

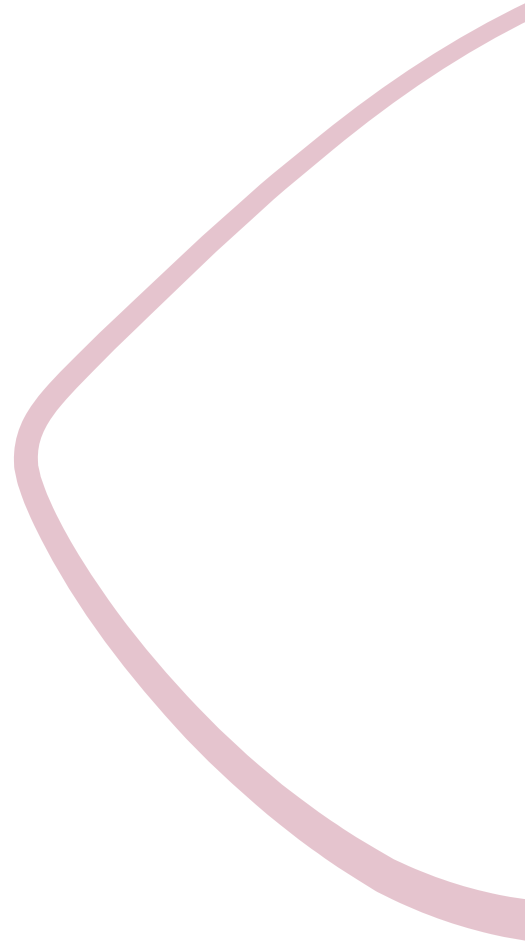


Síndrome de Bannayan -Riley-Ruvalcaba

Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos
(GT-CSGP)

MAR/2014

BRR



Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP)

BRRR

- Guía Clínica
- Protocolo Diagnóstico
- Protocolo de Seguimiento
- Información Mínima Necesaria sobre un Paciente con Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba
- Hoja Informativa a Pacientes

Miriam Muñoz Díaz, MD.

Hemato-Oncología Pediátrica
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Miguel Urioste, MD. PhD.

Unidad Clínica de Cáncer Familiar
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid.

Revisores Externos:

Miguel del Campo Casanelles

Departamento de Medicina Molecular y Genética
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Area Materno Infantil
BARCELONA. ESPAÑA.



BRR

Grupo de Trabajo Sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos. GT-CSGP

En las últimas décadas los avances médicos y científicos nos han permitido comprender y clasificar mejor las Enfermedades Raras de base genética, aquellas que se presentan en menos de una persona por cada 2.000 habitantes. Dentro de éstas, hay un pequeño subgrupo en el que los afectados, además de presentar diversas alteraciones congénitas, tienen un riesgo de desarrollar tumores más elevado que el de la población general, si bien es importante aclarar que no siempre la manifestación más característica de estos síndromes es la presencia de tumores.

Debido a que se trata de Enfermedades Raras, es necesario ofrecer tanto a afectados y familiares como a diversos profesionales de la salud una información actualizada sobre los aspectos clínicos y moleculares de este tipo de síndromes y de sus tumores asociados. Por este motivo, algunos expertos nos hemos unido para satisfacer esta carencia de información, estableciendo diversas estrategias de abordaje desde una perspectiva amplia y multidisciplinar.

*Víctor Martínez-Glez
Coordinador GT-CSGP*

Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP)

BRRR

Contenido

RESUMEN	6
1 INTRODUCCIÓN	7
2 DESCRIPCIÓN	7
2.1. Clínica y epidemiología	7
2.2. Criterios diagnósticos	8
2.3. Diagnóstico diferencial	9
2.4. Etiología	10
2.5. Correlación Genotipo-Fenotipo	11
2.6. Métodos diagnósticos	11
2.7. Evolución y Evaluación	11
3 NEOPLASIAS ASOCIADAS	14
Cáncer de Mama	14
Cáncer de Tiroides	14
Cáncer de Endometrio	14
Otros Tumores	14
4 CONSEJO GENÉTICO	15
Modo de herencia:	15
Riesgo para los padres	15
Riesgo para hermanos del paciente	15
Riesgo para hijos del paciente	15
Otros miembros de la familia	15
Diagnóstico prenatal	15
Reproducción asistida	15
5 PROTOCOLOS	16
5.1. Protocolo Diagnóstico	16
5.2. Protocolo de seguimiento	16
6 ENLACES Y RECURSOS DE INTERÉS	18
7 DEFINICIONES	18
8 REFERENCIAS	19
9 ANEXOS	20
9.1. Información Mínima Necesaria Sobre un Paciente con SBRR	20
9.2. Hojas Informativas a Pacientes	20
Características clínicas observadas en el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	26

BRR

RESUMEN

DEFINICIÓN:

El síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (SBRR) [OMIM# 153480] es una enfermedad congénita rara, de frecuencia desconocida y caracterizada por la presencia de defectos del desarrollo, discapacidad intelectual y un riesgo aumentado de desarrollar cáncer.

CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA:

El SBRR es una entidad poco frecuente cuya prevalencia actualmente es desconocida. Aunque no se han establecido criterios o guías para su diagnóstico, las alteraciones más comunes son macrocefalia, lentiginosis genital, lipomatosis, anomalías vasculares, angiomatosis, poliposis intestinal hamartomatosa, retraso del desarrollo motor y discapacidad intelectual.

DIAGNÓSTICO:

Se basa en las características clínicas y se confirma molecularmente con la identificación de mutaciones en el gen *PTEN*, detectables en el 60% de los afectados.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Debe establecerse con otras causas de macrocefalia al nacimiento o síndromes de sobrecrecimiento neonatal, así como con otros síndromes hamartomatosos.

ETIOLOGÍA:

El 60% de los pacientes muestra mutaciones en *PTEN*, un gen también asociado al desarrollo de otros síndromes como el de Cowden o Proteus. El tipo de mutaciones asociadas al SBRR es, en parte, similar al descrito en el síndrome de Cowden y se ha propuesto que todos los casos con mutaciones germinales en *PTEN* sean agrupados bajo la denominación de "síndrome de *PTEN* y tumores hamartomatosos". Estos pacientes con mutación germinal en *PTEN* deberían seguir las mismas recomendaciones de seguimiento y detección precoz del cáncer establecidas para el síndrome de Cowden, independientemente de cuál sea su fenotipo.

ASESORAMIENTO GENÉTICO:

Tiene un patrón de herencia autosómico dominante con expresividad variable. Las mutaciones en *PTEN* son detectadas tanto en casos esporádicos como familiares.

1 INTRODUCCIÓN

En 1960 Riley y Smith¹ describieron la combinación de macrocefalia, pseudopapiledema y hemangiomas. Bannayan, en 1971², publicó la combinación de macrocefalia, múltiples lipomas y hemangiomas. En 1980 Ruvalcaba et al³ describieron la combinación de macrocefalia, pólipos hamartomatosos intestinales, lentiginosis genital y discapacidad intelectual. Finalmente, Cohen, en 1990⁴, sugirió que las descripciones previas podrían agruparse en una única entidad a la que denominó síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (SBRR).

Posteriormente el SBRR se incluyó bajo la denominación de "síndrome de *PTEN* y tumores hamartomatosos" (*PTEN hamartoma tumor syndrome*), término que agrupa un conjunto de entidades con manifestaciones clínicas variables asociadas a mutaciones germinales en el gen supresor de tumores *PTEN* (*Phosphatase and Tensin homolog*). Dentro de este grupo se encuentran también el síndrome de Cowden (SC), el síndrome de Proteus y el *Proteus-like*. Otras

entidades que pueden estar asociadas a mutaciones germinales del gen *PTEN* son la enfermedad de Lhermitte-Duclos del adulto y los trastornos del espectro autista asociados a macrocefalia.

El manejo clínico de todos estos pacientes ha consistido históricamente en el diagnóstico etiológico y el consejo genético, ya que no se dispone en la actualidad de ninguna opción de tratamiento curativo. Actualmente continúa abierto el debate sobre si todos los síndromes descritos en relación con mutaciones en el gen *PTEN* son en realidad una única entidad y, por tanto, subsidiarios de recibir la misma vigilancia para la detección precoz de cáncer⁵, por lo que cada vez cobra mayor importancia la necesidad de reconocer e identificar precozmente a estos pacientes para incluirlos en un programa de seguimiento⁶.

2 DESCRIPCIÓN

2.1. Clínica y epidemiología

2.1.1. Epidemiología:

El SBRR es una entidad poco frecuente cuya prevalencia actualmente es desconocida⁷. Hasta el momento existen aproximadamente un centenar de casos descritos en la literatura. Según el último informe de Orphanet de noviembre de 2012, no existe registro de casos. Parece haber un predominio masculino en el SBRR, aunque este dato puede estar sobrevalorado por la mayor tendencia a sospechar el diagnóstico en varones, ya que las máculas hiperpigmentadas en el pene son un hallazgo bastante específico del mismo^{5,6}

2.1.2. Características Clínicas:

El SBRR se caracteriza por macrocefalia, hamartomas benignos, lentiginosis genital (máculas pigmentadas en el pene), lipomas, hemangiomas, discapacidad intelectual, retraso del desarrollo y otros defectos. Los datos disponibles en cuanto a manifestaciones clínicas proceden de pequeñas series de casos publicados (**Tabla 1**) por lo que las verdaderas frecuencias de las mismas no se conocen con certeza. Los hallazgos fenotípicos son altamente variables, y pueden diferir incluso dentro de una misma familia⁵. Las manifestaciones clínicas se ponen de manifiesto durante la etapa infantil, a diferencia de lo que ocurre en el síndrome de Cowden. La evaluación de estos pacientes se empieza a producir en los primeros años de vida, siendo la edad media de diagnóstico los cinco años⁸.

BRR

2.1.3. Macrocefalia:

Definida como un perímetro cefálico superior al percentil 97 (más de dos desviaciones estándar sobre la media para una determinada edad y sexo). Es uno de los hallazgos más constantes del síndrome, estando presente hasta en el 94,4% de pacientes con mutación confirmada en *PTEN* en las series más recientes. La macrocefalia se mantiene a lo largo de la vida, presentando los adultos una media de perímetro cefálico de 60 cm en las mujeres y 62,8 cm en los varones (3,5 desviaciones estándar por encima de la media de la población general) ⁹. La talla al nacimiento también se encuentra por encima del percentil 97 y el peso al nacimiento supera habitualmente los 4000 g, pero la velocidad postnatal de crecimiento se enlentece y estos dos parámetros suelen ser normales en la edad adulta.

2.1.4. Lesiones mucocutáneas:

Un hallazgo bastante específico del síndrome es la presencia de máculas hiperpigmentadas en el pene, que ocurre en la mayoría de los pacientes varones. Sin embargo, estas máculas son sutiles y deben buscarse específicamente en la exploración para evitar que pasen desapercibidas. Además, no siempre están presentes en el momento del nacimiento y pueden aparecer posteriormente durante la infancia ⁷. A la exploración física pueden presentar hemangiomas cutáneos, malformaciones arteriovenosas y también pueden tener hemangiomas en órganos internos.

2.1.5. Hamartomas:

Una de las características del síndrome es el sobrecrecimiento celular, que conlleva la aparición de hamartomas que pueden aparecer prácticamente en cualquier órgano. Los hamartomas son un subtipo histológico de tumor benigno en que las células mantienen una diferenciación celular normal pero se encuentran desorganizadas con respecto a la arquitectura tisular ¹⁰. Por lo tanto, la presencia de lipomas subcutáneos o abdominales así como de pólipos intestinales hamartomatosos es frecuente en los individuos afectados.

2.1.6. Pólipos hamartomatosos gastrointestinales:

Que aparecen en el 45% de individuos, pueden asociarse ocasionalmente a invaginación intestinal, aunque es más frecuente la presentación en forma de diarrea o sangrado, que puede ser causa de anemia crónica severa. Asimismo, pueden conducir a fallo de medro ⁷. Desde el punto de vista clínico, las manifestaciones son más severas que en el síndrome de Cowden donde los pólipos rara vez son sintomáticos. En cuanto a la histopatología, son diferentes de los

que aparecen en otras entidades, como por ejemplo en el síndrome de Peutz-Jeghers. Los pólipos hamartomatosos se cree que no están asociados a un incremento del riesgo de cáncer colorrectal ¹¹.

2.1.7. Discapacidad intelectual:

Puede aparecer hasta en el 50% de los pacientes.

2.1.8. Patología tiroidea:

En forma de tiroiditis de Hashimoto, nódulos tiroideos u otras alteraciones.

2.1.9. Otras características adicionales

Incluyen alteraciones retinianas, escoliosis, pectus excavatum, hiperlaxitud articular y miopatía proximal con hipotonía.

2.2. Criterios diagnósticos

Aunque no existe un consenso internacional sobre criterios diagnósticos para el SBRR, algunos autores han propuesto grupos de características para facilitar la sospecha clínica. Marsh et al ¹² sugieren el diagnóstico clínico de SBRR cuando se cumplen 3 de los 4 siguientes hallazgos: macrocefalia, lipomatosis, hemangiomas o máculas pigmentadas en el pene. Parisi et al ¹³ establecen criterios menos estrictos. Para estos autores el diagnóstico debe sospecharse si se identifican 2 de los siguientes defectos: macrocefalia, hamartomas (incluyendo al menos un lipoma, hemangioma o pólipo intestinal) y lentiginosis genital en los varones.

Para intentar seleccionar con la mayor sensibilidad y valor predictivo positivo aquellos pacientes candidatos al estudio del gen *PTEN*, se han desarrollado en el último año dos sistemas clínicos de puntuación. Uno de ellos basado en datos de una cohorte de 3024 pacientes ¹⁴, con un modelo separado para pacientes adultos y pediátricos, que se puede consultar on-line en <http://www.lerner.ccf.org/gmi/ccscore/>.

El segundo de ellos, desarrollado por la *Ohio State University* ¹⁵ presenta modelos de predicción para mujeres adultas, varones con macrocefalia, niñas hasta 18 años con macrocefalia y lesiones benignas de la piel y niños con macrocefalia, lipomas y lentiginosis genital. Se encuentra disponible on-line en <https://internalmedicine.osu.edu/genetics/patient-care/toolsforproviders/ptentpredictriskmodel/>.

Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP)

BRRR

Es más simple y fácil de usar, aunque no es aplicable a varones que no presenten macrocefalia.

2.3. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe establecerse con otras causas de macrocefalia al nacimiento o síndromes de sobrecrecimiento neonatal.

En la megalencefalia familiar benigna el recién nacido presenta un tamaño corporal normal con un perímetro cefálico aumentado. Durante los primeros meses crece por encima del percentil 97 siguiendo una curva paralela¹⁶. Se diferencian de aquellos niños con agrandamiento benigno del espacio subaracnoideo mediante pruebas de neuroimagen que ponen de manifiesto aumento del espacio subaracnoideo en el área frontal o fronto-parietal. En ambas entidades la velocidad de crecimiento cefálico desciende hasta la normalidad alrededor de los 6 meses de vida y la exploración neurológica y el desarrollo psicomotor del niño son normales.

Algunos pacientes con enfermedades neurocutáneas, como la neurofibromatosis y la esclerosis tuberosa, tienen macrocefalia que se hace evidente durante su desarrollo, y que es causada en algunos casos por hidrocefalia y en otros por megalencefalia. Puede encontrarse hemimegalencefalia, hemihipertrofia corporal o hipertrofia de una sola extremidad.

En el curso de algunas enfermedades debidas a errores congénitos del metabolismo la macrocefalia es causada por el almacenamiento intracelular de sustancias anormales o por edema cerebral persistente. Cabe destacar las leucodistrofias (enfermedades de Canavan y de Alexander) y las enfermedades de depósito lisosomal (gangliosidosis, mucopolisacaridosis). El perímetro cefálico es normal al nacimiento y se produce agrandamiento cerebral progresivo durante el periodo neonatal que se acompaña paralelamente de regresión psicomotora y de hipertensión intracraneal¹⁷.

En lo referente a síndromes de sobrecrecimiento, los niños con síndrome de Sotos suelen ser macrosómicos al nacimiento y continúan creciendo rápidamente durante los primeros años de la infancia. Es difícil predecir la talla adulta, que suele ser normal debido a fusión prematura de las epífisis por una pubertad temprana. Como rasgos dismórficos presentan macrocefalia con frente prominente,

hipertelorismo y paladar ojival. El 80% tiene algún grado de retraso en la maduración neurológica¹⁸. En el síndrome de Beckwith-Wiedemann el patrón de crecimiento es similar. Habitualmente presentan macrosomía al nacimiento, incluyendo visceromegalias y macroglosia. Otros hallazgos en estos niños son la presencia de onfalocele o hernia umbilical, asimetría (hemihipertrofia) de miembros, torso o cara, hipoglucemia, alteraciones de las orejas y tumores embrionarios. En general suelen tener un desarrollo físico e intelectual dentro del rango de la normalidad. Por otro lado, el síndrome de Megalencefalia-Malformación capilar, causado por mutaciones somáticas en *PIK3CA*, cursa con discapacidad intelectual, malformaciones capilares y sobrecrecimiento y/o asimetrías generalmente asociadas a macrocefalia.

Asimismo, debe hacerse diagnóstico diferencial con otras poliposis intestinales. La poliposis juvenil se caracteriza por la predisposición a presentar pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal (estómago, intestino delgado, colon y recto). El término "juvenil" se refiere al tipo de pólipo, y no a la edad de aparición de los mismos. La mayoría de los individuos con poliposis juvenil presentan varios pólipos ya en la tercera década de la vida. Algunas personas sólo desarrollarán 4-5 pólipos a lo largo de su vida, mientras que otras personas, incluso de su misma familia, pueden tener más de 100. Si no se aplica tratamiento, pueden producir sangrado y anemia. La mayoría de los pólipos juveniles son benignos, aunque se puede producir transformación maligna. En el 20% de los casos se han descrito mutaciones en el gen *SMAD4* y en otro 20% en el *BMPR1A*.

El síndrome de Peutz-Jeghers se caracteriza por la asociación de poliposis gastrointestinal y pigmentación mucocutánea. Los pólipos hamartomatosos en esta entidad son más frecuentes en el intestino delgado, aunque también pueden aparecer en el estómago y en el intestino grueso. Desde el punto de vista histopatológico, los pólipos son claramente distintos de los que aparecen en el SBRR o en la poliposis juvenil. Clínicamente, los pólipos suelen ser a menudo sintomáticos, produciendo sangrado o invaginación. También son frecuentes las neoplasias ginecológicas. La pigmentación de la zona perioral es patognomónica. Las máculas hiperpigmentadas en los dedos también son frecuentes. Hasta el 70% de los pacientes con historia familiar tienen mutaciones en el gen *STK11*.

Otros diagnósticos diferenciales menos probables a considerar son: el síndrome de Birt-Hogg-Dubé, caracterizado por hallazgos cutáneos (fibrofolículos, tricodiscomas y acrocordones), quistes pulmonares o historia de neumotó-

BRR

rax, y tumores renales. Las lesiones cutáneas suelen aparecer durante la tercera o cuarta décadas de la vida, y aumentan en número y tamaño con la edad.

Neurofibromatosis tipo 1: Las dos características comunes con el SBRR/SC son la presencia de manchas café con leche y de tumores fibromatosos de la piel. Ocasionalmente se atribuye el diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 1 a pacientes con SBRR/SC por la presencia de ganglioneuromas del tracto gastrointestinal.

Síndrome CLOVE: Acrónimo de “*Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, and Epidermal nevi*”. Se caracteriza por sobrecrecimientos lipomatosos congénitos, malformaciones vasculares combinadas complejas y progresivas del tronco y nevi epidérmicos. Hasta la fecha, se han descrito en la literatura menos de 15 casos. Los pacientes presentan también un reparto anormal y desproporcionado del tejido adiposo. El síndrome CLOVE puede estar asociado a una escoliosis de gravedad variable y a estructuras óseas agrandadas sin sobrecrecimiento óseo progresivo. La presencia de manifestaciones esqueléticas/escolióticas ha llevado a sugerir la ampliación del acrónimo de la enfermedad a CLOVES. Se han descrito ocasionalmente manifestaciones del sistema nervioso central (convulsiones generalizadas, hemimegalencefalia, disgenesia del cuerpo calloso y defectos de migración neuronal) y asimetría craneal. La etiología es desconocida¹⁹.

2.4. Etiología

El SBRR sigue un patrón de herencia autosómico dominante. A finales de los años 90 varios trabajos demostraron la implicación de la región cromosómica 10q23 en la etiología del síndrome, al describir pacientes con este diagnóstico y alteraciones citogenéticas en esa región²⁰⁻²³. En 1997, Marsh et al identificaron mutaciones germinales en el gen supresor de tumores *PTEN* (*Phosphatase and Tensin homolog*) en pacientes con el síndrome, demostrando que el SBRR y el síndrome de Cowden son entidades alélicas. Desde entonces se han encontrado mutaciones germinales en el gen *PTEN* en el 60% de los casos del SBRR²⁴.

El gen *PTEN* tiene 9 exones y se encuentra localizado en la banda cromosómica 10q23.3. Codifica para una proteína con actividad fosfatasa y de defosforilación de lípidos y proteínas, responsable de su actividad como supresor tumoral. Antagoniza la ruta de señalización PI3K-AKT/PKB y es

un modulador clave en la ruta de señalización AKT-mTOR, controlando la progresión del ciclo celular y la supervivencia de la célula. La disminución o pérdida de función de esta actividad conlleva un incremento del crecimiento celular, la migración, proliferación y supervivencia celular⁶. Además, *PTEN* puede estar implicado en la inestabilidad cromosómica, ya que mutaciones en el dominio carboxi-terminal, y no en el dominio fosfatasa, causan roturas centroméricas y translocaciones cromosómicas²⁵.

En el SBRR las mutaciones en *PTEN* se distribuyen a lo largo de todo el gen, con excepción de los exones 1, 4 y 9, e incluyen mutaciones puntuales, deleciones, inserciones, deleciones-inserciones y mutaciones en los sitios de *splicing*²⁴. Hasta el 11% de los pacientes con estudio mutacional negativo en la región codificante, presentan grandes deleciones o mutaciones en la región promotora de *PTEN*.

Además, se han descrito varios casos con deleciones de mayor tamaño que además de al gen *PTEN*, implican también al gen *BMPR1*, cuyas mutaciones se han asociado al desarrollo de la poliposis juvenil. Estos pacientes pueden tener rasgos de SBRR, de SC, de poliposis juvenil, o mostrar un fenotipo con una mezcla de rasgos. Se ha sugerido que podría existir un mecanismo de cooperación entre la alteración de ambos genes y que sería esperable un fenotipo más severo, si bien este extremo es controvertido²⁶⁻²⁸. Es conveniente contemplar la posibilidad de una gran deleción si se observa un paciente con sospecha de SBRR que muestre rasgos no propios del síndrome.

Recientemente se ha descrito hipermetilación germinal del promotor del gen *KILLIN* como mecanismo causal en una alta proporción de pacientes con SC clásico o con síndrome de Cowden-like y con estudio mutacional negativo del gen *PTEN*²⁹. Estos pacientes parecen mostrar una especial susceptibilidad para desarrollar cáncer de mama y cáncer renal cuando se comparan con los pacientes *PTEN* positivos, si bien el estudio no ha sido replicado, ni tampoco se valoró en el mismo la implicación del gen *KILLIN* en el SBRR.

Mutaciones idénticas en el gen *PTEN* se asocian tanto al SBRR como al Síndrome de Cowden. Ambos síndromes comparten también ciertos rasgos clínicos, encontrándose familias en las que coexisten fenotipos sugerentes de SBRR y de SC. Es decir, se considera que el SC y el SBRR son alélicos y muestran una expresividad variable en su fenotipo^{21,24,30,31}. La aparición de las manifestaciones clínicas es dependiente de la edad: mientras los hallazgos de SBRR suelen estar presentes durante la edad infantil, las características clínicas del SC comienzan su aparición en la edad adulta⁵.

Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP)

BRRR

Aproximadamente en el 40% de pacientes con el SBRR no se detectan mutaciones germinales en el gen *PTEN*. Estos casos podrían ser consecuencia bien de mutaciones en otros genes, o bien de otros mecanismos de alteración del gen *PTEN* distintos a los descartados con las técnicas convencionales de análisis³². Por lo tanto, la ausencia de mutación en el gen *PTEN* no descarta el diagnóstico del SBRR en aquellos individuos con alta sospecha clínica del mismo.

2.5. Correlación Genotipo-Fenotipo

La mayoría de los trabajos no han encontrado una clara correlación entre el genotipo y el fenotipo. Se ha descrito que aquellos casos asociados a mutación germinal tienen riesgo para desarrollar cáncer, en especial carcinoma de mama²⁴. También se ha publicado que los grandes reordenamientos que implican la pérdida de un exón se asociaban al SBRR mientras que las alteraciones en el promotor causaban SC³³. Sin embargo, estudios más recientes no encuentran estos mismos resultados⁵.

2.6. Métodos diagnósticos

Cualquier paciente en el que exista la sospecha clínica de SBRR debe ser remitido a consulta de genética clínica y se debe considerar la secuenciación del gen *PTEN*. Para intentar seleccionar con la mayor sensibilidad y valor predictivo positivo aquellos pacientes candidatos al estudio del gen *PTEN* se pueden utilizar cualquiera de los dos sistemas clínicos de puntuación referidos previamente^{14,15}.

En aquellos pacientes en los que el resultado de la secuenciación de la región codificante del gen no revele una mutación de *PTEN* pero se mantenga una alta sospecha clínica, se pueden plantear estudios de grandes reordenamientos mediante las técnicas de MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) o aCGH, y de secuenciación de la región promotora. Como se ha comentado anteriormente, en un 40% de los casos con diagnóstico de SBRR no se detecta ninguna alteración en el gen *PTEN*, por tanto el hecho de no encontrar la alteración causal en el gen *PTEN* no invalida el diagnóstico clínico de SBRR.

Existen dos grandes directorios europeos que recopilan una lista de laboratorios que ofrecen estudios genéticos moleculares, citogenéticos y bioquímicos para el diagnóstico de los desórdenes hereditarios: el **EuroGentest** de la

Comisión Europea, al que se puede acceder desde la página de **Orphanet**, y el European Directory of DNA Diagnostic Laboratories (**EDDNL**). También ofrece este tipo de listado el **GeneTests** del National Institutes of Health en Estados Unidos. Asimismo, la Asociación Española de Genética Humana (**AEGH**) proporciona un listado parcial de centros nacionales que realizan diagnóstico molecular de diferentes enfermedades genéticas.

2.7. Evolución y Evaluación

2.7.1. Prenatal:

El único hallazgo ecográfico prenatal puede ser el de algún registro antropométrico fetal alterado, por ejemplo, macrocefalia, con un perímetro craneal mayor del percentil 97 (p97) para las curvas normales de desarrollo fetal, o la macrosomía. En algunos casos, esta circunstancia puede condicionar un parto distócico o previamente se puede considerar la posibilidad de realizar una cesárea electiva⁵. En este momento y con estos datos, si no existe una historia familiar positiva, es altamente improbable hacer el diagnóstico de sospecha de SBRR.

2.7.2. Nacimiento y dos primeros años de vida:

Habitualmente los pacientes presentan un peso al nacimiento superior a 4.000 g y una talla superior al p97. La velocidad de crecimiento postnatal se enlentece y estos dos parámetros se van normalizando progresivamente, presentando talla y peso normal en la edad adulta. El perímetro craneal se encuentra por encima del p97 al nacimiento. Hay que tener en cuenta que la medición del perímetro craneal en los 3-4 primeros días de vida puede ser poco fiable ya que puede verse afectada por la presencia de caput succedaneum, cefalohematoma o moldeamiento craneal. Una medición aislada alterada debe ser siempre comprobada puesto que la técnica está sujeta a errores de medición. El perímetro craneal crece paralelamente a la curva normal del crecimiento cefálico, manteniéndose por lo tanto elevado también en el adulto, siendo la macrocefalia uno de los hallazgos más constantes del síndrome. No presentan signos de hipertensión intracraneal, como vómitos, irritabilidad o dehiscencia de suturas. En el momento actual, en todos los niños con macrocefalia y fontanela abierta se considera obligada la práctica de una ecografía craneal transfontanelar, por tratarse de una técnica no invasiva que no requiere sedación.

Las pruebas de neuroimagen pondrán de manifiesto ven-

BRR

trículos normales o sólo ligeramente dilatados, que no explican el grado de macrocefalia^{5,8}. El momento óptimo de realización de otras pruebas de neuroimagen y la elección de la técnica (tomografía computarizada o resonancia magnética) se decidirá conjuntamente con el neurólogo infantil en función de la clínica del paciente (síntomas neurológicos, alteración del desarrollo...).

En la exploración neurológica puede detectarse hipotonía. A lo largo de los dos primeros años de vida hasta un 50% de los niños presentan retraso en el desarrollo psicomotor. Se debe indagar progresivamente por las diversas fases del desarrollo, no sólo referentes al área postural, sostén cefálico, adquisición de la sedestación, bipedestación, o marcha liberada, sino también del área cognitiva, adquisición del lenguaje, etc. Hasta un 36% de los niños diagnosticados de SBRR no adquirieron la marcha liberada hasta después de los 18 meses de edad⁵. Si presenta retraso psicomotor, considerar evaluación por el neurólogo infantil y comenzar con estimulación precoz.

Es fundamental elaborar una completa historia familiar y realizar examen físico de los padres, con especial atención a: medida del perímetro cefálico de los progenitores; búsqueda de estigmas cutáneos o cutáneo-mucosos sugestivos del síndrome, así como de otros rasgos morfológicos asociados; anamnesis sobre retraso en la adquisición de la marcha o problemas de aprendizaje durante la infancia; antecedentes de patología oncológica, con especial atención a cáncer de mama, endometrio y tumores tiroideos, así como cualquier otro tipo de cáncer o tumor benigno. Se debe realizar también una historia obstétrica detallada, con especial atención a factores predisponentes de hidrocefalia (infecciones congénitas, meningitis neonatal, prematuridad con hemorragia intraventricular, etc.)

Se debe buscar específicamente la presencia de máculas hiperpigmentadas en el pene, lipomas subcutáneos o abdominales, así como hemangiomas cutáneos o en órganos internos. También se debe considerar realizar una valoración oftalmológica.

Si se sospecha la posibilidad de SBRR debe ser remitido a consulta de genética clínica y se debe considerar la secuenciación del gen *PTEN*.

En general, el diagnóstico de SBRR y el consiguiente estudio del gen *PTEN*, debe considerarse en todos aquellos niños, y particularmente en las niñas, que presenten retraso psicomotor o dificultades de aprendizaje asociados a ma-

crocefalia, incluso aunque la historia familiar y el examen parental no sean sugestivos del síndrome^{5,8}.

Es aconsejable la valoración y seguimiento del paciente dentro de un equipo multidisciplinar que incluya al genetista, neurólogo infantil, dermatólogo, gastroenterólogo, endocrinólogo y apoyo psicológico al paciente y a su familia.

2.7.3. Infancia:

Durante la infancia gran parte de los pacientes solicitarán asistencia médica en relación con problemas de aprendizaje y necesidad de apoyo extra en el colegio. Se ha descrito la presencia de discapacidad intelectual hasta en el 20-50% de los pacientes. Sin embargo, este dato puede encontrarse sobreestimado, puesto que aquellos niños con macrocefalia que no presentan retraso motor o dificultades de aprendizaje raramente solicitan atención médica a estas edades. Cuando el retraso psicomotor es el motivo principal de consulta, la edad a la que se requiere asistencia médica es inferior a los 2 años y medio, y la edad media de diagnóstico es 5 años⁸. El 35-40% de los pacientes muestran pólipos intestinales hamartomatosos. Durante la infancia, estos pólipos pueden ser la causa de anemia crónica que puede ser severa, diarrea o invaginación del intestino delgado. Asimismo, pueden conducir a fallo de medro⁷.

Todos los puntos del apartado anterior siguen siendo válidos en este momento si todavía no se han evaluado. La exploración física debe ser completa en cada evaluación (anual), con atención a la posible aparición de nuevas lesiones cutáneas, y consignar peso, talla y perímetro cefálico en cada consulta, realizando una curva con cada uno de estos parámetros. Un hemograma anual sirve para la detección precoz de anemia en probable relación con poliposis intestinal. Se recomienda valoración del tiroides, con ecografía anual, desde el momento del diagnóstico. También se debe considerar una evaluación psicopedagógica previa al ingreso en educación primaria si persiste el retraso del desarrollo psicomotor.

2.7.4. Adolescencia y etapa adulta:

Los pacientes adultos con SBRR tienen una talla y un peso normales para la edad, pero se conserva la macrocefalia, presentando los adultos una media de perímetro cefálico de 60 cm en las mujeres y 62.8 cm en los varones⁹. En esta etapa, lo que merece especial consideración es el inicio de un programa de seguimiento para la vigilancia del desarrollo de tumores. Aunque no existen guías de consenso para el seguimiento de los pacientes con SBRR, se deberían es-

Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP)

BRRR

tablecer las mismas recomendaciones que para los pacientes con síndrome de Cowden en aquellos casos en los que se ha confirmado la presencia de una mutación en el gen *PTEN*, dada la asociación de esta alteración con el riesgo incrementado de tumores. Asimismo, también se aconseja seguir estas recomendaciones en aquellos casos en los que las manifestaciones clínicas son altamente sugerentes de SBRR, aunque no se haya podido documentar mutación en el gen *PTEN*.

Según las recomendaciones actuales de evaluación y seguimiento establecidas por el Panel del NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) [ver protocolo completo de seguimiento en el apartado 5.2.], son imprescindibles la autoexploración mensual de la mama, la exploración clínica cada 6 meses a partir de los 25 años y en el caso de las mujeres mamografía y resonancia magnética (MRI) anuales a partir de los 30-35 años

La exploración física general anual debe incluir la palpación cuidadosa del tiroides, con ecografía anual a partir de los 18 años. A este respecto, algunos autores consideran que se deberían realizar de forma anual tan pronto como se haya realizado el diagnóstico de mutación en *PTEN*, dada la posible aparición temprana de cáncer no-medular durante la infancia ³⁴.

Se recomienda la participación en estudios para evaluar la efectividad del cribado del cáncer renal (p.ej. ecografía renal y citología de orina anuales) y la participación en estudios para evaluar la efectividad del cribado del cáncer de endometrio (p.ej. en mujeres premenopáusicas con aspirado endometrial y en las postmenopáusicas con ecografía transvaginal y biopsia de las zonas sospechosas, en ambos casos una vez al año).

Además, se deben realizar evaluaciones dermatológicas anuales y colonoscopia basal a los 35 años (o antes si aparecen síntomas), así como consideración individualizada de la mastectomía profiláctica y educación respecto a los síntomas y signos generales de cáncer.

2.7.5 Medidas preventivas:

En algunos casos se puede considerar la realización de una mastectomía profiláctica, sobre todo en aquellas mujeres cuyo tejido mamario es denso o que han precisado biopsias de forma repetida. La mastectomía profiláctica reduce el riesgo de cáncer de mama un 90% en las mujeres de alto riesgo, aunque estas recomendaciones están tomadas de grupos de mujeres con alto riesgo de cáncer de mama por

distintas causas y no sólo por pertenecer a un síndrome de *PTEN* y tumores hamartomatosos. En el momento actual, no hay clara evidencia que apoye el uso rutinario de tamoxifeno o raloxifeno para reducir el riesgo de cáncer de mama en estos pacientes.

2.7.6. Circunstancias a evitar:

Dada la propensión al rápido crecimiento tisular y la formación de queloides, se recomienda que las lesiones cutáneas sólo sean extirpadas en caso de sospecha de malignidad o si los síntomas que producen son significativos.

2.7.7. Tratamientos futuros:

En el momento actual se encuentra en marcha un ensayo clínico en fase 2 (www.clinicaltrials.gov) para la evaluación del efecto sobre la progresión de la enfermedad de la rapamicina (sirolimus), que es un inhibidor específico de la ruta mTOR. En modelos experimentales de ratón ha demostrado regresión de las lesiones mucocutáneas ³⁵. Hay un único caso publicado en el que se ha utilizado para reducir masa tumoral hamartomatosa en un paciente pediátrico con una mutación en *PTEN* y hamartomatosis múltiple ³⁶.

BRR

3 NEOPLASIAS ASOCIADAS

Antes de que el SBRR se reconociera como alélico del síndrome de Cowden, no se consideraba que existiese un incremento del riesgo de neoplasias en estos pacientes. Sin embargo, dada la presencia de mutaciones idénticas en el gen *PTEN* entre ambos y la posibilidad de que estos síndromes representen una misma condición patogénica, con distintas manifestaciones en función de la edad, los pacientes con SBRR deberían adherirse a las mismas recomendaciones de seguimiento establecidas para los pacientes con SC^{5-7,34}. Para mayor información sobre el SC, véase la Guía Clínica de Síndrome de Cowden, del Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos, <http://gt-csgp.org>.

Los estudios más recientes³⁷ han pasado a evaluar de forma conjunta el riesgo de cáncer para todos aquellos pacientes con mutaciones germinales en el gen *PTEN*, englobados bajo el término de “síndrome de *PTEN* y tumores hamartomatosos”. Se ha visto que estos pacientes presentan un riesgo incrementado respecto a la población general de desarrollar cáncer de mama, de endometrio y tumores tiroideos. También se han descrito asociados con menor frecuencia otros tipos tumorales, como melanomas, carcinoma renal o carcinoma de colon.

Cáncer de Mama

El cáncer de mama fue el primer tumor reconocido como componente del SC en 1978. Es el tumor más frecuentemente asociado. El riesgo de desarrollar cáncer de mama en el síndrome de Cowden se había estimado entre el 25-50 %, con una edad media al diagnóstico entre 38 y 46 años. Sin embargo, análisis más recientes en pacientes con mutación confirmada en *PTEN* ponen de manifiesto un riesgo aumentado de hasta el 85%, con una penetrancia del 50% a los 50 años³⁷. Los tipos histológicos son los mismos que se observan en las formas esporádicas de la enfermedad. Además se han publicado casos aislados de cáncer de

mama en varones con SC. El riesgo de enfermedad benigna de la mama es de hasta el 67%.

Cáncer de Tiroides

El cáncer de tiroides es la segunda neoplasia maligna más frecuente en pacientes con SC. Clásicamente se había descrito un aumento del riesgo del 3-10%, mientras que en los últimos estudios aumenta hasta el 35%, muy superior al riesgo del 1% de la población general. El tipo histológico es exclusivamente folicular o papilar, el cáncer medular de tiroides no forma parte de este síndrome. La edad media de diagnóstico es de 37 años, pero se han comunicado varios casos de cáncer de tiroides no-medular de aparición temprana durante la infancia, en niños de 7 años en adelante³⁴. En algunos de estos casos, la patología tiroidea fue el primer componente clínico sugestivo del síndrome que condujo al diagnóstico y al hallazgo de mutación en el gen *PTEN*.

Cáncer de Endometrio

El riesgo de adenocarcinoma de endometrio en el SC se estima actualmente en un 28%, más de diez veces el riesgo a lo largo de la vida para las mujeres de la población general (2,5%).

La edad de inicio suele encontrarse al final de la cuarta o principios de la quinta década de la vida.

Otros Tumores

Se ha descrito un riesgo aumentado para otros cánceres, tales como carcinomas de células renales (riesgo acumulado del 13-35%), melanoma cutáneo (riesgo del 5%) y cáncer de colon (10 veces superior a la población general)³⁷.

4 CONSEJO GENÉTICO

Modo de herencia:

Autosómico dominante. Se debe destacar la gran variabilidad en su expresión y la posibilidad de que un adulto con SBRR tenga hijos con su mismo cuadro clínico o con las de otro síndrome asociado a mutaciones en *PTEN* (p.ej. Síndrome de Cowden).

Riesgo para los padres:

Ya que se han descrito tanto casos esporádicos como familiares, los padres deben ser evaluados clínica y/o molecularmente para poder ofrecer riesgos de recurrencia.

Riesgo para hermanos del paciente:

Si se trata de una mutación de novo (esporádico), no hay riesgo incrementado para los hermanos del paciente. Si se trata de una mutación familiar, deben ser evaluados clínica y/o molecularmente.

Riesgo para hijos del paciente:

Al ser un síndrome autosómico dominante, el riesgo para los hijos del paciente es del 50%.

Otros miembros de la familia:

En aquellos casos en los que el diagnóstico del SBRR es clínico y no se ha podido identificar una mutación en *PTEN* (40% de los casos), los familiares en riesgo deben ser evaluados clínicamente de una forma exhaustiva para determinar si presentan rasgos sugestivos del síndrome (en ocasiones, la historia familiar puede parecer negativa por un fracaso en el reconocimiento de los signos/síntomas en los familiares, por una muerte precoz de los progenitores previo al inicio de los síntomas, o por un inicio tardío de los mismos en los

progenitores). Si el estudio realizado en la cuarta década de la vida, específicamente orientado a la búsqueda del síndrome, resulta negativo, se puede descartar el diagnóstico de SBRR en estos familiares, dado que el 99% de los pacientes tienen síntomas a esta edad.

Diagnóstico prenatal:

En el caso en que la mutación sea detectada, es posible realizar diagnóstico prenatal mediante una biopsia de vellosidades coriónicas (semanas 10 a 12 de gestación) o amniocentesis (semanas 15 a 18).

Reproducción asistida:

En el SC se puede recurrir a técnicas de reproducción asistida, como el diagnóstico genético preimplantacional, en el que a través de una fecundación in vitro se implantan embriones previamente seleccionados para no presentar el alelo alterado ya identificado.

BRR

5 PROTOCOLOS

5.1. Protocolo Diagnóstico

- Ante la sospecha de SBRR se debe realizar una exhaustiva evaluación clínica, incluyendo una evaluación neurológica y dermatológica completa.
- El solapamiento fenotípico del SBRR con otros síndromes hamartomatosos asociados a mutaciones en el gen *PTEN* dificulta el diagnóstico.
- La confirmación diagnóstica se basa en estudios moleculares que detecten mutaciones del gen *PTEN* por medio de secuenciación directa del ADN del paciente, o con estudios de dosis (MLPA) para detectar pérdidas parciales o totales.
- El ADN del paciente se puede obtener de linfocitos de sangre periférica mediante una extracción que no requiere ayuno.
- Para diagnóstico prenatal, el ADN se puede obtener de células fetales mediante amniocentesis (entre semanas 14 y 18 de gestación) o por obtención de vellosidades coriónicas (entre semanas 11 y 12 de gestación).

5.2. Protocolo de seguimiento

Prenatal: Ante la sospecha de Síndrome de BRR...

- 1- Realizar ecografía en busca de alteraciones antropométricas.
- 2- Valorar la posibilidad de realizar un análisis muta-

cional del gen *PTEN*: Amniocentesis / Vellosidades coriónicas.

- 3- Consulta especializada de consejo genético a los padres.
- 4- Programar cesárea en caso de macrosomía fetal importante.

Nacimiento y 2 primeros años de vida:

- 1- Historia familiar y examen físico completo de los padres.
- 2- Ecografía transfontanelar en todos los niños con macrocefalia y fontanela abierta.
- 3- Considerar evaluación por el neurólogo infantil y comenzar con estimulación precoz.
- 4- Considerar valoración oftalmológica.
- 5- Consulta especializada de genética clínica y consejo genético, y apoyo psicológico a los padres.

Infancia:

- 1- Evaluación clínica anual y examen físico completo (curvas de crecimiento), con especial atención a manifestaciones cutáneas.
- 2- Evaluación seriada del desarrollo psicomotor. Valorar la necesidad de estimulación precoz y logopedia.
- 3- Hemograma anual para detección precoz de ane-

Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP)

BRRR

mia en probable relación con poliposis intestinal.

- 4- Se recomienda valoración del tiroides, con ecografía anual, desde el momento del diagnóstico.
- 5- Evaluación psicopedagógica previa al ingreso en educación primaria. Ofrecer soporte educacional y psicológico al paciente y familiares.
- 6- Completar los estudios moleculares (gen *PTEN*) en caso de no haber sido realizados.
- 7- Consulta especializada de genética clínica y consejo genético.

Adolescencia y etapa adulta:

Recomendaciones actuales de evaluación y seguimiento establecidas por el Panel del NCCN (National Comprehensive Cancer Network) americano. (Disponible en las *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology* en www.nccn.org)

- 1- Autoexploración mensual de la mama a partir de los 18 años, tanto mujeres como varones.
- 2- Exploración clínica de la mama cada 6 meses a partir de los 25 años (o 5-10 años antes de la edad del cáncer más precoz en la familia, si sucedió antes de los 35 años).
- 3- En el caso de las mujeres, además, mamografía y resonancia magnética (MRI) anuales de la mama a partir de los 30-35 años (o 5-10 años antes de la edad del cáncer más precoz en la familia, si sucedió antes de los 40-45 años).
- 4- Exploración física general anual con palpación cuidadosa del tiroides.
- 5- Ecografía anual de tiroides a partir de los 18 años, según el panel del NCCN. Valorar la aparición temprana de cáncer no-medular durante la infancia ³⁴.
- 6- Exploración dermatológica anual.
- 7- Colonoscopia basal a los 35 años (o antes si aparecen síntomas). Si sólo se encuentran hamartomas, se recomienda examen anual de sangre oculta en heces y repetir colonoscopia cada 5-10 años, o más frecuentemente si el paciente se vuelve sintomático.
- 8- Consideración individualizada de la mastectomía profiláctica.
- 9- Educación respecto a los síntomas y signos generales de cáncer.

BRR

6

ENLACES Y RECURSOS DE INTERÉS

- Online Mendelian Inheritance on Man (OMIM): www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim
- Orphanet: www.orpha.net
- Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER): www.enfermedades-raras.org
- Asociación Española de Genética Humana: www.aegh.org
- Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Raras (CIBERER): www.ciberer.es
- Sistema español de información sobre enfermedades raras, Instituto de Salud Carlos III: <https://registroraras.isciii.es/Comun/Inicio.aspx>
- National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian: www.nccn.org
- Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome: A Guide for patients and their families: <http://www.uihealthcare.org/2column.aspx?id=22904> (información en inglés)
- Euro Gene Tests: www.eurogentest.org
- European Directory of DNA Diagnostic Laboratories (EDDNAL): www.eddnal.com
- Gene Tests: www.genetests.org

7 DEFINICIONES

- **Alelo:** Cada una de las formas alternativas que presenta un gen. Cada individuo tiene, en términos generales, dos alelos para cada gen.
- **Enfermedad Rara:** Según la definición de la Unión Europea, las enfermedades raras, incluidas las de origen genético, son aquellas enfermedades con peligro de muerte o de invalidez crónica y que tienen una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes.
- **Expresividad:** Se usa para referirse al grado de severidad con el que se manifiesta un fenotipo.
- **Fenotipo:** La forma en que se expresa el genotipo en un determinado ambiente.
- **Genotipo:** El contenido genético de un individuo, codificado en el ADN.

8 REFERENCIAS

1. Riley HD & Smith WR Macrocephaly, pseudopapilledema and multiple hemangiomas. *Pediatrics* 26:, 293–300 (1960).
2. Bannayan, G. A. Lipomatosis, angiomatosis, and macrencephalia. A previously undescribed congenital syndrome. *Archives of Pathology* 92, 1–5 (1971).
3. Ruvalcaba, R. H., Myhre, S. & Smith, D. W. Sotos syndrome with intestinal polyposis and pigmentary changes of the genitalia. *Clinical Genetics* 18, 413–416 (1980).
4. Cohen, M. M. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: renaming three formerly recognized syndromes as one etiologic entity. *American Journal of Medical Genetics* 35, 291–292 (1990).
5. Lachlan, K. L., Lucassen, A. M., Bunyan, D. & Temple, I. K. Cowden syndrome and Bannayan Riley Ruvalcaba syndrome represent one condition with variable expression and age-related penetrance: results of a clinical study of *PTEN* mutation carriers. *Journal of Medical Genetics* 44, 579–585 (2007).
6. Blumenthal, G. M. & Dennis, P. A. *PTEN* hamartoma tumor syndromes. *European Journal of Human Genetics: EJHG* 16, 1289–1300 (2008).
7. Hendriks, Y. M. C. et al. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: further delineation of the phenotype and management of *PTEN* mutation-positive cases. *Familial Cancer* 2, 79–85 (2003).
8. Lynch, N. E., Lynch, S., Joseph, M. & Webb, D. Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome: A cause of extreme macrocephaly and neurodevelopmental delay. *Archives of Disease in Childhood* (2009). doi:10.1136/adc.2008.155663
9. Mester, J. L., Tilot, A. K., Rybicki, L. A., Frazier, T. W. & Eng, C. Analysis of prevalence and degree of macrocephaly in patients with germline *PTEN* mutations and of brain weight in *Pten* knock-in murine model. *European journal of human genetics : EJHG* 19, 763–8 (2011).
10. Wirtzfeld, D. A., Petrelli, N. J. & Rodriguez-Bigas, M. A. Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Annals of Surgical Oncology* 8, 319–327 (2001).
11. Eng C. *PTEN* Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS) 2001 Nov 29 [Updated 2012 Apr 19]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/>
12. Marsh, D. J. et al. Mutation spectrum and genotype-phenotype analyses in Cowden disease and Bannayan-Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline *PTEN* mutation. *Human Molecular Genetics* 7, 507–515 (1998).
13. Parisi, M. A. et al. The spectrum and evolution of phenotypic findings in *PTEN* mutation positive cases of Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Journal of Medical Genetics* 38, 52–58 (2001).
14. Tan, M.-H. et al. A clinical scoring system for selection of patients for *PTEN* mutation testing is proposed Tan, M.-H., Mester, J., Peterson, C., Yang, Y., Chen, J.-L., Rybicki, L. A., Milas, K., et al. (2011). A clinical scoring system for selection of patients for *PTEN* mu. *American journal of human genetics* 88, 42–56 (2011).
15. Pilarski, R., Stephens, J. A., Noss, R., Fisher, J. L. & Prior, T. W. Predicting *PTEN* mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *Journal of medical genetics* 48, 505–12 (2011).
16. DeMyer, W. Megalencephaly: types, clinical syndromes, and management. *Pediatric Neurology* 2, 321–328 (1986).
17. Olney, A. H. Macrocephaly syndromes. *Seminars in Pediatric Neurology* 14, 128–135 (2007).
18. Baujat, G. & Cormier-Daire, V. Sotos syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2, 36 (2007).
19. Sapp, J. C. et al. Newly delineated syndrome of congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, and epidermal nevi (CLOVE syndrome) in seven patients. *American journal of medical genetics. Part A* 143A, 2944–58 (2007).
20. Zigman, A. F., Lavine, J. E., Jones, M. C., Boland, C. R. & Carethers, J. M. Localization of the Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome gene to chromosome 10q23. *Gastroenterology* 113, 1433–1437 (1997).
21. Arch, E. M. et al. Deletion of *PTEN* in a patient with Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggests allelism with Cowden disease. *American Journal of Medical Genetics* 71, 489–493 (1997).
22. Tsuchiya, K. D. et al. Deletion 10q23.2-q23.33 in a patient with gastrointestinal juvenile polyposis and other features of a Cowden-like syndrome. *Genes, Chromosomes & Cancer* 21, 113–118 (1998).
23. Faisal Ahmed, S. et al. Balanced translocation of 10q and 13q, including the *PTEN* gene, in a boy with a human chorionic gonadotropin-secreting tumor and the Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84, 4665–4670 (1999).
24. Marsh, D. J. et al. *PTEN* mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Human Molecular Genetics* 8, 1461–1472 (1999).
25. Shen, W. H. et al. Essential role for nuclear *PTEN* in maintaining chromosomal integrity. *Cell* 128, 157–170 (2007).
26. Salviati, L. et al. Deletion of *PTEN* and *BMPR1A* on chromosome 10q23 is not always associated with juvenile polyposis of infancy. *American journal of human genetics* 79, 593–6; author reply 596–7 (2006).
27. Dahdaleh, F. S., Carr, J. C., Calva, D. & Howe, J. R. Juvenile polyposis and other intestinal polyposis syndromes with microdeletions of chromosome 10q22-23. *Clinical genetics* 81, 110–6 (2012).
28. Hiljadnikova Bajro, M., Sukarova-Angelovska, E., Adélaïde, J., Chaffanet, M. & Dimovski, A. J. A new case with 10q23 interstitial deletion encompassing both *PTEN* and *BMPR1A* narrows the genetic region deleted in juvenile polyposis syndrome. *Journal of applied genetics* 54, 43–7 (2013).
29. Bennett, K. L., Mester, J. & Eng, C. Germline epigenetic regulation of *KILLIN* in Cowden and Cowden-like syndrome. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 304, 2724–31 (2010).
30. Longy, M. et al. Mutations of *PTEN* in patients with Bannayan-Riley-Ruvalcaba phenotype. *Journal of Medical Genetics* 35, 886–889 (1998).
31. Zori, R. T., Marsh, D. J., Graham, G. E., Marliss, E. B. & Eng, C. Germline *PTEN* mutation in a family with Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 80, 399–402 (1998).
32. Carethers, J. M. et al. Absence of *PTEN/MMAC1* germ-line mutations in sporadic Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Cancer Research* 58, 2724–2726 (1998).
33. Pezzolesi, M. G. et al. Mutation-positive and mutation-negative patients with Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes associated with distinct 10q haplotypes. *American Journal of Human Genetics* 79, 923–934 (2006).
34. Smith, J. R. et al. Thyroid nodules and cancer in children with *PTEN* hamartoma tumor syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 96, 34–7 (2011).
35. Squarize, C. H., Castilho, R. M. & Gutkind, J. S. Chemoprevention and treatment of experimental Cowden's disease by mTOR inhibition with rapamycin. *Cancer research* 68, 7066–72 (2008).
36. Marsh, D. J. et al. Rapamycin treatment for a child with germline *PTEN* mutation. *Nature clinical practice. Oncology* 5, 357–61 (2008).
37. Tan, M.-H. et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline *PTEN* mutations. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 18, 400–7 (2012).

BRR

9 ANEXOS

9.1. Información Mínima Necesaria Sobre un Paciente con SBRR

9.2. Hojas Informativas a Pacientes

9.2.1. Síndrome de SBRR

9.2.2. Herencia Dominante

Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP)

Información Mínima Necesaria Sobre un Paciente con SBRR

Profesional e institución remitente

Fecha recogida de datos:

Datos del paciente:

Fecha de Nacimiento:

Sexo: Mujer/Varón

Embarazo:

Parto:

Edad gestacional:

Peso RN: Percentil:

Talla RN: Percentil:

Perímetro cefálico RN: Percentil:

Datos de los progenitores:

Madre: Fecha de nacimiento: .

Número de Gestaciones: / Abortos: / Vivos:

Perímetro cefálico: ; percentil:

Hallazgos relevantes exploración física:

Padre: Fecha de nacimiento:

Perímetro cefálico: ; percentil:

Hallazgos relevantes exploración física:

Consanguinidad: Sí/No

Antecedentes familiares de cáncer: (Anotar edad al diagnóstico)

Manifestaciones fenotípicas presentes en el paciente:

Crecimiento, desarrollo y neurológico:

Macrosomía neonatal

Retraso del crecimiento postnatal

Retraso del desarrollo motor

Retraso en la adquisición del habla

Discapacidad intelectual

Sociabilidad inadecuada

Convulsiones

Engrosamiento del cuerpo calloso

Cabeza y cuello:

Macrocefalia

Fisuras palpebrales con canto interno hacia abajo

Estrabismo y/o ambliopía

Línea de Schwalbe y/o nervios corneales prominentes

Pseudopapiledema

Pólipos en la lengua

Paladar ojival

Tórax:

Pectus excavatum

Pezones supernumerarios

Abdomen:

Pólipos hamartomatosos

Invaginación intestinal

Rectorragia

Génito-urinario:

Macrogenitalismo (en el varón)

Músculo-esquelético:

Escoliosis

Hiperlaxitud articular

Macroductilia

Miopatía musculatura proximal

Piel:

Máculas hiperpigmentadas en el pene

Acantosis nígricans

Angioqueratoma

Manchas café con leche

Lipomas

Hemangiomas

Endocrinológico:

Tiroiditis de Hashimoto

Estudios complementarios:

Biopsia corial / Amniocentesis

Cariotipo

Estudio gen *PTEN*

Pruebas de imagen:

Neoplasias (anotar edad, tratamiento):

Enfermedad benigna de la mama

Cáncer de mama

Cáncer de tiroides

Adenocarcinoma de endometrio

Carcinoma de células renales

Cáncer de colon

Melanoma cutáneo

Otros:

SÍNDROME DE BANNAYAN-RILEY-RUVALCABA

HOJA INFORMATIVA A PACIENTES

¿Qué es el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba?

El síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (SBRR) es una enfermedad genética poco frecuente que fue descrita por primera vez en 1960 por Riley y Smith. La palabra síndrome hace referencia a un conjunto de síntomas o signos que aparecen juntos.

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas del Síndrome de BRR?

El inicio de los síntomas suele comenzar en la niñez.

- **Crecimiento:** Los recién nacidos suelen ser grandes para su edad gestacional, con un peso superior a los 4 kg y una talla superior a la normal. Después del nacimiento su crecimiento se enlentece y, por consiguiente, los adultos tienen una altura y un peso normal. El tamaño de la cabeza es superior a lo normal (macrocefalia), tanto en los niños como en los adultos.
- A veces los niños pueden presentar disminución del tono muscular, con retraso del desarrollo (retraso para sentarse, para la adquisición de la marcha, etc) y/o dificultades de aprendizaje.
- **Lesiones en la piel y en el aparato digestivo:** Los niños pueden presentar lentiginosis genital (manchas en el pene parecidas a pecas). Pueden aparecer tumores grasos benignos en la piel o en el abdomen (lipomatosis). También pueden presentar hemangiomas en la piel (manchas de color rojo o azulado, presentes al nacimiento o en los primeros meses de la vida) o en órganos internos (en ese caso habrá que hacer pruebas de imagen para descartar su presencia). Asimismo, pueden presentar pólipos intestinales (tumorações de carácter benigno), que pueden ser causa de diarrea, sangrado rectal o anemia.
- **Lesiones benignas en la mama:** en forma de nódulos, que se llaman fibroadenomas y mastopatía fibroquística. Estas lesiones son muy frecuentes también en las mujeres sanas en general.
- **Problemas en el tiroides:** en ocasiones pueden aparecer nódulos de tipo benigno o alteraciones de la función en forma de tiroiditis.
- Otras alteraciones que pueden aparecer son la presencia de escoliosis (desviación de la curvatura normal de la espalda), pectus excavatum (forma del tórax hundido hacia dentro), hiperlaxitud de las articulaciones...
- Se ha descrito mayor riesgo de algunos tumores malignos, siendo los más frecuentes el de mama, tiroides, renal y de endometrio (parte interna del útero). Menos frecuentemente se puede asociar a cáncer de colon o melanoma cutáneo. Una persona con SBRR hereda una predisposición o una posibilidad aumentada para el crecimiento de tumores pero no hereda el cáncer en sí mismo, ni el cáncer aparece en todos los individuos.

Los pacientes diagnosticados de este síndrome no tienen por qué presentar todos los rasgos a los que se asocia. Sólo el 50% de niños tienen retraso del desarrollo y problemas de aprendizaje, mientras que el otro 50% tienen un desarrollo normal. Sólo el 45% de individuos afectados desarrollará pólipos en el intestino.

Diagnóstico

El SBRR puede ser complicado de diagnosticar. El diagnóstico se basa en la presencia de una combinación de los síntomas descritos, junto con el estudio de la historia familiar. Según los síntomas, se pueden precisar pruebas para estudiar el aumento del tamaño de la cabeza (ecografía o resonancia magnética nuclear), o para la búsqueda de hemangiomas internos (ecografía) o de pólipos del intestino (colonoscopia). En los casos en los que esté indicado, se completa el estudio con un análisis del gen *PTEN*, generalmente con la recogida de una muestra de sangre. Esta prueba es muy exacta, pero sólo el

Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP)

BRRR

60% de personas que cumplen los criterios para el SBRR tienen una alteración identificable del gen. Esto quiere decir que el 40% de personas restantes tendrán un resultado negativo de la prueba aun cuando realmente tengan el SBRR. Esto podría ser debido a una limitación en la prueba o podría deberse a un cambio en otro gen que no haya sido identificado aún.

Si se descubre una mutación en una persona afectada, se facilita el diagnóstico de otros familiares con riesgo, pero que aún no tengan claros síntomas de la enfermedad. En el caso de que se descubra la mutación en alguna persona, es posible hacer el diagnóstico prenatal en caso de embarazo a partir de una biopsia de la placenta en la semana 10-12 del mismo, así como plantear la posibilidad de diagnóstico preimplantacional.

¿Cuál es la causa genética y el modo de herencia del Síndrome de BRR?

El SBRR es un trastorno genético que puede ser causado por una alteración en un gen supresor de tumores conocido como *PTEN*. Cada célula de nuestro cuerpo tiene una copia completa de nuestra información genética. De cada par de cromosomas el niño recibe uno de su madre y el otro de su padre. De este modo, un niño hereda la mitad de la información necesaria para el desarrollo de cada padre. Las mutaciones (alteraciones) en los genes se pueden heredar de los padres, o pueden surgir espontáneamente.

Las mutaciones del gen *PTEN* han sido identificadas como la causa tanto del SBRR como del síndrome de Cowden. El hecho de que ambos síndromes sean causados por alteraciones del mismo gen explica por qué comparten muchas semejanzas y por qué un médico debe considerar ambas posibilidades en el momento del diagnóstico.

El gen *PTEN* se localiza en el cromosoma número 10 y funciona como un supresor de tumores. Los genes supresores de tumores se encargan de mantener el crecimiento de las células en equilibrio, asegurando que no se dividen más de lo que les corresponde. Sólo con una copia sana de un gen es suficiente para controlar el crecimiento celular. Un individuo con SBRR, tiene una alteración de uno de sus genes mientras que el otro funciona adecuadamente. A lo largo de la vida, determinados eventos arbitrarios (y no controlables) pueden alterar la copia sana del gen *PTEN*, haciendo que tampoco funcione correctamente. Las células con dos copias no funcionantes del supresor de tumores *PTEN* tienen un riesgo aumentado para el sobrecrecimiento celular, tanto benigno como maligno. Recuerde que una persona con SBRR hereda una predisposición o una posibilidad aumentada para el crecimiento de tumores pero no hereda el cáncer en sí mismo, ni el cáncer aparecerá en todos los individuos.

El SBRR sigue un modelo de herencia autosómico dominante. Esto quiere decir que cada niño con un padre afectado tiene una posibilidad del 50% de heredar el cambio génico y desarrollar el síndrome. De la misma manera, tiene una posibilidad del 50% de no heredar el cambio génico y no desarrollar el síndrome. (Ver hoja informativa específica)

¿Qué seguimiento necesitan estos pacientes?

Durante la infancia se realizarán controles del crecimiento y exploración para valorar la evolución de las lesiones de la piel. Se recomienda valoración por el neurólogo si el niño presenta problemas en el desarrollo y en el aprendizaje, para que pueda ser incluido en un programa de estimulación precoz. Además se solicitará un análisis de sangre una vez al año para vigilar la aparición de anemia, y se realizará una ecografía del tiroides también de forma anual. Dado que el riesgo de tumores malignos es mayor a partir de la juventud y la edad adulta, es a partir de este momento cuando se intensifica el seguimiento. Desde los 18 años se recomienda la autoexploración de la mama cada mes, y cada 6 meses por el especialista. Si no hay otros problemas, se iniciarán mamografías anuales a partir de los 30-35 años (o antes si se han palpado nódulos o hay casos de cáncer en familiares muy jóvenes). Además, se continuará realizando una ecografía del tiroides anual. A los 35 años (o antes si es preciso) se realizará una colonoscopia de control para la búsqueda de pólipos. Después se harán cada 5 o 10 años según los hallazgos. En función de los síntomas que usted sienta, pueden ser necesarias otras pruebas, que le serán indicadas por su médico.

Cada persona con este diagnóstico puede mostrar una evolución muy diferente, incluso siendo miembros de una misma familia. Preste especial atención a cualquier cambio físico o preocupación que usted sienta y hable de ello con regularidad con su médico.

Genes y Cromosomas

Los seres humanos son organismos muy complejos con unas instrucciones muy precisas que permiten su correcto funcionamiento. Estas instrucciones se almacenan en cada una de nuestras células en forma de ADN. El ADN es una secuencia muy larga de combinaciones de 4 tipos de letras (A, T, C, G). Las diferentes secuencias que forman la unidad fundamental de la información y de la herencia se denominan genes. La información contenida en los genes permite generar proteínas, que son los componentes básicos que forman la estructura y hacen funcionar las células.

Dentro de las células, el ADN se organiza en estructuras llamadas cromosomas. Cada célula contiene 46 cromosomas que se disponen en parejas (llamados cromosomas homólogos), haciendo en realidad dos juegos de 23 cromosomas. En cada pareja, uno de los miembros es aportado por la madre y el otro por el padre. Igualmente, al tener hijos les transmitimos la mitad de nuestra información (23 cromosomas), que junto con los cromosomas heredados del otro progenitor, obtenemos otra vez 46 cromosomas. Las mujeres tienen dos cromosomas homólogos X, mientras que los varones tienen un cromosoma X y un cromosoma Y, los llamados cromosomas sexuales. A los 22 pares de cromosomas restantes se les denomina autosomas.

Se estima que existen unos 22.000 genes (al conjunto de todos los genes de una especie se le llama genoma) distribuidos en cada juego de cromosomas y, por lo tanto, tenemos dos copias de cada uno de esos genes, excepto algunos de los que están contenidos en los cromosomas X e Y.

La integridad de la información genética es fundamental para el desarrollo y funcionamiento del organismo. Tanto la ganancia (duplicaciones) y la pérdida (deleciones) de material genético, como los cambios en la secuencia (mutaciones) del ADN, son susceptibles de provocar alteraciones que causen anomalías físicas o mentales.

Tipos de Herencia

La información genética se hereda dependiendo de su localización en el genoma (cromosomas autosómicos y sexuales) y de su funcionalidad (dominante y recesiva). Por lo tanto, hay cuatro tipos básicos de herencia: Autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X dominante y ligada al cromosoma X recesiva. Cada una de ellas tiene unas características específicas y pueden ser diferenciadas a través de la creación de genealogías en familias con varios miembros y generaciones.

Herencia Dominante

Debido a que tenemos dos copias de cada gen, en algunos casos cuando una de las copias está alterada, la copia restante es capaz de producir suficiente proteína para que pueda llevar a cabo su función. En otros casos, es necesario que las dos copias del gen produzcan proteína para que ésta sea completamente funcional. Se dice que algunos trastornos o enfermedades genéticas se transmiten de forma dominante cuando la alteración de una de las copias es suficiente para causar la patología, al contrario de lo que ocurre con la herencia recesiva, en la que se necesitan las dos copias alteradas para que se manifieste la enfermedad. Se podría decir que la copia dañada domina sobre la copia sana del mismo gen. La diferencia entre rasgos dominantes y recesivos no siempre es absoluta y la posible expresión de un rasgo o una enfermedad puede variar ampliamente entre individuos afectados, incluso dentro de una misma familia. También hay que tener en cuenta que algunos trastornos de tipo dominante tienen manifestaciones tardías que podrían no aparecer hasta la edad adulta.

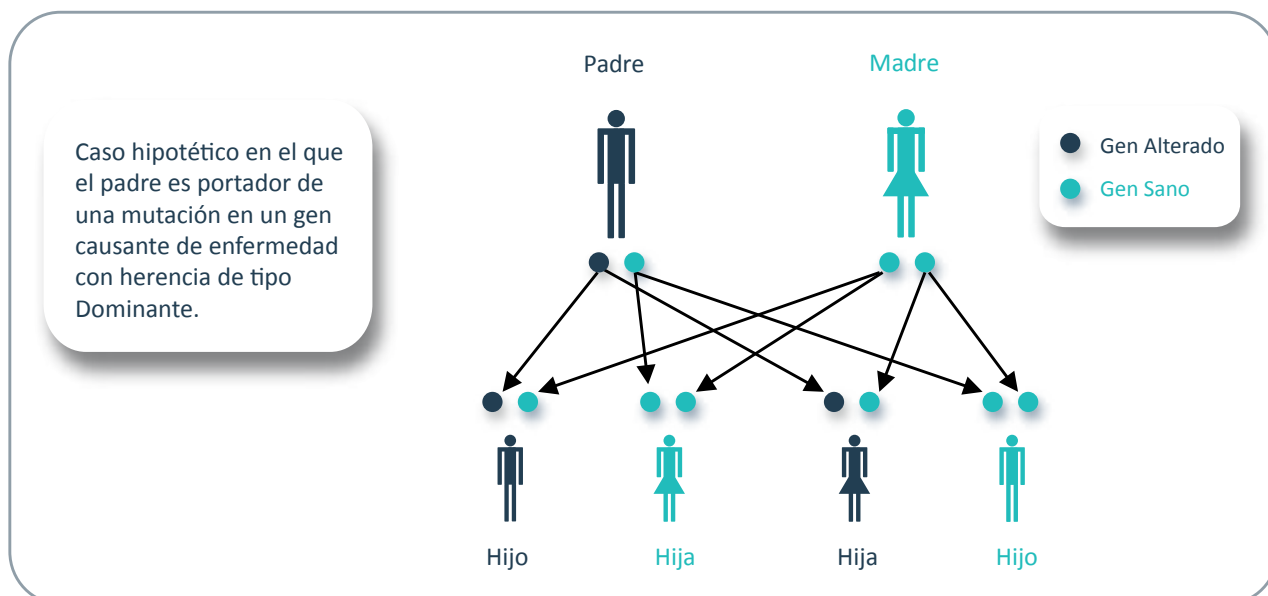
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP)

BRRR

¿Qué ocurre al tener hijos?

En el patrón de herencia dominante, si uno de los progenitores tiene una copia alterada (y por lo tanto muestra la enfermedad), tiene un 50% de probabilidad de heredar esa copia (y la enfermedad) a cada uno de sus hijos, independientemente del sexo. Como se trata de una probabilidad estadística esto ocurre en cada embarazo. Al igual que al lanzar una moneda al aire, no importa cuántas veces se haga, siempre habrá una probabilidad del 50% de que caiga de un lado y una probabilidad del 50% de que caiga del otro, independientemente del resultado del anterior lanzamiento. El diagrama muestra un patrón típico de herencia dominante.



Si ninguno de los padres tiene rasgos o manifestaciones sugestivas de la enfermedad, entonces hay que considerar que se trata de una mutación nueva (de novo) en el hijo. En estos casos, la probabilidad de que vuelva a ocurrir en una próxima gestación es mínima y se estima que es inferior al 1%, debido a la remota posibilidad de mosaicismo germinal o gonadal, es decir, la presencia en un individuo tanto de células que llevan el gen mutado como de células normales, en porcentajes que pueden variar ampliamente y que incluyen los tejidos de ovario o testículo, que podrían dar lugar a la producción de más de un óvulo o espermatozoide con dicha mutación.

TABLA 1. Características clínicas observadas en el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

	HALLAZGOS	FRECUENCIA
CRECIMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> • Altura: al nacimiento longitud superior a p97, talla normal en el adulto • Peso: al nacer más de 4 kg • Otros: desaceleración del crecimiento postnatal 	Mayoría Mayoría Mayoría
CABEZA Y CUELLO	<ul style="list-style-type: none"> • Macrocefalia (perímetro craneal > p97) • Fisuras palpebrales con canto interno hacia abajo • Estrabismo y/o ambliopía • Línea de Schwalbe y/o nervios corneales prominentes • Pseudopapiledema • Pólipos en lengua • Paladar arqueado 	Mayoría 60% 15% 35%
TÓRAX	<ul style="list-style-type: none"> • Pectus excavatum • Pezones supernumerarios 	50%
ABDOMEN	<ul style="list-style-type: none"> • Pólipos hamartomatosos • Invaginación • Rectorragia 	30-45%
GENITO-URINARIO	<ul style="list-style-type: none"> • En el varón: macrogenitalismo 	
ESQUELÉTICO	<ul style="list-style-type: none"> • Escoliosis • Hiperlaxitud articular • Macroductilia 	50% 50%
PIEL	<ul style="list-style-type: none"> • Máculas hiperpigmentadas en el pene • Acantosis nigricans • Angioqueratoma • Manchas café con leche • Lipomas • Hemangiomas 	Mayoría 75% 10-40%
MÚSCULOS	<ul style="list-style-type: none"> • Miopatía en musculatura proximal 	60%
NEUROLÓGICO	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotonía • Retraso del desarrollo motor • Retraso en la adquisición del habla • Discapacidad intelectual (de leve a severo) • Convulsiones • Engrosamiento del cuerpo caloso 	50% } 50% 25%
ENDOCRINOLÓGICO	<ul style="list-style-type: none"> • Tiroiditis de Hashimoto 	
NEOPLASIAS (riesgo)	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de mama • Cáncer de tiroides • Adenocarcinoma de endometrio • Carcinoma de células renales • Cáncer de colon • Melanoma cutáneo 	85% 35% 28% 35% 9% 5%

