

# Bases genéticas y moleculares de los tumores infantiles

A. González-Meneses López

Unidad de Dismorfología y Errores Congénitos del Metabolismo.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla



## Resumen

El cáncer es la primera causa de muerte en España, si bien en los niños es una causa de mortalidad menos importante que las malformaciones congénitas o la prematuridad, teniendo el cáncer infantil unas características diferentes al cáncer del adulto. En los niños, la leucemia es el principal tipo de cáncer, seguido de los tumores del sistema nervioso central y los linfomas. Los avances en los tratamientos oncológicos infantiles han permitido una curación de estos procesos cercana al 80% de forma global. La etiología del cáncer es multifactorial, debida a la interacción de factores genéticos, médicos y de estilo de vida que se combinan para producir un tipo concreto de tumor. El conocimiento de las bases genéticas subyacentes en algunos tipos de cánceres o en determinados síndromes con una susceptibilidad aumentada a padecer neoplasias nos ayuda, a su vez, a conocer más sobre la complicada etiología de los tumores, así como sus implicaciones en el diagnóstico, el tratamiento, el cribado y la prevención de los mismos.

## Abstract

*Cancer is the first cause of death in Spain although it is a less important cause of mortality in children than congenital malformations or prematurity, childhood cancer having very different characteristics than cancer in the adult. In children, leukemia is the principal type of cancer, followed by central nervous system tumors and lymphomas. Advances in child oncology treatments have allowed a global curation of these diseases of about 80%.*

*Cancer has a multifactorial etiology because of the interaction of genetic, medical factors and style of life that are combined to produce a specific type of tumor. Knowledge of the underlying genetic bases in some types of cancers or in certain syndromes with increased susceptibility to suffer neoplasms also help us to know more about the complicated etiology of the tumors and its implications in the diagnosis, treatment, screening and its prevention.*

**Palabras clave:** Genética; Cáncer infantil; Oncogenes; Síndromes de sobrecrecimiento.

**Key words:** Genetic; Childhood cancer; Oncogenes; Overgrowth syndrome.

*Pediatr Integral 2012; XVII(6): 434-440*

## Introducción

El cáncer es la primera causa de muerte en España, debida a la interacción de factores, genéticos, médicos y de estilos de vida. Puede considerarse una enfermedad genética dada la gran importancia que para su desarrollo tienen los factores genéticos del individuo.

El cáncer es la primera causa de muerte en España, si bien en los niños es una causa de mortalidad menos importante que las malformaciones congénitas o la prematuridad, teniendo el cáncer infantil unas características diferentes al cáncer del adulto. En los niños, la leucemia es el principal tipo de cáncer, seguido de los tumores

del sistema nervioso central y los linfomas. Los avances en los tratamientos oncológicos infantiles han permitido una curación de estos procesos cercana al 80% de forma global<sup>(1)</sup>.

La etiología del cáncer es multifactorial, debida a la interacción de factores genéticos, médicos y de estilo de vida que se combinan para producir un tipo

concreto de tumor. El conocimiento de las bases genéticas subyacentes en algunos tipos de cánceres o en determinados síndromes con una susceptibilidad aumentada a padecer neoplasias nos ayuda, a su vez, a conocer más sobre la complicada etiología de los tumores, así como sus implicaciones en el diagnóstico, el tratamiento, el cribado y la prevención de los mismos. La tumorigénesis requiere la interacción entre diferentes genes alterados para convertir una célula en tumoral. El cáncer podría, pues, considerarse como una enfermedad genética; ya que, es, en última instancia, una alteración del ADN, la que convierte una célula en tumoral. Los genes implicados en esta transformación suelen ser genes controladores del crecimiento celular o de reparación del ADN dañado por factores externos.

La tumorigénesis se define, como hemos indicado, como: el proceso mediante el cual, una célula normal se transforma en neoplásica, a través de la interacción de los factores exógenos, genéticos y epigenéticos. La epigenética es la modificación de la expresión propia del ADN de una célula a otra, que pueden ser heredadas o no, pero que no modifican las secuencias primarias de nucleótidos. La regulación epigenética se realiza, fundamentalmente, mediante la metilación de regiones promotoras de los genes (las zonas encargadas de iniciar la transcripción de los mismos) o mediante la desacetilación de histonas. La metilación es un proceso fundamentalmente inactivador de genes; mientras que, la hipometilación es, fundamentalmente, activadora. Esta alteración en la expresión génica puede afectar, no sólo a estos genes, sino a aquellos que pueden ser dianas farmacológicas, aumentando o disminuyendo la efectividad de algunos tratamientos antitumorales<sup>(1,2)</sup>.

Los oncogenes son, fundamentalmente, genes implicados en el crecimiento y la diferenciación celular, estando regulada su expresión por diversos genes supresores, lo que permite que el crecimiento y desarrollo celular se realice de modo armónico y controlado. Todo este control se altera en la tumorigénesis, realizándose cambios genéticos directos de activación de oncogenes y de inactivación de genes supresores de estos oncogenes. La carcinogénesis

tiene, pues, cuatro fases: la iniciación tumoral, mediante la cual se produce daño irreparable en el ADN celular; la promoción tumoral, por la cual se produce una expansión clonal de la célula tumoral donde se ha iniciado la carcinogénesis; la conversión maligna, que es la transformación de una célula de preneoplásica en neoplásica y donde ya tiene un fenotipo tumoral; y la progresión tumoral, que es cuando la célula neoplásica comienza su expansión y crecimiento descontrolado<sup>(1,3)</sup>.

Existe, pues, una interacción entre factores genéticos heredados o no, y su interacción con factores exógenos carcinogénicos que inducen la aparición del cáncer. La carga genética puede ser modulada y modificada por los hábitos de vida y la exposición a los agentes carcinógenos, si bien algunos tipos de cáncer tienen un marcado carácter genético, otros necesitan de la acción carcinogénica durante años.

### Factores exógenos implicados en la aparición de tumores

Entre los factores exógenos implicados en la tumorigénesis tenemos agentes físicos, químicos y biológicos.

#### Agentes físicos

Radiaciones ultravioletas, tanto UV-A como UV-B, pero fundamentalmente esta última, que es un estímulo mitogénico natural para los melanocitos. La exposición a radiación ultravioleta es un conocido factor de riesgo de cáncer cutáneo, especialmente en relación con factores genéticos con ausencia de melanocitos, como el albinismo, o con alteraciones en los genes reparadores del ADN dañado, como en el caso del xeroderma pigmentoso.

Radiaciones ionizantes. Es un conocido agente inductor de cáncer en humanos, dosis dependiente. En exposiciones de más de 100 cGy de irradiación corporal total, como la encontrada tras explosiones nucleares o accidentes como el de Chernobyl, el pico de tumores, fundamentalmente cáncer de tiroides, se produjo cinco años después de la exposición. En el caso de exposiciones intraútero, existe capacidad tanto teratogénica, fundamentalmente en el primer trimestre del embarazo, como

de aumento del riesgo postnatal de tumores en los hijos de madres expuestas a radiación estando embarazadas en el segundo trimestre, con picos de incidencia entre los 2 y 9 años de edad<sup>(4)</sup>.

#### Agentes químicos

Son muchos los agentes químicos donde se han encontrado evidencias de su capacidad carcinogénica, fundamentalmente derivados bencénicos, alquilantes y algunos compuestos hormonales.

Es de destacar la posibilidad establecida de carcinogénesis transplacentaria, que quedó demostrada con la exposición prenatal a dietil-estil-bestrol y su incidencia posterior de carcinoma de células claras, o del propio alcohol en niños afectados de síndrome de exposición prenatal al alcohol.

Otra fuente de agentes químicos teratogénicos son los propios tratamientos oncológicos, fundamentalmente busulfán y agentes alquilantes, especialmente si se combinan con radioterapia, en los supervivientes de tumores infantiles. Con un aumento de 20 veces el riesgo de un segundo tumor en el futuro. Este riesgo puede estar también influido por susceptibilidad genética favorecedora del primer tumor. Los agentes inmunosupresores, en tanto que afectan a la capacidad del organismo para detectar y destruir células cancerosas y precancerosas, están también implicados en el aumento del riesgo de tumores tras su utilización prolongada.

#### Agentes infecciosos

Existen diferentes virus con capacidad potencial para producir neoplasias, tanto de forma directa, como disminuyendo la capacidad inmunitaria del individuo infectado. Entre estos agentes infecciosos debemos destacar:

- *Retrovirus*: como el HTLV-I y II, inductores de leucemias, el VIH inductor de linfomas cerebrales y sarcoma de Kaposi.
- *Virus de Ebstein-Barr*: relacionado con la aparición de linfoma de Hodgkin, de Burkitt, linfopitelioma de cavum y carcinoma nasofaríngeo. Cuando se asocia a alteraciones genéticas hereditarias ligadas al cromosoma X, provoca un síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X.

- *Virus de las hepatitis B y C*: relacionados con la producción a largo plazo de cirrosis hepática y hepatocarcinoma. La vacunación universal de hepatitis B está consiguiendo una disminución de la incidencia de hepatocarcinoma relacionado con esta infección vírica.
- *Virus del papiloma humano*: su infección crónica produce a largo plazo la aparición de cáncer de cuello de útero. Especialmente los serotipos 16 y 18, así como de papilomatosis laríngea en los serotipos 6 y 11. La vacunación sistemática de las adolescentes contra esta infección podría, en el futuro, disminuir la incidencia de estos cánceres relacionados con la infección viral.
- *Otros agentes infecciosos* relacionados con el cáncer son el *Helicobacter pylori* (que parece inducir alteraciones en el oncogén K-ras de las células gástricas), el *Schistosoma haematobium* y el *Opisthorchis viverrini*, los dos últimos fundamentalmente en países de África y sudeste asiático<sup>(5)</sup>.

## Genes y cáncer

**Las células cancerosas presentan alteraciones genéticas que las hacen diferentes de las células somáticas que las rodean, interaccionando o siendo producidas por factores ambientales que favorecen o disminuyen su evolución cancerígena.**

Las células cancerosas presentan alteraciones genéticas que las hacen diferentes de las células somáticas que las rodean. Estas modificaciones genéticas interaccionan o son producidas por factores ambientales, favoreciendo o disminuyendo su evolución cancerígena. Las células tumorales son genéticamente inestables, estando esta inestabilidad limitada a algunos genes modificados o incluso presentando alteraciones cromosómicas complejas. Estas alteraciones son tanto alteraciones del tipo de mutaciones puntuales, deleciones o inserciones intragénicas, amplificaciones de tripletes o translocaciones cromosómicas, trisomías, aneuploidias, alteraciones de los microsátelites o roturas cromosómicas por alteraciones en la reparación del ADN. Pasaremos a verlas más detenidamente<sup>(1,6)</sup>.

## Oncogenes

Son genes habitualmente encargados del crecimiento y reproducción celular, con características generalmente autosómico dominantes, lo que implica que una mutación en una sola de las copias del gen es suficiente para causar la alteración tumorigénica. Participan en la señalización celular, en los receptores de factores de transcripción nuclear o en los receptores de superficie de factores de transmisión.

## Genes de supresión tumoral

Son genes implicados en una regulación negativa de la división celular, siendo habitualmente supresores de los oncogenes. Podemos encontrar mutaciones de estos genes tanto en tumores germinales como en tumores esporádicos, siendo más frecuente encontrarlos alterados en estos últimos<sup>(1,7)</sup>.

Para generar tumores, es preciso que ambas copias del gen estén alteradas (autosómicos recesivos), pudiendo tener una copia una deleción y la otra una deleción, mutación o supresión de la expresión génica (mediante un mecanismo epigenético).

Entre estos genes podemos destacar el *WT1*, localizado en la región cromosómica 11p13, y cuya misión es la adecuada formación del sistema genitourinario y los tejidos mesoteliales<sup>(8)</sup>.

Tiene una actividad represora o activadora según el contexto celular y su haploinsuficiencia favorece la aparición de tumores de Wilms infantiles. A su vez, está sobreexpresado en algunos tipos de leucemias y tumores sólidos.

Está, a su vez, relacionado con diversos síndromes polimalformativos asociados a tumores de Wilms o a malformaciones congénitas, fundamentalmente genitourinarias, como el síndrome de Denys-Drash, Frasier o Wagr.

Otro conocido gen de supresión tumoral es el *RBI*, que es un regulador negativo del ciclo celular gracias a su capacidad para unirse al factor de transcripción E2F y reprimir la transcripción de genes que tiene lugar en la fase S del ciclo celular. Su insuficiencia da lugar a la aparición de retinoblastomas, en algunos casos de forma familiar. El retinoblastoma es un tumor embrionario que afecta a la retina de forma uni o bilateral y que suele deberse, en estos

casos familiares, a una deleción de uno de los alelos (el heredado de modo familiar) junto con una mutación puntual en el otro alelo.

Los afectados por retinoblastoma que sobreviven a este tumor tienen un riesgo aumentado de tumores en otras localizaciones, lo que debe ser tenido en cuenta en su seguimiento posterior.

También es un gen supresor el gen *PTEN*, que codifica una fosfatasa que antagoniza la vía de señalización del gen *PI3K* a través de la actividad fosfatasa lipídica y regula negativamente la vía del gen *MAPK* a través de la actividad fosfatasa proteica. Está relacionada con diferentes síndromes de sobrecrecimiento asociados a tumores.

## Genes reparadores

Son los encargados de codificar proteínas que reparan los errores que se producen en la replicación del ADN. Su alteración evita o dificulta estas reparaciones, haciendo que puedan acumularse mutaciones en diversas células que pueden afectar a oncogenes o genes de supresión tumoral, transformando una célula somática en cancerosa. La afectación de estos genes puede dar lugar a múltiples tipos de tumores, a veces cánceres familiares, que no tienen que ser siempre los mismos, asociados muy frecuentemente a exposiciones medioambientales que facilitan daños en el ADN, como el exceso de radiación solar.

## Alteraciones cromosómicas

Debemos distinguir aquellas alteraciones cromosómicas que se encuentran sólo en la célula tumoral, de aquellas cromosopatías generales que afectan a todas las células del individuo y que aumentan su riesgo de padecer tumores.

## Cromosopatías generales con aumento del riesgo de tumores

**Existen diversas cromosopatías, como el síndrome de Down o el síndrome de Turner, que predisponen al individuo que las padece a un aumento de su riesgo tumoral.**

### Trisomía 21. Síndrome de Down

Las personas afectas de síndrome de Down tienen un riesgo aumentado de

leucemia y de enfermedades autoinmunes. No es posible actualmente determinar qué personas afectas de trisomía 21 desarrollarán leucemia; por lo que, es precisa la realización periódica de hemogramas para detectar precozmente el proceso, así como estar atentos a los signos clínicos sugestivos de debut de la enfermedad.

### Gonosomopatías. Síndrome de Turner (45X0) y de Klinefelter (47 XXY)

Son frecuentes en ambos procesos los tumores de estirpe germinal, especialmente en las niñas con síndrome de Turner provenientes de un varón originario, especialmente si son mosaicos de 45X0 y 46 XY. Pueden prevenirse con la extirpación profiláctica de las cintillas ováricas residuales.

Los varones con síndrome de Klinefelter tienen un riesgo aumentado de cáncer de mama en relación con otros varones sin esta cromosomopatía, lo que debe ser tenido en cuenta en su seguimiento.

### Deleción 13q14

Es una alteración cromosómica por deleción de la región 13q14, caracterizada por: retraso mental, facies dismórfica característica y alto riesgo de retinoblastoma al estar incluida en la zona delecionada el gen *RB1*, que predispone a la aparición de retinoblastomas.

### Cromosomopatías en la célula tumoral

En este tipo de alteraciones, es sólo la célula tumoral la que presenta las alteraciones cromosómicas, que son adquiridas durante el proceso de tumorigénesis y que permiten, en ocasiones, tipificarlas específicamente. Es especialmente frecuente en leucemias y linfomas. En este caso, podemos encontrar translocaciones, trisomías, inversiones...

Estas alteraciones se pueden identificar tanto mediante técnicas de citogenética convencional (cariotipo) como mediante el uso de técnicas de citogenética molecular, más precisas (hibridación *in situ* fluorescente, arrays...).

### Apoptosis y cáncer

La apoptosis es la muerte celular que se produce de forma inducida en una célula sin mediar un proceso inflamatorio. Es la responsable de la involución

de estructuras embrionarias o de la destrucción de células dañadas o infectadas por virus. La alteración de la vía por la cual se produce la apoptosis está directamente relacionada con la proliferación de las células tumorales; ya que, las células cancerosas tienen una reducción o inhibición de las vías de la apoptosis, permitiendo su supervivencia.

### Telómeros y telomerasas

Los telómeros son las estructuras cromosómicas no codificantes que permiten resistencia frente a la degradación enzimática de los cromosomas, la fusión con otros cromosomas y la recombinación, y están implicados en mecanismos de inmortalidad de las células tumorales. Los telómeros son, además, los puntos de anclaje de la matriz nuclear y permiten la replicación del ADN de la zona subtelomérica rica en genes codificantes. El mantenimiento de la longitud de los telómeros, constituidos por repeticiones de la secuencia TTAGGG, es tarea de las telomerasas, enzimas ribosómicas especializadas en esta tarea.

El acortamiento de la longitud de los telómeros es necesario para mantener el control de la proliferación de las células somáticas. Un aumento de la actividad de las telomerasas puede contribuir, junto con otros factores, a la proliferación celular de la célula tumoral, siendo esto especialmente frecuente en las leucemias linfoides agudas.

### Síndromes de base genética con especial predisposición al cáncer infantil

Existen determinados síndromes o alteraciones genéticas constitucionales que predisponen al individuo que los padece a un aumento de su riesgo de cáncer.

Estos síndromes tienen una base genética, habitualmente relacionada con alguno de los mecanismos señalados anteriormente, y su correcta identificación nos puede permitir un diagnóstico precoz de las neoplasias en estos niños.

### Síndromes hereditarios asociados a defectos en la reparación del ADN

Son procesos caracterizados por una alteración en alguno de los genes codificantes de enzimas reparadoras de los

daños en el ADN celular que se producen por la interacción con los factores externos, permitiendo la acumulación de daños en el ADN celular que acaban afectando a oncogenes e iniciando la tumorigénesis.

Entre este tipo de síndromes destacamos<sup>(1,8)</sup>:

- *Xeroderma pigmentoso*: es una enfermedad autosómica recesiva con, al menos, cuatro loci relacionados con esta patología con una sensibilidad aumentada a la radiación ultravioleta por defecto de la reparación del ADN que esta radiación produce en él. Algunos pacientes presentan, además, una alteración neurológica acompañante.

Se afectan los complejos de reparación del ADN llamados XPA, XPB, XPC, XPD, que codifican proteínas de adhesión al ADN, confiriéndole resistencia a la acción de la luz ultravioleta.

Son pacientes que van acumulando lesiones producidas por los rayos ultravioleta, fundamentalmente en zonas expuestas al sol, así como retraso mental progresivo y afectación neurológica asociada a estas alteraciones. Las lesiones en las zonas expuestas a la luz ultravioleta acaban desencadenando un cáncer cutáneo, habitualmente distinto del melanoma.

- *Anemia de Fanconi*: es un proceso heterogéneo, de herencia autosómica recesiva que causa inestabilidad genómica. Las características clínicas de este proceso incluyen anomalías del desarrollo, característicamente: hipoplasia de los radios uni o bilateral o de los pulgares, alteraciones renales o cardíacas, fallo precoz de la médula ósea y una alta predisposición al cáncer.

Es debida a una elevada fragilidad a las roturas cromosómicas por una alteración en los complejos de reparación del ADN llamados FANC, que son un complejo multiproteico de reparación de ADN y de protección del mismo ante el crecimiento y la división celular.

La alteración puede darse por alteración de cualquiera de los genes que forman este complejo multiproteico y que se encuentran ubicados en di-

ferentes cromosomas. Suele ser necesario un trasplante de médula ósea para corregir el defecto de fallo de los progenitores hematopoyéticos.

- **Ataxia telangiectasia:** enfermedad autosómica recesiva producida por la alteración de las dos copias del gen *ATM*. Los sujetos afectados se caracterizan por presentar ataxia cerebelosa, alteraciones inmunitarias, telangiectasias y predisposición aumentada al cáncer. El paciente comienza presentando la ataxia cerebelosa y, posteriormente, aparecen las telangiectasias, fundamentalmente conjuntivales, típicamente entre los 3 y 5 años de edad. La insuficiencia del gen *ATM* no permite la reparación del ADN dañado, lo que predispone a roturas cromosómicas responsables, en última instancia, de la aparición de los tumores o leucemias que acompañan al síndrome.
- **Síndrome de Bloom:** producido por mutaciones en la helicasa de ADN *RecQ protein-like-3*. Es una enfermedad autosómica recesiva, caracterizada por: retraso del crecimiento proporcionado pre y postnatal, hipersensibilidad al sol, lesiones cutáneas hipo e hiperpigmentadas, telangiectasias y predisposición aumentada al cáncer con inestabilidad cromosómica. Se producen roturas cromosómicas espontáneas y no específicas que predisponen a leucemias fundamentalmente.

### Síndromes polimalformativos con predisposición aumentada al cáncer

Asociados a alteraciones del *WT1*. Asocian diversas malformaciones congénitas con un aumento del riesgo de padecer tumor de Wilms por delección del gen *WT1*. Entre estos síndromes destacamos<sup>(8)</sup>:

- **WAGR:** es la asociación de aniridia, tumor de Wilms, malformaciones genitourinarias y retraso mental. Se produce por una delección en 11p13, lo que ocasiona la pérdida de varios genes, incluido el *WT1*. La aniridia suele ser el signo clínico más evidente, por lo que puede detectarse desde el nacimiento. La presencia de una aniridia en un paciente debe

hacernos estudiar si existe una delección del gen *WT1*; ya que, de ser así, debe someterse a ecografías periódicas renales para detectar precozmente un tumor de Wilms.

- **Denny Drash:** se llama así a la asociación de alteraciones genitourinarias, renales y tumor de Wilms. En este caso, no existe aniridia. Se debe a mutaciones o delecciones específicas del gen *WT1*.
- **Frasier:** es la combinación, por alteraciones del gen *WT1*, de pseudohermafroditismo y glomerulopatía progresiva. El tumor de Wilms no suele ser tan frecuente como en otros síndromes similares, pero sí son frecuentes los gonadoblastomas.
- **Síndrome de Gorlin:** también llamado síndrome del carcinoma basocelular. Es una alteración genética y malformativa con susceptibilidad aumentada a padecer cáncer debida a una alteración en heterocigosis de los genes *PTCH1* en 9p22, *PTCH2*, en 1p32, o *SUFU*, en 10q24-q25. Es, pues, una enfermedad poligénica. Las alteraciones somáticas en el gen *PTCH2* están descritas en los tumores de células basales y en los meduloblastomas, ambas alteraciones típicas del síndrome de Gorlin. Asocia, fundamentalmente, quistes odontógenos, macrocefalia y tumores de células basales, aunque son muy frecuentes los hamartomas en diferentes localizaciones, las alteraciones en las costillas, e incluso fisura palatina/labio leporino. Existen criterios diagnósticos mayores y menores y se recomienda evitar en estos pacientes la radioterapia y la exposición a radiación ultravioleta. Se hereda de forma autosómica dominante<sup>(8)</sup>.

### Síndromes neurocutáneos y cáncer

Los síndromes neurocutáneos son enfermedades de base genética caracterizadas por lesiones cutáneas asociadas a un aumento de susceptibilidad a tumores neurales o del sistema nervioso. Las principales son la neurofibromatosis, tanto tipo 1 como 2, y el complejo esclerosis tuberosa, aunque existen otras con las que hay que realizar el diagnóstico diferencial.

- **Neurofibromatosis<sup>(8)</sup>:** síndrome neurocutáneo caracterizado por lesiones cutáneas café con leche, pecas inguinales y axilares, neurofibromas cutáneos y nódulos de Lisch oculares en el tipo 1, por alteraciones en el gen *NF1*, y schwannomas vestibulares bilaterales, o de otros nervios periféricos o cutáneos, meningiomas y cataratas subcapsulares juveniles posteriores por mutaciones en el gen *NF2* en la tipo 2. En la neurofibromatosis tipo 1, aparte de los neurofibromas, son frecuentes los feocromocitomas, astrocitomas, tumores estromales gastrointestinales y otros. En el tejido tumoral, se ha descrito una alteración en la otra copia del gen *NF1* que no estaba ya alterada desde el nacimiento, favoreciendo la tumorigénesis de la zona afectada.
- **Esclerosis tuberosa<sup>(8)</sup>:** el complejo de esclerosis tuberosa incluye: alteraciones cutáneas, como: fibromas ungueales, placas fibrosas faciales, pápulas hipopigmentadas y angiofibromas faciales; alteraciones a nivel cerebral, tales como: tubérculos corticales, nódulos subependimarios y astrocitomas subependimarios de células gigantes, retraso mental o epilepsia; alteraciones renales, como: quistes, angiomiolipomas o carcinomas renales; y alteraciones tumorales en pulmón o corazón. Se produce por alteraciones heterocigotas de los genes *TSC1* o *TSC2* heredadas en forma autosómica dominante. Las mutaciones más frecuentes se producen en el gen *TSC2*.

### Síndromes de sobrecrecimiento

Los síndromes de sobrecrecimiento<sup>(9)</sup> son un grupo heterogéneo de procesos caracterizados por sobrecrecimiento generalizado o localizado para su edad y sexo. La mayoría de estos procesos llevan aparejado un aumento del riesgo de aparición de neoplasias y algunos, retraso mental.

La caracterización diagnóstica de algunos de ellos es difícil, ya que puede existir solapamiento entre ellos.

A continuación, realizaremos una somera descripción de los más representativos:

- *Hemihipertrofia o hemihiperplasia aislada*: la hemihiperplasia aislada es una proliferación anormal celular que da lugar a un sobrecrecimiento asimétrico de una o más regiones corporales. El aumento de una parte del cuerpo puede darse también en otras alteraciones de sobrecrecimiento, pero en la hemihiperplasia aislada no se producen alteraciones asociadas malformativas salvo la hemihiperplasia. La hemihiperplasia se relaciona con un aumento del riesgo de cáncer embrionario en la infancia. La mayoría de los tumores asociados a hemihiperplasia aparecen en el abdomen; por lo que, se recomienda la realización de ecografías abdominales periódicas como cribado.
- *Síndromes relacionados con el gen PTEN*: este gen está relacionado con diversos síndromes hamartomatosos y con riesgo aumentado de neoplasias. Entre ellos tenemos:
  - Síndrome de Cowden, que es un síndrome de hamartomatosis múltiple caracterizado por un alto riesgo de tumores benignos o malignos de tiroides, mama y endometrio. Los individuos afectados presentan, normalmente, macrocefalias, trichilemomas y pápulas papilomatosas a partir de los 20 años.
  - Bannayan-Riley-Ruvalcaba, es un problema congénito caracterizado por: macrocefalia, hamartomatosis intestinal, lipomas y máculas pigmentadas.
  - Síndrome de Proteus, es una alteración altamente variable caracterizada por malformaciones congénitas y sobrecrecimiento hamartomatoso de múltiples tejidos, así como lesiones pigmentadas, nevus epidérmicos e hiperostosis.
  - Síndrome similar a Proteus, que es aquel parecido al síndrome de Proteus, pero que no cumple totalmente los criterios.
- *Síndrome de Beckwith-Wiedemann*<sup>(9)</sup>: los pacientes con este síndrome se caracterizan por presentar al nacimiento: macroglosia, macrosomía y hernia umbilical u onfalocèle. Algunos de ellos presentan también asimetrías corporales por

hemihipertrofia, hipoglucemia y organomegalias. Se asocia a alteraciones de la impronta genómica de la región 11p15, donde se encuentran los genes *H19*, *IGF2*, *KCNQ1OT1* y *CDKN1C*. Este síndrome está asociado a: tumores de Wilms, hepatoblastoma, carcinoma adrenocortical, rhabdomyosarcoma y neuroblastoma.

- *Síndrome de Sotos*: es un síndrome de sobrecrecimiento llamado también gigantismo cerebral, caracterizado por: sobrecrecimiento generalizado, macrocefalia, retraso mental y facies característica. En este síndrome, se producen con mayor frecuencia: tumor de Wilms, neuroblastoma y carcinoma hepatocelular, pero también pueden producirse leucemias o linfomas. Se produce por la alteración del gen *NSDI*, fundamentalmente por mutación, pero también es posible que se produzca una delección de todo el gen.

## Conclusión

**El avance en el conocimiento de las bases genéticas del cáncer constituye una herramienta para el desarrollo de nuevas terapias antitumorales.**

La combinación de factores genéticos y ambientales constituye la causa fundamental de la tumorigénesis, teniendo en el cáncer infantil una gran influencia los factores genéticos. En determinadas circunstancias, existen en el niño antecedentes sindrómicos, familiares o malformativos que pueden ser identificados como factores de riesgo para desarrollar cáncer, lo que permite incluirlos en un programa de diagnóstico precoz de cáncer infantil. La identificación de riesgos familiares de cáncer puede ser también objeto de consejo genético.

El avance de la genética del cáncer como patología del crecimiento celular está permitiendo un gran avance en el conocimiento de los mecanismos de crecimiento y desarrollo celular, así como de los fenómenos de replicación y muerte celular. La identificación de rutas genéticas asociadas a la tumorigénesis permite, a su vez, desarrollar nuevas dianas terapéuticas antitumorales asociadas a la expresión o represión de genes implicados en estas vías.

## Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.\*\*\* Sierrasesúmaga L. Terreno de la oncología pediátrica. En: Cruz M, ed. Tratado de Pediatría. 9ª edición. Barcelona: Ergon; 2006.
2. Faria CM, Rutka JT, Smith C, Kongkham P. Epigenetic mechanisms regulating neural development and pediatric brain tumor formation, a review. *J Neurosurg Pediatr.* 2011; 8: 119-32.
3. Montero Macarro JM. Bases genéticas y moleculares de los tumores infantiles. *Pediatr Integral.* 2004; VIII(6): 469-74.
4. Takamura N, Yamashita S. Lessons from Chernobyl. *Fukushima J Med Sci.* 2001; 57(2): 81-5.
5. Hiyama T, Haruma K, Kitadai Y, Masuda H, Miyamoto M, Tanaka S, et al. K-ras mutation in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis in patients with and without gastric cancer. *Int J Cancer.* 2002; 97(5): 562-6.
6. Reilli KM. The importance of genome architecture in cancer susceptibility. *Cell Cycle.* 2004; 3(11): 1378-82.
7. Solé X, Hernández P, López de Heredia M, Armengol L, Rodríguez-Santiago B, Gómez L, et al. Genetic and genomic analysis modeling of germline c-MYC overexpression and cancer susceptibility. *BMC Genomics.* 2008; 9: 12. En: <http://www.biomedcentral.com/1471-2164/9/12>
- 8.\*\*\* Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al. *GeneReviews*<sup>TM</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
9. Cytrynbaum CS, Smith AC, Rubin T, Weksberg R. Advances in overgrowth syndromes: clinical classification to molecular delineation in Sotos syndrome and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2005; 17: 740-6.

## Bibliografía recomendada

- Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al. *GeneReviews*<sup>TM</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Base de datos del NCBI con revisiones sistematizadas de temas genéticos específicos, entre ellos genética del cáncer.
- Sierrasesúmaga L. Terreno de la oncología pediátrica. En: Cruz M, ed. Tratado de Pediatría. 9ª edición. Barcelona: Ergon; 2006. *Tratado de Pediatría* en su penúltima edición, y cuyo capítulo a la introducción de la oncología infantil expone de forma clara y didáctica los conceptos básicos de oncología y genética.
- OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). Base de datos sobre alteraciones genéticas y genes humanos. Editada por el Hospital Universitario Johns Hopkins bajo la dirección de Ada Hamosh. Pertenece a las bases de datos del NCBI.

## Caso clínico

Paciente de 12 años que es enviada para valoración por presentar macrocefalia e hipertelorismo. Entre los antecedentes familiares, destaca que su madre, que acompaña a la paciente, también presenta un aumento del perímetro craneal e hipertelorismo.

En relación con los antecedentes personales de la paciente, la madre indica que ya nació con la cabeza algo grande y que su pediatra le realizó una ecografía cerebral que era normal. Además, está siendo seguida por el oftalmólogo, que le ha encontrado una lesión ocular que parece ser un tumor benigno y el odontólogo la está tratando de quistes en las encías.

La madre, al ser preguntada por antecedentes familiares nos dice que a ella la ve el dermatólogo por haberle detectado dos carcinomas basocelulares que le han extirpado, uno de ellos en el párpado, y también presenta quistes en las encías, como también tenía la abuela materna de la niña. No presenta retraso mental asociado.

A la exploración la niña presenta una talla y peso en P40, con perímetro craneal en P90 para su edad. Macrocefalia con hipertelorismo. Faltan algunas piezas dentarias que han sido extraídas por el odontólogo por la presencia subyacente de quistes maxilares sobreinfectados. En la piel de la cara, se aprecian algunas pápulas perladas de pequeño tamaño.