



Primer reporte de cáncer raro en Colombia

El estudio de una alteración genética, en un paciente colombiano, permitió hallar una mutación en el gen FH (fumarato hidratasa) nunca antes reportada en la literatura científica, responsable del síndrome de leiomiomatosis y cáncer renal hereditario, del que se conocen poco más de 200 casos en el mundo.

A finales de 2013, Alberto Bejarano*, de 38 años, llegó al Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia (IGUN), como uno más de los 800 pacientes que en promedio acceden cada año al servicio de genética médica, con un reporte de patología de un tumor (sacado del riñón) muy raro: el pailar tipo 2.

El hecho llamó la atención de los genetistas del IGUN, ya que además del tumor renal, los antecedentes familiares del paciente incluían datos de otros ocho parientes a lo largo de tres generaciones, quienes fallecieron a edades relativamente tempranas –entre los 40 y 50 años de edad– por el mismo tipo de cáncer.

Casi de inmediato, con la información obtenida, se emprendió una investigación que culminó con el hallazgo de una mutación nunca antes reportada en el gen FH, responsable del síndrome de leiomiomatosis y cáncer renal hereditario o Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer (HLRCC, por sus siglas en inglés), considerado raro o inusual. De este hay aproximadamente 200 casos en Norteamérica, Reino Unido y por primera vez es reportado en Colombia.

Todos los genes codifican proteínas y estas, a su vez, cumplen una función específica. El gen FH produce la fumarato hidratasa, que participa en una de las reacciones del ciclo Krebs, relevante en la producción de energía en las células. La mutación encontrada por los genetistas de la UN implica que la proteína se acorta en su longitud, lo que tiene un alto impacto en el desempeño normal en la célula.

“En este ciclo, el fumarato se convierte en malato, pero cuando no ocurre la reacción enzimática, se acumula en la célula y dicha acumulación, creemos, podría generar el cáncer en los pacientes”, explica Carolina Arenas, estudiante de la Maestría en Genética Humana de la UN.

Cáncer hereditario

El grupo de la línea de cáncer hereditario, perteneciente a la Maestría en Genética Humana de la UN, liderado por la médica–genetista Clara Eugenia Arteaga Díaz y la estudiante candidata a magíster en genética humana de la UN, Carolina Arenas Valencia, revisaron de forma minuciosa la literatura sobre el síndrome HLRCC e idearon un



proyecto de investigación junto con otros miembros de este equipo (entre ellos, Dr. Édgar Garavito Rodríguez, Dr. Andrés Pinzón Velasco, Andrea Cardona Barreto y Martha Rodríguez López).

El síndrome tiene tres manifestaciones principales. La primera y más frecuente (pues ocurre en el 75 % de los casos y sobre los 25 años de edad) consiste en la aparición de unas lesiones en la piel denominadas leiomiomas cutáneos. Estas son de color rojizo o café claro y suelen evidenciarse en brazos, piernas y algunas veces en torso o espalda. Ocasionalmente, producen dolor o sensación de adormecimiento.

La segunda manifestación es la aparición de miomas en el útero, sangrados menstruales irregulares y dolor pélvico. Estas masas pueden manifestarse muy temprano (a los 18 años), y no tienen comparación con los miomas que habitualmente surgen en la población de mujeres en general, quienes los presentan entre los 35 a 40 años. Por otro lado, dada la gravedad de los síntomas (el sangrado y el dolor), las mujeres con HLRCC pueden requerir histerectomía o remoción quirúrgica del útero, inclusive antes de los 30 años.

La tercera y última manifestación es el cáncer papilar tipo 2, un tumor renal muy agresivo, pero que solo se manifiesta entre el 10 % y 16 % de los pacientes, que hace metástasis (diseminación de células cancerosas en el cuerpo) en etapas “jóvenes” del tumor y para el que la mayoría de tratamientos son ineficaces.

En el caso de Alberto Bejarano, el examen físico no evidenció las lesiones en la piel, la manifestación más común. Sin embargo, las genetistas optaron por la confirmación molecular de la enfermedad (para acreditar la sospecha de HLRCC) y enviaron una muestra de sangre a un laboratorio estadounidense que secuenció el gen (es decir, produjo un análisis más detallado de la estructura de su ADN).

Así, el laboratorio corroboró que la mutación en el gen fh acortó la proteína en 59 aminoácidos, es decir, pasó de tener 510 (lo normal) a 451. También, el hallazgo sirvió para determinar que la mencionada alteración genética era la causante del síndrome HLRCC en esa familia.

Una vez obtenido el reporte y en un intento por determinar otros miembros de la familia del paciente con esta mutación, los científicos se desplazaron fuera de Bogotá para contactarlos. En total, fueron evaluados 19 individuos en “riesgo”, cuyas edades oscilan entre los 12 y los 66 años.

Tras los análisis de las muestras sanguíneas, desarrolladas en el laboratorio de equipos comunes de la Facultad de Medicina de la UN, hallaron cinco personas afectadas por la mutación, tres hombres y dos mujeres. En ninguno de los casos aparecieron lesiones cutáneas. La investigadora Arenas señala que los resultados no son de ninguna manera



una sentencia de muerte, pues se trata de una enfermedad cuya detección temprana y seguimiento adecuado marcan una gran diferencia en el tratamiento y pronóstico.

Posible subdiagnóstico

Posterior a las pruebas y como un acto de responsabilidad clínica, las investigadoras se reunieron nuevamente con la familia y realizaron una asesoría genética, tanto para aquellos que dieron negativo –no tienen riesgos– como para los que resultaron positivo. El objetivo, afirman, era explicar en qué consiste la enfermedad, brindar asesoría y expedir las órdenes de seguimiento necesarias a los portadores de la mutación, que incluían valoración por dermatología y resonancia magnética renal anual y, de esta manera, determinar si en algún momento aparecen las lesiones en la piel o masas en los riñones.

“Con la confirmación molecular que tenemos los pacientes portadores ya quedaron como tal; y aquellos en los que el resultado fue negativo ya no tienen que preocuparse más por la aparición de la enfermedad”, enfatiza Carolina Arenas.

El estudio de esta familia, la primera reportada en Colombia con el síndrome HLRCC, ha permitido considerar que puede existir un subdiagnóstico de este tipo de cáncer en el país, entre otras razones porque los leiomiomas en la piel “son bastante inespecíficos” y pueden confundirse con otras afecciones.

Por otro lado, dado que los miomas son normales en las mujeres (7 de cada 10 los presentan de manera habitual), pueden pasar desapercibidos, si no son asociados con una enfermedad hereditaria.

De igual manera, como el cáncer papilar tipo 2 es de baja frecuencia en portadores de la mutación se pasa por alto. También, una de las características letales de estos tumores es que generalmente no producen síntomas y su diagnóstico resulta incidental.

Según las expertas, si bien el síndrome HLRCC es una enfermedad muy rara, no descartan más familias con esta patología en Colombia, por lo que mejorar el conocimiento del personal médico (dermatólogo, ginecólogo, urólogo y oncólogo) y sensibilizar al público en general sobre la existencia de este tipo de trastornos de cáncer hereditario resulta crucial.

*Nombre cambiado para respetar la identidad del paciente.