



Papel del pediatra para identificar niños y adolescentes con sospecha de cáncer hereditario

Pediatrician's role in identifying children and adolescents with suspected hereditary cancer

David Antonio Carreño-Bolaños,* Alán Cárdenas-Conejo,‡ María Teresa de Jesús Cervantes-Díaz§

* Residente de Genética Médica; ‡ Servicio de Genética Clínica, UMAE Hospital de Pediatría; § Departamento de Genética Clínica, UMAE Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

El cáncer es una causa importante de atención en los servicios de salud y, a nivel mundial, es una de las principales causas de mortalidad. En todo el mundo para el año 2020, en pacientes menores de 19 años se atribuyeron a esta enfermedad 107,833 defunciones y se diagnosticaron 279,419 nuevos casos.¹

En general, la etiología del cáncer es multifactorial, interviniendo en diferente magnitud las variantes genómicas, estilos de vida, medio ambiente, carcinógenos, entre otros. Por su forma de presentación, el cáncer puede dividirse en tres grandes grupos: 1) Esporádico, el cual representa 70-80% de todos los casos, y se presenta en uno o pocos individuos de una familia. 2) Familiar (15-20%), corresponde cuando el cáncer ocurre en varios individuos de una misma familia, pero sin identificarse un patrón de herencia específico; para este grupo se considera que existe agregación familiar, ya que intervienen factores compartidos entre los afectados, destacando las variantes genéticas de baja penetrancia y factores ambientales. 3) Hereditario (5-10%); en este grupo existe una variante genética que es patogénica (o mutación) en línea germinal en alguno de los genes que codifican para una proteína involucrada, ya sea en los mecanismos de reparación del ADN, en la regulación del ciclo celular, en la proliferación celular, en angiogénesis, entre otros. En comparación con la población general,

los integrantes de las familias de este último grupo tienen un riesgo incrementado –a lo largo de la vida– para desarrollar un tumor. Para los especialistas en genética, el realizar el análisis genealógico puede identificar de manera sencilla un patrón de herencia mendeliano clásico. Esta última forma de presentación del cáncer también se conoce como síndrome de predisposición al cáncer hereditario.²

Al igual que en adultos, el cáncer en edad pediátrica se considera un evento raro y esporádico. Se estima que entre 8-10% de los niños diagnosticados con cáncer tienen un síndrome de predisposición al cáncer hereditario; sin embargo, este porcentaje puede ser que esté subestimado. En investigaciones recientes se ha demostrado mayor porcentaje de pacientes pediátricos con una variante patogénica en línea germinal en alguno de los principales genes que regulan mecanismos fundamentales del funcionamiento celular. Esta información se ha obtenido gracias a los avances de estudios moleculares, como la secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés), que han permitido identificar nuevos genes relacionados con los síndromes de predisposición a cáncer.³

Los pediatras que atienden niños y adolescentes con cáncer tienen un papel fundamental para identificar pacientes que pueden ser catalogados dentro del grupo

Correspondencia: Alán Cárdenas-Conejo, E-mail: alancardenasconejo@hotmail.com

Citar como: Carreño-Bolaños DA, Cárdenas-Conejo A, Cervantes-Díaz MTJ. Papel del pediatra para identificar niños y adolescentes con sospecha de cáncer hereditario. Rev Mex Pediatr. 2023; 90(2): 45-47. <https://dx.doi.org/10.35366/113264>



de síndrome de predisposición a cáncer hereditario, la historia clínica continúa siendo la principal herramienta en el inicio del proceso de atención médica. A fin de estar más alerta de este tipo de casos, a continuación, se señalan tres aspectos importantes que se deben tomar en cuenta:

Antecedentes familiares (principalmente de primer y segundo grado). Hay características particulares que pueden orientar para pensar en el síndrome de predisposición a cáncer hereditario, tales como:

1. Miembros de un lado de la familia con el mismo tipo de cáncer;
2. individuos con tipos de tumores específicos o poco frecuentes, familiares que desarrollaron neoplasias a edades tempranas (< 45 años);
3. uno o más familiares en quienes se detectaron múltiples tumores primarios o tumores bilaterales y, por último,
4. que en la familia se observe un patrón de herencia mendeliano: autosómico dominante (la mayoría), autosómico recesivo (en éste cobra relevancia el antecedente de consanguinidad, por lo que debe investigarse) o ligado a cromosoma X.⁴

Características del cuadro clínico del paciente en estudio. Cuando el paciente ha tenido dos o más neoplasias malignas, ya sea tumores primarios, tumores bilaterales o multifocales. También es relevante la edad de presentación, ya que si se encuentra fuera del rango de presentación (menor o mayor) pudiera sospecharse de una condición sindrómica. Esta situación aplica para ciertos tipos de tumores, como el carcinoma de plexo coroideo, astrocitoma anaplásico, astrocitoma subependimario de células gigantes, carcinoma adrenocortical, pólipo de tipo hamartomatoso, carcinoma medular de tiroides.⁵

En la exploración física, los siguientes datos clínicos pudieran indicar la presencia de síndrome de predisposición al cáncer hereditario:

1. *Anomalías congénitas:* labio/paladar hendido, anomalías dentales, defectos radiales u otras anomalías esqueléticas, defectos cardíacos, urogenitales.
2. *Dismorfias craneofaciales como las descritas en el grupo de las rasopatías.*
3. *Anomalías en piel:* hiper o hipopigmentación (ej. manchas café con leche –en neurofibromatosis tipo 1–, máculas hipopigmentadas, pigmentación de mucosas), eritema en región malar, fotosensibilidad,

múltiples tumores benignos en la piel (ej. nevos displásicos, lipomas) y telangiectasias.

4. *Alteraciones en la inmunidad o hematológicas:* infecciones de repetición, pancitopenia, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia (ej. anemia de Fanconi).
5. *Alteraciones en el crecimiento:* detención del crecimiento, sobrecrecimiento generalizado, sobrecrecimiento localizado, macro o microcefalia, organomegalias.
6. *Alteraciones oftalmológicas:* hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, aniridia, coloboma y, en particular, pacientes con retinoblastoma.
7. *Alteraciones neurológicas:* retraso del desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual, problemas de aprendizaje y crisis epilépticas (ej. complejo esclerosis tuberosa).
8. *Alteraciones endocrinológicas:* hipercalcemia, hiperparatiroidismo, pubertad precoz.⁶

De acuerdo con los tres aspectos señalados, entonces resulta relevante la actuación del médico pediatra para identificarlos y poder ofrecer atención de manera oportuna a pacientes y familiares ante un caso que se pudiera corresponder a un síndrome de predisposición a cáncer. Asimismo, y como parte de la evaluación integral, se debe solicitar la valoración por el especialista en Genética Médica, incluso en ausencia de casos previos similares en la familia.

Es importante destacar que, en niños y adolescentes, los antecedentes familiares por sí solos no ayudan en la detección de individuos en riesgo, pues pudiera tratarse de una variante patogénica *de novo*, expresividad variable dentro de una misma familia, o bien, que se trate de un gen con penetrancia incompleta o moderada/baja.⁷

Ante un caso sospechoso, el médico genetista deberá analizar toda la información recabada por el equipo de atención médica, y, en caso de ser necesario, será quien dirija y solicite la realización de pruebas moleculares para realizar la confirmación diagnóstica. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que, a pesar de las herramientas moleculares disponibles en la actualidad, el resultado podría no ser definitivo, por lo cual es necesario dialogar con la familia.

Esto último nos recuerda que una de las funciones principales del médico genetista es otorgar asesoramiento genético, el cual consiste en explicar el origen del padecimiento, detallar a las familias las opciones de pruebas moleculares que pueden realizarse, hablar

de las ventajas y limitantes de estas pruebas –a fin de realizar la más apropiada–, así como de permitir la toma de decisiones informadas, garantizando que las familias estén preparadas para afrontar el escenario médico de la mejor manera posible.

También es importante destacar que no en todos los casos está indicada la realización de pruebas moleculares; por ejemplo, los pacientes pediátricos que no han presentado algún tumor o alguna otra característica clínica de un síndrome de predisposición a cáncer, ya que el escrutinio está dirigido a población adulta. Es necesario tomar en cuenta que hacer una prueba molecular sin indicación específica podría tener un impacto negativo en la salud mental de los pacientes y familiares, por lo que solamente está indicada para los casos en los que exista un claro beneficio para llevar a cabo la vigilancia médica a lo largo de la vida.^{7,8}

Todo lo anterior, hace reflexionar sobre las razones por las cuáles es necesario identificar pacientes que pueden corresponder a un síndrome de predisposición a cáncer:^{5,6}

1. El paciente puede participar en un protocolo de seguimiento específico del síndrome, lo cual puede permitir la detección temprana de algún tipo de cáncer.
2. Facilita la identificación de otros familiares que pudieran tener un riesgo alto de desarrollar cáncer.
3. Favorece el diseño de estrategias dirigidas a evitar, al máximo, factores externos que pudieran aumentar el riesgo de desarrollar un tumor, como la exposición a radiación, a luz ultravioleta, humo del tabaco, nitratos y nitritos (contenidos

en embutidos y carnes frías), u otros agentes carcinogénicos.

4. Permite ofrecer a los padres asesoramiento genético reproductivo para futuros embarazos.
5. Ayuda a la familia y al paciente a comprender la situación que se vive, proporcionando explicaciones de las posibles causas del desarrollo del cáncer.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M et al. *Global cancer observatory: cancer today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020 [Accessed March 27, 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>
2. Álvarez Gómez RM, Vidal Millán S, Núñez Martínez P, Wegman Ostrosky T. *Manual de asesoramiento genético en oncología*. México: Permanyer; 2017. pp. 1-65.
3. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(24): 2336-2346.
4. Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, Brecht IB, Burkhardt B, Calaminus G et al. Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet A*. 2017; 173(4): 1017-1037.
5. Scollon S, Anglin AK, Thomas M, Turner JT, Wolfe Schneider K. A comprehensive review of pediatric tumors and associated cancer predisposition syndromes. *J Genet Couns*. 2017; 26(3): 387-434.
6. Coury SA, Schneider KA, Schienda J, Tan WH. Recognizing and managing children with a pediatric cancer predisposition syndrome: a guide for the pediatrician. *Pediatr Ann*. 2018; 47(5): e204-e216.
7. Druker H, Zelle K, McGee RB, Scollon SR, Kohlmann WK, Schneider KA et al. Genetic counselor recommendations for cancer predisposition evaluation and surveillance in the pediatric oncology patient. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(13): e91-e97.
8. Brodeur GM, Nichols KE, Plon SE, Schiffman JD, Malkin D. Pediatric cancer predisposition and surveillance: an overview, and a tribute to Alfred G. Knudson Jr. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(11): e1-e5.