



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Alexandrina Nunes Tavares

Abordagem do doente com Síndrome de Lynch

Abril, 2010

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Alexandrina Nunes Tavares  
Abordagem do doente com Síndrome de Lynch

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Cirurgia Geral**

**Trabalho efectuado sob a Orientação de:  
Prof. Mestre Laura Elisabete Ribeiro Barbosa**

**Monografia baseada nas regras da Revista Científica:  
Arquivos Portugueses de Cirurgia**

**Abril, 2010**

**FMUP**

Nome: ALEXANDRINA NUNES TAVARES

Endereço electrónico: alexfa@med.up.pt

Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio:

Abandono do Doente com Síndroma do Intestino

Nome completo do Orientador:

Jana Elizabete Ribeiro Barbosa

Nome completo do Co-Orientador:

Ano de conclusão: 2009/2010

Designação da área do projecto de opção:

Cirurgia Geral - Cancro Colo-Rectal

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio (*cortar o que não interessar*) apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/04/2010

Assinatura: Alexandrina Nunes Tavares

Eu, Alexandru Nunes Tavares, abaixo assinado, nº mecanográfico 070801161, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/04/2010

Assinatura: Alexandru Nunes Tavares

**Abordagem do doente com Síndrome de Lynch**

**Management of patients with Lynch syndrome**

**Tipo de Projecto:** Monografia

**Sob a Orientação de:** Mestre Laura Elisabete Ribeiro Barbosa, Assistente Convidada de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

**Monografia baseada nas regras da Revista Científica:** *Arquivos Portugueses de Cirurgia*

\* ALEXANDRINA NUNES TAVARES

\*\* LAURA ELISABETE RIBEIRO BARBOSA

\* Aluna de 6º ano de Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

\*\* Assistente Convidada de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Médica com Especialidade em Cirurgia Geral, Hospital de São João, Porto.

**Agradecimentos:** À Mestre Laura Elisabete Ribeiro Barbosa pela sua disponibilidade e orientação na realização da monografia.

## Resumo

O Síndrome de Lynch é a forma mais comum de carcinoma colorectal (CCR) hereditário. É uma síndrome com transmissão autossómica dominante de alta penetrância, com aparecimento de lesões neoplásicas extra-cólon (i.e endométrio, ovários, estômago, intestino delgado, tracto urinário e outros). É sabido que o Síndrome de Lynch tem melhor prognóstico do que o CCR esporádico, para o mesmo estadio.

Cerca de 70% dos doentes com Síndrome de Lynch, apresentam uma mutação germinativa em genes reparadores de ADN (MMR genes) tais como hMLH1, hMLH2, hMSH6, hPMS1 ou hPMS2, resultando em instabilidade de microssatélites (MSI). Deste modo, cerca de 80% das neoplasias em doentes com Síndrome de Lynch são MSI+. O melhor conhecimento da doença possibilita uma maior eficiência no diagnóstico do Síndrome de Lynch. Os instrumentos de triagem usados num doente de risco são a realização detalhada da história familiar, as características clínicas e patológicas do tumor, a realização de testes genéticos tais como o teste MSI e o teste de imunohistoquímica (IHC) necessários para seleccionar os indivíduos que realizarão a sequência genómica para identificação das mutações.

O aconselhamento genético e os programas de vigilância para famílias de elevado risco deverá iniciar-se por volta dos 20-25 anos ou 5 anos mais cedo que o aparecimento de CCR num familiar portador da doença. A vigilância sistemática e o tratamento individualizado permitirão uma redução significativa no desenvolvimento de neoplasias bem como da mortalidade pela sua atempada identificação melhorando o prognóstico da doença.

Palavras-chave: Lynch syndrome, hereditary colorectal carcinoma, surveillance, treatment, mismatch repair genes (MMR), microsatellite instability, genetic counselling.

## **Abstract**

The Lynch syndrome is the most common form of hereditary colorectal carcinoma (CCR). This syndrome is an autosomal dominant disease of high penetrance, characterized by the appearance of extra-colonic neoplastic lesions (endometrium, ovaries, stomach, small bowel, urinary tract and others). We know that the Lynch syndrome have a better prognosis than sporadic CCR.

About 70% of patients with Lynch syndrome, have a germline mutation in DNA mismatch repair genes (MMR genes) such as hMLH1, hMLH2, hMSH6 or hPMS2, resulting in microsatellite instability (MSI). Thus, approximately 80% of all cancers in patients with Lynch syndrome are MSI +.

Better understanding of the disease allows greater efficiency in the diagnosis of Lynch syndrome. The screening instruments used on a patient at risk are usually the completion of detailed family history, the clinical and pathological features of the tumor, genetic testing such as MSI testing and immunohistochemistry (IHC) both effective to select individuals who should be done genomic sequencing for the identification of mutations.

Genetic counseling and surveillance programs for families at high risk should start at around 20-25 years or 5 years earlier onset of CCR in a family with the disease. Systematic surveillance and individualized treatment will allow a significant reduction in cancer development and mortality for their timely identification thus improving the prognosis of the disease.

Key-words: Lynch syndrome, hereditary colorectal carcinoma, surveillance, treatment, mismatch repair genes (MMR), microsatellite instability, genetic counselling.

## Introdução

O Síndrome de Lynch é a forma mais comum de carcinoma colorectal hereditário, tendo uma incidência de 1:1 000 nos Estados Unidos e representando de 2 a 10% todos os carcinomas colo-rectais (CCR) (1,2). O Síndrome de Lynch também é conhecida pelo hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC), no entanto esta designação é incorrecta pela ocorrência de neoplasias extra-cólicas (3,4,5).

Trata-se de um distúrbio hereditário autossómico dominante, de elevada penetrância (80 a 90%), caracterizado pela ocorrência de CCR e outras neoplasias extra-cólicas ( endométrio, ovários, estômago, etc..) em idades precoces (1). Os CCR no Síndrome de Lynch estão mais frequentes no cólon proximal, sendo muitas vezes múltiplos (síncronos ou metácronos).

Está associado a mutações germinativas nos genes reparadores de ADN (*mismatch repair genes* - MMR) levando a instabilidade de microssatélites. Os principais genes MMR afectados são o mutL homolog 1 (MLH1), mutS homolog 2 (MSH2), postmeiotic segregation increased 1 (PMS1), postmeiotic segregation increased 2 (PMS2), mutS homolog 6 (MSH6) and mutL homolog 3 (MLH3). Mutações germinativas nos genes MLH1 e MSH2 são encontrados em mais de 90% dos doentes com Síndrome de Lynch (6,7).

Apesar dos avanços no conhecimento da base genética do Síndrome de Lynch nestes últimos 10 anos, a selecção óptima dos indivíduos para a realização de testes moleculares (instabilidade de microssatélites, imunohistoquímica, genéticos) ainda não está claramente esclarecida (2).

## Objectivos

- Descrever a base genética, a clínica e a epidemiologia do Síndrome de Lynch.

- Identificar os vários métodos de diagnósticos, revendo as recomendações existentes para o diagnóstico clínico (critérios de Amesterdam I e II, Bethesda, e os critérios Bethesda modificados) e para o diagnóstico molecular (os testes moleculares disponíveis com suas características, vantagens e desvantagens) de modo a identificar a mutação genética, os portadores e não portadores dessa mutação;

- Rever o tratamento, seguimento e prognóstico do doente com CCR e outras neoplasias associadas ao Síndrome de Lynch.

- Descrição e importância da prevenção e rastreio de CCR, e outras neoplasias associadas em doentes portadores de mutação germinativa nos genes MMR sintomáticos e assintomáticos.

- Avaliar a importância do aconselhamento genético nos portadores assintomáticos da mutação genética, nos portadores da mutação genética com expressão clínica da doença e dos elementos em risco de desenvolverem a doença (famílias em que os testes genéticos não foram conclusivos ou não foram realizados).

## **Critérios de diagnósticos clínicos**

### **• Características clínicas**

O CCR no Síndrome de Lynch, com aparecimento em idades jovens (cerca de 45 anos), está mais frequentemente localizado (cerca de 70%) no cólon proximal /ângulo hepático. Verifica-se um número significativo de CCR síncronos ou metácronos. Embora os pacientes possam apresentar pólipos, eles não ultrapassam 50. As características histopatológicas do CCR tendem a ser carcinomas mucinosos, pouco diferenciados com a presença de células em anel de sinete e diploides. Apresentam um infiltrado linfocitário abundante envolvendo a lesão ou uma “reação tipo Crohn”. Existe um risco acrescido de lesões neoplásicas extra-cólon (i.e endométrio, ovários, estômago, intestino delgado, trato hepatobiliar, tracto urinário e glioblastoma) neste doentes (1,8,9). O risco de uma mulher com Síndrome de Lynch de desenvolver uma neoplasia do endométrio ronda os 40 a 60%, e de 10 a 20% para neoplasias do ovário (10). O síndrome de Muir-Torre, variante do Síndrome de Lynch, caracteriza-se por uma predisposição em desenvolver neoplasias sebáceas (adenomas/carcinomas sebáceos e múltiplos queratoacantomas associadas ao CCR (1,11). O síndrome de Turcot, outra variante do Síndrome de Lynch, caracteriza-se pelo desenvolvimento de neoplasias cerebrais, nomeadamente glioblastomas multiforme (1,4).

• **Uniformização dos Critérios de diagnóstico a nível internacional (ver quadro I, em anexo)**

A história familiar foi um dos primeiros métodos para identificar doentes em risco (12,13), já que estudos epidemiológicos mostraram que indivíduos com um ou dois familiares de primeiro grau com CCR têm risco 2 a 3 vezes maior de desenvolver a doença (1). O critério de Amsterdã I, definido em 1991, foi o primeiro a ser utilizada baseados apenas na história familiar e idade de diagnóstico, não tendo em consideração a existência de neoplasias extra-cólicas e a existência de famílias pouco numerosas, levando a uma subestimação do síndrome com necessidade da formação do critério de Amsterdã II em 1998. Em 1997, com a descoberta dos genes envolvidos no Síndrome de Lynch, foram desenvolvidos os critérios de Bethesda com o propósito de identificar os pacientes com necessidade de fazer testes moleculares (MSI ou a perda de proteínas reparadores de ADN pela IHC). A sensibilidade do critério de Bethesda é de apenas 40 a 80% (4), levando a uma revisão desse critério em 2003 (1,2). Para além disso, foi demonstrado que as mutações nos genes MLH1 e MSH2 têm ambos o mesmo papel etiopatológico no Síndrome de Lynch e Síndrome de Muir Torre levando a uma maior base de critérios de Bethesda (11).

Como foi dito anteriormente, existe a necessidade da realização correcta da história familiar do doente, insistindo na história da presença de pólipos e/ou CCR nos membros da família mas também a existência de outras neoplasias. Várias são as causas que impedem a sua correcta realização, como a existência de adopção, a não paternidade, a falta de conhecimento por parte do doente (1/3 de CCR num familiar de primeiro grau, e 2/3 num familiar de segundo grau, não são referenciados pelos doentes) (4). O tamanho da família tem que ser tida em consideração já que, por exemplo, dois casos de primeiro grau num pequena família é mais apelativa do que numa família numerosa (4).

Estudos revelam que apesar das amplas orientações do critério de Bethesda, existem casos não identificados de Síndrome de Lynch nos quais estão presentes MSI e mutação germinativa (9).

No entanto, sendo impossível fazer testes moleculares em todos os casos de CCR, os Critérios de Bethesda facilitam a identificação de doentes com Síndrome de Lynch, importante no aconselhamento genético, vigilância e escolha das opções terapêuticas (14).

## **Critérios de diagnósticos moleculares**

### **• Base genética do Síndrome de Lynch**

A instabilidade de microssatélites é o principal distúrbio genético encontrado na carcinogénese no Síndrome de Lynch. Microssatélites são regiões genómicas em que um único nucleotídeo ou pequenas sequências (de 1 a 6 bases) de ADN são repetidas (6). Sabe-se que essas sequências são promotores, locais de recombinação e locais de ligação do topoisomerase do DNA. A sequência mais comum é a (CA)<sub>n</sub>.

A principal função do sistema de reparação do ADN é corrigir inserções e deleções de bases nessas regiões. Quando a correcção não é efectuada, formam-se cadeias *filhas* contendo diferentes tamanhos de repetições dessas sequências, resultando em alongação ou contracção das mesmas, levando a instabilidade de microssatélites (6). Consequentemente nesses indivíduos, que possuem um alelo com uma mutação germinativa em todos os seus tecidos, se uma mutação somática, ou a perda do alelo normal ocorrer, teremos inactivação dos genes MMR com perda funcional resultando em neoplasias (15). Assim os genes MMR são essenciais para a estabilização genética garantindo a fidelidade de recombinação genética e na participação das etapas iniciais da resposta apoptótica em células com determinados danos no DNA (7). De facto, quando ocorre compromisso da reparação do ADN, certos genes essenciais no crescimento e apoptose que contém nas suas regiões codificantes microssatélites, ocorre formação de mutações nesses genes, levando à uma desregulação na proliferação e morte celular. É o caso do gene TGF- $\beta$ RII ocorrendo frequentemente nos CCR (o TGF- $\beta$ RII funciona como supressor tumoral durante o desenvolvimento do CCR) mas não nas neoplasias do endométrio. O TCF4, IGFIIR, BAX, RIZ, MSH6, MSH3, MSH2, são outros exemplos de genes afectados pela desregulação da reparação do ADN (6).

Os principais genes MMR afectados são o *mutL homolog 1* (MLH1), *mutS homolog 2* (MSH2), *postmeiotic segregation increased 1* (PMS1), *postmeiotic segregation increased 2* (PMS2), *mutS homolog 6* (MSH6) and *mutL homolog 3* (MLH3). Mutações germinativas nos genes MLH1 e MSH2 são encontrados em mais de 90% dos doentes com Síndrome de Lynch (6,7). A mutação somática do gene MLH1 causada pela hipermetilação do promotor, levando à sua inactivação em 15% dos CCR esporádico é outra causa de defeito nos genes MMR. Os genes MMR mais frequentemente afectados na Síndrome de Lynch são o MLH1 e o MSH2 (cerca de 90%) e resultam de inserções, deleções, mutações *non-sense* com alterações no *splicing* do pré-ARN (1). Mutações no gene MSH6 surgem em cerca de 10% dos casos, constituindo uma forma atípica e mais benigna do Síndrome de Lynch, com maior predominância de carcinomas endometriais e ováricos relativamente ao CCR. Estes tumores podem apresentar IMS baixa ou serem mesmo estáveis (16). Mutações do gene MSH2 estão mais frequentemente associadas a carcinomas gástricos, ovário, pelve renal e ureter comparativamente ao gene MLH1, bem como à variante Muir-Torre do Síndrome de Lynch (11).

No seu estado funcional, as proteínas MMR formam heterodímeros. O MutS $\alpha$  é formado pelo complexo MSH2-MSH6, MutS $\beta$  formado pelo complexo MSH2-MSH3 e o MutL $\alpha$  formado pelo complexo MLH1-PMS2 (15). O complexo MSH2-MSH6 representa 80% a 90% do nível celular de MSH2 e a sua função é reconhecer a incompatibilidade das pares de bases por inserções e deleções, enquanto o complexo MSH2-MSH3 reconhece grandes deleções e inserções (6,7). Acredita-se que a proteína MSH6 é a subunidade responsável pelo reconhecimento dos erros (7).

- **Testes genéticos**

Quando uma família preenche os critérios de Bethesda, existe indicação para a realização de testes genéticos do tecido tumoral, tais como a análise de instabilidade de microssatélites (MSI) e o teste de imunohistoquímica (IHC) (apenas é necessário um Critério de Bethesda para realizar o teste de MSI) (17). Segue-se a realização de análise da mutação genética quando temos MSI e/ou IHC positiva (4). Estudos recentes demonstraram que os testes MSI e IHC são ambos válidos para selecção dos indivíduos que realizaram análise da mutação genética. No entanto a selecção óptima dos indivíduos para a realização de testes genéticos ainda não está claramente esclarecida (6). Uma das perguntas que se coloca é qual destes testes genéticos têm maior sensibilidade e especificidade para a detecção de mutações nos genes MMR.

Os critérios de Bethesda propõem a utilização 5 marcadores (marcadores de Bethesda) (11): BAT25, BAT26 (repetições mononucleotídeas), D5S345, D2S123 e D17S250 (repetições dinucleotídeas) para a realização uniforme de teste MSI. Estes marcadores permitem classificar os tumores em: instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H), se 2 ou mais marcadores mostrarem instabilidade; instabilidade de microssatélites baixa (MSI-L), se apenas um marcador mostrar instabilidade; e microssatélites estáveis (MS-S), se não houver nenhum marcador instável (1,6,8). A análise de instabilidade de microssatélites faz-se através da comparação entre as sequências microssatélites do tecido normal e tumoral do indivíduo. De forma a aumentar a sensibilidade e a especificidade deste teste, foram incluídos mais cinco marcadores mononucleotídeos (tais como BAT-40, MONO-27, ...) já que são mais sensíveis e mais específicos que os marcadores dinucleotídeos para a detecção de MSI-H (6). A adição de marcadores pentanucleotídeos também é importante como controlo entre tecido tumoral e tecido normal. O teste de MSI, para além de apresentar uma reproductibilidade de quase 100%, é positivo mesmo nos casos em que a mutação nos genes MMR não são conhecidos, ou seja diferentes do MSH2, MLH1,

MSH6 ou PMS2. No entanto, a sua especificidade é baixa, já que a instabilidade de microssatélites não é exclusiva do Síndrome de Lynch, pois cerca de 10 a 15% dos CCR esporádicos têm MSI-H devido a hipermetilação do promotor resultando no silenciamento epigenético do gene MLH1 (1,6). Apesar deste facto, foi recentemente descoberto uma relação entre a hipermetilação do promotor de gene HML1 e a mutação V600E no gene BRAF nos CCR esporádicos. Essa descoberta aumenta a especificidade do teste MSI, já que a probabilidade de termos um CCR esporádico é alta em tumores com alteração nos genes BRAF e MLH1 (1,2,6). Tumores com mutações germinativas no gene MSH6 podem não apresentar MSI-H (1,6), levando a que tumores classificados como MSI-L são na realidade MSI-H, e o mesmo acontece com tumores classificados MSI-S em vez de MSI-L. Este facto deve-se ao heterodímero MutS $\alpha$ , pela características faladas anteriormente, ser reconhecido somente pelos marcadores mononucleotídeos (6,7).

O teste de imunohistoquímica (IHC) usa anticorpos monoclonais produzidos contra as proteínas codificadas pelos vários genes reparadores de ADN (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2). A perda de expressão de uma destas proteínas no tecido tumoral pode ser indicadora de uma mutação germinativa nesse gene (1,2,15,18). Estudos anteriores revelam que a expressão de MLH1 e MSH2 está reduzida em cerca de 90% dos casos de mutações germinativas nos genes reparadores de ADN (1). Nesta base utilizavam-se apenas dois anticorpos MHL1 e MSH2, resultando numa sensibilidade menor do que no teste MSI ( 85% contra 93% na MSI). Com a introdução de mais dois anticorpos (MSH6 e PMS2), o aumento da sensibilidade (92%, sendo equivalente ao teste MSI) deve-se maioritariamente ao PMS2 (15).O teste de IHC pode levar a falsos negativos nas situações em que as mutações levam a proteínas truncadas, sendo detectadas pelos anticorpos e nas situações em que mutações *missense* levam a proteínas mutadas inactivas, mas reconhecidas pelos anticorpos (1,6). A IHC é fácil de se obter em indivíduos em riscos durante o rastreio de CCR por

colonoscopia, para além disso a IHC revela de imediato quais os genes que possam estar mutados, facilitando a posterior análise da mutação germinativa. A detecção de proteínas MSH6 mutadas na IHC podendo passar despercebida no teste MSI, é outra vantagem da IHC. No entanto, IHC é limitada por vários factores que podem levar a resultados indefinidos tais como variação na intensidade da coloração (mais comum com a proteína MSH6), presença de coloração citoplasmática e ausência de coloração no tecido normal. Outra limitação reside no tamanho da amostra a ser analisada, não sendo viável em pequenas amostras (a IHC requer ao menos 4 secções tumorais contrariamente ao teste MSI) (6,15).

Comparando a especificidade dos dois testes na detecção de mutações dos genes reparadores de ADN, estudos demonstraram que o teste MSI é ligeiramente mais sensível em relação a IHC (1). No entanto esses dois testes genético são complementares (15).

Como já foi referido, nas famílias que preenchem os critérios de Amsterdam, a probabilidade de ter uma mutação nos genes MLH1, MSH2 é alta (de 50 a 92%) (1,4). Portanto é recomendado realizar a IHC como primeiro teste em famílias com elevada probabilidade de terem essas mutações (ver figura 1). Nas famílias que não preenchem os critérios de Amsterdam mas preenchem os critérios de Bethesda, o primeiro teste realizado é o teste MSI, já que a probabilidade de encontrar proteínas truncadas em familiares que não preenchem os critérios de Amsterdam é pequena (ver figura 2) (4). Por conseguinte realiza-se o teste MSI na neoplasia do caso índice. Nos doentes com neoplasias com MSI em múltiplos loci pesquisa-se mutações germinativas nos genes MLH1 e MSH2, seguida, nos casos negativos, da pesquisa no gene PMS2 e nos casos positivos da análise dos familiares em risco. Nas neoplasias com MSI negativa ou positiva em apenas um locus, efectua-se a pesquisa de mutações germinativas no gene MSH6, seguida da análise dos familiares em risco nos casos positivos. Portanto os tumores MSI-H ou com imunohistoquímica anormal

devem ser submetidos a testes genéticos para detecção de mutações germinativas nos genes MSH2 e MLH1, mais frequentemente. Se estes forem negativos, há ainda a possibilidade de efectuar testes para detecção de mutações em genes menos frequentes como MSH6 e PMS2 (4).

Normalmente o tecido tumoral do cólon é usado para análise, mas outros tecidos tumorais podem ser utilizados (p.e endométrio). No entanto estudos efectuados revelaram que a sensibilidade do testes genéticos em tumores não cólicos para mutações dos genes reparadores de ADN, era mais baixa comparativamente à análise do tecido tumoral cólico (19).

Finalmente quando há evidência de presença de mutação, é efectuada a análise do gene mutado, pela dHPLC (*denaturing high performance liquid chromatography*) e sequenciamento do ADN (1,13).

## Diagnósticos diferenciais

Outros síndromes hereditários possuem um risco acrescido de CCR, tais como a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) e as suas variantes ( a vertente atenuada da PAF, síndrome de Gardner e síndrome de Turcot), o síndrome Peutz-Jeghers, entre outros.

A **Polipose Adenomatosa Familiar (PAF)** é um síndrome raro, autossómico dominante, causada pela mutação do gene APC (5q21), representando <1% dos CCR (5). Caracteriza-se por centenas a milhares de pólipos adenomatosos presentes a nível coloretal. Estes pólipos surgem na infância/adolescência ou no início da idade adulta e originam CCR virtualmente em todos os casos. Pólipos presentes noutros níveis do sistema gastrointestinal, carcinoma periampular, carcinoma papilar da tiróide, tumores supra-renais, osteomas mandibulares, tumores desmóides, cistos epidermóides e tumores cerebrais (gliomas, meduloblastomas) são outros sinais presentes em doentes com PAF. Existe também 80% dos doentes com hipertrofia do epitélio pigmentar da retina (1). A proctocolectomia profiláctica tornou-se o tratamento de eleição nos doentes com PAF (3). Pelas características clínicas e histopatológicas bem definidas da PAF, o diagnóstico pode ser baseado no achados clínicos e por isso facilmente diferenciado do Síndrome de Lynch (1).

A **PAF atenuada (APAF)** é caracterizada por 50 a 100 pólipos adenomatosos cólicos localizados preferencialmente no cólon proximal. A idade de diagnóstico de CCR é mais tardia em relação à PAF (55 a 59 anos). Os doentes com APAF desenvolvem frequentemente adenomas duodenais e pólipos das glândulas fúndicas para além do CCR. Neste caso o diagnóstico molecular pode revelar-se importante para fazer o diagnóstico diferencial com o Síndrome de Lynch.

O **Síndrome de Peutz-Jeghers** e o **Síndrome da Polipose Juvenil** são ambos distúrbios autossómicos dominantes, caracterizados pela presença de pólipos

hamartomatosos responsáveis pelos genes LKB1 no primeiro e SMAD4, PMPR1A (ambos membros da super-família dos factores de crescimento transformantes beta (TGF- $\beta$ )), e mais raramente ENG no segundo (4). O Síndrome de Peutz-Jeghers caracteriza-se pela pigmentação melânica muco-cutânea e polipose intestinal (principalmente no intestino delgado, embora possa ocorrer no estômago e cólon). Os tumores extra-intestinais localizados nos ovários, útero, colo do útero, mama, testículos, pâncreas são raros (1). A cirurgia profiláctica não está indicada (20). No Síndrome da Polipose Juvenil múltiplos pólipos hamartomatosos juvenis (cerca de 200 a 500) estão distribuídos predominantemente no cólon, embora cerca de um terço dos doentes apresentem também pólipos gástricos. O CCR ocorre em cerca de 30 a 40% dos casos e o carcinoma gástrico em cerca de 10 a 15% dos casos (1). Nestes doentes efectua-se vigilância endoscópica e polipectomia colonoscópica. Se os pólipos forem abundantes, ou se o CCR estiver presente, faz-se colectomia total.

O **Síndrome de Cowden** é um síndrome de transmissão autossómica dominante, com mutações no gene PTEN/MMAC1 em cerca de 80% dos casos. Caracteriza-se pela presença de múltiplos hamartomas de localização muco-cutânea e gastrointestinal (1). O carcinoma da mama e tireoideu são as neoplasias mais frequentemente descritas neste síndrome, sendo o CCR raro (1,20).

## **Rastreio, Tratamento e Seguimento**

Nos doentes que preenchem os critérios de Amsterdão, ou que são portadores sintomáticos ou assintomáticos de uma mutação germinativa, ou ainda nos elementos em riscos de desenvolver a doença, devem realizar programas de rastreio, realizando colonoscopia total aos 20-25 anos ou cinco anos antes da idade diagnóstica do familiar mais novo afectado, devendo ser repetida cada 1-2 anos (1). A idade de início de rastreio poderá iniciar-se mais tarde, de facto em mulheres com mutação germinativa no gene MSH6, o risco de desenvolver CCR ocorre mais tarde (risco de 30% aos 70 anos contra 68% com mutação no gene MLH2) (4). Estudos demonstraram que a vigilância colonoscópica periódica levou à detecção de CCR ainda em estadios muito precoces, com redução de 63% do risco CCR, bem como, uma diminuição significativa da mortalidade associada (5). Inicialmente protelava-se uma vigilância mais alargada (de 3 em 3 anos), contudo a observação da ocorrência de carcinomas intercalares, adenomas com elevado grau de displasia levou à adopção de uma vigilância mais apertada (anualmente ou de 2 em 2 anos) já que a sequência adenoma-carcinoma é acelerada no Síndrome de Lynch devido ao estado mutagénico característico desta síndrome (5). Não existe idade pré-definida para a qual se deverá interromper a endoscopia. A continuação da vigilância vai depender da esperança de vida do doente independentemente do Síndrome de Lynch. A colonoscopia não é um método de rastreio 100% eficaz, começando em alguns centros a considerar-se a colectomia profilática. Contudo não existe evidência suficiente de que a colectomia profilática seja mais eficiente do que a vigilância por colonoscopia, e a cirurgia profilática não exclui a necessidade de vigilância da mucosa rectal restante. No entanto deve ser discutido com o doente das possibilidades existentes (ver posteriormente no aconselhamento genético), nos doentes que não aderem aos programas de vigilância, nos doentes extremamente ansiosos, a colectomia profilática poderá ser considerada. Não obstante, a colectomia não é ausente de riscos e de

efeitos laterais a longo termo, e existe o facto de 20 a 30% dos doentes com Síndrome de Lynch não irá desenvolver CCR (9). Estudos recentes mostram que a cromoendoscopia usando o indigo carmine, a microendoscopia, e técnicas imagiológicas de banda estreita tem melhorado rendimento do rastreio do CCR (22).

A nível do rastreio de neoplasias do endométrio e ovários, recomenda-se que as doentes estejam atentas ao aparecimento eventual de hemorragias vaginais irregulares ou pós-menopáusicas, e para além disso vigilância regular com examinação pélvica anual, ecografia endovaginal semestral, histeroscopia com biopsia do endométrio, exame citológico cervico-vaginal e vigilância dos níveis séricos do CA-125 nas doentes com 25 a 35 anos, cada 1 a 2 anos (1,5,10). O valor do rastreio na diminuição do risco de desenvolver cancro do endométrio e/ou ovários é desconhecido (5,10). Certos estudos recomendam histerectomia e ooforectomia pós-menopausa em mulheres com mutação germinativa no gene MSH6 (5). Revelou-se uma diminuição significativa no risco de desenvolver cancro do endométrio após histerectomia mas não no caso do cancro do ovário após ooforectomia (10).

O risco de desenvolver os outros tipos de neoplasias ( gástrico, do tracto urinário, intestino delgado, cérebro) é relativamente baixo (>10%), portanto a vigilância é recomendada nos casos em que houve membros da família afectados por um desses cancros ( história familiar positiva) e em famílias residentes em regiões onde existe alta prevalência ( p.e rastreio de cancro gástrico no Japão e Coreia) mesmo não havendo história familiar positiva (1,5).

Em doentes com CCR diagnosticado, o tratamento recomendado é a colectomia total com anastomose ileorectal, devido ao risco elevado de desenvolver múltiplos carcinomas por serem carcinomas síncronos e metácronos (25 a 40%), sendo necessária uma vigilância a longo-prazo da mucosa rectal restante, já que existe risco de 1% de malignização anualmente (1,5). A proctocolectomia total é

recomendada em doentes portadores da mutação germinativa MSH2 em que há elevado risco de carcinoma rectal comparativamente aos portadores MLH1 em que todo o cólon e mucosa rectal são removidos com criação de uma anastomose ileoanal em J (16).

Vários agentes quimioterápicos têm sido usados no tratamento do CCR, mas pelo menos três têm mostrado eficácia: 5-fluoracilo (5-FU) com ou sem leucovorina, oxaliplatina e irinotecano (CPT11). No entanto a eficácia destes agentes nos doentes com Síndrome de Lynch é desconhecida. Estudos *in vitro* sugerem que as células neoplásicas do cólon com mutações em genes reparadores de ADN não respondem ao 5-FU (5,8,18). No entanto células com instabilidade de microssatélites parecem ter uma sensibilidade aumentada ao irinotecano (CPT11) (5).

Serão necessários estudos clínicos prospectivos para que possam ser estabelecidas as recomendações definitivas acerca do uso da quimioterapia no Síndrome de Lynch de forma a melhorar o prognóstico (1,18).

### **Aconselhamento genético**

Após a identificação dos doentes e/ou da família com suspeita de diagnóstico de Síndrome de Lynch, é fundamental referenciá-los para o aconselhamento genético (1,9). O aconselhamento genético é destinado tanto aos portadores sintomáticos da mutação genética como aos portadores assintomático e também aos indivíduos em risco.

Durante o aconselhamento genético devem ser discutidas as hipóteses de diagnósticos através da análise da história familiar e os vários testes genéticos disponíveis para a confirmação dos mesmos. Revela-se importante informar sobre o significado de resultados genéticos positivos (implicações clínicas e psicossociais) e discutir sobre as opções terapêuticas disponíveis. Os indivíduos devem ser informados acerca do padrão de hereditariedade da doença, as suas características e as suas implicações (p.e possibilidade de transmissão da doença aos filhos) (1). O acompanhamento de doentes e/ou familiares com suspeita de Síndrome de Lynch é multidisciplinar e pode-se revelar difícil encontrar numa mesma área um gastroenterologista, cirurgião, oncologistas e geneticistas, no entanto essa pesquisa também faz parte dos propósitos do aconselhamento genético (9).

De modo a facilitar a pesquisa de conselheiros genéticos foram disponibilizados várias instituições tais como a “National Society of Genetic Counselors”, “Collaborative Group of the Americas for Inherited Colorectal Cancer” (9).

Nas famílias que não preenchem os critérios de Bethesda, nenhuma análise específica é indicada no sentido de confirma o diagnóstico de Síndrome de Lynch. No entanto um padrão hereditário para o desenvolvimento de CCR não é excluído, e por isso existem critérios para aconselhamento genéticos (ver quadro II) não tão restritos como os critérios de Bethesda (4).

## **Prognóstico**

Como já foi referido anteriormente, os CRC no Síndrome de Lynch, os tumores são menos indiferenciadas com excesso de muco, com células em anel de sinete e uma progressão adenoma - carcinoma mais acelerada do que no CRC esporádico (“aggressive adenoma theory”). No entanto, os carcinomas relacionados com o Síndrome de Lynch possuem um comportamento menos agressivo, com menor potencial metastático e melhor resposta à quimioterapia tendo assim melhor prognóstico do que os CRC esporádicos, para o mesmo estadió (1,8). O efeito paradoxal da instabilidade genómica, com consequente restrição do crescimento tumoral e potencial metastático, poderá explicar o potencial menos agressivos dos carcinomas na Síndrome de Lynch, no entanto o mecanismo ainda não está bem esclarecido. Pensa-se que a baixa taxa de mutação da p53 e o infiltrado linfoplasmocitário, característicos destes tumores poderão contribuir para esta situação.

O rastreio, tratamento e seguimento dos doentes são essenciais para a detecção precoce das lesões neoplásicas e melhorando consequentemente o prognóstico (1).

## Conclusão

O melhor conhecimento da doença possibilita uma maior eficiência no diagnóstico do Síndrome de Lynch. Os instrumentos de triagem usados num doente de risco são comumente a realização detalhada da história familiar, as características clínicas e patológicas do tumor e a realização de testes genéticos.

O diagnóstico clínico e molecular é fundamental para identificar doentes com Síndrome de Lynch por várias razões: existe um risco acrescido nestes doentes em relação à população geral em desenvolver vários carcinomas; no facto de se tratar de um distúrbio hereditário autossómico dominante, existe 50% de probabilidade da descendência ser portadora da mesma mutação; por último os programas intensivos de rastreio, prevenção e tratamento reduziram significativamente o risco de desenvolver neoplasias (1).

De facto estudos demonstraram que a vigilância colonoscópica periódica levou à detecção de CCR ainda em estadios muito precoces, com redução de 63% do risco CCR, bem como, uma diminuição significativa da mortalidade associada (5).

Os avanços na compreensão da base genética do Síndrome de Lynch na última década foram essenciais para a abordagem adequada dos doentes com síndrome de Lynch. A realização de testes moleculares do tecido tumoral, tais como a análise de instabilidade de microssatélites (MSI) e o teste de imunohistoquímica (IHC) seguida da realização de análise da mutação genética quando existe evidência de mutação germinativa, tornaram-se possíveis graças a esses avanços. Estudos recentes demonstraram que os testes MSI e IHC são ambos válidos para selecção dos indivíduos que realizarão análise da mutação genética, não obstante esta questão ainda não está devidamente esclarecida. De mais, devido à variedade de mutações, surgem dificuldades na interpretação dos resultados dos testes genéticos (falsos positivos e negativos). Estudos revelam que apesar das amplas orientações do critério

de Bethesda, existem casos não identificados de Síndrome de Lynch nos quais estão presentes MSI e mutações germinativas.

A nível de tratamentos, estudos para identificação de estratégias quimiopreventivas de modo a diminuir a instabilidade de microssatélites (ácido acetilsalicílico, AINE's e agentes quimioterápicos) e para o restabelecimento da normal actividade dos genes reparadores de ADN foram realizados no intuito de melhorar o prognóstico, não obstante poucos foram conclusivos. Apesar de certos estudos indicar que as células neoplásicas do cólon com mutações nos genes reparadores de ADN não respondem ao 5-FU (5,8,18) mas que parecem ter uma sensibilidade aumentada ao irinotecano (CPT11) (5), serão necessários mais estudos clínicos para que possam ser estabelecidas recomendações definitivas acerca do uso da quimioterapia no Síndrome de Lynch de forma a melhorar o prognóstico (1,18). Existe igualmente discordância na escolha do tratamento cirúrgico do CCR. Alguns defendem que se deve realizar colectomia parcial com seguimento por endoscopia periódica, enquanto outros defendem a realização de colectomia total com anastomose íleo-rectal já que a probabilidade de recidiva é alta e a colonoscopia não é um método de rastreio 100% eficaz (1).

## **Bibliografia**

1 – Coura RS, Ashton-Prolla P, Prolla JC. Hereditary non-polipomatous colorectal cancer: hereditary predisposition, diagnosis and prevention. *Arq Gastroenterol*; 42 Suppl 2:99-106, 2005

2 – Castells A, Balager F, Bel SC, Gonzalo V, Ocana T. Identification of Lynch syndrome: how should we proceed in the 21<sup>st</sup> century? *World Journal of Gastroenterology*; 13 Suppl 33:4413-16, 2007.

3 – Asad Umar, C. Richard Boland, Jonathan P. et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite. *JNatl Cancer Inst* , Vol. 96, 261– 8, 2004

4 – Yvonne M.C. Hendriks, Andrea E. de Jong, Hans Morreau, Carli M.J. Tops, Hans F.Vasen, Juul Th. Wijnen, Martijn H. Breuning and Annette H.J.T. Bröcker-Vriends. Diagnostic Approach and Management of Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma): A Guide for Clinicians. *CA Cancer J Clin*;56;213-225, 2006.

5 – H F A Vasen, G Möslein, A Alonso, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer); *J Med Genet* 2007 44: 353-362, 2007

6 – Liying Zhang. Immunohistochemistry versus Microsatellite Instability Testing for Screening Colorectal Cancer Patients at Risk for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome Part II. The Utility of Microsatellite Instability Testing. *J Mol Diagn* 2008, 10:301–307, 2008.

7 – Felipe Cavalcanti Carneiro da Silva, Mev Dominguez Valentin, Fábio de Oliveira Ferreira, Dirce Maria Carraro, Benedito Mauro Rossi. Mismatch repair genes in Lynch syndrome: a review; *Sao Paulo Med J*. 2009; 127(1):46-51; 2009.

8 – Yaron Niv. Microsatellite instability and MLH1 promoter hypermethylation in colorectal cancer; *World J Gastroenterol* 2007 March 28; 13(12): 1767-1769, 2007.

9 – Patrick M. Lynch. New Issues in Genetic Counseling of Hereditary Colon Cancer; *Clin Cancer Res* 2007; 13(22 Suppl) 6857s-6861s, 2007.

10 – Kathleen M. Schmeler, M.D., Henry T. Lynch, et al. Prophylactic Surgery to Reduce the Risk of Gynecologic Cancers in the Lynch Syndrome; *N Engl J Med* 2006; 354: 261-9; 2006.

11 – Adisbeth Morales-Burgos, Jorge L. Sánchez, et al. MSH-2 and MLH-1 Protein Expression in Muir Torre Syndrome-Related and Sporadic Sebaceous Neoplasms; *P R Health Sci J*. 2008 December ; 27(4): 322–327. 2008.

12 – F Quehenberger, H F A Vasen and H C van Houtwelingen. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment; *J Med Genet* 2005, 42: 491-496. 2005.

13 – Sergio G Chialina, Claudia Fornes, Carolina Landi, et al. Microsatellite instability analysis in hereditary non-polyposis colon cancer using the Bethesda consensus panel of microsatellite markers in the absence of proband normal tissue; *BMC Medical Genetics* 2006, 7:5. 2005.

14 – Ricciardiello L, Boland CR. Lynch Syndrome (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer): Current concepts and approaches to management. *Current Gastroenterology Reports* 2005; 7:412-20.

15 – Jinru Shia. Immunohistochemistry versus Microsatellite Instability Testing For Screening Colorectal Cancer Patients at Risk For Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome Part I. The Utility of Immunohistochemistry. *J Mol Diagn* 2008, 10:293–300, 2008.

16 – Kouraklis G, Misiakos EP. Hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome): criteria for identification and management. *Digestive Diseases and Sciences* 2005; 50: 336-44.

17 – Burt RW, Barthel JS, David DS, Drelichman E, Ford, JM, Giardiello FM, Gruber SB, Halverson AL, Hamilton S, Kohlmann W, Lazenby AJ, Ludwig KA, Lynch PM, Marino C, martin EW, Mayer RJ, Ness RM, Rajput A, Rao MS, Shike M, Steinback G, Terdiman JP, Weinberg D, Winawer SJ. Colorectal cancer screening. Hereditary predisposition. National Comprehensive Cancer Network 2007; version 1.

18 – Heather Hampel, Wendy L. Frankel, Edward Martin, et al. Screening for the Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer); *n engl j med* 352;1851-9. 2005.

19 – Vasen HFA, Moslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Burn J, Capella G, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Mecklin J-P, Moller P, Nagengast F, Parc Y, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Wijnen J. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007; 44: 353-62.

20 – Merg A, Lynch HT, Lynch JF, Howe JR. Hereditary Colon Cancer – Part II. *Current problems in surgery* 2005; 42 Suppl 5:259-331.

21 – Jan J Koornstra, Hans FA Vasen. Surveillance colonoscopy practice in Lynch syndrome in the Netherlands: A nationwide survey; *World J Gastroenterol* 2007 September 14; 13(34): 4658-4659. 2007.

22 – Henry T. Lynch, Jane F. Lynch, Patrick M. Lynch. Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management; *Familial Cancer* (2008) 7:27–39. 2008

## Anexos

### Quadro I

#### **Critérios de Amsterdão I (1991) (4)**

Presença de CCR histologicamente comprovado em pelo menos 3 membros da família, sendo que:

- um deles é parente em 1º grau dos outros dois;
- CCR presente em pelo menos 2 gerações sucessivas;
- diagnóstico de CCR feito antes dos 50 anos, em pelo menos num deles;
- Polipose Adenomatosa Familiar e outros síndromas familiares excluídos.

#### **Critérios de Amsterdão II (1999) (4)**

Presença de CCR ou outro carcinoma extra-cólico (endométrio, ovário, gástrico, intestino delgado, pâncreas, hepatobiliar, trato urotelial superior, cerebral, adenomas sebáceos, queratoacantomas) histologicamente comprovado em pelo menos 3 membros da família, sendo que:

- um deles é parente em 1º grau dos outros dois;
- carcinoma presente em pelo menos 2 gerações sucessivas;
- diagnóstico do carcinoma feito antes dos 50 anos, em pelo menos num deles;
- Polipose Adenomatosa Familiar e outros síndromas familiares excluídos.

#### **Critérios de Bethesda (1997) (7)**

Identificação de doentes para análise de instabilidade de microssatélites no carcinoma.

Apenas um critério precisa de ser preenchido:

- Indivíduos que preenchem os critérios de Amsterdão;
- Presença de 2 carcinomas relacionados com o Síndrome de Lynch (cólico ou extra-cólico);
- Doente com CCR e um parente de 1º grau com CCR e/ou carcinoma extra-cólico e/ou adenoma colorectal, sendo um dos carcinomas diagnosticados antes dos 45 anos e o adenoma antes dos 40 anos;
- Presença de CCR ou carcinoma do endométrio diagnosticado antes dos 45 anos;
- Presença de CCR direito com padrão indiferenciado (sólido/cribiforme) no diagnóstico histopatológico antes dos 45 anos;
- Presença de CCR com células em anel de sinete diagnosticado antes dos 45 anos;
- Presença de adenomas diagnosticados antes dos 40 anos.

**Critérios de Bethesda modificados (2003) (4)**

Identificação de doentes para análise de instabilidade de microssatélites no carcinoma:

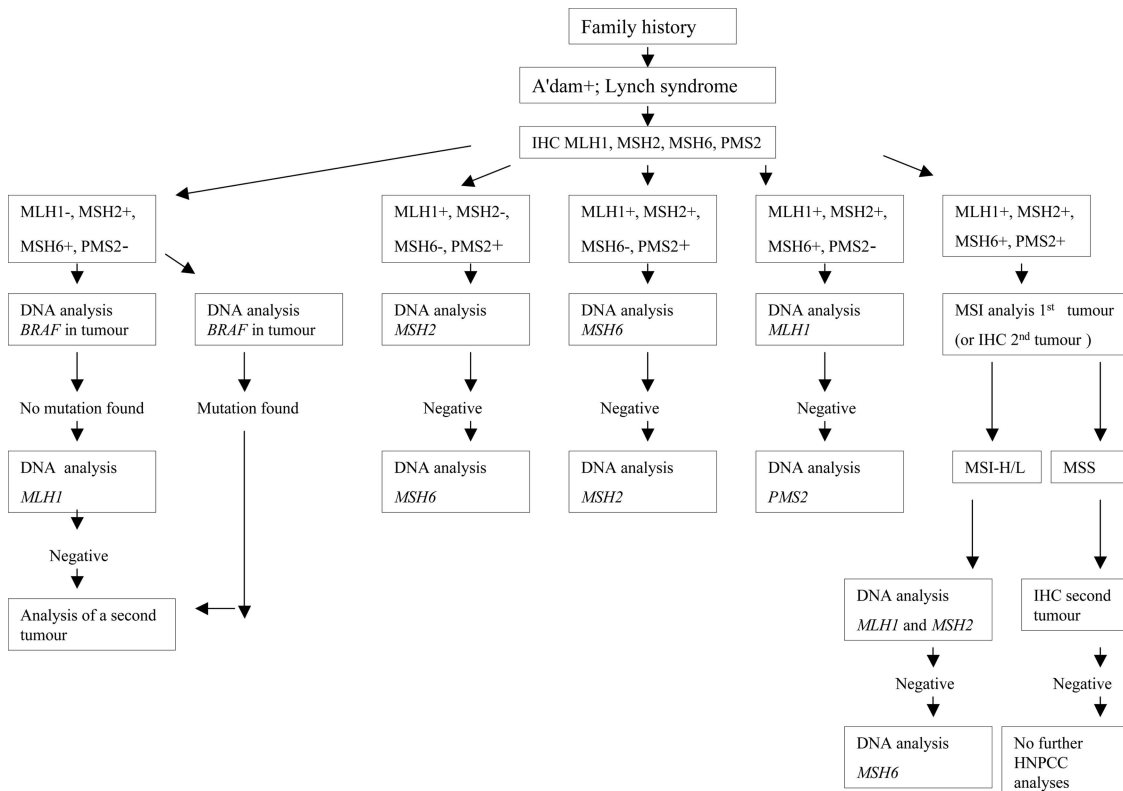
- CCR diagnosticado antes dos 50 anos;
- Presença de CCR ou outros carcinomas extra-cólicos síncronos ou metácronos independentemente da idade;

- CCR com histologia tipo MSI – H (infiltração linfocitária tumoral, reacção *tipo Crohn* linfocítica, diferenciação tipo mucinoso com células em anel de sinete, padrão de crescimento medular) antes dos 60 anos;
- CCR diagnosticado num doente com um ou mais parentes de 1º grau com tumores extra-cólicos, sendo um dos carcinomas diagnosticado antes dos 50 anos;
- CCR diagnosticado num doente com dois ou mais parentes de 1º ou 2º grau com tumores extra-cólicos, independentemente da idade.

## Quadro II

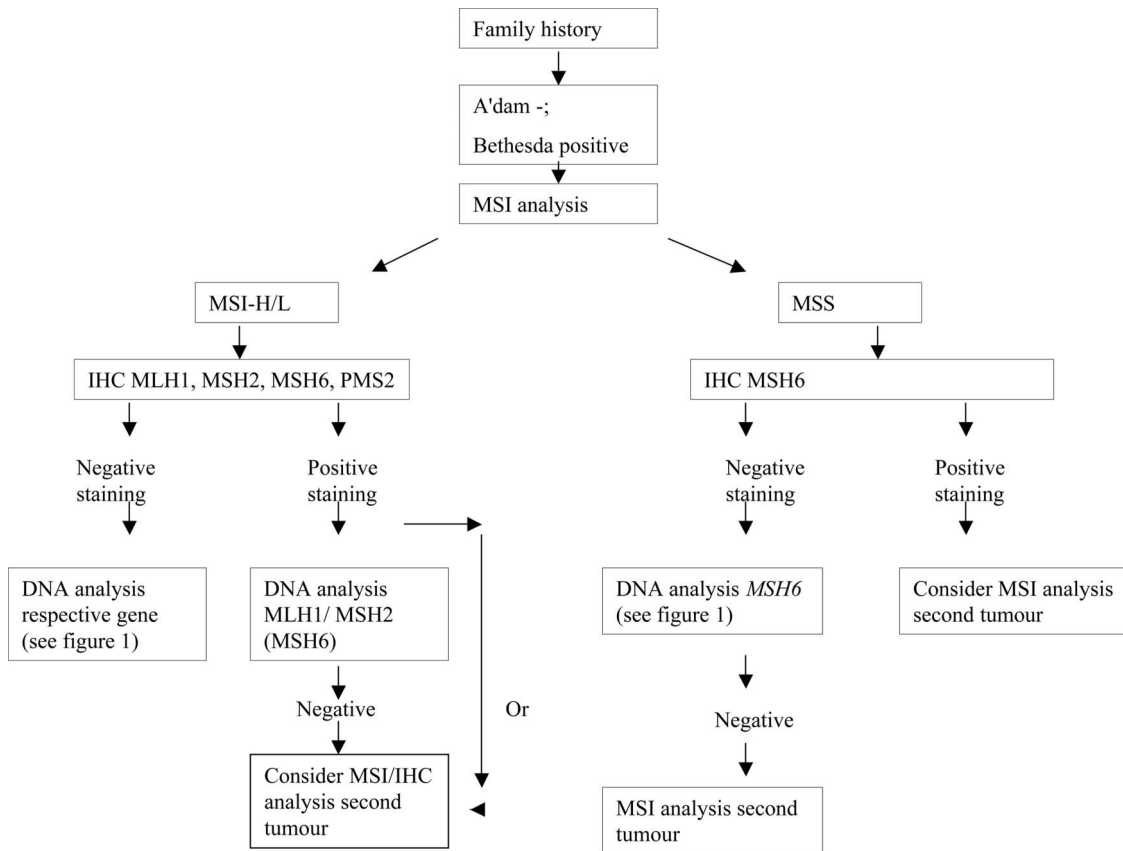
- Classical FAP [>10 adenomatous polyps]
- More than 10 adenomatous polyps
- Adenomatous polyp before age 40 years
- Multiple colorectal carcinomas or other Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma-related tumors in one individual
- Colorectal carcinoma or endometrial carcinoma before age 50 years
- Two first-degree relatives with colorectal carcinoma/or
- Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma-related tumors independent of age of diagnosis

Figura 1



Famílias que preenchem os critérios de Amsterdam: A'dam+/- = critérios de Amsterdam positivo/negativo; IHC = Imunohistoquímica; MSI-(H/L/S) = Instabilidade de Microsatellite (High/Low/Stable); MLH1- = IHC negativa para a proteína MLH1.

Figura 2



Famílias que não preenchem os critérios de Amsterdam: A'dam+/- = critérios de Amsterdam positive/negative; IHC = Imunohistoquímica; MSI-(H/L/S) = Instabilidade de Microsatellite (High/Low/Stable); MLH1- = IHC negativa para a proteína MLH1.