

## CASO CLÍNICO: Paciente afectada de cáncer de mama con antecedentes familiares.

Recientemente a la Sra. C.S.V., de 45 años se le ha detectado un c. de mama de la que ha sido operada. La paciente explica que a su madre se le diagnosticó también un c. de mama a los 49 años y que se murió a causa de ello a los 72 años. La paciente tiene una hija de 18 años y una hermana de 47 años, con una hija de 20 años.

Delante de esta situación ¿es necesario un estudio genético? Uno de los criterios para el estudio de los genes *BRCA1* y *2* en pacientes con c. de mama/ovario es cuando se encuentran dos casos de c. de mama de primer grado de parentesco y diagnosticados antes de los 50 años, por lo que, en este caso, es recomendable realizar el estudio genético de ambos genes.

### Breve explicación del c. de mama/ovario hereditario.

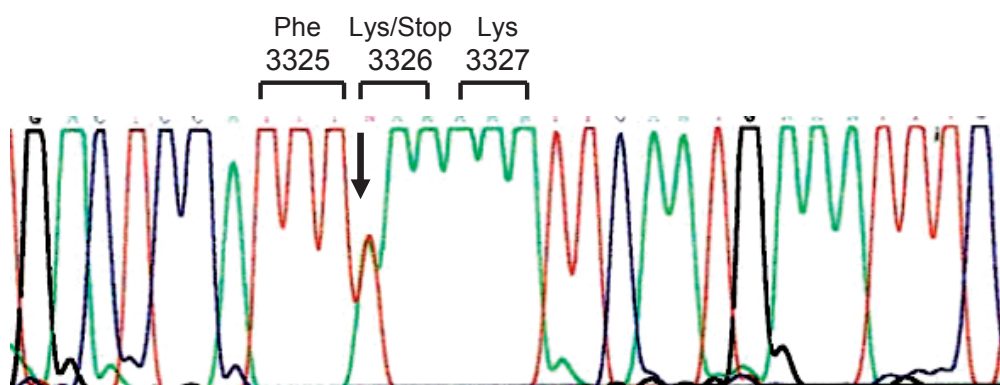
El cáncer de mama (OMIM: 114480) es la neoplasia más común que afecta a las mujeres. Aproximadamente una de cada doce mujeres desarrolla la enfermedad antes de los 70 años. De éstas, el 8-10 % desarrollan el cáncer debido a una predisposición genética. Los genes que están implicados más frecuentemente son dos: el gen *BRCA1* y el gen *BRCA2*. Su patrón hereditario es autosómico dominante. Otros genes asociados con el cáncer de mama hereditario son: *CHEK2*, *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1*, *ATM*, *BRIP1* y *PALB2* entre otros, pero con frecuencias mucho más bajas.

El gen *BRCA1* (OMIM: 113705) es un gen supresor de tumor situado en la región cromosómica 17q21. Está formado por 24 exones y codifica una proteína de 1.863 aminoácidos. Se han descrito centenares de mutaciones diferentes. Muchas de estas mutaciones son únicas pero hay algunas que son recurrentes. En las mujeres, las mutaciones en el gen *BRCA1* confieren, en promedio, un riesgo acumulado del 65% de desarrollar un cáncer de mama y un riesgo del 40% de desarrollar un cáncer de ovario antes de los 70 años. El gen *BRCA2* (OMIM: 600185) también es un gen supresor de tumor y está situado en la región 13q13. Está formado por 27 exones y codifica una proteína de 3.418 aminoácidos. También se han descrito centenares de mutaciones diferentes. Las mutaciones en el gen *BRCA2* confieren, en promedio, un riesgo del 45% de desarrollar cáncer de mama y un riesgo del 10% de desarrollar cáncer de ovario.

El estudio genético consiste en la secuenciación completa de todos los exones y regiones flanqueantes de ambos genes, ya sea por secuenciación clásica de Sanger o por secuenciación masiva. En caso de que no se observe ninguna alteración genética, debe procederse al estudio por MLPA para detectar la posible presencia de deleciones o duplicaciones grandes.

## Resultados:

Al estudiar en la consultante, los dos genes *BRCA1* y *2* mediante secuenciación, hallamos el cambio c.9976A>T (p.Lys3326\*) en heterocigosis en el exón 27 del gen *BRCA2* (NM\_000059.3) (figura 1) que predice un codón de parada y en consecuencia se pierden los últimos 93 aminoácidos. Otros cambios que hemos hallado al secuenciar, han sido cambios sinónimos (no cambia el aminoácido) o no sinónimos (cambia el aminoácido), todos ellos descritos como polimorfismos frecuentes, no asociados con este síndrome. Con este resultado, se podría realizar el informe genético y recomendar el estudio de portadores de dicha mutación, en su hija y en su hermana y si esta fuese portadora, también en su hija. En las mujeres que resultasen ser portadoras, su riesgo de desarrollar c. de mama y ovario sería muy alto respecto a la población general (ver explicación anterior) y entre las opciones está la mastectomía bilateral así como se recomendaría un seguimiento exhaustivo ante la posibilidad de c. de ovario. También podríamos predecir que los futuros hijos tendrían un 50% de posibilidades de ser portadores de la mutación.



**Figura 1:** El cambio genético encontrado en heterocigosis en la paciente (c.9976A>T; p.Lys3326\* en el exón 27 del gen *BRCA2*) está señalado con una flecha.

Sin embargo, cuando se encuentra una alteración genética, ya sea de apariencia benigna o, como en este caso, aparentemente causante de la enfermedad (se trata de una mutación que predice un codón de parada), siempre debe buscarse si hay información acerca de ella. En este caso, si buscamos bibliografía, nos encontramos con que se trata de una variante aparentemente no relacionada con el desarrollo del cáncer de mama que, aunque predice una terminación prematura de la proteína, se ha hallado en población control y también en pacientes con c. de mama que presentan además, otras mutaciones claramente patológicas:

*Nature Genetics*, 1996;14:253-254 y *British Journal of Cancer*, 2004;90:1244-1251.

Por lo tanto, la alteración genética que hemos encontrado no es claramente patológica. Así pues, deberemos realizar el estudio por MLPA para seguir buscando alteraciones genéticas en *BRCA1* y *2* que expliquen los c. de mama de esta familia. En el caso de que no se encontrase ninguna mutación en *BRCA1* y *2*, deben pensarse otras posibilidades: 1) por razones meto-

dológicas no se ha detectado la mutación en *BRCA1* o *2* causante de la enfermedad, 2) la mutación está en otro gen, o 3) se trata de dos casos esporádicos.

De ahí se desprende la importancia de comprobar siempre si la alteración genética encontrada está descrita y leer el artículo donde se menciona para poder valorar si se trata de una mutación causante o no de la patología que estemos estudiando. En este caso, si hubiésemos interpretado que la mutación encontrada era la causante de la enfermedad, habríamos estudiado al resto de familiares dando un consejo equivocado tanto a los que hubiéramos encontrado portadores como a los que no y también a sus descendientes, tomando decisiones clínicas inapropiadas.

---