

## INFORMACIÓN SOBRE GIST FAMILIAR

### GIST familiar

GIST 'familiar' es una mutación de la línea germinal, heredada del padre o de la madre, que también se puede transmitir genéticamente a los niños. Una mutación de línea germinal está presente en cada célula de su cuerpo desde el momento de su concepción, por lo que puede transmitirse o compartirse entre los miembros de la familia.

Cada familia con GIST familiar puede tener su propia mutación única en la línea germinal en una parte diferente de un gen de susceptibilidad al cáncer. Aunque la ubicación de la mutación de la línea germinal puede ser diferente de una familia a otra, la mutación se mantendrá constante dentro de una familia: es decir, la ubicación de la mutación dentro del gen es la misma para cada miembro de una familia.

### Línea germinal

La línea germinal son las células sexuales (óvulos y espermatozoides) que son utilizadas por los organismos con reproducción sexual para transmitir los genes de generación en generación. Los óvulos y los espermatozoides se llaman células germinales, en contraste con las otras células del cuerpo que se llaman células somáticas.

El GIST familiar es muy raro, incluso más raro que la mayoría de los GIST, que se denominan "esporádicos" (no heredados). Solo un pequeño subconjunto de personas que desarrollan GIST lo hará debido a una fuerte tendencia hereditaria o "predisposición".

### ¿Todas las personas con un kit de línea germinal o una mutación de PDGFRA desarrollan GIST?

No, no todos los que tienen una c-kit de línea germinal o una mutación de PDGFRA desarrollarán GIST. Un estudio de una gran familia con una mutación c-kit de línea germinal estimó que los individuos de la familia que portaban esta alteración podrían tener hasta un 90% de riesgo de desarrollar GIST antes de los 70 años. Sin embargo, se necesitan más datos para determinar si estimación es cierto de todas las mutaciones posibles dentro de los genes c-kit y PDGFRA, y para averiguar si algo puede aumentar o reducir estos riesgos.

Tampoco está claro por qué los síntomas, la ubicación, la edad al momento del diagnóstico y el curso clínico de algunos GIST son diferentes de otros GIST, incluso dentro de la misma familia en la que los individuos portan la misma mutación de la línea germinal. Es probable que otros factores desconocidos genéticos, ambientales y de estilo de vida también contribuyan al desarrollo de GIST, incluso en presencia de una susceptibilidad hereditaria.

## **¿Cuáles son los pasos clínicos para identificar GIST familiar?**

El primer paso para identificar los GIST familiares sería hablar con un médico, un consejero genético u otro profesional de la genética para revisar su historia personal y familiar. Según la información que brinde, es posible que puedan ayudarlo a evaluar el riesgo de que su familia tenga una forma familiar de GIST y determinar si se justificaría una evaluación genética adicional.

Si es apropiado según su historial personal y familiar, se puede recomendar que un miembro de la familia afectado (alguien que ha tenido GIST) se someta a pruebas genéticas para tratar de determinar si existe una mutación en la línea germinal en el gen c-kit o PDGFRA en la familia. Las pruebas genéticas se realizan en una muestra de ADN de sangre o saliva. Si se identifica una alteración en uno de estos genes, otros miembros de la familia podrían someterse a pruebas genéticas para determinar si también han heredado la mutación familiar. Solo aquellos familiares con la mutación familiar estarían en mayor riesgo de desarrollar GIST, mientras que aquellos que no heredaron la mutación no compartirían este mayor riesgo.

Hay muchos factores que deben considerarse antes de decidir si continuar con las pruebas genéticas. Estos pueden discutirse con un médico u otro profesional de genética. Sin embargo, debido a que se sabe tan poco acerca de los GIST heredados, la mayoría de los asesores genéticos pueden no saber mucho al principio.

## **¿Cuándo una persona sospechará que su familia puede tener un GIST familiar?**

Cualquiera de las siguientes características puede sugerir que el GIST familiar está presente:

- a) Una persona de la familia fue diagnosticada con GIST a una edad inusualmente temprana (generalmente antes de los 50 años) O
- b) Una persona en la familia que ha desarrollado más de un tumor GIST primario primario (nuevo GIST, no una metástasis) O
- c) Dos o más parientes cercanos con GIST O
- d) Una persona en la familia con GIST que también tiene un pariente cercano con otro tipo raro de tumor O
- e) Una persona en la familia con GIST que también tiene antecedentes personales o familiares de hallazgos cutáneos inusuales, lunares múltiples o NF1

No todas las familias con estas características tendrán un GIST familiar. De manera similar, otras familias que pueden llegar a tener un GIST familiar pueden no exhibir estas características. Sin embargo, estas combinaciones de GIST y otros hallazgos son lo

suficientemente raras como para sugerir que se justifique una evaluación genética adicional.

## **¿Pueden algunas personas tener efectos más leves en lugar de tumores GIST?**

Además de los GIST, también se han descrito otras características más leves en algunas familias con mutaciones en la línea germinal en el gen c-kit. Estos han incluido principalmente:

Resultados de la piel, incluyendo manchas pigmentadas o coloreadas, áreas de pérdida de coloración (“vitiligo”), lunares múltiples (“nevus”) e incluso melanoma (un cáncer de piel de las células pigmentarias), decoloración alrededor de las uñas y grupo de condiciones conocidas como “mastocitosis” o “enfermedad de mastocitos”

Trastornos de deglución que no están relacionados con los GIST (también llamados “disfagia” (dificultad para tragar) o “acalasia” (un trastorno específico en el cual el esófago no ayuda a impulsar la comida al estómago de manera efectiva)

También se han notificado múltiples familias con GIST y una afección hereditaria conocida como “neurofibromatosis tipo 1” (abreviado NF1). NF1 se caracteriza por el desarrollo de múltiples manchas de café con leche y neurofibromas (crecimientos benignos) en la piel, así como un patrón distintivo de pecas a lo largo de la axila y la ingle. Solo un pequeño subconjunto de individuos con NF1 desarrolla GIST; otros tumores pueden ocurrir en NF1 también. Las mutaciones en la línea germinal en los genes c-kit y PDGFRA no se han identificado en pacientes con NF1 y GIST hasta la fecha.

En una rara condición llamada Diada Carney’s, las personas corren el riesgo de desarrollar GIST y un tumor aún menos común llamado paraganglioma. Junto con otro tumor raro llamado condroma pulmonar, esta agrupación de cánceres inicialmente se denominó Triada de Carney’s. La tríada se produjo principalmente en mujeres jóvenes y no se pensó que se ejecutara en familias. Datos más recientes han sugerido que la Diada de Carney en realidad puede ser distinta de la Tríada de Carney. Además, se cree que la Diada de Carney es familiar, y ocurre por igual en hombres y mujeres. En este momento, las mutaciones en c-kit, PDGFRA y otros genes no se han detectado en familias con Diada Carney’s o Triada. Se necesita más trabajo para determinar si la Diada de Carney’s y la Triada son síndromes genéticos distintos o si surgen a través de vías separadas.

### **Fuentes:**



<https://liferaftgroup.org/familial-gist/>

Traducción:



<https://colectivogist.wordpress.com/>

## Información complementaria:

### GIST familiar con mutaciones heredadas en los genes para KIT o PDGFRA

Ocasionalmente, los GIST pueden presentarse en familias debido a una mutación germinal heredada del gen para KIT o PDGFRA. Una mutación en la línea germinal significa que la mutación estaba presente en el óvulo o espermatozoide en la concepción del individuo y, por lo tanto, todas las células del cuerpo del individuo portan la mutación. Hay menos de 20 informes de GIST familiar en la literatura médica. Debido a que la mutación inicial ya está presente en todas las células del cuerpo, el primer paso para desarrollar GIST ha ocurrido antes del nacimiento. Por lo tanto, existe una alta probabilidad de que se desarrollen múltiples GIST, y en una edad adulta más joven que en los GIST esporádicos. La mayoría de las personas afectadas han sido diagnosticadas con GIST entre los 25 y los 45 años.

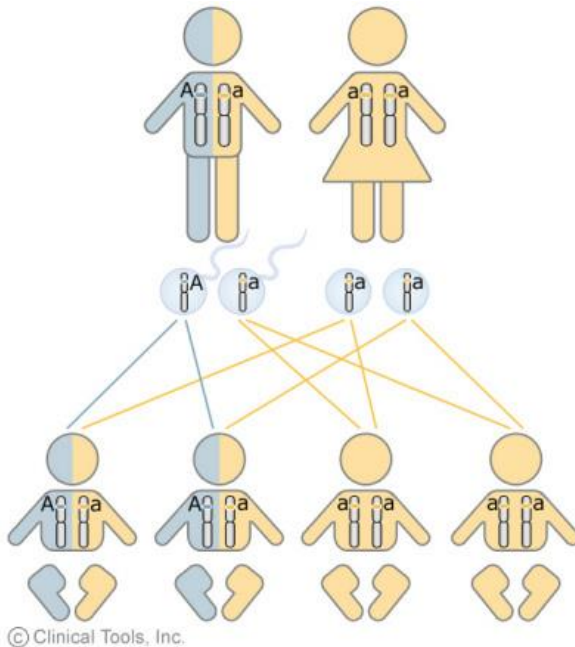


FIGURA 10 . PATRÓN DE HERENCIA DOMINANTE AUTOSOMAL. IMAGEN UTILIZADA CON PERMISO DE HERRAMIENTAS CLÍNICAS, INC. A TRAVÉS DE WWW1.GENETICSOLUTIONS.COM

El patrón de herencia en muchas de estas familias ha sido un patrón autosómico dominante, lo que implica que cada hijo de un padre afectado tiene un 50% de probabilidad de heredar el gen mutante. La figura anterior ilustra que el padre afectado transmite el rasgo a la mitad de su descendencia. La descendencia afectada tiene un 50% de probabilidad de pasárselo a cada uno de sus hijos. La descendencia no afectada no puede transmitir el rasgo, como se ilustra en la siguiente figura. Sin embargo, tenga en cuenta que, en el caso de los GIST familiares, las personas que heredan el gen mutante no necesariamente desarrollan GIST, o pueden no hacerlo hasta la mediana edad o más tarde.

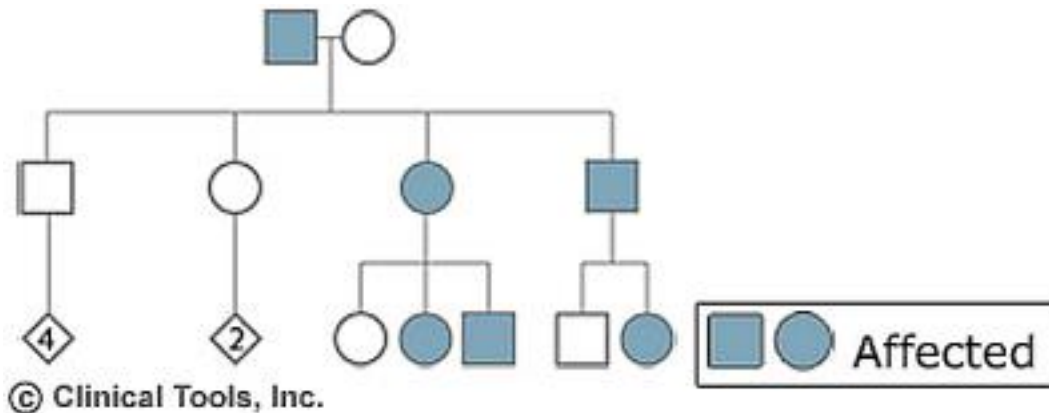


FIGURA 11. PEDIGREE DOMINANTE AUTOSOMAL A TRAVÉS DE GENERACIONES. IMAGEN UTILIZADA CON PERMISO DE HERRAMIENTAS CLÍNICAS, INC. A TRAVÉS DE WWW1.GENETICSOLUTIONS.COM

Las personas con GIST familiar a menudo muestran un exceso de crecimiento llamado hiperplasia de células intersticiales de Cajal en los centros nerviosos intestinales llamado plexo mientérico. Esta hiperplasia es aparentemente una condición precursora para el desarrollo de tumores múltiples.

## Mutaciones familiares del gen KIT

Se han identificado mutaciones del gen que codifica el receptor KIT en la mayoría de las familias con GIST familiar. Es importante tener en cuenta que las diferentes familias muestran diferentes mutaciones del gen KIT y pueden mostrar diferentes síntomas, que pueden incluir o no:

- Hiperpigmentación de la piel: patrones de piel oscura en la cara, el cuello, las manos, los pies, la ingle u otras áreas
- Nevi: lunares de la piel
- Urticaria pigmentosa: un trastorno de la mastocitosis en el cual el exceso de mastocitos se produce en parches con comezón de color marrón o salmón en la piel
- Dificultad para tragar, a veces denominada disfagia o como acalasia

## Mutaciones familiares del gen PDGFRA

La mutación en el gen que codifica PDGFRA se ha informado en una familia (Chompret et al, 2004). No se asociaron problemas en la piel ni dificultades para tragar con esta familia.

Fuente



<http://www.gistsupport.org/about-gist/familial-gist/>

Traducción:



<https://colectivogist.wordpress.com/>

MÁS INFORMACIÓN:

[http://www.xn--gistespa-s6a.es/Ventanas/tipos\\_de\\_gist.htm#5](http://www.xn--gistespa-s6a.es/Ventanas/tipos_de_gist.htm#5)

<https://liferaftgroup.org/familial-gist-science-biology-and-history/>