

Bases genéticas y moleculares en el cáncer infantil

A. González-Meneses López

Unidad de Dismorfología y Metabolopatías. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Universidad de 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.

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

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

Abstract

Cancer is the leading death cause in our country, but in children is less frequent than congenital malformations or prematurity. Cancer in childhood has different characteristics than in the adults. Leukemia is the leading cancer type in infancy, followed by central nervous system tumors and lymphomas. Advances in pediatric oncology results in a survival rate of nearly 80% of all pediatric cancers.

Cancer etiology is multifactorial, with interaction of genetics, medical and life style factors combined to develop a specific tumor. Knowledge of genetics basis of childhood cancer and syndromes characterized by increased tumor risk help us to know more about cancer etiology, diagnostic implications, early detection and prevention.

Pediatr Integral 2016; XX (6): 359–366

Introducción

El cáncer es de las primeras causas 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.

Según la Red Española de Registros de Cáncer, en la población general, el cáncer es la segunda causa de muerte después de las enfermedades del aparato circulatorio, aun-

que en los hombres es, desde el año 2000, la primera causa de muerte. Si bien, en los niños es una causa de mortalidad menos importante que las malformaciones congénitas o la prematuridad, el cáncer infantil presenta 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⁽²⁾. Los avances en los tratamientos oncológicos infantiles han permitido una curación de estos procesos cercana al 80% de forma global,

estando mantenida su tasa de curación desde el año 2000^(1,2).

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 implicacio-

nes 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 puede ser heredada o no, pero que no modifica 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 solo a estos genes, sino a aquellos que pueden ser dianas farmacológicas, aumentando o disminuyendo la efectividad de algunos tratamientos antitumorales^(3,4).

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, especial-

mente 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⁽⁵⁾.

Una fuente de radiación ionizante es también la iatrogénica, secundaria a la utilización de radioterapia para la curación de tumores, relacionada, en ocasiones, con la aparición de segundos tumores años después en niños tratados con esta técnica, así como de cataratas, entre otros problemas médicos⁽⁶⁻⁸⁾.

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 y el VIH, inductor de linfomas cerebrales y sarcoma de Kaposi.
- *Virus de Epstein-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 la 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^(9,10).
- *Otros agentes infecciosos* relacionados con el cáncer son: el *Helicobacter pylori* (que parece inducir alteraciones en el oncogen K-ras de las células gástricas), especialmente relacionado con las gastritis atróficas de larga evolución⁽¹¹⁻¹³⁾, y helmintos como el *Schistosoma haematobium* y el *Opistorchis*

viverrini, los dos últimos fundamentalmente en países de África y sudeste asiático⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Genes y cáncer

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^(4,5,17).

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.

Cromosomopatías generales con aumento del riesgo de tumores

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

Existen determinadas alteraciones cromosómicas que pueden predisponer al cáncer, si bien, debemos distinguir aquellas alteraciones cromosómicas que se encuentran solo en la célula tumoral,

de aquellas cromosomopatías generales que afectan a todas las células del individuo y que aumentan su riesgo de padecer tumores.

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^(4,18).

Gonosomopatías. Síndrome de Turner (45X0) y 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^(19,20).

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⁽⁴⁾.

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 *RBI*, que predispone a la aparición de retinoblastomas⁽¹⁷⁾.

Cromosomopatías en la célula tumoral

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

Funciones celulares relacionadas con el cáncer

Apoptosis y cáncer

La apoptosis es la muerte celular que se produce de forma inducida en una célula sin mediar 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⁽⁴⁾.

Tipos de genes relacionados con la tumorigénesis⁽⁴⁻¹⁷⁾

- **Protooncogenes:** reguladores positivos del crecimiento y la proliferación

ción celular. Una mutación en uno solo de sus alelos puede provocar la aparición de cáncer. Un ejemplo es la mutación en un alelo del gen *MEN2* (Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2).

- **Antioncogenes o 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. Para generar tumores es preciso que ambas copias del gen estén alteradas (autosómico recesivos), pudiendo tener una copia una delección y la otra una delección, 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.

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 delección 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. Especial importancia en este mecanismo, el gen *mTOR* y la vía que recibe su nombre (vía del mTOR), especialmente implicada con los genes *PTEN*, *PI3K* y *MAPK* nombrados anteriormente.

Esta es una vía de regulación del crecimiento y la diferenciación celular cuyo exceso de activación está relacionado con la aparición de diversos tumores. Así, *mTOR* (*mammalian target of rapamycin*) está íntimamente relacionado con la regulación celular de los genes *PTEN*, *PI3K*, *MAPK*, *TSC1* y *TSC2*. Se encuentra sobreexpresada en: tumores vasculares, gliomas, astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGAS), hamartomas y angiomiolipomas, entre otros⁽²¹⁾.

El uso de everolimus, como inhibidor del mTOR y, por ende, inhibidor de esta vía de crecimiento celular, ha permitido abrir una nueva perspectiva para el tratamiento de tumores, como es el de la regulación de su expresión génica. Así, el uso de rapanoides (derivados de la rapamicina, entre los que está el *everolimus*) ha permitido el tratamiento de tumores cerebrales inoperables con una gran seguridad. Su mayor experiencia está actualmente en relación con los tumores relacionados con el complejo de esclerosis tuberosa (fundamentalmente SEGAS), pero existen expe-

riencias también en el tratamiento de otros tumores relacionados con esta vía, donde los rapanoides permiten disminuciones muy significativas o incluso desapariciones de lesiones tumorales diferentes, como los angiomiolipomas, mejorando de manera global las manifestaciones multisistémicas relacionadas con la esclerosis tuberosa⁽²¹⁻²³⁾.

Dentro de esta vía, si bien, *mTOR* supone un gen muy importante por ser el único regulable con tratamiento, otro gen fundamental es el *PTEN* (*Phosphatase and Tensine Homolog*) al considerarse como uno de los más importantes reguladores de genes de supresión tumoral a oncogenes. *PTEN* regula la muerte y la proliferación celular a través del complejo *phosphoinositide 3-Kinase/protein kinase B/mammalian target for rapamycin* (*PI3K/ATK/mTOR*) antes mencionada. Durante la progresión cancerígena, *PTEN* es uno de los genes más frecuentemente mutados o delecionados en las células tumorales. Por otra parte, en ciertos tumores, la inactivación de este gen puede transformar oncogenes en genes de supresión tumoral. Así, su relación con la proteína p53 permite que ambos actúen coordinadamente para suprimir el crecimiento tumoral en ciertos tumores prostáticos, pero cuando se inactiva *PTEN* y se activa *AKT*, se produce la conversión del gen *EZH2* de supresor tumoral a oncogen^(24,25). Todos estos ejemplos ponen de manifiesto la complejidad de la genética del cáncer, sus grandes inter-relaciones y la unión de los procesos cancerosos con los de crecimiento y muerte celular que se producen fisiológicamente, abriendo un inmenso campo para el desarrollo de nuevos tratamientos relacionados con la regulación de esta vía en tumores o procesos concretos.

- **Genes reparadores de ADN:** son los encargados de codificar proteínas que reparan los errores que se producen en la replicación del ADN. Una alteración en estos genes predispone a la aparición de

tumores por acumulación de mutaciones, por lo que pueden afectar a oncogenes o genes de supresión tumoral transformando una célula somática en cancerosa. Estas alteraciones son las responsables de los cánceres que aparecen en el Xeroderma pigmentoso o el síndrome de Bloom, ambos con una especial susceptibilidad al cáncer cutáneo en las zonas expuestas a la luz solar^(4,17,26).

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.

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

Como hemos indicado previamente, 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^(4,17,26):

- *Xeroderma pigmentoso*⁽²⁶⁾: 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 con discapacidad intelectual de aparición tardía secundaria a alteraciones de reparación del ADN en el sistema nervioso central, esta última característica es más frecuente en poblaciones del norte de África.

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

Son pacientes que van acumulando lesiones producidas por los rayos ultravioletas, fundamentalmente en zonas expuestas al sol, especialmente nevus y queratosis actínicas, así como retraso mental progresivo y afectación neurológica asociada a estas alteraciones en algunos casos. Las lesiones en las zonas expuestas a la luz ultravioleta acaban desencadenando un cáncer cutáneo habitualmente distinto del melanoma, frecuentemente carcinomas basocelulares y espinocelulares. No tiene tratamiento específico, siendo la protección solar intensa la única acción que puede retrasar la aparición de tumores. Las alteraciones del sistema nervioso central, cuando aparecen, no son tratables etiológicamente. En caso de una evitación intensa de la exposición a la luz solar, es recomendable la administración de suplementos de la vitamina D para permitir el adecuado metabolismo fosfocálcico.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otros síndromes de susceptibilidad a la luz ultravioleta, como el síndrome de Bloom o las porfirias cutáneas, dando estas últimas alteraciones en los porfobilinógenos en sangre y orina. No tiene tratamiento etiológico específico y la confirmación diagnóstica debe hacerse mediante un análisis genético.

- *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, carac-

terísticamente hipoplasia de los radios uni o bilateral o de los pulmonares, alteraciones renales o cardíacas, fallo precoz de la médula ósea y una alta predisposición al cáncer.

Es debida a una fragilidad elevada 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 diferentes 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

Determinados procesos de origen genético predisponen al cáncer infantil. Son identificables, previamente, mediante la presencia de alteraciones malformativas o dismórficas. A continuación, estudiaremos con más detalles los más significativos.

Síndromes asociados a alteraciones del *WT1*. Asocian diversas malformaciones congénitas con un aumento del riesgo de padecer tumor de Willms por delección del gen *WT1*⁽¹⁷⁾. Entre estos síndromes destacamos:

- **WAGR:** es la asociación de aniridia, tumor de Willms, malformaciones genitourinarias y retraso mental. Se produce por una delección a nivel 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 en el paciente si existe una delección del gen *WT1*; ya que, de ser así, este paciente debe someterse a ecografías periódicas renales para detectar precozmente un tumor de Willms.
- **Denny Drash:** se llama así a la asociación de alteraciones genitourinarias, renales y tumor de Willms. 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 pseudohermofroditismo y glomerulopatía progresiva. El tumor de Willms 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⁽²⁷⁾.

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. Los 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⁽²⁸⁾:** 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 el tipo 2. En la *NF1*, 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.

Síndromes de sobrecrecimiento

Los síndromes de sobrecrecimiento 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, de 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.
- **Síndrome de Beckwith-Wiedemann⁽²⁹⁾:** los pacientes con este síndrome se caracterizan por presentar al nacimiento: macroglosia, macrosomía y hernia umbilical u onfalocelo. 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 Willms, hepatoblastoma, carcinoma adrenocortical, rhabdomioma 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 *NSD1*, fundamentalmente por

mutación, pero también es posible que se produzca una delección de todo el gen^(30,31).

- **Síndromes relacionados con la vía PI3K/AKT/mTOR:** 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 afectos presentan normalmente macrocefalia, trichilemomas y pápulas papilomatosas a partir de los 20 años. Se debe a alteraciones en el gen *P TEN*^(4,24).

- Síndrome de 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.

- Sobrecrecimiento fibroadiposo, con sobrecrecimiento segmentario del tejido fibroadiposo subcutáneo, muscular y visceral, en ocasiones, relacionado con sobrecrecimiento óseo. Se producen por mutaciones en el gen *PIK3CA* en mosaico en las zonas con hipercrecimiento⁽³²⁾.

Entre las alteraciones de sobrecrecimiento segmentarios asociados a mutaciones somáticas de este mismo gen, tenemos la hemihiperplasia múltiple con lipomatosis, el sobrecrecimiento congénito lipomatoso, las alteraciones vasculares asociadas a nevus epidérmicos, y alteraciones de la columna vertebral (CLOVES), y el síndrome de megalencefalia con malformaciones capilares. Todos ellos, son manifestaciones clínicas diversas, pero que se caracterizan por sobrecrecimiento segmentario de diversos

tejidos conectivos fundamentalmente asociados a disregulaciones del gen *PIK3CA* o de otros asociados a la vía *PIK3CA/AKT/mTOR*, teniendo cierta relación en cuanto a las manifestaciones clínicas en función de qué dominio funcional está afectado en la proteína⁽³²⁾.

Desde el punto de vista clínico, puede ser difícil, en ocasiones, diferenciar estos síndromes entre sí al presentar un gran solapamiento entre ellos.

- Esclerosis tuberosa. El complejo de esclerosis tuberosa incluye: alteraciones cutáneas, como: fibromas ungueales, placas fibrosas faciales, pápulas hipopigmentadas y angiofibromas faciales, con alteraciones a nivel cerebral, tales como: tubérculos corticales, nódulos subependimarios, y astrocitomas subependimarios de células gigantes, retraso mental o epilepsia con alteraciones renales, como: quistes, angiomiolipomas o carcinomas renales, así como alteraciones tumorales en pulmón o corazón. Se produce por alteraciones heterocigotas de los genes *TSC1* o *TSC2* heredadas en forma autosómico dominante. Las mutaciones más frecuentes se producen en el gen *TSC2*. Estos genes forman parte de la vía del mTOR. Como se ha indicado anteriormente, el everolimus, análogo de la rapamicina, puede disminuir el tamaño de los tumores relacionados con el complejo esclerosis tuberosa⁽²¹⁻²³⁾.

Conclusión

El avance en el conocimiento de las bases genéticas del cáncer constituye una importante 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. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, et al. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2014.
2. Bonet P, García F, Poveda V, et al. Cáncer infantil en España. Estadística- 1980-2014. Registro español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universitat de València, 2015 (Edición Preliminar).
3. Faria CM, Rutka JT, Smith C, et al. Epigenetic mechanisms regulating neural development and pediatric brain tumor formation, a review. *J Neurosurg Pediatr.* 2011; 8: 119-32.
4. González-Meneses A. Bases genéticas y moleculares de los tumores infantiles. *Pediatr Integral.* 2012; XVI: 434-40.
5. Takamura N, Yamashita S. Lessons from Chernobyl. *Fukushima J Med Sci.* 2001; 57: 81-5.
6. Chodick G, Sigurdson AJ, Kleinerman RA, et al. The Risk of Cataract among Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Radiat Res.* 2016; 185: 366-74.
7. Ishida Y, Qiu D, Maeda M, et al. Secondary cancers after a childhood cancer diagnosis: a nationwide hospital-based retrospective cohort study in Japan. *Int J Clin Oncol.* 2016; 21: 506-16.
8. Turcotte LM, Whitton JA, Friedman DL, et al. Risk of Subsequent Neoplasms During the Fifth and Sixth Decades of Life in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 3568-75.
9. Fischer S, Bettstetter M, Becher A, et al. Shift in prevalence of HPV types in

- cervical cytology specimens in the era of HPV vaccination. *Oncol Lett.* 2016; 12: 601-10.
10. Taylor S, Bunge E, Bakker M, et al. The incidence, clearance and persistence of non-cervical human papillomavirus infections: a systematic review of the literature. *BMC Infect Dis.* 2016; 16: 293.
 11. Goral V. Etiopathogenesis of Gastric Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17: 2745-50.
 12. Vohlonen I, Pukkala E, Malila N, et al. Risk of gastric cancer in *Helicobacter pylori* infection in a 15-year follow-up. *Scand J Gastroenterol.* 2016; 24: 1-9.
 13. Miura K, Okada H, Kouno Y, et al. Actual Status of Involvement of *Helicobacter pylori* Infection That Developed Gastric Cancer from Group A of ABC (D) Stratification - Study of Early Gastric Cancer Cases That Underwent Endoscopic Submucosal Dissection. *Digestion.* 2016; 94: 17-23.
 14. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol.* 2016.
 15. Machicado C, Marcos LA. Carcinogenesis associated with parasites other than *Schistosoma*, *Opisthorchis* and *Clonorchis*: A systematic review. *Int J Cancer.* 2016; 138: 2915-21.
 16. Brindley PJ, da Costa JM, Sripa B. Why does infection with some helminths cause cancer? *Trends Cancer.* 2015; 1: 174-82.
 17. Márquez Vega C. Herencia y Cáncer. En: Cruz Tratado de Pediatría, 11ª edición. Madrid 2014. Asociación Española de Pediatría y Editorial Médica Panamericana.
 18. Mateos MK, Barbaric D, Byatt SA, et al. Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets. *Transl Pediatr.* 2015; 4: 76-92.
 19. Larizza D, Albanesi M, De Silvestri A, et al. Neoplasia in Turner syndrome. The importance of clinical and screening practices during follow-up. *Eur J Med Genet.* 2016; 59: 269-73.
 20. Silveri M, Grossi A, Bassani F, et al. Ullrich-Turner Syndrome and Tumor Risk: Is There Another Chance to Early Gonadectomy in Positive TSPY and SRY Patients? *Eur J Pediatr Surg.* 2016; 26: 273-6.
 21. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Long-Term Use of Everolimus in Patients with Tuberous Sclerosis Complex: Final Results from the EXIST-1 Study. *PLoS ONE* 11(6): e0158476. doi:10.1371/journal.pone.0158476.
 22. Hütt-Cabezas M, Karajannis MA, Zagzag D, et al. Activation of mTORC1/mTORC2 signaling in pediatric low-grade glioma and pilocytic astrocytoma reveals mTOR as a therapeutic target. *Neuro-Oncology.* 2013; 15: 1604-14.
 23. Du W, Gerald D, Perruzzi CA, et al. Vascular tumors have increased p70 S6-kinase activation and are inhibited by topical rapamycin. *Laboratory Investigation.* 2013; 93: 1115-27.
 24. Xie Y, Sanzhar N, Chen Z, et al. Power of PTEN/AKT: Molecular switch between tumor suppressors and oncogenes (Review) *ONCOLOGY LETTERS.* 2016; 12: 375-78.
 25. Mueller S, Phillips J, Onar-Thomas A, et al. PTEN promoter methylation and activation of the PI3K/Akt/mTOR pathway in pediatric gliomas and influence on clinical outcome. *Neuro-Oncology.* 2012; 14: 1146-52.
 - 26.*** Kraemer KH, DiGiovanna JJ. Xeroderma Pigmentosum. 2003 (Updated 2014 Feb 13). In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. editors. *GeneReviews* (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
 - 27.*** Evans DG, Farndon PA. Nevoid Basal Cell Carcinoma syndrome. 2002 (updated 2015 Oct 1). In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. editors. *GeneReviews* (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
 - 28.*** Friedman JM. Neurofibromatosis 1. 1998 (updated 2014 sep 4). In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. editors. *GeneReviews* (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
 - 29.*** Shuman C, Beckwith JB, Smith AC, et al. Beckwith-Wiedemann syndrome. 2000 (updated 2010 Dec 14). In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al. editors. *GeneReviews* (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
 30. Cytrynbaum CS, Smith AC, Rubin T, et al. Advances in overgrowth syndromes: clinical classification to molecular delineation in Sotos syndrome and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Current Opinion in Pediatrics.* 2005; 17: 740-6.
 - 31.*** Tatton-Brown K, Cole TRP, Rahman N. Sotos syndrome. 2004 (updated 2015 nov 19). In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. editors. *GeneReviews* (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
 32. Keppler-Noreuil KM, Sapp JC, Lindhurst MJ, et al. Clinical delineation and natural history of the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Am J Med Genet Part.* 2014; 164: 1713-33.

Bibliografía recomendada

- Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
- Base de datos del NCBI con revisiones sistematizadas de temas genéticos específicos, entre ellos genética del cáncer.
- 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 10 años de edad que presenta en los últimos años, de forma progresiva, un aumento de la pigmentación en las zonas de las manos y de la cara con aparición de nevus y pequeñas lesiones ulceradas que cicatrizan con dificultad. Sus padres refieren que tienen dos hermanos menores sin problemas parecidos. Su fototipo es III (con piel morena, habitualmente) y provienen de una familia de origen norteafricano, siendo sus padres primos segundos.

A la exploración, destaca una marcada hiperpigmentación a nivel de la cara y del dorso de las manos en un niño con talla, peso y perímetro craneal normales. No presenta alteraciones dismórficas específicas, ni signos de afectación neurológica aparente.



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Bases genéticas y moleculares en el cáncer infantil

1. Sobre el cáncer infantil, señale la pregunta CORRECTA:

- El tipo de cáncer más frecuente en la infancia es la leucemia.
- El cáncer infantil es debido a la conjunción de factores genéticos y ambientales.
- Existe una predisposición familiar, en ocasiones, que aumenta el riesgo de cáncer en determinadas familias.
- Los genes relacionados con el cáncer suelen estarlo también con el crecimiento y desarrollo celular.
- Todas son ciertas.

2. Sobre las alteraciones relacionadas con genes reparadores del ADN, señale la FALSA:

- Las lesiones se producen más frecuentemente en las zonas más expuestas a la luz ultravioleta.
- El riesgo de cáncer en estos procesos es escaso.
- La esperanza de vida de los afectos es menor a la de la población normal.
- La mayoría de estos procesos son hereditarios.
- En ocasiones, puede asociarse retraso intelectual e inmunodeficiencias en algunos tipos de enfermedad por defectos de reparación del ADN.

3. En relación con las alteraciones de la vía PIK3CA/ATK/mTOR y sus procesos relacionados, señale la INCORRECTA:

- Las alteraciones de esta vía pueden favorecer la aparición de síndromes de sobrecrecimiento y de tumores.
- El riesgo tumoral es bajo.

- Algunos tumores de esta vía responden a inhibidores del mTOR, como el everolimus.
- Debe instaurarse un cribado de tumores tras el diagnóstico.
- Las mutaciones en esta vía suelen estar asociadas fundamentalmente a los tejidos afectados.

4. Sobre la hemihipertrofia/hemihiperplasia aislada indique la INCORRECTA:

- Puede apreciarse incluso tras el nacimiento.
- El tumor más frecuentemente asociado es el de sistema nervioso central.
- A veces, se asocia a síndromes más complejos como Beckwith-Wiedemann.
- Es un proceso de aparición habitualmente espontánea.
- El tumor más frecuentemente asociado es renal.

5. En un niño que nos consulta por macrocefalia y que entre los antecedentes familiares destacan que la madre presenta un cuadro de macrocefalia similar, pero que ha tenido también un tumor endometrial y otro tiroideo debemos pensar en descartar:

- Síndrome de Sotos.
- Síndrome de Gorlin.
- Síndrome de Cowden.
- Macrocefalia familiar benigna.
- Síndrome de Proteus.

Caso clínico

6. En relación a los datos clínicos y la posible sospecha diagnóstica, indique qué estudios o valoraciones serían CORRECTOS para la realización de un diagnóstico en este paciente:

- Determinación de protoporfirinas en sangre y orina.

- Valoración dermatológica de las lesiones en las zonas expuestas.
- Valoración oftalmológica en busca de telangiectasias oculares.
- Realización de un hemograma para valorar la serie roja.
- Todas son correctas.

7. En el paciente anterior no se han encontrado telangiectasias oculares, el hemograma es normal y presenta una queratitis actínica en la cara y las manos. Ante esta información adicional, ¿CUÁL es el diagnóstico más probable en este paciente?

- Síndrome de Sotos.
- Síndrome de Gorlin.
- Ataxia telangiectasia.
- Anemia de Fanconi.
- Xeroderma pigmentoso.

8. En relación con el diagnóstico de sospecha, indique la respuesta INCORRECTA:

- Es preciso una adecuada e intensa protección a la exposición solar y de rayos ultravioletas.
- Las posibles lesiones cancerosas en la piel deben ser tratadas enérgicamente.
- No es una enfermedad hereditaria, por lo que esta pareja no tiene riesgo de tener otro hijo afecto ni es preciso un seguimiento en los hermanos más pequeños ya nacidos.
- Es necesaria la administración de suplementos de vitamina D ante la falta de exposición solar que conlleva la evitación de la exposición a rayos ultravioletas.
- Aunque no se produce en todos los casos, puede asociarse un deterioro progresivo del sistema nervioso central.