

## Oncología digestiva

### Ante un paciente diagnosticado de cáncer colorrectal, ¿cuándo debemos sospechar la presencia de mutaciones en el gen *MYH*?

**Coordinadores generales:** Javier P. Gisbert, C. Santander y Josep M. Piqué

**Coordinador de sección:** Antoni Castells

**Autor:** Francesc Balaguer

Servicio de Gastroenterología. Institut de Malalties Digestives i Metabòliques. Hospital Clínic. CIBERehd. IDIBAPS. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

#### PREGUNTA

Ante un paciente diagnosticado de cáncer colorrectal, ¿cuándo debemos sospechar la presencia de mutaciones en el gen *MYH*?

#### ANTECEDENTES

El gen *MYH* forma parte del sistema por escisión de bases encargado de reparar el daño oxidativo en el ADN producido durante el metabolismo aerobio. Recientemente se ha demostrado que las mutaciones bialélicas en el gen *MYH* se asocian de forma consistente al desarrollo de una forma atenuada de poliposis adenomatosa y a cáncer colorrectal (CCR). Pese a que habitualmente el CCR se desarrolla en el contexto de una poliposis, en cerca del 30% de los pacientes el tumor se desarrolla en ausencia de pólipos. La ausencia de un fenotipo distintivo hace que sea fundamental una alta sospecha clínica para diagnosticar el CCR asociado al gen *MYH*.

#### DISCUSIÓN

El CCR es uno de los tumores en que los factores genéticos desempeñan un papel fundamental. Así, hasta en un 5% del total de los casos el cáncer se desarrolla en el contexto de una enfermedad hereditaria, y el síndrome de Lynch es la más frecuente<sup>1</sup>. El CCR hereditario representa el grupo con mayor riesgo de desarrollar un cáncer y en

el que las medidas de prevención han demostrado ser determinantes para mejorar la supervivencia de los pacientes. Así, el diagnóstico de un síndrome hereditario aporta información crucial para los clínicos, no sólo para establecer el riesgo de CCR y, por tanto, establecer medidas preventivas, sino también para realizar el diagnóstico presintomático en los familiares de riesgo.

Estudios recientes de base poblacional han demostrado que las mutaciones bialélicas en el gen *MYH* predisponen al desarrollo de CCR con un patrón de herencia recesivo, lo que representa cerca del 1% de todos los CCR<sup>2-7</sup>. Las mutaciones bialélicas en este gen se han asociado a un riesgo de CCR más de 100 veces superior al de la población general, con una penetrancia completa a los 60 años de edad<sup>2,8</sup>. Pese a que el CCR se desarrolla habitualmente en el contexto de una poliposis atenuada (> 10-15 adenomas sincrónicos), en cerca del 30% de los pacientes el CCR se desarrolla en ausencia de poliposis. Por tanto, los pacientes con mutaciones bialélicas en el gen *MYH* pueden desarrollar un fenotipo indistinguible al de la poliposis adenomatosa familiar (PAF) y al del síndrome de Lynch por su edad de aparición precoz<sup>2,3,5</sup>.

El papel del gen *MYH* en la PAF está bien establecido, de forma que las mutaciones germinales en este gen son la causa de aproximadamente el 30% (rango, 10-69) de las poliposis adenomatosas atenuadas<sup>9-11</sup> y del 5-7,5% de las formas clásicas en las que no se ha encontrado una mutación en el gen *APC*, especialmente en los casos en que hay un patrón de herencia recesivo.

Por otro lado, se dispone de menos información sobre el papel de las mutaciones en el gen *MYH* en los pacientes con sospecha de síndrome de Lynch, en los que se han descartado mutaciones en los genes reparadores del ADN (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*). Así, en los pacientes con CCR diagnosticado antes de los 50 años de edad, en los que se

Correspondencia: Dr. F. Balaguer.  
Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic. CIBERehd.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: fprunes@clinic.ub.es

Recibido el 24-4-2008; aceptado para su publicación el 21-5-2008.

ha descartado un síndrome de Lynch, se han observado mutaciones bialélicas en el gen *MYH* en el 2-6% de los casos<sup>3,12-14</sup>, por lo que se ha sugerido que en estos pacientes estaría indicado el estudio genético del *MYH*.

## RESPUESTA

Debemos sospechar mutaciones en el gen *MYH* ante un paciente diagnosticado de CCR asociado a adenomas cólicos múltiples (> 10-15), y en los menores de 50 años en los que se haya descartado un síndrome de Lynch mediante el estudio de la alteración del sistema de reparación del ADN (grado de recomendación B; nivel de evidencia 2b).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pinol V, Andreu M, Castells A, Paya A, Bessa X, Rodrigo J. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain: a multicentre, prospective, nationwide study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:39-45.
2. Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R, Wiltshire A, Prendergast J, Porteous M, et al. Germline susceptibility to colorectal cancer due to base-excision repair gene defects. *Am J Hum Genet*. 2005;77:1.
3. Balaguer F, Castellvi-Bel S, Castells A, Andreu M, Muñoz J, Gisbert JP, et al. Identification of *MYH* mutation carriers in colorectal cancer: a multicenter, case-control, population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:379-87.
4. Jenkins MA, Croitoru ME, Monga N, Cleary SP, Cotterchio M, Hopper JL, et al. Risk of colorectal cancer in monoallelic and biallelic carriers of *MYH* mutations: a population-based case-family study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:312-4.
5. 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;96:1631-4.
6. 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;114:505-7.
7. Enholm S, Hienonen T, Suomalainen A, Lipton L, Tomlinson I, Karja V, et al. Proportion and phenotype of *MYH*-associated colorectal neoplasia in a population-based series of Finnish colorectal cancer patients. *Am J Pathol*. 2003;163:827-32.
8. Tenesa A, Campbell H, Barnetson R, Porteous M, Dunlop M, Farrington SM. Association of *MUTYH* and colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2006;27:13-5.
9. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinimann K, Fidalgo P, Phillips RK, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in *MYH*. *N Engl J Med*. 2003;348:791-9.
10. Sampson JR, Dolwani S, Jones S, Eccles D, Ellis A, Evans DG, et al. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of *MYH*. *Lancet*. 2003;362:39-41.
11. Gismondi V, Meta M, Bonelli L, Radice P, Sala P, Bertario L, et al. Prevalence of the Y165C, G382D and 1395delGGA germline mutations of the *MYH* gene in Italian patients with adenomatous polyposis coli and colorectal adenomas. *Int J Cancer*. 2004;109:680-4.
12. Eliason K, Hendrickson BC, Judkins T, Norton M, Leclair B, Lyon E, et al. The potential for increased clinical sensitivity in genetic testing for polyposis colorectal cancer through the analysis of *MYH* mutations in North American patients. *J Med Genet*. 2005;42:95-6.
13. Riegert-Johnson DL, Johnson RA, Rabe KG, Wang L, Thomas B, Baudhuin LM, et al. The value of *MUTYH* testing in patients with early onset microsatellite stable colorectal cancer referred for hereditary nonpolyposis colon cancer syndrome testing. *Genet Test*. 2007;11:361-5.
14. 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 polypos. *Gastroenterology*. 2004;127:9-16.