

Cáncer colorrectal hereditario no polipósico (síndrome de Lynch). Caso clínico

Dra. Adriana Torres-Machorro,** Dr. Alejandro Aragón-Anzures,** Dra. María Barrera-Pérez,** Dr. Norberto C. Chávez-Tapia,* Dr. Miguel Angel Valdovinos*

* Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México, México. ** Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

Correspondencia: Dr. Norberto Carlos Chávez Tapia. Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga # 5. Col. Sección XVI. Del. Tlalpan. C.P. 14000. Distrito Federal, México. Tel.: 54870900, Ext. 2715.

Correo electrónico: khavez@hotmail.com

Recibido para publicación: 4 de abril de 2006.

Aceptado para publicación: 7 de julio de 2006.

RESUMEN. El cáncer colorrectal es una neoplasia con gran impacto en la población general, cerca del 90% de los casos son de origen esporádico; sin embargo, alrededor de 5% de los casos se deben a cáncer colorrectal hereditario no polipósico. Una entidad con gran carga genética, que se acompaña de otras neoplasias a edad temprana, por lo que la detección oportuna es primordial. Se presenta el caso de un hombre con cáncer colónico a los 45 años, con múltiples recurrencias y al menos dos generaciones afectadas. Se discuten los aspectos más importantes sobre el diagnóstico, manejo y consejo genético en estos casos.

Palabras clave: cáncer de colon hereditario, síndrome de Lynch

SUMMARY. Colorectal cancer is an important neoplasm in general population, about 90% of the cases are sporadic, but near of 5% are due to hereditary non polyposis colorectal cancer. Early detection is imperative due to genetic linkage and association to other neoplasms diagnosed an early age. This case report is about a young man diagnosed with colorectal cancer that presented multiple recurrences and had at least two affected generations. The most important aspects of diagnosis, management and genetic counseling are discussed.

Key words: Hereditary colorectal, Lynch syndrome.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP), también llamado síndrome de Lynch, es la forma más común de cáncer colorrectal (CCR) hereditario.¹ Se trata de un síndrome con gran carga genética y penetrancia, que se presenta en etapas tempranas de la vida, en diversos miembros de la familia. Se presenta el caso de un hombre con cáncer colónico a los 45 años, con múltiples recurrencias y al menos dos generaciones afectadas. Se discuten los aspectos más importantes sobre el diagnóstico, manejo y consejo genético en estos casos.

CASO CLÍNICO

Se trata de un hombre que a los 45 años de edad (1999) presentó dolor abdominal compatible con apendicitis aguda, motivo por el que fue sometido a cirugía; conti-

nuó con dolor, alteraciones del hábito intestinal, náusea, vómito, astenia, adinamia y pérdida ponderal (8 kg en cinco meses). Al ingresar a nuestra Institución se le realizó tomografía computada (TC) abdominal donde se observó engrosamiento de la pared del ciego y en la colonoscopia una masa exofítica en el mismo sitio; el estudio histopatológico reportó adenocarcinoma poco diferenciado, ulcerado y con invasión a la muscular de la mucosa. Se llevó a cabo hemicolectomía derecha siendo catalogado como estadio B2 de la clasificación de Dukes. Se mantuvo en vigilancia estrecha, hasta que en el 2004 manifestó molestias en la región anal documentándose por colonoscopia dos pólipos, uno a 25 cm y otro a 5 cm del margen anal; histológicamente fueron diagnosticados como adenomas vellosos con displasia de alto grado en recto y adenoma tubular en la biopsia del transverso. Continuó con síntomas y en una TC de control se reportaron defectos de llenado en colon descendente; por co-

lonoscopia se describió una lesión de aspecto neoplásico, excavado (*Figura 1*), que correspondió a un adenocarcinoma moderadamente diferenciado ulcerado; el ultrasonido endoscópico informó una lesión hipoeoica que penetraba hasta la grasa perirrectal. Debido a esto, se realizó resección anterior baja con anastomosis primaria. En el 2005 presentó hematoquezia y nuevamente molestias perianales, en febrero del 2006 una TC de abdomen mostró engrosamiento de colon descendente que se consideró recurrencia de adenocarcinoma a nivel de anastomosis, por lo que ingresó para colectomía total con ileostomía terminal, corroborándose la presencia de adenocarcinoma mal diferenciado a nivel de la anastomosis.

El análisis de la familia indicó la presencia de cáncer colorrectal en un hijo y un hermano, diagnosticados a los 30 y 29 años, respectivamente, así como antecedentes no bien determinados de neoplasias gástricas y del sistema nervioso central (*Figura 2*).

DISCUSIÓN

El CCHNP es la forma más común de CCR hereditario, con una prevalencia del 1-5% de todos los CCR.¹ Según el compendio de cáncer del año 2000 de la Secretaría de Salud en México, el cáncer de colon (esporádico y hereditario) representa 2.1% de las neoplasias malignas.²

El presente caso evidencia la importancia de un alto índice de sospecha y una adecuada evaluación clínica, en pacientes donde la edad y el patrón de presentación

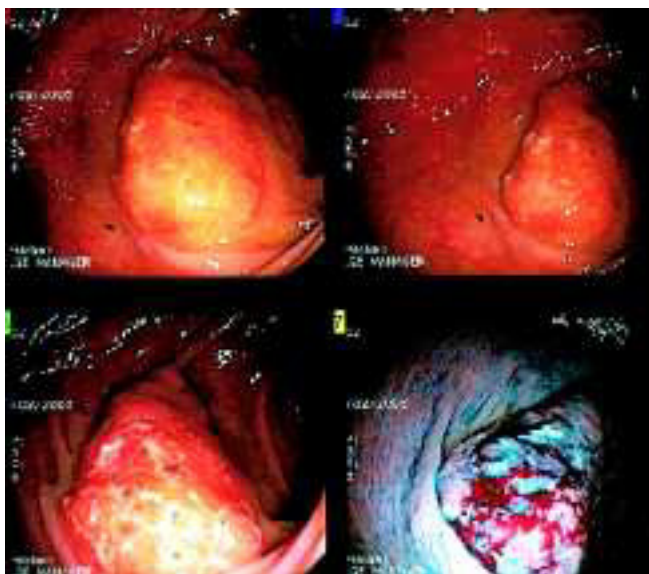


Figura 1. Lesión de aspecto neoplásico a 8 cm del margen anal.

de la neoplasia colorrectal no corresponde con el observado en el cáncer esporádico.

El síndrome de Lynch se caracteriza por tener un tipo de herencia autosómica dominante, las mutaciones en la línea germinal de los genes MLH1 (cromosoma 3p) y MSH2 (cromosoma 2p) representan 90% de las mutaciones y están involucradas en la etiología de esta entidad confiriendo una alta susceptibilidad a cáncer. Esto es debido a que condicionan inestabilidad microsatelital al perder su función como genes reparadores de las bases nitrogenadas del ADN.³

El CCHNP se presenta de forma temprana entre los 40-44 años. La localización del cáncer de colon es predominantemente del lado derecho. Puede manifestarse de forma localizada (tipo I) o estar asociado a múltiples neoplasias primarias como endometrio, ovario, páncreas, gástrica, de intestino delgado, de células transicionales de pelvis y uretero, renal y del sistema nervioso central, entre otras (tipo II).¹

Este padecimiento aumenta la posibilidad de tener CCR en 80%, de cáncer de endometrio en 60% y del resto de las neoplasias relacionadas en 10%. Una de las características del síndrome es la ocurrencia de varias neoplasias primarias al mismo tiempo en el individuo (sincronicidad). Asimismo, se suele observar la aparición de neoplasias posterior a la resolución del CCR sin considerarse metástasis (metacronicidad), que se estiman en 20 a 30% de los pacientes a 10 años del diagnóstico inicial. Histológicamente los tumores se presentan con poca diferenciación, gran cantidad de mucina y con infiltrado linfocítico peritumoral e intratumoral importante.⁴

El diagnóstico se realiza al evaluar los criterios de Ámsterdam II⁵ y Bethesda revisados,⁶ o al someter a la familia a estudios genéticos para comprobar la inestabilidad microsatelital y la mutación en los genes reparadores (*Figura 3*);⁷ en nuestro medio, la utilidad de criterios clínicos, apoyados de los métodos diagnósticos disponibles en los diversos entornos clínicos son de gran importancia en esta entidad.

Una de las opciones de tratamiento es la proctocolectomía con ileo-ano anastomosis que conduce a una expectativa de vida de hasta 34.8 años; sin embargo, este abordaje se asocia con una deficiente calidad de vida. No así los pacientes a los cuales se les realiza colectomía subtotal o hemicolectomía, quienes tienen una expectativa de vida de hasta 33.9 años y 31.6 años, respectivamente, y disfrutaban de una mejor calidad de vida. Sin embargo, estos datos deben evaluarse con cuidado ya que las tasas de recurrencia a 10 años en pacien-

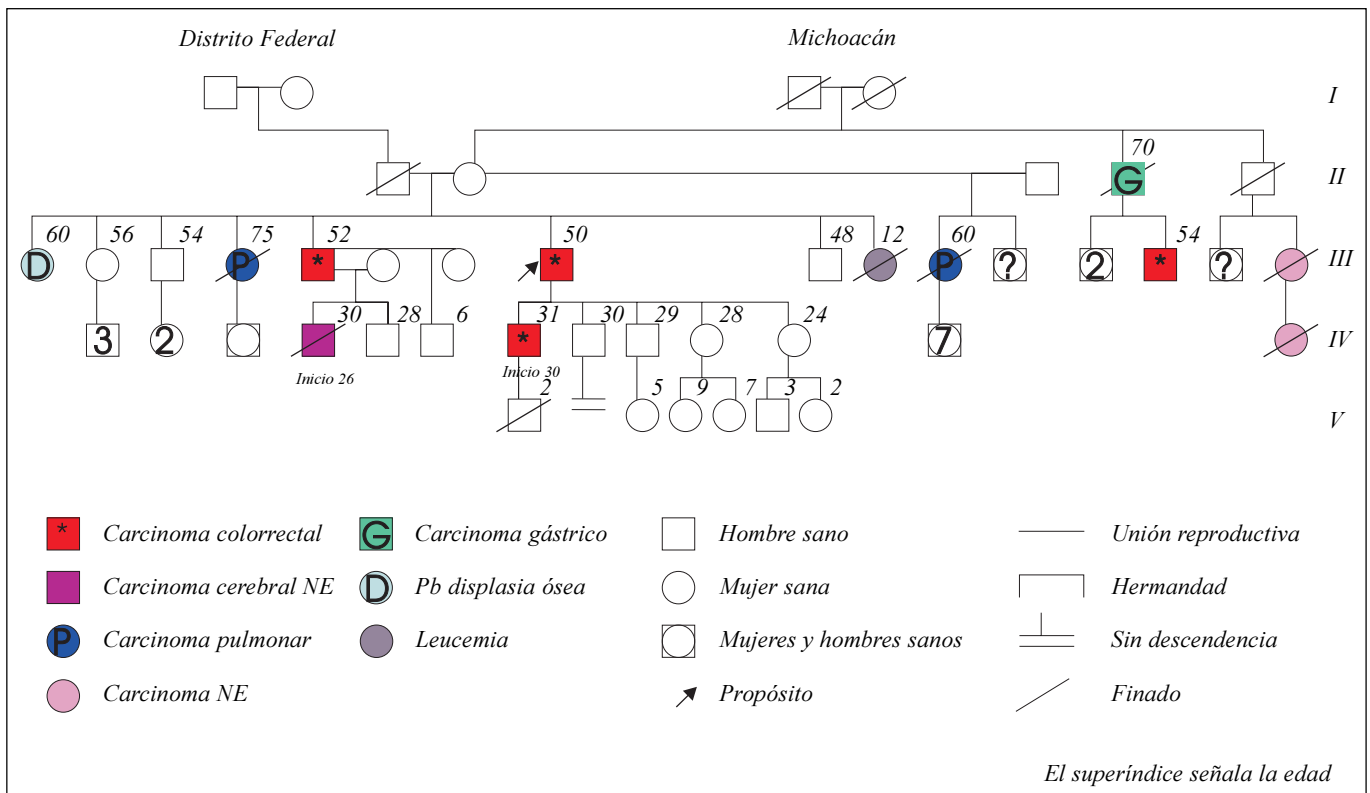


Figura 2. Árbol genealógico del individuo afectado.

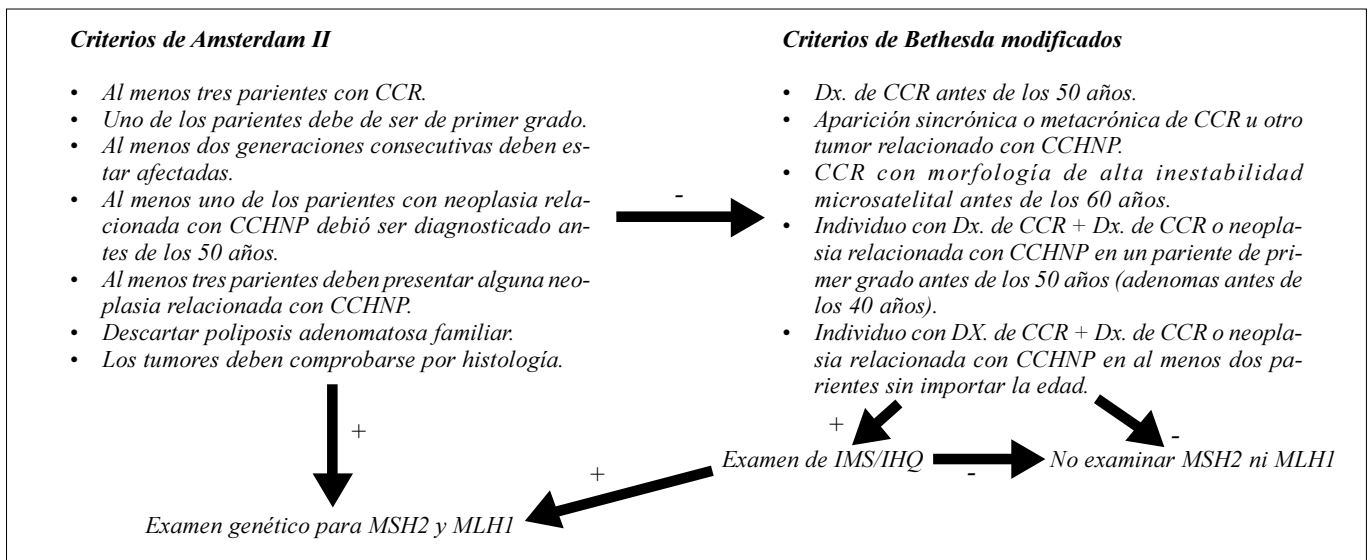


Figura 3. Estrategia para el examen genético en pacientes con alta sospecha de cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP).

tes sometidos a proctocolectomía es de 0% y en aquellos con resecciones segmentarias o hemicolectomía es de 16%.⁸ El seguimiento recomendado se lleva a cabo por colonoscopia y polipectomía cada dos o tres años, tanto para la familia como para el paciente a partir de los 30

años.⁹ Se debe hacer énfasis en el seguimiento de las mujeres a través de ultrasonido transvaginal, comenzando a los 30 años para detectar cáncer de endometrio.¹⁰

El estudio genético suele ser inaccesible debido a los altos costos o la falta de métodos para llevarlo a cabo

(como en el presente caso); sin embargo, son útiles, permiten descartar a las familias de bajo riesgo (sin mutación) y hacer mayor énfasis en el seguimiento de quienes presentan la alteración genética.¹¹ El análisis inmunohistoquímico es un método alternativo que puede identificar la pérdida de productos proteicos de MLH1 y MSH2, es rápido, de bajo costo y presenta una correlación de 100% en tumores con inestabilidad microsatelital y de 96.7% en tumores sin estabilidad microsatélite o con baja inestabilidad.

Cuando se realiza el estudio genético, se debe tomar en cuenta el estado emocional del paciente y la familia, ya que se requiere de apoyo psicológico en los individuos en cuestión, al momento de decidir realizarse el examen y al recibir los resultados del mismo. Además, el médico tendrá que brindar información acerca de las consecuencias que se pueden presentar en pacientes que portan la mutación y los mecanismos de prevención de las mismas.⁷

Como conclusión, en este tipo de pacientes es primordial la detección temprana por medio de los criterios mencionados y el uso de los auxiliares diagnósticos disponibles, con el fin de aplicar medidas preventivas y terapéuticas tanto en el paciente como en los familiares,

poniendo especial cuidado en el ámbito psicológico del individuo afectado.

REFERENCIAS

1. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 919-32.
2. Dirección General de Epidemiología. Compendio de Cáncer 2000 Morbilidad/Mortalidad de la SSA. Vol. 2006. Secretaría de Salud, 2001.
3. Wheeler JM, Bodmer WF, Mortensen NJ. DNA mismatch repair genes and colorectal cancer. *Gut* 2000; 47: 148-53.
4. Benatti P, Gafa R, Barana D, et al. Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8332-40.
5. 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.
6. 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.
7. Umar A, Risinger JI, Hawk ET, Barrett JC. Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 153-8.
8. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, van Duijvendijk P y cols. Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut* 2003; 52: 1752-5.
9. Jarvinen HJ. Genetic testing for polyposis: practical and ethical aspects. *Gut* 2003; 52(Suppl. 2): 19-22.
10. Bradshaw N, Holloway S, Penman I, et al. Colonoscopy surveillance of individuals at risk of familial colorectal cancer. *Gut* 2003; 52: 1748-51.
11. Kievit W, de Bruin JH, Adang EM, et al. Cost effectiveness of a new strategy to identify HNPCC patients. *Gut* 2005; 54: 97-102.