

Resumen de Ponencias Panel de Oncología

Detección temprana de cáncer en niños y adolescentes a través de casos clínicos Síndromes de predisposición al cáncer infantil.

Resúmenes de las ponencias y comunicaciones de la CVII Reunión científica de la SPAOYEX celebrada en Cáceres 8 y 9 de marzo de 2019.

Antonio González-Meneses López. Unidad de dismorfología.
 Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Recibido: 06/03/2019 Aceptado: 07/03/2019

González-Meneses López A. Síndromes de predisposición al cáncer infantil. Vox Paediatr 2019; 26:54-58

Resumen: El cáncer infantil es una enfermedad genética a diferencia del cáncer del adulto, existiendo además una serie de alteraciones sindrómicas que predisponen a padecer cáncer en la infancia con una mayor frecuencia que en la población general. La adecuada identificación de estas alteraciones sindrómicas puede permitir establecer pautas específicas para la detección precoz del cáncer en estos pacientes, así como asesorar a las familias en la recurrencia de estos procesos cuando sean hereditarios.

Palabras clave: Cáncer infantil, síndromes de predisposición al cáncer infantil, síndromes malformativos.

Abstract Childhood cancer is a genetic condition, different from cancer in the adult. Different genetic syndromes predispose to childhood cancer in a higher frequency than in general population. Early identification of these syndromic conditions can lead to establish early malignancies detection strategies in those patients and genetic counseling to their families.

Key words: Childhood cancer, childhood cancer predisposition syndromes, malformative syndrome.

Introducción

El cáncer infantil es una enfermedad genética¹⁻², siendo en ello muy diferente al cáncer del adulto que suele estar influido en muchos casos por factores ambientales. Sin embargo, existen diversos procesos sindrómicos que pueden predisponer al cáncer infantil, ya que en dichos

síndromes la frecuencia de aparición de determinados cánceres supera la frecuencia de dicho cáncer en la población general.

Un síndrome es un conjunto de características clínicas a las que se supone un origen común. En dismorfología, rama de la genética clínica, un síndrome es un conjunto de alteraciones físicas

Autor para correspondencia: Antonio González-Meneses López
 antonio.gonzalezmeneses.l.sspa@juntadeandalucia.es

objetivas (malformaciones) o subjetivas (dismorfias) en un determinado individuo al que se supone un origen genético específico y cuya identificación facilita conocer este origen genético³.

Existen síndromes dismórficos con un aumento de la frecuencia a presentar cáncer en la infancia en las personas que los padecen, permitiendo su adecuada identificación establecer acciones para la detección precoz del cáncer infantil y, en aquellos en que esto sea posible, estrategias preventivas¹.

Síndromes con predisposición al cáncer infantil

Sin pretender hacer un listado exhaustivo vamos a continuación a analizar los principales síndromes genéticos asociados al cáncer infantil y que presentan alteraciones visibles que pueden hacerlos identificables.

- Síndrome de Down.

El síndrome de Down, producido por la presencia de tres cromosomas 21 en un individuo es la causa más frecuente de retraso intelectual de origen genético. Sus características físicas son fácilmente identificables y su asociación con diversos tipos de leucemias ampliamente conocidas^{1-2,4-5}. Fundamentalmente entre un 1-2% de las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) y entre un 15-20 % de las leucemias mieloblásticas agudas (LMA) se darán en personas con síndrome de Down, siendo el riesgo de padecer una leucemia del orden de 7200 veces mayor que la población general si la persona con síndrome de Down presenta una traslocación 15-21 en el caso de leucemias linfoblásticas agudas, y aquellas con alteraciones en el gen GATA1 en el caso de las mieloblásticas⁶. Así pues en el seguimiento recomendado a las personas afectas de síndrome de Down, la detección de la LLA o LMA debe realizarse especialmente en aquellos pacientes con mayor predisposición.

- Rasopatías (síndromes de afectan a la vía del HRAS). Síndromes de Noonan-Costello o cardio-facio-cutáneo.

La vía del HRAS es una vía de señalización celular imprescindible en el control del crecimiento

celular que se encuentra alterada somáticamente en los síndromes de Noonan, Costello o Cardio-facio-cutáneo, grupo de procesos dismórficos caracterizados por talla baja, rasgos dismórficos y malformaciones congénitas cardíacas o renales entre otras. Esta vía comprende diversos genes que interactúan entre sí y con otras vías de señalización celular como la vía del mTOR. Desde el punto de vista de los tumores infantiles, el síndrome de Noonan se ha relacionado con la aparición de síndromes mieloproliferativos, mientras que el síndrome de Costello presenta una mayor incidencia de neuroblastomas y rhabdomiomas embrionarios entre otros tumores con una incidencia aumentada unas 10 veces sobre la población general que llega a ser hasta 42 veces mayor en el síndrome de Costello, caracterizado por talla baja, pelo rizado, hipertelorismo y palmas y plantas con surcos palmares profundos⁷⁻⁸. Estos riesgos tumorales hacen que debamos extremar la vigilancia y la detección precoz en las personas afectas de rasopatías, especialmente en aquellos con síndrome de Costello y ciertas mutaciones de PTPN11 más predisponentes^{6,9}.

Neurofibromatosis

La neurofibromatosis es una enfermedad genética autosómica dominante caracterizada por la presencia de lesiones cutáneas y riesgo tumoral asociado. Se divide fundamentalmente en neurofibromatosis tipo 1 y tipo 2 por mutaciones en los genes NF1 y NF2. Los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 presentan clínicamente manifestaciones cutáneas como mancha café con leche, neurofibromas periféricos o plexiformes, y pueden presentar tumores del sistema nervioso central principalmente fundamentalmente gliomas ópticos. Existe una amplia variabilidad entre las manifestaciones clínicas de diferentes pacientes incluso dentro de una misma familia y con una misma mutación, siendo muy difícil predecir en un paciente concreto su evolución y riesgo de cáncer. De un modo general no se recomienda el uso rutinario de cribado tumoral mediante resonancia magnética nuclear cerebral^{6,10-11}.

En la neurofibromatosis tipo 2, los tumores más comunes son los de vías auditivas, fundamentalmente schwannomas auriculares, siendo su aparición bilateral patognomónica de este tipo de neurofibromatosis, si bien también son frecuentes los meningiomas y ependimomas¹¹.

Por su mecanismo molecular de aparición, los inhibidores de la m-TOR, como el everolimus, han demostrado utilidad en el tratamiento de estos tumores ya que existe una estrecha relación entre la expresión de NF1 y NF2, y la vía PIK3A/AKT/ mTOR¹².

Complejo esclerosis tuberosa

El complejo esclerosis tuberosa es un síndrome neurocutáneo multisistémico que asocia alteraciones cutáneas como manchas hipocromas, túberes cutáneos, epilepsia, crecimiento celular, y hamartomas en el corazón los riñones o el cerebro. Es una alteración genética debida a mutaciones en los genes *TSC1* o *TSC2*. Al igual que en la neurofibromatosis, existe una estrecha relación con la vía PIK3A/AKT/ mTOR, siendo los inhibidores de la misma tratamientos prometedores en algunas de las manifestaciones tumorales del complejo esclerosis tuberosa¹². Se han desarrollado diferentes guías de seguimiento para la supervisión de los problemas asociados a esta enfermedad destacando la realización periódica de ecografías renales y resonancia magnética nuclear cerebral para la detección precoz y seguimiento de los tumores¹³⁻¹⁴.

Síndrome de Gorlin

Es una alteración genética caracterizada clínicamente por la presencia de malformaciones congénitas como labio leporino o fisura palatina, alteraciones esqueléticas, quistes odontógenos y una predisposición aumentada a tumores fundamentalmente cutáneos pero también en otras localizaciones. Entre estos tumores destacan los carcinomas basocelulares, pero también el meduloblastoma. Esta alteración genética es debida a mutaciones dominantes del gen *PTCH1*. Su correcta identificación va a permitir el tratamiento precoz de los tumores cutáneos

en caso de aparecer, prevenir malformaciones en futuros hijos de las personas afectas, y aconsejar al paciente sobre la disminución de la exposición solar y a radiaciones ionizantes como radiografías¹⁵.

Síndrome de Beckwith Wiedemann.

El Síndrome de Beckwith Wiedemann es un síndrome de sobrecrecimiento caracterizado por la presencia de manifestaciones clínicas tales como sobrecrecimiento localizado que puede afectar a un hemicuerpo, macroglosia, hipoglucemias al nacimiento, angiomas faciales y predisposición tumoral aumentada. Se debe a alteraciones en la zona reguladora del crecimiento situada en el brazo corto del cromosoma 11, que puede alterarse por diversas causas tales como mutaciones puntuales, disomías uniparentales o alteraciones cromosómicas que afecten a dicha región.

Desde el punto de vista tumoral destaca el aumento del riesgo de presentar tumor de wilms o hepatoblastomas, estando recomendada la realización en estos pacientes de ecografías abdominales seriadas trimestrales o semestrales hasta los siete años de edad, que es el momento de mayor riesgo de aparición tumoral. Actualmente la realización seriada de marcadores tumorales tipo alfa feto proteína o beta HGC, que también se ha utilizado durante años para la detección precoz de estos tumores no se considera superior a la realización de la ecografía¹⁶⁻¹⁷.

Síndromes de inestabilidad cromosómica

Los síndromes de inestabilidad cromosómica son procesos caracterizados por una falta de reparación ante la rotura del ADN asociando clínicamente inmunodeficiencia, neurodegeneración y tumorigénesis. La mayoría de los procesos tienen una herencia autosómica recesiva. Diferentes genes afectados pueden dar cuadros distintos pero que comparten las características antes reseñadas^{1,6}. Así entre este grupo de patologías podemos encontrar entre otras:

-Ataxia telangiectasia: enfermedad autosómica recesiva caracterizada por una alteración en el gen ATM que provoca en la persona afectada un grado variable y progresivo de inmunodeficiencia, neurodegeneración progresiva con ataxia y la aparición de telangiectasias especialmente en la conjuntiva así como una alta predisposición a padecer tumores de forma espontánea o tras recibir radiaciones ionizantes. La alteración del gen ATM provoca en la célula un aumento de las roturas espontáneas de la doble cadena de ADN, una mayor sensibilidad a las radiaciones y al estrés oxidativo y un envejecimiento prematuro de la misma. Estas alteraciones celulares son las responsables de la clínica que le paciente presenta.

Las alteraciones neurológicas están presentes desde la primera infancia progresando especialmente en las capacidades de movilidad, llevando al paciente a una silla de ruedas en la segunda década de la vida. A estas alteraciones debemos añadir las alteraciones inmunitarias con menor producción de anticuerpos y mayor susceptibilidad a infecciones, así como la aparición de tumores especialmente linfomas y leucemias. Sin llegar a la alta incidencia de los afectos, los portadores de mutaciones en el gen ATM en heterocigosis, como los padres o los hermanos de los afectos, tienen también un aumento del riesgo global tumoral en relación a la población general¹⁸.

-Anemia de Fanconi: alteración genética debida a mutaciones de múltiples genes asociados a la anemia de Fanconi (actualmente unos 22 genes diferentes) y heredados de modo autosómico recesivo. Provoca alteraciones malformativas fundamentalmente a nivel de los radios, con hipoplasia de los mismos con o sin alteraciones de los pulgares, acompañados de fallos de la función de la médula ósea y aumento de susceptibilidad tumoral unas 700 veces la población general. Las alteraciones genéticas de la vía de la anemia de Fanconi, provocan una susceptibilidad a la rotura espontánea del ADN y a dificultades de su reparación. Los tumores pueden aparecer en cualquier localización¹⁹.

-Síndrome de Bloom: síndrome caracterizado por alteraciones del crecimiento pre y postnatal con aumento de sensibilidad a la exposición solar en la piel, discapacidad intelectual y riesgo aumentado de cáncer tanto cutáneo como tumor de Wilms entre otros. Se hereda en un modo autosómico recesivo²⁰.

Defectos de reparación del ADN; Xeroderma pigmentoso

Similar a las alteraciones expuestas anteriormente existen también procesos que tiene alterada la reparación de los daños que sufre el ADN por exposición solar, a radiaciones ionizantes o al estrés oxidativo, provocando cuadros variables de fotosensibilidad, retraso intelectual progresivo tipo neurodegeneración y sensibilidad aumentada a tumores fundamentalmente cutáneos. Existen diversos genes involucrados en este espectro de alteraciones que provocan discapacidad intelectual hasta en el 25% de los casos. La protección solar extrema y la vigilancia dermatológica de los tumores, fundamentalmente basocelulares, espinocelulares y melanomas es imprescindible²¹.

Conclusión

Los tumores infantiles tienen un origen muy diferente a los tumores del adulto en líneas generales con mayor influencia en muchos casos de alteraciones genéticas subyacentes que pueden aumentar su riesgo en determinadas personas. En los síndromes con susceptibilidad aumentada a tumores, existen manifestaciones malformativas o dismórficas extratumorales que pueden permitir hacer un diagnóstico precoz de dichos síndromes pudiendo establecer programas de detección precoz de los mismos, así como facilitando a las familias consejo genético adecuado ya que muchas de ellas son patologías hereditarias.

Bibliografía

- 1.- González-Meneses López A. Bases genéticas y moleculares del cáncer infantil. *Pediatría integral* 2016; 20: 359-366.

- 2.- Peris Bonet R. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2014. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Universidad de Valencia, Valencia, 2015.
- 3.- González-Meneses López A. Dismorfología clínica genética I: enfoque diagnóstico del paciente dismórfico. *An Ped Cont.* 2008; 6:140-146.
- 4.- Satgé D, Seidel MG. The Pattern of Malignancies in Down syndrome and its potential context with the immune system. *Front Immunol.* 2018; 9:3058.
- 5.- Mateos MK, Barbaric D, Byatt SA, Sutton R, Marshall GM. Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets. *Transl Pediatr.* 2015; 4: 76-92.
- 6.- 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.
- 7.- Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U et al. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer.* 2015; 112(8):1392-7.
- 8.- Jongmans MCJ et al. Cancer risk in patients with Noonan syndrome carrying a PTPN11 mutation. *Eur J Hum Genet.* 2011; 19(8):870-4.
- 9.- Pierpont MEM et al. Cardio-Facio-Cutaneous Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management Guidelines. *Pediatrics.* 2014; 134:e1149.
- 10.- Evans DGR et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(12):e46-e53
- 11.- Campian J. CNS Tumors in Neurofibromatosis. *J Clin Oncol.* 2017; 35(21): 2378–2385.
- 12.- Hütt-Cabezas M, Karajannis MA, Zagzag D, Shah S, Horkayne-Szakaly I, Rushing EJ et al. Activation of mTORC1/mTORC2 signaling in pediatric low-grade glioma and pilocytic astrocytoma reveals mTORas a therapeutic target. *Neuro Oncol.* 2013; 15(12):1604–1614
- 13.- Randle SC. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *Pediatric Annals* 2017; 46(4):e166-e171
- 14.- Weidman DR, Pole JD, Bouffet E, Taylor MD, Bartels U. Dose-Level Response Rates of mTOR Inhibition in Tuberous Sclerosis Complex-Related Subependymal Giant Cell Astrocytoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2015; 62:1754-1760.
- 15.- Bresler SC, Padwa BL, Granter SR. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (Gorlin Syndrome). *Head and Neck Pathol.* 2016; 10:119-124.
- 16.- Kalish JM, Doros L, Helman LJ, Hennekam RC, Kuiper RP, Maas SM et al. Surveillance Recommendations for Children with Overgrowth Syndromes and Predisposition to Wilms Tumors and Hepatoblastoma. *Clin Cancer Res.* 2017; 23:e115–e122.
- 17.- Brioude F, Kalish JM, Mussa A, Foster AC, Blik J, Ferrero GB et al. Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith–Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14:229-249.
- 18.- Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2016; 11:159
- 19.- Nepal M, Nepal M, Che R, Zhang J, Ma C, Fei P. Fanconi Anemia Signaling and Cancer. *Trends Cancer.* 2017; 3:840–856.
- 20.- C. C. Flanagan M, «Bloom Syndrome. Genereviews,» 14 febrero 2019. [En línea]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1398/>. [Último acceso: 5 marzo 2019].
- 21.- D. J. Kraemer KH, «Genereviews. Xeroderma pigmentosum,» 29 sep 2016. [En línea]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1397/>. [Último acceso: 5 3 2019].