

SÍNDROME DE TURCOT: REPORTE DE CASO

TURCOT'S SYNDROME: A CASE REPORT

Sandra Lopez Roldán¹, Lady Triviño², Jandro Bolaño Arenas³

RESUMEN:

Se describe el caso de una paciente de 15 años con síndrome de Turcot. La paciente presentaba una masa que protruía por recto, la cual fue diagnosticada como adenoma túbulovelloso; simultáneamente presentaba masa cerebral con diagnóstico anatomopatológico de astrocitoma anaplásico grado 3. La historia clínica familiar mostró algunos parientes con cáncer de colon. Todos estos datos sugirieron síndrome de Turcot tipo 2, un trastorno raro en consulta hospitalaria. El diagnóstico y tratamiento de la paciente requirió acción multidisciplinaria. La baja frecuencia de este trastorno dificulta el buen diagnóstico del mismo, por lo que los estudios anatomopatológicos de casos que presenten la formación simultánea de procesos tumorales en colon y SNC deben ser un indicativo para el especialista.

Palabras Claves: Síndrome de Turcot, Adenoma tubulovelloso, Astrocitoma.

ABSTRACT:

The case of a 15 year old patient with Turcot's syndrome is described. The patient had a mass that protruded from the rectum, which was diagnosed as tubulovillous adenoma; simultaneously she was diagnosed with anaplastic astrocytoma Grade 3, a brain mass. Her family medical history shows that some family members have submitted in colon cancer. All these data suggest that patient had type 2 Turcot syndrome, a rare disorder in hospital consultation. The diagnosis and treatment of the patient required multidisciplinary action, the rarity of this disorder hinders the proper diagnosis of it, and so anatomic pathology studies of cases where the simultaneous formation of tumor processes, in colon and SNC, should be an indication for specialist.

Keywords: Turcot's Syndrome, Tubulovillous adenoma, Astrocytoma.

Recibido: Marzo 28 de 2014

Aceptado: Mayo 8 de 2014

1. Médica Patóloga. Docente, Fundación Hospital Universidad Metropolitana - FHUM.

2. Médico Residente Pediatría Tercer año, FHUM.

3. M.Sc. Ciencias Básicas Biomédicas. Docente Fundación Universitaria San Martín.

ANTECEDENTES

La asociación de poliposis de colon y masas tumorales en el sistema nervioso central (SNC) y cerebro fue sugerido por Turcot en 1959. La descripción de los dos pacientes en ese momento describía poliposis colorrectal y tumor primario del SNC (1). El síndrome de Turcot asocia la presencia de múltiples pólipos en el colon y tumores del SNC (2). La etiología del síndrome está asociada a daños genéticos ocurridos en dos grupos de genes; aquellos genes responsables de los mecanismos de corrección de errores de apareamientos en el ADN (Tipo 1), y el gen APC responsable de la Poliposis Adenomatosa Familiar (tipo 2) (3, 4).

Las características clínicas que corresponden a la patología son las siguientes: además de la presencia del tumor el paciente presenta manchas de color café con leche en diversas regiones de la piel, trastornos del tubo digestivo, tipo diarrea sanguinolenta, y puede presentar sintomatología asociada a compresión del tumor de estructuras nerviosas y ópticas.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 15 años de edad, que asistió a consulta por presentar: astenia, adinamia, hiporexia y pérdida de peso. La revisión sistémica mostró: cefalea, tos seca, disnea de medianos esfuerzos, hematoquesia, amenorrea los últimos seis meses. Sus antecedentes clínicos mostraron: apendicectomía, cáncer de colon en la familia y un hermano fallecido a los 6 meses de edad por HVDA (Hemorragia de Vías Digestivas Altas). La tabla 1 muestra los datos de la valoración de la paciente.

La región anal de la paciente presentaba una masa anorectal, sangrante, en racimo de uvas, de aproximadamente 10 cm, friable, con pedículo dependiente de recto por encima de la línea pectínea. Los valores de antígeno carcinoembrionario y alfafetoproteína

Tabla 1. Datos de la valoración de la paciente

Antropometría	Peso: 33 Kg. Talla: 160 cm. IMC: 2.8 kg/m ² SC: 1.13 m ²
Signos Vitales	FC: 108/min FR: 21/min TA: 90/50 mmHg Temp: 36.5°C
Examen Físico	Extremidades hipotróficas Manchas café con leche en axilas, tronco y extremidades

IMC: Índice de masa corporal; SC: Superficie corporal; FC: Frecuencia cardiaca; FR: Frecuencia respiratoria; TA: Tensión arterial, Temp: Temperatura

Fuente: Historias clínica

fueron <1ng/ml y <5ng/ml, respectivamente. La tabla 2 muestra los resultados de las pruebas de laboratorio.

La impresión diagnóstica es la siguiente: Síndrome anémico E/E, Hemorragia de Vías Digestivas, masa rectal y adolescente con DNT (Desnutrición), aguda.

El laboratorio de patología recibió una masa tumoral de color pardo oscura de superficie verrugosa, cauchosa, que medía 2,9 x 2,5, cm con base de implantación pardogrisacea de 1,8 x 1,5 cm, al corte, de igual coloración. El reporte de patología describió: *“formación polipoide revestida por epitelio estratificado con núcleos ovalados, formaciones de estructuras vellosas superficiales y túbulares con igual tapizado epitelial. Esta formación muestra eje fibrovascular sin estructuras epiteliales(no invasión del estroma)”*. Diagnóstico: Adenoma túbulovellosa.

Posteriormente la paciente mostró estrabismo convergente en el Ojo Izquierdo (OI). Además, manifestó cefalea intensa persistente más emesis; al examen

Tabla 2. Resultados de prueba de laboratorio de la paciente

PARACLÍNICO	REPORTE	PARACLÍNICO	REPORTE
Hb	5,9 g/dl	Ferritina	60 ng/ml
Hto	20,5%	Fe sérico	27 µg/dl
VCM	57 femtolitros	Fijación del Fe	330 µg/dl
HCM	16,4 pg/cel	% Saturación Fe	8%
Reticulocitos	3,8%	BUN	12 mg/dl
GB	5,7	Creatinina	0,6 mg/dl
Neutrófilos	80%	LDH	380 UI/l
Linfocitos	16%	BT	0,5 mg/dl
Eosinófilos	4%	BD/BI	0.1/0.4 mg/dl
Plaquetas	588,000	Albúmina	2,6 g/dl
GOT	36 mU/ml	TP	15,3 seg
GPT	19 mU/ml	TPT	24,6 seg

Hb: Hemoglobina. Hto: Hematocrito. VCM: Volumen Corpuscular Medio.

HCM: Hemoglobina corpuscular media. GB: Conteo de glóbulos blancos. GOT: Transaminasa Glutámico Oxalacética.

GPT: Transaminasa Glutámico Pirúvica. Fe: Hierro. BUN: Nitrógeno Uréico en Sangre. LDH: Lactato deshidrogenasa.

BT: Bilirrubina Total. BD/BI: Bilirrubina Directa/Indirecta. TP: Tiempo de protrombina. TPT: Tiempo parcial de tromboplastina

Fuente: Historias clínicas, Hospital Universitario CARI

fisco: papiledema, desviación de comisura labial hacia el lado izquierdo, bradicardia y disminución de la fuerza muscular en extremidades superiores. La revisión oftalmológica mostró: visión disminuida en OI, limitación para la abducción en OI y esotropía del mismo ojo; se decidió realizar Tomografía Axial Computarizada (TAC), de cráneo, que reveló lesión ocupante de espacio a nivel frontal izquierdo iso-hipodenso de aproximadamente 4,8 x 5,3 cm asociado a hipodensidad perilesional en relación a edema que generaba efecto de masa que comprimía las astas frontales de los ventrículos homolaterales y desplazaba la línea media hacia la derecha. La evaluación neuropediátrica determina: masa ocupante cerebral e indica como conducta el uso de anticonvulsivante y antiedematoso. El neurocirujano dictamina: hipertensión endocraneana y masa ocupante cerebral, por lo cual se recomienda cirugía. Se realizó una resección de tumor de línea media por craneotomía y coagulación de vasos. El estudio patoló-

gico de la muestra reportó formación tumoral maligna constituida por células gliales marcadamente pleomórficas e hiper cromáticas, anaplásicas que exhiben alta tasa mitótica. El diagnóstico: Astrocitoma Anaplásico de grado 3.

DISCUSIÓN

El Síndrome de Turcot, hace parte de los síndromes tumorales familiares menos frecuentes (5). Como trastorno del SNC, la sintomatología que presenta el paciente incluye: dolores de cabeza, crisis epilépticas, cambios en la visión, síntomas gastrointestinales como náuseas, pérdida de apetito, vómito y cambios en la personalidad, el estado de ánimo, la capacidad mental y la concentración. El origen de la patología en niños, es genético (6). La paciente presentaba estos síntomas.

El tratamiento de estos tumores depende del grado, localización, tamaño y otros factores pronósticos. Sin

embargo, si es posible debe realizarse la remoción, tanto como sea posible, de parte del tumor evitando dañar el tejido sano. Tal abordaje implica acción multidisciplinaria. Por la edad de los pacientes, se debe agotar primero la quimioterapia antes que la radioterapia.

Los estudios moleculares del síndrome de Turcot han demostrado que poliposis de colon y meduloblastoma están asociados con mutaciones en APC (tipo 2), mientras que cáncer de colon y glioblastoma están asociados con mutaciones en los genes reparadores de errores de apareamiento (tipo 1). Esto demuestra la heterogeneidad del síndrome.

En nuestro caso, la información del fallecimiento del hermano por Hemorragia de Vías digestivas Digestivas Altas (HVDA) y la presencia de cáncer de colon en la familia, sugiere un Síndrome de Turcot tipo 2, aunque no se realizaron las pruebas moleculares respectivas confirmatorias. En algunos casos, la presencia de tumores primarios en el SNC puede conducir a que el patólogo obvие cualquier otra formación neoplásica; lo que dejaría incompleto el diagnóstico. Por eso es importante la información familiar como elemento que ayuda a la clarificación del diagnóstico.

Desde el punto de vista molecular, el síndrome de Turcot se clasifica en dos tipos. El tipo 1 se produce por alteraciones en genes responsables de la reparación de errores de apareamiento en el ADN. Los genes que pueden estar involucrados en este daño son: MSH2 (2p21), MSH6 (2p16.3), MLH1 (3p22.2) y PMS2 (7p22.1). El tipo 2 es ocasionado por alteración en el gen APC (5q22.2), un gen que codifica una proteína supresora de tumores. Cualquiera sea la etiología, se recomienda caracterizar, para la tipificación diagnóstica, tanto los linfocitos de sangre periférica como el ADN de la masa tumoral (4).

El síndrome de Turcot actualmente se conoce como una variante o del Síndrome de Lynch o de la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), lo que depende de su presentación. Cuando se presenta con glioblastomas se considera una variante del síndrome de Lynch. Cuando se presenta con meduloblastomas se considera una variante de PAF (7). En ambos casos debe existir una confianza al relacionar las bases genéticas a la mutación en la línea germinal.

El síndrome de Turcot se solapa con el Síndrome Constitucional de Deficiencia en la reparación de errores de apareamiento (CMMRD), ya que este último comprende todos aquellos casos en los que el origen de la formación tumoral se debe a los errores en los genes MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Además, como se mencionó arriba, puede confundirse con el síndrome de Lynch, por lo que la caracterización de la mutación en la línea germinal debe quedar establecida (8). La construcción y caracterización molecular de la genealogía del paciente debe hacerse, donde el caso lo permita. En Colombia se reportó un caso de Síndrome de Turcot tipo 1. En el cual se caracterizó completamente la genealogía del paciente. En ese reporte se establecieron tanto los hallazgos fenotípicos como patológicos del paciente. Se logró también demostrar la consanguinidad en la familia del paciente (9).

El tratamiento aplicado fue similar a otros tratamientos reportados en casos de síndrome de Turcot, donde oftalmólogo, neurocirujano, patólogos y médicos residentes contribuyeron al manejo de la paciente. La paciente tuvo éxito en los tratamientos postquirúrgicos y se encuentra en controles regulares. La esperanza de vida de estos pacientes no es clara, debido al riesgo acumulativo genético que predispone al desarrollo de pólipos a lo largo del tiempo (10). Así mismo, el riesgo está aumentado para la aparición de tumores cerebrales (11).

CONCLUSIONES

El complejo diagnóstico de esta enfermedad requiere que los especialistas tengan en cuenta algunas claves diagnósticas para diferenciarlo de otros trastornos digestivos y/o neoplásicos. Es de gran utilidad diagnóstica el examen del fondo del ojo en busca de hipertrofia congénita del epitelio pigmentario. La cual, si está presente, tiene una especificidad cercana al 100% en pacientes con Síndrome de Turcot, a diferencia de pacientes con FAP, donde solo está presente en un 70-80% de los pacientes (12), ayudando de esta manera a confirmar el diagnóstico. Sin embargo, no se descarta que los patólogos tengan en cuenta casos concomitantes de tumores del SNC junto con tumores del tracto digestivo, para ayudar en la precisión diagnóstica, y su tipología. Para el caso expuesto, la información familiar fue un elemento de ayuda en la clarificación del diagnóstico; por lo tanto, no se deben obviar estos datos en el seguimiento de casos similares. Por último, los estudios moleculares son necesarios para tipificar el síndrome y determinar el daño molecular específico en cada paciente, ya que contribuiría a la recolección de información epidemiológica de una patología tan poco frecuente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Turcot J, Després J-P, St Pierre F. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: report of two cases. *Dis Colon Rectum* .1959;2:465-8.
2. Jarvis L, Bathurst N, Mohan D, Beckly D. Turcot's syndrome: a review. *Dis Colon Rectum*. 1988;31: 907-14.
3. Paraf, F., Jothy, S., Van Meir, E. G. Brain tumor-polyposis syndrome: two genetic diseases? *J. Clin. Oncol.* 15: 2744-2758, 1997.
4. Hamilton, SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, *et al.* The molecular basis of Turcot's syndrome. *New Eng. J. Med.* 1995; 332: 839-847.
5. Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, *et al.*: Primary brain tumors in adults. *Lancet*. 2003; 361 (9354): 323-31.
6. American Cancer Society: *Cancer Facts and Figures 2014*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2014.
7. Boland CR: Evolution of the nomenclature for the hereditary colorectal cancer syndromes. *FamCancer*. 2005; 4 (3): 211-8.
8. Wimmer K, Kratz CP, Vasen H FA, Caron O, Colas C, Entz-Werle N, *et al.* on behalf of the EU-Consortium Care for CMMRD (C4CMMRD). Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium 'Care for CMMRD' (C4CMMRD). *J Med Genet*. 2014; 51: 355-365.
9. Vallejo D, Garnica D, Bonilla R, and Olaya N. First Case Report of Turcot Syndrome Type 1 in Colombia. *Case Reports in Oncological Medicine*. 2012;1-4.
10. Van Duijvendijk P, Vasen HF, Bertario L, Bülow S, Kuijpers JH, Schouten WR, *et al.* Cumulative risk of developing polyps and of malignancy at the ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *J. GastrointestSurg* 1999; 3: 325-30.
11. Buckner JC, Brown PD, O'Neill BP, Meyer FB, Wetmore CJ, Uhm JH. Central nervous system tumors. *Mayo Cli Proc*. 2007; 82 (10): 1271-1286.
12. Bixquert, M. El cumplimiento del protocolo de seguimiento postquirúrgico en pacientes con poliposis adenomatosa familiar puede evitar el ulterior desarrollo de cáncer colorrectal. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2007; 99 (8).