Gastroenterologia e Hepatologia
Edição VIII

Capítulo 15

SÍNDROME DE LYNCH

ARTHUR MENEZES DA SILVA[1]
ADRIELY OLIVEIRA QUINTELA[1]
ANA GABRIELA PONTE FARIAS[1]
BRUNA BEATRIZ DE SOUSA VASCONCELOS[1]
CARLOS YURI MONTEIRO DE PAIVA[1]
CAUÃ FERREIRA CÂMARA[1]
DAVI CASTRO FREIRE[1]
ETTORE CARVALHO LOPES CEZAR[1]
GUILHERME ROLIM SANTA CRUZ[1]
LEONARDO VICTOR DE SOUSA RIBEIRO[1]
LEYRESELE DE ARAÚJO LEITE[1]
PEDRO ROBSON COSTA PASSOS[1]
THAIS CARVALHO DE ABREU[1]
LARA BURLAMAQUI VERAS[2]
ANNYA COSTA ARAÚJO DE MACEDO GOES[2]

1. Discente - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - Fortaleza/CE.
2. Docente - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - Fortaleza/CE.

Palavras-chave:
Síndrome de Lynch; Câncer colorretal; Câncer de endométrio e ovário.

doi 10.59290/978-65-6029-131-7.15

INTRODUÇÃO

A síndrome de Lynch (SL) é a síndrome de câncer colorretal hereditário mais comum. Ela representa aproximadamente 3% de todos os cânceres colorretais. Indivíduos com SL têm risco muito maior de desenvolver câncer colorretal e câncer endometrial, com um risco vitalício de 52–82% e 25–60%, respectivamente. Outros cânceres, incluindo gástrico, intestino delgado, ovariano, hepatobiliar, pancreático, urinário e cerebral, também estão associados à SL (PAULA *et al*., 2021).

A síndrome de Lynch é causada por um sistema MMR defeituoso devido à presença de defeitos germinativos em pelo menos um dos genes MMR - mutL homólogo 1 (MLH1), mutS homólogo 2 (MSH2), mutS homólogo 6 (MSH6) e segregação pós-meiótica aumentada 2 (PMS2). Estima-se que 80-90% dos casos de síndrome de Lynch sejam atribuíveis a mutações deletérias em MLH1 e MSH2, com os 10-20% restantes devido a mutações em MSH6 e PMS2. Além disso, até 3% da síndrome de Lynch é causada por mutações no gene da molécula de adesão celular epitelial (EPCAM), que está diretamente a montante de MSH2. Efnfifvft eb fyusfn jebef 4 ef FQDBN sftvmtam em hipermetilação epigenética do promotor de MSH2, produzindo um fenótipo muito semelhante à síndrome de Lynch. Estudos recentes descreveram grandes deleções abrangendo os éxons 5 a 9 de EPCAM e outros, incluindo uma grande deleção envolvendo tanto os genes EPCAM quanto MSH2 (22-26). A incidência cumulativa de qualquer câncer aos 70 anos de idade é de 72% para portadores de mutações em MLH1 e MSH2, mas menor em portadores de mutações em MSH6 (52%) e PMS2 (18%). Portadores de mutações em MSH6 e PMS2 não desenvolveram câncer antes dos 40 anos de idade (SILVA *et al*., 2016).

Ao longo da última década, o papel que diversos genes mutados causativos têm no desenvolvimento da doença foi melhor definido, levando a uma diversificação no caminho de diagnóstico de triagem com base em alterações moleculares e a uma mudança para uma abordagem de cuidados de saúde mais personalizada. Embora os avanços em nossa compreensão tenham melhorado nossa capacidade de identificar pacientes com LS, a síndrome de Lynch ainda permanece amplamente subdiagnosticada, enquanto a identificação oportuna é essencial para garantir cuidados médicos apropriados (GAMBINI *et al.*, 2022).

FISIOPATOLOGIA

A síndrome de Lynch, derivada de anomalias nos genes de reparo do emparelhamento de DNA, representa uma predisposição de herança autossômica dominante para o carcinoma colorretal, o carcinoma endometrial, e outros cânceres. Os genes de reparo do emparelhamento desempenham primordialmente a correção de falhas que emergem durante os processos de replicação e recombinação do DNA, uma função de suma importância para evitar cânceres (PELTOMÄKI *et al*., 2023).

As mutações genéticas desencadeadoras da SL geralmente estão vinculadas aos genes MSH2, MSH6, MSH3, MSH4, MSH5, MLH1, PMS2, PMS1 e MLH3, todos pertencentes à classe dos reparadores de emparelhamento, cuja função reside na correção de erros durante a replicação do DNA. Dentro do vasto conjunto de genes integrantes do sistema de reparo do DNA, as mutações que ocorrem no hMLH1 (localizado no cromossomo 3p21.3) e hMSH2 (localizado no cromossomo 2p22.p21) se destacam, sendo responsáveis por 90% das muta-

ções identificadas no câncer colorretal hereditário não poliposo. Ademais, mutações do hMSH6 (cromossomo 2p16) foram encontradas em algumas famílias e raras mutações no hPMS1 (cromossomo 2q31.33) e hPMS2 (cromossomo 7p22) foram documentadas. As mutações no hMSH2 estão associadas a um risco significativamente aumentado de neoplasia extracolônica. Todas as células de indivíduos afetados carreiam um alelo não funcionante do gene da classe de reparadores de emparelhamento. A perda ou inativação desse alelo culmina na incapacidade da célula em reparar as discordâncias de emparelhamento de DNA, as quais invariavelmente surgem durante a replicação. As células portadoras de genes reparadores de emparelhamento defeituosos acumulam mutações a uma taxa exorbitantemente elevada, cerca de mil vezes superior àquela observada em células normais, propiciando, assim, o desencadeamento de processos oncogênicos (VALADÃO & CASTRO, 2007).

O espectro elevado de modificações presentes em oncogenes e supressores tumorais na SL transcende a mera explicação por meio de mutações espontâneas, sugerindo, assim, a possibilidade de um genótipo instável ser o responsável por desencadear a tantas mutações nos genes de reparo do emparelhamento de DNA. Duas vias emergem como possíveis fontes desta instabilidade genotípica: a mais proeminente se delineia pela inativação sequencial dos genes supressores tumorais (APC, p53, DCC, SMAD2 e SMAD2), culminando na instabilidade cromossômica, frequentemente acompanhada de perda alélica. A segunda via, por sua vez, se distingue pela instabilidade de microssatélites dispersos ao longo do genoma. Esta condição instável é engendrada pela deficiência nos genes de reparo, conferindo a estes tumores um fenótipo propenso a erros de replicação. Mutações que alteram as sequências de bases nitrogenadas dos microssatélites resultam em mutações dos genes que funcionam na regulação do crescimento e proliferação celular (COURA *et al*., 2005).

Nos casos de câncer colorretal hereditário não poliposo, a SL afeta a mucosa tecidual originando um carcinoma invasivo, seguindo a sequência adenoma-carcinoma. Nos casos mais comuns de carcinoma colorretal, a inativação do gene APC, localizado no braço longo do cromossomo 5 (5q), inaugura esse processo ao provocar uma displasia, comumente manifestada na forma de um adenoma. Subsequentemente, a mutação de oncogenes suplementares, incluindo os genes da família RAS, juntamente com os supressores tumorais localizados nos cromossomos 18q (DCC, SMAD2, SMAD4) e 17q (TP53), é incumbida de conduzir uma progressão patológica desde o estágio adenomatoso primordial até um estado intermediário, culminando, por fim, no carcinoma (COURA *et al*., 2005).

Ademais, outros sinais podem ser observados como, por exemplo, criptas histologicamente comprometidas em termos de expressão genética para o reparo do emparelhamento foram identificadas em imediações diretas ao tecido adenomatoso displásico, conferindo uma validação acentuada ao seu papel enquanto precursores carcinogênicos na SL. Por conseguinte, análises refinadas de assinaturas mutacionais em cânceres colorretais da Síndrome de Lynch destacaram que mutações em KRAS e APC frequentemente emergem após o início da deficiência nos genes de reparo do emparelhamento (AHADOVA *et al*., 2018).

ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

A SL é uma condição hereditária autossômica dominante com alta penetrância (cerca de 85%) que responde por 1-7% de todos os casos de câncer colorretal (CCR) e é a forma mais comum de CCR hereditário no mundo. Indivíduos com síndrome de Lynch têm uma proporção adenoma-carcinoma de 1:1, enquanto na população em geral esse índice é de 30:1. Acredita-se que todos os pólipos não tratados em portadores de mutação sofrerão transformação maligna, de modo que o risco de CCR é de 60-70% aos 70 anos e 80% aos 85 anos (SILVA *et al*., 2009).

Sua patogênese envolve principalmente variantes mutagênicas de genes envolvidos no reparo de erros de replicação do DNA (*mismatch repair* —MMR), como MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PSM1 e MLH6, bem como deleções germinativas do gene EPCAM (*epithelial cell adhesion molecule*), o qual não é um gene MMR, mas causa inativação do gene MSH2. O gene MLH1 possui hoje mais de 250 mutações conhecidas e é o mais importante no contexto da síndrome de Lynch, e, junto com o gene MSH2, estão envolvidos na etiologia de aproximadamente 90% dos casos de SL, seguidos pelo MSH6 (7-10%) e PSM2 (5%). Deleções no gene EPCAM só estão envolvidas na causa da SL em aproximadamente 1% dos casos (CASTRO-MUJICA & BARLETTA-CARRILLO, 2018; SILVA *et al*., 2009).

Os genes de reparo da incompatibilidade apresentam diversas funções relacionadas à estabilização genética, como corrigir erros na síntese de DNA, garantir a fidelidade da recombinação genética ou participar das etapas iniciais de respostas apoptóticas a diferentes classes de danos no DNA. O sistema MMR reconhece e repara pequenos *loops* na dupla fita de DNA ocorridos pela incorporação inadequada de nucleotídeos dentro das sequências de microssatélites, tanto por pareamento errôneo de bases nitrogenadas como por *loops* de inserção ou deleção. Esse é um processo essencialmente pós-replicativo, visto que ocorre quando o processo de síntese pela DNA polimerase é concluído. Mutações em genes MMR resultam em falha desse processo, podendo acarretar instabilidade de microssatélites (IMS), marca registrada da síndrome de Lynch (CASTRO-MUJICA & BARLETTA-CARRILLO, 2018).

GENÉTICOS

A síndrome de Lynch pode ser causada por uma série de mutações de caráter dominante relacionadas à inativação de genes de reparo de DNA relativos à erros do tipo *mismatch repair*, como os genes da classe MutS e MutL MLH1 e MSH2, sendo que esses dois juntos produzem produtos presentes em todos os heterodímeros de *mismatch repair* e são responsáveis por 35%-80% das mutações nessa condição (**Quadro 15.1**). Além disso, mutações relativas a deleções germinativas no gene EPCAM, geralmente grandes deleções genômicas da extremidade 3' do gene que resultam na remoção do códon de parada, podem levar à inativação do gene MSH2, sendo responsável por uma quantidade significativa de variantes patogênicas (**Quadro 15.1**). Indivíduos com SL causada pela inativação constitucional do gene MLH1 por metilação geralmente representam casos simples, mas foram relatadas famílias com herança não mendeliana de hipermetilação (SILVA *et al*., 2009; IDOS & VALLE, 2021). Se a correção de erros de replicação não for possível, as proteínas de *mismatch repair* sinalizam danos ao DNA para interromper o ciclo celular ou induzir a apoptose, além de bloquear a recombinação entre

sequências relacionadas, mas não idênticas (homólogas), atuando como uma barreira para rearranjos cromossômicos (PELTOMÄKI *et al*., 2023).

Quadro 15.1 Variantes patogênicas

Gene (Sítio)	Proporção de casos de SL atribuídos à variante patológica do gene	Fenótipo associado
MLH1 (3p21.3)	15%-40%	Maior risco de CCR; Epimutação constitucional pode causar casos mais graves .
MSH2 (2p22.p21)	20%-40%	Maior risco para cânceres extracolônicos; Comum em casos de variante de Muir-Torre.
MSH6 (2p16)	12%-35%	CCR pode ser de início mais tardio e localizado distalmente; Riscos semelhantes aos de MSH2 para câncer de endométrio.
PMS2 (7p22)	5-25%	Menor risco para cânceres relacionados à síndrome de Lynch; No entanto, CCR de início precoce ainda é possível.
EPCAM (2p21)	< 10%	Risco significativamente aumentado para CCR; CCR de início precoce e risco acumulado de até 75%; Menos propenso a desenvolver tumores extragastrointestinais em comparação com variantes patogênicas em MSH2, incluindo câncer de endométrio.

Legenda: SL - Síndrome de Lynch; CCR - Câncer Colorretal. **Fonte:** Adaptado de PELTOMÄKI *et al*., 2023.

A maioria dos casos de síndrome de Lynch resulta da herança de uma variante patogênica de um dos pais, com mutações representando apenas 2,3% dos casos. No entanto, devido à penetrância incompleta, que é de aproximadamente 85%, e à idade variável de desenvolvimento do câncer, além da redução do risco de câncer devido à triagem ou cirurgia profilática, ou até mesmo à morte precoce, nem todos os portadores de uma variante patogênica em um dos genes associados à síndrome de Lynch têm um histórico familiar de câncer (SILVA *et al*., 2009; PELTOMÄKI *et al*., 2023; IDOS & VALLE, 2021).

O mau funcionamento do *mismatch repair* resulta na variação de comprimento de sequências curtas de nucleotídeos repetidos, conhecidas como instabilidades de microssatélites (MSI). A MSI é uma característica típica da síndrome de Lynch e está presente em até 30% dos cânceres esporádicos de vários órgãos. As diferentes preferências de substrato das proteínas de *mismatch repair* podem explicar os diferentes padrões de MSI resultantes de defeitos em tais genes. A inativação de MSH2, MLH1 ou PMS2 está associada ao MSI de alto grau (MSI-H), afetando repetições curtas de nucleotídeos mononucleotídicos, dinucleotídicos e outras. A inativação de MSH6 geralmente resulta em instabilidade de repetições mononucleotídicas. A disfunção de MSH3 (hMutSb) pode causar um tipo específico de MSI chamado de aumento de alterações de microssatélites em repetições tetranucleotídicas selecionadas, também observado em tumores de portadores de defeitos constitucionais bialélicos de MSH3.

A relação entre a inativação de MLH3 e um tipo específico de MSI não está clara. Tumores de portadores de variantes bialélicas de MLH3 não demonstraram instabilidade em repetições de nucleotídeos mono-, di-, tri- ou

tetranucleotídicos (PELTOMÄKI *et al*., 2023; IDOS & VALLE, 2021).

A hipermetilação constitucional em MLH1 ou MSH2 pode silenciar sua expressão em tecidos somáticos, aumentando o risco de câncer colorretal e extracolônico associado à SL. Essas mudanças epigenéticas podem ocorrer devido a epimutações primárias, sem causa identificável, ou secundárias, causadas por alterações genéticas. As epimutações primárias podem representar até 10% das famílias suspeitas de Lynch, enquanto as secundárias, induzidas por deleções em EPCAM, são o único tipo conhecido para MSH2. Essas alterações epigenéticas podem ser apagadas na linhagem germinativa e têm padrões de herança não mendelianos, enquanto as secundárias estão mais associadas a padrões de herança mendelianos (SILVA *et al*., 2009; PELTOMÄKI *et al*., 2023). A perda da capacidade de reparar desajustes de DNA requer, de acordo com a hipótese de dois golpes de Knudson, que um segundo golpe somático desative o alelo funcional do gene de *mismatch repair*. Mesmo que o gene mutado predisponente mantenha seu alelo de tipo selvagem em células somáticas, a quantidade total de produto gênico pode não ser suficiente para uma função normal (haploinsuficiência) (PELTOMÄKI *et al*., 2023). Nesse sentido, a carcinogênese varia bastante de acordo com a mutação predominante e o sítio da neoplasia, com diferentes níveis de incidência dependentes desses fatores (**Tabela 15.1**).

Tabela 15.1 Incidência de fatores de risco de câncer

Sítio de carcinogênese	Risco geral na população aos 74 anos	Risco de câncer aos 70 anos em pacientes com SL							
		MLH1		MSH2		MSH6		PMS2	EPCAM
		M	H	M	H	M	H	M e H	M e H
Qualquer	20%	78%	64%	77%	71%	62%	28%	22%	
Colorretal	2%	44%	53%	42%	46%	20%	12%	3%	75%
Endométrio	1%	35%		46%		41%		13%	12%
Ovário	0,7%	11%		17%		11%		3%	
Estômago	1%	8%	16%	10%	16%	2%	4%	4%	
Intestino delgado	< 1%								
Ureter, Rim	< 1%	3%	4%	13%	16%	6%	2%		
Bexiga urinária	< 1%	3%	5%	7%	9%	1%	4%		
Próstata	4%		7%		16%		5%	5%	
Cérebro	< 1%	2%	1%	2%	4%	1%	2%		
Mama	5%	11%		13%		11%		8%	

Legenda: SL - Síndrome de Lynch. M - Mulher. H - Homem. **Fonte**: Adaptado de PELTOMÄKI *et al*., 2023.

MANIFESTAÇÕES DA DOENÇA

Aspectos clínicos

Ao analisar os aspectos clínicos da SL, é geralmente necessária uma abordagem multidisciplinar envolvendo genética, gastroenterologia, oncologia e outros especialistas para o diagnóstico e manejo adequados dessa condição genética. Os sinais e sintomas da SL podem variar dependendo do tipo de câncer e da idade do paciente e incluem manifestações colônicas e extracolônicas. Os principais aspectos são:

1. Câncer colorretal: um dos sinais mais comuns da SL é o desenvolvimento de câncer colorretal em idade precoce, geralmente antes dos 50 anos. Os sintomas podem incluir mudanças nos hábitos intestinais, sangue nas fezes, dor abdominal e perda de peso inexplicada.
2. Câncer de endométrio: nas mulheres, o câncer de endométrio é uma manifestação comum da SL. Os sintomas incluem sangramento vaginal anormal, dor pélvica e corrimento vaginal incomum.
3. Outros tipos de câncer: além do câncer colorretal e do câncer de endométrio, os portadores da SL têm um risco aumentado de desenvolver outros tipos de câncer, como câncer de ovário, estômago, intestino delgado, sistema pancreatobiliar, sistema geniturinário (pelve renal, ureter, bexiga), cérebro (glioma), bem como várias patologias de pele (neoplasias sebáceas, queratoacantomas). Os sintomas variam dependendo do tipo e localização do câncer.
4. História familiar de câncer: uma história familiar de câncer, especialmente câncer colorretal, endometrial e outros cânceres associados à SL, pode ser um indicador importante para a realização de testes genéticos (STOFFEL *et al*., 2015; KOI & CARETHERS, 2017; VASEN *et al*., 2007).

Assim, os sintomas gerais são associados a quadros de lesões neoplásicas, sendo eles: sangue nas fezes, alteração do funcionamento do trato intestinal (diarreia e prisão de ventre alternados), dor ou desconforto abdominal, fraqueza e anemia, perda de peso sem causa aparente, alteração na forma das fezes (fezes muito finas e compridas), massa abdominal (tumoração) (STOFFEL *et al*., 2015; KOI & CARETHERS, 2017).

Câncer colorretal

A SL representa a principal origem hereditária do CCR, sendo a forma mais comum de predisposição genética ao CCR, contribuindo para cerca de 3% dos diagnósticos recentes de CCR. Adicionalmente, essa síndrome está associada a aproximadamente 8% dos casos de CCR identificados em pacientes com menos de 50 anos. A probabilidade ao longo da vida de desenvolver CCR na SL varia de 12 a 90%, dependendo de fatores como sexo, tipo de mutação no gene de reparo de incompatibilidade (MMR) e a penetrância da mutação na família e no paciente. Homens portadores de mutações no gene MLH1 apresentam risco mais elevado (BONADONA *et al*., 2011).

Os CCRs associados à SL diferem dos casos esporádicos por serem predominantemente encontrados no lado direito do cólon. Embora seja comum a evolução desses cânceres a partir de adenomas, estes tendem a ser maiores, mais planos, e frequentemente localizados na parte proximal do cólon, além de apresentarem maior propensão para displasia de alto grau e às vezes com histologia vilosa, se comparados aos adenomas esporádicos. A progressão da sequência adenoma-carcinoma também é mais rápida na SL em comparação com os casos

esporádicos de CCR (AHADOVA *et al.*, 2018).

O perfil observado na SL se caracteriza pela predominância de cânceres localizados no lado direito do cólon e pela tendência a desenvolver múltiplos tumores colorretais de forma simultânea ou sequencial. Além disso, é comum encontrar uma quantidade significativa de linfócitos infiltrando o tumor, o que indica uma resposta imunológica à alta taxa de mutações. Essa alta taxa de mutação decorre de falhas no sistema de reparo de erros de pareamento de bases no DNA, o que aumenta o risco de desenvolvimento de CCR. O diagnóstico da SL é estabelecido pela identificação de mutações hereditárias em genes responsáveis pelo reparo de erros de pareamento de bases (MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2), ou pela detecção de deleções hereditárias em EpCAM - molécula de adesão de células epiteliais, a qual leva à inativação epigenética do gene MSH2 (SINICROPE, 2018).

Câncer gástrico

O câncer gástrico é outro tipo de acometimento que pode ocorrer em pacientes com SL, podendo apresentar um risco de 5% na sétima década de vida (SÁ, 2018). Segundo Ladigan-Badura *et al*. (2021), o risco de desenvolvimento de câncer gástrico ao longo da vida em pacientes com SL varia de 6 a 13%. Os tumores ocorrem no corpo, no antro e na cárdia, sendo 62-79% do tipo intestinal e 23-32% do tipo difuso ou pouco diferenciado, possuindo mutações predominantes nos genes MSH2 e MLH1. A maior parte dos pacientes com essa manifestação são do sexo masculino (KARIMI *et al.*, 2018). Nos estudos feitos por Karimi *et al*. (2018) e por Barrow *et al*. (2009), menos de 9% dos pacientes estudados que desenvolveram câncer de estômago tinham nascido após o ano de 1940.

Câncer de intestino delgado

O câncer de intestino delgado é outra manifestação possível de ocorrer em pacientes com SL. Existe um risco de 4,2% de desenvolvimento de câncer de intestino delgado ao longo da vida em pacientes com SL, aproximadamente 100 vezes mais que na população geral. Em geral, é uma manifestação precoce, com uma média de idade de 36 anos, porém, que também ocorre em décadas posteriores (HAANSTRA *et al.*, 2017).

No estudo realizado por Karimi *et al*. (2018), o risco do desenvolvimento desse tumor não variou entre homens e mulheres, com distribuição semelhante entre as mutações nos genes MLH1 e MSH2, que possuem maior predisponibilidade ao desenvolvimento desse tipo de câncer do que a mutação no gene MRS6.

Cânceres ginecológicos: endométrio e ovário

Embora o CCR seja o mais comum em pacientes com SL, vale ressaltar que há um aumento considerável da probabilidade das mulheres desenvolverem cânceres ginecológicos, como câncer endometrial ou nos ovários. Segundo Stoffel *et al*. (2015), o câncer de endométrio é o segundo mais comum nas mulheres com SL, possuindo um risco de 30 a 60% ao longo da vida, ficando atrás apenas do câncer colorretal.

Foi comprovado que pacientes com a mutação no gene MLH1 possuem maior risco de desenvolvimento de câncer endometrial do que os portadores de mutações no gene MSH2. Ainda, mulheres com a mutação no gene MSH6, o risco de câncer endometrial pode, ao longo da vida, ultrapassar o risco de câncer colorretal. Em contrapartida, o desenvolvimento de câncer endometrial apresenta menor probabilidade em indivíduos com mutações em

PMS2 (15 a 20%). Já para o desenvolvimento de câncer no ovário as probabilidades se apresentaram menores, não ultrapassando os 15%, independente do gene mutado (BONADONA *et al*., 2011; STOFFEL *et al.*, 2015).

Cânceres do trato urinário

Os cânceres do trato urinário (CTU), englobando rins, pelve renal, ureteres e bexiga, constituem um componente adicional dos tumores extracolônicos associados à SL, caracterizados por um aumento de risco entre 2 a 22 vezes em comparação com a população em geral. A manifestação desses cânceres é influenciada por fatores como sexo, idade e o tipo específico de mutação genética. Notavelmente, as mutações em MSH2 emergem como determinantes primários desses tumores extracolônicos. A idade de risco para o desenvolvimento destes cânceres está predominantemente situada em pacientes com mais de 60 anos, enquanto o sexo não demonstra ser um preditor definitivo de maior ou menor risco (JOOST *et al.*, 2015).

Os cânceres renais em pacientes com SL podem apresentar um aumento de até 4 vezes no risco em comparação com a população em geral. No entanto, a interpretação desse risco é desafiada pela ambiguidade na origem histológica dos tumores renais, o que pode resultar em conclusões inconclusivas em muitos estudos. Além disso, os cânceres de bexiga também demonstram um aumento significativo de até 7 vezes no risco em portadores da SL. Assim, o cranco de bexiga pode ser considerado uma evidência crucial de tumores extracolônicos e, além das mutações em MSH2, em alguns casos, foram observadas mutações em MLH1 nesse tipo de câncer (NASSOUR *et al.*, 2023).

É crucial destacar que os cânceres da pelve renal e dos ureteres, também conhecidos como cânceres do trato urinário superior, estão entre as três malignidades mais comuns na SL. Geralmente, esses cânceres apresentam um alto grau de malignidade, com um risco aumentado de até 1 a 19%, sendo exacerbado em portadores de mutação MSH2, presente em até 70% dos casos. Estima-se que aos 70 anos, esse risco seja de 6,7%, com uma discreta variação entre homens e mulheres, sendo que as mulheres têm um risco ligeiramente maior, em menos de 1%, em comparação com os homens. Estudos demonstraram que a instabilidade de microssatélites (MSI) pode servir como marcador para cânceres do trato urinário superior, porém, a análise imunohistoquímica continua sendo mais sensível para identificar tumores com defeitos no sistema de reparo de DNA por *Mismatch Repair* (MMR) (JOOST *et al*., 2015; NASSOUR *et al.*, 2023).

FATORES DE RISCO

A SL é uma condição genética que aumenta significativamente o risco de câncer colorretal e outros tipos de câncer. Pacientes com imunohistoquímica indicativa de alteração nos genes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, e/ou deleções germinativas do gene EPCAM, são os mais propensos a desenvolver a síndrome. Por se tratar de uma doença transmitida geneticamente, o histórico familiar de SL, principalmente em parentes de primeiro grau, é um importante fator de risco (RUBENSTEIN *et al*., 2015).

Conforme Umar *et al.* (2004), é importante observar que, além do câncer colorretal, a SL está associada a um aumento do risco de vários outros tipos de câncer, incluindo câncer de endométrio, ovário, estômago, intestino delgado, ureter e pelve renal. Uma história familiar desse tipo de câncer pode indicar um risco aumentado de SL. Observa-se, também, que o

câncer associado à SL tende a se desenvolver antes dos 50 anos, sendo esse um importante aspecto para o diagnóstico.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico deve ser suspeitado quando o paciente preenche os critérios de Amsterdã (**Quadro 15.2**) ou de Bethesda (**Quadro 15.3**). Considerando o fato de que apenas 50% dos pacientes com a SL podem ser enquadrados nesses critérios, os *guidelines* mais atualizados recomendam a realização de testes em todos os pacientes recém-diagnosticados com endometrial antes dos 50 anos ou câncer colorretal (SINICROPE, 2018; PROVENZALE *et al.*, 2016; SYNGAL *et al*., 2015; SEPPÄLÄ *et al*., 2021).

Um dos testes consiste na avaliação do tecido tumoral por imunohistoquímica a fim de detectar deficiência de proteínas de *mismatch-repair*. A perda de expressão das proteínas MLH1 e PSM2, ao mesmo tempo, sugere uma metilação somática do promotor MLH1 ou uma mutação germinativa no gene homônimo. Pacientes com a deficiência simultânea de MLH1 e PSM2 devem ser submetidos à análise da presença da hipermetilação do promotor MLH1 ou detecção de mutação somática BRAFV600E, cuja confirmação descarta a SL. Em caso de resultado negativo, deve-se prosseguir com teste da linhagem germinativa. Além disso, a expressão deficiente de proteínas MSH2 ou MSH6 (ou ambas) ou PSM2 é geralmente causada por mutações germinativas, sendo o próximo passo o sequenciamento da linhagem germinativa (SINICROPE, 2018; SYNGAL *et al*., 2015).

Outro teste consiste na investigação de instabilidade de microssatélites por PCR na amostra de tumor. Uma frequência de instabilidade maior que 30% é alta e indica reparo *mismatch* deficiente. Pacientes com alta instabilidade de microssatélites devem prosseguir para teste de verificação da presença da hipermetilação do promotor MLH1 ou detecção de mutação somática BRAFV600E. O resultado positivo indica tumor esporádico (SINICROPE, 2018).

Atualmente, o sequenciamento de última geração surge como uma alternativa para simplificar a avaliação, além de detectar outros alvos terapêuticos. Caso o sequenciamento seja suspeito, também deve ser realizado o teste para mutações germinativas. O sequenciamento de última geração também é útil em pacientes com reparo deficiente, porém, sem mutações germinativas nos genes de reparo ou no EpCAM, ou seja, outras síndromes que não a SL. Alguns desses pacientes podem apresentar duas mutações somáticas ou uma mutação somática com perda da heterogeneidade do outro alelo ou, mais raramente, mutações germinativas bialélicas em um gene com herança recessiva (SINICROPE, 2018).

O sequenciamento de mutações germinativas pode ser realizado para uma única mutação ou sequenciamento completo de um gene ou em forma de painel multigênico (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2, assim como deleção de EpCAM e outros genes de interesse) em sequenciamento de última geração da linhagem germinativa. Em caso de positividade para mutações em genes de reparo, confirmando a SL, parentes de primeiro grau também devem ser testados para a mutação identificada por meio de amostra sanguínea (SINICROPE, 2018).

Quadro 15.2 Critérios de Amsterdã

Amsterdam II
Ao menos três familiares devem ter um câncer associado com a SL (colorretal, endométrio, urotélio ou intestino delgado); Um deve ser parente em primeiro grau dos outros dois; Ao menos duas gerações sucessivas devem ser afetadas; Ao menos um dos casos de câncer associado ao HNPCC deve ter sido diagnosticado antes dos 50 anos; Polipose adenomatosa familiar deve ser excluída.

Fonte: Adaptado de SINICROPE, 2018.

Quadro 15.3 Critérios de Bethesda

***Guidelines* Bethesda revisados**
Diagnóstico de câncer colorretal ou câncer endometrial em paciente com menos de 50 anos de idade; Presença de câncer colorretal síncrono, câncer colorretal metacrônico ou outro câncer associado à SL, independentemente da idade do paciente; Diagnóstico de câncer colorretal com alta frequência de instabilidade de microssatélites com base em achados histológicos em um paciente com menos de 60 anos de idade; Diagnóstico de câncer colorretal em um ou mais parentes de primeiro grau com tumor relacionado à síndrome de Lynch, com um dos diagnósticos ocorridos antes dos 50 anos de idade; Diagnóstico de câncer colorretal em dois ou mais parentes de primeiro ou segundo grau com tumores relacionados à síndrome de Lynch, independentemente da idade do paciente.

Fonte: Adaptado de UMAR *et al*., 2004.

TRATAMENTO

O tratamento para a síndrome de Lynch envolve uma abordagem multidisciplinar, que inclui vigilância e detecção precoce, cirurgia preventiva, medicamentos preventivos, aconselhamento genético e suporte psicológico. Na conjuntura da vigilância e detecção precoce, há diferentes orientações, tais como realizar colonoscopia para remoção de pólipos pré-cancerosos a cada um ou dois anos, começando entre as idades de 20 e 25 anos, ou dois a cinco anos antes do primeiro diagnóstico de câncer colorretal na família, o que ocorrer primeiro. Outrossim, é fundamental: orientar as mulheres anualmente sobre os sintomas de câncer de endométrio e ovário, considerando-se ultrassom transvaginal e biópsia endometrial a cada um ou dois anos; realizar endoscopia digestiva alta a cada três a cinco anos, a partir dos 30 a 35 anos, especialmente para pessoas com histórico familiar de câncer gástrico e ascendência asiática; adotar endoscopia por cápsula e enterografia do intestino delgado para cânceres distais do intestino delgado; considerar análise de urina com citologia para identificar hematúria microscópica em indivíduos com histórico familiar de câncer urotelial; deliberar sobre o rastreamento do câncer de pâncreas em pessoas com histórico familiar da doença, alternando entre ultrassonografia endoscópica e/ou ressonância magnética/colangiopancreatografia por ressonância magnética (IDOS & VALLE, 2021).

Nesse sentido, considerando-se o achado de câncer colorretal, a decisão entre a ressecção colônica segmentar ou estendida é baseada no cenário clínico e em variáveis como a idade do paciente. Em situações de adenocarcinoma retal, a proctectomia ou a proctocolectomia total são recomendadas. No caso de adenomas do cólon, o manejo envolve a polipectomia endoscópica completa com acompanhamento

realizado por meio de colonoscopia a cada 1 ou 2 anos. Em outros tipos de tumores, o tratamento realizado é similar ao da população em geral (IDOS & VALLE, 2021).

Conforme Ladabaum *et al.* (2015), dentre os medicamentos preventivos, mostrou-se que a terapia com aspirina diminui o risco de câncer colorretal em indivíduos com síndrome de Lynch. Sobre o aconselhamento genético, realizar exames genéticos em indivíduos com histórico familiar da doença possibilita a detecção precoce de mutações e viabiliza a aplicação de medidas preventivas ou terapêuticas mais eficazes. Nesse contexto, o diagnóstico da síndrome pode acarretar grande impacto psicossocial, sendo assim, o suporte psicossocial, incluindo aconselhamento individual ou em grupo, pode ser fundamental para ajudar os pacientes a enfrentarem os desafios emocionais e psicológicos associados à condição (MAIA *et al*., 2022).

CONCLUSÃO

O capítulo concentrou-se na síndrome de Lynch, explorando sua fisiopatologia, os aspectos genéticos envolvidos, as manifestações clínicas tanto no cólon quanto em outros órgãos, e também as estratégias diagnósticas e terapêuticas mais eficazes para lidar com essa condição. Espera-se que as informações compartilhadas neste trabalho possam desempenhar papel importante na disseminação do conhecimento sobre esta síndrome, especialmente entre os profissionais de saúde e os estudantes da área, contribuindo para a detecção precoce da SL e assegurando a prestação de cuidados médicos adequados aos pacientes afetados.

Destaca-se, adicionalmente, a urgência de conduzir novas pesquisas que se aprofundem em questões relacionadas ao panorama clínico discutido, como os mecanismos genéticos e hereditários que impactam o desenvolvimento e prognóstico da SL. Essa abordagem visa promover uma compreensão mais completa da patogênese dessa doença, possibilitando melhorar protocolos de triagem e implementar medidas preventivas mais eficazes contra esta doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHADOVA, A. *et al*. Three molecular pathways model colorectal carcinogenesis in Lynch syndrome. International Journal of Cancer, v. 143, p. 139, 2018. doi:10.1002/ijc.31300.

BARROW, E. *et al*. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. Clinical Genetics, v. 75, p. 141, 2009. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01125.x.

BONADONA, V. *et al*. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. JAMA, v. 305, p. 2304, 2011. doi:10.1001/jama.2011.743.

CASTRO-MUJICA, M.C. & BARLETTA-CARRILLO, C. Síndrome de Lynch: aspectos genéticos, clínicos y diagnósticos. Revista de Gastroenterología del Perú, v. 38, p. 265, 2018.

COURA, R.S. *et al.* Hereditary non-polipomatous colorectal cancer: hereditary predisposition, diagnosis and prevention. Arquivos de Gastroenterologia, v. 42, p. 99, 2005. doi: 10.1590/s0004-28032005000200007.

GAMBINI, D. *et al*. Lynch syndrome: from carcinogenesis to prevention interventions. Cancers, v. 14, p. 4102, 2022. doi: 10.3390/cancers14174102.

HAANSTRA, J.F. *et al*. Incidence of small bowel neoplasia in Lynch syndrome assessed by video capsule endoscopy. Endoscopy International Open, v. 5, e622, 2017. doi: 10.1055/s-0043-111723

IDOS, G. & VALLE, L. Lynch syndrome. GeneReviews, 4 feb. 2021.

JOOST, P. *et al*. Urinary tract cancer in Lynch syndrome: increased risk in carriers of MSH2 mutations. Urology, v. 86, p. 1212, 2015. doi: 10.1016/j.urology.2015.08.018.

KARIMI, M. *et al*. A retrospective study of extracolonic, non-endometrial cancer in Swedish Lynch syndrome families. Hereditary Cancer in Clinical Practice, v. 16, 2018. doi: 10.1186/s13053-018-0098-9.

KOI, M. & CARETHERS, J.M. The colorectal cancer immune microenvironment and approach to immunotherapies. Future Oncology, v. 13, p. 1633, 2017. doi: 10.2217/fon-2017-0145

LADABAUM, U. *et al*. American Gastroenterological Association Technical Review on the Diagnosis and Management of Lynch Syndrome. Gastroenterology, v. 149, p. 783, 2015. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.037.

MBEJHBO CBEVSB- T/ *et al*. Value of upper gastrointestinal endoscopy for gastric cancer surveillance in patients with Lynch syndrome. International Journal of Cancer, v. 148, p. 106, 2021. doi: 10.1002/ijc.33294.

MAIA, A.G. *et al*. Síndrome de Lynch: estratégias para prevenção de desfechos negativos através do prognóstico e screening genético. Revista Coopex, v. 13, p. 171, 2022. doi: 10.61223/coopex.v13i2.596.

NASSOUR, A.-J. *et al.* Relative risk of bladder and kidney cancer in Lynch syndrome: systematic review and meta-analysis. Cancers, v. 15, p. 506, 2023. doi: 10.3390/cancers15020506.

PAULA, A.E. *et al*. Clinicopathological and molecular characterization of Brazilian families at risk for Lynch syndrome. Cancer Genetics, v. 254, p. 82, 2021. doi: 10.1016/j.cancergen.2021.02.003.

PELTOMÄKI, P. *et al.* Lynch syndrome genetics and clinical implications. Gastroenterology, v. 164, 2023.

PROVENZALE, D. *et al*. Genetic/familial high-risk assessment: colorectal version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, v. 14, p. 1010, 2016.

RUBENSTEIN, J.H. *et al.* American Gastroenterological Association Institute guideline on the diagnosis and management of Lynch syndrome. Gastroenterology, v. 149, p. 777, 2015.

SÁ, M.O. Syndrome de Lynch-diagnóstico e programas de vigilância [artigo de revisão TCC]. Porto: Universidade do Porto, 2018.

SEPPÄLÄ, T.T. *et al*. European guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender. British Journal of Surgery, v. 108, p. 484, 2021.

SILVA, F.C. *et al*. Mismatch repair genes in Lynch syndrome: a review. São Paulo Medical Journal, v. 127, p. 46, 2009. doi: 10.1590/S1516-31802009000100010.

SILVA, F.C. *et al*. Update on hereditary colorectal cancer. Anticancer Research, v. 36, p. 4399, 2016. doi: 10.21873/anticanres.10983.

SINICROPE, F.A. Lynch syndrome-associated colorectal cancer. The New England Journal of Medicine, v. 379, p. 764, 2018. doi: 10.1056/NEJMcp1714533.

STOFFEL, E.M. *et al*. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the Familial Risk–Colorectal Cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. Journal of Clinical Oncology, v. 33, p. 209, 2015. doi: 10.1200/JCO.2014.58.1322.

SYNGAL, S. *et al*. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Official Journal of the American College of Gastroenterology, v. 110, p. 223, 2015. doi: 10.1038/ajg.2014.435.

UMAR, A. *et al*. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. Journal of the National Cancer Institute, v. 96, p. 261, 2004. doi: 10.1093/jnci/djh034.

VALADÃO, M. & CASTRO, L.S. Câncer colo-retal hereditário. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, v. 34, p. 193, 2007. doi: 10.1590/S0100-69912007000300011.

VASEN, H.F.A. *et al*. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). Journal of Medical Genetics, v. 44, p. 353, 2007. doi: 10.1136/jmg.2007.048991.