

J. Ferrís i Tortajada, J. Garcia i Castell\*,  
 J.A. López Andreu\*\*, C. Pellicer  
 Porres\*\*\*

*An Esp Pediatr 1999;50:4-13*

## Introducción

Las neoplasias, similarmente a otros procesos fisiológicos y patológicos que se desarrollan en los organismos vivos, son el resultado final de la combinación de dos clases de determinantes: a) genético o endógeno; y b) medioambiental o exógeno<sup>(1-3)</sup>. Cada determinante está constituido por infinidad de factores, la mayoría de ellos aún desconocidos. Los resultados de sus múltiples interrelaciones son difíciles de interpretar. Acciones que ocurren prenatalmente (incluso preconcepcionalmente) generan efectos que se manifiestan tras largos periodos de latencia, pudiendo aparecer en cualquier edad de la vida<sup>(4,5)</sup>. La carga genética puede ser modulada y modificada por hábitos de conducta y la mayor o menor exposición ambiental a los agentes cancerígenos<sup>(2,6,7)</sup>.

Genéricamente el cáncer es una enfermedad genética que se desarrolla por la acumulación de mutaciones generadoras de la selección clonal de células con un comportamiento biológico agresivo<sup>(3,4)</sup>. La gran mayoría de las mutaciones son somáticas y por tanto sólo se encuentran en las células neoplásicas. Estrictamente se denominan cánceres genéticos o hereditarios a los que se desarrollan en pacientes portadores de mutaciones específicas en sus células germinales y que, por tanto, están presentes en todas las restantes células somáticas<sup>(1,8)</sup>. Se caracterizan por agrupamientos familiares con un patrón de incidencia en edades más precoces que las de los cánceres esporádicos, mayor frecuencia de afectación bilateral o multifocal unilateral, tumores diferentes en órganos embriológicamente afines, mayor riesgo de segundas neoplasias entre los supervivientes y, normalmente, asociados con otras manifestaciones fenotípicas en forma de síndromes característicos de variable severidad precediendo la aparición de los cánceres<sup>(8-12)</sup>. Epidemiológicamente se han descrito varios centenares de cánceres hereditarios, permitiendo las técnicas de biología molecular identificar y secuenciar los genes implicados en algunas decenas de estos síndromes. Los más importantes están expuestos en las tablas I, IIa y IIb<sup>(1,3,6,9-13)</sup>. Considerando todos los segmentos poblacionales estos síndromes genéticos hereditarios afectan al 1-2% de los cánceres<sup>(1,9)</sup>. En la época pediátrica la frecuencia es mayor, cal-

## Factores genéticos asociados a cánceres pediátricos

culándose entre el 4-10% de los casos<sup>(11,12)</sup>. La mayoría de los factores genéticos también desencadenan diversos tumores durante las décadas posteriores entre los pacientes supervivientes.

Esta revisión pretende actualizar y divulgar entre los pediatras los principales síndromes genéticos que se asocian a tumores benignos y malignos, especialmente durante la época pediátrica. Ha sido realizada mediante la búsqueda bibliográfica de los últimos 25 años obtenida del Medline y Cancerlit. Se han seleccionado los trabajos más interesantes y, de sus referencias, se han recuperado las más relevantes publicadas previamente al periodo de la búsqueda.

### Síndromes hereditarios recesivos (Tabla I)

#### 1. Ataxia telangiectasia (AT)<sup>(14,18)</sup>

Enfermedad hereditaria autosómica recesiva caracterizada por alteraciones neurológicas, epiteliales, inmunológicas, analíticas, y por un riesgo mayor de presentar diversas neoplasias (Tabla III). La ataxia es el rasgo fundamental de la enfermedad, manifestándose durante el primer año de vida con predominio troncal y posterior progresión hasta necesitar silla de ruedas antes de finalizar la primera década. Las telangiectasias aparecen, como finos resaltes rojo brillantes de los capilares, en los ángulos de los ojos y posteriormente se extienden al resto de la conjuntiva ocular entre los 3-5 años de edad. Después aparecen en cara, cuello y otras zonas cutáneas expuestas a la luz solar, acompañándose de manifestaciones progéricas. El déficit inmunológico humoral, consecuencia de reordenamientos defectuosos de los genes codificadores de las inmunoglobulinas, se traduce en una mayor frecuencia y gravedad de las infecciones respiratorias especialmente de vías bajas. Los tumores asociados con más frecuencia son los linfomas no-Hodgkin, linfomas Hodgkin y leucemias agudas de estirpe B, mientras que los restantes tumores descritos en la tabla III se presentan en menor proporción. Los familiares heterocigóticos que no manifiestan los rasgos típicos de la enfermedad también reflejan un riesgo mayor que el poblacional de desarrollar las mismas neoplasias.

Las células de estos pacientes presentan una hipersensibilidad a los agentes que dañan el ADN, especialmente a las radiaciones ionizantes, siendo más evidente en los linfocitos B y fibroblastos. Este defecto resulta de la pérdida del control de la reparación del ADN en las fases celulares de S, G<sub>1</sub> y G<sub>2</sub>. Generada por el gen ATM localizado en el cromosoma 11 (q 22-23) y por diversas traslocaciones en los cromosomas 7 y 14. Todas las fun-

Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil La Fe . Valencia. \* Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Sagunto. Valencia. \*\* Sección de Neumología Pediátrica. Hospital Infantil La Fe. Valencia. \*\*\* Departamento de Pediatría. Hospital Infantil La Fe. Valencia.

Correspondencia: Josep Ferrís i Tortajada. Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil La Fe. Avda. de Campanar, 21. 46009 Valencia.

Tabla I Principales síndromes hereditarios recesivos asociados a tumores<sup>(1,3,6,9-31)</sup>

Síndrome	Tumores principales	Tumores secundarios (Tabla III)	Genes implicados	Localización cromosómica
Ataxia telangiectasia	Linfomas LLA		ATM	11 (q 22-23)
Anemia de Fanconi	LMA	Hepáticos, SNC Ginecológicos Gastrointestinales Orofaringeos	FACC FACA ? ?	9 (q 22-23) 16 (q 23-24) 20 q? ?
Xeroderma pigmentosum	Epiteliales	Cavidad bucal SNC, sarcomas, pulmón, útero	XPA, XPB, XPC XPD, XPE, XPF, XPG, XPV	Inespecífica
Síndrome de Bloom	LLA LMA	Linfomas Epiteliales TW Gastrointestinales	BLM	15 (q 26.1)

*LLA: Leucemia linfoblástica aguda. LMA: Leucemia mieloide aguda. SNC: Sistema nervioso central. TW: Tumor de Wilms.*

ciones del gen ATM aún no están conocidas, sugiriéndose que la reparación del ADN alterado se realiza, al menos parcialmente, mediante la inducción del gen supresor tumoral p 53. El gen es heterogéneo con cinco subgrupos estrechamente relacionados. La futura identificación y secuenciación de estos subgenes y de sus productos proteicos aportará importantes avances en el conocimiento de los mecanismos implicados en las neoplasias radioinducidas.

## 2. Anemia de Fanconi (AF)<sup>(19-22)</sup>

Síndrome hereditario autosómico recesivo, caracterizado por pancitopenia progresiva, pigmentación cutánea, alteraciones esqueléticas y un mayor riesgo de desarrollar leucemias agudas mielomonocíticas. Los pacientes también presentan neoplasias hepáticas, del sistema nervioso central (SNC), ginecológicas, orofaríngeas y gastrointestinales. Los miembros familiares heterocigóticos no presentan un mayor riesgo de padecer estos tumores.

En su génesis intervienen cuatro grupos de genes, de los cuales se han identificado dos: el FACC localizado en el cromosoma 9 (q 22-23) y el FACA en el cromosoma 16 (q 23-24) que intervienen activamente en la reparación del ADN sin conocerse los mecanismos subyacentes de estas acciones.

## 3. Xeroderma pigmentosum (XP)<sup>(23-27)</sup>

Enfermedad hereditaria autosómica recesiva, rara, con una prevalencia de 1 caso cada 250.000 habitantes, siendo más frecuente en niños y adolescentes. Etimológicamente deriva del griego describiendo la típica sequedad y pigmentación cutánea.

Está caracterizada por fotosensibilidad severa (edema, vesículas y quemaduras tras mínimas exposiciones a la luz solar) que se manifiesta en el 50% de los pacientes a los 18 meses y en el 75% a los 4 años de edad. Después se produce una pigmentación difusa y la aparición de pecas. El daño actínico cau-

sa cambios poiquilodermatósicos con aparición de telangiectasias, atrofia, queratosis actínica y carcinomas cutáneos a una edad media de 8 años que contrasta con los 50-60 años de la población general. También son típicas las alteraciones oculares en las áreas expuestas a la luz con desvitalización, moteado, pigmentación y neoplasias corneales. Además de los tumores cutáneos (basocelulares, células escamosas y melanomas) y oculares, pueden desarrollar neoplasias de cavidad bucal, SNC, sarcomas, broncopulmonares y ginecológicas. Algunos pacientes presentan rasgos fenotípicos de hipogonadismo y defectos del SNC (microcefalia, ataxia, espasticidad, trastornos mentales y sordera). Otras enfermedades, como la leucodistrofia (ictiosis, pelo ralo y quebradizo y tumores cutáneos) y el síndrome de Cockaine (disfunción neurológica severa e hipersensibilidad cutánea, pero sin aparición de tumores) se incluyen como variedades del XP por presentar mecanismos fisiopatológicos similares.

Actualmente el término XP designa a un grupo heterogéneo de enfermedades originadas por mutaciones puntiformes de al menos ocho genes (XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG y XPV) que condicionan la variable afectación neurológica y el común denominador de las alteraciones cutáneas degenerativas. Las mutaciones, sin localización cromosómica específica, generan disfunción de los mecanismos enzimáticos que reparan la escisión de los nucleótidos del ADN causadas por los agentes cancerígenos físicos, especialmente las radiaciones ultravioletas.

Los familiares heterocigóticos no presentan las alteraciones epiteliales, pero tienen un riesgo cuatro veces mayor que la población normal a desarrollar cánceres cutáneos. Los pacientes con XP viven 30 años menos que la expectativa de vida normal. El diagnóstico prenatal mediante el estudio de fibroblastos del líquido amniótico es útil para retrasar y prevenir las alteraciones degenerativas y neoplásicas epiteliales. Las normas muy estrictas, se deben aplicar en época neonatal y consisten en evi-

Tabla IIa Principales síndromes hereditarios dominantes asociados a tumores<sup>(9-13,32-85)</sup>

<i>Síndrome</i>	<i>Tumores principales</i>	<i>Tumores secundarios</i>	<i>Genes implicados</i>	<i>Localización cromosómica</i>
Li-Fraumeni	Sarcomas, mama	SNC, LLA, LMA, Carcinomas adrenocorticales	P53	17 (p 13.1)
RB Familiar	RB	OS, sarcomas, SNC, epiteliales, mama, linfomas	RB 1	13 (q 14.3)
Neurofibromatosis 1	Neurofibromas, gliomas ópticos	GNB, meningiomas, FCT, LMA, sarcomas	NF 1	17 (q 11.2)
Neurofibromatosis 2	Neurinomas acústicos, meningiomas	Gliomas, ependimomas, Neurofibromas, Schwannomas	NF 2	22 (q 11.1-13.1)
TW Familiar 1	TW	-----	TW 1	11 (p 13)
TW Familiar 2	TW	Hepatoblastomas, Carcinomas adrenocorticales	TW 2	11 (p 15)
NB Familiar	NB	FCT	?	?
Neoplasia múltiple endocrina tipo 1	Pancreáticos, adenomas pituitarios	Hiperplasia paratiroides	MEN 1	11 (q 13)
Neoplasia múltiple endocrina tipo 2	Carcinomas tiroides, FCT	Hiperplasia paratiroides, GN, hamartoma GI	RET	10 (q 11.2)
Esclerosis tuberosa	Rabdomiomas cardíacos, angiofibromas faciales	Hamartomas retinianos, SNC, sarcomas	TSC 1 TSC 2	9 (q 34) 16 (p 13.3)
Von Hippel-Lindau	Hemangioblastomas SNC	Angiomas retinianos, FCT, carcinoma renal	VHL	3 (p 25-26)

*SNC: Sistema nervioso central. LLA: Leucemia linfoblástica aguda. LMA: Leucemia mieloide aguda. RB: Retinoblastoma. OS: Osteosarcoma. FCT: Feocromocitoma. TW: Tumor de Wilms. GI: Gastrointestinales. GNB: Ganglioneuroblastoma.*

Tabla IIb Principales síndromes hereditarios dominantes asociados a tumores<sup>(3,9-13,31,86-88)</sup>

<i>Síndrome</i>	<i>Tumores principales</i>	<i>Tumores secundarios</i>	<i>Genes implicados</i>	<i>Localización cromosómica</i>
Poliposis adenomatosa familiar	Cáncer colorrectal	Adenomas colorrectales, tumores gastroduodenales, osteomas, desmoides, meduloblastoma	APC	5 (q 21)
Cáncer colorrectal hereditario no polipoideo	Cáncer colorrectal	Ginecológicos, hepatobiliares, genitourinarios, glioblastoma	MSH 2, MLH 1, PMS 1, PMS 2	2 (p 16), 3 (p 21), 2 (q 32), 7 (p 22)
Nevus basocelular	Carcinoma basocelular	SNC, fibromas ováricos	PTCH	9 (q 22.3)
Cáncer de mama familiar 1	Mama	Ovario	BRCA 1	17 (q 21)
Cáncer de mama familiar 2	Mama	Mama en varones, páncreas, ovario	BRCA 2	13 (q 12)
Melanoma familiar	Melanoma	Páncreas, nevus displásicos	P 16	9 (p 21)
Cáncer renal papilar hereditario	Cáncer renal papilar	-----	MET	7 (q 31)
Exostosis múltiple	Osteocondromas	Condrosarcomas	EXT 1, EXT 2, EXT 3	8 (q 24.1), 11 (p 11-13), 19 (p?)
Enfermedad de Cowden	Mama, Folicular de tiroides	Epiteliales, Gastrointestinales	PTEN	10 (q 23)
Cáncer de próstata hereditario	Próstata	-----	PRC 1 HPC 1	10 (q 25) 1 (q 24-25)

Tabla III Características principales del síndrome de ataxia telangiectasia<sup>(14-18)</sup>

<b>1. Alteraciones neurológicas</b>	
	Ataxia
	Coreoatetosis
	Apraxia oculomotora
<b>2. Alteraciones epiteliales</b>	
	Telangiectasias conjuntivas y cutáneas
	Atrofia cutánea
	Distrofias ungueales
	Queratosis seniles
<b>3. Alteraciones inmunológicas</b>	
	Hipogammaglobulinemia Ig G2 e Ig A
<b>4. Alteraciones analíticas</b>	
	Niveles patológicos de $\alpha$ -fetoproteína
	Niveles patológicos del antígeno carcinoembrionario
<b>5. Tumores asociados</b>	
Principales:	Linfomas Hodgkin y no Hodgkin Leucemia linfoblástica aguda estirpe B
Secundarios:	Gástricos Hepáticos Mama Útero Ovario Sistema nervioso central

tar el sol, uso de protectores solares de altos índices, vestidos de doble capa que cubran la mayor área de piel y planificar una vida de predominio nocturno.

#### 4. Síndrome de Bloom (SB)<sup>(28-31)</sup>

Enfermedad hereditaria autosómica recesiva, más rara que las anteriores y caracterizada por telangiectasias faciales, retraso de crecimiento, inmunodeficiencia y un mayor riesgo de desarrollar leucemias agudas, linfomas, carcinomas cutáneos, nefroblastomas y tumores gastrointestinales. El gen causante del síndrome se denomina BLM y está localizado en el cromosoma 15 (q 26.1) siendo su acción fisiológica la de proporcionar estabilidad a las hélices de ADN, perdiéndose al mutarse. Los familiares heterocigóticos a diferencia de la AT y XP no presentan un mayor riesgo de neoplasias.

El rasgo común de los cuatro síndromes hereditarios recesivos (AT, AF, XP y SB) es la inactivación en las células germinales de los genes codificadores de las proteínas reparadoras del daño originado por agentes cancerígenos físicos y químicos sobre el ADN<sup>(14,19,26,27,31)</sup>. El déficit en la reparación de las mutaciones de los nucleótidos origina el desarrollo de las neoplasias típicas de cada síndrome<sup>(19,27)</sup>. Así mismo la complejidad de estos mecanismos génicos condiciona los diferentes rasgos clí-

nicos de los pacientes<sup>(26,31)</sup>.

Síndromes hereditarios dominantes (Tablas IIa y IIb)

#### 1. Síndrome de Li-Fraumeni (SLF)<sup>(32-38)</sup>

El SLF designa a familias con un miembro diagnosticado de sarcoma de partes blandas en las primeras dos décadas de la vida y al menos otros dos pacientes con parentesco de 1<sup>er</sup> y 2<sup>o</sup> grado con neoplasias desarrolladas antes de los 45 años.

Es un síndrome autosómico dominante con alto grado de penetración, caracterizado por una frecuencia elevada de sarcomas, especialmente de partes blandas, pero también óseos, en niños y adultos jóvenes, cáncer de mama premenopáusico y en menor proporción tumores del SNC, leucemias agudas y carcinomas adrenocorticales. Además de su inicio precoz a menudo se presentan como múltiples tumores primarios de diferentes tipos celulares. Se calcula que entre el 5-10% de niños con sarcomas de partes blandas pertenecen a familias con el SLF. La probabilidad de un individuo familiar de desarrollar un cáncer invasivo es del 50% a los 30 años de edad y de más del 90% a los 70 años.

En 1990 se describieron mutaciones heredadas en el gen supresor tumoral p53 en las familias con SLF<sup>(34)</sup>. Posteriormente, en un estudio de las secuencias de ADN de la región cromosómica 17 (p 13-1) que codifica el p53, realizado en 12 familias con el clásico SLF, las mutaciones de las células germinales sólo se encontraron en seis de ellas. Entre estas familias, cinco incluían a niños con rhabdomyosarcomas y tres con carcinomas adrenocorticales diagnosticados durante el primer año de vida<sup>(36)</sup>. Otros estudios han evidenciado mutaciones del p53 en las células germinales de adultos jóvenes que han desarrollado los sarcomas en la 3<sup>a</sup> década de la vida a veces con tumores multicéntricos primarios e incluso segundas neoplasias<sup>(38)</sup>. Así pues, se ha demostrado que personas con una mutación heredada del p53 necesariamente no desarrollan un cáncer en los primeros años de vida y que existen familias con SLF sin mutaciones del P53 en la línea germinal. Estos datos avalan la hipótesis que otros factores genéticos y/o medioambientales afectan el riesgo de cáncer en estas familias o modifican su desarrollo entre los portadores de genes mutados del p53<sup>(35,37,38)</sup>.

La secuencia completa del gen supresor tumoral p53 abarca una extensión de 393 aminoácidos y todas las mutaciones de la línea germinal se han encontrado entre los aminoácidos 72 y 325, sugiriendo que su localización se asocia con los diversos rasgos clínicos e histológicos observados (edad de inicio, sexo, localización, tipo tumoral, unicéntrico/ multicéntrico, etc.)<sup>(35,36)</sup>.

#### 2. Retinoblastoma familiar<sup>(39-46)</sup>

El retinoblastoma (RB) es un tumor típico de los primeros años de la vida con una frecuencia de 1 caso por 18.000 nacidos vivos. Se presenta en dos variedades, la esporádica o no hereditaria y la familiar o hereditaria. Ambas formas difieren en sus características clinicoevolutivas, pero su fenotipo y la respuesta al tratamiento son idénticas.

Tabla IV Variedades genéticas de retinoblastoma<sup>(39-46)</sup>

Variedad	Tipo de mutación	Frecuencia	Tipo de enfermedad	Riesgo hermanos	Riesgo descendientes
Hereditaria o familiar	Transmitida vía células germinales	10%	Bilateral Multifocal Unilateral	45%	45%
	Adquirida “de novo” en células germinales	30%	Bilateral Multifocal Unilateral	< 1%	45%
Esporádica o no hereditaria	Sólo en células somáticas	60%	Unilateral	< 1%	< 1%

Basado en los datos estadísticos de la aparición de estos tumores Alfred G. Knudson formuló en 1971 la hipótesis de la doble mutación<sup>(39)</sup>. En la forma hereditaria una mutación es heredada en las células germinales y la segunda ocurre en las células somáticas. En la forma esporádica ambas mutaciones se desarrollan en las células somáticas. Esta hipótesis explica perfectamente todos los casos de RB incluyendo los casos posibles de pacientes genéticamente anormales que no presentan el tumor (10% de los casos, designados como penetraciones incompletas del gen) y que pueden transmitir el gen mutado a sus descendientes<sup>(41,42)</sup>. En 1976 se identificó el gen del RB, denominado RB1, localizado en el brazo largo del cromosoma 13 (q 14.3) en estrecha relación anatómica con el gen de la esterasa D eritrocitaria, siendo clonado y secuenciado diez años después<sup>(45,46)</sup>. Su producto proteico codificado regula el ciclo celular y los procesos de transcripción de señales nucleares y citoplasmáticas<sup>(44)</sup>.

La variedad esporádica o no hereditaria comprende el 60% de RB. Se diagnostica a una edad media de 2 años, presentándose normalmente como tumores unilaterales y unifocales, sin antecedentes familiares específicos. Se originan tras dos mutaciones somáticas durante el desarrollo de los retinoblastos y ni sus futuros hermanos ni descendientes tendrán un mayor riesgo de neoplasias.

La variedad familiar o hereditaria corresponde al 40 % de RB. Se diagnostican a una edad media de 15 meses, siendo a menudo bilaterales y multicéntricos con un promedio de 3 a 5 tumores por paciente. Aproximadamente 3/4 partes de RB con esta variedad no presentan alteraciones familiares, indicando que la mayoría de las mutaciones se desarrollan en las células germinales que forman ese embrión. La presencia de una mutación en las células germinales condiciona el mayor riesgo de segundas neoplasias (osteosarcomas, sarcoma de partes blandas, tumores del SNC, melanomas, carcinomas de cavidades nasales, neoplasias de mama y linfomas no-Hodgkin) en los supervivientes y la aparición de RB en sus descendientes. En la tabla IV<sup>(41,45)</sup> se resumen las dos variedades de RB.

El riesgo de desarrollar segundas neoplasias también afecta a los supervivientes de la variedad esporádica, dependiendo

del tiempo de evolución y de la dosis de irradiación administrada, siendo la incidencia acumulada a los 50 años del diagnóstico de un 51% ( $\pm 6,2\%$ ) para la variedad familiar hereditaria y de un 5,0% ( $\pm 3,0\%$ ) para las no hereditarias<sup>(41,43,45)</sup>.

### 3. Neurofibromatosis (NF)<sup>(47-54)</sup>

Síndrome autosómico dominante con alto grado de penetración, con riesgo 16 veces superior al normal de desarrollar una amplia variedad de tumores. Hay dos variedades con diferencias clínicas y génicas, la NF tipo1 y la NF tipo 2.

#### 3.1. NF tipo1<sup>(47-52)</sup>

Clásicamente denominada enfermedad de Von Recklinghausen presenta una prevalencia de 1 caso cada 2.500 personas. Caracterizada por anomalías de los tejidos derivados de la cresta neural incluyendo las manchas café con leche, neurofibromas, gliomas del tracto óptico y crecimientos hamartomatosos del iris (nódulos de Lisch). También desarrollan ganglioneuromas, meningiomas, feocromocitomas, leucemias mieloides agudas y sarcomas de partes blandas.

El dato básico que da nombre al síndrome, es la aparición de neurofibromas que son tumores benignos compuestos por células de Schwann y fibroblastos. Hay dos formas, la plexiforme y la periférica. La plexiforme se considera congénita y se diagnostica en los primeros años de vida, se origina en los grandes nervios y afecta a las regiones craneofacial, paraespinal, mediastínica y retroperitoneal pudiendo degenerar a neurofibrosarcoma. La periférica aparece durante la segunda década, son tumores más superficiales y sin potencial maligno. Otro tumor muy característico del síndrome es el glioma del tracto óptico, que normalmente se diagnostica antes de los seis años y presenta un curso clínico más favorable que el de los gliomas espontáneos. En grandes series de pacientes con gliomas del tracto óptico entre el 30-70% presentan NF tipo 1<sup>(47,49)</sup>.

El gen, denominado NF1, que al mutarse origina el síndrome está localizado en el cromosoma 17 (q 11.2). Una de sus funciones consiste en codificar la neurofibromina, proteína esencial para el crecimiento y diferenciación normal de la cresta neu-

ral, modulando la acción de los microtúbulos citoplasmáticos. También actúa como gen supresor tumoral en los tejidos derivados de la cresta neural. Recientemente se ha comprobado que también desarrolla, indirectamente, acciones de gen supresor tumoral en las neoplasias mieloides y de partes blandas infantiles. El gen NF1 regula la integridad y actividad de una familia de protooncogenes denominada "ras", que tras su mutación a oncogenes intervienen activamente en la génesis de las leucemias mieloides infantiles y en los rhabdomyosarcomas<sup>(47,52)</sup>.

### 3.2. NF tipo 2<sup>(47,48,53,54)</sup>

Variedad más rara (1 caso cada 75.000 personas) de NF, también conocida como NF central o NF con neurinoma acústico bilateral. Los tumores típicos aparecen normalmente después de la 2ª década de vida. Está caracterizado por la existencia de neurinomas acústicos bilaterales asociados a otros tumores neurológicos: meningioma, glioma, schwannoma y neurofibroma. El gen, NF2, está localizado en el cromosoma 22 (q 11.1-13.1) y ejerce funciones de gen supresor tumoral. Codifica la síntesis de proteínas esenciales (meosina, erizina, merlina, radixina, talina, etc.), que comunican la membrana celular con el citoesqueleto interno.

### 4. Tumor de Wilms familiar<sup>(55-62)</sup>

El tumor de Wilms (TW) es una neoplasia típica infantil que se desarrolla de las células del blastema metanéfrico, estructura fetal destinada a formar el sistema genitourinario. La oncogénesis del TW probablemente afecta a un número variable de locus génicos según los diversos síndromes asociados. A diferencia del RB la variedad familiar o hereditaria del TW es rara, oscilando entre el 1-4% de todos los casos. El tumor de Wilms representa aproximadamente el 10% de las neoplasias pediátricas con una prevalencia de 1 caso cada 10.000 niños. Hay tres grupos de TW familiar:

a) Asociado al gen WT1 localizado en el cromosoma 11 (p 13). Actúa como gen supresor tumoral modulando y frenando los sistemas de transcripción nuclear y citoplasmática. La integridad del gen es fundamental para dirigir el desarrollo normal del aparato genitourinario. En los pacientes con mutación de la línea germinal el TW se presenta en el contexto de dos síndromes, el WAGR (Wilms tumor, Aniridia, Genitourinary abnormalities and mental Retardation) y el Denys-Drash (rara enfermedad hereditaria caracterizada por anomalías severas urogenitales, pseudohermafroditismo, glomerulonefropatía y TW). El TW esporádico presenta habitualmente mutaciones del gen TW1 en las células neoplásicas.

b) Asociado a un segundo gen localizado en el cromosoma 11 (p 15) que además de intervenir como gen supresor tumoral en la oncogénesis del TW y de otros tumores abdominales, como el hepatoblastoma, gonadoblastoma y carcinomas adrenocorticales, regula el crecimiento celular y el crecimiento armónico corporal. El TW se presenta en el contexto de dos síndromes. El síndrome de Beckwith-Wiedeman está caracterizado por un crecimiento excesivo intrauterino y postnatal, organomegalias (provocando onfalocelos y hernias umbilicales), macro-

glosia y un exceso de pliegues lineales en las orejas. El síndrome de hemihipertrofia se caracteriza por un crecimiento asimétrico de un hemicuerpo o de una o dos de sus extremidades. En cualquiera de los dos síndromes el riesgo de desarrollar el TW es inferior al 3%, pero en pacientes que expresen los dos síndromes el riesgo aumenta al 40% de los casos.

c) Existe un tercer grupo de familias con TW hereditario que carecen de mutaciones germinales en el cromosoma 11. Expresan un patrón de herencia autosómico dominante, sugiriendo la posibilidad de que un tercer gen supresor tumoral predisponga al TW. Aún no está identificado, pero estudios preliminares sugieren que su localización esté ubicada en el brazo largo del cromosoma 16. La pérdida de este gen es un factor pronóstico desfavorable, independiente de los restantes factores de riesgo conocido<sup>(61)</sup>.

### 5. Neuroblastoma familiar<sup>(63-69)</sup>

La descripción de agrupamientos familiares de neuroblastomas (NB) y su desarrollo en sucesivas generaciones de un árbol genealógico, evidenció la existencia de un patrón de herencia autosómico dominante. La proporción de NB hereditarios es del 1% y se presentan en personas con la primera mutación adquirida precigóticamente. Se caracterizan por diagnosticarse a una edad más precoz que las formas espontáneas (9 y 22 meses respectivamente), localización adrenal bilateral y debutar como multicéntricos sin ser verdaderas metástasis. Si estos pacientes sobreviven la mitad de sus descendientes presentarán la mutación germinal con un riesgo de desarrollar un NB del 63%.

El gen y su localización cromosómica exacta no se ha podido establecer debido a la rareza de los casos hereditarios, sugiriéndose que podría afectar a los factores y/o receptores del crecimiento neural (TRK-A), el oncogén N-myc (brazo corto del cromosoma 2) o a la mutación del brazo corto del cromosoma 1 (p 34-p 36.3).

### 6. Síndrome de neoplasia múltiple endocrina<sup>(70-75)</sup>

El síndrome MEN (*Multiple Endocrine Neoplasia*) designa a un grupo de enfermedades hereditarias, autosómicas dominantes con alto grado de penetración cuyos pacientes presentan hiperplasias o tumores en varias localizaciones endocrinas. Los tumores son clínicamente e histológicamente similares a los espontáneos, pero con predisposición a ser multicéntricos en los órganos endocrinos únicos y bilaterales en los órganos pares. Los genes del MEN están implicados en el crecimiento celular y diferenciación de cada tipo celular alterado. Hay dos variedades, el MEN1 y el MEN2.

#### 6.1. MEN 1<sup>(70-72)</sup>

También denominado síndrome de Wermer está caracterizado por la tríada hiperplasia paratiroidea, neoplasias de los islotes pancreáticos y adenoma de la región anterior de la pituitaria. El locus génico, denominado MEN 1, está localizado en el cromosoma 11 (q 13) siendo desconocida su función. Los tu-

mores aparecen en la 3ª-4ª décadas de la vida, pero las determinaciones bioquímicas (calcemia, hormonas gastrointestinales y prolactina) detectan la enfermedad 10 años antes de ocurrir los síntomas.

#### 6.2. MEN 2<sup>(70,71,73-75)</sup>

También llamado síndrome de Sipple se presenta en dos subvariedades, MEN 2A y MEN 2B. Ambas formas desarrollan cáncer medular de tiroides asociado a feocromocitoma. El MEN 2A también se asocia a hiperplasia paratiroidea y el MEN 2B a ganglioneuromas y hamartomas de la mucosa gastrointestinal y alteraciones esqueléticas (rasgos marfanoides). Las dos formas se presentan en la época pediátrica. Existe una variedad de cáncer medular de tiroides que se desarrolla en familias sin ninguna otra característica del MEN 2. Las tres subvariedades están originadas por la mutación del protooncogen RET, localizado en el cromosoma 10 (q 11.2). El MEN 2 es el único síndrome de cáncer familiar causado por la herencia de una mutación que activa un oncogen, pues todas las restantes enfermedades se originan por la herencia de genes supresores tumorales.

El carcinoma medular de tiroides deriva de las células parafoliculares, secretoras de calcitonina. El aumento patológico de calcitonina se aprecia años antes del desarrollo del carcinoma. Estas células así como las cromafínicas de la médula adrenal derivan del neuroectodermo y pertenecen al sistema APUD (*Amine Precursors Uptake and Decarboxilation*). El protooncogén RET interviene activamente en el desarrollo y control de esta familia de células y su producto proteico actúa como receptor transmembranoso tirosín-quinasa para el factor neurotrófico de diferenciación glial. El análisis génico molecular de los familiares de enfermos afectos puede identificar a los portadores, ofreciendo la posibilidad de tiroidectomía subcapsular precoz antes de la aparición del tumor.

#### 7. Esclerosis tuberosa<sup>(76-80)</sup>

Enfermedad hereditaria autosómica dominante caracterizada por rasgos pleomórficos incluyendo tumores benignos y malignos. Habitualmente desarrollan rabdomiomas cardíacos durante el periodo fetal siendo diagnosticados mediante ecografía prenatal. La mayoría regresan espontáneamente en la época postnatal. En grandes series de rabdomiomas cardíacos diagnosticados en los primeros meses de vida, el 50% corresponden a pacientes con esclerosis tuberosa. A partir de la segunda década de vida presentan hamartomas retinianos, astrocitomas de células gigantes y rabdomiosarcomas. Posteriormente también desarrollan angiomiolipomas renales.

La clásica tríada de convulsiones, retraso mental y angiofibromas faciales (antiguamente denominados adenoma sebáceo) ocurre en menos del 50% de los pacientes, alcanzando incluso algunos miembros un elevado coeficiente intelectual. Esta amplia heterogeneidad es debida a la implicación de, al menos, dos genes con diferentes grados de penetración. El gen denominado TSC 1 (*Tuberous Sclerosis Class 1*) está localizado en el cromosoma 9 (q 34) y el TSC 2 en el cromosoma 16 (p 13.3). Este

último gen codifica una proteína llamada tuberina que participa en la regulación de la familia de oncogenes "ras". Ambos genes actúan como supresores tumorales.

#### 8. Síndrome de von Hippel-Lindau (VHL)<sup>(81-85)</sup>

Constituye una enfermedad hereditaria autosómica dominante caracterizada por el desarrollo de múltiples tumores benignos y malignos sin acompañarse de alteraciones dermatológicas ni del desarrollo. Se diagnostica durante la adolescencia y juventud cuando los tumores cerebelosos y retinianos se detectan clínicamente. Típicamente presentan cuatro tipos de tumores múltiples: hemangioblastomas cerebelosos, angiomas retinianos, carcinoma renal de células claras y feocromocitomas. También se asocian a un mayor riesgo de desarrollar quistes y tumores pancreáticos, tumores del saco endolinfático, quistes renales y cistoadenoma papilar epididimario y del ligamento ancho. Las lesiones cerebelosas y oculares comienzan a dar sintomatología durante la 2ª-3ª décadas de la vida, los tumores renales en la 3ª-4ª décadas y los adrenales en la 4ª-5ª décadas. Estos últimos suelen ser múltiples y de naturaleza benigna o maligna.

El gen implicado denominado VHL, está localizado en el brazo corto del cromosoma 3 (p 25-26), actúa como gen supresor tumoral regulando la elongación transcripcional del ARN a través de la polimerasa II.

#### 9. Otros síndromes hereditarios dominantes

Los restantes síndromes expuestos en la tabla IIIb son típicos de la vida adulta y sólo excepcionalmente desarrollan sintomatología tumoral en la época pediátrica. Por este motivo omitimos su revisión, remitiendo a los lectores interesados a la bibliografía específica<sup>(3,9,31,86-88)</sup>.

#### Síndromes cromosómicos no hereditarios

Existen síndromes originados por alteraciones numéricas cromosómicas en sus células germinales progenitoras que determinan rasgos pleomórficos y un mayor riesgo de tumores benignos y malignos<sup>(19,31,89,90)</sup>. Todas las células del organismo, incluidas las germinales, suelen expresar las alteraciones cromosómicas, pero los pacientes son infértiles debido a alteraciones del desarrollo sexual y por esa razón no son hereditarios. Comentaremos la trisomía 21 y el grupo sindrómico de las alteraciones de los cromosomas XY.

#### 1. Síndrome de Down (SD)<sup>(91-94)</sup>

Pacientes con SD presentan riesgo 20-30 veces superior al normal de desarrollar leucemias agudas durante la 1ª decada de vida e incluso 600 veces superior para la variedad de leucemia megacarioblástica en menores de tres años de edad. En el SD la relación de leucemias linfoblásticas/mieloides es de 60/40 mientras que en la población pediátrica general es de 80/20. Los mecanismos moleculares de estas diferencias aún no están suficientemente documentados, aunque el gen AML-1 asociado a ciertos tipos de leucemia mieloides aguda se ha identificado en

el cromosoma 21 (q 22), región que se cree responsable del fenotipo característico del SD.

Neonatos con el SD pueden desarrollar el denominado síndrome mieloproliferativo que es clínica, analítica y citológicamente similar a una leucemia aguda, pero que es autolimitado y autorresolutivo. No obstante, en años posteriores el 25% de ellos desarrollan verdaderas leucemias. Los pacientes con SD también pueden presentar con mayor prevalencia síndromes mielodisplásicos durante toda la edad pediátrica.

Otra característica es que todas las variedades de leucemia presentan un mejor pronóstico y una peor tolerancia al tratamiento, con graves complicaciones tóxicas, a la quimioterapia, desaconsejándose el uso de terapias ablativas (trasplantes de médula ósea) a estos pacientes.

## 2. Alteraciones de los cromosomas sexuales<sup>(19,90,95-97)</sup>

Comprende un grupo heterogéneo de síndromes caracterizados por anomalías del desarrollo sexual originados por alteraciones numéricas y estructurales de los cromosomas X e Y. La prevalencia es de 3-4 casos por 2.000 niños. La mayoría se diagnostican durante la adolescencia por los problemas hormonopuberales que plantean.

Estos síndromes se clasifican en los siguientes subgrupos:

a) Trastornos de la diferenciación gonadal (síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, disgenesia gonadal XX o XY, hermafroditismo verdadero y otras variedades más raras); b) Pseudohermafroditismo femenino; c) Pseudohermafroditismo masculino; y d) Alteraciones del desarrollo gonadal con cromosomas sexuales normales (criptorquidia, hipoplasia-agenesia de órganos sexuales externos e internos).

Presentan un riesgo elevado de desarrollar tumores benignos y malignos de las células germinales principalmente seminomas y disgerminomas de localización gonadal. En la mayoría de estos síndromes se aconseja la extirpación profiláctica de las gónadas, ya que además del riesgo neoplásico no son funcionantes, debiéndose administrar el correspondiente tratamiento hormonal sustitutivo.

## Comentarios finales

Los antecedentes familiares neoplásicos se han considerado clásicamente como un factor de riesgo importante para el desarrollo de cánceres<sup>(1,2,9)</sup>. El estudio genético con las técnicas de biología molecular de los pacientes y familiares, ha permitido progresar en el conocimiento actual, aún incompleto, de los mecanismos complejos de la oncogénesis<sup>(4,6,31,88)</sup>. También se han podido detectar, identificar, secuenciar y clonar los principales genes implicados y las funciones normales y patológicas de sus productos proteicos. Hoy podemos realizar despistaje de portadores de mutaciones entre los pacientes y familiares ofreciendo un consejo genético con importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas<sup>(98-100)</sup>. Así mismo, esperamos que, en un futuro inmediato, la completa identificación y estudio de todos los genes determinantes de la susceptibilidad neoplásica nos permitirá prevenir, detectar y tratar génicamente los cánceres hu-

manos<sup>(2,9,101)</sup>.

## Bibliografía

- 1 Saracci R. Neoplasms. En: Detels R, Holland W W, Mc Ewen J, Omenn GS, eds. Oxford Text- book of Public Health. 3ª edición. New York: Oxford Univ Press; 1997. p. 1043-1063.
- 2 Perera FP. Environment and cancer: who are susceptible?. *Science* 1997; **278**: 1068-1073.
- 3 Moller H, Cardis E, Krewski D, Moolgavkar S, Woodward A, Zeise L. Quantitative estimation and prediction of human risks for cancer. International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon, France: IARC Sci Publ N° 131; 1995.
- 4 Bishop JM. Molecular themes in oncogenesis. *Cell* 1991; **64**: 235-548.
- 5 Bolande RP. Prenatal carcinogenesis. An appraisal. *Cancer* 1994; **74**: 1674-1679.
- 6 Tomatis L. Overview of perinatal and multigeneration carcinogenesis. En: Napalkov NP, Rice JM, Tomatis L, Yamasaki H, eds. Perinatal and multigeneration carcinogenesis. International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon, France: IARC Sci Publ N° 96; 1989.
- 7 Toren A, Rechavi G, Ramot B. Pediatric cancer: environmental and genetic aspects. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; **13**: 319-331.
- 8 Harris EL. Importance of heritable and non heritable variation in cancer susceptibility: evidence from a twin study. *J Natl Cancer Inst* 1997; **89**: 270-271.
- 9 Fearon ER. Human cancer syndromes: clues to the origin and nature of cancer. *Science* 1997; **278**: 1043-1050.
- 10 Quesnel S, Malkin D. Genetic predisposition to cancer and familial cancer syndromes. *Pediatr Clin N Am* 1997; **44**: 791-808.
- 11 Narod SA, Stiller C, Lenoir GM. An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. *Por J Cancer* 1991; **63**: 993-999.
- 12 Nichols KE, Li FP, Haber Da, Diller L. Childhood cancer predisposition: application of molecular testing and future implications. *J Pediatr* 1998; **132**: 389-397.
- 13 Ponder BAJ. Inherited predisposition to cancer. *Trends Genet* 1990; **6**: 213-218.
- 14 Meyn MS. Ataxia-telangiectasia and cellular responses to DNA damage. *Cancer Res* 1995; **55**: 5991-6001.
- 15 Woods CG, Bunday SE, Taylor Amr. Unusual features of inheritance of ataxia telangiectasia. *Hum Genet* 1990; **84**: 555-559.
- 16 Morell D, Cromartie E, Swift M. Mortality and cancer incidence in 263 patients with ataxia telangiectasia. *J Natl Cancer Inst* 1986; **77**: 89-92.
- 17 Gatti RA, Berkel I, Boder E, et al. Localisation of an ataxia telangiectasia gene to chromosome 11q 22-23. *Nature* 1988; **336**: 557-561.
- 18 Swift M, Morell D, Massey RB, Chase CL. Incidence of cancer in 161 familiar affected by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1991; **325**: 1831-1836.
- 19 Taylor AMR, Mc Conville CM. Chromosome breakage disorders. En: Brock DH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA, eds. Prenatal Diagnosis and Screening. London: Churchill-Livingstone; 1992. p. 405-424.
- 20 Mann WR Venkatraj VS, Allen RJ, et al. Fanconi Anemia: evidence for linkage heterogeneity on chromosome 20 q. *Genomics* 1991; **9**: 329-337.
- 21 Alter BP. Fanconi's anaemia and its variability. *Br J Haematol* 1993; **85**: 9-14.
- 22 Giampietro PF, Adler- Brecher B, Verlander PC, et al. The need for

- more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia: a report from the International Fanconi Anaemia Registry. *Pediatrics* 1993; **91**: 1116-1120.
- 23 Jung EG. Xeroderma Pigmentosum. *Int J Dermatol* 1986; **25**: 629-633.
  - 24 Robbins JH, Kraemer KH, Lutzner MA, et al. Xeroderma Pigmentosum: an inherited disease with sun sensitivity, multiple cutaneous neoplasms, and abnormal DNA repair. *Ann Intern Med* 1974; **80**: 221-248.
  - 25 Kraemer KH, Herlyn M, Yuspa SH, et al. Reduced DNA repair in cultured melanocytes and nevus cells from a patient with xeroderma pigmentosum. *Arch Dermatol* 1989; **125**: 263-268.
  - 26 Koh HK, Geller AC, Miller DR, Davis BE, Lew RA. Skin cancer: prevention and control. En: Greenwald P, Kramer BS, Weed DL, eds. *Cancer Prevention and Control*, 1ª edicion. New York: Marcel Dekker Inc; 1995. p. 611-640.
  - 27 Mac Phee DG. Miswatch repair, somatic mutations, and the origin of cancer. *Cancer Res* 1995; **55**: 5489- 5492.
  - 28 German J. Bloom syndrome: a mendelian prototype of somatic mutational disease. *Medicine* 1993; **72**: 393-406.
  - 29 Ellis NA, Groden J, YE TZ, et al. The Bloom´s gene product is homologous to RecQ helicases. *Cell* 1995; **83**: 655-666.
  - 30 Cairney AEL, Andrews M, Greenberg M, et al. Wilms tumor in three patients with Bloom syndrome. *J Pediatr* 1987; **111**: 414-416.
  - 31 Weigel RJ. Inherited cancer. En : Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, eds. *Clinical Oncology*. 1ª edicion. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 167-186.
  - 32 LI FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasm. A familial syndrome?. *Ann Intern Med* 1969; **71**: 747-752.
  - 33 LI FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988; **48**: 5358-5362.
  - 34 Malkin D, LI FP, Strong LC, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990; **250**: 1233-1238.
  - 35 Levine AJ, Momand J, Finaly CA. The p53 tumor suppressor gene. *Nature* 1991; **351**: 453-456.
  - 36 Birch JM, Hartley AI, Tricker KJ, et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res* 1994; **54**: 1298-1304.
  - 37 Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni JF Jr, Li FP. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1998; **90**: 606-611.
  - 28 Malkin D, Jolly KW, Barbier N, et al. Genuum line mutations of the p53 tumor-suppressor gene in children and young adults with second malignant neoplasms. *N Engl J Med* 1992; **326**: 1309-1315.
  - 39 Knudson AG jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; **68**: 820-823.
  - 40 Knudson AG Jr, Meadows AT, Nichols WW, et al. Chromosomal deletion and retinoblastoma. *N Engl J Med* 1976; **295**: 1120-1123.
  - 41 Murarella MA, Gallie BL. A simplified scheme for genetic counseling in retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1987; **24**: 124-127.
  - 42 Donaldson SS, Egbert PR, Newsham I, Cavenee WK. Retinoblastoma. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatrics Oncology*. 3ª edicion. Philadelphia: Lippincott- Raven; 1997. p. 699-716.
  - 43 Wong FN, Boice JD jr, Abramson DH, et al. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA* 1997; **278**: 1262-1267.
  - 44 Sewers WR, Kaelin WG Jr. Role of the retinoblastoma protein in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 3301-3312.
  - 45 Horsthemke B. Genetics and cytogenetics of retinoblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1992; **63**: 1-7.
  - 46 Ward P, Packman S, Loughman W, et al. Location of the retinoblastoma susceptibility gene (s) and the human esterase D locus. *J Med Genet* 1984; **21**: 92-95.
  - 47 Schneider M, Obringer AC, Zackai E, et al. Childhood neurofibromatosis: risk factors for malignant disease. *Cancer Genet Cytogenet* 1986; **21**: 347-354.
  - 48 Blatt J, Jaffe R, Deutsch M, et al. Neurofibromatosis and childhood tumors. *Cancer* 1986; **57**: 1225-1229.
  - 49 Matsui J, Tanimura M, Kobayashi N, et al. Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer. *Cancer* 1993; **72**: 2746-2754.
  - 50 Sorensen SA, Mulvihill JJ, Nielsen A. Long term follow up of Von Recklinghausen neurofibromatosis: survival and malignant neoplasms. *N Engl J Med* 1986; **314**: 1010-1015.
  - 51 Stumpf GR, Alksne JF, Annegers JF, et al. Neurofibromatosis. *Arch Neurol* 1986; **45**: 575-578.
  - 52 Brodeur GM. The NF1 gene in myelopoiesis and childhood myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 1994; **330**: 637-639.
  - 53 Rouleau GA, Merel P, Lutchman M, et al. Alteration in a view gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neurofibromatosis type 2. *Nature* 1993; **363**: 515-520.
  - 54 Kluwe L, Bayer S, Baser ME, et al. Identification of NF2 germ-line mutations and comparison with neurofibromatosis 2 phenotypes. *Hum Genet* 1996; 534-538.
  - 55 Bonaiti-Pellie C, Chompret A, Tournade MF, et al. Genetics and epidemiology of Wilm´s tumor: the French Wilm´s Tumor Study. *Med Pediatr Oncol* 1992; **20**: 284-291.
  - 56 Coppes MJ, Williams BRG. The molecular genetics of Wilms tumor. *Cancer Invest* 1994; **12**: 57-65.
  - 57 Beckwith JB. Children at increased risk for Wilms tumor: monitoring issues. *J Pediatr* 1998; **132**: 377-379.
  - 58 De Baun MR, Tucker MA. Risk of cancer during the first four years of life in children from the Beckwith-Wiedemann Syndrome Registry. *J Pediatr* 1998; **132**: 398-400.
  - 59 Coppes MJ, Haber DA, Grundy PE. Genetic events in the development of Wilms´ tumor. *N Engl J Med* 1994; **331**: 586-590.
  - 60 Maw MA, Grundy PE, Millow LJ, et al. A third Wilm´s tumor locus on chromosome 16q. *Cancer Res* 1992; **52**: 3094-3098.
  - 61 Grundy PE, Telzerow PE, Breslow N, Mokness J, Huff V, Paterson MC. Loss of heterozygosity for chromosomes 16q and 1p in Wilms´ tumors predicts an adverse outcome. *Cancer Res* 1994; **54**: 2331-2333.
  - 62 De Baun MR, Siegel MJ, Choykepl. Nephromegaly in infancy and early childhood: a risk factor for Wilms tumor in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr* 1998; **132**: 401-404.
  - 63 Chatten J, Voorhess ML. Familial neuroblastoma: report of a kindred with multiple disorders, including neuroblastomas in four siblings. *N Engl J Med* 1967; **277**: 1230-1236.
  - 64 Knudson AG jr. Genetics of human cancer. *Ann Rev Genet* 1986; **20**: 231-251.
  - 65 Pegelow CH, Ebbin AJ, Powars D, Towner JW. Familial neuroblastoma. *J Pediatr* 1975; **87**: 763.
  - 66 Kushner BH, Gilbert F, Helson L. Familial neuroblastoma. *Cancer*

- 1986; **57**: 1887-1893.
- 67 Brodeur GM, Fong CT. Molecular biology and genetics of human neuroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1989; **41**: 153-174.
  - 68 Schwab M, Varmus HE, Bishop JM, et al. Chromosome localization in normal human cells and neuroblastomas of a gene related to c-myc. *Nature* 1984; **308**: 288-291.
  - 69 Brodeur GM, Maris JM, Yamashiro DJ, Hogarty MD, White PS. Biology and genetics of human neuroblastomas. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; **19**: 93-101.
  - 70 Thakker RV. The molecular genetics of the multiple endocrine neoplasia syndromes. *Clin Endocrinol* 1993; **38**: 1-9.
  - 71 Larsson C, Nordenskjöld M. Multiple endocrine neoplasia. *Cancer Surv* 1990; **9**: 703-710.
  - 72 Bale SJ, Bale AE, Stewart K, et al. Linkage analysis of multiple endocrine neoplasia type 1 with INT2 and other markers on chromosome 11. *Genomics* 1989; **4**: 320-322.
  - 73 Gardner E, Papi L, Easton D, et al. Genetic linkage studies map the multiple endocrine neoplasia type 2 loci to a small interval on chromosome 10q 11.2. *Human Molecular Genet* 1993; **2**: 241-246.
  - 74 Mulligan LM, Kwok JWJ, Healey CS, et al. Germ line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2<sup>a</sup>. *Nature* 1993; **363**: 458-460.
  - 75 Mole SE, Mulligan LM, Healey CS, et al. Localisation of the gene for multiple endocrine neoplasia type 2<sup>a</sup> to a 480 kb region in chromosome band 10q 11.2. *Human Molecular Genet* 1993; **2**: 247-252.
  - 76 Kwiatkowski DJ, Short MP. Tuberous sclerosis. *Arch Dermatol* 1995; **130**: 348-352.
  - 77 Sampson JR, Harris PC. The molecular genetics of tuberous sclerosis. *Human Mol Genet* 1994; **3**: 1477-1480.
  - 78 Fryer AE, Chalmers A, Connor JM, et al. Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9. *Lancet* 1987; **i**: 659-661.
  - 79 Green AJ, Smith M, Yates JRW. Loss of heterozygosity on chromosome 16p 13.3 in hamartomas from tuberous sclerosis patients. *Nature Genet* 1994; **6**: 193-196.
  - 80 Wienecke R, König A, De Clue JE. Identification of tuberin, the tuberous sclerosis-2 product. *J Biol Chem* 1995; **270**: 16409-16414.
  - 81 Neumann H, Lips C, Hsia Y, Zbar B. Von Hippel-Lindau syndrome. *Brain Pathol* 1995; **5**: 181-186.
  - 82 Maher ER, Iselius L, Yates JRW, et al. Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. *J Med Genet* 1991; **28**: 443-447.
  - 83 Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Patronas NJ, Linehan WM, Zbar B. Von Hippel-Lindau disease: genetic, clinical, and imaging features. *Radiology* 1995; **194**: 629-642.
  - 84 Duan DR, Pause A, Burgess WH, et al. Inhibition of transcription elongation by the VHL tumor suppressor protein. *Science* 1995; **269**: 1402-1406.
  - 85 Iliopoulos O, Kibel A, Gray S, et al. Tumor suppression by the human Von Hippel-Lindau gene. *Nature Med* 1995; **1**: 822-826.
  - 86 Eng L, Stratton M, Ponder B, et al. Familial cancer syndrome. *Lancet* 1994; **343**: 709-713.
  - 87 Lynch HT, Fusaro RM, Lynch J. Hereditary cancer in adults. *Cancer Detect Prev* 1995; **19**: 219-233.
  - 88 Strong LC, Amos CI. Inherited susceptibility. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF jr, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2<sup>a</sup> edición. New York: Oxford Univ Press; 1996. p. 559-583.
  - 89 Mili F, Khoury MJ, Flanders WD, et al. Risk of childhood cancer for infants with birth defects. I. Record-linkage study, Atlanta, Georgia, 1968-1988. *Ann J Epidemiol* 1993; **137**: 629-638.
  - 90 Mili F, Lynch CF, Khoury MJ, et al. Risk of childhood cancer for infants with birth defects. II. Record-linkage study, Iowa, 1983-1989. *Ann J Epidemiol* 1993; **137**: 639-644.
  - 91 Robison LL, Neglia JP. Epidemiology of Down syndrome and childhood acute leukemia. *Prog Clin Biol Res* 1987; **246**: 19-32.
  - 92 Fong CT, Brodeur GM. Down's syndrome and leukemia: epidemiology, genetics, cytogenetics and mechanisms of leukemogenesis. *Cancer Genet Cytogenet* 1987; **28**: 55-76.
  - 93 Miller DR, Miller LP. Acute lymphoblastic leukemia in children: an update of clinical, biological, and therapeutic aspects. *Crit Rev Oncol Hematol* 1990; **10**: 131-164.
  - 94 Homans AC, Verissimo AM, Vlach A. Transient abnormal myelopoiesis of infancy associated with trisomy 21. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; **15**: 393-397.
  - 95 Manuel M, Katayama KP, Jones HW. The age of occurrence of gonadal tumors intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol* 1976; **124**: 293-297.
  - 96 Tsuchiya K, Reijo R, Page D, Distech C. Gonadoblastoma: molecular definition of the susceptibility region on the Y chromosome. *Am J Hum Genet* 1995; **57**: 1400-1404.
  - 97 Chausain JL, Lemerle J, Roger M, Lanlorbe P, JOB JC. Klinefelter syndrome, tumor, and sexual precocity. *J Pediatr* 1980; **97**: 607-610.
  - 98 Lynch HT, Fusaro RM, Lemon SJ, Smyrk T, Lynch J. Survey of cancer genetics. Genetic testing implications. *Cancer* 1997; **80**: 523-532.
  - 99 Ponder B. Genetic testing for cancer risk. *Science* 1997; **278**: 1050-1054.
  - 100 American Society of clinical Oncology. Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 1730-1736.
  - 101 Flotte TR, Fericol TW. Genetic therapy. Past, present and future. *Pediatr Clin N Am* 1997; **44**: 153-178.