

# Oligodendroglioma hereditario relacionado al gen POT1: reporte de caso

## Hereditary oligodendroglioma related to the POT1 gene: case report

*Juan Varela Varela<sup>1</sup>, Marco Ruiz Figueroa<sup>2</sup>, Hernán Acevedo Gallardo<sup>3</sup>, Jorge Mura Castro<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>Neurocirujano, Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente. Concepción, Chile.

<sup>2</sup>Residente de Neurocirugía, Instituto de Neurocirugía Dr. Asenjo. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Neurocirujano, Instituto de Neurocirugía Dr. Asenjo. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Neurocirujano, Instituto de Neurocirugía Dr. Asenjo, Presidente de la Sociedad Chilena de Neurocirugía. Santiago, Chile.

Este estudio no recibió apoyo financiero de ninguna institución.

### Resumen

**Introducción:** Los gliomas corresponden a aproximadamente el 28 por ciento de los tumores del sistema nervioso central. Menos del 5 por ciento de los gliomas tienen un origen familiar, siendo reportadas en la literatura causas genéticas no sindrómicas. Se presenta el caso de madre e hija afectadas por oligodendrogliomas, ambas firman consentimiento informado.

**Caso clínico:** Paciente de 52 años con cuadro de cefalea, mareos y crisis epilépticas. En el estudio imagenológico se diagnóstica una lesión frontal derecha. Se indica cirugía, cuya biopsia resulta concordante con oligodendroglioma grado 3. La hija, de 28 años, asintomática, se realiza estudio imagenológico de tamizaje, con diagnóstico de lesión frontal derecha, también se indica cirugía, con diagnóstico de oligodendroglioma grado 2; en estudio genético realizado a la hija, se pesquisa variante de significado incierto en genes POT1 y NBN. **Discusión:** Otras variantes genéticas del gen POT1 se han reportado en la literatura en familias con integrantes diagnosticados con oligodendrogliomas. Este reporte de caso aporta a la literatura con un nuevo caso de oligodendrogliomas con agregación familiar relacionados a mutaciones del gen POT1.

**Palabras clave:** Oligodendroglioma, glioma.

### Abstract

**Introduction:** Gliomas account for approximately 28 percent of central nervous system tumors. Less than 5 percent of gliomas have a familial origin, with non-syndromic genetic causes reported in the literature. This case presents a mother and daughter affected by oligodendrogliomas, both of whom signed informed consent. **Clinical Case:** A 52-year-old patient presented with headaches, dizziness, and epileptic seizures. Imaging studies diagnosed a right frontal lesion. Surgery was indicated, and the biopsy confirmed a grade 3 oligodendroglioma. The daughter, a 28-year-old asymptomatic patient, underwent a screening imaging study, which diagnosed a right frontal lesion. Surgery was also indicated, resulting in a diagnosis of grade 2 oligodendroglioma. Genetic testing performed on the daughter identified a variant of uncertain significance in the POT1 and NBN genes. **Discussion:** Other genetic variants of the POT1 gene have been reported in the literature in families with members diagnosed with oligodendrogliomas. This case report contributes to the literature with a new case of oligodendrogliomas with familial aggregation related to mutations in the POT1 gene.

**Key words:** Oligodendroglioma, glioma.

### Correspondencia a:

Juan Varela Varela  
varela.juan00@gmail.com

## Introducción

Los gliomas comprenden aproximadamente el 28% de todos los tumores del sistema nervioso central<sup>1</sup>. La Clasificación de Tumores del Sistema Nervioso Central de la Organización Mundial de la Salud (OMS), clasifica a los gliomas difusos en astrocitoma, oligodendroglioma, y glioblastoma; cada uno exhibe características histopatológicas y moleculares distintivas, con pronósticos de sobrevida diferentes<sup>2</sup>. Múltiples factores de riesgo que explican el desarrollo de estos tumores se han estudiado, incluyendo la radiación ionizante, genética y la agregación familiar<sup>3</sup>, sin embargo, menos del 5% de los gliomas son familiares en su origen<sup>4</sup>. Los gliomas que ocurren en familias pueden ser secundarios a síndromes genéticos bien establecidos, como la neurofibromatosis 1 y 2, esclerosis tuberosa, Li-Fraumeni o Turcot; esto, debido a la inactivación de genes supresores de tumores (como *p53* y *PTEN*), o activación de oncogenes (*EGFR*, *VEGF*, etc.)<sup>5</sup>. Sin embargo, los gliomas familiares sindrómicos ocurren en menos de 1% de los casos con un familiar de primer grado sin síndrome genético diagnosticado, por lo que en estos casos debe haber una causa genética no sindrómica<sup>6</sup>.

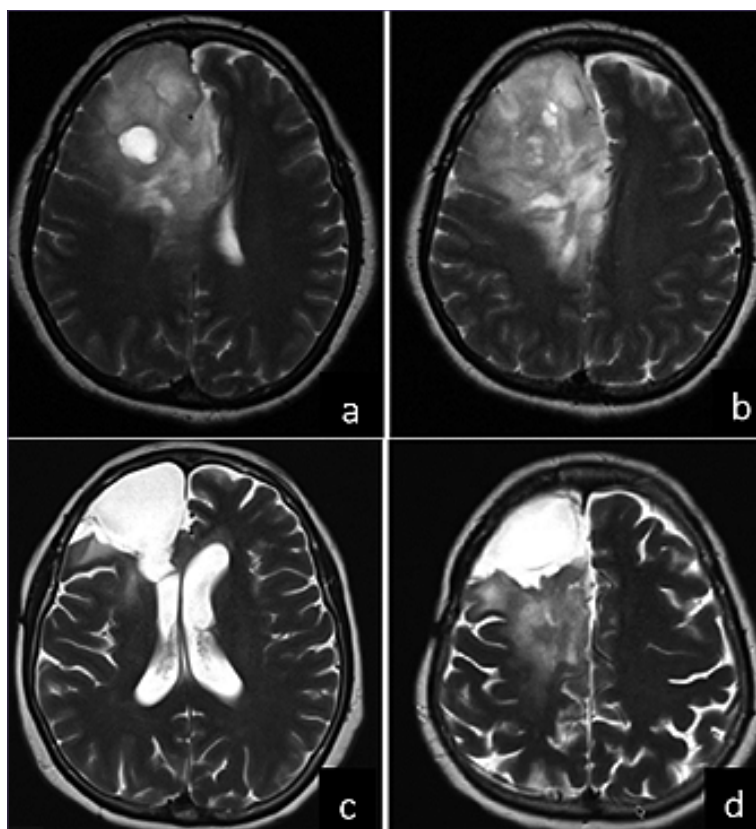
A continuación, se presenta el caso de madre e hija afectadas por oligodendrogliomas frontales derechos, sin un síndrome genético establecido. Consentimiento informado firmado por ambas pacientes.

## Caso clínico

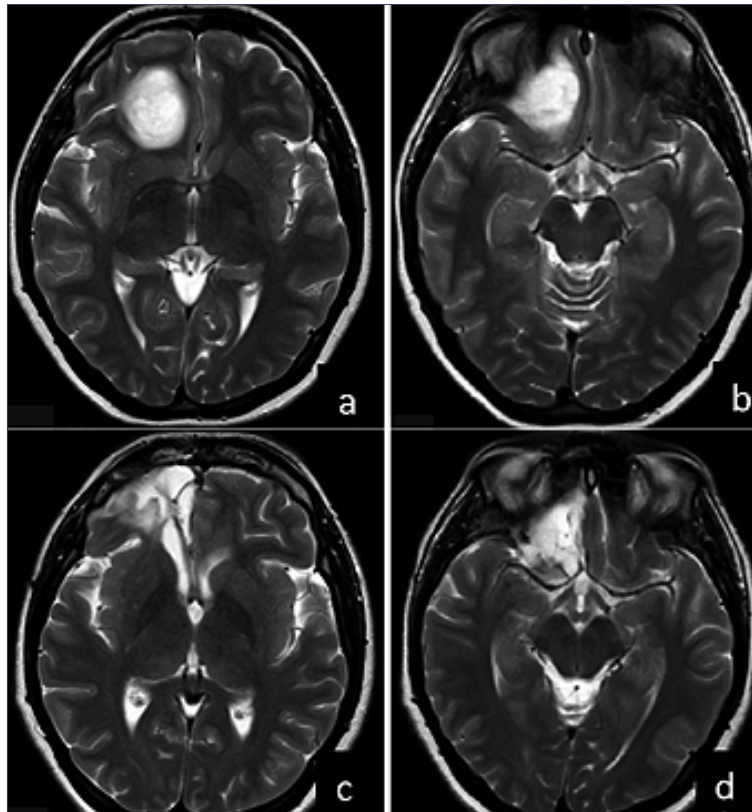
Caso índice: paciente femenina de 52 años, caucásica, sin antecedentes médicos relevantes. Se presenta clínicamente con crisis epilépticas, mareos y cefalea. Se realizó estudio con resonancia magnética de cerebro (RM), que evidenció un proceso expansivo sólido-quístico en el lóbulo frontal derecho (Figura 1). Se realiza cirugía, logrando resección de aproximadamente 80% de la lesión tumoral, dejando remanente debido a la proximidad con el área motora suplementaria. La biopsia diferida demostró un Oligodendroglioma grado 3 de la OMS, codeleción 1p19q presente, IDH-1 mutado, ATRX preservado, mutación P53 ausente. La paciente se encuentra neurológicamente indemne.

Su hija (caso secundario), de 28 años, sin antecedentes mórbidos, no presentó síntomas neurológicos. Sin embargo, solicitó estudio con RM de cerebro con intención preventiva. La RM de cerebro evidenció voluminosa lesión expansiva intra axial fronto basal derecha, con aspecto de glioma de bajo grado (Figura 2). También se indica cirugía, logrando resección tumoral completa. La biopsia reveló un Oligodendroglioma grado 2 de la OMS, con codeleción 1p19q presente, IDH-1 mutado, ATRX preservado y mutación de P53 presente en 90% de las células.

Se envía muestra sérica de esta paciente para testeo genético, reportando la presencia de 2 variantes hetero-



**Figura 1.** Resonancia magnética de cerebro pre y postoperatoria del caso índice. a y b. Preoperatoria, se muestra la secuencia T2 en cortes axiales. c y d. Postoperatoria, secuencia T2 en cortes axiales.



**Figura 2.** Resonancia magnética de cerebro pre y postoperatoria del caso secundario. a y b. preoperatoria, se muestra la secuencia T2 en cortes axiales. c y d. postoperatoria, secuencia T2 en cortes axiales.

cigotas de significado incierto: POT1 (c.815G>T), y NBN (c.1591A>G). La paciente también se encuentra neurológicamente indemne.

## Discusión

### Genética y herencia en gliomas

En la literatura se ha intentado buscar factores de riesgo y etiológicos que den cuenta de la patogenia de los gliomas, incluyendo el estudio de alteraciones genéticas<sup>6</sup>. En este sentido, los estudios genéticos podrían tener un rol en la neurooncología para ofrece consejo genético a las familias, por ejemplo, en evitar la radiación ionizante<sup>7</sup>. Existen *scores* de riesgo basados en estudios de asociación de genoma completo (genome-wide association studies, *GWAS*), que han mostrado utilidad clínica en patologías como cáncer de mama, próstata y enfermedad coronaria. En cuanto a los gliomas, una revisión del año 2022 evalúa la utilidad de los *GWAS*<sup>8</sup>. Se han identificado 25 variantes de riesgo de genes de líneas germinales, que a través de un *score* permiten estimar el riesgo de un paciente de presentar un glioma de cierto tipo (por ejemplo, IDH mutado o nativo); sin embargo, dada la baja prevalencia de estas lesiones en población general, no ha tenido un asidero como tamizaje poblacional, aunque sí en ciertos escenarios clínicos específicos (por ejemplo, casos

de lesiones cerebrales de etiología indeterminada, donde se desea saber la probabilidad previo a la resección o biopsia, de que la lesión sea un glioma)<sup>8</sup>. Cabe destacar que en esta revisión no se menciona el rol que podría tener el *score* en determinar riesgo de familiares de primer grado de un paciente portador de un glioma<sup>8</sup>.

Respecto al perfil oncológico, se ha visto en estudios de 2013 y 2016, que tanto la edad de inicio como el perfil molecular es similar entre pacientes con gliomas esporádicos en comparación con los familiares<sup>9</sup>. Tampoco habría diferencias en cuanto a morfología ni la razón entre hombres y mujeres<sup>10</sup>. La penetrancia de estos genes también sería baja<sup>10</sup>. Estos estudios no mencionan la existencia de diferencias en cuanto a respuesta a cirugía, radio o quimioterapia.

### Variantes de significado incierto

Cuando una variante genética no posee suficiente evidencia clínica o funcional para determinar su rol patogénico, se considera una variante de significado incierto. En estos casos existe la posibilidad de que la mutación no impacte en la función proteica y no genere enfermedad; sin embargo, algunas variantes pueden tener repercusiones sutiles, evidenciadas en la respuesta o toxicidad a los fármacos<sup>11</sup>. También pueden modificar la severidad, progresión o edad de inicio de ciertas enfermedades genéticas. El proceso mediante el cual las variantes dejan de ser consideradas de “significado incierto”,

y son catalogadas como “patogénicas” o “probablemente patogénicas”, es un proceso complejo que requiere seguimiento de cohortes de pacientes y sus resultados<sup>11</sup>.

## Variantes del gen POT1

El gen POT1 se localiza en el cromosoma 7, y está relacionado con la protección de los telómeros<sup>12</sup>. Se han reportado en la literatura 3 familias con gliomas de asociación familiar, también relacionado a predisposición a melanoma, leucemia linfocítica crónica y angiosarcoma<sup>4</sup>. Específicamente, se han publicado las mutaciones p.G95C, p.E450X y p.D617Efs\*9; todas las familias presentaron individuos afectados con oligodendrogliomas<sup>4</sup>. La penetrancia de estas variantes es desconocida<sup>13</sup>, y la prevalencia de mutaciones del gen POT1 es baja (determinada en 4/6.000 habitantes)<sup>14</sup>. Debe ser sospechada la predisposición tumoral relacionada a POT1 en pacientes con melanomas cutáneos múltiples, o que presenten neoplasias características (melanoma, glioma, leucemia linfocítica crónica, angiosarcoma), y un familiar de primer o segundo grado con el diagnóstico de una de estas neoplasias, o bien si una variante patogénica de este gen es detectada en una biopsia tumoral<sup>13</sup>. Se recomienda en estos casos particulares evaluación anual o cada 6 meses por dermatólogo, en búsqueda de lesiones cutáneas, y RM de cerebro cada 1 o 2 años, además de estudio genético a familiares de primer grado<sup>13</sup>. En el caso previamente expuesto, la paciente presenta una mutación c.815G>T, donde se sustituye guanina por timina en la posición 815 del gen en el área codificante, lo que implica la sustitución de glicina por valina respecto al codón 272; esta variante no está presente en bases de datos de poblaciones ni tampoco en la literatura, motivo por el que se ha considerado previamente una variante de significado incierto<sup>15,16</sup>.

En cuanto a las mutaciones del gen NBN, que también presenta la paciente, se han visto relacionadas principalmente en cáncer de mama<sup>17</sup>. La variante que presenta la paciente también es considerada variante de significado incierto, sin embargo, no se ha reportado mutaciones de este gen relacionadas a tumores cerebrales<sup>17</sup>.

Este reporte de caso de madre e hija afectadas por oligodendrogliomas contribuye a la literatura con un nuevo caso de agregación familiar respecto al gen POT1, en la patogenia de los gliomas difusos. Dado la relevancia del gen POT1, la variación de nucleótidos en el área codificante del gen, en un caso de asociación familiar, podría postularse un rol patogénico o probablemente patogénico de la variante encontrada. Sin embargo, futuros estudios deberán evaluar el rol de esta variante en mayor número de individuos con tumores encefálicos.

## Referencias

- Nicholson JG, Fine HA. Diffuse glioma heterogeneity and its therapeutic implications. *Cancer Discov*. 2021 Mar;11(3):575-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33558264/>
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021 Aug 2;23(8):1231-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34185076/>
- Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro Oncol*. 2014 Jul;16(7):896-913. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24842956/>
- Bainbridge MN, Armstrong GN, Gramatges MM, Bertuch AA, Jhangiani SN, Doddapaneni H, et al. Germline mutations in shelterin complex genes are associated with familial glioma. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Jan;107(1):384. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25482530/>
- Kyritsis AP, Bondy ML, Rao JS, Sioka C. Inherited predisposition to glioma. *Neuro Oncol*. 2010 Jan;12(1):104-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2940552/>
- Vasilica A-M, Sefcikova V, Samandouras G. Genetic alterations in non-syndromic, familial gliomas in first degree relatives: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Nov;198:106222. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33039851/>
- Dunbar EM, Eppolito A, Henson JW. Genetic counseling and tumor predisposition in neuro-oncology practice. *Neurooncol Pract*. 2016 Mar;3(1):17-28. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31579518/>
- Eckel-Passow JE, Lachance DH, Decker PA, Kollmeyer TM, Kosel ML, Drucker KL, et al. Inherited genetics of adult diffuse glioma and polygenic risk scores-a review. *Neurooncol Pract*. 2022 Aug;9(4):259-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35859544/>
- Lu J, Burnett MG, Shpak M. A comparative study of the molecular characteristics of familial gliomas and other cancers. *Cancer Genomics Proteomics*. 2016;13(6):467-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27807069/>
- Sadetzki S, Bruchim R, Oberman B, Armstrong GN, Lau CC, Claus EB, et al. Description of selected characteristics of familial glioma patients - results from the Gliogene Consortium. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1335-45. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23290425/>
- Kemp S, Orsini JJ, Ebberink MS, Engelen M, Lund TC. VUS: Variant of uncertain significance or very unclear situation? *Mol Genet Metab* 2023;140:107678. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37574344/>
- POT1 protection of telomeres 1 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI n.d. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/25913/>
- Henry M-L, Osborne J, Else T. POT1 Tumor Predisposition. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., editors. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33119245/>
- Johansson G, Andersson U, Melin B. Recent developments in brain tumor predisposing syndromes. *Acta Oncol*. 2016;55(4):401-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26634384/>
- Homo sapiens protection of telomeres 1 (POT1), transcript variant 1, m - Nucleotide - NCBI n.d. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/NM\\_015450.3](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/NM_015450.3)
- Gene symbol report | HUGO Gene Nomenclature Committee n.d. URL: [https://www.genenames.org/data/gene-symbol-report/#!/hgnc\\_id/HGNC:17284](https://www.genenames.org/data/gene-symbol-report/#!/hgnc_id/HGNC:17284)
- Uzunoglu H, Korak T, Ergul E, Uren N, Sazci A, Utkan NZ, et al. Association of the nibrin gene (NBN) variants with breast cancer. *Biomed Rep*. 2016 Mar;4(3):369-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26998278/>

Anexo 1. Genes analizados en el test genético. En negrita se presentan las variantes de significado incierto detectadas en la paciente

AIP	CDKN2A (p14ARF)	MAX	POLD1	SDHD
ALK	CDKN2A (p16INK4a)	MEN1	POLE	SMAD4
APC	CEBPA	MET	<b>POT1</b>	SMARCA4
ATM	CHEK2	MITF	PRKAR1A	SMARCB1
AXIN2	CTNNA1	MLH1	PTCH1	SMARCE1
BAP1	DICER1	MSH2	PTEN	STK11
BARD1	DIS3L2	MSH3	RAD50	SUFU
BLM	EGFR	MSH6	RAD51C	TERC
BMPR1A	EPCAM	MUTYH	RAD51D	TERT
BRCA1	FH	<b>NBN</b>	RB1	TMEM127
BRIP1	FLCN	NF1	RECQL4	TP53
CASR	GATA2	NF2	RET	TSC1
CDC73	GPC3	NTHL1	RUNX1	TSC2
CDH1	GREM1	PALB2	SDHA	VHL
CDK4	HOXB13	PDGFRA	SDHAF2	WRN
CDKN1B	HRAS	PHOX2B	SDHB	WT1
CDKN1C	KIT	PMS2	SDHC	