 en linfomas de células B grandes difusos [8].

IGH SWITCHING

En este proceso las células B reemplazan las regiones constantes de IgM e IgD con regiones constantes de IgG, IgA o IgE. Se produce por recombinación en células B germinales tras exposición

al antígeno y resulta en la deleción de ADN entre las regiones S (switch) implicadas. Este proceso modifica las funciones efectoras del anticuerpo pero deja la región V(D)J inalterada. Se ha descrito en linfomas de células B grandes difusos con t(1;14)(q21;q32) afectando al gen muc1 [9] y en mieloma de células plasmáticas con t(4;14)(p16;q32) afectando al gen fgfr3, t(14;16)(q32;q23) afectando al gen c-maf y t(6;14)(p25;q32) con alteraciones en mum/irf4 [10-12].

RECEPTOR EDITING

En este proceso una de las cadenas ligeras del anticuerpo (κ o λ) se sustituye por otra. Este proceso también implica dobles roturas en el ADN.

MECANISMOS DE FUSIÓN DE ONCOGENES

Los mecanismos moleculares de fusión de dos genes, originando un ARNm nuevo y la consiguiente proteína quimérica, todavía no están claramente determinados. Entre las teorías sugeridas están la recombinación mediada por elementos "Alu" [13], la actividad TRANSLIN [14], las roturas en regiones repetitivas purina/pirimidina [15], el intercambio de subunidades de topoisomerasa II [16] y la reparación de roturas de ADN por recombinación no homóloga [17]. Entre los genes que se ven afectados en los procesos de traslocación en linfomas y leucemias podemos encontrar, entre otros, genes que codifican proteína quinasas (alk), factores de crecimiento (IL-2), factores de trascripción (c-myc, bcl-6), proteínas del ciclo celular (Ciclina D1-ccnd-1), proteínas implicadas en apoptosis (bcl-2, api2), receptores de factores de crecimiento (fgfr3) y genes homeobox (pax-5).

TRASLOCACIONES CROMOSÓMICAS MÁS COMUNES EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

TRASLOCACIONES EN LINFOMA/LEUCEMIA DE PRECURSORES LINFOBLÁSTICOS

Muchas de las traslocaciones descritas en precursores linfoblásticos están asociadas a leucemias y se comentarán en el capítulo correspondiente. En el caso de linfomas la traslocación t(9;14)(p13;q32) se ha encontrado aproximadamente en el 50% de los casos con diferenciación plasmocítica [18]. Molecularmente se produce la traslocación del la IgH (extremo 5´ con 5´) con el gen PAX-5, de manera que los promotores de ambos genes quedan próximos y el gen PAX-5 aparece sobre-expresado. Este gen es esencial para la proliferación y diferenciación de las células B [19]. Las traslocaciones también pueden provocar simples roturas de genes. Éste es el mecanismo postulado para la t(12;21) (TEL-AML1), que se encuentra en la tercera parte de las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) pediátricas de línea B. Dicha traslocación afecta a un alelo mientras que el otro sufre una deleción. En estas leucemias también se han descrito la traslocación t(9;22) en el 40% de LLA

de adulto y 5% de LLA infantiles que produce el híbrido BCR-ABL, la t(1;19) que origina el híbrido E2A-PBX1 y la t(4;11) que da lugar a AF4-MLL. En la Tabla 2 se recogen algunas de las traslocaciones detectadas en LLA

Tabla 2. Otras traslocaciones cromosómicas encontradas en LLA (tanto en células T como B)

Traslocación	Genes Implicados
t(7;9)(p34;q32)	Tal-2
t(2;8)(p12;q24)	c-myc
t(5;14)(q31;q32)	IL-3
t(7;19)(q34;p13)	Lyl-1
t(1;7)(p34;q34)	Lck

Métodos de detección

Las técnicas más empleadas son FISH, RFLP y RT-PCR[20].

TRASLOCACIONES EN LINFOMA LINFOCÍTICO PEQUEÑO DE CÉLULAS B Y LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA DE CÉLULAS B

Este tipo de linfomas/leucemias presentan alteraciones del cariotipo en un 50-60% de los casos. La deleción 13q14 es la más abundante (50%), seguida de deleción 11q (20%) y trisomía 12 (10-20%). Las traslocaciones representan sólo un 5% e implican al gen bcl-2 en el cromosoma 18 t(2;18)(p12;q21), t(18;22)(q21;q11)[21]. Otras traslocaciones mucho menos frecuentes son t(14;19)(q32;q13) que provoca sobre-expresión del gen bcl-3 y está asociada a diagnóstico en edades tempranas y mal pronóstico[22]; y t(2;14)(p13;q32) que afecta al gen bcl-11A.

Métodos de detección

El análisis de cariotipos es la técnica más empleada en el diagnóstico de estos linfomas y los RFLPs para las traslocaciones[22].

TRASLOCACIONES EN MIELOMA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

Las traslocaciones más frecuentes afectan al cromosoma 14, en particular la alteración t(11;14)(p13;p32) está presente en el 30% de los casos (Tabla 3) y provoca una sobre-expresión del oncogén ccnd-1[23]. La traslocación t(4;14)(p16;q32) está presente en un 20-30% de los casos afectando a dos oncogenes, FGFR3 y mmset, que quedan desregulados tras la yuxtaposición con la IgH[24]. El resto de las alteraciones aparecen con menor frecuencia.

Tabla 3. Traslocaciones cromosómicas en mieloma de células plasmáticas

Traslocación	Genes Implicados
t(4;14)(p16;q32)	fgfr3, mmset y IgH
t(14;16)(q32;q23)	IgH y c-maf
t(16;22)(q23;q11)	c-maf e Igï
t(11;14)(p13;p32)	ccnd-1 e IgH
t(6;14)(p25;q32)	Mum/irf4 e IgH

Métodos de detección

El método más empleado es el FISH.

TRASLOCACIONES EN LINFOMAS DE CÉLULAS DEL MANTO

Éste es un linfoma clínicamente agresivo que representa aproximadamente un 6% de los linfomas y que presenta de forma característica la traslocación t(11;14)(q13;q32) que yuxtapone el gen ccnd-1 (ciclina D1) tras el promotor de la IgH, con lo que ccnd-1 se sobre-expresa[25].

Métodos de detección

El método más empleado es FISH que permite detectar hasta un 95% de los casos[26,27].

TRASLOCACIONES EN LINFOMAS FOLICULARES

La traslocación t(14;18)(q32;q21), con una frecuencia del 80-90% de los casos, afecta al gen bcl-2 provocando su sobre-expresión[28]. Esta traslocación ha sido detectada en individuos sanos y se ha sugerido la necesidad de alteraciones oncogénicas acumulativas para el desarrollo de este tipo de linfomas.

Métodos de detección

El método más empleado es la PCR en tiempo real[29], aunque también el FISH permite detectar esta traslocación.

TRASLOCACIONES EN LINFOMAS EXTRANODALES DE ZONA MARGINAL DE CÉLULAS B DE TIPO MALT

La traslocación más frecuente en este tipo de linfomas es t(11;18)(q21;q21) en un 33% de los casos (Tabla 4). Esta alteración parece ser específica de este tipo de linfomas[30]. El gen api2 está implicado en procesos de apoptosis y se cree que la fusión api2-malt1 inhibe la apoptosis mediada por las caspasas 3, 7 y 9[31]. En la traslocación t(14;18)(q32;q21) es el gen malt1 el que está sobre-expresado y aparece en el 20% de este tipo de linfomas. Estas dos traslocaciones parecen ser mutuamente excluyentes[32]. El resto de las alteraciones aparecen con menor frecuencia.

Tabla 4. Linfoma extranodal de zona marginal de células B de tipo MALT

Traslocación	Genes Implicados
t(11;18)(q21;q21)	api2 y malt1
t(14;18)(q32;q21)	malt1 e IgH
t(1;14)(q22;q32)	bcl-10 e IgH
t(1;2)(p22;p12)	bcl-10 e Igk
t(1;14)(q21;q32)	muc-1 desregulación

Métodos de detección

La técnica de FISH empleando sondas específicas para api2 y malt1 puede emplearse tanto en tejido fresco como almacenado[33]. Este análisis permite detectar traslocaciones en las que intervenga api2 con otro gen, o bien malt 1 con otro gen. Los resultados son comparables a estudios de RT-PCR[34].

TRASLOCACIONES EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS DE CÉLULAS B GRANDES DIFUSOS

Estas neoplasias engloban un grupo heterogéneo con gran variedad de anormalidades genéticas. Las traslocaciones más frecuentes son t(14;18) en un 20-30% de los casos, y aquellas que implican al gen bcl-6 en un 30-40% de los casos. El resto aparecen en menor porcentaje (Tabla 5). En el caso del gen bcl-6 las traslocaciones dan como resultado la sobre-expresión del mismo.

Tabla 5. Traslocaciones cromosómicas en linfomas de células B grandes difusos

Traslocación	Genes Implicados
t(14;18)(q32;q21)	IgH y bcl-2
t(3;4)(q27;p13)	bcl-6 y rhoh/ttf
t(3;6)(p27;p21.3)	bcl-6 e histona H4
t(3;6)(p27;p21.2)	bcl-6 y pim-1
t(3;7)(p27;p12)	bcl-6 e ikaros
t(3;11)(p27;q23.1)	bcl-6 y bob/obf1
t(3;3)(p27;q29)	bcl-6 y tfrr
t(3;13)(q27;q14)	bcl-6 y 1-plastin
t(3;16)(p27;p11)	bcl-6 e Il-21r
t(3;12)(p27;12q23-24.1)	bcl-6 y α-nac
t(3;18)(p27;p11.2)	bcl-6 y eif4All

Traslocación	Genes Implicados
t(3;14)(p27;q32)	bcl-6 y hsp89α
t(3;6)(p27;p12)	bcl-6 y hsp90β
t(3;16)(p27;p13)	bcl-6 y cllta
t(3;14)(p27;q32)	bcl-6 e IgH
t(3;2)(p27;p12)	bcl-6 y Igk
t(3;22)(p27;q11)	bcl-6 y Igλ
t(14;15)(q32;q11-13)	IgH y bcl-8
t(1;22)(q22;q11)	fcgrIIb y Igλ
t(1;14)(q21;q32)	muc-1 y IgH
t(10;14)(q24;q32)	nf-kb2 y IgH

Métodos de detección

Los RPLPs son el método de análisis más empleado[35]. También se usa la técnica de FISH con resultados comparables a RFLP[36].

TRASLOCACIONES EN LINFOMA DE BURKITT

Este tipo de linfoma se caracteriza por traslocaciones t(8;14) que implican al gen c-myc, con una frecuencia del 80-85%. Como consecuencia se yuxtapone el gen c-myc a la IgH lo provocando la sobre-expresión del oncogén. El gen c-myc interviene en múltiples funciones celulares que van desde proliferación, hasta diferenciación, apoptosis y metabolismo[37].

Métodos de detección

La técnica más empleada es el FISH[38].

TRASLOCACIONES EN LINFOMAS ANAPLÁSICOS DE CÉLULAS GRANDES

Este tipo de linfomas constituyen aproximadamente el 3% y 10-30% de linfomas en adultos y niños respectivamente. La traslocación más frecuente (40-70%) es t(2;5)(p23;q35). La fusión de los genes alk y npm codifica una tirosina quinasa constitutivamente activa que actúa como un potente oncogén[39].

En este tipo de linfomas se han descrito además otras traslocaciones que afectan igualmente al gen alk (Tabla 6).

Tabla 6. Traslocaciones cromosómicas en linfomas anaplásicos de células grandes

Traslocación	Genes Implicados
t(2;5)(p23;q35)	alk y npm
t(1;2)(p25;q23)	tpm3 y alk
t(2;3)(p23;q21)	alk y tfg
inv(2)(p23;q35)	alk y atic
t(X;2)(q11-12;p23)	msn y alk
t(2;17)(p23;q23)	alk y cltcl

Métodos de detección

En la mayoría de los laboratorios la técnica más empleada para el de ALK es la inmunotinción por ser fácil, rápida, específica y de bajo coste[40]. FISH además de RFLPs también se usan en la identificación de estas traslocaciones aunque son menos usadas rutinariamente.

OTROS MECANISMOS MOLECULARES ONCOGÉNICOS EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

DELECIÓN DEL MATERIAL GENÉTICO

Se produce una pérdida de material genético que origina, bien la alteración bien la eliminación de genes, con la consiguiente pérdida de su función. Para que sea efectivo se necesita que la pérdida de material genético sea doble o se asocie con otros mecanismos en el segundo alelo, como traslocación, mutación puntual, hipermetilación, etc. Así, el gen p16 (MTS1) se encuentra delecionado en un porcentaje elevado de LLA de línea T y en algunos casos de línea B. Deleciones del gen p53 se han observado en algunos casos de crisis blásticas de LMC. Estas deleciones citogenéticas pueden ser el sustrato molecular en otras leucemias aunque todavía no se han identificado completamente los genes implicados.

MUTACIONES PUNTUALES

Consiste en la pérdida o sustitución de una base en la cadena de ADN. Este tipo de alteraciones pueden no tener consecuencias, bien por afectar a un intron, bien por dar lugar a un cambio de código que no causa variación en el aminoácido codificado o bien porque dicho aminoácido no es crítico en la proteína. Sin embargo, esta alteración puntual también puede lesionar completamente la función de un gen. En este caso, la mutación puede originar la aparición de un codon de

finalización, un cambio drástico en el marco de lectura o la codificación de un aminoácido completamente distinto en un punto crítico de la proteína. En este grupo están algunas mutaciones descritas en p53 y detectadas en casos de crisis blástica de LMC y en casos de LLA-L3/LNH de Burkitt.

AMPLIFICACIÓN GÉNICA

Se produce un aumento del número de copias de ADN de un protooncogén, originando una sobre-expresión de la proteína que codifica. La proteína producida en estos casos es normal y el mecanismo oncogénico se debe al aumento de expresión de la misma. Así, se ha encontrado amplificación de los genes c-myc, l-myc y n-myc en LLA y LMA, el carcinoma microcítico de pulmón y el retinoblastoma, respectivamente.

ALTERACIONES HEREDITARIAS CON PREDISPOSICIÓN AL DESARROLLO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

En los últimos 50 años se han descrito ampliamente neoplasias hematológicas en familias cuya incidencia se puede asociar a 1) mutaciones en línea germinal de genes supresores de tumores, 2) heredabilidad de alelos o mutaciones que interactúan con factores ambientales y predisponen a la aparición de la enfermedad y 3) heredabilidad de alelos o mutaciones que interactúan con alteraciones somáticas, acumulándose el daño genético y desencadenando la aparición del cáncer[41]. Nos centraremos en un grupo de genes cuyas alteraciones se relacionan con síndromes hereditarios conocidos y que se ha visto que intervienen además en predisposiciones al desarrollo de cánceres hematológicos.

DEFECTOS EN LA REPARACIÓN DEL ADN

Gen ATM

La proteína codificada por este gen se considera un componente de la cascada de quinasas que intervienen en la detección del daño en ADN, progresión del ciclo celular, recombinación genética y apoptosis[41,42]. Las alteraciones de este gen se heredan de forma autosómica recesiva y se asocian con una elevada incidencia de linfomas y leucemias en niños, además de asociarse con el síndrome de ataxia telangiectásica[43]. El mecanismo de acción sería una mayor inestabilidad genómica durante los procesos de recombinación V(D)J de las células T, consecuencia de las mutaciones[44]. Se proponen dos tipos de alteraciones en este gen: mutaciones sin sentido (missense) y mutaciones que provocan el truncamiento de la proteína. Se ha postulado la hipótesis fenotipo/genotipo en el que los genotipos $ATM^{trun/trun}$, $ATM^{mis/mis}$ y $ATM^{mis/trun}$ producirían un 100% de proteínas truncadas o mutadas, asociadas a un fenotipo de elevada susceptibilidad al desarrollo de

cáncer. La forma ATM$^{trun/wt}$ produciría un fenotipo casi normal, con un 50% de proteína que no está funcionalmente afectada. Sin embargo, en el genotipo ATMmis/wt el 50% de proteína alterada es estable y podría actuar como un mutante negativo-dominante afectando al funcionamiento de la proteína normal [45].

Gen BLM

Este gen codifica una proteína con características estructurales semejantes a las ADN helicasas. La familia de los genes RecQ, de los cuales BLM es un miembro, está relacionada con la capacidad de recombinación y de resistencia a radiación ultravioleta. Se han descrito alteraciones autosómicas recesivas en esta familia de genes caracterizadas por deficiencia de crecimiento pre y post natal, sensibilidad al sol, alteraciones cutáneas de hiper e hipopigmentación, telangiectasia, predisposición a enfermedades neoplásicas e inestabilidad cromosómica. Alteraciones en BLM están asociadas al denominado síndrome "Bloom", caracterizado por una acumulación excesiva de mutaciones tanto en secuencias codificantes como no codificantes del ADN con un tipo de herencia autosómica recesiva. Estos individuos presentan una elevada predisposición a sufrir alteraciones neoplásicas que incluyen linfomas y leucemias [46]. Se han descrito varias mutaciones, en su mayoría deleciones e inserciones de un número de nucleótidos variable (entre 1 y 7 bases), que producirían desde cambios en la pauta de lectura hasta mutaciones sin sentido. BLM constituiría un punto de control importante sobre otros enzimas que participan en la replicación y reparación del ADN [47].

Gen NSB

El síndrome de Nijmegen (NSB) se caracteriza por microcefalia, retraso en el crecimiento, inmunodeficiencia, hipersensibilidad a la radiación X y una elevada predisposición al desarrollo de linfomas. El gen que se encuentra alterado en este síndrome se ha denominado NSB y codifica una proteína que está implicada en la reparación de las dobles roturas del ADN. Se ha descrito una deleción de 5 pares de bases en la posición 657 de gen (657del5) que se asocia preferentemente a pacientes con melanoma y linfoma no-Hodgkin frente a individuos sanos. Además, se ha descrito la sustitución de una arginina por un triptófano en la posición 215 de la proteína, que también parece estar asociada preferentemente con cánceres gastrointestinales [48].

DEFECTOS EN LA SUPRESIÓN DE TUMORES

Gen p53

Es el gen más conocido y estudiado en los últimos años. La proteína interviene en procesos de reparación del ADN y, aunque no es esencial para la progresión del ciclo celular, puede intervenir en su regulación mediante la inducción de p21 (inhibidor del complejo ciclina D/CDK4) y favoreciendo la apoptosis, al intervenir en la síntesis de bcl-2 y Bax. Así, la proteína p53 es clave en

Tabla 7. Mutaciones en p53 encontradas en neoplasias hematológicas

Mutaciones en Línea Germinal presentes en tumores hematológicos			
Nucleótido	**Codon**	**Secuencia**	**Tipo de sustitución**
524	175	G CgC T	R > H
733	245	C gGC A	G > S, C, R
742	248	C cGG A	R > W, G
743	248	C CgG A	R > Q
817	273	G cGT G	R > G, C, S
818	273	G CgT G	R > Q, L, P
844	282	C cGG C	R > W

Otras mutaciones presentes en tumores hematológicos			
Nucleótido	**Codon**	**Secuencia**	**Tipo de sustitución**
527	176	C TgC C	C > F, Y
586	196	T CcG A	R > P
734	245	C GgC A	G > D, V
839	280	G AgA G	R > T, K
853	285	A gAG G	E > K

la regulación del ciclo celular, la prevención de la transformación celular y la aparición de tumores. Se han descrito "puntos calientes" (hotspots) de mutaciones en línea germinal asociados a diferentes tipos de cánceres y síndromes como el de Li-Fraumeni [49], además de neoplasias de células linfoides (Tabla 7). El síndrome de Li-Fraumeni presenta una herencia autosómica dominante y se caracteriza por la aparición, en edades tempranas, de tumores de distinta etiología como carcinomas adrenales, sarcomas, leucemias y tumores cerebrales entre otros. En adultos se encuentran frecuentemente cáncer de mama, astrocitomas, carcinomas de pulmón, carcinoma de páncreas, carcinoma de próstata, melanoma, etc. En todos estos tumores se han identificado alteraciones del gen p53 en línea germinal. No parece haber una asociación específica de un tipo de mutación en p53 y el desarrollo de un tipo particular de cáncer, pero sí se ha propuesto que en cada tumor aparecerían una serie de mutaciones en línea germinal comunes, junto con otras mutaciones específicas de tumor [50].

DEFECTOS EN EL PROCESO DE APOPTOSIS

Gen APT(FAS)

El denominado síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS) se produce generalmente como consecuencia de mutaciones en genes asociados a apoptosis como el gen FAS. Afecta a la

homeostasis de los linfocitos T y B, favoreciéndose la proliferación policlonal de linfocitos T. Individuos con mutaciones en FAS en línea germinal poseen hasta 10 veces más riesgo de desarrollar un linfoma no Hodgkin y hasta 50 veces más de desarrollar un linfoma Hodgkin[51]. En particular, la sustitución de una arginina por una glutamina en la posición 234 del exón 9 en línea germinal, se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar Linfoma de Hodgkin nodular abundante en linfocitos[52].

INMUNODEFICIENCIA

Gen WASP

Este gen codifica una proteína cuya alteración está asociada con el síndrome denominado Wiskott-Aldrich y su herencia está ligada al cromosoma X. Esta proteína se expresa únicamente en el citosol de células hematopoyéticas y es directamente responsable de regular la dinámica del citoesqueleto de actina en una gran variedad de procesos celulares. Se han descrito varias mutaciones en este gen y la patología asociada a estas alteraciones es variable y engloba trombocitopenia, inmunodeficiencia, eczema, patologías autoinmunes y tumores, especialmente los linfomas de células B[53]. Se han propuesto diversos mecanismos para explicar la mediación de esta proteína en el desarrollo de enfermedades inmunológicas y hematológicas [54]. Las mutaciones sin sentido son responsables de un 3,2% de los linfomas en estudios familiares, los desplazamientos en la pauta de lectura en un 9,2% y las alteraciones en lugares de corte-empalme de exones/intrones en un 12,1%[55]. En particular se ha encontrado que la mutación en el exón 6+5G aparece frecuentemente en linfomas de células B que se desarrollan en pacientes relativamente jóvenes[56].

Gen SAP

Las alteraciones en este gen se relacionan con un desorden linfoproliferativo, con herencia ligada al cromosoma X, que se caracteriza por una elevada susceptibilidad a la infección por el virus de Epstein-Barr. Las tres manifestaciones más comunes de este desorden son: mononucleosis infecciosa fulminante (FIM), disgammaglobulinemia y linfomas de células B. Diferentes estudios indican que la proteína codificada por este gen juega un papel muy importante en las vías de señalización del sistema inmune, afectando a las interacciones entre células T y APC durante las infecciones víricas[57]. Se ha descrito una alteración en la zona de empalme exón/intrón para el exón 1 que provocaría la deleción de 21 pares de bases y originaría una proteína defectuosa[58].

Finalmente, cabe destacar que en algunos casos de leucemia familiar o linfoma se han encontrado hallazgos inmunológicos significativos. Así, en algunos casos familiares (dos generaciones) de leucemia linfocítica aguda los miembros no afectos compartían el mismo haplotipo HLA. Así mismo, gemelos HLA idénticos con leucemia linfocítica aguda expresaban el antígeno IA en suero de forma similar a madres de niños leucémicos (59). En un estudio de familias con CML y leucemia linfocítica aguda de células pre-B, los miembros afectados mostraban una asociación con HLA-

Cw3, durante tres generaciones consecutivas [60]. También se han llevado a cabo estudios de ligamiento que han sugerido la asociación del alelo DBR1 con CLL. El análisis, llevado a cabo en familias italianas y francesas, indica que la presencia del alelo DRB1 en familias con CLL podría ser un dato característico [61]. Por otra parte, análisis llevados a cabo en 28 familias (en las cuales al menos dos miembros fueron diagnosticados de CLL y de linfoma) concluyen que genes dentro de la región MHC no parecen ser determinantes en la asociación con CLL [62]. Finalmente, se ha publicado recientemente una posible asociación de haplotipos HLA con leucemia de células peludas (63); aunque publicaciones recopilatorias anteriores no han encontrado una base sólida para la asociación significativa entre leucemia de células peludas y antígenos HLA específicos [64]. Es evidente que en los últimos años han aparecido casos de linfoma y leucemia familiar donde, a pesar de existir aberraciones inmunológicas asociadas, no se han podido establecer claramente la correlación patogénica. Serán necesarios más estudios para dilucidar estas complejas relaciones.

RESUMEN

La proliferación descontrolada de uno o más tipos celulares del sistema hematopoyético subyace en las neoplasias hematológicas y constituyen un grupo donde se han detectado numerosas aberraciones citogenéticas, identificándose en muchas de ellas el sustrato molecular. Desde este punto de vista, estas neoplasias han sido fuente para hipótesis sobre carcinogénesis, observándose en algunas de ellas los diversos pasos que dan lugar al desarrollo de la neoplasia clínicamente detectable. Actualmente, la hipótesis más aceptada sobre el origen del cáncer se basa en la adquisición de diversas funciones, por parte de la célula tumoral, que suponen una progresión de la enfermedad. Entre estas funciones podemos destacar el escape de la apoptosis, potencial de replicación ilimitado, la inducción de la angiogénesis con invasión tisular, metástasis, o ambas. Estas capacidades son consecuencia de alteraciones en el genoma que afectan, entre otros mecanismos, a los sistemas de mantenimiento de la integridad genómica en sí mismos (genes implicados en la reparación del ADN) y ganancia o pérdida de funciones (activación de protooncogenes, eliminación de genes supresores). En el caso de las hemopatías malignas se ha propuesto el denominado mecanismo de inestabilidad genómica regulada o fisiológica. Concepto que deriva del reordenamiento controlado de genes de los receptores antigénicos. Este mecanismo puede fallar, permitiendo que esta inestabilidad fisiológica se transforme en patológica y constituyendo una de las principales vías etiopatogénicas de las neoplasias hematológicas. En este capítulo se repasan los conocimientos sobre la biología molecular de las hemopatías malignas, señalando los factores genéticos y epigenéticos de la formación de las neoplasias hematológicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marculescu R, Le T, Simon P, Jaeger U, Nadel B. V(D)J-mediated translocations in lymphoid neoplasms: a functional assessment of genomic instability by cryptic sites. J Exp Med 2002;195(1):85-98
2. Raghavan SC, Kirsch IR, Lieber MR. Analysis of the V(D)J recombination efficiency at lymphoid chromosomal translocation breakpoints. J Biol Chem 2001;276(31):29126-33
3. Welzel N, Le T, Marculescu R, Mitterbauer G, Chott A, Pott C, et al. Templated nucleotide addition and immunoglobulin JH-gene utilization in t(11;14) junctions: implications for the mechanism of translocation and the origin of mantle cell lymphoma. Cancer Res 2001;61(4):1629-36
4. Oettinger MA, Schatz DG, Gorka C, Baltimore D. RAG-1 and RAG-2, adjacent genes that synergistically activate V(D)J recombination. Science 1990;248(4962):1517-23
5. Hiom K, Melek M, Gellert M. DNA transposition by the RAG1 and RAG2 proteins: a possible source of oncogenic translocations. Cell 1998;94(4):463-70
6. Agrawal A, Eastman QM, Schatz DG. Transposition mediated by RAG1 and RAG2 and its implications for the evolution of the immune system. Nature 1998;394(6695):744-51
7. Goossens T, Klein U, Kuppers R. Frequent occurrence of deletions and duplications during somatic hypermutation: implications for oncogene translocations and heavy chain disease. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95(5):2463-8
8. Akasaka H, Akasaka T, Kurata M, Ueda C, Shimizu A, Uchiyama T, et al. Molecular anatomy of BCL6 translocations revealed by long-distance polymerase chain reaction-based assays. Cancer Res 2000;60(9):2335-41
9. Gilles F, Goy A, Remache Y, Shue P, Zelenetz AD. MUC1 dysregulation as the consequence of a t(1;14)(q21;q32) translocation in an extranodal lymphoma. Blood 2000;95(9):2930-6
10. Chesi M, Nardini E, Brents LA, Schrock E, Ried T, Kuehl WM, et al. Frequent translocation t(4;14)(p16.3;q32.3) in multiple myeloma is associated with increased expression and activating mutations of fibroblast growth factor receptor 3. Nat Genet 1997;16(3):260-4
11. Chesi M, Bergsagel PL, Shonukan OO, Martelli ML, Brents LA, Chen T, et al. Frequent dysregulation of the c-maf proto-oncogene at 16q23 by translocation to an Ig locus in multiple myeloma. Blood 1998;91(12):4457-63
12. Iida S, Rao PH, Butler M, Corradini P, Boccadoro M, Klein B, et al. Deregulation of MUM1/IRF4 by chromosomal translocation in multiple myeloma. Nat Genet 1997;17(2):226-30
13. Jeffs AR, Benjes SM, Smith TL, Sowerby SJ, Morris CM. The BCR gene recombines preferentially with Alu elements in complex BCR-ABL translocations of chronic myeloid leukaemia. Hum Mol Genet 1998;7(5):767-76
14. Aoki K, Suzuki K, Sugano T, Tasaka T, Nakahara K, Kuge O, et al. A novel gene, Translin, encodes a recombination hotspot binding protein associated with chromosomal translocations. Nat Genet 1995;10(2):167-74
15. Boehm T, Mengle-Gaw L, Kees UR, Spurr N, Lavenir I, Forster A, et al. Alternating purine-pyrimidine tracts may promote chromosomal translocations seen in a variety of human lymphoid tumours. Embo J 1989;8(9):2621-31
16. Baguley BC, Ferguson LR. Mutagenic properties of topoisomerase-targeted drugs. Biochim Biophys Acta 1998;1400(1-3):213-22
17. Reichel M, Gillert E, Nilson I, Siegler G, Greil J, Fey GH, et al. Fine structure of translocation breakpoints in leukemic blasts with chromosomal translocation t(4;11): the DNA damage-repair model of translocation. Oncogene 1998;17(23):3035-44
18. Offit K, Parsa NZ, Filippa D, Jhanwar SC, Chaganti RS. t(9;14)(p13;q32) denotes a subset of low-grade non-Hodgkin's lymphoma with plasmacytoid differentiation. Blood 1992;80(10):2594-9
19. Busslinger M, Klix N, Pfeffer P, Graninger PG, Kozmik Z. Deregulation of PAX-5 by translocation of the Emu enhancer of the IgH locus adjacent to two alternative PAX-5 promoters in a diffuse large-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93(12):6129-34