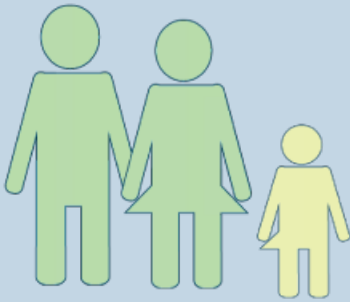
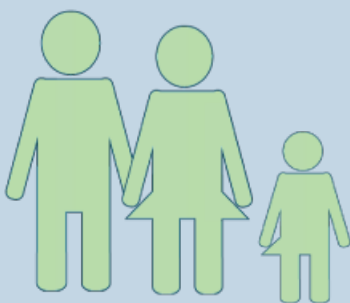


Recorrido del paciente ERN GENTURIS: Síndrome de Deficiencia Constitucional de la Reparación de Errores de Emparejamiento (CMMRD)

Padres y su hijo afectado/a por cáncer con genética desconocida respecto a CMMRD



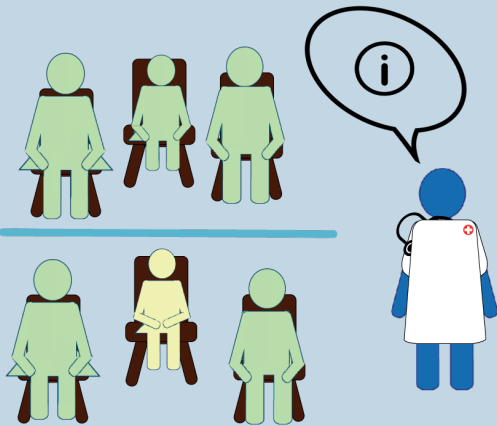
Padres y su hijo/a no afectado/a por cáncer con genética desconocida respecto a CMMRD



Sospecha de síndrome CMMRD – Elegibilidad para pruebas genéticas constitucionales



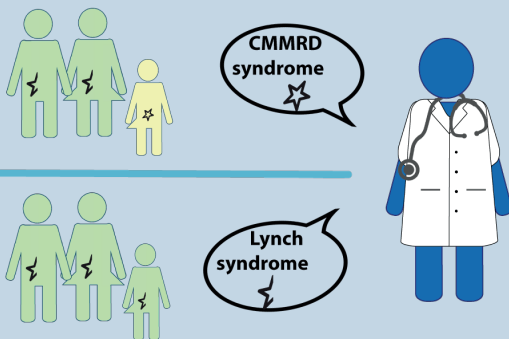
Asesoramiento genético



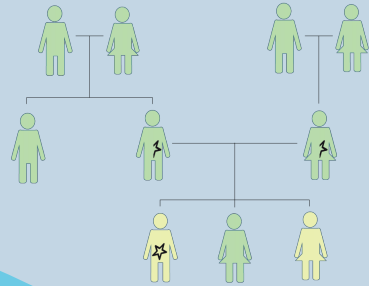
Pruebas genéticas constitucionales



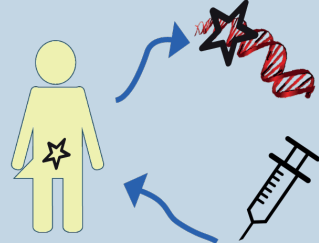
Entrega de los resultados



Pruebas en cascada (pruebas de familiares consanguíneos) para CMMRD y síndrome de Lynch*

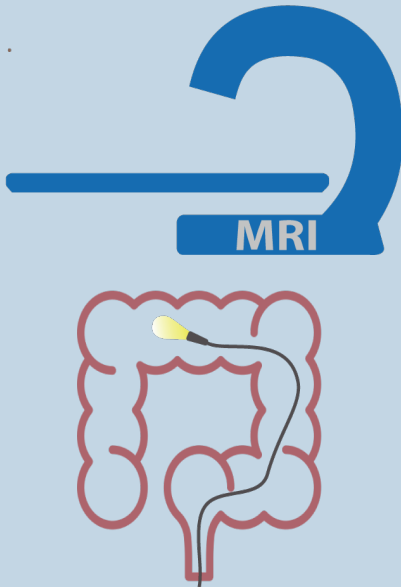


Tratamiento oncológico personalizado

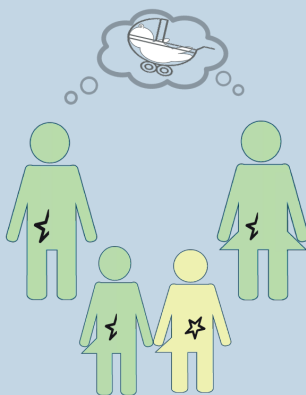


Diagnóstico del cáncer

Vigilancia del cáncer y prevención del cáncer en pacientes con CMMRD

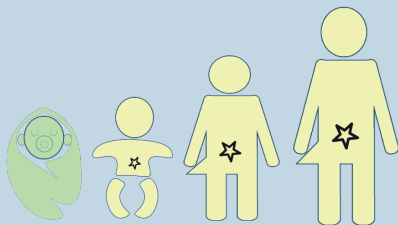


Toma de decisiones reproductivas

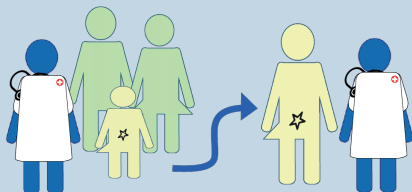
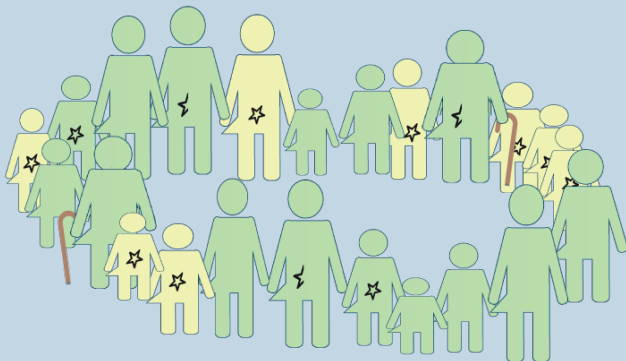


Apoyo entre pares y apoyo emocional

Atención del CMMRD a lo largo de la vida



con énfasis en la transición sanitaria a la atención adulta



Padres y su hijo afectado/a por cáncer con genética desconocida respecto a CMMRD

Un niño o adulto joven diagnosticado con cáncer debe ser evaluado para determinar su elegibilidad para pruebas genéticas debido a la sospecha de CMMRD. El espectro tumoral asociado a CMMRD incluye principalmente neoplasias malignas hematológicas, cerebrales y del tracto gastrointestinal, aunque en esencia cualquier neoplasia maligna puede estar asociada a CMMRD.

Padres y su hijo/a no afectado/a por cáncer con genética desconocida respecto a CMMRD

Una persona no afectada por cáncer puede ser elegible para pruebas genéticas (predictivas) para CMMRD.

Sospecha de síndrome CMMRD – Elegibilidad para pruebas genéticas constitucionales

En un paciente con cáncer, debe sospecharse síndrome CMMRD si:

- El paciente cumple los criterios clínicos, alcanzando un mínimo de 3 puntos según los criterios revisados C4CMMRD ([ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management \(www.genturis.eu\)](#)) sumando los puntos correspondientes al tipo de cáncer (puntos obligatorios) y los puntos por características (no malignas) presentes en el paciente o en la familia (puntos opcionales).
- El tumor o el tejido normal del paciente muestra características indicativas de CMMRD, incluyendo una alta carga mutacional tumoral pediátrica o pérdida de expresión de proteínas MMR en células normales.
- El paciente tiene menos de 18 años y se sabe que presenta una variante heterocigota (probablemente) patogénica en un gen MMR, incluso si no se ha encontrado una segunda variante patogénica en el mismo gen.

Es importante iniciar las pruebas genéticas lo antes posible tras el diagnóstico de cáncer para adaptar el tratamiento a los resultados del análisis genético siempre que sea posible.

Una persona sin cáncer (persona no afectada) es elegible para pruebas genéticas para el síndrome CMMRD si:

- La persona es un niño/a o adolescente en quien se sospecha neurofibromatosis tipo 1 o síndrome de Legius *de novo* (es decir, los padres no presentan signos de estos síndromes), sin ninguna variante germinal (probablemente) patogénica en *NF1* o *SPRED1* detectada tras un estudio exhaustivo, y que cumple otra característica relacionada con CMMRD según el [ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management \(www.genturis.eu\)](#).
- Las pruebas para CMMRD deben ofrecerse a los hermanos de un paciente diagnosticado con CMMRD, independientemente de su presentación clínica.
- Las pruebas para CMMRD deben ofrecerse a los niños, si ambos progenitores presentan una variante patogénica en el mismo gen MMR

Asesoramiento genético

Las personas con sospecha de síndrome CMMRD y sus familias necesitan información completa antes y después de realizar pruebas genéticas constitucionales sobre:

- Manifestaciones clínicas e historia natural del síndrome CMMRD o síndromes relacionados
- Proceso de asesoramiento genético y las implicaciones de las pruebas genéticas constitucionales para la persona consultante y sus familiares consanguíneos
- Posibles resultados de las pruebas genéticas
- Opciones de vigilancia del cáncer y tratamientos dirigidos en CMMRD
- Aspectos legales, sociales, de seguros y financieros del diagnóstico
- Apoyo emocional, incluido el [apoyo entre pares \(www.genturis.eu\)](#).

Pruebas genéticas constitucionales y entrega de los resultados

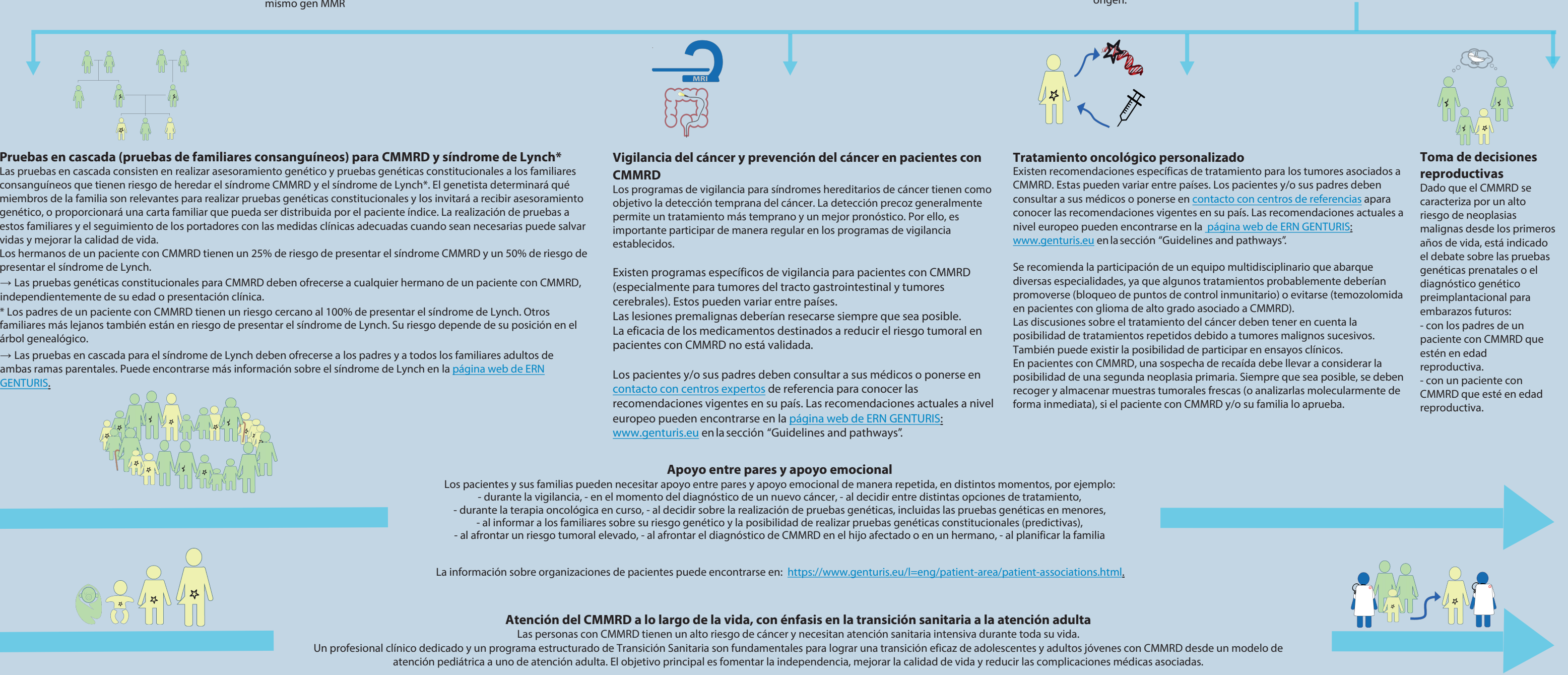
La información general sobre las pruebas genéticas constitucionales puede encontrarse en: <https://www.coe.int/en/web/bioethics/information-brochure-on-genetic-tests-for-health-purposes>

Las pruebas genéticas constitucionales para el diagnóstico de CMMRD deben incluir un análisis exhaustivo de los genes MMR (*PMS2*, *MSH6*, *MLH1* y *MSH2*), incluyendo grandes reordenamientos y análisis de transcritos si es necesario. También puede ser necesario realizar pruebas para detectar inestabilidad de microsatélites constitucional (germinal) en sangre, que es un sello distintivo del CMMRD, ya que es importante llegar a un diagnóstico definitivo que confirme o descarte CMMRD en el paciente. También es fundamental identificar las variantes causales en el gen MMR correspondiente.

Los criterios diagnósticos más recientes para el síndrome CMMRD pueden encontrarse en la [página web de ERN GENTURIS \(www.genturis.eu\)](#), sección CMMRD, guías de práctica clínica, guía de bolsillo: Guideline summary table of the [ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management](#).

La entrega de los resultados de las pruebas debe ir acompañada de asesoramiento genético.

Dada la rareza del CMMRD, es fundamental recopilar datos sobre los resultados de la vigilancia y el tratamiento en todos los pacientes diagnosticados con CMMRD. Su médico le propondrá que su información sea registrada en un registro conforme al marco legal aplicable en su país de origen.



Pruebas en cascada (pruebas de familiares consanguíneos) para CMMRD y síndrome de Lynch*

Las pruebas en cascada consisten en realizar asesoramiento genético y pruebas genéticas constitucionales a los familiares consanguíneos que tienen riesgo de heredar el síndrome CMMRD y el síndrome de Lynch*. El genetista determinará qué miembros de la familia son relevantes para realizar pruebas genéticas constitucionales y los invitará a recibir asesoramiento genético, o proporcionará una carta familiar que pueda ser distribuida por el paciente índice. La realización de pruebas a estos familiares y el seguimiento de los portadores con las medidas clínicas adecuadas cuando sean necesarias puede salvar vidas y mejorar la calidad de vida. Los hermanos de un paciente con CMMRD tienen un 25% de riesgo de presentar el síndrome CMMRD y un 50% de riesgo de presentar el síndrome de Lynch.

→ Las pruebas genéticas constitucionales para CMMRD deben ofrecerse a cualquier hermano de un paciente con CMMRD, independientemente de su edad o presentación clínica.

* Los padres de un paciente con CMMRD tienen un riesgo cercano al 100% de presentar el síndrome de Lynch. Otros familiares más lejanos también están en riesgo de presentar el síndrome de Lynch. Su riesgo depende de su posición en el árbol genealógico.

→ Las pruebas en cascada para el síndrome de Lynch deben ofrecerse a los padres y a todos los familiares adultos de ambas ramas parentales. Puede encontrarse más información sobre el síndrome de Lynch en la [página web de ERN GENTURIS](#).

Vigilancia del cáncer y prevención del cáncer en pacientes con CMMRD

Los programas de vigilancia para síndromes hereditarios de cáncer tienen como objetivo la detección temprana del cáncer. La detección precoz generalmente permite un tratamiento más temprano y un mejor pronóstico. Por ello, es importante participar de manera regular en los programas de vigilancia establecidos.

Existen programas específicos de vigilancia para pacientes con CMMRD (especialmente para tumores del tracto gastrointestinal y tumores cerebrales). Estos pueden variar entre países. Las lesiones premalignas deberían resecarse siempre que sea posible. La eficacia de los medicamentos destinados a reducir el riesgo tumoral en pacientes con CMMRD no está validada.

Los pacientes y/o sus padres deben consultar a sus médicos o ponerse en [contacto con centros expertos](#) de referencia para conocer las recomendaciones vigentes en su país. Las recomendaciones actuales a nivel europeo pueden encontrarse en la [página web de ERN GENTURIS: www.genturis.eu](#) en la sección “Guidelines and pathways”.

Apoyo entre pares y apoyo emocional

Los pacientes y sus familias pueden necesitar apoyo entre pares y apoyo emocional de manera repetida, en distintos momentos, por ejemplo:

- durante la vigilancia, - en el momento del diagnóstico de un nuevo cáncer, - al decidir entre distintas opciones de tratamiento,
- durante la terapia oncológica en curso, - al decidir sobre la realización de pruebas genéticas, incluidas las pruebas genéticas en menores,
- al informar a los familiares sobre su riesgo genético y la posibilidad de realizar pruebas genéticas constitucionales (predictivas),
- al afrontar un riesgo tumoral elevado, - al afrontar el diagnóstico de CMMRD en el hijo afectado o en un hermano, - al planificar la familia

La información sobre organizaciones de pacientes puede encontrarse en: <https://www.genturis.eu/l=eng/patient-area/patient-associations.html>.

Atención del CMMRD a lo largo de la vida, con énfasis en la transición sanitaria a la atención adulta

Las personas con CMMRD tienen un alto riesgo de cáncer y necesitan atención sanitaria intensiva durante toda su vida. Un profesional clínico dedicado y un programa estructurado de Transición Sanitaria son fundamentales para lograr una transición eficaz de adolescentes y adultos jóvenes con CMMRD desde un modelo de atención pediátrica a uno de atención adulta. El objetivo principal es fomentar la independencia, mejorar la calidad de vida y reducir las complicaciones médicas asociadas.