

Síndrome de Turcot. Comunicación de un caso

María Guadalupe Josefina Torres Núñez,* Sidney Rojas Orellana,** Marcos Gutiérrez,** Jazmín de Anda González*

RESUMEN

El síndrome de Turcot es una rara enfermedad hereditaria, donde los tumores del sistema nervioso central y la poliposis colónica son concomitantes. Se comunica el caso de una mujer de 16 años de edad con adenocarcinoma de colon, glioblastoma multiforme y un segundo adenocarcinoma de colon con origen en un adenoma tubular, además de cuatro pólipos adenomatosos de más de 2 cm de diámetro. Es un caso importante debido a la baja frecuencia del síndrome, la necesidad de tratamiento multidisciplinario y los avances en biología molecular en este padecimiento.

Palabras clave: síndrome de Turcot, poliposis adenomatosa, glioblastoma multiforme.

ABSTRACT

Turcot's syndrome is a rare hereditary disease characterized by primary brain tumors associated with colonic polyposis. The purpose of this work is to describe a case of a 16 years old girl with colonic adenocarcinoma, multiform glioblastoma and a second colonic adenocarcinoma originated in a tubular-vellous polyp, with four extra polyps. The treatment of Turcot's syndrome is multidisciplinary, and several advances in its molecular biology have been achieved.

Key words: Turcot's syndrome, adenomatous poliposis, multiform glioblastoma.

El síndrome de Turcot fue descrito por primera vez en 1959. Es una rara enfermedad hereditaria en la cual hay tumores del sistema nervioso central junto a poliposis colorrectal.¹ En el mundo se han reportado más de 120 casos que comprenden diversos hallazgos, con varios tipos histológicos de tumores del sistema nervioso central.² La forma en que se hereda aún es controversial, hay informes de casos con herencia autosómica recesiva y otros con autosómica dominante.^{3,4} En las neoplasias colorrectales hay dos patrones de herencia caracterizados molecularmente: la poliposis adenomatosa familiar y el cáncer colorrectal no

hereditario, también denominado síndrome de Lynch;³⁻⁶ en la primera, hasta 80% de los casos se detectan mutaciones en la línea del gen APC, mientras que en el segundo las mutaciones en líneas germinales afectan un grupo de genes que participan en la reparación del ADN como: hMLH1, hPMS1 y hPMS2, con inestabilidad en los microsatélites.⁴ Las manifestaciones del síndrome de Turcot en el colon son muchas, Itoh y su grupo² describieron tres tipos en pacientes con el síndrome: *Tipo 1*, múltiples pólipos colónicos (20 a 100) con transformación maligna. *Tipo 2*, menos de 10 pólipos de más de 3 cm de diámetro con patrón de herencia incierto. *Tipo 3*, similar a la poliposis adenomatosa familiar, con manifestaciones de carcinoma colorrectal antes de los 30 años de edad.² El pronóstico de supervivencia para estos pacientes es malo, en promedio de 20 años y casos aislados en adultos.⁷

* Departamento de Patología.

** Departamento de Cirugía de Colon y Recto.
Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología,
Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del
Seguro Social.

Correspondencia: Dra. Jazmín de Anda González. Servicio de Patología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, avenida Cuauhtémoc 330, colonia Doctores, 06720, México, DF. E-mail: jazdag@hotmail.com.
Recibido: octubre, 2007. Aceptado: diciembre, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en:
www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

COMUNICACIÓN DEL CASO

Mujer de 16 años de edad, con antecedente de madre y abuela materna fallecidas por carcinoma de colon, una tía y dos tíos maternos fallecidos por carcinoma del tubo digestivo, sin conocerse el sitio, y padre sano. Su

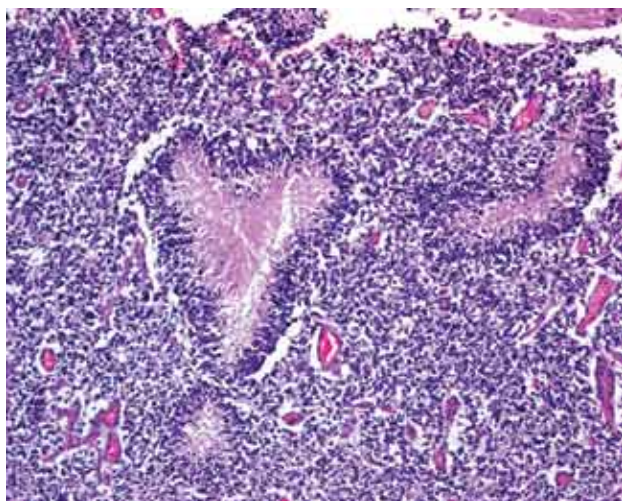


Figura 1. Glioblastoma multiforme: se observa acumulación de células neoplásicas en la periferia de la necrosis, que forma pseudoempalizadas.

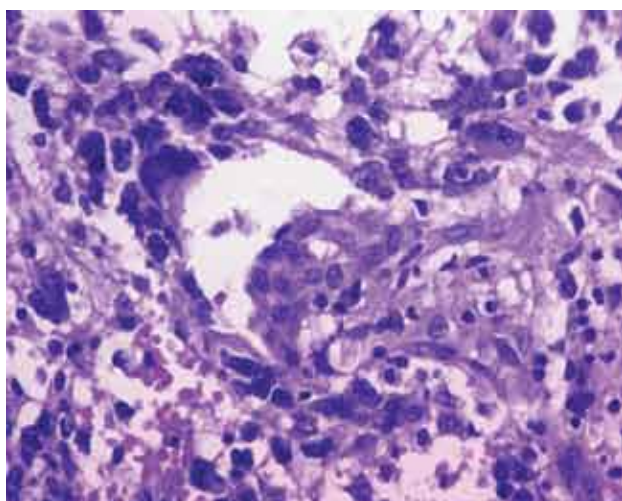


Figura 2. Glioblastoma multiforme: proliferación vascular de tipo glomeruloide.

padecimiento se manifestó a los 14 años con dispepsia y saciedad temprana, por lo cual acudió al médico y recibió tratamiento para gastritis crónica. Seis meses después se le detectó una neoplasia abdominal dependiente del colon ascendente que se resecó y diagnosticó como adenocarcinoma moderadamente diferenciado. Un año después manifestó dolor abdominal y, con sospecha de recaída, se realizó laparotomía exploradora en la que se encontró un quiste paratubario folicular torcido. Un año después sufrió

cefalea holocraneana, y la tomografía axial computarizada mostró una neoplasia en el hemisferio cerebral derecho, que se resecó en su totalidad con evolución satisfactoria. Fue enviada al hospital de los autores para continuar el tratamiento con radioterapia, y se le practicó colonoscopia que mostró una lesión neoplásica ulcerada, por lo que se sometió a resección multiestructural.

Los cortes histológicos del tumor parietal mostraron una neoplasia compuesta por astrocitos poco diferenciados, con pleomorfismo celular, notoria atipia nuclear y alta actividad mitótica. Estas células neoplásicas se encontraron dispuestas alrededor de las áreas de necrosis y con formación de pseudoempalizadas (figura 1). En otras áreas se encontraron células gigantes multinucleadas y proliferación vascular de aspecto glomeruloide (figura 2), que confirmaron el diagnóstico de glioblastoma multiforme.

Se estudió un segmento del colon de 55 cm de longitud con un tumor de 10 cm en su eje mayor, ulcerado, de bordes infiltrantes y que afectaba transmuralmente las capas musculares y la serosa (figura 3). En el resto del segmento colónico se encontraron cuatro lesiones polipoides de 2.5 cm en su eje mayor (figura 4). En el tejido adiposo pericolónico se disecaron múltiples ganglios linfáticos de 0.8 cm de diámetro en promedio. Los cortes histológicos mostraron una neoplasia epitelial que formaba glándulas de diferentes tamaños, bordeadas por células de citoplasma eosinófilo, núcleos grandes, hipercromáticos, nucléolos prominentes y mitosis atípicas abundantes, en medio de un estroma desmoplásico con infiltración transmural hasta la muscular profunda (figura 5). La neoplasia tenía transición hacia las áreas adenomatosas de la mucosa residual. No se identificaron infiltraciones perineural, vascular o linfática. Del tejido adiposo pericolónico se disecaron 23 ganglios

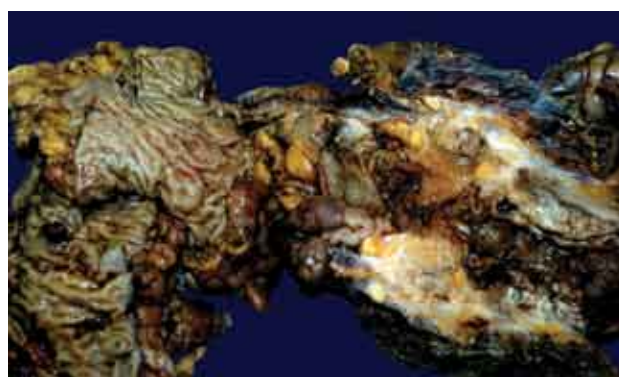


Figura 3. Colon con pólipos y masa tumoral al corte.

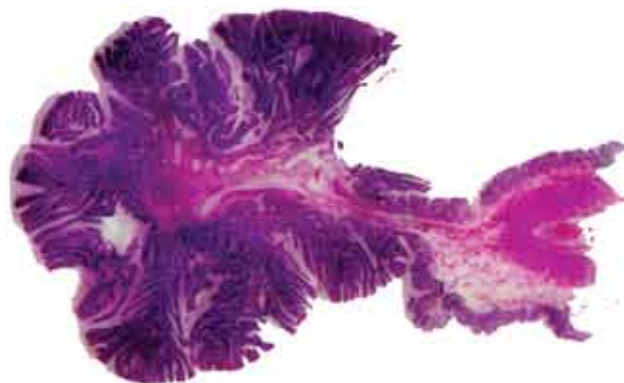


Figura 4. Montaje de una lesión polipoide que corresponde con un adenoma vellosa.

linfáticos con hiperplasia linforreticular, un implante de 0.5 cm de diámetro en la serosa colónica a 15 cm del sitio de neoplasia. Histológicamente las lesiones polipoides correspondieron a adenomas tubulares y los márgenes de resección fueron negativos a neoplasia.

DISCUSIÓN

El síndrome de Turcot es un padecimiento raro que se distingue, clínicamente, por tumores primarios del sistema nervioso central concomitantes con diversas manifestaciones colónicas (desde adenomas aislados hasta cuadros clínicos clásicos de poliposis adenomatosa).¹ Se han descrito tres tipos: *a*) autosómico dominante asociado con poliposis adenomatosa familiar, *b*) autosómico dominante

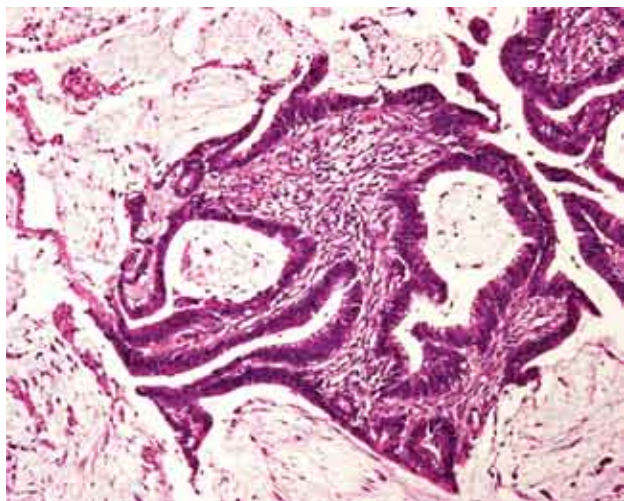


Figura 5. Se observan glándulas neoplásicas con producción de moco y detritus celulares.

asociado con carcinoma colorrectal no hereditario, y *c*) autosómico recesivo.^{3,6,7} Se han identificado varias alteraciones moleculares que ocasionan el síndrome: mutaciones en el gen APC y mutaciones en los genes reparadores del ADN, relacionados con inestabilidad de microsatélites.^{3,7,8,9} Los pacientes con tumores cerebrales y carcinoma colorrectal no polipósico, o múltiples neoplasias, requieren seguimiento clínico diferente al de los pacientes con poliposis adenomatosa familiar. Los que padecen el síndrome de Lynch pueden mejorar su supervivencia, pues múltiples lesiones genómicas que ocasionan inestabilidad en los microsatélites pueden modificar el comportamiento biológico de las otras neoplasias y permitirle al huésped “reaccionar”.¹ Estos pacientes han mostrado además mutaciones en los genes hMSH2 o hMLH1, y con menor frecuencia en APC y p53. Smith y Kern¹⁰ sugirieron que las características atípicas de algunos pacientes con síndrome de Turcot pueden ser secundarias a un gen mutante pleiotrópico con penetración variable. En ellos se sugiere vigilancia estrecha con colonoscopia y tomografía para detectar de manera oportuna las neoplasias.^{8,9}

El caso que aquí se comunica mostró un patrón de herencia autosómico dominante, que se manifestó con neoplasias en el tubo digestivo en tres generaciones, quizá con mutación en el gen APC; sin embargo, los familiares se negaron a realizarse un estudio genético y molecular para precisar el tipo de alteración genética. La supervivencia en estos pacientes es corta, los casos informados viven hasta los 18 años como máximo, no obstante hay dos casos en la bibliografía que se manifestaron a los 45 años de edad, con hallazgos moleculares de mutaciones en MLH1.^{6,7}

REFERENCIAS

1. Hamilton S, Liu B, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:839-47.
2. Kerr NJ, Fukuzawa R, Reeve AE, Sullivan MJ. Beckwith-Wiedemann syndrome, pancreatoblastoma, and the wnt signaling pathway. *Am J Pathol* 2002;160(4):1541-2.
3. Bismar TA, Basturk O, Gerald WL, Schwarz K, Adsay NV. Desmoplastic small cell tumor in the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2004;28(6):808-12.
4. Itoh H, Ohsato K. Turcot syndrome and its characteristic colonic manifestations. *Dis Colon Rectum* 1985;28:399-402.
5. Hedge MR, Chong B, Blazo ME, Chin LH, Ward PA, Chintagumpala MM, Kim JY, Plon SE, Richards S. A homozygous mutation in MSH6 causes Turcot syndrome. *Clin Cancer Res* 2005; 11(13):4689-493.
6. Lebrun C, Olschwang S, Jeannin S, Vandenbos F, Sobol H, Frenay M. Turcot syndrome confirmed with molecular analysis. *Eur J Neurol* 2007;14:470-42.

7. Narayan S, Deodutta R. Role of APC and DNA mismatch repair genes in the development of colorectal cancers. *Molecular Cancer* 2003;2:1-15.
8. Castillo R, Wilson MMG. Turcot syndrome in an elderly adult. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:449-50.
9. Miyaki M, Nishio J, Konishi M, Kikuchi Yanoshita R, Tanaka K, et al. Drastic genetic instability af tumors and normal tissues in Turcot syndrome. *Oncogene* 1997;15:2877-81.
10. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:385-98.
11. Miyaki M, Iijima T, Shiba K, Aki T, Kita Y, Yasuno M, Mori T, Kuroki T, Iwama T. *Oncogene* 2001;20:5215-8.
12. Smith W, Kern B. The nature of the mutation in familial multiple polyposis: papillary carcinoma of the thyroid, brain tumors and familial multiple polyposis. *Dis Colon Rectum* 1973;16:264-71.



Patología de las miopatías más frecuentes

Autor: Alicia Rodríguez Velasco

Tamaño: 14 x 21 cm

Páginas: 157

Editado por: Editorial Prado, S. A. de C. V.

País: México

Edición: primera, 2005.

Este libro de la doctora Alicia Rodríguez es un regalo para cualquiera que esté interesado en las enfermedades musculares de los niños. En unas cuantas páginas se podrán revisar los hallazgos clínicos, paraclínicos histopatológicos, de histoquímica y ultraestructura característicos de las miopatías más frecuentes. Es muy útil para pediatras, neurólogos, neuropediatras, ortopedistas, fisioterapeutas, genetistas, patólogos y estudiantes de medicina.