

## SÍNDROME DE LYNCH, GEN *MLH1*, ESTUDIO GENÉTICO-MOLECULAR

Actualizado en enero 2025 por Blga. Alejandra Vera  
Revisado TM Ligia Valdivia y Aprobado por Dra. Marcela Lagos

**Código del Examen** : 2607

**Nombres del Examen** : Síndrome de Lynch  
Cáncer hereditario Colorectal no Poliposo  
HNPCC

Laboratorio	Días de Procesamiento	Plazo de Entrega de Resultados
Laboratorio CMSJ Biología Molecular	Lunes a Viernes	10 días hábiles

**Preparación del Paciente** : No requiere preparación

**Muestra Requerida** : ■ Sangre completa  
Recolectar 1 tubo tapa lila con EDTA, volumen mínimo: 2 ml  
*Muestra Opcional: Consultar al laboratorio (Fono 23548518)*

**NOTA:** Se requiere envío de copia de la orden médica

Muestra	T° Ambiente (20 - 25 °C)	Refrigerada (2 - 8 °C)	Congelada (-20°C)
Sangre Total con EDTA	3 días	1 mes	No aplica

**Condiciones de Envío al Laboratorio** : \*Dentro de Santiago y en el día  
Sangre Total con EDTA: Ambiente SI/ Refrigerada SI/ Congelada NO  
  
\*Desde fuera de Santiago  
Sangre Total con EDTA: Ambiente SI/ Refrigerada SÍ/ Congelada NO  
  
*\*Sólo si el tiempo de traslado cumple con la estabilidad de la muestra.*

**Método Utilizado** : Extracción de ADN genómico y secuenciación Sanger bidireccional de todos los exones codificantes y de las zonas de unión exón/intrón del gen *MLH1* mas análisis de alteraciones en el número de copias (deleciones/duplicaciones) mediante MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification).

**Intervalos de Referencia** : No aplica

**Valor Crítico** : No aplica

**Parámetros de Desempeño<sup>2,3,4</sup>** : El estudio por secuenciación de los 19 exones codificantes y las zonas de unión intron-exón del gen *MLH1* permite la detección de variantes en la secuencia que puedan ser patogénicas o probablemente patogénicas, mientras que el MLPA permite el análisis de variaciones en el número de copias de la región de interés para la detección de deleciones o duplicaciones.

**Información Clínica<sup>2,3,4</sup>** : El síndrome de Lynch (HNPCC) es el síndrome de carcinoma colorectal hereditario más común, representando aproximadamente 2% al 5% de todos los casos de

### Sistema de Información de Exámenes, SINFEX

cáncer colorectales diagnosticados. Los pacientes con síndrome de Lynch, además, tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer endometrial, así como también cánceres extracolónicos, incluyendo tumores de estómago, intestino delgado, sistema urinario y ovarios. Mutaciones en la línea germinal en uno de los 4 genes reparadores de DNA (MMR: Mismatch repair), los que incluyen: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*, están asociados al desarrollo de dicha enfermedad. Aproximadamente el 50% de los casos de síndrome de Lynch, presentan alteraciones en el gen *MLH1*. Estudios de inmunohistoquímica (IHC) en tejido tumoral, así como también estudios de inestabilidad microsatelital (MSI), permiten identificar a los pacientes que se beneficiarían de un estudio de ADN y además permiten apuntar cual de los 4 genes con asociación a la enfermedad es más factible de estar alterado. Sin embargo, a pesar que la correlación entre un resultado anormal en los test de IHC/MSI y el test genético es buena, no es del todo perfecta, ya que muchas veces la alteración puede estar en zonas promotoras o en otros genes que no son frecuentemente analizados o los resultados de laboratorio pueden ser inconclusos (variantes de significado desconocido, no descritas).

#### Indicaciones:

- Individuos con un diagnóstico clínico de HNPCC basado en los criterios de Amsterdam, Bethesda u otro criterio clínico.
- Individuos con un tumor de colon identificado con una alta inestabilidad microsatelital.
- Individuos con un tumor de colon que exhiba ausencia de la proteína *MLH1* en los estudios de inmunohistoquímica.
- Test predictivo o diagnóstico para miembros en riesgo de una familia con un caso índice identificado con HNPCC y variante patogénica identificada (en este caso se recomienda solicitar al laboratorio la prestación de “estudio de mutación conocida”).

#### Interpretación de resultados:

**Dependerá de los hallazgos que se tengan en el análisis.**

Nota: Para una adecuada interpretación de los resultados es necesario considerar los hallazgos clínicos.

#### Factores Interferentes:

Sangre tomada con Heparina inhibe la PCR

#### Referencias

1. Richardson A. *et al* (2006) Blood storage at 4 °C. Factors involved in DNA yield and quality. *J.Lab.Clin. Med*; 147 (6): 290-294.
2. Pino M and Chung D. (2010) Application of molecular diagnostics for the detection of Lynch syndrome. *Expert Rev Mol Diagn*; 10(5):651-665.
3. Lynch H and Chapelle A. (1999) Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 36:801-818.
4. Taylor C. *Et al* (2003) Genomic deletions in *MSH2* or *MLH1* are a frequent cause of hereditary non-polyposis colorectal cancer: Identification of novel and recurrent deletions by MLPA. *Hum Mut* 22:428-433.