Cáncer hereditario de colon: Aportes del diagnóstico genético molecular

TERESA ARAVENA^{1,2}, CRISTÓBAL PASSALACQUA¹,
SILVIA CASTILLO TAUCHER^{1,3}

Molecular and genetic studies for hereditary colon cancer in two patients and their families

Background: About 30% of cases of colon cancer (CC) have a family history of CC, and only 5% are hereditary forms. Hereditary forms have an increased risk of CC and other tumors. **Aim:** To report the molecular and genetic study in two families with hereditary CC. **Material and Methods:** Molecular analysis of the adenomatous polyposis coli (APC) gene of familial adenomatous polyposis (FAP), was done in a patient with multiple benign polyps and his children. Molecular analysis was performed for MLH1 gene mutation of hereditary non-polyposis colon cancer (HNPCC) in an asymptomatic patient with family history of multiple cancers and his mother with a confirmed mutation in the MLH1 gene. **Results:** The patient with FAP had an insertion of 17 base pairs in exon 9 of the APC gene and two of his children had the same mutation. The patient with history of HNPCC did not have the family mutation on MLH1. **Conclusions:** In the case of FAP, molecular study was performed in his children since manifestations in carriers of the mutation may begin in childhood. If the second patient would have had the mutation, the study of his children could have been postponed until the age of 18, when the risk for CC is increased.

(Rev Med Chile 2010; 138: 1530-1534).

Key words: Adenomatous polyposis coli; Colonic neoplasms; MLH 1 protein, human.

¹Sección Genética,
Departamento de Medicina,
Hospital Clínico Universidad
de Chile.

²Sección de Genética Hospital
Sótero del Río.

³Sección Citogenética
Laboratorio Clínica Alemana.

No hubo fuente de apoyo
financiero.

Recibido el 19 de enero de
2010, aceptado 29 septiembre
2010.

Correspondencia a:
Dr. Cristóbal Passalacqua
Hidalgo.

Dirección: Sección Genética,
Hospital Clínico Universidad de
Chile. Santos Dumont 999, 5º
piso, Sector B. Independencia.
Santiago.

Fono: 02-9788513

E-mail: cpassalacqua@gmail.
com

El cáncer de colon (CC) es una patología prevalente, con 800.000 nuevos casos anuales a nivel mundial¹. En Chile, la mortalidad de esta patología es de 6,2 por 100.000 habitantes, la que ha aumentado en los últimos años². Treinta por ciento de los pacientes presentan historia familiar de CC, pero sólo 5% presentan mutaciones que condicionan un mayor riesgo de presentar cáncer de colon³, las cuales son denominadas formas hereditarias. Existen diversas enfermedades genéticas que condicionan un mayor riesgo de CC, como el síndrome de Lynch, la poliposis adenomatosa familiar (en inglés FAP), FAP atenuado, la poliposis juvenil, el síndrome de Cowden, el síndrome de Peutz Jeghers y el síndrome de poliposis mixta

hereditaria⁴, cuyas características clínicas permiten discernir entre los posibles diagnósticos.

En la población adulta con formas hereditarias de CC o con antecedentes familiares de CC, la decisión de realizar un estudio genético molecular es personal, por lo cual, deben ser correctamente y previamente informados sobre la utilidad del examen, el procedimiento y los costos, que aún no son cubiertos por los sistemas de salud del país.

Cuando el paciente presenta la mutación y tiene hijos, se abre un nuevo espectro de dilemas médicos y éticos con respecto al momento de realizar el estudio en menores de edad.

Se presentan dos casos clínicos en los cuales se realizó estudio genético para dos formas de cáncer

de colon hereditario y se presenta una revisión bibliográfica sobre el tema, en especial sobre cuándo debe realizarse el estudio en pacientes pediátricos.

Casos clínicos

Familia 1

Paciente de 52 años, sexo masculino, con antecedentes familiares de su madre fallecida de CC a los 58 años y su abuelo materno fallecido a los 61 años también de CC (Figura 1).

Refería que a los 48 años presentó hemorragia digestiva baja sin dolor y antecedentes de episodios de dolor abdominal.

Tres años después, presentó un nuevo episodio de sangrado rectal, realizándose colonoscopia, que mostraba más de 400 pólipos en todos los segmentos del colon, las biopsias revelaron pólipos adenomatosos sin signos de malignidad. Se realizó una endoscopia alta que resultó sin alteraciones.

Se sospechó FAP, por lo que consultó con un genetista para realizar el estudio molecular del gen APC, responsable de dicha patología. Se extrajo una muestra de ADN de sangre periférica y se envió al extranjero (Mayo Clinic) para su estudio. El paciente era portador de una inserción de 17 pb causando un codón de término (ubicación 363) en

el exón 9 del gen APC, creando una proteína no funcional. Confirmándose el diagnóstico, se conversó con el paciente sobre la necesidad de realizar el estudio molecular a sus 6 hijos (2 a 22 años de edad). El estudio molecular detectó la alteración en dos de los hijos (6 y 20 años), se citó a la familia para explicar los resultados de los exámenes y el seguimiento de los hijos afectados.

El paciente continúa sus controles con su médico tratante.

Familia 2

Paciente de sexo masculino de 40 años, con dos hijas de 3 años y 6 meses respectivamente, asintomático, de origen holandés, pero residiendo en Chile, con antecedentes familiares de cáncer de colon, cáncer de endometrio y melanoma por línea materna (Figura 2). La madre en Holanda se realizó estudio genético para la búsqueda de la mutación en el gen MLH1, responsable del cáncer de colon no polipósico hereditario (siglas en inglés HNPCC), siendo detectada la mutación 806C > G (Ser269X), que produce el cambio de una citosina por una guanina en la posición 806 del gen MLH1, generando un codón de término en la posición 269, por lo cual se forma una proteína trunca. El paciente consultó en el servicio (HCUCh) para

Figura 1.

Figura 2.

realizar el estudio de la búsqueda de la mutación. Se extrajo una muestra de ADN de sangre periférica y se envió al extranjero (GeneDx, USA) para estudio. El paciente no era portador de la mutación 806C > G (Ser269X) en el gen de MLH1, por lo cual tenía sólo el riesgo de la población general de presentar CC, y además sus hijos no requirieron un estudio adicional. Posteriormente, se informó que una de las hermanas de la madre, actualmente asintomática, presentaba también la mutación, estando pendiente el estudio de sus hijos.

Discusión

FAP es un síndrome de predisposición a CC, donde se desarrollan cientos a miles de pólipos preneoplásicos, principalmente en el colon, desde los 17 años (rango 7-36 años)⁵. Es causado por mutaciones somáticas del gen APC.

Se estima que 0,5% del total de los cánceres de colon es producto de mutaciones del gen APC, presente en 2,29-3,2:100.000 habitantes⁶.

Cincuenta a noventa por ciento de los pacientes presentará pólipos adenomatosos en el intestino delgado, el riesgo de malignización se estima en

4-12%⁷, la edad promedio de aparición de CC es 39 años (rango 34-43 años), y se debe considerar que 7% desarrollará CC a la edad de 21 años.

Pueden existir manifestaciones extracolónicas, como pólipos en el estómago (50%)⁸, hepatoblastoma antes de los 3 años de vida⁹, adenocarcinoma de páncreas, carcinoma papilar de tiroides y meduloblastoma.

El FAP se hereda en forma autosómica dominante y la penetrancia es de 100%, por lo que todos los que hereden la mutación tendrán CC¹⁰.

Por el mayor riesgo de hepatoblastoma, se sugiere realizar cada tres meses medición de alfa fetoproteína y ecotomografía abdominal, desde el diagnóstico, hasta los 5 años de edad¹¹.

El diagnóstico precoz de los portadores de la mutación de APC ha mejorado el manejo, permitiendo intervenciones a tiempo y aumentado la sobrevida.

Evaluando la costo-efectividad, y aun sin considerar las molestias para el paciente asociadas al procedimiento, realizar el estudio molecular es más rentable que el seguimiento estándar con colonoscopia¹².

En HNPCC, también conocido como síndro-

me de Lynch, es una enfermedad que produce un mayor riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer (colon, endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, vías biliares, tracto urinario superior, cerebro y piel), a edades previas a la población general¹³.

El HNPCC se debe a una mutación en algún gen del mecanismo de reparación de desfase de apareamiento (MMR) o asociado a tumores con MSI (inestabilidad de microsatélites), siendo en 90% de los casos mutaciones en *MLH1* y *MSH2*, desarrollaron en 7 a 10% mutaciones en *MSH6* y más de 5% mutaciones en *PMS2*¹⁴, heredándose de forma autosómica dominante.

En 1990, se desarrollaron los Criterios de Amsterdam, modificados posteriormente en 1999 para incluir los otros cánceres relacionados¹⁵ (sensibilidad 61% y especificidad 67%).

Para evaluar qué pacientes son candidatos a realizarse estudio molecular para buscar mutaciones de MMR, se desarrollaron los criterios de Bethesda, modificados el año 2004¹⁶, (sensibilidad 94% y especificidad 25%).

Dentro de las opciones de estudio de estos pacientes se encuentran el estudio de MSI en el tejido tumoral. En los pacientes que cumplen los criterios de Amsterdam, 90% presentarán MSI alto.

La penetrancia de la mutación de alguno de los genes de MMR es menor a 100%, por lo que el riesgo de presentar uno de los cánceres del grupo varía para cada tumor y depende de la edad¹⁷.

La edad de debut de los distintos cánceres es después de los 18 años, por lo que el *American College of Medical Genetics* y la *American Society of Human Genetics*, sugieren la realización del estudio molecular después de los 20 años¹⁸.

En Chile, se han estudiado familias con FAP o HNPCC, observando tasas de mutación para el gen APC de 87,5%¹⁹ y de 45% para *MLH1* y *MSH2*; debe considerarse que la población Chilena, predominantemente es una mezcla entre población amerindia y española, lo que se comprueba en el estudio de ADN mitocondrial, con 71,4% amerindio, por lo que pueden encontrarse mutaciones diferentes a las descritas para otros grupos étnicos²⁰.

Conclusiones

Durante las dos últimas décadas han sido cada vez más utilizados los estudios de búsqueda

de mutaciones en la práctica clínica. En Chile, su utilización ha sido mayoritariamente en el área de la investigación, pero en los últimos años se ha difundido su utilidad entre la comunidad médica y entre los pacientes, cada vez mejor informados, con disponibilidad de buscar en Internet información sobre su patología, aumentando la frecuencia con que los exámenes genéticos son solicitados.

El uso de técnicas moleculares en las formas hereditarias de cáncer de colon permite un seguimiento diferencial entre los familiares con un riesgo aumentado y los que presentan sólo el riesgo de la población general a desarrollar neoplasias. Cuando este riesgo comienza en la infancia está justificada la realización del examen en menores, como es el caso de las mutaciones de APC en FAP.

Es importante que los médicos que puedan tener contacto con estos pacientes estén familiarizados con la existencia de las formas hereditarias de cáncer de colon, es por esta razón, que realizar una genealogía es necesario para sospechar la presencia de mutaciones que favorezcan la producción de neoplasias y realizar estudios moleculares que confirmen este riesgo para poder realizar medidas terapéuticas y profilácticas a tiempo.

Referencias

1. Cancer mundial. Statistical information system. International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/>. Acceso: 10 de junio de 2005.
2. Donoso A, Villarreal L, Pinedo G, Aumento de la mortalidad por cáncer de colon en Chile, 1990-2003. *Rev Med Chile* 2006; 134: 152-8.
3. Gatalica Z, Torlakovic E, Pathology of the hereditary colorectal carcinoma. *Familial Cancer* 2008 7: 15-26.
4. Burt R, APC-Associated Polyposis Conditions, geneviews 2008, Disponible en: www.geneclinics.org [Consultado el 8 de agosto de 2009].
5. Petersen Gm, Slack J, Nakamura Y. Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. *Gastroenterology* 1991; 100: 1658-64.
6. Bülow S, Faurschou Nielsen T, Bülow C, Bisgaard ML, Karlsen L, Moesgaard E. The incidence rate of familial adenomatous polyposis. Results from the Danish Polyposis Register. *Int J Colorectal Dis* 1996; 11: 88-91.
7. Kadmon M, Tandara A, Herfarth C. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis coli. A review of the literature and results from the Heidelberg Polyposis Register. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16: 63-75.

8. Offerhaus GJ, Entius MM, Giardiello FM. Upper gastrointestinal polyps in familial adenomatous polyposis. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 667-9.
9. Aretz S, Stienen D, Friedrichs N, Stemmler S, Uhlhaas S, Rahner N, et al. Somatic APC mosaicism: a frequent cause of familial adenomatous polyposis (FAP). *Hum Mutat* 2007; 28: 985-92.
10. Giardiello FM, Krush AJ, Petersen GM, Booker SV, Kerr M, Tong LL, et al. Phenotypic variability of familial adenomatous polyposis in 11 unrelated families with identical APC gene mutation. *Gastroenterology* 1994; 106: 1542-7.
11. Herraiz M, Barbesino G, Faquin W, Chan-Smutko G, Patel D, Shannon KM, et al. Prevalence of thyroid cancer in familial adenomatous polyposis syndrome and the role of screening ultrasound examinations. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 367-73.
12. Heiskanen I, Luostarinen T, Jarvinen HJ. Impact of screening examinations on survival in familial adenomatous polyposis. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1284-7.
13. Kohlmann W, Gruber S. Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer, *genereviews* 2006, Disponible en: www.geneclinics.org [Consultado el 8 de agosto de 2009].
14. Berends MJ, Wu Y, Sijmons RH, Mensink RG, Van Der Sluis T, Hordijk-Hos JM, et al. Molecular and clinical characteristics of MSH6 variants: an analysis of 25 index carriers of a germline variant. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 26-37.
15. 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.
16. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, De La Chapelle A, 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.
17. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, 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.
18. ASHG/ACMG Board of Directors. Points to consider: Ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *American Journal of Human Genetics* 1995; 57: 1233-41.
19. De La Fuente MK, Álvarez KP, Letelier AJ, Bellolio F, Acuña ML, León FS, et al. Mutational screening of the APC gene in Chilean families with familial adenomatous polyposis: nine novel truncating mutations. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 2142-8.
20. Álvarez K, Hurtado C, Hevia MA, Wielandt AM, De La Fuente M, Church J, et al. Spectrum of MLH1 and MSH2 mutations in Chilean families with suspected Lynch syndrome. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 450-9.