

## GEN *CDH1*, CÁNCER GÁSTRICO DIFUSO HEREDITARIO Y SÍNDROME BLEFAROQUEILODÓNTICO 1, ESTUDIO GENÉTICO MOLECULAR POR SECUENCIACIÓN

Actualizado en Diciembre de 2021 por BQ Constanza Ley  
Revisado por TM Ligia Valdivia y Aprobado por Dra. Marcela Lagos

Código del Examen : 2690

Nombres del Examen : Estudio Genético Molecular de Cáncer difuso hereditario y Síndrome Blefaroqueilodóntico 1 por secuenciación, gen *CDH1*

Laboratorio	Días de Procesamiento	Plazo de Entrega de Resultados
Biología Molecular	Lunes a Viernes	15 días hábiles

Preparación del Paciente : No requiere

Muestra Requerida : ■ Sangre completa  
Recolectar un tubo tapa lila (EDTA), volumen mínimo: 1 mL de sangre

Muestra Opcional: consultar al laboratorio al fono 22 3548515

Muestra	T° Ambiente (20 - 25 °C)	Refrigerada (2 a 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 SÍ/ Refrigerada SÍ/ Congelada NO

\*Desde fuera de Santiago  
Sangre Total con EDTA: Ambiente SÍ/ Refrigerada SÍ/ Congelada NO

*\*Sólo si el tiempo de traslado cumple con la estabilidad de la muestra.*

Método Utilizado : EL estudio se realiza por secuenciación de toda la región codificante del gen *CDH1*, desde el exón 1 al exón 16, y de las regiones de unión exón-intrón.

Intervalos de Referencia : No aplica

Valor Crítico : No aplica

Parámetros de Desempeño : El análisis genético-molecular se realiza por secuenciación directa del gen *CDH1* y sus uniones intrón/exón, el cual está formado por 16 exones y ubicado en el locus 16q22.1. Las variantes patogénicas detectadas principalmente son cambios puntuales, aquellas que dan lugar a una proteína truncada (usualmente por cambio en el marco de lectura) y que provocan alteraciones en el splicing.

Información Clínica <sup>1,2,3</sup> : El cáncer gástrico es frecuente en Chile. En un 5-10% de los casos existe un patrón familiar. En estos grupos de familias se ha descrito el cáncer gástrico

hereditario difuso (HDGC). El síndrome clínico de HDGC se asocia a la aparición a temprana edad, típicamente alrededor de los 40 años, de múltiples focos de cáncer gástrico de tipo difuso, frecuentemente con células en anillo de sello. Un 30-50% de los pacientes con HDGC presentan la mutación del gen CDH1. La mutación tiene relación con la funcionalidad de la proteína E-Cadherina, al perderse la función de esta proteína la célula pierde su polaridad y favorece un comportamiento invasor. Esta enfermedad es de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta y riesgo acumulativo en función de la edad.

La presencia de una mutación en este gen confiere un riesgo del 70-80% de aparición de cáncer gástrico a lo largo de la vida del paciente, además también confiere un riesgo de 40% de cáncer de mama y cáncer de colon del tipo células en anillo de sello.

Realizar el test genético de secuenciación de CDH1 permite evaluar la susceptibilidad de desarrollar cáncer gástrico en etapas precoces y de mejorar el pronóstico, orientado al paciente índice y a sus familiares de primer y segundo grado.

**Indicaciones:**

- Pacientes con cáncer gástrico difuso menores de 40 años.
- Familias con antecedentes familiares de cáncer gástrico difuso.
- Familias con antecedente de cáncer de mama lobulillar y cáncer gástrico difuso.

El síndrome síndrome blefaroqueilodónico 1 (BCDS1) es un trastorno autosómico dominante poco común caracterizado por ectropión del párpado inferior, distiquiasis del párpado superior, euriblefaron, labio leporino y paladar hendido bilateral y dientes cónicos. Una manifestación rara adicional es ano imperforado.

En 7 pacientes de 5 familias no relacionadas con BCDS1 se identificaron variantes heterocigotas en el gen CDH1, las cuales involucraban residuos altamente conservados y afectaban la expresión de la E-Cadherina y su localización subcelular. Otras variantes en el gen CDH1 en pacientes con BCDS1 se han encontrado en el dominio extracelular, por lo que posiblemente interfieren con la capacidad de la proteína para homodimerizar y, en consecuencia, interfieren con su función adhesiva.

**Interpretación de resultados:**

**-Sin variante observada:**

Resultado: c.[=];[=]

[=]: wild type (la secuencia observada es idéntica a la secuencia de referencia)

Conclusión: El/La paciente no presenta alteraciones en la región estudiada del gen CDH1.

**-Con Variante observada**

Resultado: c.[xxxx];[=]

p.[xxxx];[=]

[=]:wild type (la secuencia observada es idéntica a la secuencia de referencia)

Conclusión: El/La paciente presenta en forma heterocigota la variante p.xxxx en la región estudiada del gen CDH1.

**Nueva nomenclatura disponible en: [www.hgvs.org/varnomen](http://www.hgvs.org/varnomen)**

## Referencias

1. Guilford P, Humar B, Blair V. Hereditary diffuse gastric cancer: translation of CDH1 germline mutations into clinical practice. *Gastric Cancer*. 2010;13(1):1-10.
2. Seevaratnam R, Coburn N, Cardoso R, Dixon M, Bocicariu A, Helyer L. A systematic review of the indications for genetic testing and prophylactic gastrectomy among patients with hereditary diffuse gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2012;15 Suppl 1:S153-63.
3. Van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet*. 2015;52(6):361-74.
4. Ghomid J, Stichelbout M, Jourdain AS, Frenois F, Lejeune-Dumoulin S, Alex-Cordier MP, Lebrun M, Guerreschi P, Duquennoy-Martinot V, Vinchon M, Ferri J, Jung M, Vicaire S, Vanlerberghe C, Escande F, Petit F, Manouvrier-Hanu S. Blepharochelidontic syndrome is a CDH1 pathway-related disorder due to mutations in CDH1 and CTNND1. *Genet Med*. 2017 Sep;19(9):1013-1021.
5. Figueiredo, J., Melo, S., Carneiro, P., Moreira, A. M., Fernandes, M. S., Ribeiro, A. S., Guilford, P., Paredes, J., Seruca, R. Clinical spectrum and pleiotropic nature of CDH1 germline mutations. *J. Med. Genet*. 56: 199-208, 2019.

