

Presentación de caso

Hospital Provincial General Camilo Cienfuegos. Sancti Spíritus. Cuba

Síndrome de Lynch tipo II. Presentación de caso

Syndrome of Lynch type II. Case presentation

Sila Castellón Mortera¹, Haydelisis Peraza González², Ofelia Pompa Oliva³

Especialista de 2do grado en Medicina Interna. Profesor Titular y Consultante. Máster en Longevidad Satisfactoria. Hospital Provincial General Camilo Cienfuegos. Sancti Spíritus. Cuba¹.
silac.ssp@infomed.sld.cu

Especialista de 1er grado en Medicina General Integral y Gastroenterología. Máster en Longevidad Satisfactoria. Hospital Provincial General Camilo Cienfuegos. Sancti Spíritus. Cuba².

Especialista de 1er grado en Medicina General Integral y Gastroenterología. Máster en Longevidad Satisfactoria. Hospital Provincial General Camilo Cienfuegos. Sancti Spíritus. Cuba³.

RESUMEN

Fundamento: el cáncer colorrectal hereditario no ligado a la poliposis asociado a neoplasias extra intestinales se denomina Síndrome de Lynch tipo 2 y su diagnóstico constituye un reto para el personal médico. **Objetivo:** propiciar mediante la presentación de un caso el pensamiento clínico y la actualización científica en esta entidad para efectuar un diagnóstico más oportuno. **Presentación de caso:** paciente de 49 años, ingresó por una masa palpable en fosa ilíaca izquierda e hipogastrio. Se realizó resección quirúrgica y se diagnosticó un cistadenocarcinoma mucinoso papilar de ovario para lo cual se le prescribió quimioterapia. Dos años más tarde se ingresó por dolor en hemiabdomen inferior, astenia, mareos y palidez cutáneo mucosa. Tras otra intervención quirúrgica se diagnosticó un adenocarcinoma de colon sigmoidees. La paciente falleció posteriormente por un cuadro de sangramiento en sábana y fallo multiórganos. **Conclusiones:** basado en los criterios de Ámsterdam y Bethesda se realizó el diagnóstico de un Síndrome de Lynch tipo 2. Por la frecuencia de la variante hereditaria no polipósica dentro de los cánceres colorrectales se impone una valoración integral del paciente y un juicio clínico coherente para mejorar la certeza diagnóstica en un síndrome que no es infrecuente sino poco diagnosticado.

SUMMARY

Background: hereditary colorectal cancer non-related to polyposis associated to extraintestinal neoplasias is called syndrome of Lynch type II and its diagnosis constitutes a challenge for medical staff. **Objective:** to make possible through a case presentation the clinical thought and the scientific up-dating in this entity to make a more accurate diagnosis. **Case presentation:** a forty –nine years old patient was admitted for a palpable mass on the left iliac fossa and hypogastrium. A surgical resection was carried out and a papillary mucinous cystadenocarcinoma of ovary was diagnosed for which chemotherapy was prescribed. Two years she was admitted for lower hemoabdomen pain, asthenia, dizziness and cutaneous mucosa paleness. After another surgery a sigmoid colon adenocarcinoma was diagnosed. Later the patient died due to a bleeding and multiorgan failure. **Conclusions:** based on the criteria of Amsterdam and Bethesda a diagnosis was made of a syndrome of Lynch type II. Due to the frequency of the non-polyposic hereditary variant of the colorectal cancers it is mandatory an integral evaluation of the patient and a coherent clinical judgment in order to improve the diagnostic certainty in a syndrome which is not infrequent but poorly diagnosed.

Keywords: non-related polyposic hereditary colorectal cancer, Lynch syndrome, colorectal cancer

MeSH: COLORECTAL NEOPLASMS, HEREDITARY NONPOLYPOSIS/diagnosis, COLORECTAL NEOPLASMS, HEREDITARY NONPOLYPOSIS/surgery

INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon es una de las afecciones malignas más comunes en el hombre y la más frecuente del tubo digestivo, representa aproximadamente el 15 % de todos los tumores diagnosticados. En la mayoría de los países desarrollados la tasa de mortalidad por cáncer de colon oscila alrededor de 10 x 100 000 habitantes, y es similar para ambos sexos. En numerosos países esta neoplasia ocupa el segundo lugar como causa de muerte tanto en hombres como en mujeres, solo precedido por el cáncer de pulmón en el hombre y el de mama en la mujer. En las últimas décadas existe una tendencia sostenida al incremento tanto de la mortalidad como de la morbilidad por esta neoplasia triplicando, aproximadamente, sus cifras en los últimos años¹⁻⁴.

Dentro del término general de cáncer de colon se identifican varias entidades, las cuales es posible diferenciarlas entre sí, atendiendo a su cuadro clínico, histológico, entre otros. Un aspecto que caracteriza a un grupo de neoplasias de colon es su carácter hereditario, una de las cuales se conoce como Cáncer Hereditario Familiar No Polipósico (CCHNP) o Síndrome de Lynch, el cual representa el 10 % de todos los cánceres colorrectales hereditarios⁵. Presenta un patrón hereditario autosómico dominante y se caracteriza por el desarrollo precoz (habitualmente antes de los 50 años de edad) de un carcinoma colorrectal, de predominio en el colon derecho y una elevada tendencia a presentar lesiones sincrónicas o metacrónicas, así como neoplasias de otro origen (endometrio, estómago, páncreas, sistema urinario, ovario, vías biliares, intestino delgado) denominándose Síndrome de Lynch tipo II o síndrome de cáncer familiar. Diversas neoplasias, entre ellas las de endometrio y ovario, constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de una segunda neoplasia de localización colorrectal³.

El objetivo fundamental de este artículo es propiciar la actualización científica en las formas de cáncer colorrectal que tienen un carácter hereditario, las cuales son frecuentes y poco diagnosticadas, de ahí la necesidad de conferirle la importancia requerida a un adecuado interrogatorio de los antecedentes personales y familiares de neoplasias de esta localización.

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente de 49 años de edad que ingresa en el servicio de ginecología del Hospital Provincial General Camilo Cienfuegos de Sancti Spiritus, por una masa abdominal palpable, localizada en fosa iliaca izquierda e hipogastrio, interpretada al ingreso como un quiste de ovario. Un mes antes de la admisión hospitalaria presentó dolor intenso en fosa ilíaca izquierda e hipogastrio.

En el examen físico se constató una masa semidura que ocupaba hipogastrio y fosa ilíaca izquierda. En la ecografía abdominal realizada se describió una masa quística trabeculada que ocupaba gran parte del abdomen. En la tomografía axial computarizada (TAC) del abdomen se observó una imagen que se extendía desde la excavación pélvica hasta la región umbilical, multilobulada, con calcificaciones periféricas.

La paciente fue intervenida quirúrgicamente, extrayéndosele líquido peritoneal para muestra y se le realizó excéresis de un tumor de ovario a predominio líquido, multilobular. Se le practicó histerectomía total con doble anexectomía. Evolucionó favorablemente y se egresó con el diagnóstico de tumor de ovario. El resultado anatomopatológico de la tumoración extraída fue un cistoadenocarcinoma mucinoso papilar de ovario en estadio T1a por lo que se prescribió tratamiento con quimioterapia. Dos años después, ingresó por un cuadro clínico caracterizado por dolor abdominal en hipogastrio y fosa iliaca izquierda, de 2 días de evolución, decaimiento, mareos y palidez cutáneo-mucosa. Se constataron cifras bajas de hemoglobina. Se le planteó como impresión diagnóstica inicial: posible metástasis de adenocarcinoma de ovario y anemia secundaria. Se le indicó ecografía abdominal en la que se detectó líquido de mediana cuantía libre en cavidad, sin otras alteraciones orgánicas por este examen

Se le realizó videorectosigmoidoscopia, no se logró avanzar del sigmoides, pues ofreció resistencia y dolor al paso del endoscopio. Al sexto día de su ingreso mantenía el dolor, no expulsaba gases y no podía defecar. Al examen físico el abdomen se encontraba globuloso, distendido, doloroso a la palpación

superficial y profunda, con ausencia de ruidos hidroaéreos. Se le indicó radiografía (Rx) de abdomen simple en el que se apreciaron niveles hidroaéreos y se decidió intervenirla quirúrgicamente de urgencia valorándose la posibilidad diagnóstica de una oclusión intestinal por bridas. En el acto operatorio se encontró un tumor de colon sigmoides y se le realizó colostomía. Cinco días después fue reintervenida por un hemoperitoneo. Se observó sangre en sábana en todo el suelo pelviano y el parietocólico derecho y se aspiraron 2000 ml de sangre oscura. Se trasladó a la Unidad de Cuidados Intermedios reportándose grave, en shock hipovolémico. La paciente falleció 4 días más tarde con sangramiento activo, dolor y distensión abdominal y anuria (fallo multiórgano).

El resultado anatómico-patológico del tumor de colon extraído en la intervención por el cuadro oclusivo fue un adenocarcinoma poco diferenciado de sigmoides, asociado a un infiltrado inflamatorio crónico agudizado difuso.



Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Provincial General Camilo Cienfuegos de Sancti Spíritus.

El informe final del departamento de anatomía patológica fue:

- Cistoadenocarcinoma mucinoso papilar de ovario estadio T1a
- Adenocarcinoma poco diferenciado de colon sigmoides
- Carcinomatosis peritoneal
- Fallo multiórgano

Las manifestaciones clínicas presentadas por esta paciente en sus dos admisiones hospitalarias, la edad de presentación de los dos procesos oncoproliferativos, confirmados histológicamente y su localización, constituyeron evidencias irrefutables, sustentadas en los criterios de Amsterdam y Bethesda 4,5,12 de que se trató de un caso de Síndrome de Lynch tipo II.

DISCUSIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) solamente es precedido en frecuencia por el de pulmón en el hombre y el de mama en la mujer, el CCHNP es la causa hereditaria más común de CCR. Se denomina también como Síndrome de Lynch, conocido en su versión en inglés como Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC). Es una enfermedad familiar dominante no ligada al sexo con un riesgo clínico de padecer cáncer del 50 % a los 45 años de edad 4 . Debuta por medio de una neoplasia colónica entre la segunda y

cuarta década de la vida (media de 44 años), mientras la edad media de comienzo para la población general es de 64 años⁴⁻⁶.

La penetración génica estimada, es decir la frecuencia con la cual se expresa el gen mutado en un individuo es del 85-90 % para el CCR. Existen 2 subtipos de CCHNP: los Síndromes de Lynch tipo I , donde el riesgo de padecer cáncer está ligado únicamente al CCR y los Síndromes de Lynch tipo II que desarrollan CCR (78 %) ^{7,8} y neoplasias extracolónicas en ovario, estómago, piel y el endometrio. El cáncer de endometrio es el segundo cáncer más frecuente, afecta por lo menos un miembro en el 50 % de las familias, tiene un riesgo acumulado en las portadoras 10 veces mayor que en la población general y tiene un riesgo máximo de suceder 15 años antes (media 48 años) que el estimado (55-75 años) para el resto de la población, encontrándose el 98 % por debajo de los 65 años⁴⁻¹¹.

La presencia de una tumoración dolorosa y palpable en fosa iliaca izquierda e hipogastrio de esta paciente obligó a realizar un ejercicio clínico en el que debían figurar como posibilidades diagnósticas las afecciones ginecológicas y del colon. Al seguir las etapas del método clínico se consideraron como elementos de mucho valor la confirmación histológica de un cistoadenocarcinoma mucinoso papilar de ovario en el primer ingreso y dos años más tarde la comprobación de otra neoplasia, localizada en colon sigmoides. Ante esta situación surge una interrogante:

¿Se trataba de una paciente con dos procesos neoformativos relacionados?

El diagnóstico Síndrome de Lynch tipo 2 se consideró por detección de un CCR y un cistoadenocarcinoma mucinoso de ovario en un período de 2 años y reunir dos criterios de Ámsterdam-I ^{3,4,12}.

- Edad al diagnóstico menor de 50 años en por lo menos uno de los casos de CCR.
- Exclusión de Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF).

Además, también cumplió los criterios de Ámsterdam-II, cuya única diferencia con los de Ámsterdam-I es la inclusión de otros cánceres relacionados al CCR, frecuentes en los Síndromes de Lynch tipo II.

En cuanto a los criterios de Bethesda para en CCHNP se cumplió el que plantea que deben confirmarse dos cánceres relacionados al CCHNP, incluyendo CCR metacrónico^{4,12}.

CONCLUSIONES

La valoración integral de los dos ingresos de esta paciente, siguiendo las etapas del método clínico, el establecimiento de una relación entre los diagnósticos al egreso en sus dos admisiones hospitalarias y un juicio clínico coherente en el que se precisó el cumplimiento de los criterios de Ámsterdam y de Bethesda, constituyeron los pilares fundamentales para la realización del diagnóstico de un Síndrome de Lynch en esta paciente, de ahí que por la frecuencia de la variante hereditaria no polipósica dentro de los cánceres colorrectales se imponga una correcta aplicación del método clínico para mejorar la certeza diagnóstica en un síndrome que no es infrecuente sino poco diagnosticado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Valdivia G, Bastías G, Márquez P. Magnitud de la Enfermedad Crónica en Chile. Boletín de la Esc Medicina. 1994; 23(1):35-40. Disponible en: http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/boletin/html/salud_publica/1_9.html
2. Jasperson KW, Vu TM, Schwab AL, Neklason DW, Rodriguez-Bigas MA, Burt RW, et al. Evaluating Lynch syndrome in very early onset colorectal cancer probands without apparent polyposis. Fam Cancer. 2010 Jun;9(2):99-107. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10689-009-9290-4>
3. Castells A, Piqué JM. Tumores intestinales. En: Ferreras V, Rozman C, Medicina interna 14ª ed. Madrid: Harcourt; 2010p.261-272.

4. Vasen HF, Möslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet*. 2007 Jun; 44(6):353-62. Available from: <http://jmg.bmj.com/content/44/6/353.long>
5. Steinke V, Engel C, Büttner R, Schackert HK, Schmiegel WH, Propping P. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC)/Lynch Syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Jan; 110(3):32-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3566622/>
6. Volgestein B, Kinzler KW. *The Genetic Basis of Human Cancer*. New York: McGraw-Hill; 1998.
7. Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Griffioen G, et al. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol*. 2001 Oct 15; 19(20):4074-80. Available from: <http://jco.ascopubs.org/content/19/20/4074.long>
8. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, de la Chapelle A, Hampel H, Aaltonen LA, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA*. 2012 Oct 17; 308(15):1555-65. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1383232>
9. Park YJ, Shin KH, Park JG. Risk of Gastric Cancer in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer in Korea. *Clin Cancer Res*. 2000 Aug; 6(8):2994-8. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/6/8/2994.long>
10. Suehiro Y, Hinoda Y. Genetic and epigenetic changes in colorectal cancer and genetic testing for personalized medicine. *Rinsho Byori*. 2012 Oct; 60(10):976-81. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23323463>
11. Reeves SG, Meldrum C, Groombridge C, Spigelman AD, Suchy J, Kurzawski G, et al. MTHFR 677 C>T and 1298 A>C polymorphisms and the age of onset of colorectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Eur J Hum Genet*. 2009 May; 17(5):629-35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2986255/>
12. Reeves SG, Rich D, Meldrum CJ, Colyvas K, Kurzawski G, Suchy J, et al. IGF1 is a modifier of disease risk in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2008 Sep 15; 123(6):1339-43. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.23668/abstract>
13. Russo A, Sala P, Alberici P, Gazzoli I, Radice P, Montefusco C, et al. Prognostic relevance of MLH1 and MSH2 mutations in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Tumori*. 2009 Nov-Dec; 95(6):731-8. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Russo+A%2C+Sala+P%2C+Alberici+P%2C+Gazzoli+I%2C+Radice+P%2C+Montefusco+C%2C+et+al.+Prognostic+relevance+of+MLH1+and+MSH2+mutations+in+hereditary+non-polyposis+colorectal+cancer+patients.+Tumori.+2009+Nov-Dec%3B95%286%29%3A731-8>