

# Síndromes tumorales familiares con afección gastrointestinal y del sistema nervioso central

ABELINA TORTOSA<sup>a</sup> E ISIDRE FERRER<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departament de Infermeria Fonamental. <sup>b</sup>Departament de Biología Celular i Anatomia Patològica. Institut de Neuropatologia de Catalunya. Hospital de Bellvitge. Universitat de Barcelona. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). España.

**E**l cáncer es una enfermedad genética de aparición esporádica en la mayoría de los casos. Sin embargo, muchos de los tumores esporádicos tienen también una forma hereditaria familiar equivalente, en las cuales las lesiones aparecen en varios individuos de una misma familia, en edades más tempranas y con afección de diferentes órganos.

A pesar de que los síndromes tumorales familiares fueron descritos hace más de 100 años, las bases moleculares subyacentes no han sido conocidas hasta fechas recientes. El primer síndrome tumoral familiar relacionado con la presencia de una mutación en un gen concreto fue el retinoblastoma, un tumor pediátrico de la retina asociado a mutaciones germinales del gen supresor *RB1*. Desde entonces, se han descrito más de 30 genes relacionados con alguno de los 19 cánceres familiares. En esta revisión nos centraremos exclusivamente en los síndromes tumorales familiares con afección gastrointestinal y del sistema nervioso central (SNC), con especial énfasis en sus bases moleculares (tabla 1).

### Puntos clave

- Ante el diagnóstico de enfermedad de Cowden, es necesario la búsqueda de un gangliocitoma displásico de cerebro (enfermedad de Lhermitte-Duclos) con el fin de realizar un diagnóstico precoz.
- La enfermedad de Cowden o enfermedad de Lhermitte-Duclos se asocia a mutaciones germinales del gen *PTEN*.
- El síndrome de Turcot es una entidad heterogénea que puede desarrollarse en el contexto del cáncer colorrectal hereditario no polipósico (síndrome de Turcot tipo 1) o de la poliposis adenomatosa familiar (síndrome de Turcot tipo 2), y se asocia a mutaciones en genes reparadores del ADN (*hPMS2*, *hMSH2* y *hMLH1*) o en el gen *APC*.
- Los gliomas malignos y los meduloblastomas son los tumores cerebrales más frecuentes en el síndrome de Turcot tipo 1 y tipo 2, respectivamente.
- El síndrome de Li-Fraumeni se caracteriza por la presencia de sarcomas múltiples y tumores cerebrales (astrocitomas y tumores pediátricos), y se asocia a mutaciones del gen *TP53*.

### Enfermedad de Cowden y gangliocitoma displásico de cerebro o enfermedad de Lhermitte-Duclos

La enfermedad de Cowden (EC), también conocida como síndrome hamartomatoso y neoplásico múltiple (*multiple hamartoma-neoplasia syndrome*), es un trastorno autosómico dominante con penetrancia variable, caracterizado por la presencia de múltiples hamartomas y neoplasias. El gangliocitoma displásico de cerebro (enfermedad de Lhermitte-Duclos [ELD]) es la manifestación más importante del SNC. Las lesiones periféricas más frecuentes de la EC incluyen cambios verrugosos de la piel, papilomatosis mucocutáneas, triquileomas faciales múltiples, queratosis acral, pólipos hamartomatosos gastrointestinales y neoplasias de mama y tiroides<sup>1</sup>.

La ELD o gangliocitoma displásico de cerebro es un trastorno congénito caracterizado por la presencia de una lesión hamartomatosa del córtex cerebeloso asociada, en algunas ocasiones, a hidrocefalia. Fue descrita por primera vez en el año 1920, por Lhermitte y Duclos, y desde entonces se han publicado más de 60 casos<sup>1</sup>. Sin embargo, no ha sido hasta fechas recientes en que se ha descrito la asociación entre EC y ELD en un mismo paciente. Así, en el año 2000, Robinson y Cohen sugirieron que ambas enfermedades constituyen una misma entidad, la cual representaría una nueva facomatosis que denominaron *Cowden and Lhermitte-Duclos disease complex (COLD)*. Por ello, ante el diagnóstico de una de estas dos enfermedades es necesaria la búsqueda de la otra con el fin de poder realizar un diagnóstico precoz de las enfermedades tumorales<sup>2</sup>.

Este trabajo ha sido realizado en parte con la ayuda de la beca FIS 00/199.

**Tabla 1.** Síndromes tumorales familiares con afección gastrointestinal y del sistema nervioso central (SNC)

Síndrome	Gen (localización)	Funciones del gen	Tumores predominantes
<b>Enfermedad de Cowden- Enfermedad de Lhermitte-Dudos (OMIM nº 158350*)</b>	<i>PTEN</i> (10q23.3)	Actividad fosfatasa lipídica y proteica	Hamartomas múltiples (triquileomas, fibroadenomas de mama, adenomas de tiroides, bocio multinodular, pólipos gastrointestinales), gangliocitoma displásico de cerebro, neoplasias de mama y tiroides
<b>Síndrome de Turcot tipo 1 o cáncer colorectal hereditario no polipósico (OMIM nº 114500*)</b>	<i>hMSH2</i> (2p22-21) <i>hMSH6</i> (2p16) <i>hMIH1</i> (3p21) <i>hPMS1</i> (2q31-33) <i>hPMS2</i> (7p22)	Genes reparadores del ADN	Cáncer colorectal, gliomas malignos
<b>Síndrome de Turcot tipo 2 o poliposis adenomatosa familiar (OMIM nº 175100*)</b>	<i>APC</i> (5q21)	Regulación de la proliferación, migración y adhesión celular; reorganización del citoesqueleto y estabilidad cromosómica.	Adenomas colorectales y duodenales, cáncer colorectal, tumores desmoides, osteomas mandibulares, meduloblastomas
<b>Síndrome de Li-Fraumeni (OMIM nº 151623*)</b>	<i>TP53</i> (17p13)	Factor de transcripción, regulación del ciclo celular y apoptosis	Sarcomas de partes blandas, cáncer de mama, osteosarcomas, leucemia, tumores adrenocorticales, tumores del SNC. Con menor frecuencia, carcinomas gastrointestinales

● Alteraciones moleculares asociadas con la enfermedad de Cowden o enfermedad de Lhermitte-Duclos

Estas enfermedades se asocian frecuentemente a mutaciones germinales del gen *PTEN/MMAC1*<sup>3,4</sup>. Este gen fue descrito simultáneamente por tres laboratorios y designado como *PTEN* (*phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10*), *MMAC1* (*mutated in multiple advanced cancers 1*) y *TEP1* (*transforming growth factor-regulated and epithelial cell-enriched phosphatase 1*). Consta de 9 exones que codifican para una proteína de 403 aminoácidos que contiene un dominio con actividad fosfatasa lipídica. *PTEN* actúa en la vía de la cinasa PI-3, a través de la cual participa en la regulación del crecimiento celular. Asimismo, estudios *in vitro* han demostrado que *PTEN* también posee una actividad fosfatasa proteica y que participa en la vía de señalización de TGF-β. Se han descrito mutaciones germinales en el gen *PTEN* en un 81% de pacientes afectados de EC. Estas mutaciones se sitúan a lo largo de todo el gen, pero preferentemente en el exón 5, el cual codifica para el dominio con actividad fosfatasa lipídica. En algunas neoplasias esporádicas (glioblastoma multiforme, mama, próstata, endometrio, tiroides, riñón, vejiga y melanoma) también se han descrito mutaciones en el gen *PTEN* en estadios avanzados de la enfermedad, lo cual sugiere que la pérdida de la actividad de *PTEN* está relacionada con la progresión tumoral<sup>3</sup>. Otro síndrome familiar caracterizado por la presencia de hamartomas múltiples es el síndrome de Bannayan-Zonana (SBZ), o síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, que también se asocia con mutaciones germinales del gen *PTEN* en un 50% de los casos. A diferencia de la EC, en el SBZ no existe un riesgo incrementado de malignización<sup>5</sup>.

● **Síndrome de Turcot**

El síndrome de Turcot (ST), también conocido como el síndrome poliposis-glioma, es un trastorno hereditario caracterizado por la presencia de adenomas o carcinomas colorectales y de neoplasias primarias del SNC, generalmente gliomas malignos o meduloblastomas. El ST es una entidad heterogénea que puede desarrollarse en el contexto del cáncer colorectal hereditario no polipósico (CCHNP), denominándose ST tipo 1, o de la poliposis adenomatosa familiar, lo que constituye el ST tipo 2. El CCHNP se caracteriza por el desarrollo precoz de neoplasias colorectales, habitualmente en la cuarta o quinta décadas de la vida, con predominio en el colon proximal. Asimismo, es frecuente la presencia de lesiones sincrónicas o metacrónicas en el propio colon o recto, o en otras localizaciones (estómago, páncreas, endometrio, uréter y pelvis renal). Un 50% de los pacientes tienen lesiones cutáneas y un 38%, manchas café con leche. Los tumores del SNC más frecuentemente asociados a esta entidad familiar son los gliomas malignos.

La poliposis adenomatosa familiar se caracteriza por la presencia de múltiples adenomas colorectales (habitualmente más de 100) distribuidos por todo el colon o el recto. Si no se realiza una colectomía profiláctica, la práctica totalidad de los pacientes desarrollarán un cáncer colorectal. Además de los adenomas colorectales, pueden presentar lesiones extracolónicas, como adenomas duodenales, osteomas mandibulares, hipertrofia pigmentaria de la retina y tumores desmoides. Los tumores del SNC más frecuentes son los meduloblastomas<sup>1,6</sup>.

## Alteraciones moleculares asociadas al síndrome de Turcot

Los genes asociados al CCHNP o ST tipo 1 son genes con función reparadora del ADN, específicamente *hMSH2* (*human mutS homologue 2*), *hMSH6* (también conocido como *GTBP*), *hMLH1* (*human mutL homologue 1*), y *hPMS1* y *hPMS2* (*human postmeiotic segregation 1* y *2*). Algunos pacientes con CCHNP no presentan mutaciones en estos genes, lo cual sugiere que probablemente existen otras alteraciones genéticas aún no descritas. La mayoría de las familias con tumores cerebrales presentan mutaciones en los genes *hPMS2*, *hMSH2* y *hMLH1*. Además, estos tumores presentan mutaciones en otros genes conocidos como *gatekeepers*, en especial en el gen *TP53*, como consecuencia del fenotipo mutador que comporta la inactivación de los genes reparadores del ADN. El gen responsable de la poliposis adenomatosa familiar es *APC* (*adenomatous polyposis coli*), que se localiza en el cromosoma 5q21. Consta de 15 exones y codifica para una proteína de 310 kDa, la cual interacciona con la proteína intracelular betacatenina. A través de esta interacción participa en la regulación de la proliferación, la migración y la adhesión celular, en la reorganización del citosqueleto y en la estabilidad cromosómica. Las mutaciones de *APC* más frecuentes afectan a los codones 1286-1513 e incluyen pequeñas inserciones o delecciones intragénicas que ocasionan la transcripción de una proteína truncada funcionalmente inactiva<sup>3,6</sup>.

## Síndrome de Li-Fraumeni

El síndrome de Li-Fraumeni (SLF) es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por múltiples neoplasias primarias presentes en niños y adultos jóvenes, con un predominio de sarcomas de partes blandas, osteosarcomas, cáncer de mama y una incidencia elevada de tumores cerebrales, leucemia y carcinoma adrenocortical. Otros tumores menos frecuentes incluyen el carcinoma pancreático, colorrectal y gástrico. Los tumores cerebrales más frecuentes son los astrocitomas (64%) y los tumores pediátricos (25%), como meduloblastomas, tumores neuroectodérmicos primitivos y tumores de los plexos coroideos. Los criterios diagnósticos de la forma clásica y de la variante de SLF se resumen en la tabla 2<sup>1</sup>.

**Tabla 2. Criterios diagnóstico del Síndrome de Li-Fraumeni**

### Síndrome de Li-Fraumeni forma clásica

Presencia de un sarcoma antes de los 45 años de edad

Presencia de otros tumores en un familiar de primer grado antes de los 45 años de edad

Presencia de una neoplasia antes de los 45 años de edad en un familiar de primer o segundo grado, o un sarcoma a cualquier edad

### Síndrome de Li-Fraumeni forma variante

Presencia de tres tumores primarios independientes, el primero de ellos diagnosticado antes de los 45 años de edad, o

Combinación de:

Presencia de un tumor asociado a SIF antes de los 45 años de edad o un tumor durante la infancia

Presencia de un tumor asociado a SIF a cualquier edad en un familiar de primer o segundo grado

Presencia de un tumor diagnosticado antes de los 60 años de edad en un familiar de primer o segundo grado

## Alteraciones moleculares asociadas al síndrome de Li-Fraumeni

*TP53* constituye el gen mutado con mayor frecuencia en los tumores esporádicos humanos. Esta observación permitió en 1990 describir la presencia de mutaciones germinales en *TP53* en el 71% de las familias afectadas de SLF clásico y en el 22% de las familias con la variantes de SLF. *TP53* se localiza en el cromosoma 17p13, está compuesto por 11 exones y codifica para una proteína de 53 kDa. Las mutaciones germinales descritas en *TP53* se localizan, en la mayoría de los casos, entre los exones 5 y 8. La proteína que codifica, p53, actúa como factor de transcripción de genes que inducen la apoptosis o la parada celular en G1 ante la presencia de lesión del ADN. Ello permitiría la reparación del ADN antes de proseguir en el ciclo celular o la eliminación de la célula dañada<sup>3,7</sup>. Otro gen implicado en el SLF es *hCHK2*, que codifica para una cinasa que se fosforiliza en respuesta al daño del ADN<sup>3</sup>.

## Bibliografía

● Importante    ●● Muy importante

1. ●● Familial tumor syndromes involving the nervous system. En: Kleihues P, Cavenee WK, editors. *Tumours of the nervous system. Pathology and genetics*. 2nd ed. Lyon: IARC Press, 2000; p. 215-42.
2. Robinson S, Cohen AR. Cowden disease and Lhermitte-Duclos disease: characterization of a new phakomatosis. *Neurosurgery* 2000;46:371-83.
3. ●● Marsh DJ, Zori RT. Genetic insights into familial cancers. *Update and recent discoveries*. *Cancer Lett* 2002;181:125-64.

4. 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;16:64-7.
5. Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Condon LM, Burke BA. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Am J Med Genet* 1992;44:307-14.
6. ●● Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:839-47.
7. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF Jr, Nelson CE, Kim DH, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990;250:1233-8.