



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

"Cáncer endometrial y síndrome de Lynch tipo II, reporte de un caso"

TÉSIS:

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

PRESENTA:

Dr. Armin Alvaro Quispe Cornejo

ASESOR:

Dra. Ana Lilia Morales Leyte

MÉDICO ADSCRITO Y JEFE DE SERVICIO A LA DIVISIÓN DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

CIUDAD DE MÉXICO MAYO DEL 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

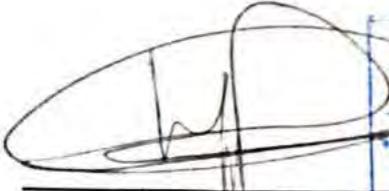
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

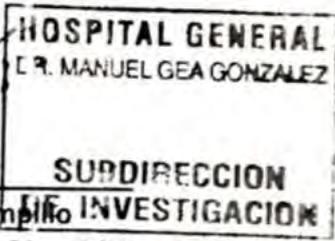
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

AUTORIZACIONES



Dr. Héctor Manuel Prado Calleros
Director de Enseñanza e Investigación.



Dr. Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica


Dra. Jordana Lemus Sandoval
Jefa de la Unidad de Terapia Intensiva Adultos

Este trabajo de tesis con número de registro: **26-26-2017**, presentado por Armin Alvaro Quispe Cornejo se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis: Ana Lilia Morales Leyte, con fecha 25 de mayo de 2017 para su impresión final.



Dr. Héctor Manuel Prado Calleros
Director de Investigación Biomédica



Dra. Ana Lilia Morales Leyte
Investigadora Principal

“Cáncer endometrial y síndrome de Lynch tipo II”

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en la División de: Terapia Intensiva Adultos bajo la dirección de la Dra. Jordana Lemus Sandoval con el apoyo de la Dra. Ana Lilia Morales Leyte y adscritos de la División quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

COLABORADORES:



Dra. Ana Lilia Morales Leyte
Investigadora Principal



Dr. Armin Alvaro Quispe Cornejo
Investigador Asociado Principal

AGRADECIMIENTOS

A todos quienes colaboraron durante mi formación en estos dos años, por representar mi **apoyo permanente**.

Al hospital general Dr. Manuel Gea González, por representar mi **hogar** donde pasé la mayor parte del tiempo.

A todos y cada uno de mis revisores quienes con sus talentos y actitudes combinadas me motivaron y reforzaron el pensamiento de *«jamás dejar de leer y aprender»* y reafirmaron mi crecimiento personal **moral**.

A la jefa de mi servicio, Jordana Lemus Sandoval, quien con su objetividad, confianza, actitud y visión le dio **sentido y dirección** a mis conocimientos, actitudes y destrezas.

A todo el equipo de la Terapia Intensiva Adultos (autoridades, colegas en general, compañeros proveedores de cuidados en salud, personal de intendencia, etc.) por representar mi **familia**.

A todos los colegas de los servicios con los que trabajamos diariamente, por representar un elemento fundamental en nuestra labor de **solidaridad** con los pacientes.

Y a todas aquellas personas que verdaderamente me brindaron su apoyo sincero, incondicional y desinteresado para concretar mis propósitos, metas y objetivos; por representar **motivación, inspiración y lealtad**.

Cáncer endometrial y síndrome de Lynch tipo II, reporte de un caso

RESUMEN

Las mujeres en edad reproductiva son un grupo vulnerable de patologías asociadas con síndromes hereditarios de mal pronóstico, por lo que los esfuerzos del equipo de salud en sus diferentes niveles deben tener en cuenta estas entidades para su detección oportuna y consejo genético cuando se requiera.

El síndrome de Lynch es una entidad poco conocida en la atención primaria de salud mayormente asociada a carcinoma de colon pero principal causa de carcinoma endometrial en mujeres menores de 50 años. Tiene relevancia el conocimiento del riesgo de cada uno de los tipos de cáncer asociados con este síndrome, por parte de los profesionales de la salud, para optimizar el examen físico detallado, el abordaje sistemático y principalmente las estrategias de cribado, diagnóstico e intervención precoz.

Palabras clave: cáncer de endometrio, síndrome de Lynch, choque séptico, síndrome consuntivo.

ABSTRACT

Women of childbearing age are a vulnerable group to pathologies associated with poor prognosis heritable syndromes, so the efforts of the health team at different levels should take these entities into account for timely detection and genetic counseling when required.

Lynch syndrome is a poorly understood entity in primary health care mostly associated with colon carcinoma but the main cause of endometrial carcinoma in women younger than 50 years. The knowledge of the risk of each type of cancer associated with this syndrome, by health professionals, is relevant to optimize the detailed physical examination, the systematic approach and mainly the strategies of screening, diagnosis and early intervention.

Keywords: endometrial cancer, Lynch syndrome, septic shock, consumptive syndrome.

Introducción: El cáncer endometrial es el sexto cáncer más frecuente del mundo con 319000 casos por año.¹ Su incidencia varía, pero en los países desarrollados representa el primer lugar de los carcinomas del tracto genital femenino, posición que es ocupada por el cáncer de cuello uterino en los países en vías de desarrollo.¹ El 90 % de los cánceres de endometrio son de aparición espontánea en mayores de 50 años pero aproximadamente un 10 % tienen bases hereditarias. Se han sugerido dos modelos genéticos en el desarrollo del cáncer de endometrio: el asociado al síndrome de carcinoma colorrectal no polipósico (Síndrome de Lynch) y la predisposición sólo para el cáncer de endometrio, ambos síndromes autosómicos dominantes causados por una mutación germinal en genes reparadores del empalme del DNA (MMR).² El síndrome de Lynch (carcinoma colorrectal no polipósico) es la causa más frecuente de carcinoma endometrial hereditario. Se debe a la transmisión por línea germinal de genes defectuosos cuyas proteínas están relacionadas con la reparación de pequeñas secuencias del ADN llamados microsatélites, (MSH2, MLH1, MSH6 Y PMS2) y/o EPCAM, que resulta en un patrón de herencia autosómico dominante. El tipo histológico más frecuente asociado con el síndrome de Lynch es el endometriode.

El cáncer de endometrio de tipo endometriode, se manifiesta principalmente por sangrado vaginal intermitente (90%) y aparece en la postmenopausia en el 90-95% de los casos o en forma de sangrado intermenstrual en las pacientes premenopáusicas. Otras menos frecuentes son el flujo maloliente (en estadios avanzados) y el dolor pélvico difuso asociado con hemato/piometra. Excepcionalmente es metastásico en etapas tempranas, excepto en estadios avanzados. Los factores de riesgo son obesidad, diabetes, hipertensión, que influirán en las decisiones terapéuticas y en la tasa de complicaciones al tratamiento.³

Reporte del caso:

Se trata de una paciente de 29 años, casada, ama de casa, con secundaria completa, procedente y residente de la ciudad de México con predisposición familiar para diabetes por la abuela paterna,

hipertensión arterial por el abuelo paterno y cáncer de endometrio por la madre, sin antecedentes de viajes recientes sin embargo con consumo de bebidas alcohólicas y cigarrillos ocasionalmente, sometida a cesárea y salpingooforectomía 2 años antes de su admisión, tuvo tratamiento hormonal hace 5 años como método de planificación familiar, hace 3 años con datos de infección en la citología cervical, fue eumenorreica, tuvo 8 gestaciones, 6 partos, 1 cesárea y 1 aborto, tenía 7 hijos vivos.



Figura 1. TAC de abdomen y pelvis
Engrosamiento endometrial, engrosamiento de pared vesical, hidronefrosis bilateral, líquido libre en cavidad abdominal, reacción inflamatoria intestinal.

Fue admitida al hospital por un cuadro de 7 meses de evolución caracterizado por astenia, adinamia, malestar general, disnea de medianos esfuerzos, ortopnea y fatiga; inicialmente acudió a su centro de salud, fue diagnosticada de "anemia", tratada con hierro, ácido fólico y complejo B sin mejoría. A continuación se asoció palidez mucocutánea generalizada, hiporexia, palpitaciones, pérdida de 8kg de peso no intencionado en 1 mes; la refirieron a un hospital de mayor nivel, con anemia severa con hemoglobina de 2.6g/dL; se efectuó aspirado de médula ósea: "sin células atípicas", fue transfundida con 5 concentrados eritrocitarios, se concluyó en anemia carencial y a su alta se reportó Hb 7.8 g/dL con indicación de fumarato ferroso, ácido fólico, vitamina C, E, B12 y complejo B, sin mejoría.

Subsiguientemente presentó dolor en hipogastrio, de aparición progresiva, tipo cólico, de severa intensidad 8/10, de ritmo diario, periodicidad continua, con exacerbación al esfuerzo físico, sin atenuantes ni irradiación, acudió a médico particular, realiza ultrasonografía abdominal y pélvica que informa: "útero piriforme, bordes regulares, paredes definidas, endometrio engrosado, vejiga con pared engrosada 3.4mm, ovarios no valorables. Hígado, vesícula biliar y páncreas sin alteraciones. Riñones con hidronefrosis severa, probable ureterocele y líquido libre en cavidad abdominal". Finalmente acudió a esta institución.

Al examen físico su presión arterial fue de 110/70mmHg, la frecuencia cardíaca de 100 latidos por minuto, la frecuencia respiratoria de 18 respiraciones por minuto y la temperatura se encontraba en 36°C, caquéctica, somnolienta, pálida, con abdomen globuloso, con datos de ascitis, dolor difuso, masa dura en hipocondrio, flanco y fosa iliaca derecha, fuerza +/+++ , extremidad pélvica derecha con edema, leucorrea verdosa al tacto vaginal". Laboratorialmente destaca anemia severa normocítica hipocrómica, leucocitosis con neutrofilia y linfocitosis, trombocitosis leve e hipoglucemia.

Fue transfundida con 1 paquete globular, marcadores tumorales con ACE 7.7, AFP 4.35, CA-125 398, CA19-9 11.2. Se realizó tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen y pelvis (Figura 1), ante los hallazgos se colocó catéter doble J bilateral sin complicaciones, ante hipercalcemia se inició cinacalcet. Posteriormente presentó taquipnea súbita, taquicardia de 160 latidos por minuto con signos de gravedad, deterioro del estado de consciencia con Glasgow 8/15 por lo que se decidió manejo avanzado de la vía aérea y compensación de la taquicardia, se descartó trombo embolia pulmonar y evento cerebro vascular con angiotomografía torácica y TAC de encéfalo respectivamente, y fue transferida a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de la institución.

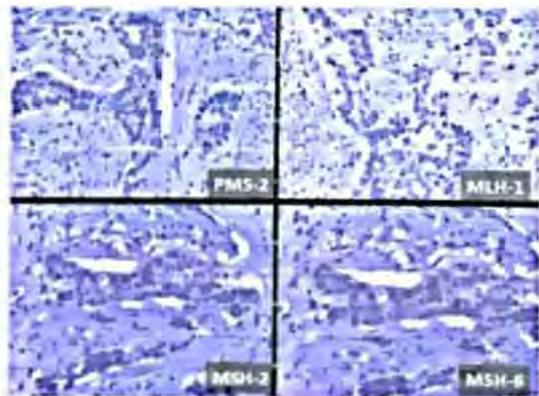


Figura 2. Inestabilidad microsatelital con mutación en dos de los genes

A su ingreso a la UCI la presión arterial fue 130/80mmHg, la frecuencia cardíaca 98 latidos por minuto, la frecuencia respiratoria de 16 respiraciones por minuto, la temperatura de 36°C, su gasometría arterial mostraba pH 7.42, PaO₂ 65, PaCO₂ 32, SaO₂ 90, PaFi 154, HCO₃ 22.6, lactato 1.7, ingresó con apoyo vasopresor en base a norepinefrina.

Cirugía Oncológica consideró la posibilidad de un tumor germinal descartando mayor compromiso metastásico mediante resonancia nuclear magnética (RNM). La valoración por Ginecología reportó: "pérdida de anatomía del cérvix, vagina y anexos no palpables, secreción transvaginal abundante, fétida, amarillo verdosa".

A las 24 horas, presentó disminución de los niveles de plaquetas, con hemorragia digestiva alta, recibió tratamiento protector de mucosa digestiva, reposición de líquidos y electrolitos, la endoscopia mostró: "esofagitis grado D de Los Angeles, gastropatía erosiva y colocación de sonda naso yeyunal". Se inició meropenem y vancomicina tras toma de muestra para hemocultivos y de lavado bronco alveolar (LBA) por los antecedentes de hospitalizaciones previas y la poli medicación recibida, requirió mayores parámetros ventilatorios, recibió doble vasopresor, en el LBA se aisló *Pseudomonas aeruginosa* y en el hemocultivo *Cándida sp.*, se ajustaron antibióticos.

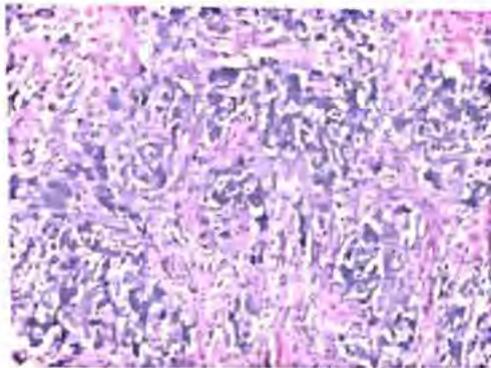


Figura 3. Carcinoma endometrial de tipo endometriode grado III

Ante la gravedad de su evolución fue valorada por el servicio de Cuidados Paliativos concluyendo en un índice de Karnofsky de 10 (moribundo irreversible) ⁴, consecuentemente la familia decidió limitación de esfuerzos terapéuticos y orden de no reanimación; finalmente la paciente falleció con autorización de estudio postmortem.

El estudio histopatológico concluye: carcinoma de endometrio de tipo endometriode grado III de la FIGO con ausencia de proteína de reparación microsateles MLH1 y PMS-2 (Figura 2) con metástasis a: ovarios, salpinges, vejiga, colon, diafragma, mesocolon, mesenterio, tejidos blandos retroperitoneales, vena cava inferior (trombo neoplásico), y adventicia de aorta. Probablemente asociado

con Síndrome de Lynch. Calcificación intersticial del pulmón (calcinosis pulmonar), nefrocalcinosis, calcificación distrófica de ambos uréteres, daño alveolar difuso, miopatía hipóxica multivisceral, hemorragia reciente de la pulpa roja, necrosis tubular aguda, deslipoidización de las glándulas suprarrenales, laringotraqueitis aguda ulcerada, neumonía de focos múltiples, endocarditis por *Cándida sp.*, esofagitis aguda ulcerada por *Cándida sp.*

Discusión: El síndrome de Lynch del subtipo molecular II (tumores por inestabilidad de microsateles) no es habitualmente reportado ya que es de diagnóstico genético, sin embargo, a través del estudio subrogado de inmunohistoquímica para las enzimas de reparación del ADN, es posible su detección en conjunto con el estudio histopatológico. Existe una amplia descripción de sus variantes. Estas mutaciones en los microsateles, aumentan la tasa de mutaciones del ADN en genes que predisponen al desarrollo de diversos tipos de cáncer. El carcinoma endometrial es una parte integral del síndrome de carcinoma colorectal no polipósico y las mujeres con inicio precoz pueden estar afectadas por esta alteración genética. Hasta un tercio de los carcinomas endometriales de tipo endometrial demuestran expresión anormal de las proteínas de MMR del ADN, o estar asociadas con alteraciones epigenéticas como la hipermetilación del promotor de MLH1, o mutación germinal de MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2, con la consecuente pérdida de la expresión de las proteínas que se detectan por inmunohistoquímica. La ausencia de tan solo una de estas proteínas, indica con alta sensibilidad y especificidad, una alteración genética, por lo que se sugiere realizar análisis genético para su confirmación.

La paciente del caso tuvo un tiempo de evolución prolongado lo cual provocó múltiples daños a diferentes aparatos y sistemas, considerando que: su patología de base provoca inmunodepresión y la hace susceptible a gérmenes saprófitos y a padecimientos con manifestaciones comunes de enfermedades poco comunes ⁶, el tipo y subtipo de carcinoma



Figura 4. Fondo uterino con endocrioste de aspecto granular, blanco perlado

endometrial que padecía irreversiblemente la hizo vulnerable a complicaciones fatales y el compromiso metastásico a 10 estructuras (ovarios, salpinges, vejiga, colon, diafragma, mesocolon, mesenterio, tejidos blandos retroperitoneales, vena cava inferior, y adventicia de aorta) implica una sobrevida del 17% en un tiempo menor a 5 años.⁷

Con respecto al diagnóstico histopatológico, la sospecha clínica debe existir, con una historia familiar de cáncer de endometrio, en el caso fue por línea materna, además la edad menor de 50 años y las características histológicas de «carcinoma grado III (Figura 3) y pérdida de la expresión en dos de los genes reparadores de errores de replicación de DNA (MLH1 y PMS2) por inmunohistoquímica (Figura 2)» nos permiten establecer el diagnóstico, junto a la cantidad de linfocitos peritumorales (más de 40 linfocitos por 10 campos de alto poder), pero el estándar de oro para el diagnóstico son las pruebas genéticas. Por lo que la paciente debe ser referida a una evaluación genética integral.⁸

Si bien no es una enfermedad diagnosticada de forma simple, podemos adaptar la recomendación de la Sociedad de Oncólogos Ginecológicos de una evaluación genética para el síndrome de Lynch en aquellos que cumplen cualquiera de los siguientes criterios⁸:

- Cáncer de endometrio diagnosticado antes de los 50 años de edad.
- Uno o más familiares de primer grado con un tumor asociado a Lynch, con uno de los cánceres diagnosticados con menos de 50 años de edad.
- Cáncer endometrial o colorrectal diagnosticado en dos o más parientes de primer o segundo grado con tumores asociados a Lynch, independientemente de la edad.
- Pacientes con un pariente de primer o segundo grado con un gen conocido de reparación de desajustes.
- Presencia de tumores sincrónicos o metacrónicos colorrectales u otros tumores asociados a Lynch, independientemente de la edad.
- Cáncer endometrial con linfocitos infiltrantes de tumores, linfocitos peritumorales o histología tumoral indiferenciada, segmento inferior del segmento uterino diagnosticado en un paciente menor de 60 años.

Conclusión y recomendaciones: La edad de presentación joven de un caso de carcinoma de endometrio debe hacer sospechar de un síndrome hereditario, tal como el Síndrome de Lynch, cuyo riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal es 80%, cáncer de endometrio 60% y cáncer de ovario 12%.⁹ En mujeres jóvenes, el riesgo de cáncer de endometrio puede llegar a ser aún mayor que el de colon, por lo que la detección temprana de manifestaciones ginecológicas y la toma de biopsias es relevante. Esta paciente se encontraba en un estadio clínico avanzado, que la llevó a complicaciones, daño orgánico múltiple, choque séptico y muerte.

Agradecimientos: Se agradece al departamento de Patología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" por el apoyo brindado para la realización de la inmunohistoquímica de este caso.

Referencias bibliográficas:

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 22/April/2017.
2. Parc YR, Halling YC, Burgart JL et al., "Microsatellite instability and hMLH1/hMSH2 expression in young endometrial carcinoma patients: associations with family history and histopathology," *Int J Cancer*, vol. 86, no. 1, pp. 60-66, 2000.
3. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, Brewer M, Boruta D, Villella J, Herzog T, Abu Shahin F; Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Endometrial cancer: a Review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol*. 2014 Aug;134(2):385-92.
4. Mor V, Laliberte L, Morris J, Wiemann M. The Karnofsky Performance Status Scale An Examination of its Reliability and Validity in a Research Setting. *Cancer* 53:2002-2007, 1994. Available from:

[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/10970142\(19840501\)53:9%3C2002..AID-CNCR2820530933%3E3.0.CO;2-W/pdf](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/10970142(19840501)53:9%3C2002..AID-CNCR2820530933%3E3.0.CO;2-W/pdf)

5. Kurman R, Hedrick L, Ronnett B. Blaustein's Pathology of the female genital tract. 6th ed. USA: Springer; 2011
6. Matz R. Principles of medicine. NY State J Med 1977; 77:99-101
7. National Cancer Institute. Endometrial cancer treatment Physician Data Query (PDQ). 2015; Available from:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/endometrial/healthprofessional>
8. Chen L, Berek J. Endometrial carcinoma: Clinical features and diagnosis. UpToDate 2017, Literature review current through: Feb 2017
9. Wong A, Ngeow J. Hereditary syndromes manifesting as endometrial carcinoma: How can pathological features aid risk assessment?. BioMed Research International. Volume 2015, Article ID 219012