

# Acercamientos diagnósticos y terapéuticos en leucemias



**Maribel Tirado Gómez, MD**

Catedrática Asociada, Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico  
Facultad del Centro Comprensivo de Cáncer de la Universidad de Puerto Rico

## Aspectos generales y clínicos

Las leucemias son cánceres de la sangre cuya presentación clínica está definida por anormalidades en los conteos de las células que forman la sangre: las células blancas, las células rojas y las plaquetas.

Los signos y síntomas en pacientes con diagnóstico de leucemia son variados y pueden incluir debilidad generalizada, sangrado o formación espontánea de hematomas, fiebres y escalofríos, dolor en huesos y articulaciones, convulsiones, pérdida de peso, sudoraciones nocturnas, dificultad respiratoria, agrandamiento de nódulos linfáticos y de órganos abdominales como el bazo.

## Clasificación

La clasificación de las leucemias se basa en la velocidad de evolución del cuadro clínico y en los tipos de células que la conforman. De esta manera, las leucemias **agudas** se desarrollan en semanas y están caracterizadas morfológicamente por la presencia de células inmaduras o blastos. En contraste, las leucemias **crónicas** se desarrollan a lo largo de varios meses y las células que la componen poseen una morfología característica de células maduras. Por otro lado, las leucemias **mieloides** están formadas por células que, en condiciones normales, dan origen a las células rojas, plaquetas y algunos tipos de células blancas como los monocitos, los neutrófilos, los eosinófilos y los basófilos. A su vez, las leucemias **linfoides**

están formadas por linfocitos, un tipo de células blancas cuya función principal es la de producir anticuerpos y mediar la respuesta inmune del cuerpo.

## Diagnóstico

El diagnóstico de las leucemias requiere una serie de pruebas que se obtienen a través de un aspirado y de la biopsia de medula ósea, y por muestras de sangre periférica. En ocasiones, se realiza también una punción lumbar para obtener líquido cefalorraquídeo y determinar la presencia de células de leucemia en el sistema nervioso central.

Otras pruebas que se realizan a las muestras obtenidas son los estudios citogenéticos para identificar cambios o anormalidades en los cromosomas, estudios de citometría de flujo para identificar las células que originan la leucemia (linfoides o mieloides, por ejemplo) y estudios moleculares tales como el PCR (*polymerase chain reaction*) para identificar otras mutaciones que pueden definir la evolución de la enfermedad (prognosis) e informar sobre tratamientos específicos, como veremos más adelante.

## Leucemia mielógena crónica (CML)

La leucemia mielógena crónica representa alrededor del 15% de todos los casos nuevos de leucemia. La edad promedio de los pacientes al momento de ser diagnosticados es de aproximadamente 64 años.

Esta leucemia se caracteriza por la presencia de la translocación entre los cromosomas 9 y 22. Una traslocación ocurre cuando un pedazo de un cromosoma se despega y se une a otro, creando un nuevo gen o gen de fusión. En el caso de la leucemia mielógena crónica, esta translocación entre cromosomas crea una proteína llamada tirosina quinasa BCR-ABL. Esta proteína les confiere a las células de leucemia la capacidad de replicarse sin control y de no sufrir muerte celular programada (apoptosis).

El descubrimiento de esta translocación y la tirosina quinasa anormal dio paso al desarrollo de una de las primeras terapias dirigidas en cáncer (*targeted therapies*). El imatinib (*Gleevec*) es un medicamento oral que se incorpora al interior de la tirosina quinasa BCR-ABL ocasionando un cambio en su estructura e inactivando la proteína. Al momento, otros inhibidores de la tirosina quinasa están disponibles, tales como el dasatinib (*Sprycel*), el nilotinib (*Tasigna*) y el bosutinib (*Bosulif*). La selección de un medicamento sobre otro debe tomar en cuenta la edad del paciente, sus comorbilidades y su capacidad para tolerar la terapia.

Se ha descrito que uno de los mecanismos de progresión de la enfermedad que ha resultado en el desarrollo de resistencia a los medicamentos de primera línea es la aparición de mutaciones de punto al interior de la tirosina quinasa BCR-ABL. Una de estas mutaciones es la T315I, la cual se asocia con resistencia a todos los medicamentos descritos anteriormente. Para este grupo de pacientes, cuya leucemia expresa la mutación T315I, se ha desarrollado el medicamento ponatinib (*Iclusig*), que inhibe no solo la tirosina quinasa sino también otros receptores de la célula, tales como el receptor del factor de crecimiento endotelial (*VEGF*).

Otro medicamento disponible para esta leucemia e indicado para pacientes que hayan fallado a varias líneas de tratamiento es el mepesuccinato de omacetaxina (*Synribo*), que es un inhibidor de la síntesis de proteínas.

Si bien en menor grado, el trasplante alogénico de médula ósea continúa siendo una opción de tratamiento para aquellos pacientes que no hayan tenido una respuesta clínica adecuada a los tratamientos antes descritos.

### Leucemia linfocítica crónica (CLL)

La leucemia linfocítica crónica es la leucemia más común en adultos. La edad promedio al momento del diagnóstico es de 72 años, y la enfermedad es más común en hombres que en mujeres. Esta leucemia puede presentarse con anormalidades en los conteos sanguíneos y con agrandamiento de los nódulos linfáticos, del hígado y del bazo.

Un elemento muy importante en la evaluación de una leucemia es obtener su perfil citogenético. Este perfil puede definir la prognosis y la respuesta al tratamiento en algunos casos. Por ejemplo, los pacientes con borramiento o delección del cromosoma 17p tienen una tasa baja de respuesta a regímenes de quimio-inmunoterapia, como la combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab.

No todos los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica crónica son tratados al momento de ser diagnosticados. Un paciente con linfocitosis, pero sin linfadenopatía, citopenias o visceromegalia, no se beneficia del tratamiento, pues los estudios no han demostrado un aumento de supervivencia al tratar a los pacientes con pocas manifestaciones de la leucemia.

Hay una serie de criterios que pueden indicar la necesidad de iniciar un tratamiento, tales como fatiga o astenia severa, sudoraciones nocturnas, pérdida de peso, fiebres no relacionadas con infecciones, aumento en el tamaño de la linfadenopatía, aumento en el tamaño del bazo, anemias y trombocitopenias progresivas. Otras consideraciones importantes al decidir el tratamiento de estos pacientes son la edad y las comorbilidades, que pueden afectar severamente su tolerancia al tratamiento.

Históricamente se han utilizado varias quimioterapias en el manejo de la leucemia linfocítica crónica. Entre estas, debemos mencionar los antimetabolitos como la cladribina (*Leustatin*), la fludarabina (*Fludara*) y la pentostatina (*Nipent*). Se han utilizado agentes alquilantes tales como la bendamustina (*Treanda*) y el clorambucil (*Leukeran*). Otros agentes que se usan son la ciclofosfamida y los esteroides.

Con el paso de los años, se han identificado proteínas responsables del desarrollo de esta enfermedad, lo que facilitó el desarrollo de nuevas herramientas

terapéuticas. Entre las terapias para esta enfermedad, se encuentran los anticuerpos monoclonales, que son moléculas desarrolladas en el laboratorio que se unen a antígenos o proteínas específicas de las células de leucemia. Entre los medicamentos aprobados bajo esta categoría se encuentran los anticuerpos contra el CD52 como el alemtuzumab (Campath), así como varios anticuerpos contra el CD20 como el obinutuzumab (Gazyva), el ofatumumab (Arzerra), el rituximab (Rituxan) y el rituximab con hialuronidasa humana (*Rituxan Hycela*).

Otras terapias que se utilizan en esta leucemia son el ibrutinib (*Imbruvica*) y el acalabrutinib (*Calquence*), que son inhibidores de la tirosina kinasa de Bruton. La tirosina quinasa de Bruton es una quinasa que tiene un rol en los procesos de maduración de los linfocitos B, los que están afectados en esta leucemia.

El idelalisib (*Zydelig*) y el duvelisib (*Copiktra*) son medicamentos inhibidores de la fosfoinositida 3-quinasa que, a su vez, se encuentra presente en los linfocitos causantes de esta enfermedad.

Finalmente, el venetoclax (*Venclexta*), que es un inhibidor de BCL-2, ha sido aprobado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. La proteína BCL-2 se ha relacionado con la prevención de la muerte celular programada o apoptosis.

### Leucemia linfoblástica aguda (ALL)

La leucemia linfoblástica aguda es la forma más común de leucemia en niños. En adultos, su incidencia aumenta a medida que aumenta la edad y se asocia a mutaciones que le confieren una alta probabilidad de recaídas.

Esta leucemia en particular tiene afinidad por infiltrar el sistema nervioso central, lo que en ocasiones causa convulsiones y déficits de los nervios craneales.

El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda consta de 3 fases: inducción, consolidación y mantenimiento. En la etapa de inducción se provee quimioterapia con la finalidad de alcanzar una remisión o la eliminación de las células de leucemia de la médula. Luego, en la consolidación, se utilizan algunas drogas en dosis mayores y se dan tratamientos intratecales a

través de una punción lumbar para eliminar o evitar la infiltración leucémica del sistema nervioso central. En la tercera etapa –de mantenimiento– se utilizan drogas en dosis menores con la finalidad disminuir las posibilidades de recaída de la enfermedad.

Históricamente, en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda se ha utilizado una combinación de agentes quimioterapéuticos, tales como metotrexato, citarabina, vincristina, vincristina liposomal, clofarabine, nelarabine, ciclofosfamida, asparaginasa y 6-mercaptopurina. Sin embargo, en años recientes se han desarrollado nuevos medicamentos para el tratamiento de la enfermedad.

Cerca del 25% de los adultos con leucemia linfoblástica aguda poseen la translocación entre los cromosomas 9 y 22 o el cromosoma Filadelfia en las células leucémicas. En este grupo de pacientes, los inhibidores de la tirosina quinasa de BCR-ABL (imatinib, dasatinib) se han utilizado mostrando una disminución en la tasa de recaídas.

Otro medicamento aprobado para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda es el blinatumomab (*Blinicyto*). Este es un tipo de medicamento llamado anticuerpo acoplador biespecífico de células T (BiTE). Actúa al dirigir las células T del organismo (parte del sistema inmunitario) para atacar y destruir las células que tienen la proteína CD19 en su superficie (la CD19 se encuentra en la superficie de leucemias de células B).

Otro medicamento para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda es el inotuzumab ozogamicin (*Besponsa*). Este está formado por un anticuerpo contra CD22 combinado con calicheamicina, la cual actúa afectando la unión de la doble hélice del DNA en la célula de leucemia y, por ende, la elimina.

### Leucemia mielógena aguda (AML)

La leucemia mielógena aguda es una de las leucemias más comunes en adultos. La edad promedio al momento de ser diagnosticada es de 68 años. Como en otras leucemias, el diagnóstico de esta leucemia debe incluir una descripción de las anormalidades citogenéticas (cromosomas), así como una evaluación de la ausencia o presencia de ciertas mutaciones moleculares.

Algunas anomalías cromosómicas tales como la translocación entre los cromosomas 15 y 17 son halladas en la leucemia promielocítica aguda, la cual tiene una alta tasa de curación con medicamentos como el ácido transretinoico total, el trióxido de arsénico y el gemtuzumab ozogamicina.

Por otro lado, los pacientes con mutaciones de mal pronóstico (como el borrado de los cromosomas 5 y 7) se benefician al ser tratados con un trasplante de médula ósea alogénico, tempranamente en el curso de la enfermedad.

Hay una serie de medicamentos cuyo uso está definido por la presencia de ciertas mutaciones. Por ejemplo, los pacientes cuya enfermedad posee mutaciones en FLT3 se benefician de tratamientos con la midostaurina (*Rydapt*) u otros inhibidores de FLT3 que se utilizan en escenarios de recaída, tales como el gilteritinib (*Xospata*).

Otras mutaciones que se deben evaluar y que están presentes en un 20% de estos pacientes son las de IDH1 y IDH2. Las moléculas de IDH son responsables de silenciar la expresión de genes a través de mecanismos epigenéticos. Existen dos medicamentos aprobados para pacientes con estas mutaciones: enasidenib (*Idhifa*), que es un inhibidor selectivo de IDH2, e ivosidenib (*Tibsovo*), un inhibidor selectivo de IDH1.

El gemtuzumab ozogamicina es un anticuerpo monoclonal contra el CD33 que está acoplado a una calicheamicina, la cual es citotóxica. Este medicamento está indicado en pacientes cuya leucemia posee expresión del antígeno CD33.

Otra aprobación importante es la de venetoclax (*Venclexta*), un inhibidor de BCL-2 en combinación con agentes demetilantes (decitabina, azacitidina) para pacientes con leucemia mielógena aguda que no estén aptos para recibir quimioterapias intensas.

Hay otros medicamentos que actúan sobre mutaciones en la vía de Hedgehog. El glasdegib (*Daurismo*) es un medicamento que actúa sobre una proteína en esta vía y que se puede utilizar con la quimioterapia en personas con AML recién diagnosticada que tienen 75 años

o más, o que no están lo suficientemente sanas como para tolerar la quimioterapia fuerte.

Además, el historial de malignidades hematológicas (síndromes mielodisplásicos) o la exposición a agentes quimioterapéuticos por diagnósticos previos de cáncer puede ocasionar el desarrollo de leucemias mielógenas agudas. Para estos pacientes se ha desarrollado CPX-371 (*Vyxeos*), que es una formulación liposomal con una cantidad fija de la combinación de citarabina y daunorubicina.

### Comentario

Varias décadas de investigación científica en las leucemias han servido para identificar nuevas anomalías genéticas que, a su vez, se han convertido en dianas terapéuticas ofreciendo alternativas variadas de tratamiento para los pacientes de leucemia.

De cara al futuro, se debe seguir desarrollando la participación en estudios clínicos y apoyando la investigación con el fin de encontrar mejores vías de tratamiento para estas enfermedades. 

# Medicina de laboratorio y patología anatómica en la prevención del cáncer colorrectal

**Jorge Billoch, MD, FCAP**

Patólogo Anatómico y Clínico,  
Director, Laboratorio Clínico y Departamento de Patología del  
Hospital del Centro Comprensivo de Cáncer  
Facultativo Hato Rey Pathology Labs



Las medidas para la detección temprana (cribado o cernimiento) del cáncer colorrectal son ampliamente conocidas (colonoscopia cada 10 años a partir de los 50 años, o con mayor frecuencia según los hallazgos de la prueba inicial y la prueba anual de sangre oculta en heces en cualquiera de sus variantes [FOBT, FIT, FIT-DNA]). Sin embargo, aún no hay mucha divulgación sobre cómo se obtiene un diagnóstico después de haberse realizado esas pruebas, ni tampoco sobre la evolución de las mismas.

## Pruebas de sangre oculta

En el caso de las pruebas de sangre oculta, el laboratorio clínico procesa una muestra de excreta con una de las tres pruebas actualmente disponibles. El FOBT (*Fecal Occult Blood Test*) es la prueba más antigua basada en una reacción química de la porción hemo de la hemoglobina (proteína de la célula roja sanguínea que transporta el oxígeno) con un químico conocido como “guaiac”. Esta prueba tiene una baja especificidad debido a que no puede distinguir entre sangre humana (sangrado verdadero) vs. animal (por ejemplo, el hecho de que consumir carne antes de una prueba pudiese ser la causa de un resultado falso-positivo). La sensibilidad de una sola prueba de FOBT es del 10 al 30%. Por ende, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) hacen la recomendación de utilizar 3 muestras en distintos días para aumentar la sensibilidad a cerca del 92%. Por otro lado, es la prueba más económica con un costo relativamente bajo.

En cambio, la prueba más moderna conocida como FIT (*Fecal Immunochemical Test*) utiliza dos anticuerpos específicos para la globina humana. Por tanto, los resultados falso-positivos de una sola prueba son menores, pues tiene una sensibilidad del 79% y una especificidad

del 94%. El FIT-DNA combina la prueba FIT con la detección de 11 diferentes biomarcadores y mutaciones de DNA asociados a cáncer colorrectal y adenomas avanzados por técnicas de PCR. Esto eleva su sensibilidad a un 92% con una especificidad del 87%. El costo de la prueba FIT ha disminuido significativamente desde su introducción, mientras que la FIT-DNA sigue siendo la más cara por su porción molecular (unas 10 veces o más que las otras), todo esto sin contar los estudios de seguimiento (colonoscopia) en caso de alguna prueba positiva.

## Diagnóstico en la colonoscopia

Desde el punto de vista de la colonoscopia, es el patólogo quien tiene que hacer el trabajo especializado de revisar y diagnosticar las laminillas histológicas de los pólipos y lesiones sospechosas identificadas por el gastroenterólogo al momento del procedimiento. Así, por ejemplo, la detección de una displasia de alto grado en un pólipo puede alterar la frecuencia recomendada para la siguiente colonoscopia. De igual forma, la detección de un cáncer mínimamente invasivo o “in situ” y la evaluación del margen de resección del pólipo como no comprometido por tumor, pueden ser las claves para darle seguimiento a un paciente, con colonoscopias subsiguientes en lugar de la recomendación de una colectomía.

## Comentario

La importancia de la detección temprana de algunos tumores, como el cáncer colorrectal, es vital para tomar las decisiones terapéuticas tempranamente. Una de las bases de la excelencia en la detección temprana del cáncer colorrectal es un diagnóstico anatomopatológico objetivo y cuidadoso. Por eso el American Board of Pathology incluye, entre sus subespecialidades, a la gastropatología. 

# Braquiterapia intersticial de alta dosis: Una mirada hacia atrás a un arte olvidado

**Julio Díaz, MD**

Radiooncólogo  
Centro Comprensivo de Cáncer UPR



**Jonathan Huang, PhD**

Unidad de Radiooncología  
Centro Comprensivo de Cáncer UPR  
Tel: (787) 200-3220 Ext.8340/8306

## Introducción

Una de las modalidades disponibles en el campo de la radioterapia terapéutica oncológica es la braquiterapia intersticial, cuyo origen se remonta a 1896 con el descubrimiento de la radioactividad por el físico francés Henri Becquerel. Posteriormente, los esposos Curie descubrieron el radio y, en 1903, el Dr. Pierre Curie sugirió la inserción directa a un tumor óseo de esta fuente de radioactividad, determinándose después que la masa tumoral disminuyó de tamaño. Así nació la braquiterapia terapéutica.

## Braquiterapia de dosis alta y baja

Como se ha mencionado, en la braquiterapia se coloca una fuente de radiación –aislada y protegida– directamente dentro o cerca de una masa tumoral. En comparación con la braquiterapia de baja dosis (LDR), la braquiterapia de dosis alta (HDR) suele ser más conveniente porque requiere un tiempo de tratamiento más corto con menos sesiones y usando aplicadores más pequeños. En la mayoría de los pacientes estas intervenciones suelen ser ambulatorias.

## Tumores a tratar con braquiterapia HDR

La braquiterapia HDR se puede usar para el cáncer ginecológico y en algunos casos de cáncer de mama y ciertos sarcomas. La braquiterapia HDR también se puede utilizar en pacientes con cáncer de próstata localizado, con la ventaja de mayor preservación de la vejiga y el recto.

## Beneficios de la braquiterapia HDR

La braquiterapia HDR permite administrar altas dosis de radiación directamente al tumor y de forma inmediata. Debido a su corta penetración de tejidos no expone a radiación a familiares ni al personal médico.

La braquiterapia HDR suele ser más práctica y eficiente que la braquiterapia LDR, pudiéndose dar de forma ambulatoria y sin hospitalizaciones. El paciente puede caminar con mayor prontitud evitándose las complicaciones de la inmovilidad. Además, con el sistema de planificación de la braquiterapia HDR podemos controlar con precisión la cantidad de radiación suministrada a la región, limitando la radiación que llega al tejido sano cercano.

## Condiciones tratadas con braquiterapia

La braquiterapia HDR se utiliza para tratar a pacientes con cáncer ginecológico, en específico cáncer cervical, cáncer de endometrio y cáncer vaginal.

Los dispositivos de tratamiento utilizados incluyen:

- Cilindro vaginal;
- Tándem y ovoides;
- Intersticial; y
- Aplicador de superficie.

Además de los diagnósticos mencionados, otros tipos de tumores pueden considerarse para la braquiterapia HDR de forma individualizada:

- Cáncer de esófago;
- Cáncer de cabeza y cuello;
- Cáncer pulmonar;
- Otros tumores regionales locales; y
- Tumores de tejido blando.

## Procedimiento de braquiterapia HDR

En la braquiterapia HDR se coloca una fuente protegida de radiación de alta energía en forma directa dentro del tumor con aplicadores especialmente diseñados, como placas radiactivas, agujas, tubos, cables o pequeñas "semillas" de diferentes isótopos. Estos

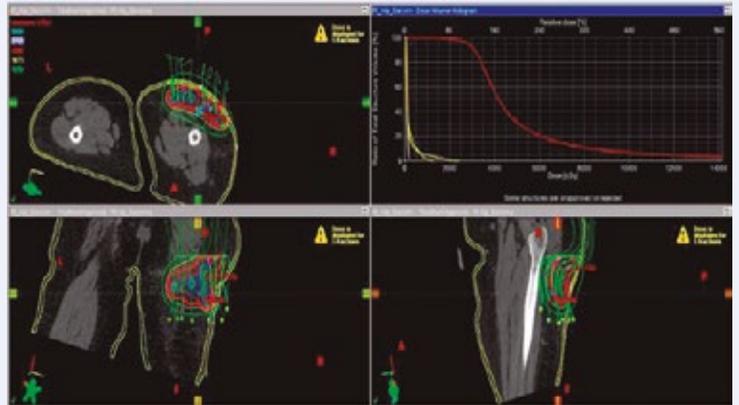
materiales radiactivos se colocan sobre el tumor o se implantan dentro del tumor o se colocan dentro de una cavidad corporal rodeada por el tumor. Para que el paciente se sienta más cómodo, a menudo se administran analgésicos o medicamentos relajantes antes del procedimiento. Una vez colocado el aplicador, se realizan imágenes para verificar la colocación y para planificar el tratamiento. Es importante crear un plan de tratamiento individualizado para asegurar que todo el volumen tumoral sea debidamente expuesto a una dosis de radiación óptima. El uso de los tratamientos de alta energía utilizados en braquiterapia HDR (generalmente Iridio-192) implica que los médicos puedan administrar dosis adecuadas de radiación en pocos minutos insertando y luego retirando las fuentes radiactivas sin mayor peligro de contaminación externa.

### Ejemplo de uso de braquiterapia intersticial en sarcoma de tejido blando

En este ejemplo, una vez que se extirpó el tumor y que se expuso el lecho tumoral, se comprobó que las estructuras vasculares y neurales estén a 1 cm del volumen objetivo de planificación proyectada (PTV).

Luego de marcarse los márgenes con los puntos de referencia adecuados, se insertaron catéteres con agujas de braquiterapia, en dirección medial a lateral y proximal a distal del lecho tumoral, para administrar la radiación prescrita.

En la cicatriz se ubicaron los catéteres a 1 cm de distancia entre sí, asegurándose al lecho tumoral con sutura quirúrgica absorbible. Después de haber asegurado que hay una buena hemostasis y que todos los catéteres se colocaron en las posiciones correctas, se fijaron todos con sutura, cerrándose la incisión y el drenaje. Luego de unos 3 días de hospitalización para observar síntomas de sangrado o infección y de 5 días con antibiótico de amplio espectro, se hizo una simulación con tomografía computarizada 3D con fuentes radioactivas ficticias para calcular el largo activo (*active length*) del tratamiento y desarrollar el plan terapéutico. Con el debido consentimiento informado y la aprobación de un plan formal de tratamiento se pudo iniciar la braquiterapia.



Planificación del tratamiento con distribuciones de dosis y DVH: después del procedimiento del implante, el paciente se sometió a una tomografía computarizada (CT; cortes de 3mm de espesor) para planificar el tratamiento tridimensional (3D). El estudio CT fue transferido para el proceso de planificación del tratamiento mediante la optimización computarizada de la dosis. Las figuras muestran el implante de catéteres y la imagen de TC del implante con la respectiva reconstrucción del catéter. Los tubos del implante se retiraron después de que se administraran las dosis de radiación de braquiterapia planificadas.



Radiografías en planos ortogonales (AP/LAT).

### Conclusión

La braquiterapia intersticial es una buena opción para un grupo seleccionado de pacientes. Permite disminuir la dosis de radiación externa a los tejidos sanos vecinos, proveyéndose la dosis precisa al lecho tumoral. Así se puede lograr un control local excelente en tumores localmente agresivos, disminuyéndose los efectos secundarios tardíos en tejidos adyacentes. El éxito se logra con una buena selección de los pacientes y el trabajo combinado del cirujano y del radiooncólogo. 

### Referencias

1. NSABP PROTOCOL B-39 RTOG PROTOCOL 0413.
2. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial-breast irradiation (2017).

# Mutación de gen MUTYH:

## Rara presentación de poliposis colorrectal familiar

### Jetsen A. Rodríguez-Silva, MD

Residente de Cirugía General  
Hospital Episcopal San Lucas, Ponce  
Departamento de Cirugía



### Nicolás López Acevedo, MD, FACS, FASCRS

Cirujano de Colon y Recto  
Centro Comprensivo de Cáncer Universidad  
de Puerto Rico

#### Caso clínico

Una paciente de 37 años, con historial familiar de cáncer de colon y cáncer de seno, y con cambios en el patrón de evacuación, es sometida a una colonoscopia.

En la colonoscopia se encuentran múltiples pólipos pedunculados a través de todo el colon, que miden de 5 mm a 2 cm, por lo que es referida al cirujano.

En las pruebas genéticas realizadas se identifica una mutación bialélica del gen de MUTYH, por lo que la paciente también es dirigida a consejería genética.

Por los hallazgos colonoscópicos, la evaluación multidisciplinaria y la discusión con la paciente, se planifica una cirugía. Se practica una colectomía subtotal laparoscópica con una recuperación satisfactoria.

La patología final es consistente con PAM (poliposis asociada al gen MUTYH) y displasia de alto grado focal en la flexura hepática.

El seguimiento de rutina es con sigmoidoscopías y exámenes físicos anuales, además de esofago-gastroduodenoscopías (EGD) seriadas.

Este cuadro se debe sospechar en pacientes con 10 o más adenomas colorrectales acumulados o con adenomas colónicos con las manifestaciones extracolónicas mencionadas y que no tenga evidencia de otros síndromes más comunes, como puede ser la poliposis adenomatosa familiar (PAF).

#### La poliposis asociada al gen MUTYH

La poliposis colorrectal asociada a mutaciones en el gen MUTYH (PAM) es una enfermedad autosómica recesiva poco frecuente, causada por variantes patogénicas bialélicas en el gen MUTYH (antes conocido como gen MYH). Las variantes más comunes son Y179C y G396D. Este gen codifica para una enzima ADN glicosilada, la cual repara el ADN mutado debido a daños oxidativos. Se estima que esta mutación se asocia a menos del 1% de los casos de cáncer colorrectal.

#### Presentación clínica

Aunque la presentación clínica puede variar, los individuos con esta mutación suelen presentar de 10 a 100 pólipos durante la quinta o sexta década de vida. El riesgo de desarrollar cáncer colorrectal aumenta a lo largo de la vida en pacientes con una mutación bialélica del gen MUTYH. Sin embargo, el riesgo en pacientes portadores de la mutación monoalélica solo muestra un incremento marginal.

El tipo de pólipo que predomina en estos pacientes es el adenoma, aunque también se han visto asociados los pólipos hiperplásicos y/o serrados sésiles. En adición a los pólipos colorrectales, los pacientes con mutaciones en el gen MUTYH pueden tener manifestaciones de esta enfermedad en otras áreas del sistema gastrointestinal, siendo los pólipos de estómago y duodeno los más comunes. Otras manifestaciones descritas en la literatura incluyen osteomas, quistes dentales, tumores desmoides, hipertrofia congénita del epitelio

pigmentario de la retina, hiperplasia sebácea y síndrome de Mui-Torre con tumores en glándulas sebáceas. Además, estos pacientes muestran una predisposición a desarrollar cáncer de duodeno, ovarios, vejiga, tiroides y piel.

### Manejo clínico

La detección temprana (cernimiento o cribado) y el tratamiento de estos pacientes debe ser dirigido por un equipo multidisciplinario de especialistas que incluye al genetista, al oncólogo, al gastroenterólogo y al cirujano. La detección de esta mutación debe incluir la orientación a la familia.

El manejo de estos pacientes debe basarse en el tipo de mutación (monoalélica o bialélica) y en los hallazgos colonoscópicos. Las manifestaciones extracolónicas de esta enfermedad contribuyen significativamente a la morbilidad y mortalidad de los pacientes afectados, destacando la importancia del seguimiento apropiado.

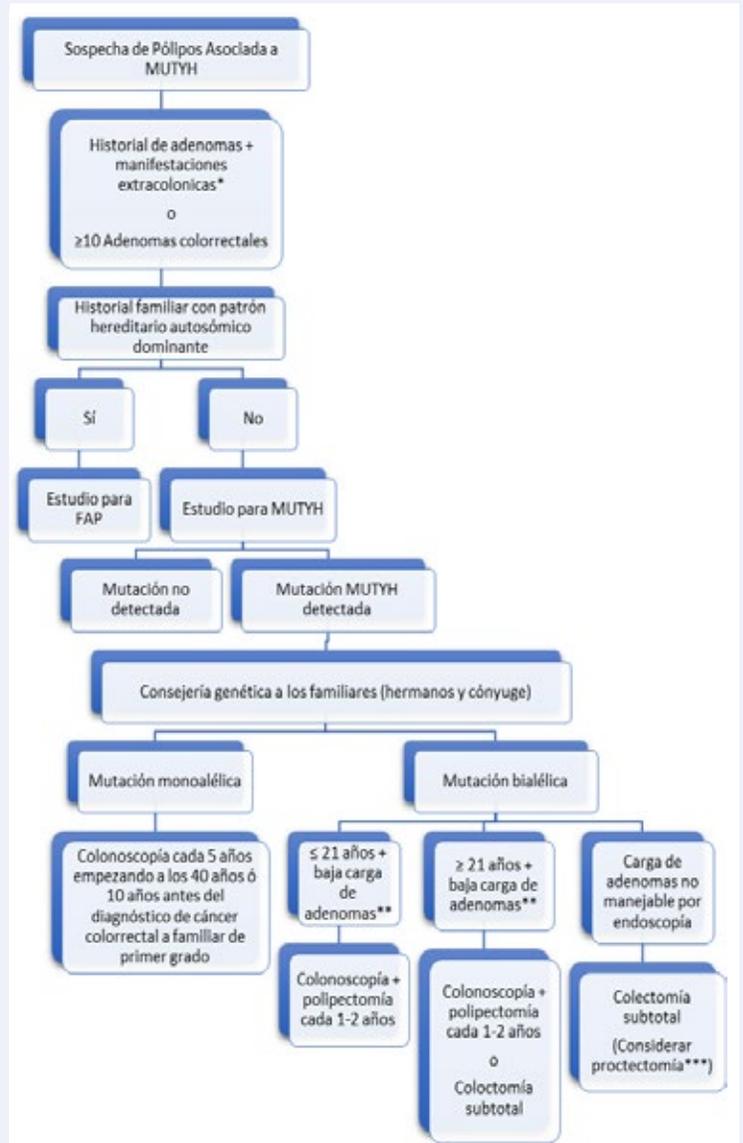
Se recomienda un examen físico anual y una esofago-gastroduodenoscopia (EGD) de inicio a la edad de 30 años. Además, el seguimiento con colonoscopia iniciando entre las edades de 25 a 30 años, cada 2 años si la colonoscopia es negativa. En caso de haber pólipos en el estudio, el seguimiento debe ser planificado según su cantidad y características.

### Conclusión

Se trata de un cuadro clínico poco frecuente que, luego de una evaluación multidisciplinaria óptima, puede requerir un tratamiento quirúrgico con evaluaciones de seguimiento cuidadosas. 

### Referencias

1. Gupta S, Provenzale D, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 3.2019. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019 Sep 1;17(9):1032-1041.
2. Sanchez de Abajo A, Caldés Llopis T. "Poliposis asociada al gen MYH." *GH Continuada.* 8 (2009): 210-214.
3. Cleary SP, et al. Germline MutY human homologue mutations and colorectal cancer: a multisite case-control study. *Gastroenterology* 136.4 (2009): 1251-1260.



(Adaptado de "NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 3.2019).

- \* Pólipos de estómago y duodeno, osteomas, quistes dentales, tumores desmoides, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, hiperplasia sebácea y síndrome de Mui-Torre con tumores en glándulas sebáceas.
- \*\* Baja carga de adenomas es definida como menos de 20 pólipos, todos de menos de 1 cm, sin evidencia de histología avanzada y que puedan ser efectivamente manejados por colonoscopia.
- \*\*\* Si los pólipos en recto no son manejables efectivamente por colonoscopia.