



Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica  
Mestrado Integrado em Medicina

## **POLIPOSE ADENOMATOSA**

Rita Mesquita Ribeiro da Graça

**Orientador:** Prof. Dr. Ricardo Jorge Marcos Pinto

**Co-orientadora:** Dra. Isabel Maria Teixeira de Carvalho Pedroto

Porto 2014

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica  
Mestrado Integrado em Medicina

**POLIPOSE ADENOMATOSA**  
Rita Mesquita Ribeiro da Graça<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Aluna do 6º do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto, Portugal

**Orientador:** Prof. Dr. Ricardo Jorge Marcos Pinto

(Assistente Hospitalar do Serviço de Gastroenterologia do Centro Hospitalar do Porto/ Hospital de Santo António e Professor Auxiliar Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar)

**Co-orientadora:** Dra. Isabel Maria Teixeira de Carvalho Pedroto

(Diretora do Serviço de Gastroenterologia do CHP/Hospital de Santo António e Professora Auxiliar Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar)

## Conteúdo

|  |    |
|--|----|
| Lista de siglas e abreviaturas .....         | 4  |
| Resumo .....                                 | 5  |
| Abstract .....                               | 6  |
| Introdução.....                              | 7  |
| Síndromes Polipose.....                      | 10 |
| Manifestações Clínicas.....                  | 10 |
| Polipose Adenomatosa Familiar .....          | 10 |
| Polipose Associada ao Gene MUTYH .....       | 15 |
| Diagnóstico Clínico.....                     | 17 |
| Polipose Adenomatosa Familiar .....          | 17 |
| Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada ..... | 18 |
| Polipose Associada ao Gene MUTYH .....       | 18 |
| Genética.....                                | 19 |
| Poliposes Associadas ao Gene APC .....       | 19 |
| Polipose Associada ao MUTYH .....            | 20 |
| Diagnóstico Molecular .....                  | 21 |
| Polipose Adenomatosa Familiar .....          | 21 |
| Polipose Associada ao Gene MUTYH .....       | 22 |
| Vigilância.....                              | 23 |
| Polipose Adenomatosa Familiar .....          | 23 |
| Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada ..... | 24 |
| Polipose Associada ao Gene MUTYH .....       | 24 |
| Tratamento .....                             | 25 |
| Polipose Adenomatosa Familiar .....          | 25 |
| Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada ..... | 26 |
| Polipose Associada ao Gene MUTYH .....       | 27 |
| Quimioprevenção .....                        | 27 |
| Conclusão.....                               | 28 |
| Agradecimentos .....                         | 29 |
| Referências Bibliográficas.....              | 30 |

## Lista de siglas e abreviaturas

**A** – Adenina

**ADN** – Ácido Desoxirribonucleico

**AFAP** – Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada

**AGA** - *American Gastroenterology Association*

**APC** – Adenomatous Polyposis Coli

**C** – citosina

**CCR** – Cancro Colo-Retal

**CHRPE** – Hipertrofia Congénita do Epitélio Pigmentado da Retina

**EDA** – Endoscopia Digestiva Alta

**EUA** – Estados Unidos Da América

**FAP** – Polipose Adenomatosa Familiar

**G** – Guanina

**HNPCC** – Cancro Colo-Retal Hereditário Não Associado a Polipose

**HPP** – Polipose Hiperplásica

**IPAA** – Proctocolectomia com Anastomose ileo-anal

**IRA** – Anastomose Ileo-Retal

**MAP** – Polipose associada ao gene *Human MutY Homologue*

**MUTHY** – *Human MutY Homologue*

**NCCN** – *National Comprehensive Cancer Network*

**PGF** – Pólipos das glândulas Fúndicas

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**T** – Timina

## Resumo

**Introdução:** Estimativas preveem que a prevalência do cancro colo-retal vá aumentar nos próximos anos em todo o Mundo. Trata-se do terceiro cancro mais frequente a nível mundial, sendo um dos cancros com maior agregação familiar. Aproximadamente 25% apresentam predisposição genética e destes, 5% ocorrem sob a forma de síndromes bem caracterizadas.

**Objetivos:** O presente artigo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre síndromes hereditárias no contexto de polipose adenomatosa do cólon, procurando reunir a informação mais atual e pertinente sobre o tema. São realçados aspetos relacionados com clínica, diagnóstico, genética molecular, vigilância e com a terapia profilática.

**Desenvolvimento:** A Polipose Adenomatosa Familiar trata-se de uma síndrome de transmissão autossómica dominante causada por mutação na linha germinativa do gene *Adenomatous Polyposis Coli*. É caracterizada pela presença de mais de cem pólipos adenomatosos colo-retais que evoluem para cancro em aproximadamente 100% dos casos, caso não sejam identificados e tratados atempadamente. Associadas a esta síndrome ocorrem também variadas manifestações e neoplasias extracólicas. Existem outras síndromes variantes como a Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada, a síndrome de Gardner e a síndrome de Turcot. Recentemente, foi identificado um segundo gene associado a polipose adenomatosa do cólon, o gene *human MutY homologue*. A Polipose Associada ao gene *human MutY homologue* apresenta transmissão autossómica recessiva e manifesta-se de uma forma mais ténue. Mantem-se controverso o papel de mutação em apenas um alelo deste gene.

**Conclusão:** A elucidação das mutações genéticas subjacentes contribui para a compreensão da biologia celular e dos mecanismos moleculares associados ao desenvolvimento de cancro, relacionado com estas síndromes familiares. O teste genético tornou-se componente integrante do diagnóstico, contribuindo para um melhor acompanhamento dos doentes com síndromes de polipose hereditária, através do diagnóstico precoce, vigilância e tratamento profilático.

**Palavras-chave:** Polipose Adenomatosa Familiar, Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada, Polipose Associada ao gene MUTYH, gene APC, Gene *human MutY homologue*, Cancro Colo-retal hereditário, Diagnóstico, Vigilância

## Abstract

**Introduction:** Estimates predict that the prevalence of colorectal cancer will increase in the coming years worldwide. It is the third most common cancer worldwide, and one of the cancers with higher familial aggregation. Approximately 25% presents genetic predisposition and 5% occur in the form of well characterized syndromes.

**Objectives:** This article aims to conduct a literature review about hereditary syndromes in the context of colon adenomatous polyposis, seeking to bring the most recent and relevant information. Are highlighted aspects related to clinical, diagnostic, molecular genetics, surveillance and prophylactic therapy.

**Development:** Familial Adenomatous Polyposis is an autosomal dominant syndrome caused by germline mutation in the gene Adenomatous Polyposis Coli. It is characterized by the presence of more than one hundred adenomatous colorectal polyps that progress to cancer in approximately 100% of the cases, if it is not early identified and treated. Associated with this syndrome occur varied extracolonic manifestations and neoplasms. There are other variants syndromes such as Attenuated Familial Adenomatous Polyposis, Gardner syndrome and Turcot syndrome. It was recently identified a second gene associated with adenomatous polyposis of the colon, the human MutY homologue gene. The Human MutY Homologue associated Polyposis is an autosomal recessive syndrome that manifests itself in a more tenuous way. The role of mutation in one allele of this gene is still controversial.

**Conclusion:** The elucidation of the underlying genetic mutations contributes to the understanding of cell biology and molecular mechanisms associated to the development of cancer related with these familial syndromes. Genetic testing has become an integral component of diagnosis, contributing to better management of patients with hereditary polyposis syndromes, through early diagnosis, surveillance and prophylactic treatment.

**Keywords:** Familial Adenomatous Polyposis, Attenuated Familial Adenomatous Polyposis, MYH associated Polyposis, APC gene, *human MutY homologue* gene, Hereditary Colorectal Cancer, Diagnosis, surveillance

## Introdução

O Cancro Colo-Retal (CCR) representa um importante problema de saúde e a sua prevalência vai aumentar substancialmente nos próximos anos, tanto nos países desenvolvidos quanto nas regiões menos desenvolvidas do Mundo. (Karsa et al., 2010)

No homem, o CCR é o terceiro cancro mais frequente, sendo precedido pelo cancro de pulmão e próstata. E é a quarta causa de morte por cancro mais frequente, depois do cancro de pulmão, fígado e estômago (321 000 mortes, 7,6% do total de mortes por cancro).

Na mulher, é a segunda neoplasia maligna mais frequente, atrás do cancro da mama e é a terceira causa mais frequente de morte por cancro, sendo precedido pelo cancro de mama e de pulmão (288 000 mortes, 8,6% do total).

Assim, globalmente, o CCR é o terceiro cancro mais frequente, depois do cancro de pulmão e mama. E é a quarta causa de morte por cancro mais comum em todo o Mundo, depois do cancro do pulmão, estômago e fígado.

A taxa de incidência de CCR, padronizada por idade, é substancialmente mais elevada no homem do que na mulher (1,4:1) e a taxa de mortalidade é também mais elevada no sexo masculino. As taxas de incidência variam em 10 vezes entre as várias regiões do Mundo. Sendo que, as maiores taxas são estimadas na Austrália / Nova Zelândia (45,7 e 33,0 casos por 100 000 homens e mulheres, respetivamente) e Europa Ocidental (41,2 e 26,3 casos por 100 000 homens e mulheres, respetivamente). (Karsa et al., 2010) A América Central e do Sul, Ásia e África são áreas de baixo risco de CCR. (Labianca et al., 2010)

Com base nas tendências demográficas mundiais, espera-se um aumento da incidência anual de CCR de 77%, para 2,2 milhões de casos, e um aumento de 80% no número de mortes por CCR, em 2030. (Karsa et al., 2010) De um modo geral, tem-se verificado um aumento da incidência nos países onde o risco era baixo, enquanto nos países com taxas elevadas de incidência de CCR assiste-se à estabilização ou diminuição das taxas de incidência. Os maiores aumentos na incidência são observados na Ásia e Europa de Leste. Na Europa Ocidental e Oceânia as taxas globais mantiveram-se relativamente constantes. Nos EUA, desde meados da década de 1980, verificou-se um declínio na incidência em ambos os sexos, exceto na população de raça negra. (Labianca et al., 2010)

Em Portugal, o CCR é um problema crescente, visto que as taxas de mortalidade têm vindo a aumentar desde 1980. O CCR é o segundo cancro mais incidente quer em

homens (16,5%) como em mulheres (14,5%), depois do cancro da próstata (21,6%) e da mama (30,4%), respetivamente. Registos detalhados da incidência nacional estão disponíveis apenas para os anos de 1993 e 2001. E o número de novos casos anuais aumentou em 44% nos homens e 28% nas mulheres entre estas duas datas. O último registo disponível para a mortalidade mostrou que, em 2005, em Portugal, o CCR contribui para 14,6% das mortes por cancro. E entre 2000 e 2005, o número de mortes aumentou, com uma taxa média de crescimento anual de 3%. Ainda em 2005, havia 4.956 homens e 3.845 mulheres com CCR em Portugal. (Pinto et al., 2010)

A maioria dos casos de CCR são esporádicos e ocorrem em indivíduos com mais de 60 anos de idade que não têm história pessoal nem familiar da doença. Contudo, aproximadamente 25% dos casos de CCR ocorre em indivíduos jovens ou que têm história pessoal ou familiar da doença. Estes casos sugerem a influência de fatores hereditários. (Allen & Terdiman, 2003)(Longo et al., 2011)

De facto, aproximadamente 25% dos casos apresentam predisposição genética para a doença. (Grady, 2003) Sendo que, 5% estão associados a mutações de elevada penetrância e ocorrem sob a forma de síndromes que estão, atualmente, bem caracterizadas. Os restantes 20% de casos de agregação familiar do CCR não estão completamente esclarecidos, e provavelmente serão causados por alterações em genes isolados que são menos penetrantes mas mais comuns do que aqueles associados às síndromes de CCR hereditárias conhecidas. (Allen & Terdiman, 2003)(Jasperson et al., 2010)

De entre os cancros mais comuns, o CCR é um dos que apresenta as maiores taxas de casos familiares. (Burt, 2000)(Jasperson et al., 2010)

O CCR hereditário é dividido em síndromes polipósicas hereditárias e Cancro Colo-retal hereditário não associado a polipose (HNPCC), tendo por base achados clínicos, patológicos e genéticos. (Allen & Terdiman, 2003)(Schreibman et al., 2005) (Longo et al., 2011)

O HNPCC ou Síndrome de Lynch é mais comum do que as síndromes polipósicas hereditárias, representando 2 a 3% de todos os CCR. O risco de evoluir para CCR é de 70 a 80%, sem estar associada a um aumento de adenomas colo-retais. (Allen & Terdiman, 2003)

De entre as síndromes polipósicas, a mais comum é a Polipose Adenomatosa Familiar (FAP), sendo responsável por cerca de 1% de todos os casos de CCR. A FAP está associada a uma evolução inevitável para CCR, representando um risco de



aproximadamente 100% aos 35-40 anos de idade, caso não se proceda a colectomia, que é o melhor tratamento profilático. (Allen & Terdiman, 2003)(Galiatsatos & Foulkes, 2006)

A Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada (AFAP), a síndrome de Gardner e a síndrome de Turcot são variantes da FAP. Ainda dentro das síndromes caracterizadas por pólipos adenomatosos temos também a polipose associada ao gene *human MutY homologue* (MAP). (Allen & Terdiman, 2003)(Galiatsatos & Foulkes, 2006)(Jasperson et al, 2010)

As síndromes de poliposes hamartomatosas fazem parte de outra categoria *major* de poliposes hereditárias e representam menos de 1% dos casos de CCR. Nesta categoria incluem-se a Síndrome de Peutz-Jeghers, Polipose Hereditária Juvenil e Síndrome de Cowden. (Allen & Terdiman, 2003) (Schreibman et al (2005)(Jasperson et al, 2010)

A Polipose Hiperplásica (HPP) é uma condição rara, caracterizada pela presença de pólipos hiperplásicos múltiplos e/ou grandes no cólon. Esta forma de polipose apresenta um risco significativo de desenvolver cancro.

Todas estas condições tem um padrão de hereditariedade autossómico dominante, exceto a MAP que é autossómica recessiva e a HPP cujo modo de hereditariedade não está esclarecido. (Jasperson et al, 2010)

Nos últimos anos, as síndromes hereditárias associadas a polipose adenomatosa têm sido um importante foco de investigação, dada a sua importância no desenvolvimento de cancro colo-retal, devido ao potencial preventivo através do rastreio, aconselhamento genético e terapêutica profilática. Assim, esta revisão bibliográfica tem como objetivo uma abordagem sistematizada, procurando reunir a informação mais atual e pertinente acerca dos aspetos mais importantes relacionados com poliposes adenomatosas hereditárias. Tendo por base a realização de uma pesquisa bibliográfica de literatura publicada e editada entre 1994 e 2014. Foram usados motores de busca tais como: PubMed, National Center for Biotechnology Information, Science Direct, Google Scholar; e foram recuperadas publicações em inglês acerca do tema, utilizando palavras-chave como: Polipose Adenomatosa Familiar, Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada, Polipose Associada ao gene MUTYH, Cancro Colo-retal hereditário, etc. Assim, desta forma, consultei várias revistas conceituadas nas várias áreas da medicina. Recorri também a um livro de ciências básicas e um da área médica.

## Síndromes Polipose

### Manifestações Clínicas

#### Polipose Adenomatosa Familiar

A FAP é uma síndrome de transmissão autossômica dominante que afeta cerca de 1 em cada 10 000 indivíduos. Contribui para aproximadamente 1% dos CCR, sendo a segunda causa mais comum de CCR hereditário. (Allen & Terdiman, 2003)(Jasperson et al (2010)(Mishra & Hall, 2012)

Na FAP clássica, os indivíduos afetados desenvolvem desde centenas a milhares de adenomas cólicos no início da adolescência sendo que, mais de 95% dos indivíduos afetados apresentam polipose aos 35 anos de idade. Os pólipos são geralmente menores do que 1 cm e desenvolvem-se ao longo de todo o cólon e reto, com predileção pelo cólon sigmoide e pelo reto. (Mishra & Hall, 2012)

A progressão para CCR é inevitável nos doentes não tratados, visto que a penetrância é de 100%, (Allen & Terdiman, 2003)(Bianchi et al., 2008) (Cheah (2009)(Jasperson et al (2010) e 70% (nos homens) a 81% (nas mulheres) dos tumores ocorrem no lado esquerdo do cólon. (Björk et al., 1999)

Nestes doentes, a idade média de surgimento dos adenomas cólicos é de 29 anos (Mishra & Hall, 2012) e a idade média de diagnóstico de CCR é de 39 anos. (Jasperson et al, 2010) Estas idades de aparecimento são significativamente mais precoces relativamente ao CCR esporádico. (Björk et al., 1999)

- Manifestações extracólicas:

#### Pólipos no trato gastrointestinal superior

Pólipos no trato gastrointestinal superior (adenomas gástricos e duodenais) estão presentes em aproximadamente 90% dos doentes com FAP, por volta dos 70 anos de idade.

A prevalência de pólipos adenomatosos no duodeno é superior a 50% nestes doentes. (Bülow et al., 2004) Os adenomas duodenais em estadio avançado conferem um risco de 4 a 12 % de cancro do intestino delgado, que é a segunda neoplasia maligna mais

comum na FAP e na FAP atenuada, (Bülow et al., 2004) (Jasperson et al., 2010) (Mishra & Hall, 2012) (Provenzale et al., 2014) e é a terceira causa de morte nos doentes com FAP, correspondendo a 8,2% das mortes. Sendo as principais causas de morte nestes doentes, o CCR metastático e tumores desmoides. (Galiatsatos & Foulkes, 2006) (Mishra & Hall, 2012)

A média de idades relativamente à altura do diagnóstico de cancro duodenal varia entre 47 e 51 anos. (Vasen et al., 1997)

Aproximadamente dois terços dos adenomas duodenais ocorrem na papila ou na região periampular. (Galiatsatos & Foulkes, 2006) De acordo com o estudo realizado por Björk et al (2001), verifica-se um risco cumulativo anormalmente elevado de adenocarcinoma periampular, de 10% aos 60 anos de idade. (Björk et al., 2001)

Doentes com FAP também apresentam um risco aumentado de surgimento de pólipos gástricos, sendo os mais frequentes os pólipos das glândulas fúndicas (PGF), com uma incidência estimada superior a 84% nos doentes com FAP e AFAP (Spiegel et al., 2010), em comparação com uma incidência de 0,8 a 1,9% na população em geral. (Abraham et al., 2000) (Bülow et al., 2004) (Galiatsatos & Foulkes, 2006) Nestes doentes, os PGF são mais numerosos, tendem a ocorrer em idades mais jovens e com uma distribuição mais igualitária entre géneros, relativamente aos PGF esporádicos. (Abraham et al., 2000) Apesar dos PGFs esporádicos, na população em geral, serem tipicamente benignos, nos doentes com FAP 25 % apresentam displasia de baixo grau (Wu et al., 1998) (Abraham et al., 2000) e a incidência de cancro gástrico nestes doentes varia entre 0,6 e 4,2%. (Bianchi et al., 2008) Também se podem desenvolver pólipos adenomatosos no estômago mas são menos comuns do que os PGF e apresentam-se frequentemente no antro. (Jasperson et al., 2010)

### Hipertrofia congénita do epitélio pigmentado da retina

A hipertrofia congénita do epitélio pigmentado da retina (CHRPE) refere-se a uma lesão discreta, plana e pigmentada do epitélio da retina, que ocorre entre 60 a 80% dos pacientes com FAP. (Ruhswurm et al., 1998) (Velayos et al., 2006)

Esta manifestação oftalmológica normalmente está presente ao nascimento, muito antes do surgimento de pólipos intestinais, sendo um importante marcador precoce na identificação de indivíduos suscetíveis. É assintomática e sem potencial maligno. A observação de lesões múltiplas ou bilaterais é um marcador específico de FAP, enquanto as lesões isoladas podem ocorrer na população em geral. Assim, o

exame do fundo do olho pode identificar membros da família suscetíveis em idades muito jovens. (Velayos et al., 2006) (Galiatsatos & Foulkes, 2006)(Chen et al., 2006)

A presença de CHRPE tem sido associada à FAP mais severa. (Galiatsatos & Foulkes, 2006)

### Tumores desmoides

Os tumores desmoides são a maior causa de morbidade e a segunda maior causa de mortalidade nos doentes com FAP. (Galiatsatos & Foulkes, 2006)(Speake et al (2007) São raros na população em geral, em que têm sido associados a uma mutação somática da beta-catenina ou a influência dos estrogénios. (Galiatsatos & Foulkes, 2006)(Lazar et al., 2008)

A prevalência de tumores desmoides associados a FAP é de aproximadamente 10% a 30%, (Gurbuz et al., 1994) (Allen & Terdiman, 2003)(Jasperson et al (2010) (Sinha et al., 2011) com um risco relativo de mais de 800 vezes superior em relação à população em geral. (Nieuwenhuis et al., 2011) Nos doentes com FAP, o desenvolvimento de tumores desmoides é associado a cirurgias abdominais, gravidez e exposição a contraceptivos orais. A maioria destes tumores envolve o mesentério do intestino delgado ou locais de incisão cirúrgica. (Gurbuz et al., 1994) E cerca de 80% desenvolvem-se após colectomia, em média 4,6 anos depois. (Soravia et al., 2000)

Cerca de 58% dos tumores são solitários, podendo variar entre 1 a 10. A maioria dos tumores da parede abdominal são assintomáticos e os tumores intra-abdominais podem provocar dor ou serem complicados por obstrução ou perfuração intestinal, obstrução ureteral, hemorragia intestinal ou fístula enterocutânea. A idade média de diagnóstico é de 32 anos. (Clark et al., 1999)

As mulheres têm duas vezes mais probabilidade de desenvolver tumores desmoides em comparação com os homens. A presença de história familiar, de osteomas e mutações depois do codão 1399 da linha germinativa são fatores de risco independentes para a ocorrência desta manifestação. (Sturt et al., 2004)

### Cancro da tiroide

O cancro da tiroide é outra neoplasia associada com a FAP, com uma incidência estimada de 1 a 2%. A média de idades na altura do diagnóstico é 28 anos e é muito

mais frequente nas mulheres em comparação com os homens, numa proporção de 17 para 1.

O tipo histológico mais frequente nestes doentes é o carcinoma papilar, correspondendo a mais de 95% dos casos, apresentando frequentemente padrão cribriforme. A maioria dos tumores são multicêntricos, unilaterais, com predileção pelo lobo esquerdo. Tendem a ser bem circunscritos, não agressivos e com um potencial de metastização e mortalidade baixo.

Assim, para além destes tumores serem raros, têm um bom prognóstico a longo prazo. (Truta et al., 2003)

### Hepatoblastomas

Hepatoblastoma é um tumor embrionário rapidamente progressivo que afeta normalmente crianças com menos de 3 anos de idade, (Aretz et al., 2007) afetando mais o sexo masculino numa proporção de 2,3 para 1. (Galiatsatos & Foulkes, 2006) O risco de desenvolver hepatoblastoma na FAP é 750 a 7500 vezes maior do que na população em geral, ainda assim, o risco absoluto estimado é inferior a 2%. (Aretz et al., 2007) Tal como na população em geral, os homens têm risco mais elevado de desenvolver o tumor. (Galiatsatos & Foulkes, 2006)

### Outras manifestações benignas e malignas

Podem ainda ser encontradas outras manifestações extraintestinais benignas da FAP, tais como, anormalidades dentárias (dentes inclusos, ausência congénita de dentes, dentes supranumerários ou sobrepostos), osteomas, lipomas e quistos epidermóides. (Allen & Terdiman, 2003) (Galiatsatos & Foulkes, 2006) (Jasperson et al., 2010)

Apesar de serem mais raras, existem outras neoplasias malignas associadas a FAP incluindo, adenocarcinoma jejunal e ileal, cancro nas adrenais, pâncreas e trato biliar. (Galiatsatos & Foulkes, 2006)

- Variantes Clínicas da FAP

### FAP atenuada

A FAP atenuada (AFAP) é uma forma menos severa da doença e caracteriza-se pela presença de menos de 100 adenomas (em média 30), que ocorrem predominantemente numa localização mais proximal do cólon. (Allen & Terdiman, 2003)(Burt et al., 2004) (Mishra & Hall, 2012) O desenvolvimento de CCR é mais tardio, ocorrendo 15 anos mais tarde do que nos doente com FAP clássica.

Estima-se que o risco cumulativo de CCR ao longo da vida seja de aproximadamente 69% e que 75% dos tumores ocorram no cólon direito. (Burt et al., 2004)

As manifestações extracólicas também podem ocorrer na AFAP, principalmente polipose no trato gastrointestinal superior. Tal como na FAP, o cancro duodenal é a segunda neoplasia maligna mais frequente.

O surgimento de osteomas, hipertrofia congénita do epitélio pigmentado da retina, quistos epidermóides, fibromas, tumores desmóides e anormalidades dentárias são menos comuns na AFAP. (Jasperson et al., 2010)

### Síndrome de Gardner

A FAP quando surge em combinação com tumores dos tecidos moles, incluindo tumores desmóides e da tiroide, osteomas, quistos epidermóides, lipomas, fibromas, leiomiomas e anormalidades dentárias, é designada por Síndrome de Gardner. (Allen & Terdiman, 2003)(Butler et al., 2005)(Gallatsatos & Foulkes, 2006) Atualmente, esta terminologia é apenas usada do ponto de vista histórico visto que, está provado que estes tumores extraintestinais podem ser encontrados em quase todas as famílias com FAP, se os pacientes afetados forem examinados cuidadosamente. (Groen et al., 2008)

Os osteomas ocorrem tipicamente no ângulo da mandíbula, mas também podem estar presentes no crânio, seios paranasais e nos ossos longos. São benignos e indolores e normalmente precedem o diagnóstico clínico e radiológico da polipose intestinal.

Os quistos epidermóides são a manifestação cutânea mais frequente da síndrome de Gardner e estão presentes em 50 a 65% dos doentes. Estas lesões não têm potencial maligno e tipicamente ocorrem numa idade precoce e em múltiplos locais incluindo, face, couro cabeludo e extremidades.

As anormalidades dentárias, tais como dentes supranumerários, dentes sobrepostos, hipodontia, dentes inclusos e de morfologia anormal, são observadas, através de radiografia panorâmica, em aproximadamente 30% dos doentes com FAP e constituem também uma característica da Síndrome de Gardner. (Butler et al., 2005)(Galiatsatos & Foulkes, 2006)

### Síndrome de Turcot

A Síndrome de Turcot é caracterizada pela associação de FAP e tumores do sistema nervoso central (SNC), principalmente meduloblastoma. (Allen & Terdiman, 2003) Embora também possam ocorrer astrocitomas anaplásicos e ependimomas. (Galiatsatos & Foulkes, 2006)(Juhn & Khachemoune, 2010)

Uma avaliação neurológica rigorosa é recomendada nas famílias com FAP em que há um membro afetado por tumor do SNC, devido à evidência de agregação familiar deste achado. (Galiatsatos & Foulkes, 2006)

### Polipose Associada ao Gene MUTYH

Mais recentemente, foi reconhecida a Polipose Associada ao Gene MUTHY (MAP). A MAP é uma síndrome de hereditariedade autossómica recessiva e envolve o gene *human MutY homologue* (MUTYH). (Doxey et al., 2005)(Galiatsatos & Foulkes, 2006) O papel do gene MUTYH no desenvolvimento de polipose foi descrito pela primeira vez, em 2002, por Al Tassan e colaboradores. (Al Tassan et al., 2002)

A MAP também é caracterizada pela presença de polipose adenomatosa coloretal e um risco aumentado de CCR. (Lubbe et al, 2009) O fenótipo cólico desta entidade é semelhante ao da AFAP, incluindo o facto de, os pólipos surgirem predominantemente na porção proximal do cólon. (Lubbe et al., 2009)(Jasperson et al. 2010) Os pólipos cólicos tipicamente surgem por volta dos 40 anos, no entanto, quer o surgimento de pólipos quer de cancro pode ocorrer em idades mais precoces. (Cleary et al., 2009)(Jasperson et al 2010) O número médio de adenomas, na altura da apresentação, é de dezasseis, contudo este valor é variável e podem chegar a apresentar-se com centenas de adenomas. (Doxey et al (2005)

Os pólipos adenomatosos são predominantes na MAP, no entanto, diferentemente da AFAP, os pólipos hiperplásicos também são comuns, assim como, os pólipos serrados sésseis. (Boparai et al., 2008) (Zorcolo et al., 2011)

Aproximadamente 30% das poliposes que não apresentam mutação no gene APC podem ser atribuídas a mutações bialélicas no MUTYH. (Cleary et al., 2009) Foram descritas várias mutações patogénicas ao longo do gene sendo que, a mutação Y179C (antigamente Y165C) e G396D (antigamente G382D) contribuem para aproximadamente 73% das alterações de linha germinativa identificadas nos pacientes britânicos, italianos, americanos, portugueses e holandeses com MAP. (Cheadle & Sampson, 2007)

Devido ao padrão de hereditariedade autossómico recessivo, os doentes com MAP apresentam mutação bialélica do gene MUTYH. Os heterozigóticos compostos também apresentam risco aumentado de desenvolverem CCR. (Cleary et al., 2009)(Nielsen et al., 2011)

Os pacientes com a mutação bialélica G396D apresentam um fenótipo menos severo do que os homozigóticos para a mutação Y179C. Os pacientes homozigóticos para a mutação G396D ou os heterozigóticos compostos G396D/Y179C apresentam MAP mais tarde e tem um risco menor de desenvolver CCR do que os homozigóticos para a mutação Y179C. (Nielsen et al., 2009) As idades médias de diagnóstico de CCR são 58 anos para os homozigóticos G396D, 52 anos para os heterozigóticos G396D/Y179C e 50 anos para os homozigóticos Y179C. (Lubbe et al., 2009)

O impacto da mutação germinativa monoalélica do gene MUTYH no risco de CCR continua a ser um ponto controverso. Recentemente, a análise de membros de famílias com MAP confirmou que portadores de mutação monoalélica apresentavam um risco duas vezes superior de CCR. (Jones et al., 2009) Resultados equivalentes foram obtidos através da análise sistemática de dados de series de casos de CCR e controlos, a partir de registos de CCR em vários locais. (Cleary et al., 2009) Segundo Lubbe et al., após pesquisa de base populacional de uma grande série de pacientes e controlos, quanto à presença das duas mutações do gene MUTYH mais comuns na MAP, concluíram que a presença de mutação monoalélica não apresenta relevância clínica. (Lubbe et al., 2009)

A penetrância estimada da mutação bialélica do gene MUTYH aos 50 e aos 60 anos de idade foi de aproximadamente 20% e 43%, respetivamente. (Lubbe et al., 2009)



- Manifestações extracólicas:

Dado que, o gene MUTYH é um gene de reparação por excisão de bases, que codifica a glicosilase MUTYH, envolvida na reparação de danos oxidativos do ADN, e que, o *stress* oxidativo ocorre em vários tipos de células, é expectável que a inativação do MUTYH predisponha não só a lesões intestinais mas também a lesões extraintestinais.

Na MAP ocorrem pólipos gástricos e duodenais em aproximadamente 11% e 17% dos doentes, respetivamente. E o risco de desenvolver cancro duodenal ao longo da vida é de 4%. (Nielsen et al., 2006) (Vogt et al., 2009) Por enquanto, mutações no gene MUTYH não parecem ser um fator causal forte de cancro gástrico. (Nielsen et al., 2011) Também foram detetadas mutações constitutivas no gene em pacientes com carcinoma do endométrio. (Tricarico et al., 2009)

Nestes doentes foi observado um excesso de incidência de tumores ováricos, da bexiga, da pele (incluindo melanoma, carcinoma espinocelular e carcinoma basocelular) e das glândulas sebáceas. (Vogt et al., 2009)

Algumas manifestações extracólicas associadas à FAP tais como, lipomas, osteomas, tumores desmoides, CHRPE e quistos epidermóides foram descritas em um pequeno número de pacientes com MAP. Mas globalmente, a incidência destas manifestações na MAP parece ser baixa. (Nielsen et al., 2011)

## Diagnóstico Clínico

### Polipose Adenomatosa Familiar

A FAP deve ser considerada em indivíduos que:

- Apresentem 100 ou mais pólipos adenomatosos colo-retais;
- Apresentem menos do que 100 pólipos adenomatosos e tenham um familiar com FAP; (Jasperson & Burt, 2011)
- Tenham história familiar de transmissão autossómica dominante da forma clássica da doença. (Sieber et al., 2003)

A presença de manifestações extracólicas características reforçam o diagnóstico. (Mishra & Hall, 2012)

## Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada

A AFAP deve ser considerada em indivíduos que:

- Apresentem menos de 99 pólipos adenomatosos no cólon (indivíduos com 100 pólipos ou mais que ocorram entre os 35 e 40 anos ou mais tardiamente também podem ter AFAP);
- Apresentem história pessoal de cancro colo-retal antes dos 60 anos de idade e história familiar de múltiplos pólipos adenomatosos;

Atualmente não há consenso relativamente aos critérios de diagnóstico exatos a serem usados na AFAP. (Jasperson & Burt, 2011)

De acordo com Nielsen et al (2007), os critérios para o diagnóstico clínico de AFAP são os seguintes:

- Ausência de familiares com mais de 100 adenomas antes dos 30 anos e,
  - Pelo menos dois membros da família com entre 10 a 99 adenomas diagnosticados depois dos 30 anos de idade;

Ou

- Um indivíduo com 10 a 99 adenomas diagnosticados depois dos 30 anos e um familiar de primeiro grau com CCR e com alguns adenomas. (Nielsen et al., 2007)

Apesar de não estarem incluídos nos critérios de diagnósticos das poliposes associadas ao gene APC, pólipos gástricos, pólipos adenomatosos duodenais, osteomas, anormalidades dentárias, hipertrofia congénita do epitélio pigmentado da retina, tumores dos tecidos moles, tumores desmoides e outros cancros, são outras variáveis clínicas que podem ser úteis para estabelecer o diagnóstico clínico. (Jasperson & Burt, 2011)

## Polipose Associada ao Gene MUTYH

Os critérios de diagnóstico clínicos para MAP ainda não foram completamente estabelecidos, no entanto, atualmente o fenótipo cólico pode ser considerado semelhante ao da AFAP. (Jasperson et al., 2010) O surgimento dos adenomas e do CCR é caracteristicamente mais tardio comparativamente à FAP clássica, sendo a média de idade de surgimento do CCR superior a 50 anos de idade. (Provenzale et al., 2014) A história

familiar deve ser compatível com modo de transmissão autossômico recessivo. E ausência de mutação germinativa no gene APC conhecida. (Doxey., 2005)

## Genética

### Poliposes Associadas ao Gene APC

A FAP é uma síndrome de transmissão autossômica dominante causada por mutações na linha germinativa do gene *adenomatous polyposis coli* (APC), localizado no cromossoma 5q21, que codifica uma proteína de 310 KDa. O gene APC é um gene supressor tumoral que faz parte da via de sinalização WNT. (Fearhead et al., 2001)(Allen & Terdiman, 2003) (Kumar et al., 2010)(Juhn & Khachemoune, 2010)(Hughes & Huang., 2011) Este gene contém 15 exões e todos eles podem ser afetados por mutações da linha germinativa. Contudo a maioria das mutações ocorrem no exão 15. (Juhn & Khachemoune, 2010)

A proteína APC liga-se ao complexo axina/beta-catenina/GSK3b que leva à fosforilação da beta-catenina. Este processo ativa a slimb/beta-TrCP que promove a degradação do proteossoma que contém a beta-catenina fosforilada, prevenindo assim a sua migração para o núcleo.

A mutação no gene APC interfere com esta função permitindo que, a beta-catenina migre para o núcleo, onde se liga ao promotor Tcf-Lef, ativando a transcrição de genes incluindo, o c-myc, um proto-oncogene e a ciclina D1, promovendo a proliferação celular. A ligação ao promotor Tcf-Lef também regula negativamente a transcrição da E-caderina.

Assim, a ativação do promotor Tcf-Lef pela via da beta-catenina resulta numa redução da adesão célula a célula mediada pela E-caderina e conduz à proliferação celular. (Fearhead et al., 2001)(Kumar et al., 2010) (Juhn & Khachemoune, 2010)(Hughes & Huang, 2011)

Normalmente, cada indivíduo tem duas cópias funcionais do APC em todas as células. Nos indivíduos com FAP, a mutação alélica na linha germinativa é seguida pela perda somática desta heterozigotia. (Hughes & Huang., 2011) Assim, a perda de função do gene APC nas células epiteliais do cólon, pela mutação germinativa de um alelo do gene seguida pela perda do outro por mutação somática, é uma etapa genética precoce e crítica no desenvolvimento dos adenomas e de neoplasia colo-retal. Portanto, dado que as células do epitélio do cólon tem apenas uma cópia funcional do gene APC nos doentes com FAP, o aparecimento da neoplasia do cólon é muito mais provável. E

resulta num aumento dramático do número de adenomas colo-retais e de risco de cancro.

A mutação da linha germinativa do gene APC, normalmente é herdada de um dos progenitores mas também pode ocorrer esporadicamente, como mutação de novo, em aproximadamente um terço dos casos.<sup>(Allen & Terdiman, 2003)</sup>

### Polipose Associada ao MUTYH

A MAP é uma síndrome polipose hereditária autossómica recessiva. O gene MUTYH é um gene de reparação por excisão de bases, localizado no cromossoma 1p34. Este gene codifica a glicosilase MUTYH, que está envolvida na reparação de danos oxidativos do ADN. Uma das formas mais comuns de dano oxidativo do ADN é a oxidação do nucleótido guanina, que resulta na formação de 8-oxo-7,8-dihidro-2'-desoxiguanina (8-oxoG). Quando ocorre um emparelhamento errado de 8-oxoG com uma adenina, e na ausência da reparação por excisão de base, no ciclo de replicação seguinte ocorre a transversão de G:C para T:A. Assim, sob condições de *stress* oxidativo, a glicosilase MUTYH é necessária para a progressão normal do ciclo celular e divisão celular. Isto sugere um papel importante desta glicosilase e consequentemente do gene MUTYH na manutenção da estabilidade do genoma e na prevenção de tumores.

Nos doentes com MAP, a perda do gene MUTYH está associada à transversão G:C para T:A somática no gene APC levando à formação de pólipos e consequentemente carcinoma. O perfil molecular dos tumores mostra também transversão G:C para T:A somática no gene K-ras, um proto-oncogene.<sup>(Doxey et al (2005)</sup>

<sup>(Hughes et al (2011)</sup>

## Diagnóstico Molecular

### Polipose Adenomatosa Familiar

Segundo a *American Gastroenterology Association* (AGA), a pesquisa de mutação no gene APC deve ser realizada nas seguintes situações:

- Indivíduos que apresentem 100 ou mais adenomas colo-retais;
- Parentes de 1º grau (com 10 ou mais anos) de pacientes com FAP;
- Indivíduos que apresentem 20 ou mais adenomas colo-retais cumulativos (pela suspeita de AFAP);
- Parentes de 1º grau (com 10 ou mais anos) de pacientes com AFAP.

(Giardiello et al., 2001)

Segundo as recomendações da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), o estudo genético, para identificação de mutação no gene APC, deve ser realizado nos indivíduos:

- Com história pessoal de mais de 10 adenomas;
- Com história pessoal de tumores desmoides;
- Com mutação no gene APC conhecida na família. (Provenzale et al (2014)

Se o estudo genético for positivo para FAP, o diagnóstico é confirmado e permite que a mutação específica seja testada nos restantes membros da família que estão em risco de terem a mutação. A identificação do local específico da mutação no gene APC pode ser útil como preditor da severidade da polipose, da possibilidade de envolvimento retal e de desenvolvimento de tumores desmoides. (Provenzale et al (2014)

Em indivíduos que cumpram critérios clínicos de FAP ou em que haja suspeita de alguma condição associada a mutação no gene APC e em quem não é detetada mutação no gene APC que possa justificar a apresentação clínica, deve ser realizada o teste genético para o gene MUTYH. (Jasperson & Burt, 2011)

## Polipose Associada ao Gene MUTYH

O estudo genético, para identificação de mutação no gene MUTYH, deve ser realizado nos indivíduos que:

- Apresentem mais de 10 adenomas colo-retais, especialmente na presença de história familiar que sugira modo de transmissão autossômica recessiva;
- Apresentem transmissão autossômica dominante não clara.
- Apresentem polipose colo-retal sem uma mutação no gene APC identificada. (Sieber et al., 2003) (Jasperson et al., 2010) (Nielsen et al., 2011)
- Tenham mutação bialélica do gene MUTYH conhecida na família;
- Apresentem critérios individuais para síndrome polipose serrada com pelo menos alguns adenomas. (Provenzale et al., 2014)

Caso o estudo genético seja positivo para MAP, o diagnóstico é confirmado e permite que os restantes membros da família em risco de terem a mutação sejam testados, também através de análise genética.

Visto tratar-se de uma doença com transmissão autossômica recessiva, os familiares de 1º grau do indivíduo com MAP têm menor probabilidade de serem afetados em relação à FAP. Sendo que, os irmãos de indivíduos com mutação bialélica do MUTYH têm risco de 25% de terem MAP. Contudo, devem ser aconselhados sobre os riscos. (Jasperson et al., 2010) (Nielsen et al., 2011)

Os doentes com uma mutação identificada na linhagem germinativa devem ser classificados como tendo polipose associada ao gene APC ou polipose associada ao gene MUTYH. Nos pacientes com polipose mas sem uma mutação na linha germinativa identificada podem ser então classificados como tendo, presumivelmente, uma FAP clássica se, apresentarem história familiar de transmissão autossômica dominante da forma clássica da doença, polipose severa (mais de 1000 adenomas colo-retais) ou ambos. Nos pacientes sem mutação detetada no gene APC nem no gene MUTYH, com 100 a 1000 adenomas colo-retais ou com menos de 100 e com história familiar consistente com o modo de transmissão recessivo, devem ser classificados como tendo polipose de origem desconhecida. (Sieber et al., 2003)

## Vigilância

### Polipose Adenomatosa Familiar

O rastreio dos doentes e dos seus familiares e o tratamento atempado dos indivíduos afetados levou a uma redução de 55% na ocorrência de CCR em doentes com diagnóstico de FAP e a uma melhoria na sobrevida cumulativa. (Bülow, 2003)

Nos indivíduos que têm o diagnóstico genético de FAP, ou nos indivíduos em risco que não tenham sido submetidos a estudo genético, está indicada a realização de sigmoidoscopia ou colonoscopia desde os 10-12 anos de idade, em intervalos de 1 a 2 anos. Se forem detetados adenomas através da sigmoidoscopia deve proceder-se de seguida à colonoscopia e deve ser realizada investigação anual com colonoscopia até à realização da colectomia. (Vasen et al., 2008)(Jasperson et al (2010)(Jasperson & Burt, 2011)

Segundo as recomendações da NCCN, os indivíduos que têm o diagnóstico genético de FAP devem realizar sigmoidoscopia ou colonoscopia anualmente, a partir dos 10-15 anos de idade. Os membros em risco de uma família com a mutação conhecida, que não foram submetidos a teste genético, devem ser vigiados anualmente com sigmoidoscopia flexível ou colonoscopia desde os 10-15 anos até aos 24 anos, depois de 2 em 2 anos até aos 34 anos, de 3 em 3 anos até aos 44 anos de idade e posteriormente com intervalos de 3 a 5 anos. Tendo em conta a possibilidade dos indivíduos poderem ter AFAP, deve ser ponderada a vigilância com colonoscopia a partir dos 20 anos de idade, de 5 em 5 anos. (Provenzale et al., 2014)

Nas famílias sem mutação identificada no gene APC, os parentes em primeiro grau de indivíduos afetados devem ser vigiados de 2 em 2 anos até atingirem os 40 anos de idade e depois dos 40 anos os intervalos de vigilância para estes indivíduos podem ser maiores, podendo ser descontinuados depois dos 50 anos de idade. (Vasen et al., 2008)

Para a vigilância do trato digestivo superior, nos doentes com FAP é preconizada a realização de endoscopia digestiva alta (EDA). Não existe consenso quanto à idade em que se deve iniciar a vigilância assim, alguns autores defendem que deve ser realizada desde os 20 e os 25 anos de idade (Jasperson et al., 2010) enquanto outros defendem que se deve iniciar entre os 25 e os 30 anos, (Vasen et al., 2008) em intervalos de um a três anos (dependendo da severidade da doença). (Jasperson et al., 2010) Após a colectomia, se não forem detetados pólipos, deve repetir-se a EDA de 4 em 4 anos. (Provenzale et al., 2014)

Deve ser ainda realizada a examinação da tiroide anualmente, desde o fim da segunda década de vida. (Jasperson et al., 2010)(Provenzale et al., 2014) Assim como, exame neurológico anual para excluir tumores do SNC e palpação abdominal anual para excluir tumores desmoides intra-abdominais. Se existir história familiar de tumores desmoides sintomáticos, deve ser considerada a realização de tomografia computadorizada ou ressonância magnética nuclear abdominal, 1 a 3 anos após a colectomia e posteriormente em intervalos de 5 a 10 anos. (Provenzale et al., 2014)

Devido ao potencial de cura do hepatoblastoma através da cirurgia precoce (que de outra forma é um tumor rapidamente fatal), a vigilância através do doseamento do nível de alfa-fetoproteína e da realização de exame de imagem do fígado durante a infância até aos 5 anos de idade, em crianças descendentes de progenitores com FAP é uma prática prudente. (Giardiello et al., 2001)

Não existem dados relativamente à vigilância de rotina de outros cancros relacionados com FAP. (Jasperson et al., 2010)(Provenzale et al., 2014)

### Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada

Nas famílias com AFAP, o protocolo recomendado é diferente.

Tendo em conta que nos doentes com AFAP a idade média de surgimento de CRC é em média 10-15 anos mais tardia do que na FAP clássica, a vigilância é recomendada a partir dos 18-20 anos de idade, de dois em dois anos. (Vasen et al., 2008)(Provenzale et al., 2014) Dado que os pacientes com AFAP desenvolvem apenas alguns adenomas localizados preferencialmente na parte direita do cólon, é recomendada a colonoscopia em vez da sigmoidoscopia. (Vasen et al., 2008)

Deve também realizar-se exame físico anualmente com examinação da tiroide e EDA a partir dos 25-30 anos, de 4 em 4 anos. (Provenzale et al., 2014)

### Polipose Associada ao Gene MUTYH

Os doentes com diagnóstico de MAP ou os indivíduos com história familiar devem realizar colonoscopia a partir dos 25-30 anos de idade, em intervalos de 2 a 3 anos se não forem detetados pólipos. Perante a deteção de pólipos, a colonoscopia deve passar a ser realizada anualmente ou de 2 em 2 anos.



Visto que também pode ocorrer polipose duodenal, a EDA deve ser realizada desde os 30-35 anos de idade, de 4 em 4 anos. (Provenzale et al., 2014)

## Tratamento

### Polipose Adenomatosa Familiar

Nos doentes com FAP, a remoção do cólon com polipose antes do surgimento de cancro é de extrema importância na prevenção da morbilidade e mortalidade significativas relacionadas com o CCR. A colectomia deve ser considerada quando:

- Se desenvolvem mais de vinte adenomas;
- São detetados adenomas com mais de 1cm;
- Estão presentes adenomas com alto grau de displasia; (Jaspersen et al.,2010)

A cirurgia profilática é realizada na maioria dos doentes entre os 15 e os 25 anos idade. Contudo, não existem diretrizes que definam a melhor altura para a realização de cirurgia. (Vasen et al., 2008)

As duas principais opções de tratamento cirúrgico profilático para a FAP são colectomia subtotal com anastomose ileo-retal (IRA) ou proctocolectomia com anastomose com bolsa ileo-anal (IPAA). (Kartheuser et al., 2006)(Schulmann et al.,2007)

A IRA é um procedimento cirúrgico relativamente simples em comparação com a IPAA, apresenta uma taxa de complicações relativamente baixa e bons resultados funcionais relativamente à frequência de evacuações e continência fecal. Contudo, a urgência fecal é mais frequente com este procedimento e existe risco de cancro retal no reto poupado. (Aziz et al., 2006) A vigilância do reto, após a realização de IRA, através de endoscopia, é recomendada em intervalos entre 3 e 6 meses dependendo da severidade da polipose retal. Os doentes que apresentarem múltiplos adenomas retais com mais de 5 mm e com alto grau de displasia têm indicação para proctectomia. (Vasen et al., 2008)

A IPAA requer um procedimento mais extenso, incluindo dissecação pélvica, e apresenta risco de hemorragia, redução da fertilidade em mulheres e risco de dano do nervo pélvico. (Kartheuser et al., 2006) Este é considerado o procedimento de escolha em pacientes que tenham um grande número de adenomas retais (mais de 20). (Kartheuser et

al., 2006)(Aziz et al., 2006) Após a realização de IPAA, a bolsa interna, formada por ansas dobradas do intestino delgado, que fica situada no local onde o reto estaria normalmente, também apresenta risco de desenvolver adenomas e cancro. Assim, é indicada vigilância endoscópica em intervalos de 6 a 12 meses. (Schulmann et al., 2007)(Vasen et al., 2008)

Foi proposto o uso dos resultados dos testes genéticos na tomada de decisão relativamente à escolha do tratamento em pacientes que não apresentem polipose retal. Assim, nos indivíduos com um genótipo preditivo de severidade pode ser prudente realizar IPAA dado que estes estarão sob risco aumentado de desenvolver polipose retal severa. A IRA pode ser realizada nos pacientes com genótipo mais benigno pelo seu baixo risco de desenvolver polipose retal severa. No entanto, ainda não existe consenso relativamente a este ponto. (Vasen et al., 2008)

Outros fatores que devem ser tidos em consideração são a fertilidade e o desenvolvimento de tumores desmoides.

A fertilidade é significativamente reduzida após IPAA (diminuindo para 54%) em mulheres com FAP. Assim, em mulheres jovens que desejem ter filhos este procedimento deve ser evitado ou adiado, se possível. (Olsen et al., 2003)

Nos pacientes com tumores desmoides tem sido relatado que, a conversão da IRA inicial para IPAA pode ser problemática e complicada por tumores desmoides mesentéricos ou por encurtamento do mesentério. Por esta razão, a IPAA primária pode ser a melhor opção em pacientes com um risco aumentado de desenvolvimento de tumores desmoides (ex.: história familiar de tumores desmoides ou pacientes com mutação distal ao codão 1444). (Vasen et al., 2008)

### Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada

Aproximadamente 33% dos doentes com AFAP podem ser geridos durante longos períodos através de colonoscopia e polipectomia endoscópica devido ao número reduzido de pólipos. (Burt et al., 2004) Quando a polipose é extensa e não é possível abordá-la endoscopicamente deve proceder-se a colectomia. (Provenzale et al., 2014) Cerca de 66% destes doentes vão necessitar de colectomia, sendo realizada preferencialmente a IRA, de modo a preservar o reto. (Jasperson et al., 2010)(Provenzale et al., 2014)

A vigilância pós-operatória anual é necessária para a remoção de pólipos no reto, contudo, a proctectomia subsequente raramente é necessária.<sup>(Jasperson et al., 2010)</sup>

### Polipose Associada ao Gene MUTYH

Nos doentes com MAP que apresentam adenomas é possível realizar a polipectomia endoscópica, tal como na AFAP.

A IRA é aconselhada quando a polipose é extensa e não pode ser gerida por via endoscópica,<sup>(Provenzale et al., 2014)</sup> quando os pólipos são grandes ou com alto grau de displasia e quando se desenvolve carcinoma.<sup>(Jasperson et al., 2010)</sup>

### Quimioprevenção

Muitos fármacos têm sido estudados como potenciais agentes de quimioprevenção na FAP. A quimioprevenção com o anti-inflamatório não-esteróide sulindac e com o inibidor da cicloxigenase 2 celecoxib tem eficácia na redução do número de pólipos no reto poupado na IRA e podem ser considerados como adjuvantes da vigilância endoscópica pós-cirúrgica.<sup>(Vasen et al., 2008)(Kim & Giardiello, 2011)</sup> O tratamento com sulindac (400mg duas vezes ao dia) também reduz o número de adenomas duodenais.<sup>(Phillips et al., 2002)</sup> Os benefícios do uso destes agentes a longo prazo devem ser ponderados relativamente aos seus potenciais efeitos secundários gastrointestinais e cardiovasculares.<sup>(Vasen et al., 2008)(Kim & Giardiello, 2011)</sup>

## Conclusão

O CCR é um problema de saúde importante a nível Mundial. É o terceiro cancro mais frequente no Mundo e globalmente a sua incidência tem vindo a aumentar substancialmente.

Ainda que seja um dos cancros mais bem estudados e existam estratégias de rastreio efetivas na redução da mortalidade e da incidência, esta patologia continua a ser a quarta principal causa de morte por cancro em todo o Mundo.

Várias síndromes caracterizadas pela presença de múltiplos pólipos adenomatosos e relacionados com taxas aumentadas de incidência de cancro colo-retal têm sido descritas, assim como a sua base genética e modo de transmissão hereditária.

Nos últimos anos, as síndromes hereditárias associadas a polipose adenomatosa têm representado um importante foco de investigação, pela sua relevância no desenvolvimento de cancro colo-retal e potencial preventivo através do rastreio, aconselhamento genético e terapêutica profilática. Contudo, continua a haver falta de uniformidade nas estratégias de rastreio e vigilância, nomeadamente das manifestações extraintestinais, e nas indicações para teste genético. De igual modo, no que respeita ao tratamento cirúrgico também não existem normas que estabeleçam a altura apropriada para a realização do tratamento.

É fundamental que os médicos das várias especialidades tenham conhecimento acerca destas síndromes e das suas potenciais manifestações gastrointestinais e extraintestinais, de forma a estarem sensibilizados para a importância da referenciação de doentes para consulta especializada, quando achados potencialmente relacionados com poliposes hereditárias são identificados. Permite assim, que a doença seja diagnosticada ou excluída, possibilitando um acompanhamento adequado nos casos positivos de forma a prevenir o desenvolvimento de cancro e mortalidade.

## Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ricardo Marcos Pinto, pela orientação desta tese e contributo na sua elaboração.

À Mariana e ao Pedro pelo enorme apoio e ajuda.

## Referências Bibliográficas

- Abraham, S. C., Nobukawa, B., Giardiello, F. M., Hamilton, S. R., & Wu, T. T. (2000). Fundic gland polyps in familial adenomatous polyposis: neoplasms with frequent somatic adenomatous polyposis coli gene alterations. *The American Journal of Pathology*, *157*(3), 747–754.
- Al Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, Hodges AK, Davies DR, David SS, Sampson JR, C. J. (2002). Inherited variants of MYH associated with somatic G:C→T:A mutations in colorectal tumors. *Nature Genetics*, *30*, 227–32.
- Allen, B., & Terdiman, J. (2003). Hereditary polyposis syndromes and hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, *17*(2), 237–258.
- Aretz, S., Stienen, A. D., Friedrichs, N., Stemmler, S., Uhlhaas, S., Rahner, N., ... Friedl, W. (2007). Somatic APC Mosaicism : A Frequent Cause of Familial Adenomatous Polyposis ( FAP ). *Human Mutation*, *28*(10), 985–992.
- Aziz, O., Athanasiou, T., Fazio, V. W., Nicholls, R. J., Darzi, a W., Church, J., ... Tekkis, P. P. (2006). Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *The British Journal of Surgery*, *93*(4), 407–17.
- Bianchi, L. K., Burke, C. a, Bennett, A. E., Lopez, R., Hasson, H., & Church, J. M. (2008). Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, *6*(2), 180–5.
- Björk, J., Akerbrant, H., Iselius, L., Alm, T., & Hultcrantz, R. (1999). Epidemiology of familial adenomatous polyposis in Sweden: changes over time and differences in phenotype between males and females. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *34*(12), 1230–5.
- Björk, J., Åkerbrant, H., Iselius, L., Bergman, A., Engwall, Y., Wahlström, J., et al. (2001). Periampullary adenomas and adenocarcinomas in familial adenomatous polyposis: Cumulative risks and APC gene mutations. *Gastroenterology*, *121*(5), 1127–1135.

- Boparai, K. S., Dekker, E., Van Eeden, S., Polak, M. M., Bartelsman, J. F. W. M., Mathus-Vliegen, E. M. H., et al. (2008). Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of MYH-associated polyposis. *Gastroenterology*, *135*(6), 2014–8.
- Bülow S, Björk J, Christensen IJ, Fausa O, Järvinen H, Moesgaard F, V. H. (2004). Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut*, *53*(3), 381–386.
- Bülow, S. (2003). Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut*, *52*(5), 742–6.
- Burt, R. W. (2000). Colon Cancer Screening. *Gastroenterology*, *119*(3), 837–853.
- Burt, R. W., Leppert, M. F., Slattery, M. L., Samowitz, W. S., Spirio, L. N., Kerber, R. A., et al. (2004). Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*, *127*(2), 444–451.
- Butler, J., Healy, C., Toner, M., & Flint, S. (2005). Gardner syndrome—review and report of a case. *Oral Oncology Extra*, *41*(5), 89–92.
- Cheadle, J. P., & Sampson, J. R. (2007). MUTYH-associated polyposis—from defect in base excision repair to clinical genetic testing. *DNA Repair*, *6*(3), 274–9.
- Cheah, P. Y. (2009). Recent advances in colorectal cancer genetics and diagnostics. *Critical Reviews in Oncology/hematology*, *69*(1), 45–55.
- Chen, C. S., Phillips, K. D., Grist, S., Bennet, G., Craig, J. E., Muecke, J. S., & Suthers, G. K. (2006). Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE) in familial colorectal cancer. *Familial Cancer*, *5*(4), 397–404.
- Clark, S. K., Neale, K. F., Landgrebe, J. C., & Phillips, R. K. (1999). Desmoid tumours complicating familial adenomatous polyposis. *The British Journal of Surgery*, *86*(9), 1185–9.
- Cleary, S. P., Cotterchio, M., Jenkins, M. a, Kim, H., Bristow, R., Green, R., ... Gallinger, S. (2009). Germline MutY human homologue mutations and colorectal cancer: a multisite case-control study. *Gastroenterology*, *136*(4), 1251–60.

- Doxey, B. W., Kuwada, S. K., & Burt, R. W. (2005). Inherited Polyposis Syndromes: Molecular Mechanisms, Clinicopathology, and Genetic Testing. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, (3), 633–641.
- Fearnhead, N. S., Britton, M. P., & Bodmer, W. F. (2001). The ABC of APC. *Human Molecular Genetics*, 10(7), 721–733.
- Fodde, R., Smits, R., & Clevers, H. (2001). APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer. *Nature Reviews. Cancer*, 1(1), 55–67.
- Galiatsatos, P., & Foulkes, W. D. (2006). Familial Adenomatous Polyposis. *The American Journal of Gastroenterology*, 101(2), 385–98.
- Giardiello, F. M., Brensinger, J. D., & Petersen, G. M. (2001). AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology*, 121(1), 198–213.
- Grady, W. M. (2003). Genetic Testing for High-Risk Colon Cancer Patients. *Gastroenterology*, 124(6), 1574–1594.
- Groen, E. J., Roos, A., Muntinghe, F. L., Enting, R. H., de Vries, J., Kleibeuker, J. H., et al. (2008). Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Annals of Surgical Oncology*, 15(9), 2439–50.
- Gurbuz, A. K., Giardiello, F. M., Petersen, G. M., Krush, A. J., Offerhaus, G. J., Booker, S. V, et al. (1994). Desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. *Gut*, 35(3), 377–81.
- Jasperson, K. W., & Burt, R. W. (2011). APC - associated Polyposis Conditions. *GeneReviews*. Last Update: October 27, 2011.
- Jasperson, Kory W, Thérèse M. Tuchy, Deborah W. Neklason, Burt, R. W. (2010). Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*, 138(6), 2044–58.
- Jones, N., Vogt, S., Nielsen, M., Christian, D., Wark, P. a, Eccles, D., et al. Sampson, J. R. (2009). Increased colorectal cancer incidence in obligate carriers of heterozygous mutations in MUTYH. *Gastroenterology*, 137(2), 489–94, 494.e1; quiz 725–6.



- Juhn, E., & Khachemoune, A. (2010). Gardner syndrome: skin manifestations, differential diagnosis and management. *American Journal of Clinical Dermatology*, 11(2), 117–22.
- Karsa, L. V, Lignini, T. a, Patnick, J., Lambert, R., & Sauvaget, C. (2010). The dimensions of the CRC problem. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 24(4), 381–96.
- Kartheuser, A., Stangherlin, P., Brandt, D., Remue, C., & Sempoux, C. (2006). Restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis revisited. *Familial Cancer*, 5(3), 241–60; discussion 261–2.
- Kim, B., & Giardiello, F. M. (2011). Chemoprevention in familial adenomatous polyposis. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 25(4-5), 607–22.
- Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., & Aster, J. C. (2010). *Robbins and Cotran - Pathologic Basis of Disease*. 8th edition, pp. 815–825. Saunders.Philadelphia: Elsevier.
- Labianca, R., Beretta, G. D., Kildani, B., Milesi, L., Merlin, F., Mosconi, S., et al. (2010). Colon cancer. *Critical Reviews in Oncology/hematology*, 74(2), 106–33.
- Lazar, A. J. F., Tuvín, D., Hajibashi, S., Habeeb, S., Bolshakov, S., Mayordomo-Aranda, E., et al. (2008). Specific mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoid tumors. *The American Journal of Pathology*, 173(5), 1518–27.
- Longo Dan, Fauci Anthony, Kasper Dennis, Hauser Stephen, Jameson J., L. J. (2011). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (18th ed., pp. 768–774). Mc Graw Hill.
- Lubbe, S. J., Di Bernardo, M. C., Chandler, I. P., & Houlston, R. S. (2009). Clinical implications of the colorectal cancer risk associated with MUTYH mutation. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(24), 3975–80.
- Matthew R. Hughes, MD and Emina H. Huang, M. (2011). Molecular Basis Of Hereditary Colorectal Cancer. *Semin Colon Rectal Surg.*, 22(2), 65–70.

- Mishra, N., & Hall, J. (2012). Identification of Patients at Risk for Hereditary Colorectal Cancer. *Clin Colon Rectal Surg*, 25, 67–82.
- Nielsen, M., Hes, F. J., Nagengast, F. M., Weiss, M. M., Mathus-Vliegen, E. M., Morreau, H., et al. (2007). Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clinical Genetics*, 71(5), 427–33.
- Nielsen, M., Joerink-van de Beld, M. C., Jones, N., Vogt, S., Tops, C. M., Vasen, H. F. a, et al. (2009). Analysis of MUTYH genotypes and colorectal phenotypes in patients With MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology*, 136(2), 471–6.
- Nielsen, M., Morreau, H., Vasen, H. F. a, & Hes, F. J. (2011). MUTYH-associated polyposis (MAP). *Critical Reviews in Oncology/hematology*, 79(1), 1–16.
- Nielsen, M., Poley, J. W., Verhoef, S., van Puijenbroek, M., Weiss, M. M., Burger, G. T., et al. (2006). Duodenal carcinoma in MUTYH-associated polyposis. *Journal of Clinical Pathology*, 59(11), 1212–5.
- Nieuwenhuis, M. H., Casparie, M., Mathus-Vliegen, L. M. H., Dekkers, O. M., Hogendoorn, P. C. W., & Vasen, H. F. a. (2011). A nation-wide study comparing sporadic and familial adenomatous polyposis-related desmoid-type fibromatoses. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 129(1), 256–61.
- Olsen, K. Ø., Juul, S., Bülow, S., Järvinen, H. J., Bakka, a, Björk, J., et al. (2003). Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *The British Journal of Surgery*, 90(2), 227–31.
- Phillips, R. K. S., Wallace, M. H., Lynch, P. M., Hawk, E., Gordon, G. B., Saunders, B. P., et al. (2002). A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut*, 50(6), 857–60.
- Pinto, C. G., Paquete, A. T., & Pissarra, I. (2010). Colorectal cancer in Portugal. *The European Journal of Health Economics : HEPAC : Health Economics in Prevention and Care*, 10 Suppl 1, S65–73.

- Provenzale, D., Jasperson, K., Ahnen, D. J., Cannon, J. A., & Al, E. (2014). Genetic / Familial High-Risk Assessment : Colorectal. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*.
- Ruhswurm, I., Zehetmayer, M., Dejaco, C., Wolf, B., & Karner-Hanusch, J. (1998). Ophthalmic and genetic screening in pedigrees with familial adenomatous polyposis. *American Journal of Ophthalmology*, 125(5), 680–6.
- Schreibman IR, Baker M, Amos C, M. T. (2005). The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol*, 100, 476–490.
- Schulmann, K., Pox, C., Tannapfel, A., & Schmiegel, W. (2007). The patient with multiple intestinal polyps. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 21(3), 409–26.
- Sieber, O. M., Lipton, L., Crabtree, M., Heinimann, K., Fidalgo, P., Phillips, R. K. S., ... Tomlinson, I. P. M. (2003). Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *The New England Journal of Medicine*, 348(9), 791–9.
- Sinha, a, Tekkis, P. P., Gibbons, D. C., Phillips, R. K., & Clark, S. K. (2011). Risk factors predicting desmoid occurrence in patients with familial adenomatous polyposis: a meta-analysis. *Colorectal Disease : The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 13(11), 1222–9.
- Soravia, C., Berk, T., McLeod, R. S., & Cohen, Z. (2000). Desmoid disease in patients with familial adenomatous polyposis. *Diseases of the Colon and Rectum*, 43(3), 363–9.
- Speake, D., Evans, D. G., Lalloo, F., Scott, N. a, & Hill, J. (2007). Desmoid tumours in patients with familial adenomatous polyposis and desmoid region adenomatous polyposis coli mutations. *The British Journal of Surgery*, 94(8), 1009–13.
- Spiegel, A., Stein, P., Patel, M., Patel, R., & Lebovics, E. (2010). A report of gastric fundic gland polyps. *Gastroenterology & Hepatology*, 6(1), 45–8.
- Sturt, N. J. H., Gallagher, M. C., Bassett, P., Philp, C. R., Neale, K. F., Tomlinson, I. P. M., et al. (2004). Evidence for genetic predisposition to desmoid tumours in familial

- adenomatous polyposis independent of the germline APC mutation. *Gut*, 53(12), 1832–6.
- Tricarico, R., Bet, P., Ciambotti, B., Di Gregorio, C., Gatteschi, B., Gismondi, V., et al. (2009). Endometrial cancer and somatic G>T KRAS transversion in patients with constitutional MUTYH biallelic mutations. *Cancer Letters*, 274(2), 266–70.
- Truta, B., Allen, B. a, Conrad, P. G., Kim, Y. S., Berk, T., Gallinger, S., et al. (2003). Genotype and phenotype of patients with both familial adenomatous polyposis and thyroid carcinoma. *Familial Cancer*, 2(2), 95–9.
- Vasen, H. F. a, Möslein, G., Alonso, a, Aretz, S., Bernstein, I., Bertario, L., et al. (2008). Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut*, 57(5), 704–13.
- Vasen, H. F., Bülow, S., Myrhøj, T., Mathus-Vliegen, L., Griffioen, G., Buskens, E., et al. (1997). Decision analysis in the management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut*, 40(6), 716–9.
- Velayos, Fernando S Varma, M. G., & Terdiman, J. P. (2006). Polyposis and Familial Cancer Syndromes. In D. O. FAIGEL & M. L. KOCHMAN (Eds.), *Endoscopic Oncology: Gastrointestinal Endoscopy and Cancer Management* (first., pp. 197–214). ToTowa; New Jersey: Humana Press.
- Vogt, S., Jones, N., Christian, D., Engel, C., Nielsen, M., Kaufmann, A., et al. (2009). Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology*, 137(6), 1976–85.e1–10.
- Zorcolo, L., Fantola, G., Balestrino, L., Restivo, A., Vivinet, C., Spina, F., et al. (2011). MUTYH-associated colon disease: adenomatous polyposis is only one of the possible phenotypes. A family report and literature review. *Tumori*, 97(5), 676 – 680.