

# Cáncer colorrectal hereditario no polipósico asociado a cáncer gástrico hereditario. Informe de un caso

Castañeda-Argáiz R,<sup>1</sup> González-Contreras QH,<sup>2</sup> Medina-Franco H,<sup>3</sup> Rodríguez-Zentner HA,<sup>4</sup> Tapia-Cid de León H,<sup>4</sup> Vergara-Fernández O.<sup>5</sup>

1 Médico pasante del Servicio Social, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

2 Jefe del Servicio de Cirugía de Colon y Recto, INCMNSZ.

3 Médico adscrito al Servicio de Cirugía Oncológica, INCMNSZ.

4 Fellow de Cirugía de Colon y Recto, INCMNSZ.

5 Médico adscrito al Servicio de Cirugía de Colon y Recto, INCMNSZ.

**Correspondencia:** Dr. Quintín Héctor González. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga #15, Del. Tlalpan, 14000 México, D.F. Teléfono: 5487-0900 Ext. 2142. Correo electrónico: betocas83@hotmail.com

Fecha recibido: 23 septiembre 2008 • Fecha aprobado: 21 enero 2009

## Resumen

Existe muy poca evidencia acerca de la asociación entre el síndrome de Lynch y cáncer gástrico en la literatura mundial, aunque se ha documentado una asociación aproximada al 5%. La forma más frecuente de cáncer colorrectal es el esporádico, mientras que el hereditario es el síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no polipósico que se asocia a dos mutaciones de líneas germinales, particularmente dos genes, MLH1 y MSH2. El cáncer gástrico hereditario difuso es causado por una mutación del gen de E-cadherina (CDH1); sólo se han reportado cerca de 50 familias con este síndrome. Presentamos un caso de un paciente en quien se diagnosticaron ambos síndromes.

**Palabras clave:** síndrome de Lynch, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, esporádico, hereditario, México.

## Abstract

*The information regarding the association of gastric cancer and type 2 Lynch syndrome is limited. Previous studies have reported that both entities may be present in the same individual in less than 5% of the cases. The most frequent form of hereditary colorectal cancer is the Lynch syndrome or Hereditary Non-polyposic Colorectal Cancer, which is associated with germ-line mutation mostly of two genes, MLH1 and MSH2, which account for almost 90 percent of all identified mutations. The hereditary diffuse gastric cancer syndrome is caused by a germ-line mutation in the E-cadherin (CDH1) gene; only about 50 families with this syndrome have been reported. We present a case report of a patient who was diagnosed with both syndromes.*

**Key words:** Lynch syndrome, gastric cancer, colon cancer, sporadic, hereditary, Mexico.

## Introducción

En literatura mundial existe muy poca evidencia acerca de la asociación entre el síndrome de Lynch y cáncer gástrico, aunque se ha documentado una

asociación aproximada a 5%. Sin embargo, casi no hay informes de asociación entre este síndrome y el cáncer gástrico hereditario.<sup>1</sup>

La tasa de casos de cáncer colorrectal en los Estados Unidos es de 148,810 (77 250 hombres y 71 560 mujeres) con 49,960 defunciones (24,260 hombres y 25 700 mujeres).<sup>2</sup> El riesgo de desarrollar cáncer colorrectal en la población general es de 5% a 6%.<sup>2,3</sup> Aquellos pacientes que tienen riesgo familiar (quienes tienen dos o más familiares afectados en primero o segundo grado con cáncer colorrectal) se acercan a un riesgo de 20%, mientras que aproximadamente 5% a 10% se asocia a naturaleza mendeliana, es decir, adquirido de manera autosómica dominante.<sup>4</sup> La forma más frecuente de cáncer colorrectal es el esporádico, mientras que el hereditario es el síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no polipósico, el cual está asociado a dos mutaciones de líneas germinales, particularmente dos genes, MLH1 y MSH2, que representan cerca del 90% de todas las mutaciones identificadas,<sup>3,5</sup> así como a inestabilidad microsatelital.<sup>6</sup> Más aún, existe un exceso de neoplasias extracolónicas, siendo el cáncer de endometrio el más frecuente seguido del cáncer colorrectal, además de ovario, estómago, intestino delgado, páncreas, hepatobiliar, cerebro y tracto uroepitelial superior.<sup>7,8</sup>

Por otra parte, el número de casos estimados de cáncer gástrico en los Estados Unidos es de 21 500 casos con 10 880 muertes en todo el mundo, siendo menos frecuente en el occidente, con cerca de 22 000 nuevos casos diagnosticados por año y casi 11 000 muertes al año, siendo uno de los factores ambientales y genéticos el síndrome de Lynch, síndrome de Peutz-Jeghers y el cáncer gástrico hereditario difuso.<sup>9,10</sup> El cáncer gástrico hereditario difuso es causado por una mutación del gen de E-cadherina (CDH1);<sup>9,11-13</sup> sólo se han reportado cerca de 50 familias con este síndrome. Este tipo de cáncer gástrico son de tipo difuso y la edad media de diagnóstico es de 40 años aproximadamente. El riesgo de desarrollar de por vida cáncer gástrico en este tipo de pacientes es de 83% en mujeres y 67% en hombres. Aunado a esto, hay un mayor riesgo de presentar cáncer de mama (39% en mujeres), particularmente de tipo lobulillar.<sup>11</sup> A los 30 años de edad el riesgo de desarrollar cáncer es de 4% aproximadamente, sin embargo para los 50 años de edad, el riesgo incrementa en 21% para hombres y 46% para mujeres. A cualquier edad, aparentemente existe un mayor riesgo de desarrollar cáncer en el sexo femenino, sin embargo la razón sigue inconclusa. En comparación con el

tipo histológico intestinal de cáncer gástrico, no existe asociación con factores ambientales en este tipo de cáncer hereditario.<sup>13</sup> Existen dos grandes opciones de tamizaje para cáncer gástrico hereditario: endoscopia alta con toma de biopsias y gastrectomía profiláctica.<sup>9</sup> En los pacientes sometidos a gastrectomía profiláctica, sin previo diagnóstico de cáncer, los análisis histopatológicos de la muestra quirúrgica reportan cáncer en más del 90% de estos pacientes.

Durante los últimos 10 años se han documentado mutaciones en el gen CDH1 para la proteína E-cadherina, en cerca de 50% de familias con cáncer gástrico hereditario difuso, con al menos dos casos de cáncer gástrico y diagnóstico de carcinoma gástrico difuso en un paciente menor de 50 años.<sup>9,12,14</sup> El cáncer gástrico que forma parte del síndrome de Lynch, tiene un porcentaje de presentación de 5%, en familias que portan mutaciones MLH1 o MSH2. Más aún, la inestabilidad microsatelital puede jugar un rol importante en el desarrollo de cáncer gástrico en pacientes genéticamente predispuestos.<sup>6</sup> Esta inestabilidad microsatelital se describió por primera vez en 15% de cáncer de colon hereditario y no hereditario, así como en 15% de cáncer gástrico.

### Informe del caso

Se trató de un hombre de 59 años de edad, médico de profesión, con diagnóstico de enfermedad ácido péptica, artritis gotosa y dislipidemia mixta y sobrepeso, con factores de riesgo hereditarios para cáncer gástrico en tres de sus familiares, padre y dos hermanos, además de cáncer de colon en dos familiares, madre y abuelo paterno ambos diagnosticados antes de sus 50 años de edad.

Su cuadro clínico se inició a los 30 años de edad, con pirosis nocturnas, dolor epigástrico moderado, distensión abdominal y meteorismo, por lo que inició tratamiento con omeprazol, con mala respuesta y evolución. Por este motivo se realizó un estudio endoscópico, el cual demostró esofagitis por reflujo y gastritis crónica agudizada con metaplasia intestinal y displasia de bajo grado. Quince años después, otro estudio endoscópico alto demostró displasia gástrica moderada y en una colonoscopia realizada se identificaron dos pólipos adenomatosos.

Debido a los resultados de la biopsia gástrica y sus factores de riesgo hereditarios, se realizó gastrectomía total con esofagoyeyunoanastomosis

con reconstrucción en Y de Roux, con excelente evolución posoperatoria. El diagnóstico histopatológico fue de enfermedad ulcerosa péptica, gastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal completa en mucosa oxíntica y antral, así como displasia de alto grado en antro gástrico.

El paciente fue evaluado por el departamento de genética, quienes confirmaron una forma de herencia autosómica dominante, compatible con cáncer gástrico familiar.

A la edad de 56 años, el paciente refirió dolor hipogástrico de un mes de evolución, que empeoraba con los alimentos, así como hematoquezia y cambios en el hábito intestinal. Se realizó prueba de sangre oculta en heces que fue negativa. Debido a la persistencia de los síntomas y por su edad, se le realizó colonoscopia, en la que se identificó una lesión plana de 2 centímetros de diámetro a nivel del sigmoides. Las biopsias tomadas, se describieron como adenocarcinoma de colon bien diferenciado (T2N0M0). Una semana después, se realizó hemicolectomía izquierda laparoscópica electiva, con anastomosis colorrectal primaria. A los siete meses de seguimiento, una colonoscopia demostró dos adenomas de tipo adenomatoso tubulares, en el colon transverso, con displasia leve. Hasta el día de hoy, el paciente continúa con colonoscopias de control, el antígeno carcinoembrionario más elevado fue de 2.85 UI/L y el menor de 2.17 UI/L. En su última consulta refirió distensión abdominal leve y dispepsia, sin cambios en el hábito intestinal y con colonoscopias de control programadas.

## Discusión

Este caso muestra que es posible la asociación entre dos enfermedades familiares hereditarias relacionadas con tumoraciones malignas. Esta asociación genética entre el cáncer gástrico y el adenocarcinoma de colon, nos hace concluir que existe una posible relación entre los dos tipos de cáncer, tal como lo mencionan en diversos estudios previos. El mecanismo exacto de esta patología, aún no se sabe con certeza. Sin embargo, cuando se desarrollan tumores raros en pacientes con diagnóstico de CCRHNP, es muy probable que estos tumores se desarrollen a partir de defectos en la reparación del ADN dañado. Por otra parte, la asociación entre estas dos enfermedades es aún más rara, incluso sin haber casos reportados en la literatura mundial.

Así, este tipo de familias con cáncer gástrico hereditario, deben de ser estudiadas desde la

infancia, para llevar un control exacto de su patología y poder realizar tratamiento profiláctico en el tiempo adecuado. Se recomienda consejo genético e identificación de mutaciones germinales para E-cadherina, en aquellos sujetos que cuenten con los requerimientos mínimos para cáncer gástrico hereditario. El riesgo de un paciente que se presente con esta mutación de desarrollar cáncer gástrico es de 70% de por vida, similar a las mutaciones MEN2 y BRCA1. La media de edad para el desarrollo de la neoplasia es a los 38 años de edad, sin embargo existen casos reportados desde los 15 y 16 años de edad, por lo que los estudios de escrutinio se deben de iniciar cerca de la segunda década de la vida en estos pacientes.<sup>16</sup> En aquellos con cáncer colorrectal hereditario no polipósico, se recomienda, con alto grado de evidencia clínica, iniciar el tamizaje desde los 20 años, con colonoscopias anuales. Por otra parte se pueden documentar mutaciones en las líneas germinales de los genes MLH1, MSH2 o MSH6. Más aún, se recomienda en las pacientes con síndrome de Lynch, el tamizaje de neoplasias de endometrio y ovario, ya que son la segunda y tercera neoplasia más frecuente en este síndrome.<sup>2</sup>

## Referencias

- Schrader KA, Masciari S, Niki Boyd, Sara Wiyrick, Pardeep Kaurah, Janine Senz, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: association with lobular breast Cancer. *Familial Cancer* 2008;7:73-82.
- Lynch HT, Albert de la Chapelle. Hereditary Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919-32.
- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23-47.
- Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 261-9.
- Balman J, Stockwell DH, Ewout W, Steyerberg EW, et al. Prediction of MLH1 and MSH2 mutations in Lynch syndrome. *JAMA* 2006; 296: 1469-1478
- Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer). *N Engl J Med* 2005; 352: 1851-60.
- Hamelin R, Chalastanis A, Colas C, El Bchiri J, Mercier D, Schreurs AS, et al. Clinical and molecular consequences of microsatellite instability in human cancers. *Bull Cancer* 2008;95:121-32.
- Park YJ, Shin K-H, Park J-G. Risk of gastric cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Korea. *Clin Cancer Res* 2000;6:2994-8.
- Oliveira Ferreira F, Napoli Ferreira CC, Rossi BM, Toshihiko Nakagawa W, Aguilar S Jr, Monteiro Santos EM, Vierira Costa ML, et al. Frequency of extra-colonic tumors in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPPC) and familial colorectal cancer (FCC) Brazilian families: An analysis by a Brazilian Hereditary Colorectal Cancer Institutional Registry. *Fam Cancer* 2004;3:41-7
- Lynch HT, Grady W, Suriano G. Gastric cancer: new genetic developments. *J Surg Oncol* 2005;3:114-133; discussion 133
- Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, Senz J, De Luca A, Chun N, et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA* 2007;297:2360-72.
- Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12:354-362
- Fuchs C, Mayer R. Gastric Carcinoma. *N Engl J Med* 1995;333: 32-41
- Lynch HT, Kaurah P, Wirtzfeld D, Rubinstein WS, Weissman S, Lynch JF, et al. Huntsman DG. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis, genetic counseling, and prophylactic total gastrectomy. *Cancer* 2008;112:2655-63.
- Lynch HT, Grady W, Suriano G, Huntsman D. Gastric cancer: new genetic developments. *J Surg Oncol* 2005;90:114-33; discussion 133.
- Carlos Caldas, Fatima Carneiro, Henry T Lynch, Jun Yokota, Georgia L Wiesner, Charles E Jackson Grehan, et al. Familial Gastric Cancer: overview and guidelines for management. *J. Med. Genet* 1999;36:873-880.