

## Cánceres primarios simultáneos; ¿síndrome de Lynch atípico?



### Simultaneous primary cancers: Atypical Lynch syndrome?

El síndrome de Lynch es el síndrome colorrectal hereditario más común. Se hereda de forma autosómica dominante, y es causado por mutaciones germinales en los genes reparadores de ADN (MMR)<sup>1,2</sup>: MLH1 (50%), MSH2 (40%), MSH6 (7-10%) y PMS2 (5%). La inactivación de ambos alelos en alguno de los genes MMR genera inestabilidad microsatelital, algo característico del síndrome de Lynch<sup>1</sup>. Las mutaciones en MLH1 están asociadas a una mayor prevalencia de cáncer colorrectal, y las mutaciones en MSH2 a una presentación extracolónica<sup>2</sup>.

El cáncer colorrectal es la neoplasia que se presenta con mayor frecuencia en este síndrome, seguido del cáncer de endometrio<sup>3</sup>. La edad de presentación del cáncer colorrectal depende del MMR mutado, siendo los MLH1 y MLH2 de presentación más temprana (27-46 años), y el PMS2 el de presentación más tardía (61 años)<sup>4</sup>. Otros tumores que forman parte del espectro del síndrome de Lynch son: cáncer gástrico, de ovario, de intestino delgado, del tracto urinario, hepatobiliar y de cerebro<sup>5</sup>. Los métodos de escrutinio más utilizados son: la inmunohistoquímica y la detección de inestabilidad microsatelital por PCR. Para el diagnóstico definitivo es necesaria la realización de una secuenciación genética<sup>6</sup>.

Presentamos el caso de una paciente de 52 años con antecedentes de cáncer en familiares de segundo grado por línea materna: tía con cáncer de mama, tío con cáncer de vejiga, tía con cáncer de pulmón y tío con cáncer de esófago, ninguno diagnosticado antes de los 40 años.

Comenzó con sangrado transvaginal por lo que se realizó ecografía pélvica y biopsia de endometrio, la cual reportó adenocarcinoma endometriode. En los estudios de extensión se demostró lesión BIRADS-V en mama derecha, así como nódulo en cola del páncreas por TAC (fig. 1), al cual se le realizó biopsia mediante ecografía endoscópica con reporte de carcinoma. Se hizo determinación de CA-125, reportándose en 18 U/ml. Se llevó a cabo una histerectomía radical con linfadenectomía pélvica, con reporte histopatológico de adenocarcinoma tipo endometriode, estadio I, bien diferenciado, positivo para citoqueratina 5/6 y proteína 16, positivo para receptores de estrógeno y de progesterona. La cuadrantectomía mamaria y disección axilar reportó carcinoma ductal infiltrante grado II, luminal B, HER2 negativo, con 13 de 28 ganglios con metástasis. La pancreatectomía distal con esplenectomía a la que fue sometida 3 semanas después, demostró carcinoma ductal de 1.3 cm (fig. 2), con ganglios negativos. La inmunohistoquímica de este último mostró mutación en los genes MMR: MLH1 (-), PMS2 (-), MSH2 (+), MSH6 (+). La panendoscopia y colonoscopia fueron normales. Actualmente la paciente se encuentra en tratamiento con quimioterapia adyuvante.

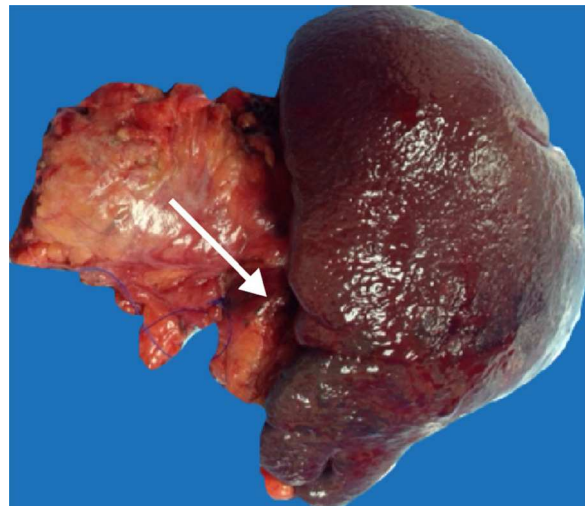
El presente caso trata de 3 tumores primarios con inmunohistoquímica sugerente de síndrome de Lynch, sin embargo, la ausencia de cáncer de colon y la presencia de cáncer de mama no son consistentes con dicho síndrome.

En mujeres, el síndrome de Lynch puede comenzar como cáncer de endometrio en el 40-60% de los casos, siendo el tipo endometriode el tipo histológico más frecuente<sup>7</sup>. La ausencia de MLH1 en la inmunohistoquímica sugiere una mutación en este gen, el cual se encuentra afectado en el 24-40% de los casos con cáncer endometrial<sup>7</sup>. La mutación del mismo se asocia con una aparición a edades tempranas y predominio del cáncer colorrectal, por lo que se hubiera esperado encontrar hallazgos sugestivos de cáncer durante la colonoscopia en esta paciente<sup>2,4</sup>.

En cuanto al cáncer de páncreas, este se presenta con una menor frecuencia en comparación con otros tumores asociados. Además la edad de presentación de esta neoplasia oscila de los 63-65 años<sup>4</sup>. Se ha reportado la asociación de cáncer de páncreas y mama en portadoras de mutaciones en BRCA 2<sup>8</sup>, sin embargo no hay historia de cáncer de mama, ni de ovario a edad temprana en su familia, y dicha



**Figura 1** TAC de abdomen con contraste oral e iv. La punta de flecha señala una lesión redonda, hiperdensa con realce de material de contraste adyacente al borde antimesentérico del duodeno distal.



**Figura 2** Pieza quirúrgica resultado de la pancreatectomía distal con esplenectomía. La punta de flecha señala una lesión de 2.8 x 2.1 cm hacia la cola del páncreas.

mutación no se ha asociado a cáncer de endometrio. La inclusión del cáncer de mama como parte del espectro tumoral del síndrome de Lynch es aún controvertida, y se encuentra en estudio<sup>9</sup>. Existe evidencia de que mutaciones en el gen MLH1 aumentan el riesgo de presentar cáncer de mama, además la presencia de inestabilidad microsatelital se relaciona con una presentación temprana del mismo<sup>4,10</sup>.

El presente caso muestra una presentación atípica del síndrome de Lynch. Para un diagnóstico definitivo es necesaria la secuenciación genética del gen MLH1 por los hallazgos descritos en la inmunohistoquímica. Sin embargo, la accesibilidad de esta prueba diagnóstica en nuestro medio es limitada, además de tener un costo elevado. Por tal motivo, la paciente continuará con un seguimiento anual debido al alto riesgo que tiene de desarrollar cáncer colorrectal.

## Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este estudio/artículo

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

1. Wolf AI, Buchanan AH, Farkas LM. Historical review of Lynch syndrome. *J Coloproctol*. 2013;33:95–110.
2. Sehgal R, Sheahan K, O'Connell PR, et al. Lynch syndrome: An updated review. *Genes*. 2014;5:497–507.
3. Resnick KE, Hampel H, Fishel R, et al. Current and emerging trends in Lynch syndrome identification in women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2009;114:128–34.
4. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: A consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2014;147:502–26.
5. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, et al. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol*. 2009;10:400–8.
6. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med*. 2005;185:1–186, 0.
7. Tafe LJ, Riggs ER, Tsongalis GJ. Lynch syndrome presenting as endometrial cancer. *Clin Chem*. 2014;60:111–21.
8. Greer JB, Whitcomb DC. Role of BRCA1 and BRCA2 mutations in pancreatic cancer. *Gut*. 2007;56:601–5.
9. Buerki N, Gautier L, Kovac M, et al. Evidence for breast cancer as an integral part of Lynch syndrome. *Genes Chromosomes Cancer*. 2012;51:83–91.
10. Engel C, Loeffler M, Steinke V, et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with Lynch syndrome. *J Clin Oncol*. 2012;30:4409–15.

H. Medina-Franco<sup>a,\*</sup>, A.S. Pimienta-Ibarra<sup>a</sup>,  
F.U. Pastor-Sifuentes<sup>a</sup>  
y M.Á. Ramírez-Luna<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Servicio de Cirugía Oncológica, Departamento de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F, México*

<sup>b</sup> *Departamento de Endoscopia, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F, México*

\* Autor para correspondencia. Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, Tlalpan C.P. 14000, México D.F., México.  
Teléfono: +54870900 ext 2133.  
Correo electrónico: herimd@hotmail.com  
(H. Medina-Franco).  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2014.11.003>