

El síndrome de Lynch

Pseudónimo: Nina

Curso: 2º Bachillerato Ciencias

ÍNDICE

	Página
1. Introducción	2
2. Objetivos	13
3. Metodología	14
4. Resultados	17
5. Conclusiones	40
6. Bibliografía	42

1. INTRODUCCIÓN

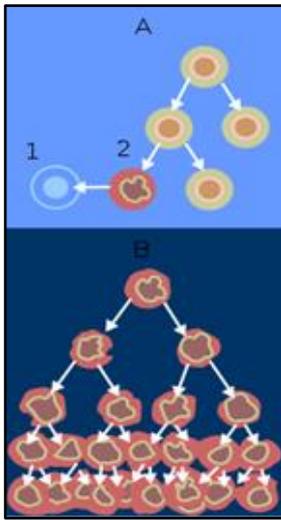
Un tumor o neoplasma, es una masa anormal de tejido en forma de hinchazón o bulto que puede ser sólido o lleno de líquido. No todos los tumores se convierten en cáncer, por lo tanto, existen tumores benignos, premalignos o malignos (Tabla I).

Todos los tumores se generan y se altera el equilibrio de división y muerte celular. Se forman nuevas células para reemplazar a las viejas o para realizar nuevas funciones. Las células que están dañadas o que ya no se necesitan, mueren para que las puedan reemplazar células sanas.

Tabla I. Diferencias entre tumores benignos y malignos.

Tumores benignos	Tumores malignos
No son cancerígenos.	Son cancerígenos. Se denominan cáncer.
No destruyen células.	Destruyen células, tejidos y órganos.
Aumentan de tamaño lentamente.	Aumentan de tamaño a una alta velocidad.
Se desarrollan en sentido expansivo y no infiltrativo; es decir, a medida que va creciendo el tumor aplasta al tejido sano que lo rodea sin invadirlo.	Se desarrollan en sentido invasivo o infiltrativo. La masa tumoral no comprime el tejido, sino que destruye el interior del mismo.
No se propagan (no metástasis).	Se propagan a tejidos de otros órganos como metástasis.
Pueden reaparecer cerca del tumor inicial.	Aparecen en partes diferentes a la inicial.
No producen caquexia cancerígena.	Producen caquexia, provocando así un estado grave de desnutrición y debilidad.
No recidivan; es decir no se reparan después de un tiempo de su extirpación quirúrgica total.	Provocan recidivas con mucha facilidad.
Se pueden eliminar solo con cirugía.	Para eliminarlos, requieren: quimioterapia, terapias dirigidas, radioterapia o medicamentos de inmunoterapia.

El cáncer es un tumor maligno caracterizado por el desarrollo de células anormales, que se dividen, crecen y se propagan sin control por cualquier parte del cuerpo. (Fig. 1)



A. Las células normales se dividen de forma controlada. Cuando una célula normal desarrolla mutaciones u otras alteraciones que no pueden ser reparadas, activa su propio programa de muerte celular para así controlar su desarrollo y crecimiento. Este proceso es conocido como “apoptosis”.

B. Las células cancerosas desarrollan mutaciones que no son reparadas y pierden la capacidad para morir (apoptosis). Estas continúan multiplicándose incontroladamente.

Fig. 1. Proliferación de células cancerígenas

Muchos cánceres forman tumores cuando estos se expanden, los cuales son masas de tejido. Sin embargo, hay algunos cánceres como las leucemias que en general no forman tumores sólidos.

La investigación ha determinado que ciertos factores de riesgo pueden aumentar la posibilidad de una persona de padecer cáncer. Los más comunes del cáncer son: el tabaco, consumir alcohol, una dieta no equilibrada, excesiva exposición a la luz solar, la edad, algunos gérmenes infecciosos, las hormonas, infecciones causadas por virus y exposición a la radiación, entre otros.

Estos factores de riesgo tan variables generan diferentes tipos de cáncer, cada uno con sus alteraciones moleculares y celulares específicas. Los cánceres se agrupan por el tejido en el cual se originan, los más importantes son: carcinomas (células epiteliales), sarcomas (tejido conjuntivo), leucemias (médula ósea) y linfomas (tejido linfático).

A pesar de las diferencias que existen entre cada tipología, la primera fase fundamental en el tratamiento del cáncer es elaborar un diagnóstico basado en un examen patológico. Para determinar la extensión del tumor hay que realizar una serie de pruebas.

Las técnicas de screening poblacional o cribado han revolucionado la manera detectar tumores y cada vez se detectan más sin que lleguen a mostrar ningún síntoma y por ello, consigue mejores resultados.

Generalmente, el diagnóstico diferencial, para valorar las posibles causas de un síntoma, comenzará por la anamnesis (interrogatorio médico de los antecedentes familiares). Posteriormente, se realizan las pruebas analíticas y de imagen como radiografía o escáner para determinar el tratamiento más adecuado para cada paciente.

Hay muchos tipos de tratamiento para el cáncer. El tratamiento que recibirá el paciente depende del tipo de cáncer que padezca y de lo avanzado que esté. La mayoría de las personas reciben se les aplica la cirugía con quimioterapia o radioterapia. También se usan tratamientos como la inmunoterapia, terapia dirigida o terapia con hormonas.

Los principales objetivos del diagnóstico y tratamiento del cáncer son curar o prolongar la vida de los pacientes, y garantizar la mejor calidad de vida posible de quienes padecen a la enfermedad. Es muy importante la detección precoz, ya que aumenta las probabilidades de poderse curar.

Este trabajo se centra en el cáncer colorrectal. Este cáncer se origina en el colon o el recto. Ambos comparten muchas características y sintomatología.

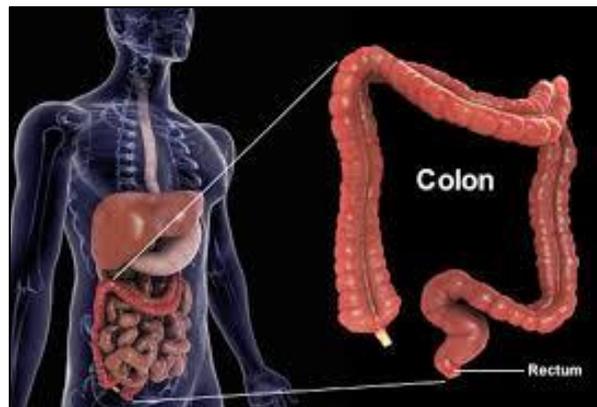


Fig. 2. Imagen a trozos de un colon humano.

En la mayoría de las etapas tempranas de los cánceres colorrectales se hallan el crecimiento de los llamados pólipos en la cavidad interna del colon o del recto. Algunos tipos de pólipos pueden convertirse en cáncer después de varios años, pero no todos lo hacen.

La probabilidad de transformarse en un cáncer depende del tipo de pólipo. Los dos tipos principales de pólipos son (Fig. 3):

- **Pólipos adenomatosos (adenomas):** son pólipos que algunas veces se transforman en cáncer. Los adenomas se denominan afecciones precancerosas.

- **Pólipos inflamatorios y pólipos hiperplásicos:** son los pólipos más comunes, pero en general no son precancerosos.

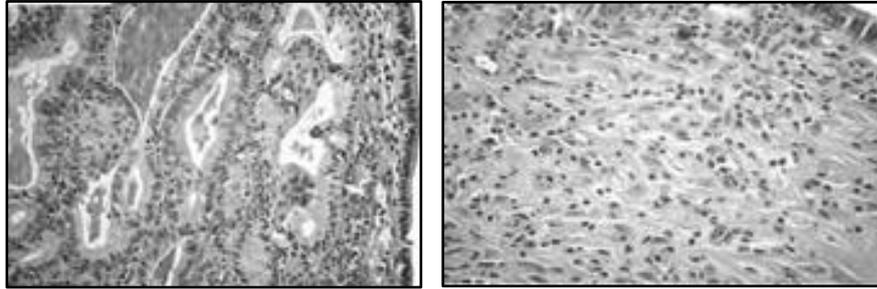


Fig. 3. Comparación pólipo adenomatoso e inflamatorio, respectivamente, de la vesícula biliar.

Además del tipo, otras características de los pólipos que pueden aumentar las probabilidades de que contengan cáncer o que una persona padezca de cáncer de colon son: su tamaño tiene que ser mayor de 1 cm, se tienen que encontrar más de dos, y si se observa displasia (otra afección precancerosa) en el pólipo después de extirparlo. Si se forma cáncer dentro de un pólipo y pasa un tiempo desde su aparición, este puede empezar a invadir la pared del recto.

La pared del colon y del recto está formada por varias capas (Fig. 4). El cáncer colorrectal tiene origen en la capa más interna, la mucosa, y crecen hacia el exterior a través de algunas o de todas las demás capas. Cuando las células cancerosas están en la pared, crecen hacia los vasos sanguíneos o los vasos linfáticos. Desde allí, las células cancerosas pueden desplazarse a los ganglios linfáticos cercanos o a partes distantes del cuerpo.

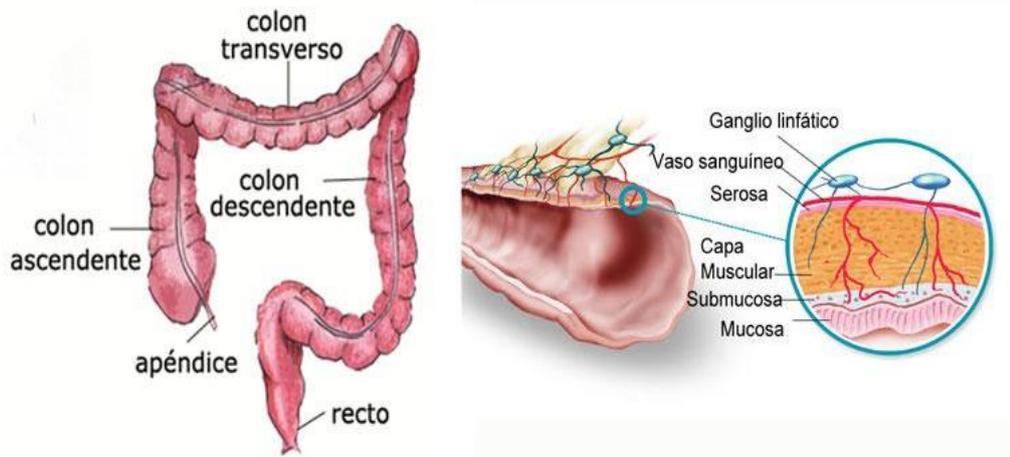


Fig. 4. Capas y partes del colon

La etapa de extensión del cáncer colorrectal depende de la profundidad con el que crece en la pared y de la extensión que tiene fuera del colon.

Un factor de riesgo es todo aquello que afecta la probabilidad de que padezca una enfermedad, en este caso un cáncer. Los distintos tipos de cáncer tienen diferentes factores de riesgo.

Por un lado, están los factores de riesgo que el paciente puede regular, como el sobrepeso u obesidad, la carne roja y la carne procesada, la inactividad física, el tabaquismo y el consumo excesivo del alcohol.

Por otro lado, están los factores de riesgo que el paciente puede regular, como el envejecimiento, la presencia de antecedente personal de enfermedad inflamatoria del intestino o de cáncer colorrectal o pólipos colorrectales, la presencia de diabetes tipo dos, la presencia de antecedentes étnicos y raciales y la presencia de síndromes hereditarios.

Es posible que el cáncer de colon no cause síntomas visibles, pero los más frecuentes son:

- Heces más estrechas a causa del estrechamiento del intestino y cambio en el ritmo de las deposiciones.
- Sangrado rectal con sangre roja brillante.
- Sangrado en las heces fecales.
- Dolor abdominal o cólicos.
- Debilidad y cansancio extremo.
- Pérdida inexplicable de peso.

El tratamiento del cáncer de colon se basa en los diferentes estadios según la extensión que tenga, aunque otros factores también pueden ser importantes.

La cirugía es normalmente el tratamiento principal para las personas con cánceres de colon que no se han propagado a partes distantes, seguido de la quimioterapia adyuvante. Existen cuatro estadios en el cáncer colorrectal, estos son:

- **Cáncer de colon en estadio 0.** El cáncer aún no está muy desarrollado y no ha crecido fuera del revestimiento interno del colon.

El tratamiento habitual es una polipectomía, o extirpación de un pólipo, durante una colonoscopia.

- **Cáncer de colon en estadio I.** El cáncer ha crecido hacia las capas de la pared del colon, pero no se ha propagado fuera de ésta ni hacia los ganglios linfáticos.

El único tratamiento necesario es la colectomía parcial (extirpación quirúrgica del tumor y los ganglios linfáticos).

- **Cáncer de colon en estadio II.** En este estadio el cáncer ha crecido a través de la pared del colon, pero aún no se han extendido a los ganglios linfáticos.

El tratamiento principal para esta etapa suele ser la cirugía. Algunos pacientes reciben quimioterapia adyuvante, es el tratamiento que se lleva a cabo después de la cirugía con el objetivo de destruir cualquier resto de células cancerosas.

- **Cáncer de colon con estadio III.** El tratamiento más frecuente para este estadio es la cirugía para extirpar el tumor y los ganglios linfáticos cercanos (colectomía parcial). Después de hacer la cirugía es necesaria la quimioterapia adyuvante. Existe también otro tratamiento conocido como radioterapia.

- **Cáncer de colon con estadio IV.** En este estadio el cáncer es metastático, es decir, se disemina a otra parte del cuerpo desde el lugar donde se originó.

El tratamiento consiste en varias cirugías y en la quimioterapia.

Independientemente del estadio, todo cáncer tiene un componente genético. Las enfermedades genéticas se producen como consecuencia de alteraciones o mutaciones en el ADN. Estas mutaciones pueden aparecer de forma espontánea o transmitirse a la descendencia siguiendo distintos patrones de herencia genética. Se distinguen dos tipos de patrones autosómicos, es decir, los cromosomas que hereda la descendencia no son los que determinan el sexo. (Fig. 5 y 6).

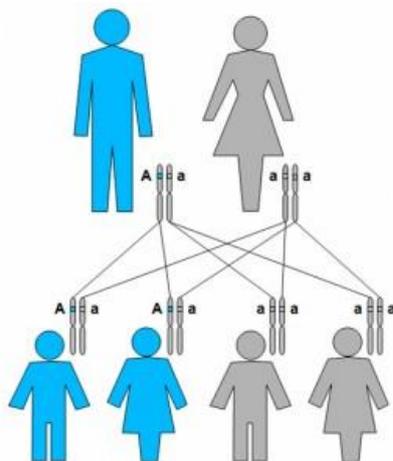


Fig. 5. Patrón de herencia autosómica dominante con un progenitor afectado (azul).

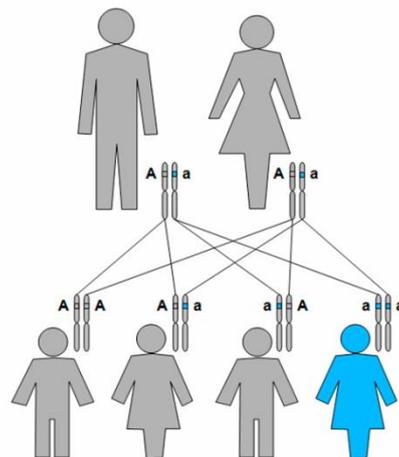


Fig. 6. Patrón de herencia autosómica recesiva cuando los dos progenitores son portadores.

El **trastorno autosómico dominante** es el trastorno en el cual el gen anormal de sólo uno de los progenitores pasa a la descendencia y el descendiente presenta la enfermedad.

Un trastorno **autosómico recesivo** significa que deben estar presentes dos copias de un gen anormal para que el individuo desarrolle la enfermedad.

De todos los cánceres sabemos que alrededor de un 20% presentan riesgo familiar, es decir, tienen 2 o más familiares en primer o segundo grado afectados y, además, entre un 5 y 10% presentan un riesgo hereditario debido a un trastorno autosómico dominante.

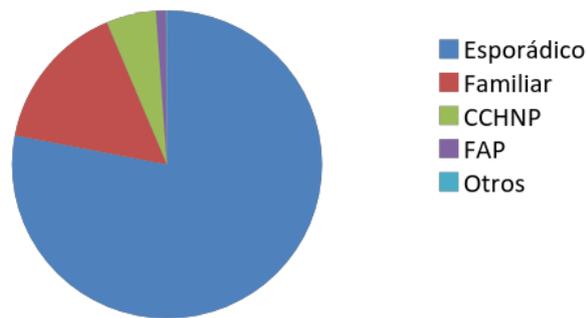


Fig. 7. Distribución de los tipos de cáncer de colon según su componente hereditario.

En 1988, Vogelstein propuso un modelo de tumorigénesis colorrectal en el cual las alteraciones en la secuencia de genes claves en el crecimiento celular (APC, K-ras y P53) convertían una célula normal del colon en un cáncer de colon. Esta vía de la inestabilidad cromosómica parecía explicar el 85% de los cánceres de colon.

Dentro de la carcinogénesis colorrectal hay dos vías por las que una célula colónica normal puede acabar convirtiéndose en una célula dañina. Actúan tres grandes categorías: genes supresores, oncogenes y reparadores del ADN. Por un lado, está la vía de la inestabilidad cromosómica y por otro lado está la ruta de la hipermutabilidad.

- **Vía de la inestabilidad cromosómica:** la pérdida del gen guardián APC permite que, en un periodo de tiempo medio, se vayan produciendo pérdidas de material genético en áreas cruciales del genoma. Representa el 85% de los cánceres de colon.
- **Vía de la hipermutabilidad:** la pérdida de algunos genes de reparación del ADN permite que exista una mayor facilidad para las mutaciones en todo el genoma.

En esta ruta se ha identificado mutaciones en cinco genes. Representa un 15% de los cánceres de colon.

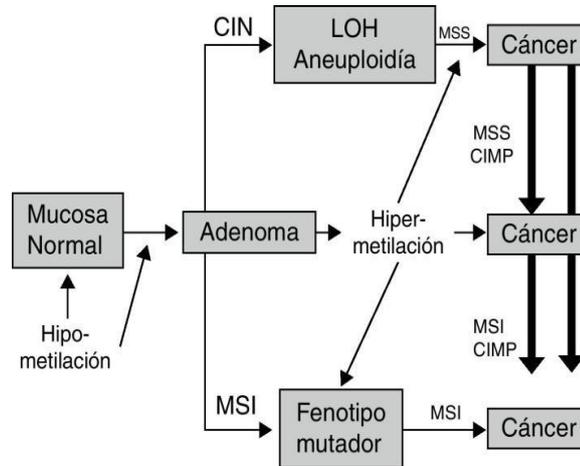


Fig. 8. Vía de la inestabilidad cromosómica

Para diagnosticar el cáncer de colon se necesitan los criterios de diagnóstico de CCHNP, estos son: criterios de Amsterdam, criterios de Amsterdam modificados y criterios de Bathesda.

Criterios de Amsterdam

-
1. Un paciente afectado debería ser un familiar de primer grado de los otros dos.
-
2. Al menos, dos generaciones afectadas.
-
3. El cáncer colorrectal debería comprometer al menos un caso de cáncer de colon diagnosticado antes de los 50 años.
-
4. Poliposis excluida.
-

Criterios de Amsterdam II

-
1. Tres o más familiares con cáncer asociados a HNPCC (cáncer colorrectal o cáncer de endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal) más todos de los siguientes.
-
2. Al menos, dos generaciones afectadas.
-
3. El cáncer colorrectal debería comprometer al menos un caso de cáncer de colon diagnosticado antes de los 50 años.
-
4. Poliposis excluida.
-

Criterios de Bethesda

1. Cáncer de colon diagnosticado antes de los 50 años de edad.
2. Tumores colorrectales sincrónicos o metacrónicos u otros relacionados a HNPCC (esto incluye estómago, vejiga, uréter, pelvis renal, tracto biliar, cerebro (glioblastoma), adenomas de glándulas sebáceas, queratoacantomas y carcinoma de intestino delgado), sin considerar la edad.
3. Cáncer colorrectal con una elevada inestabilidad microsatelital que fuera diagnosticada antes de los 60 años.
4. Cáncer colorrectal con uno o más familiares de primer grado con cáncer colorrectal u otros tumores relacionados con HNPCC. Uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años.
5. Cáncer colorrectal con dos o más familiares con cáncer colorrectal u otros tumores relacionados con HNPCC, sin considerar la edad.

El porcentaje de detección de mutaciones varía según los criterios que cumplen cada familia. Para aquella que cumplen los criterios más restrictivos de **Ámsterdam** iniciales, las posibilidades de detectar una mutación en los genes hMSH2 y hMLH1 oscila entre el 39% y el 86%. Sin embargo, cuando los criterios que se completan son los de **Ámsterdam** modificados, el porcentaje desciende hasta el 5% al 50%.

Aproximadamente un 10% a un 15% de pacientes con cáncer de colon tienen una historia familiar de este tipo de cáncer, y el 5% de los pacientes presentan un inicio precoz (<45 años). En estos casos de cáncer de colon influye la presencia de factores genéticos y medioambientales.

El síndrome de cáncer de colon hereditario que predomina es el **síndrome de Lynch** o cáncer de colon hereditario no-polipósico (CCHNP), es un trastorno hereditario que se caracteriza por el desarrollo de cáncer de colon, endometrio, ovarios, estómago, próstata y otros tipos de tumores a una edad temprana.

Se hereda de forma autosómica dominante, (Fig. 5) esto quiere decir que lo heredan por igual hombres y mujeres y que el portador de la mutación tiene el 50% de probabilidades de transmitir la enfermedad a su descendencia. Lo que se hereda es un riesgo mayor de tener cáncer. No todas las personas que tienen el síndrome tendrán cáncer.

Este síndrome surge de una mutación en uno de los siguientes genes de reparación de bases desapareadas del ADN: MSH2, MLH1, MSH6 y PMS2. Un defecto en estos genes lleva a múltiples errores en las secuencias repetitivas del ADN, llamados microsatélites. Esta forma de inestabilidad de microsatélites (IMS) representa la característica principal del síndrome de Lynch.

El síndrome de Lynch se caracteriza por varios rasgos clínicos y patológicos específicos. Las características más importantes son:

- Herencia autosómica dominante.
- Cánceres asociados: cáncer de colon, de estómago, de ovario, de útero, de cerebro, del intestino delgado, del conducto hepato biliar y de la piel.
- Desarrollo del cáncer a una edad temprana.
- Presentación de cánceres múltiples.
- Características del adenoma/carcinoma colorrectal.
- Alta frecuencia de inestabilidad de microsatélites.
- Inmunohistoquímica: pérdida de la expresión de proteínas MLH1, MSH6 Y PMS.

Existen programas para dar a conocer el síndrome de Lynch y que las personas y familias afectadas por éste tengan un espacio propio de información, reflexión, fomento de la investigación y apoyo mutuo. Es el caso de la Asociación de Familias Afectadas por el síndrome de Lynch (AFAL), presentada en la primera jornada de Familias con síndrome de Lynch.

Esta asociación está coordinada de forma conjunta por el doctor Francesc Balaguer del Hospital Clínic y Judith Balmaña del Hospital Universitario Vall d'Hebron, ambos hospitales de la ciudad de Barcelona.

La mayoría de los casos diagnosticados de cáncer colorrectal hereditario no polipósico desconocen que padecen el síndrome de Lynch. Si estos casos diagnosticados hubieran sido conscientes de su situación, hubieran sido afectados por este síndrome, pero no por un cáncer.

Esta importante diferencia se puede conseguir con un mayor conocimiento por parte de toda la sociedad y más información para la comunidad médica y para todos.

Los principales objetivos de la AFAL son:

- Promover políticas de promoción de la prevención, seguimiento regular y sistemático de pacientes y dar a conocer la posibilidad de los diferentes tratamientos.

- Difundir los resultados de esta investigación.
- Dar soporte a las familias, informarlos y poder ofrecerles asesoramiento a través de profesionales especializados en este síndrome.
- Contribuir al desarrollo sobre la investigación sobre el Síndrome de Lynch.
- Contribuir a minimizar el impacto psicológico tanto en el momento de recibir el diagnóstico como a lo largo de la vida del afectado.
- Desarrollar acciones alrededor de la sociedad y de las instituciones con la finalidad de concienciar a la población y a los profesionales de la salud para mejorar el conocimiento de este síndrome.

2. OBJETIVOS

En este trabajo de investigación se han planteado los siguientes objetivos:

1. Diferenciar las enfermedades del cáncer de colon y el síndrome de Lynch: análisis de las causas y posibles tratamientos que existen para la enfermedad.
2. Conocer el grado de conciencia de la población de la provincia de Barcelona sobre el cáncer de colon y los riesgos que conlleva.
3. Entender cómo es la transmisión hereditaria del síndrome de Lynch.
4. Investigar sobre su posible transmisión hereditaria basándose en una familia en concreto afectada por esta enfermedad.

3. METODOLOGÍA

Para desarrollar el primer objetivo se ha hecho una investigación utilizando diferentes fuentes bibliográficas que permiten distinguir claramente las diferencias significativas, de diagnóstico y tratamiento para ambas patologías.

Para elaborar el segundo objetivo, primero se ha realizado una encuesta de respuesta cerrada (Tabla II) a 104 personas, 50 hombres (48,1%) y 54 mujeres (51,9%), de edad comprendida entre 20 a 80 años, siendo la franja de 51 a 60 años la mayoría de encuestados, todos ellos de la provincia de Barcelona. Los datos resultantes se han presentado en una tabla (Tabla IV) y se han diseñado unos gráficos para su mejor comprensión (Fig. 9-15).

Seguidamente se ha efectuado una búsqueda de información sobre la prueba de sangre en heces, previamente encuestada.

Para efectuar el tercer objetivo se ha realizado una entrevista personal a la Dra. Laura Valle (Fig. 19), licenciada en bioquímica por la UB y la Dra. Marta Pineda (Fig. 20), licenciada en biología y bioquímica. Ambas trabajan en el Instituto Oncológico de Catalunya debido a que son especialistas en cáncer hereditario. Para comparar diferentes puntos de vista de ambas doctoras, las respuestas han sido recogidas en una tabla comparativa (Tabla V).

Para llevar a cabo el cuarto objetivo se ha hecho un estudio de un caso en particular. Se ha investigado el caso de una familia afectada por esta tipología de cáncer. Para ello se dispone de los resultados de pruebas diagnósticas de dicha familia afectada.

Para determinar la tipología de herencia de la enfermedad, se ha elaborado un genograma de la familia Ayuso (Fig. 21). Por otra parte, de las pruebas diagnósticas se han seleccionado las referentes a Margarita Aires, la paciente estudiada. (Tabla VI). Finalmente, se ha comparado un tumor del tejido colorrectal y un trozo del tejido sano de este de la paciente estudiada (Fig. 28).

Tabla II. Encuesta realizada para conocer el grado de conciencia de la población de la provincia de Barcelona sobre el cáncer de colon y los riesgos que conlleva.

1. Sexo	<u>Masculino %</u>			<u>Femenino %</u>		
2. Edad	<u>20- 30</u>	<u>31- 40</u>	<u>41- 50</u>	<u>51- 60</u>	<u>61- 70</u>	<u>71- 80</u>
3. ¿Conoce o ha oído hablar del test de sangre en heces?	<u>Sí %</u>			<u>No %</u>		
4. ¿Ha sido recomendado para hacerse la prueba de la sangre en heces?	<u>Sí %</u>			<u>No %</u>		
5. ¿Se ha hecho usted la prueba?	<u>Sí %</u>			<u>No %</u>		
6. En caso de haber sido recomendado y no haberse hecho la prueba. ¿Por qué?	<u>Desconocimiento de la prueba %</u>	<u>Falta de tiempo %</u>	<u>Recomendación del médico %</u>	<u>Colonoscopia hecha %</u>		
7. ¿Qué resultado ha obtenido la prueba de sangre oculta en heces?	<u>Positivo %</u>			<u>Negativo %</u>		

Tabla III. Preguntas realizadas para entender cómo es la transmisión hereditaria del síndrome de Lynch.

1. ¿Qué formas hay de prevención para esta enfermedad?
2. ¿La enfermedad sigue normalmente algún patrón genético o se salta alguna generación?
3. ¿Está relacionada su transmisión con la alimentación o los hábitos de vida?
4. ¿Se están haciendo algún tipo de investigaciones? ¿Cuáles son los últimos avances de este síndrome?
5. ¿Qué porcentaje de pacientes, que han hecho el test de sangre en heces, desarrolla este cáncer?
6. ¿Es necesario un control en las familias afectadas por el síndrome de Lynch? ¿Qué tipos de pruebas se realizan para un seguimiento? ¿Cada cuánto se hacen?
7. ¿Se da más casos en hombres o en mujeres? En caso de que existan diferencias significativas en género, ¿A qué se debe?
8. ¿Cuál es el tratamiento para este síndrome? ¿Existe una posible cura?
9. ¿Cómo ocurren las mutaciones en los genes y cómo se relacionan con el síndrome de Lynch hereditario?
10. Si tengo un familiar con síndrome de Lynch, ¿Qué probabilidades hay de que yo también tenga la enfermedad?

4. RESULTADOS

- Conocer el grado de conciencia de la población de la provincia de Barcelona sobre el cáncer de colon y los riesgos que conlleva.

Tabla IV. Resultados recogidos de la encuesta.

1. Sexo	<u>Masculino %</u>			<u>Femenino %</u>		
	48,1			51,9		
2. Edad	<u>20- 30</u>	<u>31- 40</u>	<u>41- 50</u>	<u>51- 60</u>	<u>61- 70</u>	<u>71- 80</u>
	2,9	6,7	25	38,5	17,3	9,6
3. ¿Conoce o ha oído hablar la prueba de sangre en heces?	<u>Sí %</u>			<u>No %</u>		
	73,1			26,9		
4. ¿Ha sido recomendado para hacerse el test de la sangre en heces?	<u>Sí %</u>			<u>No %</u>		
	56,7			43,3		
5. ¿Se ha hecho usted la prueba?	<u>Sí %</u>			<u>No %</u>		
	51,9			48,1		
6. En caso de haber sido recomendado y no haberse hecho la prueba. ¿Por qué?	<u>Desconocimiento de la prueba %</u>	<u>Falta de tiempo %</u>	<u>Recomendación del médico %</u>	<u>Colonoscopia hecha %</u>		
	25	18,8	6,3	50		
7. ¿Qué resultado ha obtenido en esta prueba?	<u>Positivo %</u>			<u>Negativo %</u>		
	16,7			83,3		

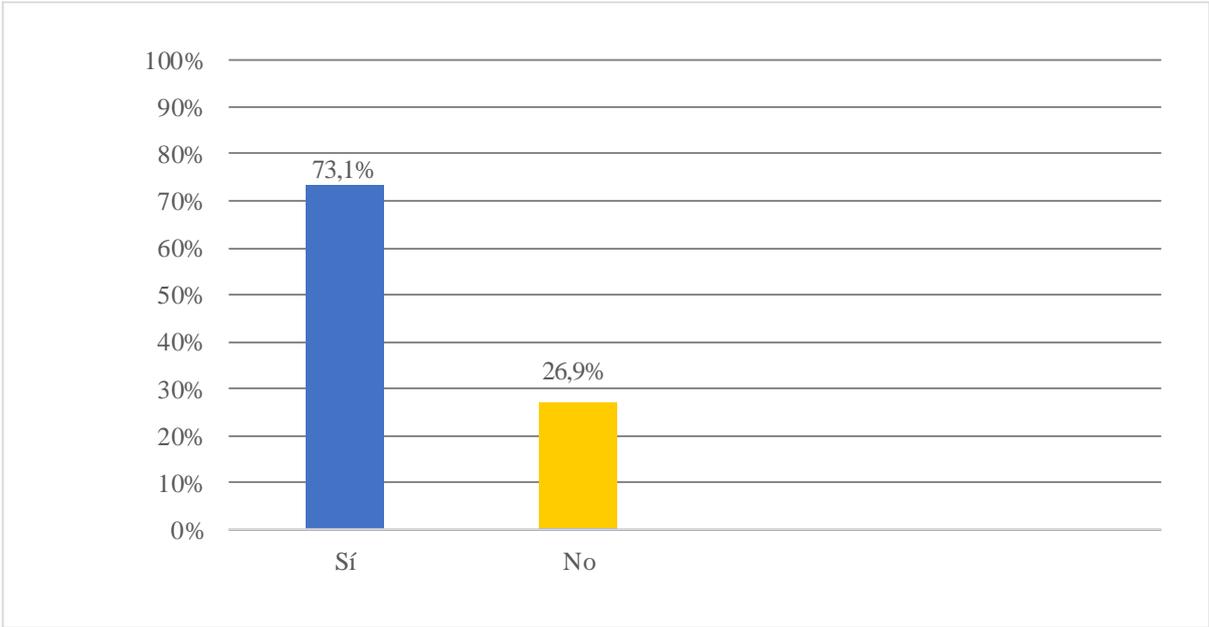


Fig. 11. ¿Conoce o ha oído hablar de la prueba de sangre en heces?

Un 73,1% de los encuestados ha respondido que ha oído hablar de la prueba de sangre en heces y un 26,9% ha respondido que no.

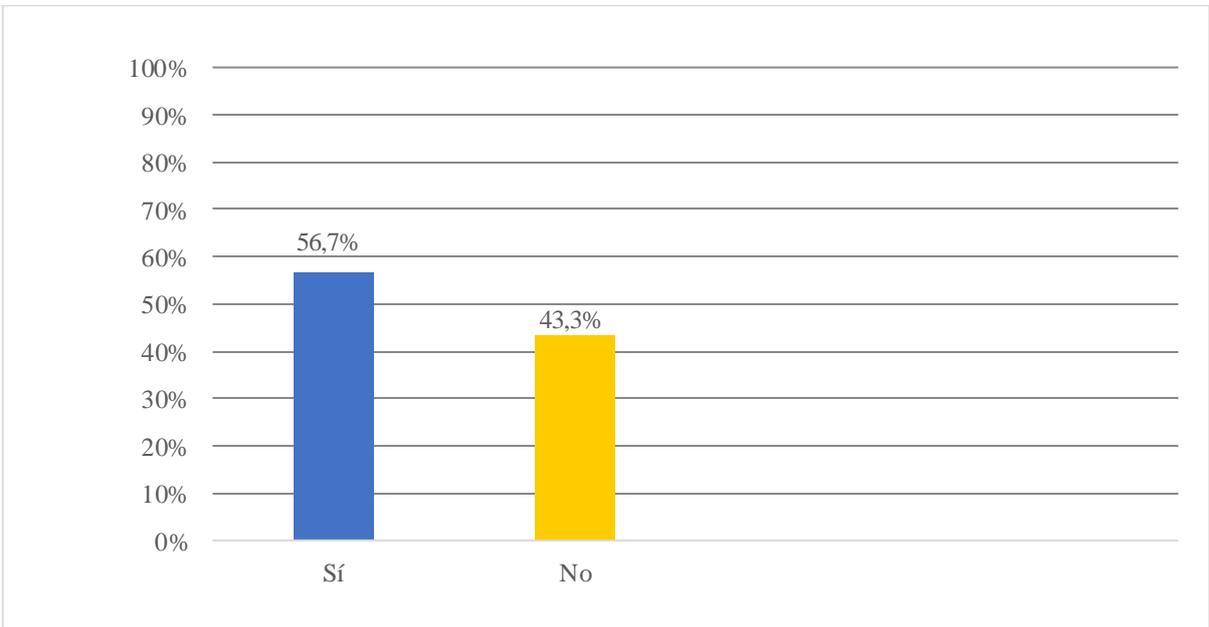


Fig. 12. ¿Ha sido recomendado para hacerse el test de sangre en heces?

Un poco más del 56% de los encuestados se les recomendó hacerse el test de sangre en heces, un 43% no.

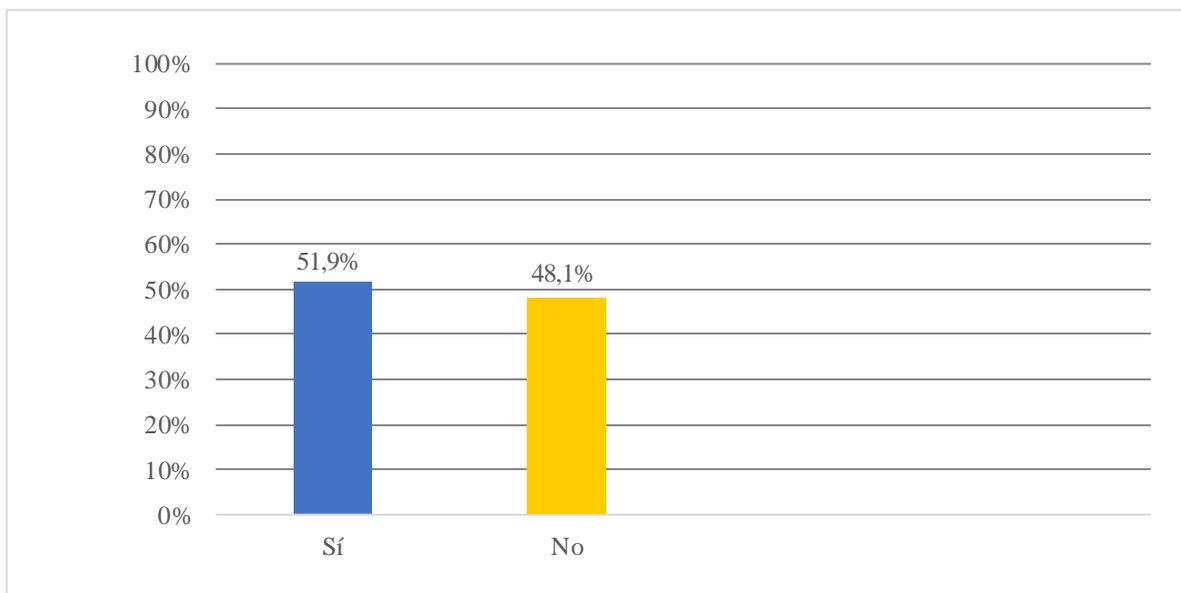


Fig. 13. ¿Se ha hecho usted la prueba?

Los encuestados que debían hacerse la prueba de sangre en heces, sólo un poco más de la mitad (51,9%) se la realiza.

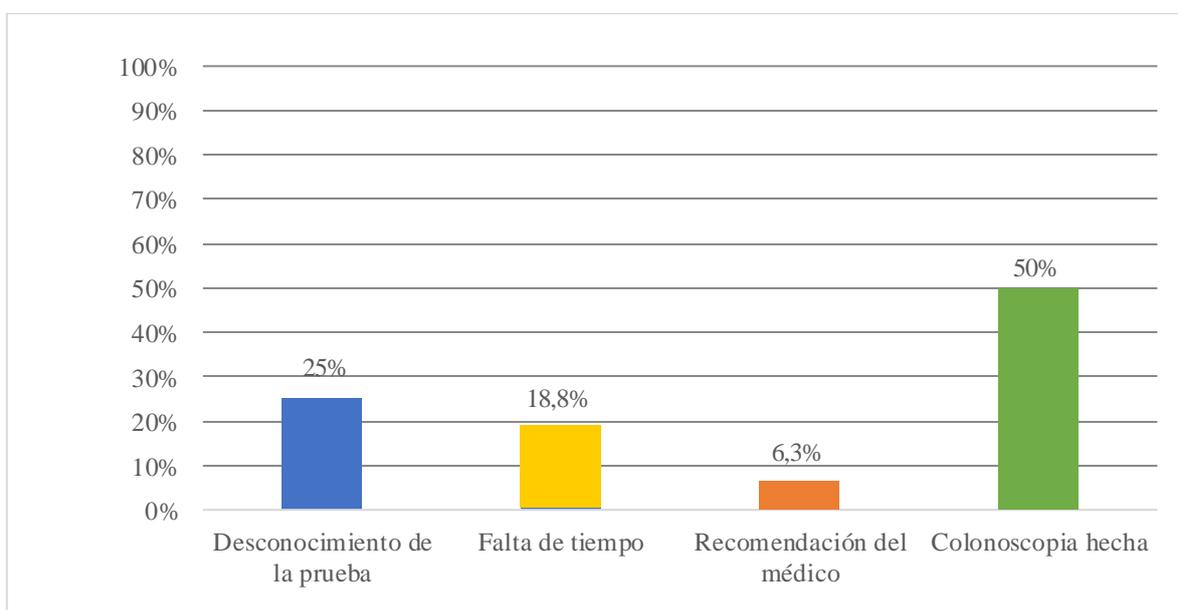


Fig. 14. En caso de haber sido recomendado y no haberse hecho la prueba. ¿Por qué?

Un 25% de un total de 32 encuestados dice no haberse hecho la prueba a pesar de haber sido recomendado por desconocimiento de esta. En el 50% de los casos porque se realizaban una prueba complementaria como la colonoscopia, una minoría (6,3%) no se la hizo por recomendación del médico y un 18,8% por falta de tiempo.

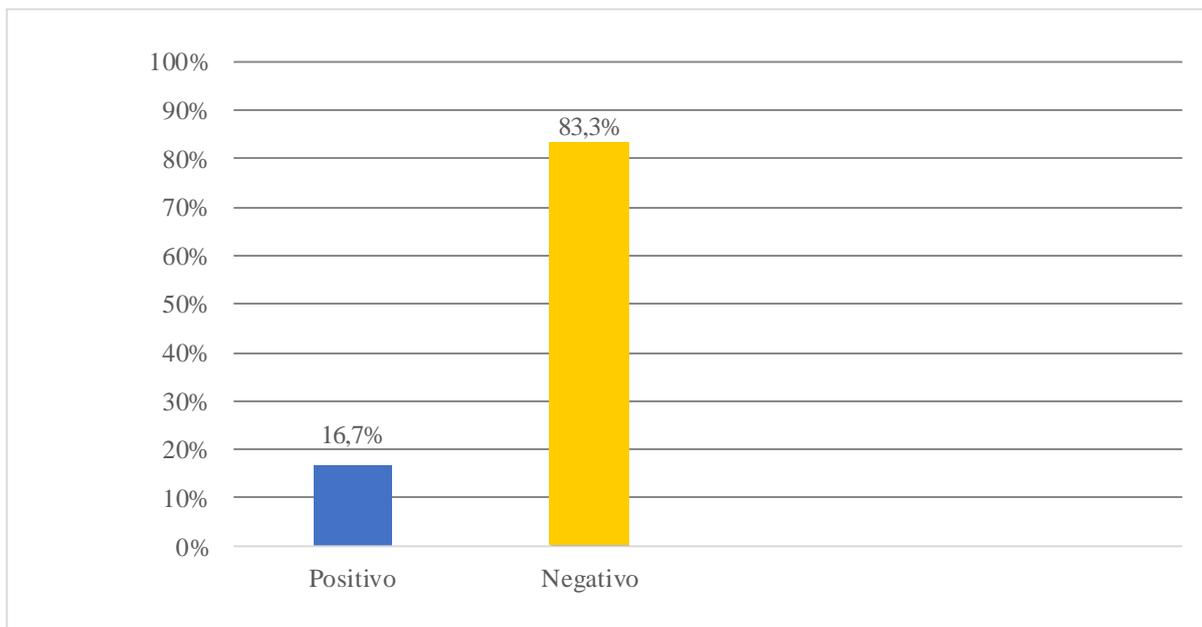


Fig. 15. ¿Qué resultado ha obtenido en esta prueba?

De las personas que finalmente se realizaron la prueba, el 16,7% del total de personas que se han hecho la prueba ha dado positivo en la prueba de sangre en heces y un 83,30% ha dado negativo.

La prueba de sangre oculta en heces es un test que analiza una muestra de deposiciones para detectar si estas contienen pequeñas cantidades de sangre que no se ven a simple vista. Cuando hay sangre en las heces, es probable que haya algún tipo de sangrado en el tubo digestivo. Las causas pueden ser varias, por ejemplo: pólipos, hemorroides, diverticulosis, úlceras o colitis.

La sangre en las heces también puede ser un indicio de cáncer de colon, un tipo de cáncer que empieza en el colon o el recto. La prueba de sangre oculta en heces permite detectar el cáncer colorrectal temprano, cuando el tratamiento es más efectivo para que haya muchas más probabilidades de curación. La prueba está dirigida a hombres y mujeres de entre 40 y 70 años.

Actualmente, se diagnostican unos 1.800 nuevos casos anuales en los hombres y 1.500 en las mujeres. Aproximadamente, 13.000 hombres y 14.000 mujeres son diagnosticadas de cáncer de colon en Cataluña. La probabilidad de no padecer este cáncer es más alta o más baja según la fase de evolución del tumor en el momento del diagnóstico. Es por este motivo que se lleva a cabo la prueba de detección precoz del cáncer de colon y recto.

Hay ciertos factores de riesgo que se tienen que tener en cuenta a la hora de hacerse esta prueba, por ejemplo: antecedentes familiares de cáncer colorrectal, el hecho de fumar, la obesidad o el consumo excesivo de alcohol. Si no existen estos factores de riesgo la prueba se realizará una vez al año y si se hace una colonoscopia, sólo se repetirá cada diez años.

La prueba de sangre oculta en heces es una prueba no invasiva que se puede hacer en casa cuando resulte conveniente. El médico o profesional de la salud dará al paciente un kit con instrucciones para hacer la prueba (Fig.16).

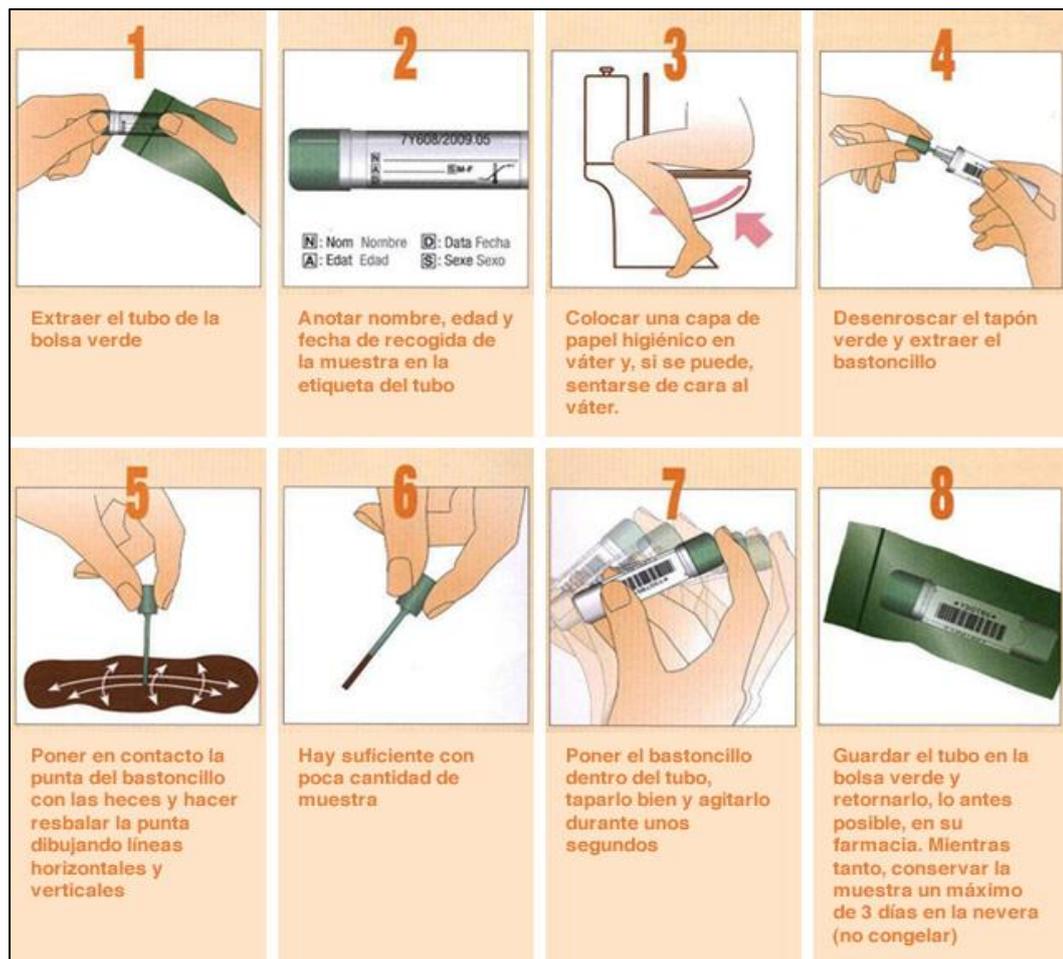


Fig. 16. Instrucciones para la recogida de muestra.

Hay dos tipos principales de prueba de sangre oculta en heces: el examen de guayacol en heces (gFOBT, en inglés) y el método inmunoquímico (iFOBT o FIT, en inglés).

- **FOBT con guayacol.** En esta prueba, se coloca una muestra de heces en una tarjeta de prueba recubierta con una sustancia de origen vegetal llamada guayacol. La tarjeta cambia de color si hay sangre en las heces. Luego, se envía la tarjeta al consultorio del médico o al laboratorio para la interpretación.

- **FOBT inmunoquímica.** Esta prueba usa una proteína especializada denominada anticuerpo. Esta proteína específica se adhiere a la hemoglobina, la parte que transporta el oxígeno de los glóbulos rojos. Se coloca una muestra pequeña de materia fecal en un tubo recolector especial o en tarjetas especiales y se envían al médico o laboratorio para su análisis



Fig. 17. FOBT inmunoquímica.



Fig. 18. FOBT con guayacol.

- Entender cómo es la transmisión hereditaria del síndrome de Lynch.

Entrevista a la doctora Laura Valle:

Este es el programa de cáncer hereditario del Instituto Catalán de Oncología y aquí tenemos combinado la parte de diagnóstico genético y la investigación. En la primera planta está la parte de consejo genético donde están las familias que primero vienen y hablan con los consejeros genéticos a hacerles el test, se les dice lo que se les va a estudiar y una vez se tiene el estudio genético hecho, vuelven a venir y otra vez se les aconseja pautas de seguimiento etc.

1. ¿Qué formas hay de prevención para el síndrome de Lynch?

Esta es una enfermedad genética. El síndrome de Lynch se caracteriza por tener unas mutaciones en los genes de reparación: MLH1, MSH2 y MSH6.

Es un síndrome que puede ser portador de la enfermedad y ser una persona aún sana. La enfermedad o el síndrome no se puede prevenir. No se puede prevenir relativamente. Si ya has heredado la mutación de tus padres, ya tienes el síndrome. Lo que sí se puede prevenir o detectar precozmente es el desarrollo del cáncer, del cáncer de colon, de endometrio o los asociados.

Una vez que se sabe la mutación que se tiene y en qué gen, existen unos protocolos de seguimiento, como las colonoscopias anuales o bianuales dependiendo de los protocolos establecidos. Lo que tienen las colonoscopias es que no sólo hacen que podamos detectar el cáncer en estadios tempranos, sino que, además se puede prevenir: si durante una colonoscopia hay pólipos, o lesiones benignas previas, se eliminan y esto hace que se prevenga el cáncer porque los pólipos son la lesión precursora.

Estas personas, son personas con un riesgo de tener cáncer, entonces, se les mete en un programa de seguimiento periódico. Este es el protocolo para poder prevenir o detectar precozmente la enfermedad.

2. ¿La enfermedad sigue normalmente algún patrón genético o se salta alguna generación?

Es un síndrome de herencia autosómica dominante, es decir, pasa de padres a hijos, como otra característica genética. Lo que es el gen, tiene que pasar de una generación a otra. El

desarrollar el cáncer o no, es diferente. Podemos tener un gen mutado, pero que no es un gen como la gente que tiene enfermedades raras (dismorfología) que el que tiene el gen desarrolla siempre la enfermedad.

En este caso, la penetrante (el riesgo de desarrollar cáncer) no es del cien por cien. Es un riesgo elevado, mucho más elevado del de la población en general, pero no del cien por cien. Entonces, es posible que un abuelo haya tenido cáncer y tenga una mutación en el MLH1, su hijo también tenga esa mutación y con sesenta años, aún no haya desarrollado el cáncer, o con setenta. Cabe la posibilidad que tenga un hijo que también tenga esa mutación y que con cuarenta sí haya desarrollado la enfermedad y que el padre muera sin haberla padecido.

La enfermedad es autosómica dominante, tiene que pasar por las generaciones, la expresividad, es variable. El riesgo es muy alto, pero no es del cien por cien.

3. ¿Está relacionada su transmisión con la alimentación o los hábitos de vida?

La transmisión no. La madre y el padre aportan una copia de cada gen, y si la copia de alguna de ellas tiene un gen mutado, pues lo tendrá. La alimentación y hábitos saludables lo pueden retardar, pero en este caso es una enfermedad genética. No es como los tumores esporádicos que sí dependen de la dieta, algunos cánceres de colon dependen mucho de los hábitos de vida: de la dieta, el fumar, etc.

En este caso no. Siempre se aconsejan unos buenos hábitos de vida para todo.

4. ¿Se están haciendo algún tipo de investigaciones? ¿Cuáles son los últimos avances de este síndrome?

Se realizan investigaciones a nivel mundial. Los avances más destacados van en la línea de la prevención y la detección temprana gracias a las mejoras de las técnicas moleculares. Además, gracias a un mejor conocimiento de la enfermedad, se empiezan a entender las implicaciones clínicas de cada tipo de mutación y por tanto se pueden dirigir las terapias de una forma más eficaz y personalizada.

Aquí también hacemos investigación como diagnóstico. En el caso de investigación mi trabajo no lo es tanto en el síndrome de Lynch, si no en cáncer de colon hereditario, pero en el que no se conocen los genes. Yo lo que hago es identificar los genes con predisposición al

cáncer. Estas investigaciones son muy amplias, tanto clínicamente como en laboratorio para mejorar los test diagnósticos, la prevención, quimio-prevención, etc.

5. ¿Qué porcentaje de pacientes que han hecho el test de sangre en heces, desarrolla este cáncer?

No te sabría decir ese porcentaje, lo que sí está claro es que el test de detección de cáncer es la colonoscopia, lo que pasa es que el test de sangre en heces se hace a nivel poblacional, muchísimo más rápido, barato y menos invasivo.

El test de sangre en heces no es muy sensible, da muchos falsos positivos, porque sangre en heces se puede tener por hemorroides, o por cualquier otro motivo. Pero también hay falsos negativos, porque para que tenga que haber sangre en heces ha de haber sangre, y hay tumores que no sangran, si bien es un estudio poblacional válido.

6. ¿Es necesario un control en las familias afectadas por el síndrome de Lynch? ¿Qué tipos de pruebas se realizan para un seguimiento? ¿Cada cuánto se hacen?

Obviamente en este síndrome, que ya sabemos cuál es la causa, que tienen una mutación en un gen, todos los portadores de mutación de ese gen en la familia tienen que estar bajo un seguimiento frecuente. El cáncer más común es el cáncer de colon, pero también hay riesgo alto de endometrio mujeres. Entonces lo que se hacen son colonoscopias periódicas. Hay unos protocolos consenso en Europa, también es los Estados Unidos, que varían un poco, realizándose colonoscopias anuales o bianuales, dependiendo del país, e incluso también se hacen ecografías para el endometrio.

7. ¿Se dan más casos en hombres o en mujeres? En caso de que existan diferencias significativas en género, ¿a qué se debe?

No, en principio no hay diferencias en cuanto al síndrome de Lynch porque es una enfermedad autosómica dominante, si fuera asociada al cromosoma X ya sería diferente, pero lo que es heredar el gen de un padre portador es el 50% tanto en mujeres como en hombres. Los cánceres “esporádicos” sí que son más frecuentes en hombres que en mujeres, en general debido

a los hábitos de vida como el consumo de alcohol y tabaco, pero en el caso de la enfermedad genética es indiferente al género.

8. ¿Cuál es el tratamiento para este síndrome? ¿Existe una posible cura?

El mejor tratamiento para este síndrome es la prevención, la detección precoz de la aparición del tumor ya que, en estadios tempranos, la supervivencia es muy alta y el seguimiento clínico, para detectar el cáncer lo antes posible, y que esté en etapas en las que se cura de una forma simple.

Se puede curar mediante una simple operación sin necesidad de quimioterapia, pero el gen no se puede revertir en una persona. Lo que sí se hace son diagnósticos prenatales; cuando una persona es portadora del gen, antes de quedarse embarazada o durante el embarazo, se le podría hacer un test para intentar evitar que el hijo herede la mutación, si bien sólo se realizan en los casos de muy alto riesgo ya que sobre esto también hay un debate ético. Lo que pasa es que no se puede curar la alteración genética pero sí que se pueden tratar los tumores.

9. ¿Cómo ocurren las mutaciones en los genes y cómo se relacionan con el síndrome de Lynch hereditario?

Las mutaciones en los genes ocurren de forma aleatoria porque estamos expuestos a muchos mutágenos. Esto nos ocurre de forma diaria, pero nuestro organismo tiene sus mecanismos para corregir todos estos cambios que se producen en el genoma. ¿Qué ocurre? ¿Por qué empezó esta mutación en mi familia? Esta es la pregunta en el síndrome de Lynch. ¿Por qué en mi familia mi tatarabuelo fue el primero que tuvo la mutación? Pues en realidad es por eso; ocurren muchas mutaciones en nuestro genoma, no son genes codificantes por lo que no tienen ningún efecto en nuestro organismo. En el caso del síndrome de Lynch esa mutación puede haber empezado en nuestro tatarabuelo como decía sin herencia previa, pero es a partir de ahí cuando empieza la transmisión.

10. Si tengo un familiar con síndrome de Lynch, ¿Qué probabilidades hay de que yo también tenga la enfermedad?

Depende del grado de parentesco del familiar; si es un padre o una madre el riesgo es del 50%; cada padre y madre tiene dos alelos de un gen, dos copias de un mismo gen, si tu padre te transmite la copia mutada pues la tienes, pero si no, no. De ahí ese 50% de probabilidad. De todas maneras, la visita a un asesor o consejero genético puede ser clave porque estudiará tu historia familiar y te informará respecto al riesgo de sufrir esta enfermedad y a los posibles métodos de diagnóstico disponibles para tu caso.



Fig. 19. Fotografía con la doctora Laura Valle en el laboratorio de Recerca Traslacional 2 (ICO).

Entrevista a la doctora Marta Pineda:

1. ¿Qué formas hay de prevención para esta enfermedad?

En el síndrome de Lynch la prevención se basa en el seguimiento clínico, a base de colonoscopias anuales o bianuales para prevenir el cáncer colorrectal, y la exploración ginecológica que normalmente se basa en ecografía para la prevención del cáncer de endometrio y ovario. El objetivo de esta colonoscopia es detectar las lesiones en su etapa más inicial que son los pólipos, las protuberancias del colon. Si se detecta en esta fase se pueden extraer para evitar que aquella lesión produzca un cáncer.

También se recomienda hacer colonoscopias de vigilancia que previenen la muerte por cáncer y se disminuye mucho la incidencia. En las mujeres a partir de los 30-35 años más o menos, un poco más tarde que el cáncer de colon, se recomienda vigilar el endometrio y los ovarios, ya que son zonas donde puede haber tumores. Esto básicamente se hace con unas ecografías y unas biopsias del endometrio cada uno o dos años.

Tengo entendido que ya hay estudios que han demostrado que en aquellas familias con síndrome de Lynch las personas que tienen la mutación y hacen el seguimiento con las colonoscopias viven lo mismo que las personas que no tienen la mutación dentro de la familia. Por eso sin el seguimiento con colonoscopia es muy efectivo.

2. ¿La enfermedad sigue normalmente algún patrón genético o se salta alguna generación?

El síndrome de Lynch decimos que es una enfermedad que no tiene penetrancia completa, lo que quiere decir que puede haber individuos que han heredado esta predisposición, pero nunca desarrollarán la enfermedad. El patrón que vemos en estas familias, normalmente, es un patrón de herencia autosómica dominante en el que la enfermedad pasa de padres a hijos, pero cuando estos individuos están haciendo seguimiento clínico si hay un buen seguimiento de colonoscopias y de ecografías ginecológicas normalmente somos capaces de prevenir el cáncer, y esto quiere decir que cada vez más tenemos individuos que son portadores pero que no desarrollarán el síndrome.

3. ¿Está relacionada su transmisión con la alimentación o los hábitos de vida?

La transmisión genética está solamente relacionada con la transmisión de la propia mutación. Normalmente es una mutación genética. Sólo en muy pocos casos el cambio es epigenético. La transmisión sólo está relacionada con este hecho genético, pero es verdad que la alimentación y los hábitos de vida tienen que ver en la aparición del cáncer, entonces según la alimentación y los hábitos podemos condicionar en cierta manera el cómo expresaremos nosotros este síndrome.

4. ¿Se están haciendo algún tipo de investigaciones? ¿Cuáles son los últimos avances de este síndrome?

Hay mucha actividad investigadora relacionada con el Lynch. En el laboratorio trabajamos en diferentes temas; uno sería la evaluación de lo que llamamos variantes de significado desconocido, cuando encontramos un cambio genético en un individuo que no conocemos si es la causa de su síndrome de Lynch; también estamos trabajando en si podemos tener biomarcadores que nos indiquen qué individuos tienen más riesgo de desarrollar un cáncer de colon o un cáncer de endometrio, con la finalidad de poder seguir más exhaustivamente a los pacientes con más riesgo y menos a los que no tienen tanto riesgo; estudiamos también las epimutaciones, cambios que no se deben a la genética si no a la metilación (proceso por el cual se añaden grupos metilo al ADN) por ejemplo de los genes, que también pueden ser causa de síndrome Lynch, la herencia en estos casos no la entendemos todavía.

Además, colaboramos con otros grupos, por ejemplo, que trabajan en conocer cómo son los microorganismos del colon de los individuos con síndrome de Lynch y cómo esto puede estar relacionado con su riesgo de cáncer colorrectal, o bien grupos que trabajan para conocer mejor cuál es la incidencia de cáncer en individuos que realizan seguimiento.

En cuanto a los avances en relación con el síndrome de Lynch en los últimos años, han sido por un lado que tenemos unos mejores estudios de cómo son estas familias. No necesitamos tener una familia con muchos casos, cada cáncer colorrectal se va analizar haciendo una prueba que nos dice “sospecha de Lynch”, entonces analizaríamos los genes.

Por otro lado, ahora se está trabajando mucho en inmunoterapia, y parece que estas terapias serán muy importantes en los tumores de síndrome de Lynch porque son unos tumores a los que el sistema inmunitario responde contra ellos, entonces parece que habrá manera de

prevenir los cánceres con algo parecido a una vacuna por lo que estamos viendo en células inmunes que invaden estos tumores.

5. ¿Qué porcentaje de pacientes, que han hecho el test de sangre en heces, desarrolla este cáncer?

Habitualmente en un 40% de los individuos en los que el test de sangre oculta en heces es positivo se encuentra un cáncer o bien una lesión avanzada que no tiene porqué llegar a ser un cáncer. En el concepto del síndrome de Lynch estos datos no los poseo porque como los pacientes han derivado por colonoscopia no tenemos el resultado de la sangre oculta en heces, pero sí que es verdad que en un estudio como el que ahora estamos haciendo tendremos esta correlación.

6. ¿Es necesario un control en las familias afectadas por el síndrome de Lynch? ¿Qué tipos de pruebas se realizan para un seguimiento? ¿Cada cuánto se hacen?

Como ya hemos comentado antes, es muy importante realizar el seguimiento mediante colonoscopias y mediante ecografía trasvaginal, a veces con algunos marcadores en sangre. Y estas pruebas se realizan cada año o cada dos años en función de la edad del paciente, comenzando a realizarse alrededor de los 25 años o 10 años antes del primer cáncer que se diagnosticó más tempranamente en la familia.

Son muy necesarios seguir estos controles porque ahora mismo es la manera que tenemos para prevenir esta enfermedad.

7. ¿Se dan más casos en hombres o en mujeres? En caso de que existan diferencias significativas en género, ¿A qué se debe?

Este síndrome afecta por igual a hombres y a mujeres ya que los cromosomas donde están estos diferentes genes que pueden provocar el síndrome de Lynch no están en cromosomas sexuales. Afectará a ambos, aunque por cada gen el riesgo de cáncer colorrectal puede ser diferente. Hay cuatro genes responsables de este síndrome y entonces cada uno tiene un riesgo más elevado o menos de un cáncer de colon o cáncer ginecológico u otros. Esta enfermedad está causada por la mutación de uno de esos cuatro genes reparadores del ADN. Se transmite

siguiendo un patrón autosómico dominante, como bien he dicho antes. Por lo tanto, significa que lo heredan por igual hombres y mujeres y que el portador de la mutación tiene el 50% de probabilidades de transmitir el síndrome a su descendencia.

8. ¿Cuál es el tratamiento para este síndrome? ¿Existe una posible cura?

Hasta ahora el tratamiento es la prevención, si bien es verdad que el tipo de cirugía que se les hace a los pacientes puede evitar cánceres posteriores. Si conocemos que tenemos un síndrome de Lynch una cirugía de un primer tumor puede ser más amplia en el colon para evitar otros tumores de colon, por ejemplo.

Por otro lado, a las mujeres cuando han satisfecho sus deseos reproductivos se les plantea si quieren realizar una histerectomía que llamamos, o sea una cirugía que elimina la matriz y o los ovarios, y así poder prevenir el cáncer de endometrio y ovario una vez que ya se han tenido hijos.

Ahora mismo no existe una manera de curar, aunque tenemos que tener presente que no todas las personas el síndrome realmente desarrollarán un cáncer.

9. ¿Cómo ocurren las mutaciones en los genes y cómo se relacionan con el síndrome de Lynch hereditario?

La mayoría de las mutaciones como ya hemos dicho son genéticas, y son errores que se dan en algún momento de la polimerasa que no se corrigieron en el DNA y esto pasa a la línea germinal y se ha transmitido. No conocemos tanto como se deben generar lo que son epimutaciones, pero lo importante en el síndrome de Lynch es que nosotros heredamos una copia mutada de estos genes y necesitamos para que se dé un tumor que exista otra mutación en esa misma célula para inactivar las dos copias del gen. Y esto será lo que podrá desarrollar un tumor. Necesitamos haber inactivado los dos alelos.

10. Si tengo un familiar con síndrome de Lynch, ¿Qué probabilidades hay de que yo también tenga la enfermedad?

Por genética, por cómo es este síndrome, decimos que un familiar de primer grado de un individuo portador tiene el 50% de probabilidades de ser portador de esa mutación. Pero lo

importante es pensar en que la mejor prevención, las técnicas, el avance de las técnicas para hacer una colonoscopia, para visualizar lesiones precoces y también otras estrategias ya más basadas en vacunas pueden prevenir el cáncer en los individuos portadores en un futuro no muy lejano.

Eso sí, si sospechas que tienes el síndrome de Lynch, el médico puede hacerte preguntas sobre los antecedentes familiares de cáncer de colon y de otros tipos de cáncer. Esto puede llevar a realizar otras pruebas y procedimientos para diagnosticar esta enfermedad.



Fig. 20. Fotografía con la doctora Marta Pineda en el laboratorio de Recerca Traslacional 2 (ICO).

Tabla V. Tabla comparativa de la doctora Laura Valle y Marta Pineda

PREGUNTAS	Laura Valle	Marta Pineda
1. ¿Qué formas hay de prevención para esta enfermedad?	<ul style="list-style-type: none"> - Detectando precozmente la enfermedad. - Programas de seguimiento individual. - Realización de colonoscopias periódicas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento a base de colonoscopias. - Control ginecológico mediante ecografías. - Cánceres asociados (endometrio, ovario).
2. ¿La enfermedad sigue normalmente algún patrón genético o se salta alguna generación?	<ul style="list-style-type: none"> - Siempre es autosómica dominante. - Puede que se exprese o no. - Riesgo de expresión elevado. 	<ul style="list-style-type: none"> - Patrón de herencia autosómica dominante. - No tiene penetración completa. - Se evita su desarrollo con seguimientos.
3. ¿Está relacionada su transmisión con la alimentación o los hábitos de vida?	<ul style="list-style-type: none"> - Sólo está relacionada con la mutación genética. - Siempre ayudan. 	<ul style="list-style-type: none"> - No. Siempre hay una herencia. - Se aconseja siempre, hábitos saludables.
4. ¿Se están haciendo algún tipo de investigaciones? ¿Cuáles son los últimos avances de este síndrome?	<ul style="list-style-type: none"> - Si a nivel mundial. - Ella se dedica al estudio de genes no identificados en el cáncer de colon. 	<ul style="list-style-type: none"> - Estudian variantes de significado desconocido, epimutaciones, biomarcadores y la inmunoterapia y posible vacuna.
5. ¿Qué porcentaje de pacientes, que han hecho el test de sangre en heces, desarrolla este cáncer?	<ul style="list-style-type: none"> - Lo desconoce. - Si válido en tumores sangrantes. 	<ul style="list-style-type: none"> - En torno al 40% con cáncer o lesión.
6. ¿Es necesario un control en las familias afectadas por el síndrome de Lynch? ¿Qué tipos de pruebas se realizan para un seguimiento? ¿Cada cuánto se hacen?	<ul style="list-style-type: none"> - Si, colon y ecografías en mujeres. - Anuales o bianuales. 	<ul style="list-style-type: none"> - Si, colonoscopia y ecografía vaginal a los 25 años o 10 años antes del 1º cáncer familiar.
7. ¿Se da más casos en hombres o en mujeres? En caso de que existan diferencias significativas en género, ¿A qué se debe?	<ul style="list-style-type: none"> - Posibilidad idéntica. 	<ul style="list-style-type: none"> - Se pueden heredar igual.
8. ¿Cuál es el tratamiento para este síndrome? ¿Existe una posible cura?	<ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento clínico. - Test prenatal para evitar posible mutación. 	<ul style="list-style-type: none"> - No hay curación, pero sí una prevención.
9. ¿Cómo ocurren las mutaciones en los genes y cómo se relacionan con el síndrome de Lynch hereditario?	<ul style="list-style-type: none"> - De forma totalmente aleatoria. 	<ul style="list-style-type: none"> - Error con la polimerasa en el DNA. - Herencia de la copia mutada de los genes.
10. Si tengo un familiar con síndrome de Lynch, ¿Qué probabilidades hay de que yo también tenga la enfermedad?	<ul style="list-style-type: none"> - El 50%. 	<ul style="list-style-type: none"> - Familiar de primer grado el 50%.

- Investigar sobre su posible transmisión hereditaria basándose en una familia en concreto afectada por esta enfermedad.

La persona que se investiga es Margarita Aires, una mujer de 78 años natural de un pueblo de Salamanca que reside en Barcelona.

Margarita Aires es una paciente de la Vall d'Hebron tratada por cáncer de colon asociado al síndrome de Lynch. Actualmente, se está realizando un estudio de este síndrome en su familia materna, la familia Ayuso.

La paciente presenta antecedentes familiares, ya que la enfermedad es hereditaria como se representa en el genograma (Fig. 21).

Tal y como se observa en el patrón familiar de la familia Ayuso, la genética concuerda con el marco teórico de la herencia autosómica dominante, es decir, a un individuo le basta recibir el alelo anormal de uno de los padres para heredar la enfermedad. El genograma afirma diferentes teorías que se dan en el síndrome de Lynch.

En primer lugar, se observa que el cáncer colon, próstata, estómago y ovarios (tipos de cáncer con mayor riesgo a padecer síndrome de Lynch) se presenta en cada generación. Por lo tanto, afirma la teoría de que la herencia, independientemente del sexo, no se salta ninguna generación. Esto no quiere decir que en cada generación se presente, ya que puede haber individuos que han heredado esta predisposición, pero nunca desarrollarán la enfermedad.

En segundo lugar, la teoría de que este síndrome afecta por igual a hombres y a mujeres se representa en el genograma. Un 46,6% de las mujeres poseen un cáncer de esta enfermedad mientras que un 26% de los hombres poseen un cáncer del síndrome de Lynch.

Los cromosomas donde están estos diferentes genes que pueden provocar este síndrome este síndrome son somáticos, es decir, los genes no están en los cromosomas sexuales. La probabilidad de heredar el gen de un padre portador es de un 50% tanto en mujeres como en hombres.

En tercer lugar, un 16% del total presentan pólipos de diferentes cánceres asociados al síndrome estudiado.

Unos se han desarrollado más que otros y han tenido que ser extirpados a tiempo antes de que puedan llegar a producir cáncer, como es el caso de Margarita.

A la paciente Margarita Aires se le hacen diferentes pruebas diagnósticas entre los años 2011 y 2015 con el fin de analizar los pólipos detenidamente y realizar así un seguimiento de estos.

En las diferentes pruebas diagnósticas se llevan a cabo dos biopsias y tres polipectomías, dos normales y una múltiple.

En primer lugar, se le hace una biopsia de pólipos que consiste en la elaboración de un examen en el que se toma una muestra o se extraen pólipos para su análisis. En la tabla de los resultados de las pruebas de Margarita Aires (Tabla VI) se observan varios pólipos en el recto (Fig. 23 y 24). Las biopsias realizadas son las dos del año 2011.

En segundo lugar, se lleva a cabo la polipectomía o polipectomía colonoscópica que es una cirugía para extraer pólipos colorrectales mientras se realiza una endoscopia (colonoscopia o gastroscopia), mediante unas pinzas especiales para esta función y guardar la pieza para un posterior estudio histológico. La eliminación de pólipos puede producir una serie de complicaciones, entre ellas están el sangrado del sitio de la polipectomía y perforación (un orificio o desgarro) del colon (Fig.26).

Tal y como muestra la tabla de los resultados de las pruebas (Tabla VI), se observa una cicatriz de polipectomía colonoscópica (Fig. 25). Estas pruebas han sido realizadas durante los años 2011, 2012 y 2015.

A continuación, se muestra el genograma (Fig. 21) y la tabla con los resultados de las pruebas realizadas (Tabla VI).

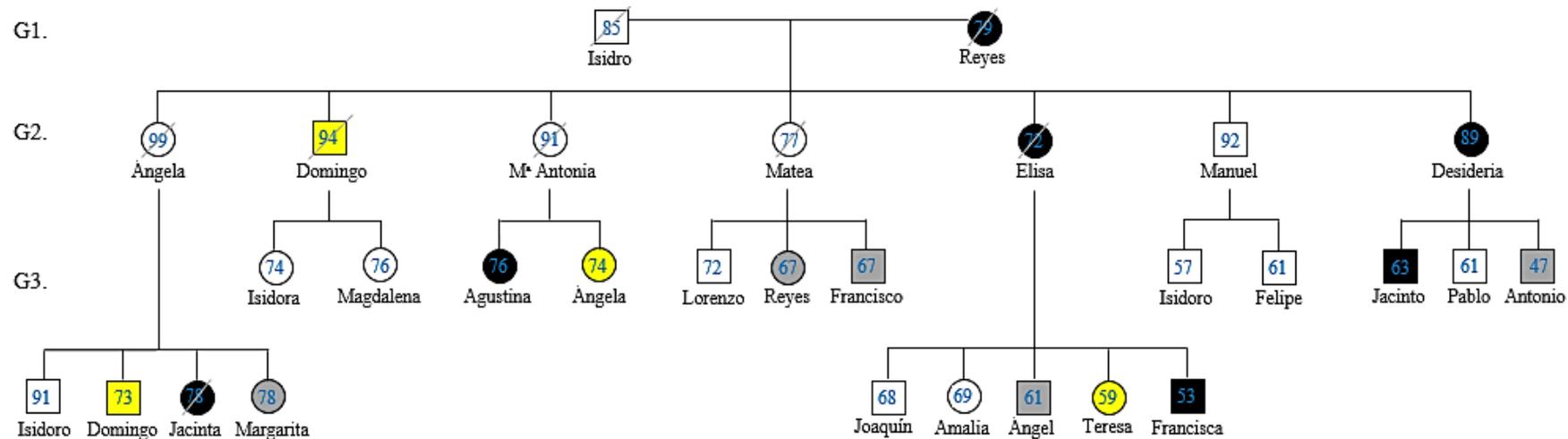


Fig. 21. Genograma de la familia Ayuso

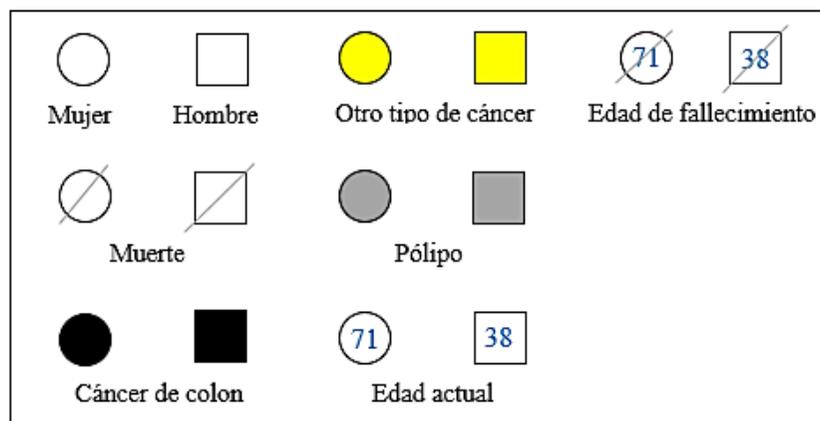
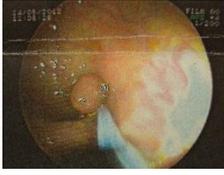
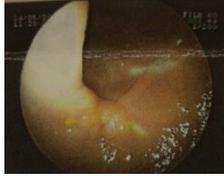


Fig. 22. Simbología del genograma.

Tabla VI. Resultados pruebas de Margarita Aires con antecedentes de varios pólipos.

Fecha	Prueba	Diagnóstico	Resultados
28/06/2011	<u>Biopsia.</u> Se explora colon hasta ángulo hepático sin poder progresarse por la presencia de vólvulo, pólipo 0,5 cm a 60 cm de margen anal sésil, dos pólipos de 4 cm y de 1cm a 10 cm del recto realizándose una biopsia del de mayor tamaño. Exploración realizada bajo anestesia con Propofol.	- Pólipo/s colorrectales - Pólipo/s colónicos - Vólvulo de colon	 Fig.23. Pólipos en el recto
19/07/2011	<u>Biopsia</u> Se practica polipectomía de formación polipoidea sésil de aproximadamente 2 cm de diámetro que se resecan y se recuperan para un estudio histológico. Se fulgura la formación polipoidea de aprox. 0,5 cm de diámetro a 60 cm del margen anal. Exploración realizada bajo anestesia con Propofol.	- Pólipo/s colorrectales	 Fig.24. Pólipos a 15 cm del recto
21/09/2011	<u>Polipectomía</u> Se practica rectoscopia del control hallándose a 15 cm del margen anal dos cicatrices de polipectomía, una de ellas con un pequeño remanente de pólipo de aprox. 0,7 cm de diámetro que se reseca y se recupera para un estudio histológico. Hay hemorroides internas. El resto del colon está explorado sin hallazgos. Exploración realizada bajo anestesia con Propofol.	- Cicatriz de polipectomía - Remanente de pólipo	 Fig.25. Cicatriz de polipectomía y remanente de pólipo
24/05/2012	<u>Polipectomía</u> Se explora el colon hasta el fondo del saco cecal hallándose a 60 cm del margen anal dos formaciones polipoideas de aprox. 0,4 cm de diámetro cada una y a 55 cm del margen anal una formación polipoidea de aprox.0,8 cm de diámetro y otra de aproximadamente 0,6 cm de diámetro que se resecan y se recuperan para un estudio histológico. Exploración realizada bajo anestesia con Propofol.	- Pólipos colónicos - Polipectomía de colon - Hemorroides internas - Divertículos sigmoideos	 Fig.26. Pólipo a 55 cm del ano
12/01/2015	<u>Polipectomía múltiple</u> Se explora hasta fondo de saco cecal, se objetiva pólipo a 100 cm de margen anal de 1 cm de tamaño sésil, se reseca. A 15 cm de margen anal se observan 2 pólipos uno pediculado de 2 cm y otro sésil de 0,5 cm, se resecan. Divertículos múltiples en colon sigmoide, con fijación de asas.	- Restos fecales - Pólipos múltiples - Divertículos de sigma -Adenoma tubular con displasia epitelial de bajo grado (varias lesiones)	 Fig.27. Pólipo a 15 cm del ano

Finalmente, se ha comparado el corte histológico de un tumor del tejido colorrectal (Fig. 28) y un corte de tejido sano de Margarita Aires, la paciente estudiada.



Fig.28. Corte histológico de un tumor y un tejido colorrectal sano respectivamente, de la paciente Margarita Aires.

Se ha llevado a cabo el estudio microscópico de los pólipos en el colon, que previamente han tenido que ser eliminados (polipectomía), con el fin detectar un posible cáncer.

La histología es el estudio de la estructura microscópica de los tejidos vivos. La histología tradicional implica el tratamiento del tejido, que sigue los siguientes pasos: fijación, deshidratación, montaje y seccionado en lámina fina o corte histológico (Fig.28). Implica también su tinción para revelar las estructuras celulares y su observación con un microscopio.

En el corte histológico del tejido colorrectal sano (Fig.28, derecha). Se observan diferentes partes del colon: la parte de dentro del intestino se encontraría en la parte superior; se aprecia la mucosa (glándulas tubulares simples encontrada entre las vellosidades pared del intestino delgado, denominadas criptas de Lieberkühn); también se ve la *muscularis mucosae*, que separa la mucosa de la submucosa, y la submucosa, con vasos sanguíneos, tejido adiposo y conectivo.

En la imagen tumor de colon (Fig.28, izquierda) se observa como este ha sobrepasado la pared intestinal, infiltrándose en el tejido adiposo y cómo las células tumorales se van desplazando hacia la esquina inferior derecha de la imagen, dejando a los adipocitos aislados y finalmente consumiéndolos.

Las criptas de Lieberkühn han perdido su estructura, pero las células tumorales aún tienden a formar glándulas. El tejido tumoral sobrepasa la *muscularis mucosae* y penetra en la submucosa. Se ve también algo de sangre ya que uno de los síntomas del cáncer de colon es la sangre en heces.

5. CONCLUSIONES

- Diferenciar las enfermedades del cáncer de colon y el síndrome de Lynch: análisis de las causas y posibles tratamientos que existen para la enfermedad.
 1. El cáncer colorrectal se origina en el colon por diversas causas, entre ellas el factor genético. Cuando este cáncer se hereda genéticamente recibe el nombre de Síndrome de Lynch, el cual es un trastorno hereditario autosómico dominante. Debe tratarse con cirugía y quimioterapia.

- Conocer el grado de conciencia de la población de la provincia de Barcelona sobre el cáncer de colon y los riesgos que conlleva.
 2. En la encuesta realizada sobre la prueba de sangre en heces se ha observado que la mayoría de las personas encuestadas conoce o ha oído hablar de la prueba y más de la mitad de estas se ha hecho el test. Por lo tanto, la población de la provincia de Barcelona tiene un grado medio de conciencia sobre el cáncer de colon y los riesgos que conlleva.
 3. Es muy importante la prevención del cáncer de colon, para que este no llegue a desarrollarse.

- Entender cómo es la transmisión hereditaria del síndrome de Lynch.
 4. El síndrome de Lynch sigue un patrón de herencia autosómico dominante. La enfermedad se representa en cada generación, aunque puede haber individuos que han heredado esta predisposición, pero nunca desarrollarán la enfermedad.
 5. Comparando ambas entrevistas se aprecian diferencias significativas. Según la Dra. Valle, las mutaciones se dan al azar, de forma aleatoria, sin embargo, la Dra. Pineda afirma que las mutaciones se generan por un error con la polimerasa del DNA.

- Investigar sobre su posible transmisión hereditaria basándose en una familia en concreto afectada por esta enfermedad.
 6. En las tres partes que se han llevado a cabo para lograr este objetivo se ha podido relacionar la teoría con la práctica.
 7. El genograma realizado de Margarita Aires afirma la teoría de que la herencia no se salta ninguna generación y la teoría de que este síndrome afecta por igual a hombres y a mujeres.

8. Existen diferentes pruebas diagnósticas como las biopsias o polipectomías, tal y como se muestran en la tabla VI en donde se recogen las pruebas realizadas a Margarita Aries. Posteriormente la paciente se realiza pruebas con regularidad como seguimiento de la evolución y pronóstico de su enfermedad.
9. El corte histológico permite diferenciar con relativa facilidad un tejido colorrectal sano de uno afectado por cáncer.

6. BIBLIOGRAFÍA

ALONSO, ÁNGEL: *Cáncer hereditario*. Dispublic, S.L. Madrid 2006

Albert Barnola Sampera. *Mundo Asistencial*. (2004)

https://mundoasistencial.com/tumor/#Tumores_benignos [Consultado el 11 de agosto de 2017]

Cancer.net. (2005)

<https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/pruebas-y-procedimientos/prueba-de-sangre-oculta-en-heces> [Consultado el 29 de noviembre de 2017]

Cancer.net. (2005)

<http://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-colorrectal/opciones-de-tratamiento> [Consultado el 2 de setiembre de 2017]

Centre mèdic Rambla Nova. (15/10/11)

<http://www.cmrn.cat/es/procedimientos/polipectomia> [Consultado el 25 de octubre de 2017]

Cesar Menor-Salván. *Noticias de un Espía en el laboratorio*. (04/01/12)

<http://espiadelabo.com/2012/01/aprendiendo-histopatologia-el-cancer-de-colon-bajo-el-microscopio/> [Consultado el 25 de octubre de 2017]

Clínic Barcelona, Hospital Universitari. (18/11/12)

<http://blog.hospitalclinic.org/es/2012/11/familias-afectadas-y-especialistas-en-el-sindrome-de-lynch-se-encuentran-en-una-jornada-conjunta-clinic-vall-dhebron/> [Consultado el 28 de octubre de 2017]

David Lorenzana Martínez. *Duodenitis.info*

<http://duodenitis.info/criptas-de-lieberkuhn/> [Consultado el 26 de octubre de 2017]

Dr. Steve Edmundowicz. *American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE)*

<https://www.asge.org/home/for-patients/patient-information/c%C3%B3mo-comprender-los-p%C3%B3lipos-del-colon-y-su-tratamiento-peb08s> [Consultado el 25 de octubre de 2017]

Equipo de redactores y equipo de editores médicos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer.
American Cancer Society

<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/acerca/que-es-cancer-de-colon-o-recto.html> [Consultado el 2 de setiembre de 2017]

Equipo de redactores y equipo de editores médicos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer.
American Cancer Society

<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/senales-y-sintomas.html> [Consultado el 2 de setiembre de 2017]

Equipo de redactores y equipo de editores médicos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer.
American Cancer Society

<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html> [Consultado el 2 de setiembre de 2017]

Genagen. (2010)

<http://www.genagen.es/area-pacientes/informacion-genetica-y-enfermedades-hereditarias/conceptos-genetica/tipos-de-herencia-genetica/> [Consultado el 15 de setiembre de 2017]

Instituto nacional del cáncer (NCI). (2012)

<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento> [Consultado el 2 de setiembre de 2017]

Instituto nacional del cáncer (NCI). (2012)

<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=357584> [Consultado el 29 de noviembre de 2017]

Instituto nacional del cáncer (NCI). (2012)

<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaliza/que-es> [Consultado el 28 de julio de 2017]

Jacobo Nasser. *Temas sobre salud (TSS).* (09/01/2017)

<https://temasobresalud.com/tumores-benignos-y-malignos/> [Consultado el 13 de agosto de 2017]

Javier Puente y Guillermo Velasco. *SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica)*. (06/06/17)

<http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>

[Consultado el 28 de agosto de 2017]

Lic. Rifo Liliana. *Clasificación de tumores*. (02/10/2011)

https://es.slideshare.net/maur_jmp/clasificacin-de-tumores [Consultado el 11 de agosto de 2017]

María Ricart. *ASACO (Asociación de Afectados por Cáncer de Ovario)*. (10/03/15)

<http://www.salud.carlosslim.org/si-se-detecta-el-sindrome-de-lynch-podemos-prevenir-un-cancer/> [Consultado el 28 de octubre de 2017]

Medline Plus.

<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007286.htm> [Consultado el 11 de agosto de 2017]

Medline Plus.

<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001310.htm> [Consultado el 13 de agosto de 2017]

Medline Plus.

<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002049.htm> [Consultado el 8 de setiembre de 2017]

Medline Plus.

<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002052.htm> [Consultado el 14 de setiembre de 2017]

Medline Plus.

<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003891.htm> [Consultado el 25 de octubre de 2017]

Medline Plus

<https://medlineplus.gov/spanish/labtests/fecalocultbloodtestfobt.html> [Consultado el 29 de noviembre de 2017]

Miguel Ángel Zaplana. *SaludBio. Educación para la Salud.*

<http://saludbio.com/articulo/tumores-benignos-y-malignos-diferencias> [Consultado el 11 de agosto de 2017]

Programa de detecció precoç de càncer de colon i recte a Barcelona.

http://www.prevencicolonbcn.org/ciutadans/es_que-es-programa.html [Consultado el 29 de setiembre de 2017]

Somos pacientes. La comunidad de asociaciones de pacientes. (2011)

<https://www.somospacientes.com/noticias/asociaciones/celebrada-en-barcelona-la-i-jornada-para-familias-con-sindrome-de-lynch/> [Consultado el 8 de setiembre de 2017]