

INTRODUCCIÓN

El **síndrome de Lynch** (SL) es el síndrome hereditario de cáncer colorrectal (CCR) más frecuente (2-3%). Se produce por una mutación germinal en los genes de reparación de errores de apareamiento del DNA (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*), llamados MMR (*mismatch repair*). La inactivación somática del gen mutado puede desencadenar el desarrollo de tumores, caracterizados por la presencia de **inestabilidad de microsatélites** (MSI) y pérdida de expresión de proteínas de reparación.

La mayoría de casos de CCR con MSI son esporádicos (por inactivación bialélica de los genes MMR), pero un 10-20% corresponden a individuos con SL. El mecanismo más frecuente de **inactivación somática** de los genes MMR en CCR es la metilación del promotor *MLH1*, lo que implica el silenciamiento del gen. La presencia de la mutación V600E del exón 15 en *BRAF* como la hipermetilación del promotor de *MLH1* orientan hacia origen esporádico de MSI, pero existen casos excepcionales en que la metilación puede ser constitucional.

CASO CLÍNICO

Mujer de 46 años, sana, con antecedentes oncológicos familiares de 1º y 2º grado de cáncer de ovario por rama materna (Ver **Imagen**).

Diagnóstico: A raíz de la alteración del ritmo deposicional, se realiza una colonoscopia que objetiva una tumoración a nivel de la válvula íleo-cecal con biopsia compatible con adenocarcinoma infiltrante. Se completa el estudio de extensión, que es negativo, y es intervenida mediante hemicolectomía derecha, confirmándose la presencia de un **adenocarcinoma de alto grado con células en anillo de sello** e infiltración de la submucosa y la muscular (T2), sin diseminación ganglionar (0/20), estadio II.

Se realiza el estudio de inmunohistoquímica, que objetiva la **pérdida de expresión de *MLH1/PMS2* y MSI**. Posteriormente, se realiza el estudio mutacional de *BRAF* (negativo) y **estudio de metilación** (positiva). Se orienta el origen tumoral hacia una causa esporádica y descarta la indicación del estudio de *MLH1* en ADN constitucional.

Evolución: En una colonoscopia de seguimiento a los dos años, se evidencia un nuevo adenoma túbulo-velloso con displasia de alto grado, que es estudiado a nivel somático con resultados similares, incluida la positividad del estudio de metilación.

Ante estos resultados en dos lesiones metacrónicas, se procede al estudio de **metilación del promotor de *MLH1* en ADN germinal**, que confirma finalmente su origen constitucional. Posteriormente, se completa el estudio en familiares de 1º grado, confirmando la procedencia materna del patrón de hipermetilación.

A los 4 años de la primera neoplasia, la paciente es diagnosticada de mieloma múltiple.

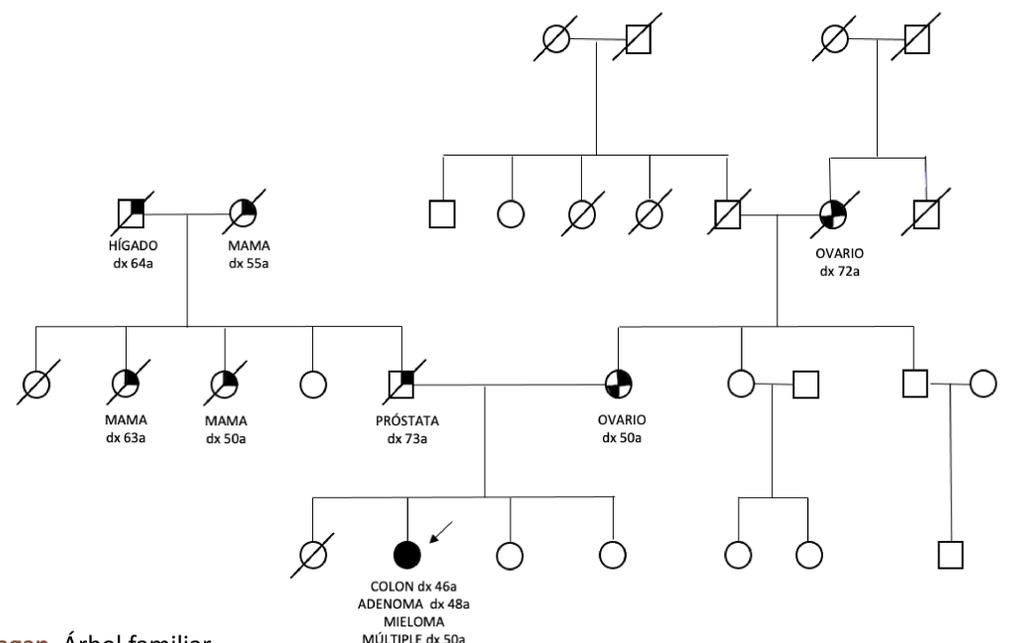


Imagen. Árbol familiar.

DISCUSIÓN

La hipermetilación del promotor de *MLH1* es uno de los mecanismos causales de la MSI presente en el 15% de los CCR esporádicos. Sin embargo, su presencia es insuficiente para excluir el SL, especialmente a edades jóvenes o tumores múltiples.

Como ocurre con nuestra paciente, aunque infrecuente, el fenómeno de **epimutación de *MLH1* constitucional** ha sido descrito recientemente en la literatura. Se recomienda el estudio exhaustivo de estos casos con el objetivo de identificar la presencia de variantes genéticas en *cis*, confirmar el impacto de la metilación en la expresión del gen y el estudio de familiares de 1º grado. Hay que tener en cuenta que el patrón de herencia no siempre es mendeliano (las epimutaciones pueden ser reversibles durante la meiosis) y a menudo se asocia cierto grado de mosaicismo, lo que aumenta la posibilidad de falsos negativos.

En **conclusión**, estamos ante un caso inusual de cáncer de colon hereditario asociado a una hipermetilación constitucional del promotor de *MLH1* heredada por vía materna. El caso pone de manifiesto la necesidad de interpretar con cautela los resultados del cribado del SL y repetir las determinaciones en caso de incidencias, en los pacientes diagnosticados de CCR en seguimiento.

REFERENCIAS

- Ruth V et al. (SEOM). Cáncer Hereditario [Internet]. Seom. 2019. Available from: https://www.institutoroche.es/static/pdfs/3ed_libro_Cancer_hereditario_seom2019.pdf
- Valle L, Carbonell P, Fernandez V, Dotor AM, Sanz M, Benitez J, et al. *MLH1* germline epimutations in selected patients with early-onset non-polyposis colorectal cancer. *Clin Genet*. 2007;71(3):232-7.
- Hitchins MP. Finding the needle in a haystack: identification of cases of Lynch syndrome with *MLH1* epimutation. *Fam Cancer*. 2016;15(3):413-22.
- Kientz C, Prieur F, Clemenson A, Joly MO, Stachowicz ML, Auclair J, et al. *MLH1* promoter hypermethylation: are you absolutely sure about the absence of *MLH1* germline mutation? About a new case. *Fam Cancer* [Internet]. 2020;19(1):11-4. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10689-019-00151-7>
- Yokoyama T, Takehara K, Sugimoto N, Kaneko K, Fujimoto E, Okazawa-Sakai M, et al. Lynch syndrome-associated endometrial carcinoma with *MLH1* germline mutation and *MLH1* promoter hypermethylation: A case report and literature review. *BMC Cancer*. 2018;18(1):4-7.
- Hitchins MP, Ward RL. Constitutional (germline) *MLH1* epimutation as an aetiological mechanism for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet*. 2009;46(12):793-802.
- Dámaso E, Castillejo A, Arias M del M, Canet-Hermida J, Navarro M, del Valle J, et al. Primary constitutional *MLH1* epimutations: a focal epigenetic event. *Br J Cancer* [Internet]. 2018;119(8):978-87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-018-0019-8>