

SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA A CÁNCER PEDIÁTRICO



Carla Miró Vicedo – R2 Pediatría
Adjunta de Oncología: Dra. Laura Ureña

ÍNDICE

1. Abreviaturas
2. Introducción
3. Síndromes de predisposición hereditaria al cáncer pediátrico (SPC)
 - 2.1 Principales SPC
 - 2.2 Otros
3. Conclusiones
4. Anexo



Abreviaturas

- SPC: síndromes de predisposición al cáncer
- CMT: Carcinoma medular de tiroides
- PAF: Poliposis Adenomatosa Familiar
- RTP: radioterapia
- QTP: quimioterapia
- OFT: oftalmología
- GVO: glioma de la vía óptica
- RM: resonancia magnética
- RX: radiografía
- PEATC: potenciales evocados auditivos de tronco cerebral
- OEC: otoemisiones acústicas
- Eco: ecografía
- TMD: trastorno mieloproliferativo transitorio
- Hb: hemoglobina
- M-m%: morbi-mortalidad
- PC: perímetro craneal
- R: riesgo
- GI: gastrointestinal
- CCR: cáncer colorrectal
- SNC: sistema nervioso central



1. Introducción

CÁNCER

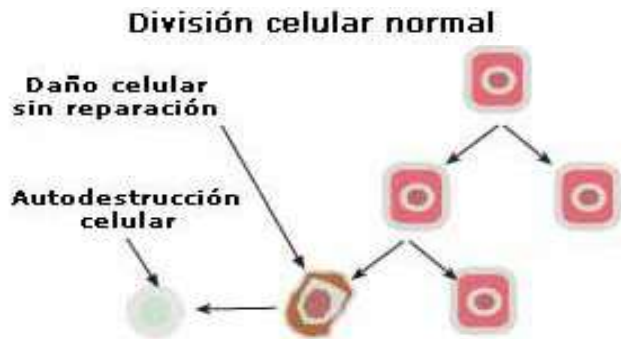
Alteraciones genéticas
en una célula



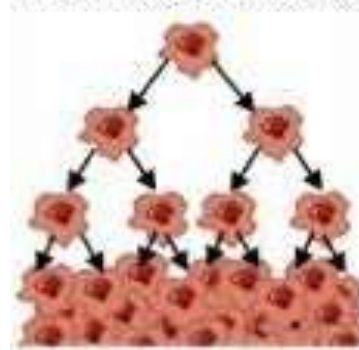
Proliferación anormal
y expansión clonal



Invasión de otras
partes del organismo



División celular cancerosa



Etapas



• Apoptosis (BCL-2, FAS)

• Reparación del ADN (BRCA 1, BRCA 2)

• Entrada en el ciclo (SRC, RAS, HER2, MYC)

• Salida del ciclo (pRB, p53)



**Servicio de
Pediatría**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

1. Introducción

Individuos sanos

Protooncogenes

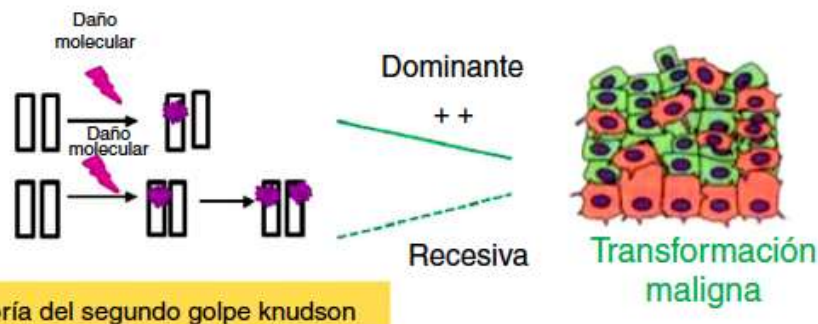
Genes supresores de tumores



Cáncer esporádico

Protooncogenes

Genes supresores de tumores

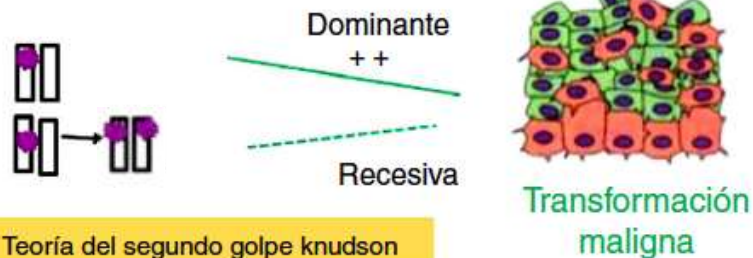


Teoría del segundo golpe knudson

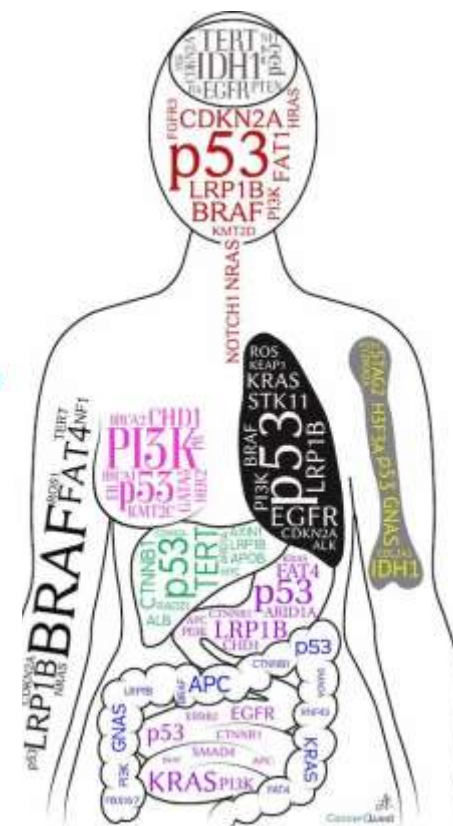
Cáncer hereditario

Protooncogenes

Genes supresores de tumores



Teoría del segundo golpe knudson



1. Introducción

Mutaciones somáticas → carcinógenos intrínsecos/ extrínsecos
(postcigóticas) (agentes físicos, químicos y biológicos)

Mutaciones germinales (precigóticas)

- Hasta en un 10% de pacientes pediátricos
- Pueden ser heredadas de generaciones anteriores o “de novo”
- Confieren susceptibilidad a padecer cáncer
- Establecen la existencia de SINDROMES DE PREDISPOSICION AL CANCER

Retinoblastoma familiar Neurofibromatosis Frasier
Sotos Síndrome de Predisposición rabdoide Neuroblastoma familiar
Turcot Xeroderma pigmentoso Bannayan-Riley-Ruvalcaba
Síndrome de Bloom Síndrome de Gorlin-Goltz Anemia de fanconi
Tumor de Wilms familiar Síndrome de Li-Fraumeni WAGR
Deny Drash Beckwith-Wiedemann Cowden
Ataxia-telangiectasia Poliposis juvenil familiar DICER1
Esclerosis tuberosa Paraganglioma y feocromocitoma hereditario



2. Síndromes de predisposición a cáncer pediátrico (SPC)

- Son un grupo heterogéneo de condiciones genéticas e inmunodeficiencias que predisponen a un mayor riesgo de cáncer
- La mayoría de los genes implicados en la predisposición genética al cáncer son genes supresores de tumores (herencia recesiva)
- Solo en un 10% mutaciones en protooncogenes (herencia dominante)



Importancia de su detección:

1. Información causal sobre el cáncer
2. Establecer medidas de prevención y detección precoz individualizadas
3. Tratamiento médico y/o quirúrgico individualizado al SPC
4. Reconocimiento de síntomas y signos no relacionados con el cáncer (neurológicos o inmunológicos)
5. Posibilidad de asesoramiento genético familiar

UNIDAD DE CONSEJO GENÉTICO



2. Síndromes de predisposición a cáncer pediátrico (SPC)

¿A quien le realizamos una evaluación epigenética de ADN germinal?

A un paciente oncológico que al debut encontremos:

1. Historia de cáncer familiar en edades tempranas o tumores poco frecuentes
2. Tipo tumoral (o su citogenética)
3. Antecedente personales de otro cáncer en la edad pediátrica
4. Malformaciones asociadas como conjunto de síndrome malformativo
5. Excesiva toxicidad asociada al tratamiento

2. Tipo de neoplasia:

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Carcinoma/adenoma corticosuprarrenal• LLA (baja hipodiploidia)• LLA (cromosoma 21 en anillo)• LLA (translocación robertsoniana 15;21)• LLA recaída (TP53 mutado)• LMA (Monosomia 7)• Carcinoma basocelular• Rabdomiosarcoma botrioide del tracto urogenital (fusión negativa)• Harmatoma condromesenquimatoso• Carcinoma/tumor de plexo coroideo• Carcinoma colorrectal• Nefroma quístico• Tumor del saco endolinfático• Rabdomioma fetal• Tumor del estroma gastrointestinal• Glioma de la vía óptica (con signos de NF1)• Gonadoblastoma• Hemangioblastoma• Hepatoblastoma (CTNNB1 wildtype)• Carcinoma hepatocelular• Miofibromatosis infantil• Leucemia mielomonocítica juvenil• Tumor odontogénico queratoquístico• Tumor de células de Sertoli calcificante de células grandes• Tumor maligno de la vaina del nervio periférico• Carcinoma medular de tiroides• Meduloblastoma (SHH activado)• Meduloblastoma (WNT activado, CTNNB1 wildtype)• Carcinoma medular de células renales | <ul style="list-style-type: none">• Meduloepitelioma• Melanoma• Meningioma• Síndrome mielodisplásico• Neoplasias mieloproliferativas (excepto leucemia mieloide crónica)• Mixoma• Tumor neuroendocrino• Paraganglioma/feocromocitoma• Carcinoma/adenoma de paratiroides• Pineoblastoma• Adenoma/tumor hipofisario• Blastoma hipofisario• Blastoma pleuropulmonar• Carcinoma de células renales• Retinoblastoma• Tumor rabdoide• Rabdomiosarcoma con anaplasia difusa• Schwannoma• Schwanomatosis• Tumor de células de Sertoli-Leydig• Tumor del estroma de los cordones sexuales con túbulos anulares• Carcinoma de células pequeñas, del tipo ovario hipercalcémico• Carcinoma de células escamosas• Astrocitoma subependimario de células gigantes• Carcinoma de tiroides (no medular)• Enfermedad mieloproliferativa transitoria• Otros cánceres raros o cánceres que típicamente ocurren en adultos, edad de manifestación inusualmente temprana |
|---|--|



2. Síndromes de predisposición a cáncer pediátrico (SPC)

Encontrar un SPC cuando ya ha debutado el cáncer por supuesto tiene sus ventajas, sin embargo, el objetivo del pediatra tiene que ser tratar de diagnosticar al paciente con SPC



Importancia de su detección:

1. Información causal sobre el cáncer
2. Establecer medidas de prevención y detección precoz individualizadas
3. Tratamiento medico y/o quirúrgico individualizado al SPC
4. Reconocimiento de síntomas y signos no relacionados con el cáncer (neurológicos o inmunológicos)
5. Posibilidad de asesoramiento genético familiar



Objetivo de la sesión: poner de manifiesto los principales SPC y cuándo sospecharlos o que asociaciones deben despertar una alerta en la evaluación pediátrica



2. Síndromes de predisposición a cáncer pediátrico

2.1 Principales SPC:

- Neurofibromatosis tipo 1
- Síndrome de Down
- Síndrome de Li-Fraumeni
- Síndrome de Beckwith-Wiedemann
- MEN 2A, MEN 2B y Carcinoma Medular de Tiroides Familiar
- Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)
- Otros



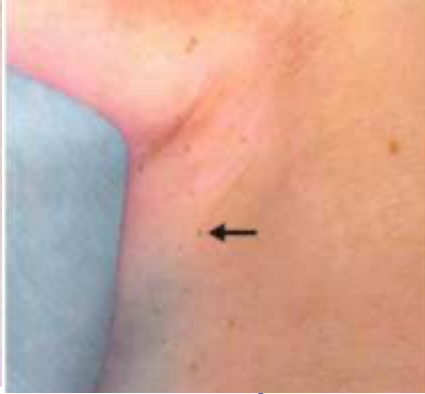
2.1 Principales SPC

Neurofibromatosis tipo 1 o Enfermedad de von Recklinghausen

Prevalencia:
1/2500-3500



Manchas café con leche



Nódulos de Lisch del iris



0-2

2-6

6-12

12-adultos

Adultos

**Tabla I. Criterios diagnósticos de neurofibromatosis tipo 1 (NF1).
Frecuencia de presentación en niños⁽³⁾**

Al menos, 2 de los siguientes criterios diagnósticos de NF1

***Frecuencia
en niños***

- Al menos, 6 manchas café con leche de diámetro superior a 5 mm en prepúberes y superior a 15 mm en los púberes
- Presencia de moteado axilar e inguinal (efélides)
- Dos o más nódulos de Lisch
- Al menos, 2 neurofibromas o bien un neurofibroma plexiforme
- Glioma de vía óptica
- Lesión ósea sugerente de NF1: displasia de esfenoides, displasia o adelgazamiento de la cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis
- Un familiar de primer grado con NF1 definida

99-100%
90%
40%
40%
30%
<10%
30%

Duat-Rodriguez A.
Neurofibromatosis tipo 1. Pediatr
Integral 2020; 24 (6): 334-341

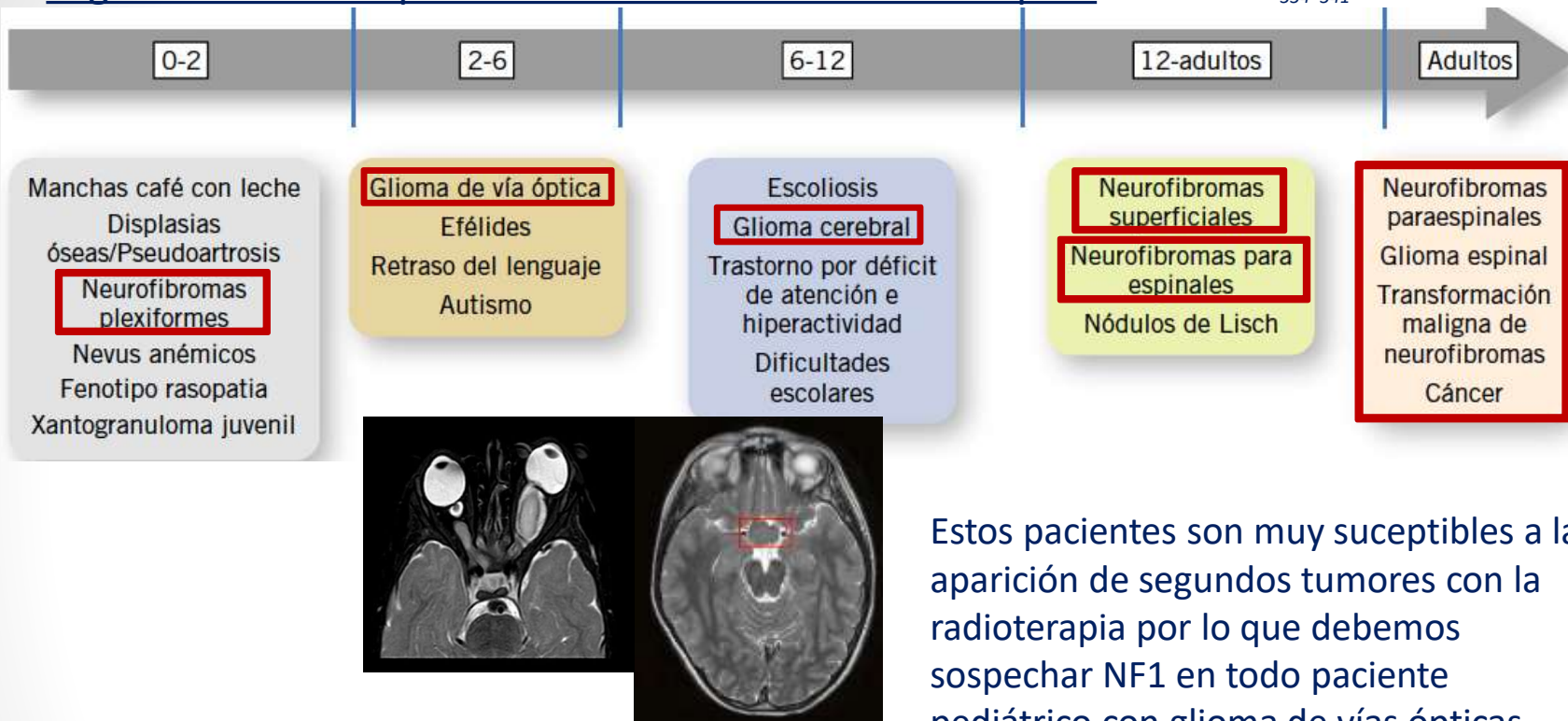


**Servicio de
Pediatria**
DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

2.1 Principales SPC

Seguimiento de un paciente con Neurofibromatosis tipo 1

Duat-Rodriguez A. Neurofibromatosis tipo 1. *Pediatr Integral* 2020; 24 (6): 334-341



Evaluación médica:

- Fenotipo y examen de la piel
- Crecimiento, maduración sexual, tensión arterial, examen óseo y neurológico
- Cribado visual

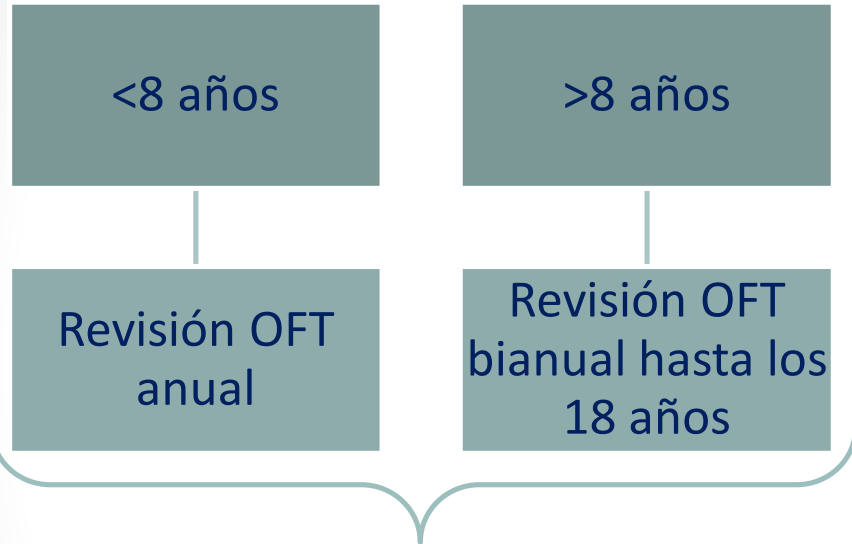
Derivación precoz a atención especializada (Unidad de consejo genético, Oncología y OFT)



2.1 Principales SPC

Seguimiento de un paciente con Neurofibromatosis tipo 1

Cribado del glioma de la vía óptica



Normal: No indicación de RM ni PEV

No fiable: RM, desde ese momento el seguimiento con neuroimagen

Alterada: RM + revisión OFT trimestral el 1er año → espaciar en el tiempo

Los PEV no tienen ningún papel (ni diagnóstico ni en el seguimiento)



2.1 Principales SPC

Seguimiento de un paciente con Síndrome de Down (Trisomía 21)



Tabla V. Guía de actividades preventivas en niños con SD

	RN	2 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años	8 años	9 años	10 años	11 años	12 años	13 años	14 años
Cariotipo Consejo genético	+																		
Actividades Preventivas PAAS	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Crecimiento Nutrición	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Evaluación cardíaca	ECO														Ecocardiograma				
Evaluación audición	PETC OEA	+	+	+	+	+	+	+		+		+		+		+		+	
Evaluación oftalmológica	Reflejo rojo			+		+	+	+	+	+	+		+		+		+		+
Evaluación tiroides	TSH al nacer			+		+	+	+	+	+	+	+	+	Anticuerpos antitiroideos				+	+
Cribado de celiaquía								Anticuerpos			Anticuerpos								
Evaluación bucodental							+				Control Sellado	Controles semestrales. Estudio de maloclusión bianual							
Cribado columna cervical								Rx. columna cervical											
Desarrollo psicomotor	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Coordinación con servicios educativos	Atención temprana			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

2.1 Principales SPC

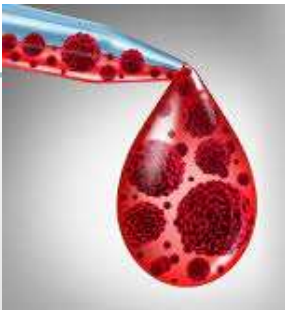
Seguimiento de un paciente con Síndrome de Down

- La leucemia tiene una prevalencia del 1% (más común que en población general)
 - Vigilar hepato-esplenomegalia, adenopatías, encías y testes
- En RN encontramos el trastorno mieloproliferativo transitorio (TMD) (10%)
 - Regresión espontánea antes de 3 meses de vida.
 - Existe un mayor riesgo de aparición posterior de leucemia (10% a 30%).
 - Seguimiento por un subespecialista

1. Hemograma completo al nacimiento

2. Analíticas sanguíneas anuales: TSH y hemogramas para detectar Hb y ferropenia

+ estudio de sangre periférica



2.1 Principales SPC

Seguimiento del Síndrome de Li-Fraumeni

Tumores Li-Fraumeni “típicos”	Otros tumores
Sarcoma de partes blandas	Melanoma
Osteosarcoma	Estómago
Tumor cerebral	Colon
Cáncer adrenocortical	Esófago
Cáncer de mama premenopáusico	Tumores gonadales de células germinales
Leucemia aguda	

Edad de presentación: Infantil, (predominan sarcomas), juvenil (tumores cerebrales) y adultos (cáncer de mama), la mayoría antes de los 30 años.

Multiplicidad: Un 15%, 4% y 2% de los individuos desarrollan 2, 3 y 4 tumores, respectivamente

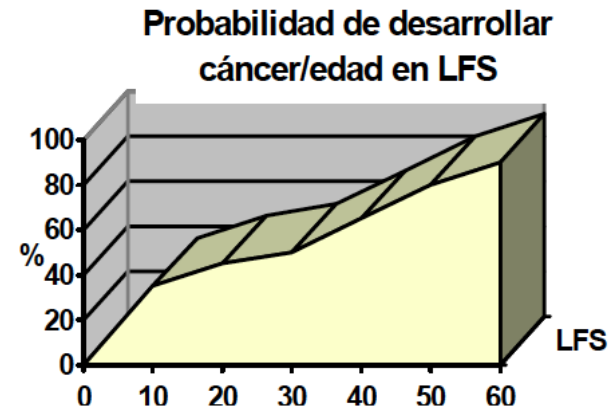
MANEJO (ningún esquema ha demostrado ↓ de la M-m%)

Niños

- Exploración física (piel, huesos, neurológica)
- Analítica completa de sangre y orina
- Ecografía abdominal

Adolescentes-Adultos

- Exploración física
- Exploración de mamas (bianual) + Ecografía o mamografía.



2.1 Principales SPC

Síndrome de Beckwith-Wiedemann

Prevalencia: 1/14.000

Diagnóstico: criterios clínicos → cariotipo y estudio genético



Macroglosia



Hernia umbilical



Onfalocele



TABLA 2. Criterios diagnósticos utilizados por varios autores para el síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW)

Características	Referencias		
	Elliot et al, 1994	DeBaun y Tucker, 1998	Weksberg et al, 2001
Criterios mayores	Defecto de pared abdominal anterior Crecimiento prenatal o posnatal > P ₉₀	Macroglosia Peso al nacimiento > P ₉₀ Hipoglucemia en el período neonatal Pliegues o fosetas en orejas Defecto de pared abdominal (onfalocele, diastasis <i>recti</i> o hernia umbilical)	Macroglosia Macrosomía Hemihiperplasia Pliegues o fosetas en orejas Defecto de pared abdominal (onfalocele, diastasis <i>recti</i> o hernia umbilical)
Criterios menores	Pliegues o fosetas en orejas <i>Nevus flammeus</i> facial Hipoglucemia Nefromegalia Hemihiperplasia		Tumor embrionario Visceromegalia abdominal Malformación renal
Definición de SBW	Al menos 3 criterios mayores o 2 mayores y 3 o más menores	Diagnóstico clínico hecho por un médico con al menos 2 de los 5 criterios	Al menos 3 criterios mayores o 2 mayores y 1 o más menores

Modificada de Rump et al⁴⁹.

Lapunzina P, del Campo M, Delicado A, Fernández J, García-Alix A. et al. Guía clínica para el seguimiento de pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann. *An Pediatr*. 2006, 64(3), 252–



2.1 Principales SPC

Seguimiento del Síndrome de Beckwith-Wiedemann

Evaluación médica:

1. Examen físico cada 3-4 meses > abdominal (masas o hernias)
2. Macroglosia (succión, deglución, manejo de secreciones...)
3. Crecimiento (Peso, talla y PC, + curvas), edad ósea anual, valoración de la alimentación, función neurológica y desarrollo psicomotor
4. Detección de hipoglucemias



Macroglosia



Hernia umbilical



Onfalocele



Valorar derivación precoz a consulta de:

- Asesoramiento genético
- Endocrinología
- Cardiología
- Estimulación precoz
- Neurología
- Otorrinolaringología
- Odontología...



2.1 Principales SPC

Seguimiento del Síndrome de Beckwith-Wiedemann

- R de tumores x4 veces si hemihipertrofia o nefromegalia: en abdomen el 95% y antes de los 4 años de vida (media a los 2 años)
- El cribado de tumores permite un diagnóstico precoz y mejora la supervivencia a corto y largo plazo
- La mayoría son tumores embrionarios y susceptibles de ser diagnosticados con marcadores bioquímicos y/o ecografía.

Tumor de Wilms
Hepatoblastoma
Carcinoma adrenal
Gonadoblastoma

Lapunzina P, del Campo M, Delicado A, Fernández J, García-Alix A. et al. Guía clínica para el seguimiento de pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann. *An Pediatr.* 2006, 64(3), 252-259.

TABLA 5. Recomendaciones de seguimiento de tumores en pacientes con SBW

0-4 años

- Examen físico, orina completa y ecografía abdominal cada 3 meses, alfafetoproteína, β -hCG y catecolaminas urinarias cada 4 meses y hemograma y radiografía de tórax anualmente hasta los 4 años

4-7 años

- Examen físico, orina completa y ecografía abdominal cada 4 meses, alfafetoproteína, β -hCG y catecolaminas urinarias cada 6 meses y hemograma y radiografía de tórax anualmente hasta los 7 años

7-10 años

- Examen físico dos veces al año, orina completa, ecografía abdominal, alfafetoproteína, β -hCG y catecolaminas urinarias, hemograma y radiografía de tórax anualmente hasta los 10 años

10 años-juventud:

- Examen físico, hemogramas, ecografía abdominal, orina completa y radiografía de tórax anuales

Adultos:

- Examen físico y AS con marcadores tumorales y enzimas anualmente



2.1 Principales SPC

MEN 2A, MEN 2B y Carcinoma Medular de Tiroides Familiar (CMTF)

-> Mutaciones en oncogen RET

MEN2A: Carcinoma Medular de Tiroides (CMT) + Hiperparatiroidismo + Feocromocitoma



MEN2B: CMT + Feocromocitoma + anomalías del desarrollo



CMTF: CMT sin manifestaciones extratiroides



Existe indicación para el estudio por secuenciación del oncogén RET ante:

1. CMT en edad temprana (<50 años), multifocales o bilaterales.
2. Feocromocitoma en edad temprana o bilateral.
3. Asociación en paciente de CMT y feocromocitoma o con otras características del MEN: hiperplasia paratiroidea, neurofibromas bucales, hábito marfanoide, etc.
4. Asociación familiar de cualquiera de las neoplasias anteriores



2.1 Principales SPC

Seguimiento de pacientes con MEN 2A, MEN 2B y CMTF

Una vez identificada la mutación RET:



- Estudio a todos los familiares de 1 grado

- Tiroidectomía profiláctica:

- Antes de los 5 años para el MEN 2A
- Antes de los 6 meses para el MEN 2B
- Más tardíamente para los CMTF

- Posteriormente:

- Vigilancia bioquímica para detectar feocromocitoma o hiperparatiroidismo
- Pruebas de imagen (TAC abdominal)



En los familiares en los que se comprueba que no son portadores de la mutación familiar, no es necesaria ninguna otra evaluación.



2.1 Principales SPC

Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)

Prevalencia:
1/10.000-20.000

Polipos adenomatosos GI + CCR en 100% en 2ª década
(ocasionalmente antes)



PAF clásica

- >100 pólipos
- GEN APC (responsable 1-2% de CCR)



PAF atenuada

- 20-100 pólipos
- GEN MYH
- raras manifestaciones extracolónicas

Manifestaciones extracolónicas:

Osteomas, anomalías dentales, quistes epidérmicos y fibromas, tumores desmoides; hamartomas, pólipos, adenomas o carcinomas G-I, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, tumores hepatobiliares, de tiroides, de SNC y adenoma corticoadrenal

- Síndrome de Gardner: PAF + manifestaciones extracolónicas
- Síndrome de Turcot: PAF + tumores SNC (meduloblastomas)



2.1 Principales SPC

Seguimiento del paciente con Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)



Colectomía profiláctica: El momento es controvertido.
En general, tras la pubertad pero antes se debe individualizar
(número, tamaño >5mm o grado de displasia)

Seguimiento médico:



Familiares en riesgo de PAF clásica:

- Diagnóstico genético (APC)
- Fondo ojo + ortopantomografía
- Inicio cribado 10-15 años con sigmoidoscopia flexible bianual
- Si pólipos: colonoscopia total anual hasta la cirugía



Familias con PAF atenuada:

- Inicio cribado 18-20 años con colonoscopia (edad media de cáncer ≈55 años y nunca <20 años.)



2.2 Otros SPC

CLASIFICACION

1. Síndromes hereditarios asociados a defectos en la reparación del ADN
2. Síndromes polimalformativos
3. Síndromes neurocutáneos
4. Síndromes de sobrecrecimiento
5. Otros



1. Síndromes hereditarios asociados a defectos en la reparación del ADN

- Xeroderma pigmentoso



- Ataxia-telangiectasia



- Anemia de Fanconi



- Síndrome de Bloom



- Von-Hippel-Lindau



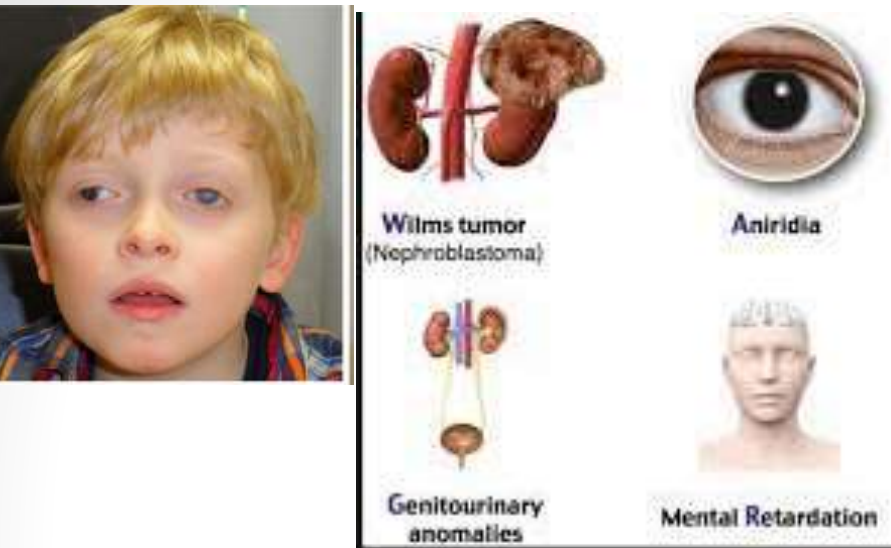
Seguimiento VHL:

EF, eco abdominal, catecolaminas en orina y fondo de ojo anual hasta los 16 años. >16 años añadir RM cerebral anual y posteriormente quinquenal.

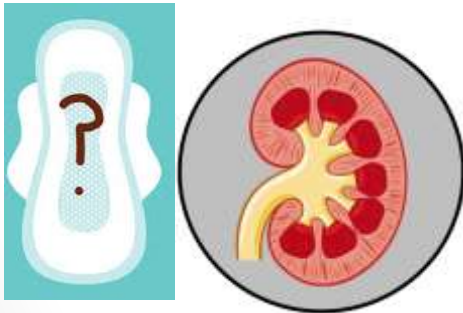


2. Síndromes polimalformativos

- WAGR



- Frasier



- Deny Drash

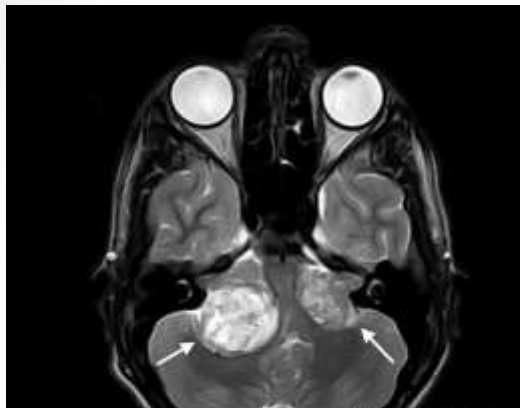


- Síndrome de Gorlin-Goltz



3. Síndromes neurocutáneos:

- Neurofibromatosis tipo 2

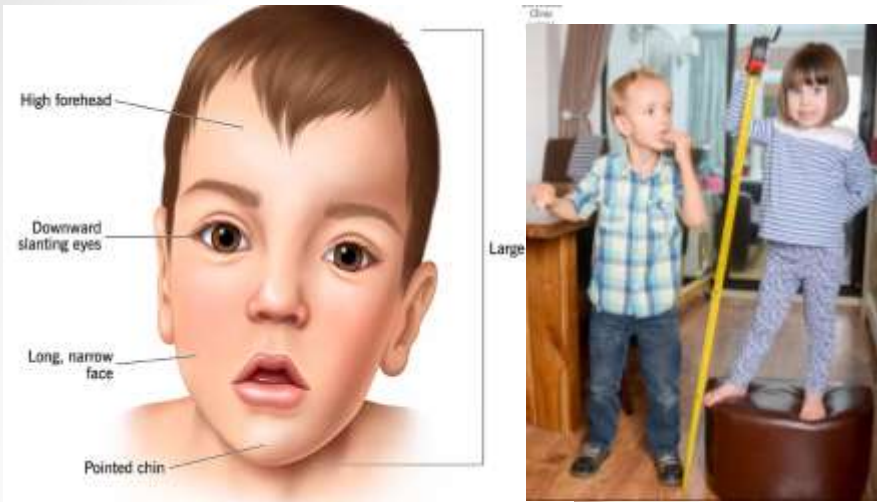


- Esclerosis tuberosa



4. Síndromes de sobrecrecimiento:

- Síndrome de Sotos



- Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba



- Síndrome de Cowden

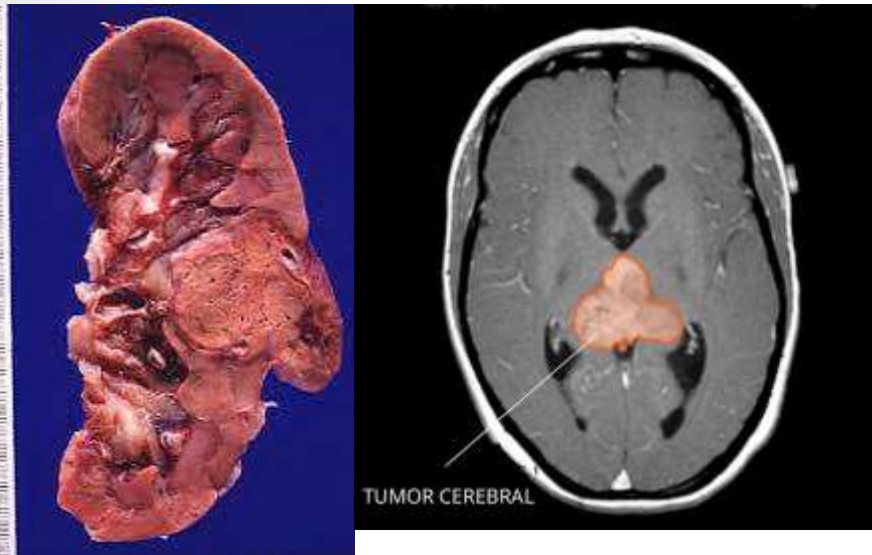


- Ecografías tiroideas desde los 7 años
- Cribado mamario, endometrial, colorrectal y renal anual-bianual desde 35 años

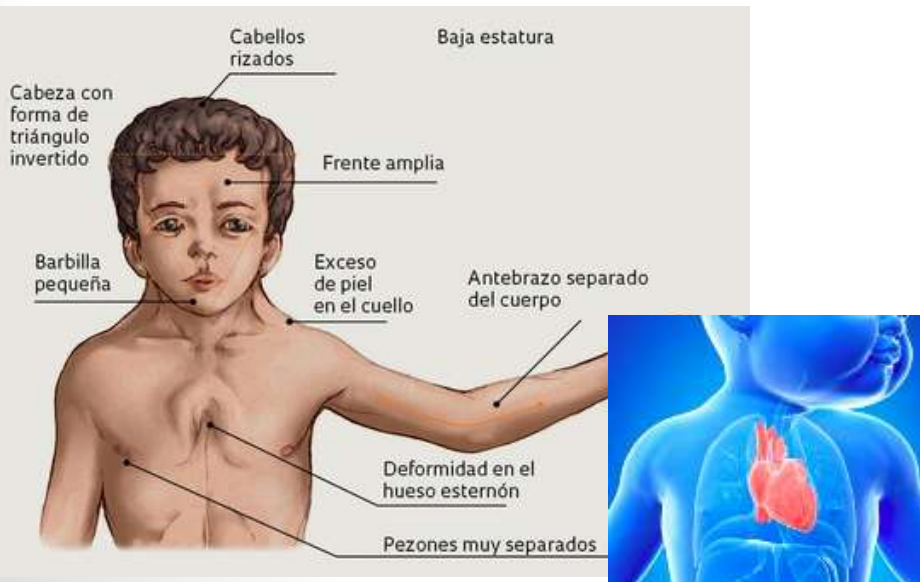


5. Otros SPC:

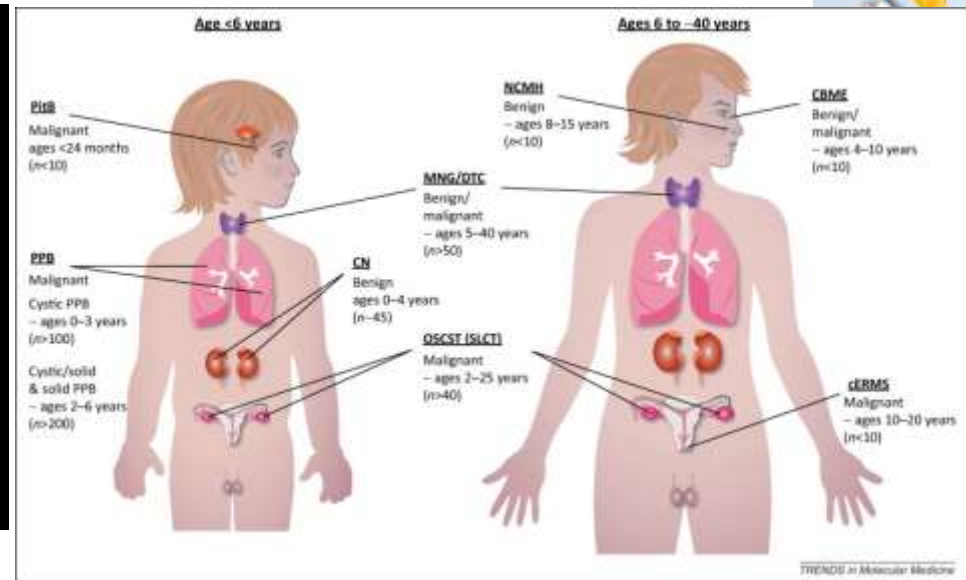
- Síndrome de Predisposición rabdoide



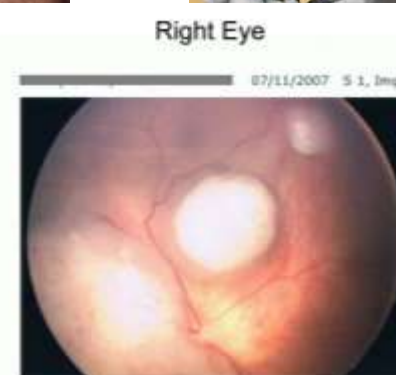
- Síndrome de Noonan



- Síndrome de DICER1



- Retinoblastoma hereditario



OTROS SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN AL CÁNCER

Síndromes de predisposición al cáncer	Tumores asociados
Xeroderma pigmentoso Fotosensibilidad severa ocular y dermatológica	Cáncer de piel: no melanoma y melanoma, neoplasias corneales, de cavidad bucal, SNC, broncopulmonares, ginecológicos y sarcomas de partes blandas
Anemia de fanconi: pancitopenia, anomalías EE (eminencia tenar hipoplásica), talla baja, microcefalia, microftalmia, manchas café-leche	Leucemia (LMA), hepatocarcinoma, carcinoma de células escamosas (cutáneo, GI y ginecológico) y tumores del SNC
Ataxia-telangiectasia: ID combinada grave, ataxia cerebelosa progresiva, telangiectasias	LLA, linfomas, carcinoma de mama, gástricos, hepáticos, ováricos, uterinos y del SNC
Síndrome de Bloom: retraso de crecimiento pre y posnatal, telangiectasias (cara), resistencia a la insulina, fenotipo peculiar	LLA
Von-Hippel-Lindau: variedad de tumores benignos y malignos	Tumores de retina, cerebelo, hemangioblastoma espinal, carcinoma de células renales (CCR) y feocromocitoma.
DICER1: blastoma pleuropulmonar (PPB), tumor embrionario análogo al Wilms, neuroblastoma y hepatoblastoma que afecta pulmón en <6 años	PPB, nefroma, rambdomiosarcomas embrionarios, meduloepitelioma intraocular, tumor primitivo neuroectodérmico, pineoblastoma
Retinoblastoma hereditario Estrabismo y leucocoria	Retinoblastoma, osteosarcoma, sarcomas, tumores SNC, epiteliales, mama y linfomas
Síndrome de Noonan: talla baja, fenotipo típico, cardiopatías congénitas, miocardiopatía	LMMJ, neuroblastoma, rabdomiosarcoma, alteraciones mieloproliferativas
Síndrome de predisposición rabdoide:	RBD de riñón, hígado, tejidos blandos y atípico de SNC



OTROS SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN AL CÁNCER

Síndromes de predisposición al cáncer	Tumores asociados
WAGR: <u>W</u> ilms, <u>A</u> niridia, malf. <u>G</u> -U y <u>R</u> etraso mental	Tumor de Wilms
Deny Drash: Anomalías severas urogenitales, Pseudohermafroditismo, glomerulonefropatía	Tumor de Wilms
Frasier: cariotipo 46 XY, fenotipo femenino, amenorrea 1ª, SNo corticoR y glomerulopatía progresiva focal-segmentaria	Gonadoblastoma
Síndrome de Gorlin-Goltz: Anomalías cutáneas, oculares y del desarrollo (fenotipo tosco, alteraciones vertebrales o dactilares, costillas bífidas...), calcificaciones...	Carcinomas basocelulares y queratoquistes maxilares, meduloblastoma, fibromas ováricos y cardíacos
Esclerosis tuberosa: hamartomas + trastornos neuropsiquiátricos (epilepsia, TDAH, TEA, ttnos psiquiátricos...) + manchas piel	Hamartomas multisistémicos en la piel, cerebro, riñones, pulmones, ojos y corazón
Síndrome de Sotos: fenotipo típico, hipercrecimiento del lactante, macrocefalia y discapacidad intelectual	Linfoma y leucemias, tumor de Wilms, neuroblastoma, hepatocarcinoma...
Síndrome de Cowden: Macrocefalia, dismorfia facial, lesiones mucocutáneas (pápulas papilomatosas), anomalías tiroideas, enfermedad fibroquística y retraso psicomotor, acantosis glucogénica	Hamartomas multisistémicos y tumores mamarios, tiroideos, endometriales, renales y colorrectales.
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba: debut en RN, pólipos intestinales hamartomatosos, lipomas, macrocefalia lentiginosis genital, tiroiditis de Hashimoto. ¿TEA, miopatía proximal, pectus excavatum, hiperlaxitud articular, escoliosis y GEG?	Se cree que igual que Cowden



CONCLUSIONES:

- En pediatría se desconocen las causas de la mayoría de los casos de cáncer, dada la temprana aparición, los factores extrínsecos parecen jugar un papel poco importante
- Hasta el 10% de pacientes pediátricos presentan mutaciones germinales que confieren susceptibilidad a padecer cáncer
- Los SPC son un grupo heterogéneo de condiciones genéticas e inmunodeficiencias que predisponen a un mayor riesgo de cáncer
- La mayoría de los genes implicados en la predisposición genética al cáncer son genes supresores de tumores y solo en un 10% corresponden a oncogenes
- El objetivo del pediatra tiene que ser diagnosticar al paciente con SPC con la ganancia que ello conlleva (consejo genético, medidas de prevención y detección precoz individualizadas y reconocimiento de síntomas o signos no relacionados con el cáncer)



ANEXO

Tabla II. Síndromes de predisposición a cáncer y tumores asociados. Modificado de Alonso Sánchez MA, y cols.

Síndrome	Tumor	Síndrome	Tumor
Síndrome de Down	LMA, LLA	Poliposis adenomatosa familiar	Meduloblastoma, carcinoma de colon, quistes epidermoides, osteomas, CFT, hepatoblastoma, tumores desmoides
Síndrome de Turner	Células germinales, leucemia	Síndrome de Peutz-Jeghers	Colon-recto, estómago y duodeno, páncreas, mama, útero y gónadas
Síndrome de Klinefelter	Adenocarcinoma mama, células germinales gonadal y extragonadal	Síndrome de Li-Fraumeni	SNC, LLA, sarcomas, melanoma, neuroblastoma, adenocarcinoma gi, carcinoma adrenocortical
Trisomía 8	Nefroblastoma, células germinales extragonadal, leucemia, leiomiomasarcoma	Retinoblastoma hereditario	Retinoblastoma, sarcomas, pulmón, melanoma, leucemia, LNH, SNC
Xeroderma pigmentoso	SNC, carcinoma, adenocarcinoma, células germinales, leucemia, melanoma y otros tumores de piel, RMS	Neuroblastoma familiar	Neuroblastoma
Síndrome de Bloom	Carcinomas gi y piel, adenocarcinoma mama y gi, LLA, LNH, cérvix	Síndrome de Ondine	Neuroblastoma
Anemia de Fanconi	LMA, SNC, carcinoma de células escamosas, esófago, hepatocelular	MEN 1	Adenoma paratiroides, hipofisis, suprarrenal, gastrinoma, tumor carcinoide, lipomas, fibroangiofibroma facial
Ataxia Telangiectasia	SNC, adenocarcinoma ovario y mama, linfoma, LLC, LLA, carcinoma gástrico, hepatocelular, melanoma, leiomiomasarcoma	MEN 2A	Feocromocitoma, CMT, tumor paratiroides
Esclerosis tuberosa	Renales, SNC, angiofibroma facial, adenoma tiroides, RMS	MEN 2B	CMT, feocromocitoma, neuromas cutaneomucosos
Neurofibromatosis tipo 1	SNC, glioma óptico, neurofibroma medular, neurofibrosarcoma, feocromocitoma, paraganglioma, carcinoide	Melanoma maligno familiar	Melanoma, páncreas
Neurofibromatosis tipo 2	SNC, neurofibroma, schwannoma vestibular	Síndrome de Denys-Drash	Tumor de Wilms, gonadoblastoma
Síndrome de Von Hippel-Lindau	Carcinoma renal, feocromocitoma, SNC, paraganglioma, hemangioblastoma	Síndrome de Beckwith Wiedemann	Tumor de Wilms, gonadoblastoma, neuroblastoma, hepatoblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma adrenocortical, RMS
Síndrome de Turcot	Adenocarcinoma de colon, glioblastoma, meduloblastoma, neuroblastoma, leucemia	Síndrome de WARG	Tumor de Wilms, gonadoblastoma
Complejo de Carney	Leiomioma útero, tiroides, mixoma cardíaco, carcinoma adrenocortical, testiculares, hipofisis	Síndrome linfoproliferativo autoinmune	Linfomas, carcinoma hepatocelular
Síndrome de Cowden	Tiroides, mama, ovario, renales, endometrio, melanoma, SNC	Síndrome linfoproliferativo ligado al X	LNH
Síndrome de Diamond-Blackfand	Leucemia	Síndrome de Sotos	Tumor de Wilms
Neutropenia congénita severa	LMA	Disqueratosis congénita	LH, carcinoma de células escamosas, páncreas

LMA: leucemia mieloide aguda. LLA: leucemia linfoblástica aguda. SNC: sistema nervioso central. RMS: rhabdomyosarcoma. gi: gastrointestinal. LNH: linfoma no Hodgkin. LLC: leucemia linfática crónica. CPT: carcinoma papilar de tiroides. CFT: carcinoma folicular de tiroides. CMT: carcinoma medular de tiroides.



ANEXO



Principales síndromes de predisposición al cáncer infantil

Síndrome	Herencia	Genes	Tumores asociados
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Dominante	CDKN1C, NSD1	Tumor de Wilms, Hepatoblastoma, carcinoma adrenal, gonadoblastoma.
Síndrome de DICER1 (Blastoma pleuropulmonar)	Dominante	DICER1	PPB, nefroma, eRMS, meduloeptelioma intraocular, tumor primitivo neuroectodérmico, pineoblastoma.
Poliposis adenomatosa familiar	Dominante	APC	Cáncer colorrectal, adenomas colorrectales, tumores gastroduodenales, osteomas, desmoides, meduloblastoma.
Neuroblastoma familiar	Dominante	ALK	Neuroblastoma
Paraganglioma-feocromocitoma hereditario	Dominante	SDHB, SDHD, SDHC, SDHA, VHL, RET, TMEM127	Paraganglioma, feocromocitoma
Retinoblastoma hereditario	Dominante	RB1	Retinoblastoma, osteosarcoma, sarcomas, tumores del SNC, tumores epiteliales, cáncer de mama, linfomas.
Síndrome poliposis juvenil	Dominante	BMPR1A, SMAD4	Cáncer colorrectal, tumores gastrointestinales
Síndrome de Li-Fraumeni	Dominante	P53	Tumores del SNC, LLA, LMA
Neoplasia múltiple endocrina tipo I	Dominante	MEN1	Tumores pancreáticos, adenomas pituitarios, hiperplasia paratiroides
Neoplasia múltiple endocrina tipo II	Dominante	RET	Carcinoma de tiroides, feocromocitoma, hiperplasia paratiroides, hamartoma
Neurofibromatosis tipo I	Dominante	NF1	GNB, meningiomas, feocromocitoma, LMA, sarcomas
Neurofibromatosis tipo II	Dominante	NF2	Gliomas, ependimomas, neurofibromas, schwannomas.
Nevus basocelular	Dominante	PTCH	Carcinoma basocelular, tumores del SNC, fibromas ováricos.
Síndrome de Noonan	Dominante/ de novo	PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS	LMMJ, neuroblastoma, eRMS, alteraciones mieloproliferativas.

Tabla 2. Principales síndromes de predisposición al cáncer infantil. Fuente: adaptado de Madero, L et al.

Principales síndromes de predisposición al cáncer infantil (continuación)

Síndrome	Herencia	Genes	Tumores asociados
Síndrome de Peutz-Jeghers	Dominante	STK11 (LKB1)	Hamartomas, cáncer de páncreas, pulmón, mama, ovario, cérvix y testículo.
Síndrome del hamartoma de PTEN: ▸ Síndrome de Cowden ▸ Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba ▸ Síndrome de Proteus y Proteus-like	Dominante	PTEN	Hamartomas, cáncer de mama, cáncer folicular de tiroides, tumores epiteliales y tumores gastrointestinales. Cáncer de mama, meningioma. Cistadenoma de ovario, tumores del SNC, tumores testiculares, adenomas de glándula parótida.
Síndrome de predisposición rabdoide	Dominante	SMARCB1/INI1	Tumor rabdoide del riñón, del hígado o tejidos blandos y tumor rabdoide atípico del SNC (ATRT).
Síndrome de Von Hippel-Lindau	Dominante	VHL	Hemangioblastomas de retina y SNC, cáncer renal, feocromocitomas
Síndrome del tumor de Wilms	Dominante	WT1	Tumor de Wilms
Ataxia telangiectasia	Recesiva	ATM	Leucemia, linfoma
Anemia de Fanconi	Recesiva	FACC	LMA
Síndrome de Bloom	Recesiva	BLM	LLA
Xenoderma pigmentoso	Recesiva	XPA, XPB, XPC	Tumores epiteliales, de la cavidad bucal, del SNC, sarcomas, cáncer de pulmón y de útero.

PPB: Blastoma pleuropulmonar; eRMS: Rabdomiosarcoma embrionario; SNC: sistema nervioso central; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; GNB: ganglioneuroblastoma; LMMJ: leucemia mielomonocítica juvenil.

Tabla 2. Principales síndromes de predisposición al cáncer infantil. Fuente: adaptado de Madero, L et al.

SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA A CÁNCER PEDIÁTRICO

Carla Miró Vicedo
Correo-e: carla.mirovicedo@gmail.com

