

Sección: Caso de interés

## Carcinoma hereditario no polipoideo de colon. Síndrome de Lynch. Informe de un caso y revisión de la literatura.

Clara Elena Duarte, M.D.<sup>1</sup>, Abraham Kestenber, M.D.<sup>2</sup>

### RESUMEN

El carcinoma hereditario no polipoideo de colon es una entidad poco conocida en Colombia. En esta presentación se enfatizan las características que enmarcan este síndrome y se procura establecer unas guías que ayuden a su diagnóstico. Este tipo de cáncer de colon se caracteriza por ser hereditario en forma autosómica dominante. Se presenta a temprana edad, afecta principalmente el colon derecho y tiene una alta incidencia de sincronidad y metacronicidad (síndrome de Lynch tipo I). También se puede asociar con entidades malignas en endometrio y ovarios (síndrome de Lynch tipo II). Se resume aquí la historia de una señora de 42 años, con una clara historia familiar de cáncer colorrectal a quien se le diagnosticó por rectosigmoidoscopia un adenocarcinoma del rectosigmoide. Hacia 10 años la operaron de adenocarcinoma del ciego y un año después se le realizó anexohisterectomía por carcinoma de endometrio y ovario. Cuando se diagnostica un caso con todas estas características, es necesario realizar una colectomía abdominal total y establecer un programa estricto de vigilancia sobre el paciente y sus familiares en primer grado.

Está bien definido que en 5% a 6% de los casos, el cáncer colorrectal es hereditario, como lo demuestran los estudios epidemiológicos realizados por Lynch<sup>1</sup>.

Dentro de este tipo de cáncer hereditario hay algunos pacientes que pertenecen al grupo de síndrome de

poliposis familiar múltiple, pero otros pertenecen al grupo del síndrome de cáncer hereditario colorrectal no polipoideo.

La poliposis familiar múltiple, es una enfermedad hereditaria caracterizada por el desarrollo de un sinnúmero de pólipos adenomatosos en el colon y recto<sup>2</sup>. Según Goligher<sup>3</sup>, este síndrome lo describió Cripps en 1882, y en 1925 Lockart-Mummery llamó la atención sobre la gran predisposición de estos pólipos a convertirse en cáncer. Probablemente es correcto decir que la poliposis familiar múltiple es la enfermedad precancerosa que se define con más claridad<sup>4</sup>.

Lynch<sup>5</sup> describió el síndrome de cáncer colorrectal no polipoideo, cuadro también hereditario, como 5 veces más frecuente que el cáncer polipoideo, y lo clasificó según si las lesiones afectaban sólo el colon (Lynch I), o si se asociaban con tumores simultáneos de localización extracolónica o de aparición posterior al diagnóstico de cáncer colónico (Lynch II).

Otras características de este síndrome son: aparición en edad temprana, predominio del colon derecho y una alta tasa de sincronidad y metacronicidad. A diferencia del carcinoma de colon tipo polipoide de fácil diagnóstico, el carcinoma colorrectal hereditario no polipoideo se diagnostica con dificultad, pues no hay signos premonitorios o marcadores biológicos de especificidad y sensibilidad aceptables<sup>6</sup>.

Es importante tener en cuenta que del buen diagnóstico dependen un tratamiento y una vigilancia correctos, encaminados a descubrir la aparición de tumores metacrónicos.

El propósito de este artículo, es presentar el caso clínico de una paciente con el diagnóstico de cáncer de

1. Residente, Departamento de Cirugía, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

2. Docente Adjunto, Departamento de Cirugía, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

colon hereditario no polipoideo, tipo Lynch II con énfasis en la importancia de reconocer estos casos por medio de una historia familiar adecuada. Se discuten además, las pautas de manejo y seguimiento que se recomienda en la actualidad.

**CASO CLINICO**

Mujer de 42 años, raza blanca, que consultó por dolor abdominal recurrente, cambios en los hábitos intestinales, pues alternaba períodos de diarrea con episodios de constipación, hematoquexia, pérdida de peso, anorexia, y debilidad. Dentro de los antecedentes, 10 años atrás se le practicó un colon por enema, que mostró una imagen de defecto en el ciego (Figura 1). La hemicolectomía derecha demostró que la imagen de defecto correspondía a un adenocarcinoma del ciego. Un año después se operó de nuevo, realizándosele una anexohisterectomía abdominal total, con el diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio. Concomitante se encontró también un cistoadenocarcinoma de ovario.

En esa oportunidad recibió quimio y radioterapia, y permaneció asintomática por un período de 10 años. Otro antecedente, tal vez el más relevante, era la historia de cáncer de colon en varios miembros de la familia (Figura 2).

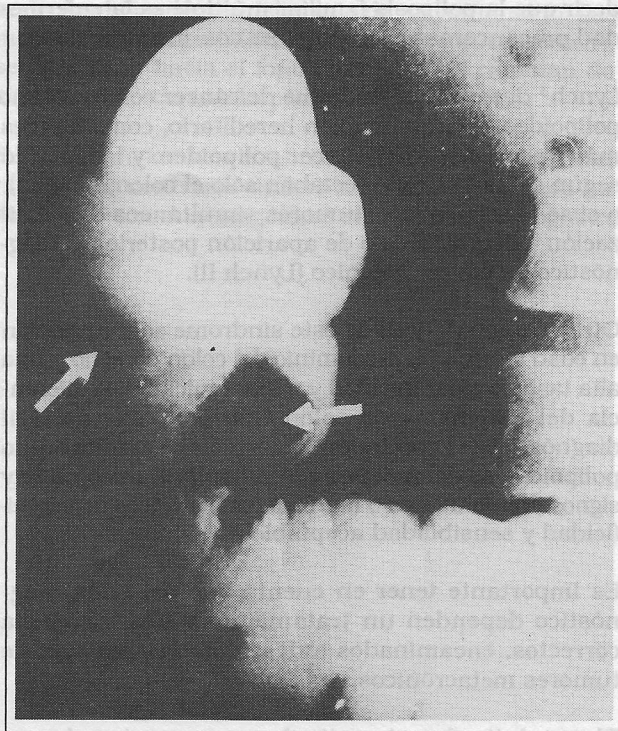


Figura 1. Gran imagen de defecto a nivel del ciego.

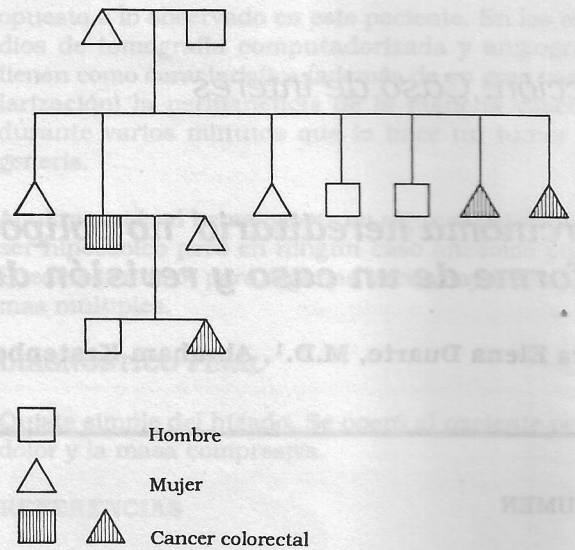


Figura 2. Historia familiar.

El primer estudio para investigar la causa de la anemia severa y de la hematoquexia, mostró un defecto en corazón de manzana a nivel del rectosigmoide (Figura 3). La sospecha de un nuevo carcinoma se confirmó con la endoscopia, que evidenció un tumor obstructivo a 20 cm del reborde anal, cuya biopsia se informó como adenocarcinoma.

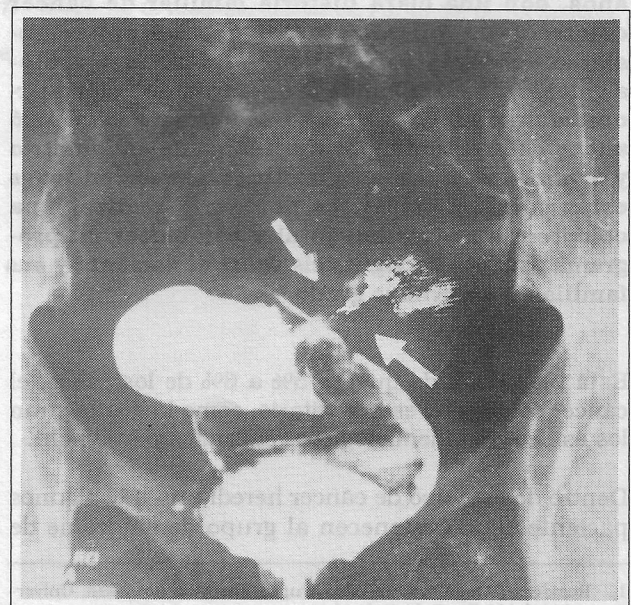


Figura 3. Imagen en corazón de manzana a nivel del rectosigmoide.

En cirugía sólo fue posible realizar una colostomía paliativa, debido a la presencia de múltiples metástasis con fijación del tumor al uréter y a los vasos ilíacos izquierdos.

## DISCUSION

El síndrome de cáncer hereditario no polipoideo, también conocido como síndrome de Lynch, es una entidad que se transmite en línea directa de padre a hijos, pues es enfermedad de base genética autosómica dominante<sup>7</sup>.

Como se mencionó, se caracteriza por la presencia en pacientes jóvenes de tumores colónicos por lo general de localización derecha, con una frecuencia muy alta de sincronidad y metacronicidad<sup>8</sup>, como en el caso actual.

La frecuencia del síndrome de Lynch, en comparación con el adenocarcinoma de colon de ocurrencia esporádica, es relativamente baja (5% a 6%), pero mayor que la del carcinoma relacionado con la poliposis familiar múltiple, cuya frecuencia relativa es de 1%<sup>9</sup>. A diferencia del anterior, en el síndrome de Lynch, el colon no tiene pólipos, ni hay tumores óseos o quistes sebáceos asociados, como en el síndrome de Gardner<sup>10</sup>.

Estas diferencias casualmente hacen difícil determinar las personas de la población a riesgo de desarrollar adenocarcinomas de colon derecho (Lynch I), o la otra variedad, donde además del cáncer colónico hay adenocarcinomas de otras localizaciones: endometrio, ovario, etc (Lynch II).

A pesar de algún interés reciente, no existe información en Colombia que permita sensibilizar a los médicos respecto de la existencia de este exótico síndrome hereditario. Asimismo tampoco hay información que oriente para realizar un manejo racional definido en términos de prevenir carcinomas en el colon residual o carcinomas a otros niveles. Es necesario insistir en que el cirujano debe siempre tratar de darse cuenta que su paciente no tiene un carcinoma esporádico sino un carcinoma hereditario, pues el resto de los descendientes en línea directa tienen 50% de riesgo de llegar a desarrollar el síndrome<sup>10</sup>, porque la penetrancia del gen es de 95%.

El diagnóstico del síndrome de Lynch, se basa en las características clínicas del enfermo como son: presentación del cáncer colónico a edad temprana, casi siempre menos de 44 años<sup>6</sup>; múltiples carcinomas sincrónicos de colon (20%); o desarrollo posterior de

otros carcinomas en el remanente colónico en 40% de casos después de los 10 años del diagnóstico del primer tumor<sup>11</sup>.

Según Lynch & Watson<sup>6</sup> y Mecklin<sup>12</sup> otras características de estos adenocarcinomas hereditarios no originados en poliposis, son la frecuencia significativamente alta para localizarse en el colon derecho (70%), la mayor frecuencia de tumores mucinosos (37%) y la frecuencia también mayor de tumores indiferenciados (24%).

La enferma de este trabajo presentaba prácticamente todos los datos para ser clasificada dentro del grupo Lynch II, a saber: historia familiar de cáncer colónico, tumor inicial en el colon derecho (ciego), tumores extracolónicos (endometrio, ovario) y, por último, un carcinoma metacrónico del sigmoide. Con base en todo lo dicho, la labor del médico después de sospechar la entidad, está encaminada a establecer pautas de vigilancia, con el fin de controlar la aparición de nuevos tumores colorrectales o tumores extracolónicos, o descubrir qué familiares del caso índice han heredado el riesgo.

En cuanto al tratamiento, es claro que todo paciente con carcinoma hereditario no polipoideo, debe tener como mínimo procedimiento quirúrgico; p.e., una colectomía subtotal, con anastomosis ileorrectal. El riesgo de desarrollar tumores metacrónicos en el remanente, aumenta de 3% a 5% por año, luego del diagnóstico inicial<sup>8</sup>. Después, el remanente rectal se debe vigilar con endoscopia cada 6 meses<sup>13</sup>.

Cuando el paciente pertenece al síndrome de Lynch II, además de lo anterior se debe realizar en el mismo acto quirúrgico una anexohisterectomía abdominal total<sup>14</sup>. En personas en edad reproductiva, la alternativa es establecer un programa de vigilancia, practicar un examen pélvico cada 6 meses, legrado-biopsia de endometrio y ecografía pélvica anual.

En caso que por la historia familiar haya riesgo de desarrollo tumoral en otras localizaciones extracolónicas se deben afectar los exámenes de acuerdo con el sitio (gastroscofia, TAC, etc). Como ya se mencionó, los patrones de herencia autosómica dominante, determinan en este caso específico que 50% de los familiares en primer grado tienen el gen<sup>15</sup>. Por esta razón en este grupo de riesgo se deben implantar programas de vigilancia a largo plazo y en algunos casos, incluso como plantean Lynch & Albano<sup>16</sup>, llegar a recomendar colectomía profiláctica.

El programa de vigilancia es ciertamente más com-

pleto que el establecido para cáncer esporádico: sangre oculta en heces 2 veces por año en individuos mayores de 20 años y a partir de los 25 a 30 años colonoscopia anual. En las mujeres afectadas por el síndrome de Lynch II, el modelo de vigilancia se debe complementar con: examen pélvico 2 veces al año y legrado-biopsia anual de endometrio. Cuando en la historia familiar haya habido casos de carcinoma extracolónico, se debe también vigilar el o los órganos comprometidos.

Por último, todos los aspectos previamente planteados, aplican al enfermo en quien se practicó una colectomía parcial y en quien después se determina que pertenece a un grupo familiar con cáncer hereditario. En estos casos es prudente completar la colectomía y en los casos indicados practicar anexohisterectomía abdominal total.

En resumen, el cáncer hereditario originado en una mucosa con ausencia de pólipos, es más común que el originado en la poliposis familiar múltiple. Tiene predilección por la localización derecha, por presentarse a una edad menor y por tener frecuencia inusualmente alta de sincronidad y metacronicidad. Algunos además tienen una incidencia alta de cáncer ginecológico (endometrio y ovario), o cáncer de mama, estómago, páncreas, etc.

Todo lo anterior hace mandatorio realizar tratamientos quirúrgicos más radicales que los comunes en los casos de cáncer esporádico, complementados con programas de vigilancia adicionales tanto para el paciente como para sus familiares directos.

#### SUMMARY

Non polypoid hereditary colonic carcinoma is an almost unknown condition in our area. The aim of this presentation is to make emphasis in the characteristics that frame this syndrome and to establish guidelines of handling it. This type of colonic cancer is characterized by a dominant autosomic inheritance. It starts at an earlier age, affects mainly the right colon and has a high rate of synchronicity and metachronicity (Lynch I syndrome). There is a subset (Lynch II syndrome) of patients having associated malignancies in endometrium, ovaries, etc. We are reporting a 42

years old female with a clear cut family colorectal cancer history who was diagnosed as having a rectosigmoid adenocarcinoma. Previously, ten years before, she was operated for a cecal adenocarcinoma and a year later she had a total abdominal hysterectomy and ooforectomy for carcinoma of both the endometrium and ovary. When dealing with this kind of patients it is wise to perform a total abdominal colectomy and to establish a surveillance program for the patient and his or her first degree relatives.

#### REFERENCIAS

1. Lynch, HT. Hereditary nonpolyposis colon cancer epidemiological and clinical genetics features. Pp. 99-110. *In Colon cancer genetics*. Reinhold Book Corp, New York, 1985.
2. Corman, M. *Colon and rectal surgery*. Pp. 373-379. Philadelphia, Lippincott Co, 1984.
3. Goligher, JC. *Surgery of the anus, rectum and colon*. Pp. 369-375. 5th ed, Bailliere Tindal, London, 1984.
4. Lynch, HT, Fitzgibbons, RJ, Marcus, J et al. Colorectal cancer in a nuclear family: Familiar or hereditary? *Dis Colon Rectum*, 1985, 28: 310-316.
5. Lynch, HT, Shaw, MW, Magnuson, CW et al. Hereditary factor in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Arch Intern Med*, 1966, 117: 206-212.
6. 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.
7. Bailey-Watson, JE, Elston, RC, Schvelke, GS et al. Segregations analysis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Genet Epidemiol*, 1986, 3: 27-38.
8. Fitzgibbons, R, Lynch, HT, Stanislav, GV et al. Recognition and treatment of patients with hereditary nonpolyposis colon cancer (Lynch syndromes I and II). *Ann Surg*, 1987, 206: 289-295.
9. Lynch, HT, Rozen, P, Schuelke, GS et al. Hereditary colon cancer review. Colonic polyposis and non polyposis colonic cancer (Lynch syndrome I and II). *Surg Dig Dis*, 1984, 2: 244-260.
10. Traboulsi, E, Krush, AJ, Gardner, EJ et al. Prevalence and importance of pigmented ocular fundus lesions in Gardner's syndrome. *N Engl J Med*, 1987, 316: 661-667.
11. Mecklin, JP & Jarvinen, HJ. Clinical features of colorectal carcinoma in the cancer family syndrome. *Dis Colon Rectum*, 1986, 29: 160-164.
12. Mecklin, JP, Jarvinen, HJ & Peltokallio, P. Cancer family syndrome. Genetic analysis of 22 Finnish kindreds. *Gastroenterology*, 1986, 90: 328-333.
13. Lynch, HT & Lynch, JF. Genetic predictability and minimal cancer clues in Lynch's syndrome II. *Dis Colon Rectum*, 1987, 30: 243-246.
14. Ruma, TA & Lynch, HT. Total colectomy and the cancer family syndrome. *Dis Colon Rectum*, 1982, 25: 582-585.
15. Lynch, HT, Albano, WA, Ruma, TA et al. Surveillance/management of an obligate gene carrier. The cancer family syndrome. *Gastroenterology*, 1983, 84: 404-408.
16. Lynch, HT, Albano, WA, Lynch, J et al. Surveillance and management of a patient at high genetic risk for ovarian cancer. *Surg Gynecol Obstet*, 1982, 59: 589-596.