



## **Síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo (CMMRD)**

*Nombres alternativos: Síndrome de deficiencia de reparación de desajuste bialélico (BMMRD)*

### **¿Qué es el síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo?**

El síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo es una afección poco común que hace que los niños tengan más probabilidades de desarrollar los siguientes:

- Tumores cerebrales
- Cánceres de la sangre y el sistema linfático
- Pólipos (tumoraciones anormales en el tracto intestinal) y cánceres en el tracto gastrointestinal
- Cánceres de los órganos reproductivos femeninos (por ejemplo, el útero y los ovarios)
- Ciertos hallazgos físicos o en la piel, por ejemplo puntos color café con leche (áreas planas color marrón sobre la piel) o manchas en la piel que son más claras que el tono general de la piel
- Otros tipos de cáncer pediátrico

Un niño con síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo puede desarrollar más de un tipo de cáncer al mismo tiempo o más de un tipo de cáncer durante su vida.

### **¿Qué causa el síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo?**

El síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo está relacionado con los cambios en los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* o *PMS2* y rara vez con un gen llamado *EPCAM*. Los genes transportan información que indica a las células del cuerpo cómo funcionar. Los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2* ayudan a reparar un tipo específico de daño en el ADN a través de un proceso llamado “reparación de desajuste” o MMR, por sus siglas en inglés. Es más difícil para las personas con síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo reparar el daño que le ocurre naturalmente a sus genes. Esto puede llevar al crecimiento de pólipos y tumores a una edad temprana.

La mayoría de las personas tienen dos copias de cada uno de los genes MMR que funcionan en sus células. Una copia es heredada de la madre y la otra, del padre. Un cambio en el gen que hace que no funcione correctamente se llama mutación. Cuando alguien hereda una mutación del gen de MMR de la madre y otra mutación en el mismo gen de MMR del padre, tiene un síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo. En otras palabras, esta persona tiene una mutación que afecta a cada una de las 2 copias de un gen de MMR.

La mayoría de los niños con síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo heredan las mutaciones de los genes de MMR de sus padres. Los padres de un niño con síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo tienen un 25% de posibilidades, o una en cuatro, en cada embarazo, de tener un hijo con el mismo síndrome.

Todos los hijos de una persona con síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo heredarán una mutación de MMR. Para comprender las probabilidades de tener un hijo con este síndrome, la pareja de una persona con el síndrome podría considerar realizarse pruebas genéticas para ver si también cuenta con la mutación del gen de MMR.



Nota: consulte a continuación la información sobre el síndrome de Lynch. Esta es una afección en la que la persona tiene **una** mutación del gen de MMR.

### **¿Cuál es el riesgo de cáncer para niños con síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo?**

Para las personas con este síndrome, el riesgo exacto de desarrollar cáncer durante su vida no se conoce actualmente. Es de esperar que sea muy alto en estas personas. Debido a que el síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo puede causar una amplia variedad de cánceres, es difícil predecir qué tipo de cáncer podría desarrollar un niño con esta afección y cuándo ocurrirá ese cáncer.

### **¿Cómo se detecta el cáncer en las personas con síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo?**

En general, la evaluación de tumores implica someterse a determinadas pruebas de detección de tumores antes de que aparezcan los síntomas. El objetivo es detectar los tumores lo antes posible y en el estadio más tratable. Actualmente, no existen pautas de detección comunes para las personas con este síndrome. Se debe hablar sobre las pruebas de detección de tumores con un médico familiarizado con este síndrome. Las pruebas de detección pueden incluir lo siguiente:

- Exámenes físicos completos anuales o semestrales.
- Evaluación de detección del tracto gastrointestinal, incluida colonoscopia, esofagogastroduodenoscopia (EGD) y endoscopia con cápsula de video (VCE, por sus siglas en inglés).
- MRI del cerebro.
- Análisis de sangre de rutina, como por ejemplo hemograma completo.

### **¿De qué forma se realizan las pruebas genéticas para el síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo?**

El médico podría sospechar este síndrome después de estudiar la historia clínica de una persona, los resultados de exámenes físicos y los antecedentes familiares. En la mayoría de los casos, un médico o asesor genético hará preguntas acerca de la salud y los resultados de exámenes físicos de la persona y sobre la salud de otros miembros de la familia.

El asesor genético o el médico registrarán qué miembros de la familia han desarrollado tumores, qué tipos de tumores y a qué edades aparecieron. A partir de esta información, crearán un árbol genealógico. Los médicos y asesores genéticos observarán el árbol genealógico para descubrir lo siguiente:

- Si hay más cánceres de lo normal.
- Si los cánceres aparecieron a edades menores de las esperadas.
- Si los tipos de tumores coinciden con los que se podrían observar en personas con mutaciones de MMR.

Tenga en cuenta que no es poco común que un paciente con síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo no tenga demasiados casos de cáncer en la familia.

### **Pruebas genéticas de diagnóstico**

Si un médico sospecha que una persona podría tener una deficiencia de reparación de desajuste constitutivo, las pruebas diagnósticas se podrían realizar del siguiente modo:

- Se extrae una muestra de sangre.
- Se aísla el ADN a partir de las células de la muestra. Los genes de una persona están hechos de ADN.
- Se revisan ambas copias de los genes de MMR de la persona en busca de posibles cambios. Un especialista en genética compara las dos copias del gen del paciente con genes de MMR normales. Si hay diferencias, el especialista decide si esas podrían provocar una afección como la deficiencia de reparación de desajuste constitutivo.
- Si se encuentran mutaciones de un gen de MMR, el asesor genético trabajará junto a la familia de las siguientes maneras:
  - Ayudando a la familia a comprender los riesgos de cáncer que presenta la deficiencia de reparación de desajuste constitutivo.
  - Averiguando si hay otros miembros de la familia que deberían someterse a las pruebas para detectar la/las mutación/mutaciones.
  - Ayudando a tomar decisiones sobre pruebas genéticas prenatales.

En algunos casos las pruebas podrían realizarse en la muestra de tumor de la persona para dirigir mejor las pruebas genéticas.

### **Pruebas genéticas prenatales**

Los padres pueden someterse a pruebas prenatales para descubrir si un embarazo está afectado con mutaciones de MMR conocidas en la familia. Las pruebas pueden realizarse antes del embarazo o durante el mismo.

Las personas que consideren la posibilidad de hacerse pruebas prenatales deben trabajar con un asesor genético para repasar los pros y los contras de las pruebas. El asesor genético puede además ayudar a los padres a tener en cuenta cómo desean manejar los resultados de las pruebas.

**Pruebas que tienen lugar antes del embarazo** - Las pruebas que se hacen antes del embarazo se llaman diagnóstico genético previo a la implantación (PGD, por sus siglas en inglés). Este tipo de prueba genética se hace junto con la fertilización *in vitro* (IVF, por sus siglas en inglés). Las PGD ofrecen una manera de someter a los embriones a pruebas de detección de mutaciones de MMR conocidas antes de introducirlos en el útero.

**Pruebas que ocurren durante el embarazo** - Pruebas que se pueden hacer para ver si un embarazo está afectado con mutaciones conocidas de MMR. Un médico recoge células del embarazo en una de dos formas:

- **Muestreo de vellosidades coriónicas** (CVS, por sus siglas en inglés), durante el primer trimestre (primeros tres meses).
- **Amniocentesis**, durante el segundo trimestre o después (últimos seis meses).

El tejido recolectado se puede analizar para detectar la presencia de mutaciones de MMR identificadas en la familia.

Ambas pruebas conllevan riesgos menores y se debe hablar al respecto con un médico o asesor genético experimentados.

## Preocupaciones especiales

Las pruebas genéticas para el síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo es un proceso complejo. Quienes estén pensando en hacerse pruebas deben tomarse un tiempo para tener en cuenta los beneficios y los riesgos. Antes de someterse a las pruebas, deben hablar acerca del proceso con un asesor genético. Si optan por hacerse las pruebas, deben revisar los resultados de las mismas con el médico o el asesor genético para asegurarse de entender el significado de esos resultados.

A veces las familias con síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo pueden sentirse tristes, ansiosas o enojadas. Es posible que los padres que pasan mutaciones de MMR a uno o más de sus hijos se sientan culpables. Algunas personas con mutaciones de MMR podrían tener problemas para obtener cobertura por discapacidad, seguro de vida o seguro de asistencia a largo plazo en algunos estados. Se puede encontrar más información sobre discriminación genética en [www.ginahelp.org](http://www.ginahelp.org).

### **¿Un paciente con síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo tiene alguna otra necesidad de atención médica especial?**

Los niños con síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo corren riesgo de desarrollar varios tipos de cáncer durante sus vidas. Deben controlar su salud y adoptar hábitos saludables durante toda la vida. Es importante seguir haciéndose revisiones y evaluaciones físicas regulares. De tal forma, cualquier cáncer podrá detectarse precozmente, en su estadio más tratable.

Las personas con este síndrome deben estar muy atentas a signos o síntomas generales que pudieran indicar un cáncer:

- Pérdida de peso inexplicable.
- Cansancio.
- Fiebre que no cede.
- Sudoración nocturna.
- Pérdida de apetito.
- Dolores, bultos o inflamaciones sin explicación.
- Dolores de cabeza, vómitos, cambios en la visión o en la función nerviosa que no desaparecen.
- Ganglios inflamados.
- Problemas para respirar.
- Sangre en las heces.
- Dolor en el abdomen.

Otras ideas para reducir el riesgo de cáncer incluyen lo siguiente:

- Llevar una dieta saludable con mucha fruta y verdura.
- Hacer ejercicio regularmente.
- Evitar fumar o usar productos de tabaco.
- Evitar el humo de segunda mano.
- Limitar su exposición al sol y usar siempre pantalla solar y ropa de protección (mangas largas, sombrero) al estar al sol.
- Evitar la exposición a la radiación cuando sea posible.

## **Síndrome de Lynch: consideraciones de atención médica y hereditarias**

Si una persona tiene una copia funcional y una copia no funcional de un gen de MMR, tiene una afección conocida como cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis o síndrome de Lynch. Por lo general, cuando un niño tiene una deficiencia de reparación de desajuste constitutivo, se asume que ambos padres tienen síndrome de Lynch.

Las personas con síndrome de Lynch tienen mayores probabilidades de desarrollar pólipos en el colon y determinados tipos de cáncer, como cáncer de colon, uterino, de ovarios y de intestino delgado, más comúnmente en su adultez.

Una persona con síndrome de Lynch deberá hacerse un seguimiento atento con un médico (lo mejor sería un gastroenterólogo que conozca bien la afección). Existen pautas de detección de cáncer bien establecidas para el síndrome de Lynch. Comenzando en la adultez, se recomiendan exámenes de detección regulares, conocidos como colonoscopías, para buscar y extirpar cualquier pólipo y detectar cáncer de colon si estuviera presente. Las mujeres con síndrome de Lynch pueden considerar realizarse evaluaciones de detección de los órganos reproductivos. Se podrían considerar evaluaciones de detección para otros tipos de cáncer dependiendo del gen involucrado y de los antecedentes familiares.

### **¿Qué otra información y recursos hay para los niños con síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo y sus familias?**

Recursos sobre cáncer de colon y genes de MMR:

- Lynch Syndrome, Genetics Home Reference ([ghr.nlm.nih.gov/condition/lynch-syndrome](http://ghr.nlm.nih.gov/condition/lynch-syndrome))
- Hereditary Colon Cancer Takes Guts ([www.hcctakesguts.org](http://www.hcctakesguts.org))
- CCARE Lynch Syndrome ([fightlynch.org](http://fightlynch.org))
- Alianza para el cáncer de colon ([www.ccalliance.org](http://www.ccalliance.org))

Otros recursos:

- Making Sense of Your Genes: A Guide to Genetic Counseling ([www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115508/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115508/))
- Young People with Cancer: A Parent's Guide ([www.cancer.gov/publications/patient-education/young-people](http://www.cancer.gov/publications/patient-education/young-people))
- Gene Ed ([geneed.nlm.nih.gov](http://geneed.nlm.nih.gov))

### **Fuentes**

Bakry et al. Genetic and clinical determinants of constitutional mismatch repair deficiency syndrome: Report from the constitutional mismatch repair deficiency consortium. *European Journal of Cancer* (2014) 50, 987– 996.

Vasen et al. Guidelines for surveillance of individuals with constitutional mismatch repair-deficiency proposed by the European Consortium "Care for CMMR-D"(C4CMMR-D). *J Med Genet* 2014;51:283– 293.

Wimmer et al. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium 'Care for CMMRD' (C4CMMRD). *J Med Genet* 2014;51:355-365

Wimmer K and Kratz, CP. Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome. *Haematologica* 2010; 95(5).

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf)