

# Poliposis asociada al gen *MYH*

ANA SÁNCHEZ DE ABAJO<sup>a</sup> Y TRINIDAD CALDÉS LLOPIS<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. España.

<sup>b</sup>Laboratorio de Oncología Molecular. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid. España.

Los síndromes polipósicos son trastornos hereditarios asociados con el desarrollo de múltiples pólipos, preferentemente en las áreas del colon y el recto. Esta entidad representa un gran reto clínico ya que, además de la sintomatología que produce su presencia, tienen un alto potencial de malignización, el cual incrementa el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal. Por este motivo, aunque los síndromes hereditarios de poliposis constituyen un grupo de enfermedades de incidencia escasa, es crucial su caracterización ya que precisan de un manejo individualizado para establecer un tratamiento y una prevención eficaces.

El fenotipo de los pacientes con poliposis varía de forma considerable, tanto en la morfología de los pólipos, como en las características extraintestinales asociadas a estos síndromes. Por lo tanto, parece evidente que estos efectos se alcancen a través de rutas genéticas diferentes. De hecho, durante estos años se han identificado diversos genes que predisponen al desarrollo de síndromes polipósicos con características clínicas bien diferenciadas (tabla 1).

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) clásica es el síndrome polipósico hereditario más frecuente. Se trata de una enfermedad hereditaria autosómica dominante con una incidencia aproximada de 1 caso en 10.000 habitantes<sup>1</sup>. Representa menos del 1% del total de cánceres colorrectales diagnosticados,

pero debido a su alto grado de malignización toma una relevancia clínica especial. De este modo, si no se efectúa tratamiento quirúrgico (colectomía profiláctica total), la práctica totalidad de pacientes desarrollarán un cáncer colorrectal antes de los 50 años de edad<sup>2</sup>.

Clínicamente, los individuos afectados se caracterizan por el desarrollo de cientos a miles de pólipos adenomatosos en el colon/recto. Estos pólipos aparecen frecuentemente en el colon distal durante la adolescencia, aunque habitualmente no ocasionan sintomatología hasta los 30-35 años de edad<sup>3</sup>. Esta poliposis no queda restringida al área colorrectal, sino que la mayor parte de los pacientes también desarrollan adenomas en la parte superior del tracto gastrointestinal, con la manifestación de poliposis de las glándulas fúndicas (40%), adenomas gástricos (5-10%) o adenomas en el duodeno (90%)<sup>4,5</sup>. Estos pacientes tienden a presentar otras manifestaciones extracolónicas como son: tumores desmoides (10-15%), quistes epidermoides (50%), hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (CHRPE) (75-80%), anomalías dentarias (17%),

**Tabla 1.** Clasificación de los principales síndromes polipósicos en función de la estirpe histológica

| Síndromes polipósicos hereditarios      | Gen        | Localización | Herencia |
|-----------------------------------------|------------|--------------|----------|
| Poliposis adenomatosa                   |            |              |          |
| Poliposis adenomatosa familiar          | APC        | 5q21         | AD       |
| Poliposis adenomatosa familiar atenuada | APC        | 5q21         | AD       |
| Poliposis adenomatosa asociada a MYH    | MYH        | 1p34.3-p32.1 | AR       |
| Poliposis hamartomatosa                 |            |              |          |
| Síndrome polipósico familiar juvenil    | SMAD4      | 18q21.1      | AD       |
|                                         | BMPRIA     | 10q22.3      | AD       |
| Síndrome Peutz-Jeghers                  | STK11/LKB1 | 19p13.3      | AD       |
| Síndrome de Cowden                      | PTEN       | 10q23.31     | AD       |
| Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba    | PTEN       | 10q23.31     | AD       |

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo.

## Puntos clave

La poliposis asociada al gen *MYH* se caracteriza por:

- Presencia de poliposis adenomatosa múltiple (generalmente más de 15 y menos de 100, en ocasiones < 1.000).
- Inicio tardío (40-50 años, aunque se han descrito casos tempranos).
- Asociado a un aumento del riesgo de desarrollar cáncer colorrectal.
- Asociada a mutaciones bialélicas en el gen *MYH*.
- Patrón de herencia autosómico recesivo.

osteomas (75-90%)<sup>5</sup>. Más raramente, los pacientes PAF desarrollan tumores del sistema nervioso central, hepatoblastomas y carcinomas papilares de tiroides<sup>3,6</sup>.

La PAF está causada por mutaciones germinales del gen supresor de tumores *APC*, localizado en el cromosoma 5q21. El gen *APC* codifica una proteína cuya isoforma más frecuente tiene 2.843 aminoácidos<sup>7</sup>. La mayor parte de las mutaciones germinales en *APC* son cambios puntuales o pequeñas inserciones/deleciones que generan un triplete de parada o un desplazamiento del marco de lectura<sup>3</sup>. También se ha visto que un pequeño número de pacientes PAF son portadores de grandes reordenamientos génicos o deleciones completas del gen<sup>8,9</sup>. Alrededor de un 20% son mutaciones de novo, es decir que los pacientes con PAF no presentan historia familiar de poliposis<sup>10</sup>.

Se ha demostrado que hay una buena correlación genotipo-fenotipo. Así, mutaciones germinales entre los codones 180 y 1680 están asociadas con la PAF clásica, aunque sólo las mutaciones localizadas entre los codones 457 y 1444 se asocian además con CHRPE. La frecuencia de osteomas mandibulares y tumores desmoides se ven asociados con frecuencia con mutaciones germinales entre los codones 1395 y 1560<sup>11,12</sup>.

Existen fenotipos atenuados de la poliposis adenomatosa familiar clásica, como son la poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAFA) y la poliposis asociada al gen *MYH* (PAM). Ambas variantes se caracterizan por la presencia de un número reducido de pólipos (generalmente más de 15 y menos de 100), localizados predominantemente en el colon derecho y con una edad de presentación de la poliposis y/o cáncer colorrectal más tardía (10-15 años después de la PAF clásica). Al igual que en la PAF clásica, en estas formas atenuadas se observan lesiones extracolónicas de la enfermedad. Los individuos con PAFA normalmente no presentan CHRPE, pero pueden presentar adenomas duodenales, pólipos fúndicos gástricos y raras veces tumores desmoides<sup>13</sup>. En PAM el espectro de manifestaciones extracolónicas está todavía caracterizándose, aunque diversos estudios muestran lesiones particulares asociadas a este síndrome<sup>14-18</sup> (tabla 2).

Ambas variantes atenuadas comparten numerosas características clínicas. Sin embargo, se diferencian en 2 puntos fundamentales: el gen causante de la enfermedad y el tipo de herencia mendeliana.

La poliposis adenomatosa familiar atenuada, al igual que la PAF clásica, presenta un patrón de herencia autosómico dominante y está asociada a mutaciones en el gen *APC*, aunque con una mayor proporción de casos de novo. Principalmente se han detectado mutaciones en este gen en 3 regiones: en el extremo 5' (5 primeros exones), en el exón 9, y en el extremo 3'<sup>13</sup>. Estas mutaciones se consideran como hipomórficas, que codifican proteínas de menor tamaño que la proteína completa, pero que mantienen parte de la actividad, lo que puede explicar el bajo número de pólipos en estos casos. Probablemente, el hecho que las mutaciones truncantes localizadas en el extremo 5' del gen se comporten como alelos hipomórficos, se deba a que utilizan codones ATG internos en fase para reiniciar la traducción<sup>19</sup>.

La poliposis adenomatosa asociada al gen *MYH* presenta una diferencia marcada con el resto de poliposis y es su patrón de herencia autosómico recesivo<sup>15</sup>. Como su propio nombre indica, está causado por mutaciones bialélicas en el gen *MYH*. La identificación de esta entidad genética derivó de un estudio realizado en el año 2002 por Al-Tassan et al<sup>20</sup>. Los investigadores centraron

su estudio en una familia británica con 17 miembros, 3 de los cuales presentaban múltiples adenomas colorrectales y un carcinoma. En esta familia se había identificado una mutación no sinónima (*missense*) en el gen *APC* (E1317Q), cuya implicación en la funcionalidad de la proteína estaba por clarificar. Con el objetivo de estudiar el significado de esta mutación *missense*, los investigadores examinaron el espectro de mutaciones somáticas en el gen *APC*. Curiosamente, observaron que en los tumores de estos pacientes había un exceso de transversiones G-T o C-A en *APC*, lo que apuntaba a un defecto genético en la ruta de reparación del daño oxidativo del ADN. Seguidamente, se identificó el gen causante, *MYH*, ortólogo del gen *MutY* en *Escherichia coli* y componente de la ruta BER (Base Excision Repair) (fig. 1). Así, el análisis de mutaciones germinales de *MYH* en la familia británica mostró que los 3 individuos afectados eran portadores de mutaciones *missense* en ambos alelos (Y165C y G382D, respectivamente), mientras que los individuos no afectados eran homocigotos normales o portadores de una única mutación *missense* en uno de los alelos<sup>20</sup>.

Se ha estudiado la ruta carcinogénica que siguen los tumores asociados a *MYH*, y se ha indicado que, en ausencia de los marcadores de las vías clásicas de la tumorigenesis colorrectal (la inestabilidad cromosómica en la vía APC/b-catenina, y de la inestabilidad a microsatélites en la vía de los genes reparadores de los errores de la replicación), estos tumores siguen una nueva vía carcinogénica en el cáncer colorrectal<sup>21</sup>. Las vías moleculares de las poliposis relacionadas con *APC* y con *MYH* convergen a nivel somático, dado que la disfunción del *MYH* aumenta la tasa de mutaciones somáticas en el gen *APC* o en el gen *KRAS*, lo cual, a su vez, da lugar a la transformación neoplásica (fig. 1).

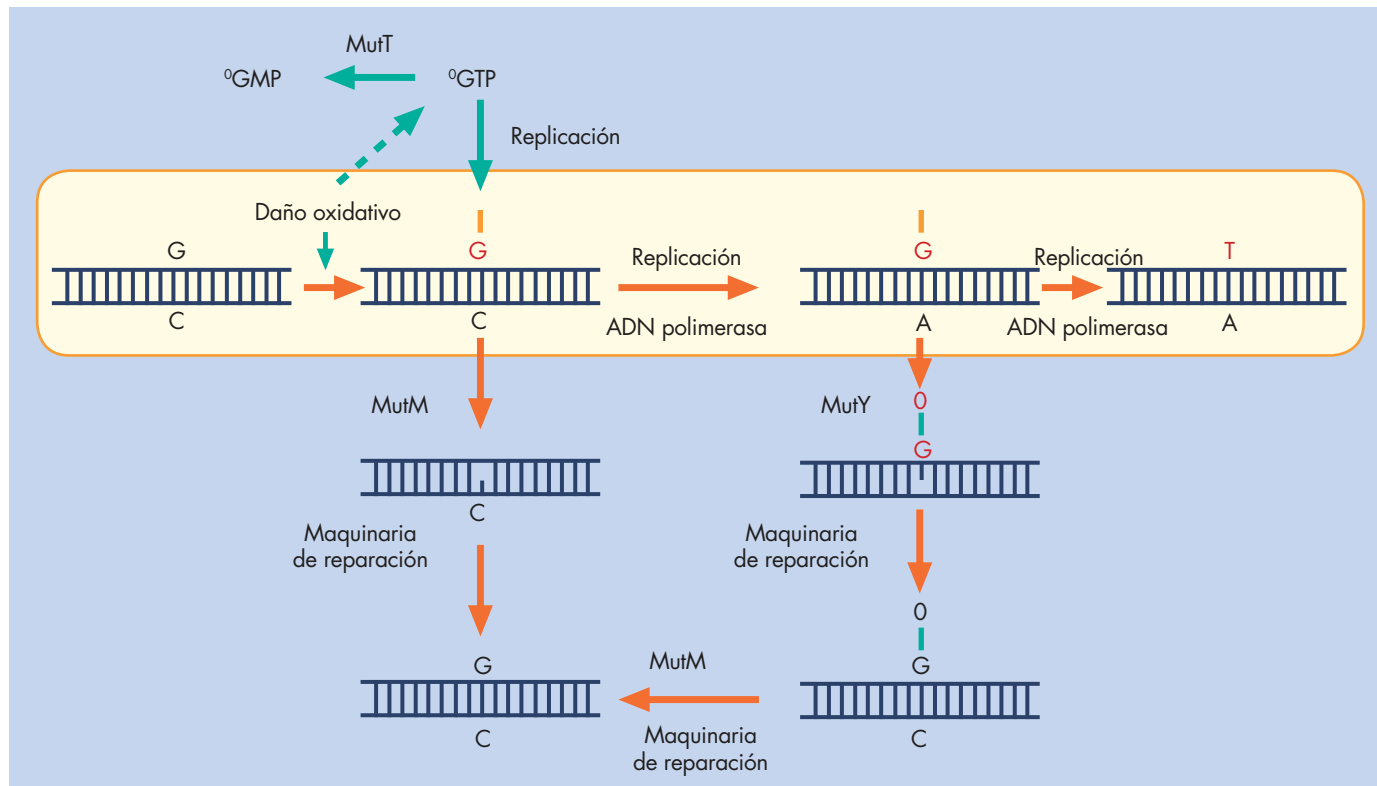
Diversos estudios indican que PAM tiene una frecuencia del 20-30% en el grupo de pacientes con 15-100 adenomas colorrectales y del 10% en los pacientes que presentan una poliposis clásica (> 100 pólipos) sin mutación germinal en *APC*<sup>14</sup>. Por otra parte, se han realizado estudios de cribado de mutaciones germinales en *MYH* en varias series consecutivas de cánceres colorrectales, en los que se ha identificado un número de portadores de mutaciones bialélicas en este gen en torno al 0,5%, lo que indica que el síndrome PAM presenta una prevalencia muy similar a PAF<sup>16,22</sup>.

También hay estudios que demuestran que portadores monoa-

**Tabla 2.** Manifestaciones extracolónicas observadas en los pacientes con poliposis adenomatosa familiar asociada a *MYH*

|                                     |
|-------------------------------------|
| Pólipos duodenales <sup>14,15</sup> |
| Cáncer gástrico <sup>15</sup>       |
| Melanoma <sup>16</sup>              |
| Quistes dentales <sup>17</sup>      |
| Quistes dérmicos <sup>17</sup>      |
| Osteomas <sup>17</sup>              |
| CHRPE <sup>14,17</sup>              |
| Cáncer de mama <sup>18</sup>        |
| Cáncer duodenal <sup>18</sup>       |

CHRPE: hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina.



**Figura 1.** Ruta BER. Cuando el ácido desoxirribonucleico (ADN) experimenta daño oxidativo, se puede producir una incorporación errónea de la base 8 oxoguanina en lugar de la guanina. De este modo, MYH (ortólogo del gen *MutY* en *Escherichia coli*) actúa en la ruta de reparación de bases (BER) codificando para una ADN glucosilasa que elimina específicamente las adeninas erróneamente incorporadas en la replicación del ADN cuando la hebra molde contiene 8-oxoguaninas. Así, defectos en MYH provocan una tasa mayor de transversiones G-T o C-A en genes como APC y KRAS, y por lo tanto una predisposición genética a la poliposis adenomatosa colónica múltiple y cáncer colorrectal.

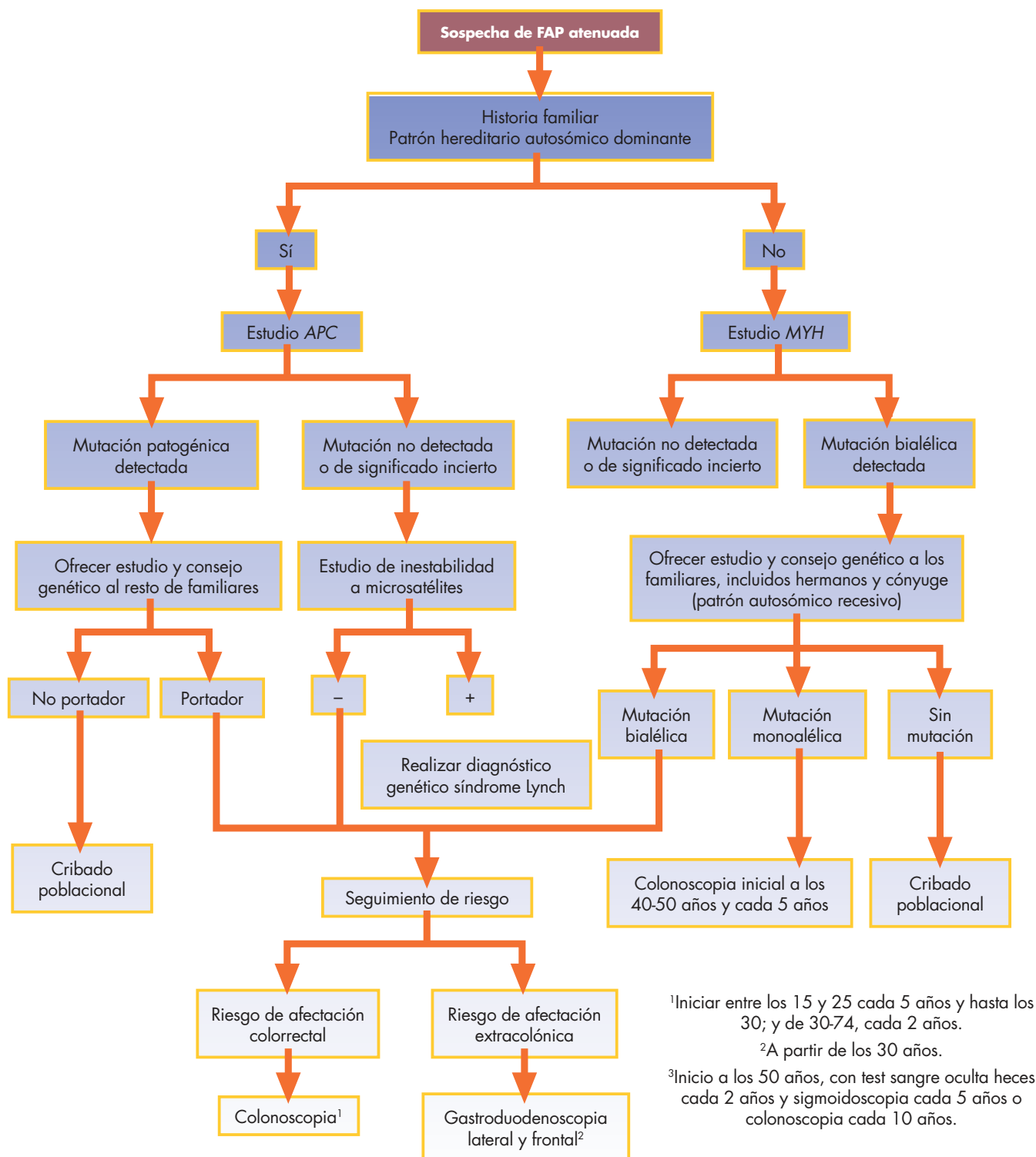
**Tabla 3.** Principales recomendaciones de cribado y tratamiento para la poliposis adenomatosa familiares atenuadas (PAFA) y poliposis adenomatosa asociada a MYH

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cribado</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Ofrecer a los familiares de riesgo un cribado de las manifestaciones colónicas y extracolónicas                                                                                                                                                                                                                          |
| El control endoscópico colónico debería ser regular e iniciarse a los 15-25 años (en función de la edad de presentación de la enfermedad en los familiares afectados) y realizarse cada 5 años hasta los 30 años y posteriormente cada 2 años hasta los 74 años. A partir de los 74 años se individualizará en cada caso |
| El control endoscópico de la afectación duodenal debería iniciarse no más tarde de los 30 años                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Tratamiento</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Afectación colónica</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Los pacientes con PAFA deberían ser tratados con colectomía profiláctica cuando no pueda asegurarse un control total mediante colonoscopia                                                                                                                                                                               |
| La técnica quirúrgica recomendada sería la colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal, siempre que pueda realizarse un seguimiento posterior con rectoscopias                                                                                                                                                       |
| <b>Afectaciones extracolónicas</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Cuando la afectación duodenal es grave, se recomienda realizar duodenopancreatocetomía cefálica con preservación del píloro y anastomosis pancreatogástrica                                                                                                                                                              |
| El tratamiento quirúrgico de los tumores desmoides debería limitarse a los casos de complicaciones graves para el paciente                                                                                                                                                                                               |

lélicos de *MYH* presentan un riesgo mayor de desarrollar cáncer colorrectal que la población general<sup>23</sup>, aunque ello es aún controvertido<sup>24</sup>. Sin embargo, desde el punto de vista de una consulta de consejo genético, identificar a un portador de mutación monoalélica en *MYH* no nos permite, hoy día, estimar de forma adecuada su riesgo de desarrollar cáncer, con lo que no podríamos realizar un asesoramiento preciso.

Las mutaciones en *MYH* se pueden localizar en cualquier región del gen. Sin embargo, cada una de las poblaciones analizadas hasta la fecha presenta un espectro de mutaciones muy restringido, lo que demuestra la existencia de efectos fundadores. Así, en población caucásica, los alelos más frecuentes son Y165C y G382D, los cuales representan el 80% de todas las mutaciones localizadas en este gen<sup>14</sup>. Sin embargo, la mutación Y90X parece estar exclusivamente restringida a los pacientes originarios de Pakistán<sup>25</sup>, la E466X es específica de la población india<sup>25</sup> y la nt1395-7del-GGA en caucásicos de Europa del Sur<sup>17</sup>. Actualmente no hay evidencias que demuestren que las diferentes mutaciones en el gen *MYH* estén asociadas a diferentes fenotipos clínicos.

A nivel práctico, el clínico debe sospechar de un fenotipo atenuado de poliposis adenomatosa familiar cuando un individuo tiene 15 o más adenomas colorrectales o cuando tiene múltiples adenomas colorrectales y es familiar de primer grado de un paciente diagnosticado de PAF clásica o PAF atenuada. A estos pacientes se les ofrecerá la posibilidad de realizarles un diagnóstico genético, con el objetivo de tipificar la poliposis atenuada que presenta y ofrecerles un seguimiento clínico individualizado y eficaz<sup>26</sup> (fig. 2).



**Figura 2.** Algoritmo para el diagnóstico genético y seguimiento de las poliposis adenomatosas familiares atenuadas (PAFA) y poliposis adenomatosa familiar asociada a MYH (PAM). Una vez realizado el diagnóstico de sospecha de PAFA, hay que orientar el estudio genético a partir de si existe o no historia familiar de PAFA con patrón de herencia autosómico dominante. En caso de que exista, se iniciará el estudio mediante el análisis del gen APC en línea germinal; y si no existe, se iniciará el estudio mediante el análisis del gen MYH. Las mutaciones bialélicas en el gen MYH se han identificado sólo en familias diagnosticadas con PAFA o PAF clásica, pudiendo explicar hasta un 30% de los pacientes con formas atenuadas de PAF.

A los familiares de riesgo, que son los individuos portadores de mutaciones y los pertenecientes a familias con PAFA en las que no se ha identificado la mutación, se les ofrecerá una colonoscopia completa. A nivel extracolónico, las manifestaciones más

frecuentes son los adenomas gástricos y duodenales, por lo tanto, serán controlados de forma exhaustiva<sup>26</sup>.

En la actualidad no hay un tratamiento para estas enfermedades; por este motivo, únicamente se tratan sus manifestaciones

clínicas o bien se efectúa un tratamiento profiláctico para evitar el desarrollo del cáncer<sup>26</sup> (tabla 3).

El análisis molecular de la mayor parte de estos síndromes hereditarios polipósicos se ha incorporado a la práctica clínica diaria, el cual mejora el asesoramiento genético de numerosas familias de riesgo y puede ofrecerles un tratamiento individualizado de su enfermedad.

## Bibliografía



● Importante ● Muy importante

1. Dunlop MG; British Society for Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut*. 2002;51:21v-7.
2. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:919-32.
3. Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. *Hum Mol Genet*. 2001;10:721-33.
4. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet*. 1989;2:783-5.
5. Sener SF, Miller HH, DeCossé JJ. The spectrum of polyposis. *Surg Gynecol Obstet*. 1984;159:525-32.
6. Lynch HT, Thorson AG, McComb RD, Franklin BA, Tinley ST, Lynch JF. Familial adenomatous polyposis and extracolonic cancer. *Dig Dis Sci*. 2001;46:2325-32.
7. Kinzler KW, Nilbert MC, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB, Smith KJ, et al. Identification of a gene located at chromosome 5q21 that is mutated in colorectal cancers. *Science*. 1991;251:1366-70.
8. Su LK, Kohlmann W, Ward PA, Lynch PM. Different familial adenomatous polyposis phenotypes resulting from deletions of the entire APC exon 15. *Hum Genet*. 2002;111:88-95.
9. Sieber OM, Lamlum H, Crabtree MD, Rowan AJ, Barclay E, Lipton L, et al. Whole-gene APC deletions cause classical familial adenomatous polyposis, but not attenuated polyposis or "multiple" colorectal adenomas. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:2954-8.
10. Aretz S, Uhlhaas S, Sun Y, Pagenstecher C, Mangold E, Caspari R, et al. Familial adenomatous polyposis: aberrant splicing due to missense or silent mutations in the APC gene. *Hum Mutat*. 2004;24:370-80.
11. Miyoshi Y, Ando H, Nagase H, Nishisho I, Horii A, Miki Y, et al. Germ-line mutations of the APC gene in 53 familial adenomatous polyposis patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:4452-6.
12. Caspari R, Olschwang S, Friedl W, Mandl M, Boisson C, Böker T, et al. Familial adenomatous polyposis: desmoid tumours and lack of ophthalmic lesions (CHRPE) associated with APC mutations beyond codon 1444. *Hum Mol Genet*. 1995;4:337-40.
13. Knudsen AL, Bisgaard ML, Bülow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (PAFA). A review of the literature. *Fam Cancer*. 2003;2:43-55.
14. ● Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinemann K, Fidalgo P, Phillips RK, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med*. 2003;348:791-9.
15. ● Sampson JR, Dolwani S, Jones S, Eccles D, Ellis A, Evans DG, et al. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet*. 2003;362:39-41.
16. Enholm S, Hienonen T, Suomalainen A, Lipton L, Tomlinson I, Kärjä V, et al. Proportion and phenotype of MYH-associated colorectal neoplasia in a population-based series of Finnish colorectal cancer patients. *Am J Pathol*. 2003;163:827-32.
17. Gismondi V, Meta M, Bonelli L, Radice P, Sala P, Bertario L, et al. Prevalence of the Y165C, G382D and 1395delGGA germline mutations of the MYH gene in Italian patients with adenomatous polyposis coli and colorectal adenomas. *Int J Cancer*. 2004;109:680-4.
18. Nielsen M, Franken PF, Reinards TH, Weiss MM, Wagner A, Van der Klift H, et al. Multiplicity in polyp count and extracolonic manifestations in 40 Dutch patients with MYH associated polyposis coli (MAP). *J Med Genet*. 2005;42:e54.
19. Heppner Goss K, Trzepacz C, Tuohy TM, Groden J. Attenuated APC alleles produce functional protein from internal translation initiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:8161-6.
20. ● Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet*. 2002;30:227-32.
21. Lipton L, Halford SE, Johnson V, Novelli MR, Jones A, Cummings C, et al. Carcinogenesis in MYH-Associated Polyposis follows a distinct genetic pathway. *Cancer Res*. 2003;63:7595-9.
22. Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R, Wiltshire A, Prendergast J, Porteous M, et al. Germline susceptibility to colorectal cancer due to base-excision repair gene defects. *Am J Hum Genet*. 2005;77:112-9.
23. Croitoru ME, Cleary SP, Di Nicola N, Manno M, Selander T, Aronson M, et al. Association between biallelic and monoallelic germline MYH gene mutations and colorectal cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1631-4.
24. Balaguer F, Castellvi-Bel S, Castells A, Andreu M, Muñoz J, Llor X, et al. Clinical identification of MYH mutation carriers in newly diagnosed colorectal cancer: a prospective, multicenter, case-control, population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:379-87.
24. Jones S, Emmerson P, Maynard J, Best JM, Jordan S, Williams GT, et al. Biallelic germline mutations in MYH predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G:C-->T:A mutations. *Hum Mol Genet*. 2002;11:2961-7.
25. OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario. Versión breve para la aplicación en la práctica clínica. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Juny 2006 (OG01/2006).