



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



COMUNICACIÓN BREVE

Diagnóstico y comportamiento clínico de pacientes con sospecha de síndrome de Lynch sin mutación conocida



L. Adán-Merino^{a,*}, M. Aldeguer-Martínez^a, E. Alonso-Gamarra^b, F. Valentín-Gómez^a, C. Zaera-De la Fuente^a y S. Martín-Chávarri^a

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

^b Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario de La Paz, Madrid, España

Recibido el 7 de diciembre de 2017; aceptado el 14 de junio de 2018

Disponible en Internet el 17 de septiembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Sospecha de síndrome de Lynch;
Inmunohistoquímica;
Análisis genético;
Riesgo de cáncer;
Vigilancia

Resumen

Introducción y objetivos: La sospecha de síndrome de Lynch sin mutación conocida (SSL) se diagnostica cuando existe déficit de expresión de las proteínas reparadoras de ADN pero con estudio genético normal. El comportamiento y el manejo son controvertidos. Presentamos las características de pacientes con SSL y proponemos una vigilancia.

Material y métodos: Se realiza análisis inmunohistoquímico (IMH) en familias con sospecha de síndrome de Lynch. Si existe pérdida de expresión, sin mutación BRAF, se procede al análisis germinal.

Resultados: De ciento cuarenta y ocho pacientes en los que se realizó IMH, 23 presentaron pérdida de expresión. Siete fueron identificados como SSL: 3 con cáncer de colon, 2 con tumor endometrial y otros 2 sanos con familiar afectado. La edad media fue de 56.9 años y solo uno presentó otro tumor asociado al síndrome de Lynch.

Conclusiones: Hasta que conozcamos mejor la etiología de esta entidad heterogénea, una vigilancia intermedia sería una estrategia adecuada.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Suspected Lynch syndrome;
Immunohistochemistry;
Genetic analysis;
Risk for cancer;
Surveillance

Diagnosis and clinical behavior in patients with Lynch-like syndrome

Abstract

Introduction and aims: Lynch-like syndrome is diagnosed when there is an expression deficit in DNA mismatch repair proteins but a normal genetic study. The behavior and management of that pathology are currently a subject of debate. We present herein the characteristics of patients with Lynch-like syndrome, together with a surveillance proposal.

* Autor para correspondencia. Gran vía del Este 80, Madrid, España. CP 28031. Departamento de Gastroenterología. Teléfono: 34649389222.

Correo electrónico: ladan.hulp@salud.madrid.org (L. Adán-Merino).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.06.007>

0375-0906/© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Materials and methods: Immunohistochemistry was carried out on families suspected of presenting with Lynch syndrome. Germline analysis was done if there was loss of mismatch repair protein expression and no BRAF mutation.

Results: Of the 148 patients that underwent immunohistochemistry testing, 23 presented with loss of mismatch repair protein expression. Seven of those patients were identified as having Lynch-like syndrome: 3 had colon cancer, 2 had endometrial tumor, and 2 were healthy, with an affected relative. Mean patient age was 56.9 years and only one patient presented with another tumor associated with Lynch syndrome.

Conclusions: Until there is a better understanding of the etiology of that heterogeneous entity, intermediate surveillance is an adequate strategy.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y objetivos

El síndrome de Lynch (SL) es la causa más frecuente de cáncer colorrectal (CCR) hereditario. Se debe a mutaciones germinales de los genes que corrigen los errores de emparejamiento durante la replicación del ADN (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) o por la delección del gen EPCAM que resulta en el silenciamiento de MSH2. La estrategia clásica para el diagnóstico de SL consiste en realizar el estudio genético a pacientes con criterios clínicos que presenten inestabilidad de microsatélites (IMS) alta o pérdida de expresión proteica en el estudio inmunohistoquímico (IMH). Sin embargo, esta práctica dejaría muchos pacientes con SL sin diagnosticar, por lo que se ha propuesto ampliar el uso de estas técnicas a todos los pacientes con CCR¹.

Independientemente de la estrategia a utilizar, la generalización del uso de técnicas de inmunohistoquímica o moleculares hace que cada vez con mayor frecuencia nos encontremos resultados discordantes entre dichas pruebas y el estudio genético. Surge así el término CCR hereditario no polipósico (CCHNP), anteriormente intercambiable con el de SL, y que actualmente engloba un amplio espectro de entidades que presentan características clínicas similares al SL pero sin necesidad de cursar con las mutaciones germinales de los genes implicados en el SL. Los síndromes incluidos en el CCHNP pueden ser distribuidos en función de si presentan o no alteración en el sistema reparador de ADN demostrado bien por presencia de IMS alta o por la pérdida de expresión proteica con técnicas de inmunohistoquímica. Las condiciones que clínicamente cursan como SL pero en las que no se demuestran alteraciones en cualquiera de estas técnicas pueden ser atribuibles a la entidad conocida como CCR tipo X. También se incluiría dentro de este grupo las poliposis producidas por mutaciones en los dominios exonucleasa de los genes POLE y POLD1². Por otra parte, los pacientes con clínica compatible de SL, y en los que se objetiva alteración del sistema reparador de ADN, se incluyen 2 entidades: el SL y la sospecha de SL sin mutación conocida (SSL) o «Lynch-like syndrome». Estos últimos se caracterizan por la ausencia de mutaciones germinales en los genes reparadores a pesar de presentar IMS alta o

pérdida de expresión proteica en el tumor. La etiopatogenia, así como el seguimiento de estos pacientes, está aún por definir. La distinción de los diferentes síndromes que incluye el CCHNP es clínicamente relevante, porque la vigilancia de los pacientes y familiares a riesgo difiere según el riesgo de neoplasias colónicas o extracolónicas asociadas a cada entidad.

Presentamos el proceso diagnóstico, el comportamiento clínico y fenotípico de varios pacientes con SSL y realizamos una revisión de la literatura para proponer una estrategia de vigilancia adecuada.

Material y métodos

Se analizan los pacientes con SSL diagnosticados entre enero del 2016 y junio del 2017 en la consulta de alto riesgo de un hospital de la red sanitaria pública de la comunidad de Madrid. A esta unidad se derivan pacientes y familiares con mayor riesgo de presentar CCR con base en su historia personal y familiar. En la consulta se procede a la identificación, el seguimiento y el consejo genético de pacientes con síndromes hereditarios digestivos. Para identificar a pacientes con SL se valoran los datos referentes a la estructura y antecedentes de la familia relacionados con enfermedades neoplásicas asociadas a dicho síndrome de al menos 3 generaciones. En los pacientes donde se cumplen los criterios de Ámsterdam II³ o de Bethesda⁴ definidos, se investiga la existencia de alteración en el sistema reparador de ADN. Para ello, se evalúa sobre el tumor del paciente o familiar afectado, la expresión de las proteínas implicadas con técnicas de inmunohistoquímica, utilizando el sistema de visualización EnvisionTM (Dako, Región Capital, Dinamarca) y los anticuerpos prediluidos: MLH1 (ES05, Dako); MSH2 (FE11, Dako), MSH6 (EP49, Dako) y PMS2 (EP51, Dako). La interpretación se llevó a cabo bajo microscopio Nikon eclipse e400 (Nikon, Ámsterdam, Holanda), a 10 y 20 aumentos. La deficiencia de estas proteínas se define como pérdida completa de expresión nuclear en las células tumorales con controles internos positivos. En las muestras en las que se objetivó pérdida de expresión de MLH1, se analiza la mutación V600E (1799 T>A) del gen BRAF con técnicas

moleculares (Cobas® 4800 [Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania]).

En caso de ausencia de expresión de alguna proteína, no justificada por metilación de MLH1, se realiza el análisis germinal de los 5 genes involucrados en el SL mediante enriquecimiento y secuenciación en plataformas de alto rendimiento. Si no se encuentran mutaciones patogénicas, se incluyen como pacientes con SSL.

Las variables demográficas y clínicas de estos pacientes se recogen mediante historia clínica dirigida. Las variables endoscópicas se obtienen de los informes de las colonoscopias desde el programa departamental Endobase® (Olympus, Hamburgo, Alemania). Todas las colonoscopias se realizan por facultativos especialistas de digestivo con endoscopios de luz blanca EC-380LkP (Pentax, Tokio, Japón) y CF-Q145L (Olympus, Tokio, Japón).

Análisis estadístico

Se realiza un análisis descriptivo de todas las variables recogidas en el estudio. Las variables cualitativas se describieron como medida de tendencia central acompañadas de su medida de dispersión según fuera la distribución de la variable. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias relativas.

Resultados

De los setecientos noventa y siete pacientes remitidos a la consulta durante el periodo de estudio, 434 (54.5%) fueron dirigidos por antecedentes familiares o con diagnóstico de CCR con sospecha de síndrome hereditario. De ellos, 211 (48.6%) presentaban criterios clínicos de SL (20 de Ámsterdam II y 197 de Bethesda). En 63 pacientes no se pudo realizar estudio IMH por haber fallecido el familiar afectado o haber pasado mucho tiempo desde la intervención quirúrgica para recuperar la pieza tumoral.

En un total de 148 pacientes (60.1% mujeres), con una edad media de 54.6 ± 13.3 años, se realizó estudio IMH sobre el tumor del paciente ($n=71$) o sobre el de algún familiar afectado ($n=77$).

En 29 se obtuvo pérdida de expresión proteica con evidencia de mutación BRAF en 6 de los que presentaron ausencia de MLH1. De los 23 pacientes restantes, 21 se realizaron estudio genético mientras que 2 los rechazaron. El análisis fue normal en 12 de ellos, en 5 no se puede descartar por completo un SL por realizarse el estudio IMH sobre tumor del familiar y el estudio genético en el familiar a riesgo. En estos casos, un resultado verdaderamente negativo solo se podría establecer si otro familiar en riesgo presentara un resultado positivo.

Finalmente, un total de 7 pacientes (33.3%) cumplen criterios de SSL. Las características clínicas, moleculares y genéticas de estos pacientes se resumen en la [tabla 1](#). Cinco son pacientes afectados, mientras que los otros 2 son sujetos sanos familiares de pacientes con SSL. La edad media fue de 56.9 ± 9 años, con una proporción mayor de mujeres (5/2).

De los pacientes afectados con SSL, 3 presentaron CCR y otros 2 tumores endometriales. En 3 se objetivó pérdida de expresión de MLH1/PMS2 con BRAF no mutado, en uno de MSH2/MSH6 y en otro ausencia aislada de PMS2. Destaca así mismo que todos los CCR fueron de localización proximal.

En todos los pacientes se han realizado las pruebas de vigilancia del SL sin encontrar otros tumores asociados, salvo una paciente que presentó también adenocarcinoma endometrial.

Discusión

La prevalencia de SSL varía del 56 al 71% en las cohortes de CCR⁵⁻⁷ y entre el 30-64% en los tumores endometriales^{8,9}. En nuestra serie, el porcentaje fue algo menor (33.3%).

La causa es desconocida si bien se han descrito varias teorías: mutaciones germinales de estos genes que no detectemos con las técnicas actuales²; mutaciones somáticas de MLH1 y MSH2 que produzcan inactivación de estos genes^{10,11}; y mutaciones en otros genes diferentes de los genes reparadores de ADN².

Poco se sabe sobre el riesgo de CCR en estos pacientes. En un estudio se obtiene que la incidencia de CCR en los familiares de pacientes con SSL fue menor que en los pacientes con SL (tasa de incidencia estandarizada [TIE] de 6.04, IC del 95%, 3.58-9.54 para el SL, y del 2.12 en SLL; IC del 95%, 1.16-3.56, $p < 0.01$) pero mayor que en los pacientes con CCR esporádico (TIE 0.48, IC del 95% 0.27-0.79, $p < 0.001$)⁶. En otro estudio se obtienen resultados similares, con un riesgo inferior en los pacientes con SSL que los pacientes con SL (RR en SL: 5.37; IC del 95%, 4.16-6.94, y RR en SSL: 2.06; IC del 95%, 1.59-2.67, $p < 0.001$) pero superior a las familias de pacientes con CCR esporádico (RR 1.04, IC del 95%, 0.82-1.31)⁷.

Con respecto a tumores extracolónicos asociados al SL, en el estudio antes referido no se encuentra un mayor riesgo en pacientes con SSL, si bien puede atribuirse al bajo número de casos detectados⁶. En un reciente trabajo, los antecedentes familiares de tumores asociados al SL en pacientes con tumor gástrico con SSL fueron mayores que en el grupo de cáncer esporádico (76.5% vs. 38.6%, $p=0.004$)¹².

Los pacientes con SSL presentan riesgo de CCR a edades precoces, similar a los pacientes con SL (58-54 vs. 49 años)^{6,7}. También la proporción de pacientes con tumor endometrial antes de los 50 años es mayor en el SSL que en el tumor esporádico (23.5% vs. 14.1%)¹².

No existe suficiente evidencia para definir un seguimiento de estos pacientes. Dado que el riesgo de CCR es intermedio entre las familias con SL y con CCR esporádico, una estrategia adecuada sería realizar un seguimiento intermedio con intervalos de 2-3 años, en función de la historia familiar, comenzando a una edad parecida a la de los pacientes con SL.

No obstante, los pacientes con SSL constituyen un grupo heterogéneo en el que posiblemente estén incluidos desde pacientes con verdadero SL a pacientes con CCR esporádico. Cuando conozcamos más los mecanismos etiopatogénicos, es probable que estos pacientes se reclasifiquen en entidades diferenciadas y podamos ofrecerles una vigilancia individualizada.

Tabla 1 Características clínicas, moleculares y genéticas de los pacientes con sospecha de síndrome de Lynch sin mutación conocida

| Caso | Sexo | Edad, años | Tumor | Localización | IMH | Variantes del estudio genético | Otro tumor asociado al SL | Otros tumores |
|------|------|------------|-----------------|--------------|-----------|---|---------------------------|---------------------|
| 1 | M | 56 | Endometrio | | MLH1/PMS2 | EPCAM: c 344T>C (p.Met115Tht); PMS2: c1621A>G (pLys541Gln); PMS2 c1408C>T (pPro470Ser); MSH2: c211+9C>G; MSH2: c1511-9A>T | No | Teratoma ovárico |
| 2 | M | 57 | Endometrio (AF) | | MLH1/PMS2 | - | No | Carcinoma de mama |
| 3 | H | 52 | Endometrio (AF) | | MLH1/PMS2 | - | No | Tumor basocelular |
| 4 | M | 65 | Colon | Ascendente | MLH1/PMS2 | EPCAM: c 344T>C (p.Met115Tht); MSH6: c116G>A (p.Gly39Glu) | No | Carcinoma de vejiga |
| 5 | H | 72 | Colon | Ciego | MLH1/PMS2 | EPCAM: c 344T>C (p.Met115Tht); MLH1: c655A>G (p.Ile219Val); MSH2: c211+9C>G; MSH2 c2006-6T>C; PMS2: c1621A>G (pLys541Gln); PMS2 c1408C>T (pPro470Ser) | No | No |
| 6 | M | 45 | Colon | Ascendente | MSH2/MSH6 | EPCAM: c 344T>C (p.Met115Tht); MSH6: c276A>G (p.Pro92Pro); MSH6: c540T>C (p.Asp180Asp); MLH1: c655A>G (p.Ile219Val) | Endometrio | Teratoma ovárico |
| 7 | M | 51 | Endometrio | | PMS2 | EPCAM: c 344T>C (p.Met115Tht); MLH1: c655A>G (p.Ile219Val); PMS2 c1408C>T (pPro470Ser) | No | No |

AF: antecedentes familiares; H: hombre; IMH: proteína no expresada en inmunohistoquímica; M: mujer; SL: síndrome de Lynch.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Los autores no recibieron financiamiento para este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés para la realización de este trabajo.

Bibliografía

- Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: A consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2014;109:1159–79.
- Carethers JM, Stoffel EM. Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: The growing complex landscape of hereditary colon cancer. *World J Gastroenterol*. 2015;21:9253–61.
- Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology*. 1999;116:1453–6.
- Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:261–8.
- Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med*. 2005;352:1851–60.
- Rodriguez Soler M, Perez Carbonell L, Guarinos C, et al. Risk of cancer in cases of suspected lynch syndrome without germline mutation. *Gastroenterology*. 2013;144:926–32.
- Win AK, Buchanan DD, Rosty C, et al. Role of tumour molecular and pathology features to estimate colorectal cancer risk for first-degree relatives. *Gut*. 2015;64:101–10.
- Leenen CH, van Lier MG, van Doorn HC, et al. Prospective evaluation of molecular screening for Lynch syndrome in patients with endometrial cancer < / = 70 years. *Gynecol Oncol*. 2012;125:414–20.
- Moline J, Mahdi H, Yang B, et al. Implementation of tumor testing for lynch syndrome in endometrial cancers at a large academic medical center. *Gynecol Oncol*. 2013;130:121–6.
- Mensenkamp AR, Vogelaar IP, van Zelst WA, et al. Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors. *Gastroenterology*. 2014;146:643–6.
- Haraldsdottir S, Hampel H, Tomsic J, et al. Colon and endometrial cancers with mismatch repair deficiency can arise from somatic, rather than germline, mutations. *Gastroenterology*. 2014;147:1308–16.
- Takahashi K, Sato N, Sugawara T, et al. Clinical characteristics of Lynch-like cases collaterally classified by Lynch syndrome identification strategy using universal screening in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;147:388–95.