

## Cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH): presentación de una familia con una nueva mutación del gen CDH1

Fernando Van Domselaar,<sup>1</sup> Daniel Correa,<sup>2</sup> Carlos Vaccaro,<sup>3</sup> María Redal,<sup>4</sup>  
Reinaldo Van Domselaar,<sup>5</sup> David Huntsman,<sup>6</sup> Pardeep Kaurah,<sup>6</sup> Janine Senz,<sup>6</sup>  
Henry Lynch<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Gastroenterología del Hospital Italiano, Ciudad Autónoma, Bs As, Argentina - <sup>2</sup> Servicio de Cirugía del Hospital Provincial Dr Rendón. Neuquén - <sup>3</sup> Servicio de Cirugía General, Hospital Italiano Ciudad Autónoma, Bs As, Argentina - <sup>4</sup> Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental. Hospital Italiano Ciudad Autónoma, Bs As, Argentina - <sup>5</sup> Clínica de la Asociación Española Socorros Mutuos. Comodoro Rivadavia. Chubut - <sup>6</sup> British Columbia Cancer Agency Vancouver, Canada - <sup>7</sup> Creighton University School of Medicine. USA.

Acta Gastroenterol Latinoam 2007;37:158-163

### Resumen

**Introducción:** el CGDH se hereda en forma autosómica dominante. Su sospecha se basa en los antecedentes familiares y su confirmación requiere estudios moleculares. En el 40% de las familias se logra identificar una mutación en el gen CDH1 de la caderina-E que permite discriminar a los portadores y no portadores. La prevención para los portadores de la mutación incluye la gastrectomía profiláctica o la vigilancia endoscópica cada 6 a 12 meses. **Objetivo:** presentar el caso de una familia con CGDH portadora de una mutación en gen CDH1 no previamente reportada. **Caso:** mujer de 28 años, gastrectomizada por cáncer gástrico de tipo difuso con antecedentes familiares de cáncer gástrico que mostraba un patrón de herencia autosómico dominante (afectación de 9 miembros en 5 generaciones). Con sospecha de CGDH se comenzó un plan de vigilancia endoscópica y se analizó el ADN purificado de la sangre periférica de la paciente afectada mediante la secuenciación directa del gen CDH1, en la cual se identificó una mutación sin sentido (non-sense) en la posición 1913 G>A (W638X) del exón 12. **Conclusión:** la recolección detallada de los antecedentes familiares permitió sospechar una entidad hereditaria muy poco frecuente. Los estudios moleculares confirmaron el diagnóstico, lo que posibilitará la esti-

mación del riesgo individual en los familiares consanguíneos.

**Key words:** Gastric Cancer, Hereditary Cancer, E-cadherin, Germline Mutation.

### Hereditary diffuse gastric Cancer (HDGC): presentation of a family with a new mutation of the CDH1 GENE

#### Summary

**Introduction:** HDGC is a hereditary cancer syndrome with an autosomic dominant pattern. It may be clinically diagnosed by family background, and confirmed by genetic testing. In 40% of the families, a mutation in the CDH1 gene (E-cadherin) can be identified. Furthermore, the identification of the pathogenic mutation enables the segregate non-carriers (having population risk) and carriers. Prevention for the latter group includes prophylactic gastrectomy or surveillance endoscopy every 6 to 12 months. **Objective:** to present the case of an HDGC family with identified CDH1 mutation. **CASE:** 28 year-old woman who underwent gastrectomy for a diffuse type gastric cancer. Her family background showed multiple gastric cancers with inherited autosomal-dominant pattern (affectation of 9 members in 5 generations). Suspecting HDGC, a plan of surveillance endoscopy was initiated, and a her DNA sample was sequenced for CDH1 gene finding a non-sense mutation in position 1913 G>A (W638X) of exon 12. **Conclusion:** the detailed recollection of the family background allowed to identify a rare inherited

**Correspondencia:** Fernando Van Domselaar  
Servicio de Gastroenterología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Gascón 450. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.  
Teléfono: 4372-8362, Fax: 4959-0200; interno 9440.  
Celular: 15-55967567.  
E-mail: fernandovd04@yahoo.com.ar

entity. The molecular testing confirmed the diagnosis and will allow future tailored counselling among relatives.

**Key words:** Gastric Cancer, Hereditary Cancer, E-cadherin, Germline Mutation.

**Abreviaturas:** CGDH: Cáncer Gástrico Hereditario. HDGC: Hereditary Diffuse Gastric Cancer. IGCLC: International Gastric Cancer Linkage Consortium.

El cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH) es uno de los síndromes de cáncer hereditario más recientemente descrito. Es una entidad poco frecuente, representando alrededor del 1 a 3% de los casos de adenocarcinoma gástrico.<sup>1</sup> La primera evidencia clara de una susceptibilidad genética al CGDH fue la identificación en 1998 de una mutación germinal inactivadora en el gen CDH1 (que codifica para la caderina-E) en una familia Maorí.<sup>2</sup> Esta mutación ha sido posteriormente identificada en un 30 a 60% de las familias con CGDH y se asocia a un patrón de herencia autosómica dominante con una penetrancia de entre el 70 y el 80%. La edad de presentación del cáncer gástrico varía ampliamente (entre los 14 y los 85 años) con una media de 40.<sup>4</sup> En las mujeres, esta mutación también aumenta el riesgo de cáncer lobulillar de mama hasta un 40%.<sup>5</sup>

Con el fin de unificar los criterios diagnósticos y la selección para estudios genéticos, en 1999 fue formado el *International Gastric Cancer Linkage Consortium* (IGCLC). Este grupo de expertos definió al CGDH en base a los siguientes criterios clínicos: 1) Dos casos documentados de cáncer gástrico difuso en familiares consanguíneos, uno de los cuales haya aparecido antes de los 50 años; o; 2) Tres o más casos de cáncer gástrico difuso a cualquier edad en familiares consanguíneos. El diagnóstico genético permite confirmar la sospecha clínica en el afectado y establecer adecuadamente el riesgo en los familiares consanguíneos. Actualmente, los estudios se dirigen exclusivamente al gen CDH1 en el cual se han identificado 50 mutaciones diferentes.<sup>6</sup> Las características étnicas de las diferentes partes del mundo hacen necesario investigar las potenciales variables genéticas y clínicas de esta entidad. El objetivo de este trabajo es describir el cuadro clínico-patológico de una fami-

lia con CGDH con una mutación del gen CDH1 no publicada hasta la fecha.

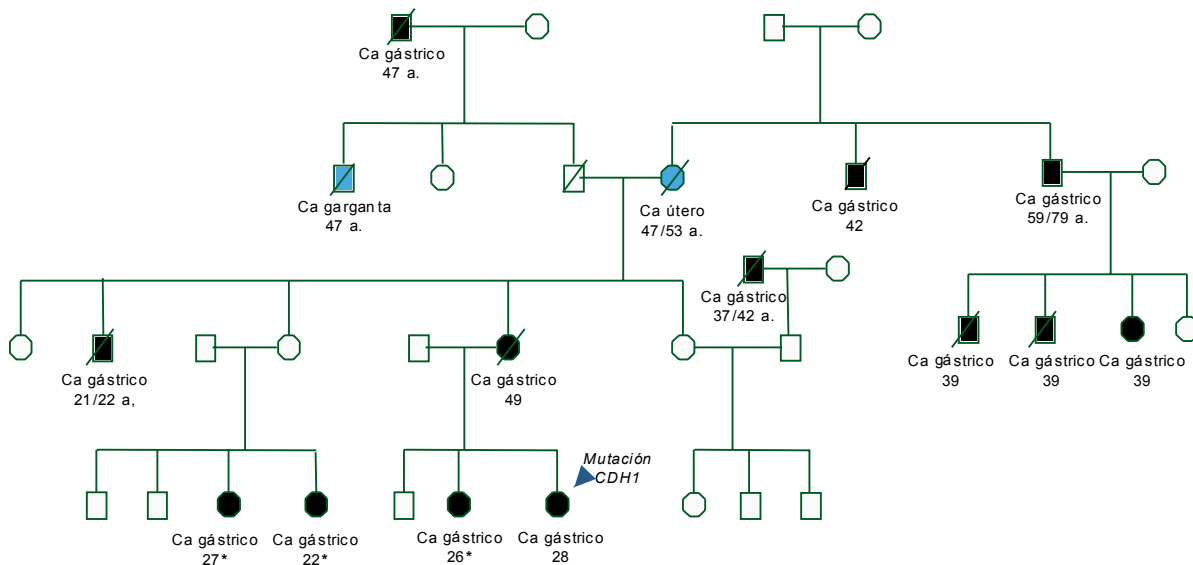
### Caso

Mujer de 28 años de edad, de raza blanca y ascendencia española, a la que se le realizó una endoscopia digestiva alta por presentar síntomas de dispepsia y antecedentes de cáncer gástrico tipo difuso en su madre a los 42 años y en un tío materno a los 21 años de edad. El estudio endoscópico no mostró lesiones macroscópicas y se realizó la toma de 4 biopsias de antro y 6 de cuerpo gástrico. Una de las 6 biopsias de cuerpo gástrico mostró cáncer gástrico tipo difuso intramucoso con células en anillo de sello en el estudio histopatológico. Posteriormente se realizó una nueva VEDA en la que se tomaron 12 biopsias de cuerpo gástrico de las cuales 4 fueron positivas y 4 de antro todas negativas. Por tal motivo se realizó una gastrectomía total y en el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica se confirmó el diagnóstico, evidenciándose múltiples focos de adenocarcinoma tipo difuso con células en anillo de sello sin invasión de la submucosa. (figura 1)

Al investigar el árbol genealógico se pudo determinar que en las últimas 5 generaciones 9 individuos habían presentado cáncer gástrico y, llamativamente, las dos ramas familiares de sus abuelos maternos tenían antecedentes de tumores gástricos (figura 2). El rango de edad de presentación clínica fue entre los 21 y 59 años con una mediana de 36 años. Categorizando a la familia como portadora del síndrome de CGDH se comenzó un plan familiar de vigilancia endoscópica cada 6 meses con el que se pesquisó cáncer gástrico a 3 familiares más, como se puede apreciar en el familigrama (mujeres de 22, 26 y 27 años). Por cada endoscopia de control se tomaron un promedio de 20 biopsias gástricas y en ninguno de los casos se observó lesiones macroscópicas, haciendo diagnóstico de cáncer intramucoso en la primera endoscopia de control en una de las pacientes, en la segunda endoscopia en otra paciente y en el tercer control en el último caso. En los 3 casos se realizó gastrectomía total, confirmando el diagnóstico en el estudio histopatológico.

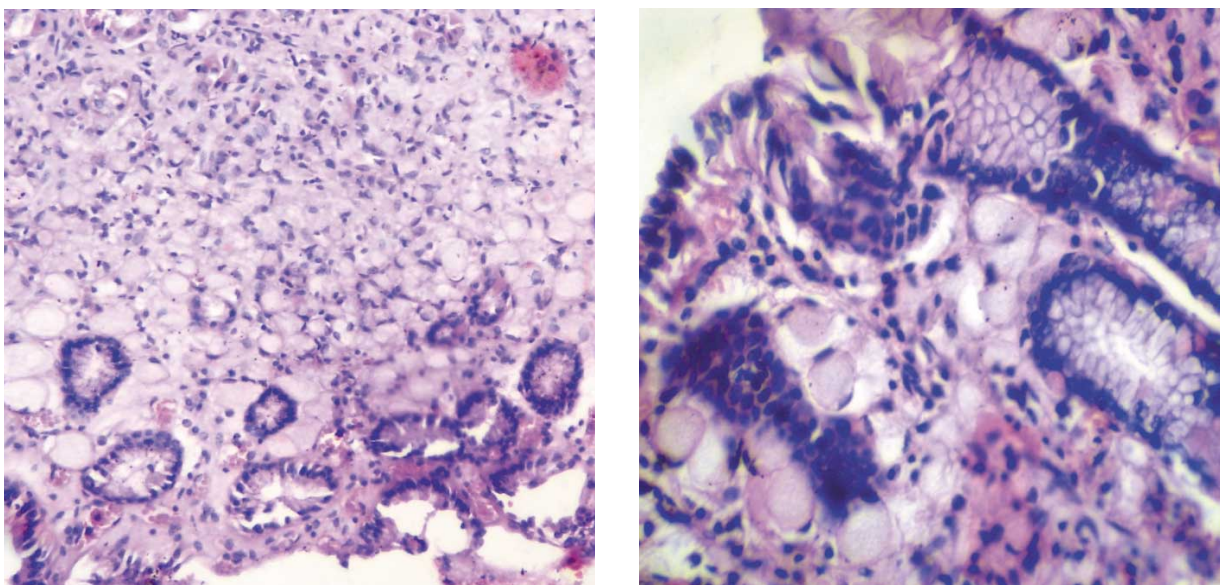
Previo a una sesión de asesoramiento genético en donde se explicaron ventajas, desventajas, riesgos y

**Figura 1. Familigrama**



\*Pacientes diagnosticados durante la vigilancia endoscópica.

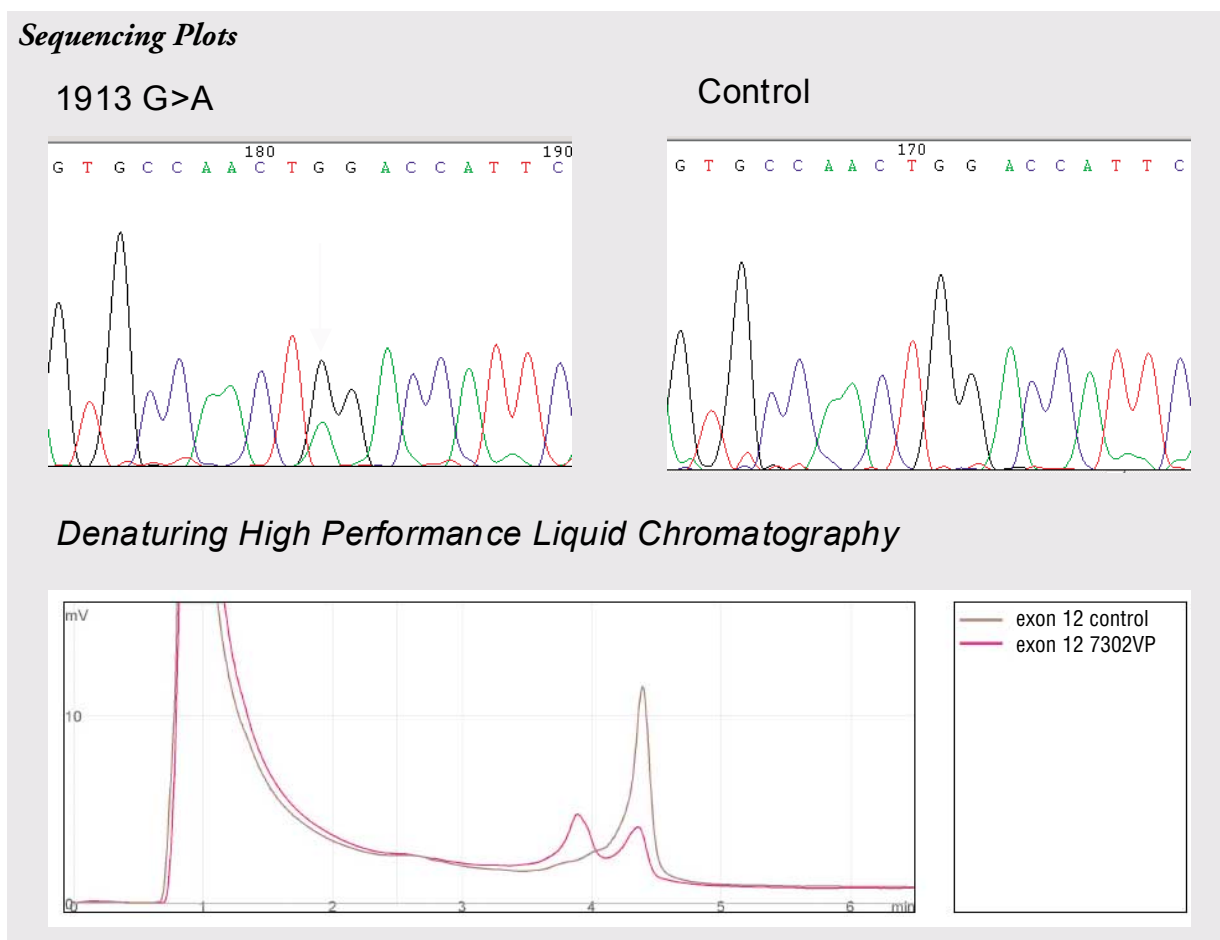
**Figura 2. Cortes histológicos de la pieza quirúrgica de gastrectomía**



**Foto 1.** Acumulo de células tipo anillo de sello en la lámina propia de la mucosa oxíntica.  
**Foto 2.** Células tipo anillo de sello aisladas en un sector de la mucosa oxíntica.

limitaciones de las pruebas genéticas, se solicitó la firma de un consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética del Hospital. Las muestras de ADN purificado de la sangre de la paciente fueron enviadas al *Hereditary Cancer Gastric Research Laboratory of BC Cancer Agency* (Vancouver) den-

tro de un protocolo de investigación colaborativo. Utilizando la técnica de “*Denaturing High Performance Liquid Chromatography and Sequencing Plots*” se identificó una mutación sin sentido (*non-sense*) en la posición 1913 G>A (W638X) del exón 12 del gen CDH1. (figura 3)

**Figura 3.** Resultado del estudio genético

## Discusión

El CGDH es una enfermedad autosómica dominante poco frecuente que se asocia a mutaciones del gen CDH1 en alrededor del 40% de las familias que padecen el síndrome de CGDH. Histológicamente son siempre de tipo difuso y demuestran una expresión anormal o ausente de caderina-E. Esta proteína es un miembro de la superfamilia de las caderinas y su función es establecer conexiones intercelulares en la superficie celular y mantener la organización de los tejidos epiteliales. Se postula que la base molecular de las diferencias morfológicas y el comportamiento del cáncer gástrico tipo intestinal y tipo difuso se puede atribuir, por lo menos en parte, a la expresión de la caderina-E.<sup>3</sup>

Con relación a las formas esporádicas, el CGDH presenta grandes diferencias en cuanto a su prevención y tratamiento, por lo que su reconoci-

miento es importante para un manejo adecuado. Debido a la falta de un marcador fenotípico específico (al igual de lo que ocurre en el Síndrome de Lynch), es frecuente el subdiagnóstico. La realización de un interrogatorio detallado, en donde se incluyan los antecedentes familiares es clave para su sospecha clínica en base a los criterios establecidos por el *IGCLC*. Actualmente existe la posibilidad de la confirmación a través de estudios genéticos que permiten identificar la mutación en alrededor del 40% de los casos. Éstos deben iniciarse en el familiar afectado y si se encontrase la mutación, extenderse el estudio en los familiares en riesgo. En los portadores de la mutación el riesgo para desarrollar cáncer gástrico alcanza alrededor del 70% y las alternativas son la gastrectomía profiláctica o la vigilancia endoscópica.

La indicación de la gastrectomía profiláctica está sustentada en diferentes trabajos realizados en

donde se encontró que todos los portadores a los que se realizó gastrectomía profiláctica presentaron focos microscópicos de cáncer gástrico difuso en la pieza quirúrgica, a pesar de que no se observaron lesiones mucosas durante el estudio endoscópico.<sup>8-10</sup> Sin embargo, dado que de un 20 a 30 % de los portadores no desarrollan enfermedad clínica, aún no se conoce el significado clínico de estos hallazgos. Esta situación plantea un fenómeno semejante al observado en los ancianos cuyas autopsias revelan una alta incidencia de cáncer de próstata que nunca tuvo expresión clínica. A pesar de esto, de la falta de una estrategia de prevención con eficacia comprobada y de la alta mortalidad del cáncer gástrico, Lewis y col<sup>11</sup> postulan que se debe recomendar la cirugía profiláctica a los individuos portadores de la mutación.

Creemos, como otros autores,<sup>12</sup> que la decisión de la gastrectomía requiere de una evaluación cuidadosa, multidisciplinaria y debe ser realizada por equipos quirúrgicos con experiencia en la técnica, con índices de mortalidad menores al 1%. El momento de efectuar la gastrectomía también debe ser decidido en forma individual y en determinados pacientes (ej. mujeres jóvenes que quieran quedar embarazadas) quizá sea prudente retrasar su indicación.

La vigilancia endoscópica sería la mejor alternativa en las familias donde existen criterios clínicos pero la mutación no ha sido identificada, o en aquellos que la cirugía no sea aceptada o realizable. Su finalidad no es detectar los focos microscópicos de adenocarcinoma descritos en las piezas de gastrectomía profiláctica, sino detectar lesiones antes de que tengan potencial metastático. La vigilancia endoscópica debe ser realizada cada 6 a 12 meses a partir de los 16 años y se debe evaluar con sumo detalle el estómago distal, sobre todo la zona de transición del antro con el cuerpo gástrico ya que es donde se asienta el mayor porcentaje de focos de adenocarcinoma.<sup>10</sup> Ante cualquier lesión sospechosa (elevada, deprimidas o ulceradas) se deben tomar muestras para el estudio anatomopatológico. La técnica de cromoendoscopia con azul de metileno y rojo congo parece aumentar la sensibilidad al poder detectar lesiones que en la endoscopia convencional no se logran visualizar.<sup>13</sup> Es importante tener presente que la eficacia clínica de esta estrategia no se ha demostrado hasta la fecha.

Las mujeres portadores de la mutación del CDH1 tienen un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama tipo lobulillar<sup>5</sup> y deben, por lo tanto, realizarse una mamografía o preferentemente una resonancia nuclear magnética anual como medida preventiva.<sup>14</sup>

En este trabajo presentamos el caso de una familia que muestra todas las características clínicas y anatomopatológicas del CGDH. La identificación de la mutación patógena permitió confirmar el diagnóstico y en el futuro establecer los riesgos de los familiares en forma individualizada. Esta mutación sin sentido (*non-sense*) del gen CDH1, en la posición 1913 G>A (W638X) del exón 12, no ha sido reportada hasta el momento en la literatura y aporta conocimientos sobre las potenciales variables genéticas entre las diferentes regiones del mundo. Es importante señalar que a semejanza de otros síndromes hereditarios, especialmente aquellos asociados a patología neoplásica, es indispensable realizar estos estudios en el marco de un programa interdisciplinario dedicado al estudio de este tipo de afección. En este caso la implementación se realizó a través del Programa de Cáncer Hereditario del Hospital Italiano (ProCanHe) cuya experiencia en este tipo de afecciones ha sido recientemente publicada.<sup>15</sup>

## Referencias

1. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, Lewis FR, Huntsman DG, Pharoah PD, Jankowski JA, MacLeod P, Vogelsang H, Keller G, Park KG, Richards FM, Maher ER, Gayther SA, Oliveira C, Grehan N, Wight D, Seruca R, Roviello F, Ponder BA, Jackson CE. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999;36:873-880.
2. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, Taite H, Scouler R, Miller A, Reeve AE. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998;392:402-405
3. Grady WM, Willis J, Guilford PJ, Dunbier AK, Toro TT, Lynch H, Wiesner G, Ferguson K, Eng C, Park J-G, Kim S-J, Markowitz S. Methylation of the CDH1 promoter as the second genetic hit in hereditary diffuse gastric cancer. *Nat Genet* 2000;26:16-17.

4. Blair V, Martin I, Shaw D, Winship I, Kerr D, Arnold J, Harawira P, McLeod M, Parry S, Charlton A, Findlay M, Cox B, Humar B, More H, Guilford P Hereditary Diffuse Gastric Cancer: Diagnosis and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:162-275.
5. Pharoah PDP, Guilford P, Caldas C, International Gastric Cancer Linkage Consortium. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001;121:1348-1353.
6. Oliveira C, Seruca R, Carneiro C. Genetics, Pathology, and Clinics of Familial Gastric Cancer. *Int J Surg Pathol* 2006; 14:21-33.
7. Gianpaolo Suriano, Sandie Yew, Paulo Ferreira, Janine Senz, Pardeep Kaurah, James M. Ford, Teri A. Longacre, Jeffrey A. Norton, Nicki Chun, Sean Young, Maria J. Oliveira, Barbara Mac Gillivray, Arundhati Rao, Dawn Sears, Charles E. Jackson, Jeff Boyd, Cindy Yee, Carolyn Deters, G. Shashidhar Pai, Lyn S. Hammond, Bobbi J. Mc Givern, Diane Medgyesy, Denise Sartz, Banu Arun, Brant K. Oelschlager, Mellisa P. Upton, Whitney Neufeld-Kaiser, Orlando E. Silva, Talia R. Donenberg, David A. Kooby, Shobha Sharma, Bjorn-Anders Jonsson, Henrik Gronberg, Steve Gallinger, Raquel Seruca, Henry Lynch, David G. Huntsman. Characterization of a Recurrent Germ Line Mutation of the E-Cadherin Gene: Implications for Genetic Testing and Clinical Management. *Clin Cancer Res* 2005;11:5401-5409.
8. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, MacLeod PM, Hayashi A, Monaghan KG, Maung R, Seruca R, Jackson CE, Caldas C. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med* 2001;344:1904-1909.
9. Chun YS, Lindor NM, Smyrk TC, Petersen BT, Burgart LJ, Guilford PJ, Donohue JH. Germline E-cadherin gene mutations: is prophylactic total gastrectomy indicated? *Cancer* 2001;92:181-187.
10. Charlton A, Blair V, Shaw D, Parry S, Guilford P, Martin IG. Hereditary diffuse gastric cancer: predominance of multiple foci of signet ring cell carcinoma in distal stomach and transitional zone. *Gut* 2004;53:814-820.
11. Lewis FR, Mellinger JD, Hayashi A, Lorelli D, Monaghan KG, Carneiro F, Huntsman DG, Jackson CE, Caldas C. Prophylactic total gastrectomy for familial gastric cancer: therapy based on gene mutation analysis. *Surgery* 2001; 130:612-617.
12. Lynch HT, Grady W, Suriano G, Huntsman D. Gastric Cancer: New Genetic Developments. *J Surg Oncol* 2005; 90:114-133.
13. D Shaw, V Blair, A Framp, P Harawira, M McLeod, P Guilford, S Parry, A Charlton, I Martin. Chromoendoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer: an alternative to prophylactic gastrectomy? *Gut* 2005;54:461-468.
14. Kriege M, Brekelmans CTM, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, Manoliu RA, Kok T, Peterse H, Tilanus-Linthorst MMA, Muller SH, Meijer S, Oosterwijk JC, Beex LV, Rutgers EJT, Klihn JGM, Magnetic Resonance Imaging Screening Study Group. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351:427-437.
15. Vaccaro C, Roverano A, Redal M y col. Programa de Cáncer Hereditario (ProCanHe): 10 años de Experiencia con el Síndrome de Lynch. *Rev Argent Cirugía* 2006;91:226-237.