

Lynch-like syndrome: síndrome de Lynch ¿sin mutación conocida?



Lynch-like syndrome: Lynch syndrome without known mutation?

El diagnóstico de sospecha de síndrome de Lynch sin mutación conocida (SSL) o *Lynch-like syndrome* se establece cuando existe pérdida de expresión de las proteínas reparadoras de ADN (*mismatch repair* o MMR) o inestabilidad de microsatélites alta, no asociadas a metilación de MLH1 ni a mutación de BRAF, pero sin evidencia de mutación de los genes que codifican estas proteínas en el análisis germinal. Se trata de un cuadro heterogéneo que puede englobar desde verdaderos síndromes hereditarios hasta casos de cáncer colorrectal (CCR) esporádico. En estos casos, los paneles multigenes desempeñan un importante papel para diferenciar ambos.

Presentamos el caso de 2 pacientes con sospecha inicial de esta entidad, pero con mutación patogénica en otros genes relacionados con la reparación de ADN tras estudio de secuenciación masiva de dichos paneles.

Caso 1

Mujer de 70 años con antecedentes familiares de primer y segundo grado de cáncer endometrial, cáncer de mama y cáncer gástrico, diagnosticada de CCR con pérdida de expresión nuclear de MLH1 y PMS2 (fig. 1). Se solicitó estudio de mutación BRAF que mostró BRAF nativo, por lo que se realizó estudio genético. El análisis germinal a través de un panel

multigén demostró ausencia de mutaciones en los genes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 y EPCAM, pero se detectó una variante en heterocigosis c.280-821del (p.Leu274Phefs*16) en el gen MRE11A considerada como variante posiblemente patogénica.

Caso 2

Mujer de 54 años remitida por antecedente personal de CCR a los 23 años y antecedente familiar de primer grado de CCR a los 62 años. Al igual que en el otro caso, se detectó pérdida de expresión de MLH1, pero con estudio germinal de los genes relacionados con el síndrome de Lynch normal. Sin embargo, se obtuvo una variante en heterocigosis c.1343T>G (p.Leu448Ter) en el gen BARD1, descrita como variante posiblemente patogénica.

Discusión

Con la recomendación de cribado molecular universal de síndrome de Lynch, cada vez es más frecuente encontrarlos ante la alteración molecular no acompañada de una mutación germinal. Puede deberse a diferentes causas: 1) alteraciones germinales atípicas no identificadas con los medios actuales que provocan una mutación somática de los restantes alelos; 2) alteraciones germinales en otros genes (como MUTYH, POLD1, POLE) que podrían afectar el sistema MMR; 3) alteraciones somáticas en los oncogenes, alteraciones somáticas bialélicas en los genes MMR o combinación de ambas. El comportamiento clínico de la SSL no es del todo bien conocido. Se sabe, no obstante, que la incidencia de CCR en las familias con SSL es mayor que en familias con

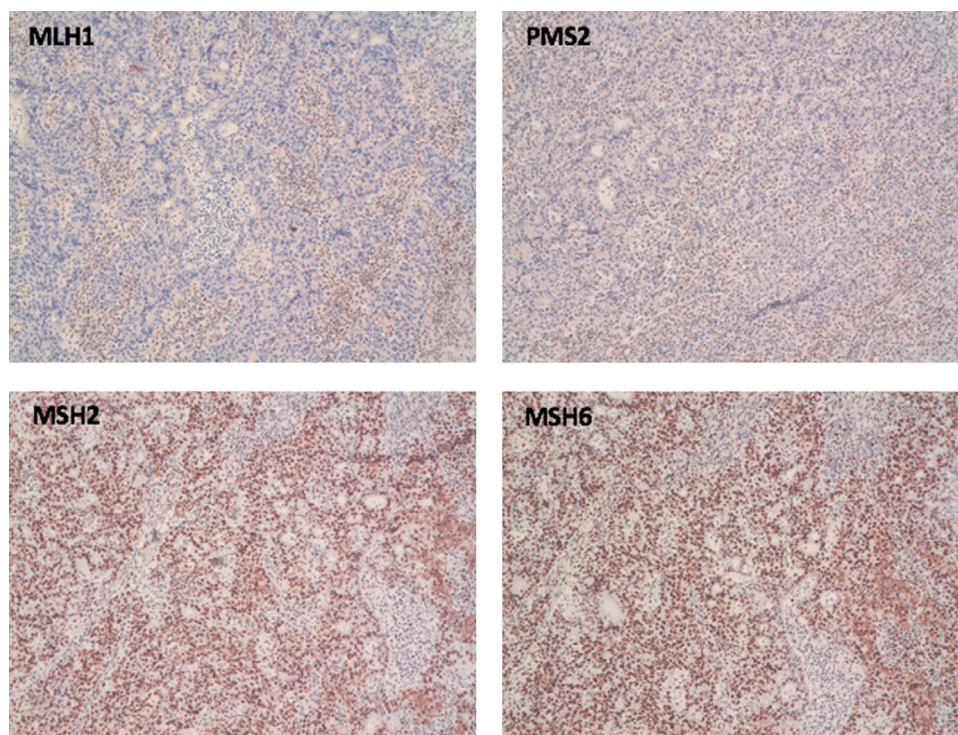


Figura 1 Imagen histológica a 10 aumentos que en la tinción inmunohistoquímica muestra pérdida de expresión nuclear en MLH1 y PMS2 (fotos superiores) con expresión nuclear intacta para MSH2 y MSH6 (fotos inferiores).

CCR esporádico, pero menor que en familias con síndrome de Lynch. En un estudio realizado con 160 pacientes con SSL, las características demográficas, clínicas e histológicas fueron parecidas, independientemente de la historia familiar¹.

Dentro de esta heterogénea entidad podríamos distinguir 2 tipos de pacientes: aquellos con historia familiar que sugiere un síndrome hereditario, pero sin evidencia de una mutación familiar y aquellos pacientes sin antecedentes familiares significativos de CCR cuyo único elemento de sospecha de síndrome de Lynch son las alteraciones moleculares. En estos casos, la causa más frecuente suele ser una doble mutación somática en los genes MMR. Por eso, algunos autores proponen evaluar mutaciones somáticas para clasificarlos como esporádicos o hereditarios². La última guía de práctica clínica de diagnóstico y prevención de CCR propone, además del análisis de mutaciones somáticas, el uso de paneles multigenes para excluir mutaciones germinales en otros genes³ que es lo que se hizo en los casos presentados.

El gen MRE11 desempeña un importante papel en la respuesta al daño del ADN y en la reparación de la rotura de la doble cadena. La deficiencia de MRE11 puede causar inestabilidad de microsatélites a través de la interacción defectuosa con MLH1 y llevar a su inactivación en los tumores MMR-deficientes⁴. Por su parte, la interacción entre BARD1 y BRCA1 promueve la función supresora de tumores mediante la activación de la reparación de la rotura de la doble cadena y el inicio de la apoptosis⁵.

Por tanto, los pacientes con SSL constituyen un grupo heterogéneo de pacientes en el que el estudio mediante secuenciación masiva puede ayudar a distinguir un verdadero síndrome hereditario del CCR esporádico.

Bibliografía

1. Pico MD, Castillejo A, Murcia O, Giner-Calabuig M, Alustiza M, Sánchez A. Clinical and pathological characterization of Lynch-like syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:368–74.
2. Haraldsdottir S, Hampel H, Tomsic J, Frankel WL, Pearlman R, de la Chapelle A, et al. Colon and endometrial cancers with mismatch repair deficiency can arise from somatic, rather than germline, mutations. *Gastroenterology*. 2014;147:1308–16.
3. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort Roca JJ, Amador Romero FJ, Bellas-Beceiro B, Clofent-Vilaplana J, et al. Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 Update. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41:585–96.
4. Siyu Y, Chung L, Lee CS, Ho V. MRN (MRE11-RAD50-NBS1) complex in human cancer and prognostic implications in colorectal cancer. *In J Mol Sci*. 2019;20:816–27.
5. Zhao W, Steinfeld JB, Liang F, Chen X, Maranon DG, Jian Ma C, et al. *Nature*. 2017;19:360–5.

Luisa Adán-Merino^{a,*}, Fátima Valentín-Gómez^b,
Seidi Tirado-Zambrana^b, Celia Zaera-de la Fuente^b,
Olivia Crivillén-Anguita^b
y Mercedes Aldeguer-Martínez^b

^a Servicio de Gastroenterología, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luisaadan@gmail.com (L. Adán-Merino).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.07.014>

0210-5705/ © 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Mantle cell lymphoma: A rare cause of colon polyposis



Linfoma de células del manto: una causa rara de poliposis colónica

Dear Editor:

Colon lymphoma is uncommon, representing only 0.2–1.2% of all colonic neoplasms. The most common histological subtype is mantle cell lymphoma, followed by large B-cell diffuse lymphoma, with other types being less common. Clinical manifestations are non-specific and the endoscopic appearance is highly variable, possibly presenting as diffuse infiltration, a single mass or polyps but also with normal mucosa. There is a high rate of morbidity and mortality.¹

We report a case of a 67-year-old female with previous medical history of diabetes mellitus and dyslipidemia who performed a screening colonoscopy, where multiple sessile polyps (at least 20) were found along all colon segments, from cecal region to rectum. These polyps were covered by normal mucosa and had diameter between 10–20 mm (Fig. 1A). One single polyp removed from ascending colon

was histologically hyperplastic. She was asymptomatic and physical examination was normal. Hemogram, albumin, lactate dehydrogenase, urea, creatinine, electrolyte levels and coagulation studies were all normal. Her last colonoscopy performed 8 years earlier was normal. Two sisters had history of colorectal cancer. Because the cause of polyposis was not clear and there was family history of neoplasia, colonoscopy was repeated. At this time, three polyps from transverse colon and a large cecal polypoid lesion (Fig. 1B) were resected. Histopathological examination revealed diffuse nodular infiltration by small-sized atypical lymphoid cells with irregular nuclei and scant cytoplasm involving mucosa and submucosa (Fig. 1C). Immunohistochemical staining was positive for CD20, CD5 and cyclin D1 (Fig. 1D) and negative for CD3 and CD10. Diagnosis of mantle cell lymphoma presenting as multiple lymphomatoid polyposis was established. Computed tomography and positron emission tomography revealed involvement of intra- and extra-abdominal lymph nodes, spleen and Waldeyer's ring, besides gastrointestinal tract, consistent with stage IV of Ann-arbor staging system. She was referred for chemotherapy with rituximab plus bendamustine.

Mantle cell lymphoma is a rare and aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma, characterized by chromosomal