



Carcinoma colorrectal hereditario no asociado a poliposis (síndrome de Lynch). Informe de ocho casos de autopsias en el Hospital General de México

Katia Hop G,* Ernesto Carrera G,*

Valentín González F,* Jorge Pérez E,* Juan Soriano R*

RESUMEN

El carcinoma colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP) fue caracterizado en los años 60 por Henry T. Lynch y representa del 3 al 5% de todos los carcinomas de colon; 70% de las familias afectadas presentan mutaciones en las líneas germinales en algunos de los sistemas *Mismatch Repair* (MMR) y 90% muestran inestabilidad de microsatélites (IM), lo que lleva a un cúmulo de mutaciones. Se asocia a otros tumores malignos como carcinoma gástrico, de endometrio, pancreático, de ovario y piel, entre otros. La edad de presentación habitual y fundamental para el diagnóstico es antes de los 45 años, afecta a hombres y mujeres en la misma proporción; la localización más frecuente es en colon proximal y recto. Las manifestaciones clínicas no difieren del carcinoma de colon habitual. En este artículo se informa de ocho casos de autopsias con carcinoma colorrectal hereditario no asociado a poliposis registrados en un lapso de nueve años, lo que representó el 0.1% en los casos de autopsia revisados durante ese periodo; cinco casos se presentaron en mujeres y tres en hombres; la edad media de diagnóstico fue de 32.8 años. Tres casos se localizaron en sigmoides y dos en recto; en ciego, colon ascendente y la unión del sigmoides con recto, un caso por segmento. En todos los casos se encontraron antecedentes de familiares de primer y segundo grados con carcinomas asociados.

Palabras clave: Carcinoma colorrectal, síndrome de Lynch.

ABSTRACT

Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) was described in the 60's by Henry T. Lynch and represent 3 to 5% of colon cancer; 70% of all families with the disease have mutations of germinal lineage and mismatch repair system (MMR) and 90% have microsatellite instability. It is associated with cancer in other sites, like gastric, endometrium, pancreatic, ovary and skin. The diagnosis must be done before 45 years old; no sex predilection has been observed and affect more frequently proximal colon and rectum. The clinical manifestations are the same than in usual colon cancer. We report 8 cases of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in autopsy material seen in a 9 years period review; that represent 0.1% of all autopsy material during this period. Five female and 3 male, the mild age was 32.8 years old, 6 cases were located in left colon including rectum, and 2 cases in right colon. All cases have first or second degree relatives with carcinoma.

Key words: Colorectal carcinoma, Lynch syndrome.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma colorrectal es uno de los tumores malignos más frecuentes del tubo digestivo, precedido en nuestro medio, por el de estómago. Junto con los

de mama y pulmón, representan las principales causas de muerte por neoplasias.

El carcinoma de colon afecta por igual a hombres y mujeres, mientras que el de recto es más frecuente en varones.¹ La mayoría de los carcinomas de colon se presentan de novo y se han invocado hábitos alimenticios, tabaquismo, alcoholismo, estrógenos y falta de ejercicio físico. Otros carcinomas de colon son precedidos de lesiones preneoplásicas como al-

* Servicio de Patología, Hospital General de México y Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

gunos pólipos, colitis ulcerativa crónica idiopática, enfermedad de Crohn, entre otros.

El síndrome de Lynch o carcinoma colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP) es menos frecuente (4%), pero importante como un diagnóstico que se debe contemplar en individuos jóvenes con antecedentes familiares de neoplasias malignas;² sobre todo en estómago, páncreas, colon, endometrio, ovario, riñón, piel y manifestaciones clínicas que generalmente se inician en el segundo y tercer decenios de la vida. Es un síndrome con un patrón de herencia autosómico dominante y se presenta aparentemente por mutaciones en los genes que intervienen en la reparación del ADN.²

El sistema *Mismatch Repair* (MMR) reduce la tasa de mutaciones en la replicación del ADN porque actúa como un complejo multiproteico que detecta el sitio donde se cometió el error y recluta a la maquinaria necesaria para escindir las bases mal apareadas y sintetiza el fragmento nuevamente.^{3,4} Ambos alelos de los genes del sistema MMR deben de estar mutados para que se presente la inestabilidad de microsatélites (IM). La alta frecuencia de mutación somática en un segundo alelo de los genes del sistema MMR define el patrón de

herencia autosómico dominante del HNPCC con una penetrancia de aproximadamente 80%. La pérdida somática del segundo alelo puede ocurrir por mutación intragénica o eventos epigenéticos de hipermetilación.³⁻⁷

El síndrome de Lynch se subdivide en tipos I y II. En el primero, los tumores están confinados al colon; mientras que en el segundo se ha encontrado asociado a tumores malignos como en endometrio, estómago, páncreas, ovario, intestino delgado, riñón, tracto biliar y piel.^{2,8,9}

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron 6,246 protocolos de autopsia recabados en un periodo de nueve años comprendido de enero de 1995 a diciembre del 2003.

Se encontraron ocho casos de carcinoma de colon en individuos menores de 45 años no asociado a pólipos ni otras lesiones premalignas.

Esto representa el 0.1% de todos los estudios de autopsia realizados en ese periodo.

Se registraron datos sobre sexo, edad, antecedentes familiares, duración del padecimiento, síntomas clínicos, localización, tamaño y aspectos macro y microscópicos del tumor.

En todos los casos se revisaron laminillas teñidas con hematoxilina y eosina, ácido peryódico de Schiff (PAS) con y sin diastasa, azul alciano, mucicarmín y hierro coloidal.

El material fue revisado por dos patólogos independientes. Para el diagnóstico se usaron los criterios de Amsterdam modificados y los de Bethesda (*Cuadros I y II*).

RESULTADOS

Se diagnosticaron ocho adenocarcinomas de colon, cinco de ellos moderadamente diferenciados y tres poco diferenciados, algunos con áreas de carcinoma mucinoso y células con morfología en «anillo de sello». Cinco casos se registraron en mujeres (62.5%) y tres en hombres (37.5%). La edad mínima fue de 20 años y la máxima de 45 años (media: 32.8 años). La distribución por grupo de edad fue la siguiente: un caso entre 15 a 20 años, otro en el grupo de 21 a 25 años, dos en el de 26 a 30 años, uno más entre los 36 y 40 años y los tres restantes en el grupo de 41 a 45 años.

Seis casos (75%) se localizaron en colon sigmoideos y recto, dos en colon ascendente (25%). Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron suboclu-

Cuadro I. Criterios de Amsterdam (1991).

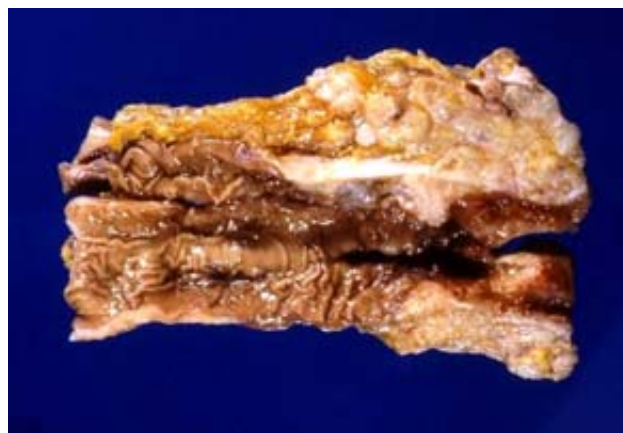
-
- Tres casos de cáncer familiar colorrectal, de los cuales dos son parientes de primer grado del tercero.
 - Cánceres colorrectales detectados en dos generaciones.
 - Cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años.
-

Cuadro II. Criterios de Bethesda (1997).

-
- Pacientes con dos HNPCC asociados, cánceres: endometrial, ovárico, gástrico, hepatobiliar, del intestino delgado, transicionales de pelvis renal.
 - Pacientes con cáncer colorrectal y pariente de primer grado con:
 - Cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 45 años.
 - HNPCC asociados a tumores diagnosticados antes de los 45 años.
 - Adenoma diagnosticado antes de los 40 años.
 - Pacientes de menos de 45 años con cáncer de colon o endometrio.
 - Pacientes con cáncer de colon proximal de tipo indiferenciado.
 - Pacientes de menos de 45 años con cáncer tipo de células en anillo de sello.
 - Pacientes de menos de 40 años con adenomas.
-

Cuadro III. Características generales.

<i>Caso</i>	<i>Edad (años)</i>	<i>Sexo</i>	<i>Localización</i>	<i>Antecedentes familiares (edad al momento del diagnóstico)</i>
1	42	Hombre	Sigmoides-recto	Madre con carcinoma de ovario (43 años)
2	30	Hombre	Recto	Padre con carcinoma gástrico (36 años)
3	26	Hombre	Colon sigmoides	Padre con carcinoma gástrico (41 años)
4	45	Mujer	Ciego	Padre con carcinoma de colon (41 años) Tío paterno con carcinoma gástrico (43 años)
5	20	Mujer	Sigmoides	Padre con carcinoma gástrico (37 años) Hermana con carcinoma de ovario (26 años) Hermana con carcinoma de endometrio (28 años)
6	22	Mujer	Recto	Padre con carcinoma gástrico (44 años) Tío paterno con carcinoma gástrico (42 años)
7	36	Mujer	Colon sigmoides	Madre con carcinoma de ovario (42 años) Hermano con carcinoma de colon (31 años)
8	42	Mujer	Colon ascendente	Madre con carcinoma de ovario (44 años) Tía materna con carcinoma endometrio (42 años)

**Figura 1.** Carcinoma en colon sigmoides estenosante.**Figura 2.** Carcinoma en recto con aspecto de "linitis plástica".

sión intestinal en el 62.5% y hemorragia de tubo digestivo bajo en tres casos (37.5%) (*Cuadro III, Figuras 1 y 2*); en todos ellos se presentaron síntomas generales como astenia, adinamia, pérdida de peso y malestar general.

El aspecto macroscópico más frecuente de los tumores fue fungante con crecimiento hacia la luz; uno de ellos con aspecto de «linitis plástica». El tamaño varió de 5 a 10 cm de eje mayor; en seis casos se extendió hasta la serosa. Las metástasis más frecuentes fueron a ganglios linfáticos regionales en 87.5% de los casos, a hígado y vejiga en 25%, a ovario y encéfalo en 12.5% (*Cuadro IV, Figuras 1 y*

2). El *cuadro V* muestra la clasificación de acuerdo con el sistema TNM. Cinco casos se encontraban en estadio III y los tres restantes en estadio IV, es decir, avanzados.

El diagnóstico histopatológico fue de adenocarcinoma moderadamente diferenciado en seis casos y poco diferenciado con células en «anillo de sello» en dos casos (*Figuras 3 y 4*).

Las causas de muerte fueron peritonitis generalizada en tres casos, dos casos por neumonía asociados a la quimioterapia, dos más por desequilibrio hídrico-electrolítico y uno secundario a choque hipovolémico por hemorragia (*Cuadro VI*).

DISCUSIÓN

Los defectos genéticos en carcinoma colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP) se encuentran en los genes de células germinales somáticas, que son de gran importancia para la reparación del ADN. Estos defectos o alteraciones facilitan la reactivación de la telomerasa, lo cual predispone al cáncer. Según algunos, el síndrome de Lynch puede tener dos variantes basados en la presencia o ausencia de tumores asociados; otros autores no están de acuerdo y establecen que únicamente hay un tipo de síndrome de Lynch, basados en que las alteraciones genéticas hasta ahora descritas son similares en ambos casos, consideración con la que estamos de acuerdo.

El CCHNP tiene una prevalencia de 2 a 5 por 1,000 y representa 3 a 8% de todos los tipos de cán-

cer colorrectal. En el genoma humano existen secuencias altamente repetitivas que se clasifican de acuerdo con el tamaño de la unidad de repetición; un tipo de estas secuencias son los microsatélites, que son unidades de dos a cinco nucleótidos que se presentan de manera repetida en tándem, algunas de estas secuencias microsatélites se encuentran dentro del marco de lectura de algunos genes. Aproximadamente 90% de los casos de CCHNP presentan inestabilidad de microsatélites (IM), lo que puede llevar a la acumulación de más mutaciones, un ejemplo es el del gen receptor del factor de crecimiento transformante beta II *TGFR-β2*, que dentro de su región codificante contiene una secuencia microsatélite, la inestabilidad de microsatélites puede romper el marco de lectura y dar lugar a una proteína truncada. Aproximadamente 70% de las familias con CCHNP que presentan inestabilidad de microsatélites tienen

Cuadro IV. Características de las neoplasias.

<i>Caso</i>	<i>Presentación clínica</i>	<i>Tamaño del tumor (cm)</i>	<i>Extensión</i>	<i>Metástasis</i>
1	Suboclusión intestinal	7	Serosa	Ganglios linfáticos pericólicos y peritoneo
2	Hemorragia	10	Serosa	Ganglios pericólicos, pared posterior de vejiga e hígado
3	Alteraciones de conducta	5	Muscular propia	Cerebro
4	Suboclusión intestinal	7.5	Serosa, fleon y colon ascendente	Ganglios linfáticos pericólicos y mesentéricos
5	Suboclusión intestinal	8	Serosa	Ganglios pericólicos, pared posterior de vejiga
6	Hemorragia	10	Serosa	Ganglios linfáticos perirrectales
7	Suboclusión intestinal y sangrado	8	Muscular propia	Ganglios linfáticos pericólicos, ambos ovarios e hígado
8	Suboclusión intestinal	5	Serosa	Ganglios linfáticos pericólicos

Cuadro V. Clasificación TNM.

<i>Caso</i>	<i>Clasificación TNM</i>	<i>Estadio</i>
1	T3, N2, M0	III
2	T4, N2, M1	IV
3	T2, N0, M1	IV
4	T3, N2, M0	III
5	T4, N2, M0	III
6	T3, N2, M0	III
7	T2, N2, M1	IV
8	T3, N2, M0	III

Cuadro VI. Causas de muerte.

<i>Caso</i>	<i>Causa de muerte</i>
1	Desequilibrio hidroelectrolítico
2	Choque hipovolémico
3	Neumonía de focos múltiples
4	Neumonía de focos múltiples
5	Peritonitis por perforación intestinal postradiación
6	Peritonitis por perforación intestinal
7	Desequilibrio hidroelectrolítico
8	Peritonitis por perforación intestinal

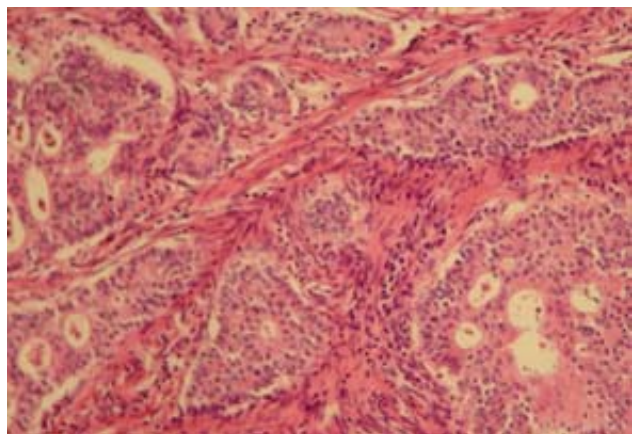


Figura 3. Adenocarcinoma moderadamente diferenciado.

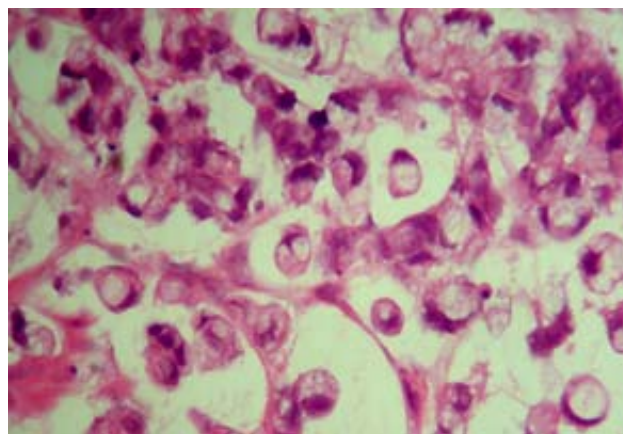


Figura 4. Carcinoma con células en anillo de sello.

mutaciones en la línea germinal en alguno de los seis genes del sistema MMR: MSH2, MSH6, MLH1, MLH3, PMS1 o PMS2.

El sistema MMR reduce la tasa de mutaciones en la replicación del ADN, actuando como un complejo multiproteico que detecta el sitio donde se cometió el error y reclutando a la maquinaria necesaria para escindir las bases mal apareadas y sintetizando el fragmento nuevamente.

Ambos alelos de los genes del sistema MMR deben estar mutados para que se presente la inestabilidad de microsatélites. La alta frecuencia de mutación somática en un segundo alelo de los genes del sistema MMR define el patrón de herencia autosómico dominante del CCHNP con una penetrancia de aproximadamente 80%. La pérdida somática del segundo alelo puede ocurrir por mutación intragénica o eventos epigenéticos de hipermetilación.

Además del cáncer colorrectal, se pueden presentar otros tumores asociados, incluyendo el cáncer de estómago, intestino delgado, páncreas, riñón, endometrio y ovario.

El riesgo empírico en la población occidental de desarrollar es de 5 a 6%. Este riesgo puede modificarse de acuerdo con la historia familiar. Los pacientes con un familiar de primer grado afectado tienen un riesgo relativo de 1.7; este riesgo relativo aumenta a 2.75 si dos o más familiares de primer grado padecen cáncer colorrectal. Si un familiar de primer grado desarrolla el cáncer colorrectal antes de los 44 años, el riesgo relativo aumenta a más de 5. Por el contrario, un paciente con una mutación en uno de los genes del sistema MMR tiene un riesgo del 50% de tener un hijo portador de la mutación germinal y cada niño tiene un riesgo aproximado del 45% de desarrollar

cáncer. El diagnóstico prenatal no se realiza de rutina, pero en teoría es posible, si la mutación en línea germinal ha sido identificada en uno de los padres. Debido a la penetrancia incompleta y a la expresividad variable, la severidad, el inicio del CCHNP y la presentación de tumores asociados, no puede ser predicha.

CONCLUSIONES

Se acepta que el CCHNP tiene un comportamiento menos agresivo que el carcinoma de colon esporádico comparándolos en estadios clínicos semejantes.¹⁰ Las pruebas de inmunohistoquímica del ADN sobre proteínas reparadoras puede ser de utilidad para el manejo de los carcinomas colorrectales.¹⁰ Es necesario el estudio familiar ante la presencia de alto riesgo cuando se establece la presencia de inestabilidad de microsatélites y pérdida de proteínas reparadoras. No encontramos otro informe de este síndrome en nuestro medio en material de autopsia y con estudio de las familias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bernal J. Cáncer colorrectal hereditario sin poliposis. Síndrome de Lynch. *Rev Gastroenterol Mex* 1995; 60 (3): 169-174.
2. Lynch HT, Smyrk TC et al. Hereditary colorectal cancer. *Semin Oncol* 1999; 26: 478-484.
3. Lynch HT, Smyrk T, Watson P et al. Hereditary colorectal cancer. *Semin Oncol* 1991; 18 (4): 337-366.
4. Mecklin JP. Frequency of hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology* 1987; 93: 1021.
5. Thompson & Thompson. *Genetics in medicine*. 6th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001.
6. Moore KL. *Anatomía*. Cap 2: El abdomen. 3a ed. Madrid, España: Médica Panamericana, 1999.

7. Scriver. The metabolic and molecular bases of inherited diseases. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001.
8. Chug CD, Rustgi KA. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: Genetics and clinical implications. *Ann Intern Med* 2003; 138: 560-570.
9. Kim WH, Lee HW, Park SH et al. Microsatellite instability in young patients with colorectal cancer. *Pathol Int* 1998; 48: 586-594.
10. Paraf F, Gilquin M et al. MLH 1 and MSH2 protein immunohistochemistry is useful for detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in young patients. *Histopathology* 2001; 39: 250-258.
11. Lynch HT, Smyrk T. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome). *Cancer* 1996; 78: 1149-1167.
12. Gennesar F. *Histología. Cap 18: Aparato digestivo. 3a ed.* Madrid, España: Médica Panamericana, 2003..
13. Aaltonen LA et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *New Engl J Med* 1998; 338: 1481-1487.
14. Rodríguez-Bigas et al. A National Cancer Institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: Meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1758-1762.
15. Rosenberg L, Louik C, Shapiro S. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and reduced risk of large bowel cancer. *Cancer* 1998; 82: 2326-2333.
16. Knekt P, Hakama M, Järnven R, Pukkala E, Heliovaara M. Smoking and risk of colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 136-139.
17. Grodstein F, Martínez ME, Platz EA, Giovannucci E, Colditz GA et al. Postmenopausal hormone use and risk of colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med* 1998; 128: 705-712.
18. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stamfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Alcohol, low methionine-low folate diets and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 265-273.
19. Ames BN, Swirsky Gold L, Willett WC. The causes and prevention of cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 5258-5265.
20. Torres-Machorro A, Aragón-Anzures A, Barrera-Pérez M, Chávez-Tapia NC, Valdovinos Ma. Cáncer colorrectal hereditario no polipósico (síndrome de Lynch). Caso clínico. *Rev Gastroenterol Mex* 2006; 71 (3).
21. Odze RD, Goldblum JR, Crawford JM. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas. Chap 19: Epithelial neoplasms of the large intestine. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2004.
22. Aaltonen LA, Peltomäki P, Leach FS et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993; 260: 812-816.
23. Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to nonpolyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999; 36: 801-818.
24. Lynch HT, Lanspa SJ, Boman BM, Smyrk T, Watson P, Lynch JF et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer—Lynch syndromes I and II. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17: 679-712.
25. Jass JR. Diagnosis of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Histopathology* 1998; 32: 491-497.
26. Senba S, Konishi F, Okamoto T et al. Clinicopathologic and genetic features of nonfamilial colorectal carcinomas with DNA replication errors. *Cancer* 1998; 82: 279: 285.
27. Lynch HT, Watson P, Kriegler M et al. Differential diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal Cancer (Lynch syndrome I and Lynch syndrome II). *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 372-377.
28. Monson RR. Analysis of relative survival and proportional mortality. *Comput Biomed Res* 1974; 7: 325-332.
29. Mills SE. Sternberg's diagnostic surgical pathology. Vol 2, Section VIII: Alimentary canal and associated organs. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
30. Jass JR, Smyrk TC, Stewart SM et al. Pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Anti-Cancer Res* 1994; 14: 1631-1634.
31. Torres-Machorro A, Aragón-Anzures A et al. Cáncer colorrectal hereditario no polipósico (síndrome de Lynch). Caso clínico. *Rev Gastroenterol Mex* 2006; 71 (3).

Correspondencia:

Dra. Katia Hop G
Hospital General de México
Servicio de Patología
Dr. Balmis Núm. 148
Col. Doctores
06726 México, D.F.