

CAPÍTULO 1

ANÁLISE DA POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR E SUA ASSOCIAÇÃO COM O DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER COLORRETAL APLICADA A UM RELATO DE CASO

Data de aceite: 01/11/2023

Ana Carolina de França Rocha

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Luísa Gadioli Celante

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Lívia Valle dos Santos Silveira

Nathalia Milanese Grechi Fernandes
Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Sumaya Scherrer Senna Caetano

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Iúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

RESUMO: INTRODUÇÃO: A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), relacionada com mutações no gene *APC*, caracteriza-se pelo desenvolvimento de centenas a milhares de pólipos, tendendo a evoluir para câncer colorretal. **RELATO DE CASO:** homem, adotado, 40 anos, nega etilismo e tabagismo. Refere leve constipação. Diagnóstico clínico de PAF após colonoscopia atestar presença de milhares de pólipos colorretais. Tem uma filha de 8 anos com uma mulher normal para PAF. **RESULTADOS:** Cálculo do risco para mutações gênicas e para desenvolvimento de cânceres no probando e em sua filha com o auxílio de ferramentas digitais, como Qcancer e CaGene6. **DISCUSSÃO:** Nota-se a importância do teste genético - tanto para o paciente, quanto para os familiares -, uma vez que possibilitaria melhor acompanhamento e/ou intervenção cirúrgica. **CONCLUSÃO:** A partir do rastreio frequente, a identificação da síndrome permite a conduta ideal, viabilizando o

tratamento antes do aparecimento de tumores malignos, aumentando as chances de sucesso terapêutico.

PALAVRAS-CHAVE: APC 1. Câncer colorretal 2. CCR 3. PAF 4. Polipose Adenomatosa Familiar 5.

ANALYSIS OF FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS AND ITS ASSOCIATION WITH THE DEVELOPMENT OF COLORECTAL CANCER APPLIED TO A CASE REPORT

ABSTRACT: INTRODUCTION: Familial Adenomatous Polyposis (FAP), related to mutations in the *APC* gene, is characterized by the development of hundreds to thousands of polyps, tending to evolve into colorectal cancer. **CASE REPORT:** Male, adopted, 40a, denies alcoholism and smoking. He reports mild constipation. Clinical diagnosis of FAP after colonoscopy showed thousands of colorectal polyps. Has an 8a daughter with a normal woman for FAP. **RESULTS:** Calculated risk for gene mutations and for developing cancers in the proband and his daughter using digital tools, such as Qcancer and CaGene6. **DISCUSSION:** The importance of genetic testing is noted - both for the patient and family members - as it would enable better monitoring and/or surgical intervention. **CONCLUSION:** Based on frequent screening, the identification of the syndrome allows the ideal conduct, enabling treatment before the appearance of malignant tumors, increasing the chances of therapeutic success. **KEYWORDS:** APC 1. Colorectal cancer 2. CRC 3. FAP 4. Familial Adenomatous Polyposis 5.

INTRODUÇÃO

Este capítulo, com base em um relato de caso, abordará a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), a qual é uma síndrome genética caracterizada pelo desenvolvimento de centenas a milhares de adenomas no reto e no cólon.¹

A maioria dos pacientes com PAF tende a desenvolver câncer colorretal (CCR) se não identificados e tratados em fases iniciais da doença. Atualmente, o diagnóstico precoce e os tratamentos existentes culminaram na redução de desenvolvimento de cânceres nesses pacientes.¹ A PAF é uma doença que tem incidência ao nascimento de cerca de 1/8.300, manifesta-se igualmente em ambos os sexos e representa menos de 1% dos casos de câncer colorretal. Na União Européia, a prevalência foi estimada em 1/11.300-37.600.¹

Essa síndrome é classificada, sobretudo, em PAF clássica e PAF atenuada (PAFA). A PAF clássica é herdada de forma autossômica dominante e resulta de uma mutação germinativa no gene da polipose adenomatosa (*APC*). A maioria dos pacientes (aproximadamente 70%) tem história familiar de pólipos colorretais e câncer. A PAFA é uma forma mais leve, em que há a presença de menos pólipos, sendo causada principalmente por mutações específicas em *APC*.¹

RELATO DE CASO

M.N., homem, 40 anos, mede 1,78 metros de altura e pesa 72 kg, comparece ao consultório para mostrar laudo de colonoscopia com diagnóstico de Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), sendo necessário o teste genético para ser conclusivo. A colonoscopia atestou a presença de milhares de pequenos pólipos adenomatosos, em torno de 1cm de diâmetro, na parede com direção de crescimento à luz intestinal, no cólon e reto. Menciona que é adotado e não tem conhecimento de qualquer outro familiar próximo com a mesma condição. Tem uma filha de 8 anos com uma mulher normal para PAF. O paciente não é tabagista ou etilista. O único sintoma mencionado é uma leve constipação.

RESULTADOS

Para a análise do caso foram utilizadas ferramentas e softwares para calcular informações essenciais, principalmente relacionadas ao risco de desenvolvimento de cânceres. É importante ressaltar que os resultados obtidos por essas ferramentas podem não ser muito precisos, visto que o paciente em questão é adotado e não possui informações sobre sua família, o que interfere nos cálculos.

QCancer

A ferramenta QCancer calcula o risco do paciente ter, atualmente, câncer ainda não diagnosticado, baseado em sintomas, histórico familiar e características pessoais. No caso deste paciente (Quadro 1), não há informações sobre histórico familiar e há poucas informações sobre características pessoais exigidas pelo site, então os resultados podem não possuir muita acurácia, visto que muitas informações necessárias foram deixadas em branco. Os dados existentes utilizados no site foram: idade, IMC, queixa de constipação, não tabagista e não etilista.²

Quadro 1. Análise do risco atual do probando ter câncer ainda não diagnosticado. Risco de 0,21% de desenvolvimento de qualquer câncer. Riscos de desenvolvimento de cânceres não especificados (outros), de sangue, colorretal, testicular, gastro-esofágico, pancreático e do trato renal.

Fonte: *QCancer*.²

| Câncer | Tipo | Risco |
|-----------------|------------------|--------------|
| Sem câncer | | 99.79% |
| Qualquer câncer | | 0.21% |
| | outro | 0.11% |
| | sangue | 0.04% |
| | colorretal | 0.02% |
| | testicular | 0.02% |
| | gastro-esofágico | 0.01% |
| | pancreático | 0.01% |
| | trato renal | 0.01% |
| | pulmão | 0% |
| | próstata | 0% |

CaGene6

O aplicativo *CaGene6* permite o desenvolvimento de um heredograma familiar e permite calcular o risco de certo câncer para cada indivíduo da família. No caso deste paciente, não há muitas informações sobre o histórico familiar, mas foi possível calcular a probabilidade tanto dele quanto de sua filha de apresentarem mutações para genes específicos e calcular o risco de desenvolvimento de certos cânceres.³

Foram realizadas três análises:

1. Considerando um cenário em que o probando não apresenta câncer (Figura 1), o seu resultado seria:

| CaGene6 | Local | BayesMendel 2.0-813 | R 2.15.2 |
|-------------------------------|------------------------------------|----------------------|----------|
| Mutation Probabilities | | | |
| BRCA1 | | MLH1 | |
| BRCAPRO | 0,0007 | MMRPRO | 0,0006 |
| BRCA2 | | MSH2 | |
| BRCAPRO | 0,0010 | MMRPRO | 0,0006 |
| Any BRCA | | MSH6 | |
| BRCAPRO | 0,0017 | MMRPRO | 0,0002 |
| p16 | | Any MMR | |
| MELAPRO | 0,0001 | MMRPRO | 0,0014 |
| | | Pancreas Gene | |
| | | PANCPRO | 0,0061 |
| Cancer Risks | | | |
| | 5-Year | Lifetime | |
| Breast | | | |
| Gail | NA | NA | |
| Chen | NA | NA | |
| Claus | NA | NA | |
| BRCAPRO | 2.027.678.803.750.201.352.132.000 | | |
| Ovarian | NA | NA | |
| Colorectal | 644.714.457.24.054.593.216.806.000 | | |
| Endometrial | NA | NA | |
| Melanoma | 185.113.61814.169.957.777.227.000 | | |
| Pancreas | 9.681.511.874.441.674.136.894.000 | | |

Figura 1. Análise do probando em um cenário em que não possui cânceres. Probabilidade de mutações nos genes *BRCA1*, *BRCA2*, *p16*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e gene do pâncreas, com maior probabilidade de mutações no gene do pâncreas, seguido de mutações em *BRCA2* e *BRCA1*. Risco de desenvolvimento de cânceres de mama (BRCAPRO), colorretal, melanoma e de pâncreas.

Fonte: CaGene6.³

- Considerando um cenário em que o probando apresenta CCR (Figura 2), o seu resultado seria:

| CaGene6 | Local | BayesMendel 2.0-813 | R 2.15.2 |
|-------------------------------|-----------------------------------|----------------------|----------|
| Mutation Probabilities | | | |
| BRCA1 | | MLH1 | |
| BRCAPRO | 0,0007 | MMRPRO | 0,1044 |
| BRCA2 | | MSH2 | |
| BRCAPRO | 0,0010 | MMRPRO | 0,1183 |
| Any BRCA | | MSH6 | |
| BRCAPRO | 0,0017 | MMRPRO | 0,0282 |
| p16 | | Any MMR | |
| MELAPRO | 0,0001 | MMRPRO | 0,2506 |
| | | Pancreas Gene | |
| | | PANCPRO | 0,0061 |
| Cancer Risks | | | |
| | 5-Year | Lifetime | |
| Breast | | | |
| Gail | NA | NA | |
| Chen | NA | NA | |
| Claus | NA | NA | |
| BRCAPRO | 2.027.678.803.750.201.352.132.000 | | |
| Ovarian | NA | NA | |
| Colorectal | NA | NA | |
| Endometrial | NA | NA | |
| Melanoma | 185.113.61814.169.957.777.227.000 | | |
| Pancreas | 9.681.511.874.441.674.136.894.000 | | |

Figura 2. Análise do probando em um cenário em que possui câncer colorretal. Probabilidade de mutações nos genes *BRCA1*, *BRCA2*, *p16*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e gene do pâncreas, com maior probabilidade de mutações no gene *MSH2*, seguido de mutações em *MLH1* e *MSH6*. Risco de desenvolvimento de cânceres de mama (BRCAPRO), melanoma e de pâncreas.

Fonte: CaGene6.³

3. Considerando um cenário em que o probando apresenta CCR (Figura 3), o resultado de sua filha é:

| CaGene6 | Local | BayesMendel 2.0-813 | R 2.15.2 |
|-------------------------------|--------------------------|----------------------|-------------|
| Mutation Probabilities | | | |
| BRCA1 | | MLH1 | |
| BRCA1PRO | 0,0009 | MMRPRO | 0,0526 |
| BRCA2 | | MSH2 | |
| BRCA2PRO | 0,0011 | MMRPRO | 0,0596 |
| Any BRCA | | MSH6 | |
| BRCA1PRO | 0,0020 | MMRPRO | 0,0143 |
| p16 | | Any MMR | |
| MELAPRO | 0,0002 | MMRPRO | 0,1263 |
| | | Pancreas Gene | |
| | | PANCPRO | 0,0064 |
| Cancer Risks | | | |
| | 5-Year | Lifetime | |
| Breast | | | |
| Gail | NA | NA | |
| Chen | NA | NA | |
| Claus | NA | NA | |
| BRCA1PRO | 82.186.46; | 990.707.569. | 711.002.000 |
| Ovarian | 3.063.666. | 934.490.854. | 479.789.000 |
| Colorectal | 15.637.10 ⁷ . | 844.482.493. | 310.971.000 |
| Endometrial | 1.678.185. | 935.743.252. | 284.639.000 |
| Melanoma | 288.679.81 | 909.834.833. | 069.034.000 |
| Pancreas | 172.558.1 ⁸ | 807.431.882. | 061.042.000 |

Figura 3. Análise da filha do probando em um cenário em que o pai possui câncer colorretal. Probabilidade de mutações nos genes *BRCA1*, *BRCA2*, *p16*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e gene do pâncreas, com maior probabilidade de mutações no gene *MSH2*, seguido de mutações em *MLH1* e *MSH6*. Risco de desenvolvimento de cânceres de mama (BRCA1PRO), de ovário, colorretal, de endométrio, melanoma e de pâncreas.

Fonte: CaGene6.³

DISCUSSÃO

1 | ASPECTOS DA DOENÇA

A PAF é uma síndrome genética caracterizada pelo desenvolvimento de centenas a milhares de pólipos adenomatosos no reto e no cólon, na qual a maioria dos pacientes possuem história familiar de pólipos colorretais e câncer, embora cerca de 30% dos afetados tenham mutações “de novo”, ou seja, que não constam em outros membros da família.¹

Dentre os fatores de risco, encontram-se: história pessoal de PAF clássica ou PAFA, história familiar de PAF clássica ou PAFA com mutação familiar conhecida e não sendo afetado.⁴

A PAF pode resultar da mutação de alguns genes. No que se refere à PAF-1, há uma mutação heterozigótica no gene da polipose adenomatosa (*APC*) no braço longo do cromossomo 5 na banda q22 (5q22). As outras PAFs, todas por herança autossômica recessiva, ocorrem pelas seguintes mutações:⁵

- PAF2: mutação no gene *MUTYH* no cromossomo 1p34
- PAF3: mutação no gene *NTHL1* no cromossomo 16p13

- PAF4: mutação no gene *MSH3* no cromossomo 5q1

Diante das mutações genéticas, a PAF-1 se ramifica em PAF clássica, caracterizada por mutação germinativa de *APC* herdada como um traço autossômico dominante, bem como em PAFA, cuja mutação também se encontra no gene *APC*, porém é específica. Nesse sentido, destaca-se que o *APC* codifica uma proteína supressora de tumor clássica que regula em parte a degradação da Beta-catenina, cuja perda de função se relaciona à patogênese do câncer de cólon e do câncer esporádico, ocorrendo no estágio pré-adenoma.¹

A análise mutacional do gene em questão indica que a maioria das mutações germinativas encontradas em pacientes com FAP são mutações sem sentido, levando à formação de uma proteína truncada, sendo que mais de 60% das mutações estão localizadas na região central da proteína que se relaciona a regulação negativa da Beta-catenina, indicando relevância na patogênese do CCR.¹

A PAF clássica se distingue pela presença de centenas a milhares de pólipos colorretais de diferentes tamanhos que começam a se desenvolver geralmente no cólon distal durante a infância, podendo estar presentes em todo o cólon já na adolescência. Com o passar dos anos, ocorre hiperplasia e hipertrofia desses pólipos, de modo que, aos 35 anos, 95% dos pacientes possuem esses adenomas. Como o desenvolvimento do câncer costuma ocorrer após uma década do surgimento dos pólipos, os pacientes com PAF desenvolvem câncer colorretal majoritariamente entre 40 e 50 anos quando não é feita qualquer intervenção.¹

Atualmente, o principal teste para a linhagem germinativa de *APC* é o sequenciamento direto do gene *APC*, embora existam outros testes genéticos, como a combinação de eletroforese em gel de conformação (CSGE) e teste de truncagem de proteína (PTT).¹

Nesse sentido, é importante ressaltar que o período de realização de testes genéticos é um fator de estresse para os pacientes e seus familiares, visto que os resultados dos testes podem indicar síndromes relacionadas com o desenvolvimento de cânceres, que podem ser fatais. Tal situação pode causar alterações psicológicas como ansiedade e depressão, bem como discriminações socioeconômicas, haja vista que os exames podem ser de alto custo. Além disso, o resultado pode afetar a vida profissional e social do indivíduo.¹

Além da mutação em *APC* resultando em PAF-1, pacientes com características clínicas de PAF também podem ter uma mutação germinativa no gene *MUTYH*, sendo classificados com PAF-2 ou com PAM (*MUTYH* Attenuated FAP). Esta mutação é de herança recessiva, havendo penetrância de aproximadamente 100%. O paciente com mutação em *MUTYH* tem predisposição hereditária principalmente para câncer de cólon, com o risco para desenvolvimento de CCR sutilmente maior para os indivíduos com mutações heterozigóticas. No caso de um paciente com PAM sem CCR, quando é feita frequentemente a triagem colorretal e do trato gastrointestinal superior a chance de desenvolver carcinoma é pequena e o prognóstico será comparável ao de uma população saudável.¹

2 | CRITÉRIOS DE TESTAGEM, VIGILÂNCIA E TRATAMENTO

Em relação aos critérios de testagem para polipose adenomatosa, os principais são: histórico pessoal de 20 adenomas ou mais, conhecimento de variante patogênica de polipose adenomatosa na família e hipertrofia congênita multifocal/bilateral do epitélio pigmentar da retina (CHRPE). O teste também é considerado quando há história pessoal de 10 a 19 adenomas cumulativos, tumor desmoide, hepatoblastoma, variante cribriforme-morular de câncer papilar de tireoide, CHRPE unilateral e critérios individuais para síndrome da polipose serrilhada (SPS) com pelo menos alguns adenomas.⁴

Atendendo a pelo menos um desses critérios, é recomendada a testagem para variantes patogênicas familiares. Dentre essas variantes, as principais são do gene *APC*, associado à PAF, e do gene *MUTYH*, relacionado a PAM (polipose associada a *MUTYH*). Caso positivo para a variante familiar patogênica do gene *APC*, há necessidade de diferenciar entre PAF clássica e PAFA (polipose adenomatosa familiar atenuada).⁴

Os principais sinais da PAFA incluem presença de 10 a 100 adenomas cumulativos (média de 30 pólipos), com distribuição frequente de pólipos no lado direito, adenomas e cânceres em idade superior a 50 anos, com achados preferencialmente no trato gastrointestinal superior. Além disso, há risco de câncer de tireoide e duodenal, enquanto outras manifestações extraintestinais, como CHRPE, são incomuns.^{4,6,7}

Já a PAF clássica é caracterizada por presença de 100 ou mais adenomas cumulativos (suficiente para suspeita clínica de PAF) até 35-40 anos ou menos pólipos em pessoas jovens. Além disso, há risco aumentado para meduloblastoma, carcinoma papilar de tireoide, hepatoblastoma, câncer pancreático, câncer gástrico, câncer duodenal e outros indicativos extraintestinais como CHRPE, osteomas e odontomas.^{4,6,7}

O histórico familiar de PAF clássica ou de variante patogênica conhecida na família é suficiente para a recomendação de testagem genética para o gene *APC* e acompanhamento de vigilância. Em caso de resultado positivo para a variante, o acompanhamento é feito por meio de colonoscopia de alta qualidade a cada 12 meses, com início aos 10-15 anos de idade. Se não forem achados adenomas até os 15 anos, o intervalo de realização do exame de acompanhamento pode ser aumentado, com base no julgamento médico. Se forem achados adenomas no cólon ou colorretais, deve-se seguir o critério de tratamento para PAF clássica, que é a realização de proctocolectomia ou colectomia. Em indivíduos menores de 18 anos, o tempo de realização da intervenção cirúrgica por aparecimento de pólipos não é bem definido, por ser uma ocorrência rara. Já indivíduos com mais de 18 anos, histórico familiar e/ou pessoal de variante patogênica do gene *APC* e presença de adenomas, o tratamento é sempre recomendado, com indicação para ser realizado o quanto antes. Em casos de poucos pólipos, o tempo da intervenção cirúrgica pode ser individualizado, mantendo o acompanhamento anual por colonoscopia.⁴

Após o tratamento, é necessária a realização de vigilância de acordo com o tipo de

cirurgia realizada:⁴

1. Colectomia abdominal total com anastomose ileorretal (TAC/IRA): avaliação endoscópica do reto a cada 6-12 meses.
2. Proctocolectomia total com anastomose ileo-anal por bolsa (TPC/IPAA): avaliações endoscópicas da bolsa ileal e do manguito retal anualmente, com a frequência de vigilância encurtada para 6 meses em caso de pólipos grandes.
3. Proctocolectomia total com ileostomia final (TPC/EI): acompanhamento anual por ileoscopia, com inspeção do estoma.

3 | ESTADIAMENTO

A partir de achados de colonoscopias é possível realizar o estadiamento dos cânceres de cólon e de reto.⁸

A. Cólon (Quadro 2):

Quadro 2. Estadiamento e descrição de pólipos no cólon. Modificado de: *A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis.*⁸

| ESTÁGIO: | DESCRIÇÃO DOS PÓLIPOS: |
|----------|--|
| 0 | <20 pólipos, todos <5mm |
| 1 | 20-200 pólipos, maioria <5mm, nenhum >1cm |
| 2 | 200-500 pólipos, menos que 10 pólipos >1cm |
| 3 | 500-1000 pólipos ou qualquer número se 10-50 pólipos >1cm e suscetíveis à polipectomia completa |
| 4 | Mais que 1000 pólipos e/ou pólipos crescidos em confluência e não suscetíveis a polipectomia simples; qualquer câncer invasivo |

B. Reto (Quadro 3):

Quadro 3. Estadiamento e descrição de pólipos no reto. Modificado de: *A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis.*⁸

| ESTÁGIO: | DESCRIÇÃO DOS PÓLIPOS: |
|----------|--|
| 0 | 0-10 pólipos, todos <5mm |
| 1 | 10-25 pólipos |
| 2 | 200-500 pólipos, qualquer um >1cm é suscetível a remoção completa |
| 3 | >25 pólipos suscetíveis à remoção completa, ou qualquer remoção incompleta de pólipo séssil, ou qualquer evidência de HGD (High-Grade Dysplasia), mesmo se completamente excisados |
| 4 | >25 pólipos não suscetíveis a remoção, ou qualquer excisão de pólipo séssil demonstrando HGD; qualquer câncer invasivo |

4 | ASSOCIAÇÃO ENTRE GENERALIDADES DA PAF E O RELATO DE CASO

O heredograma do paciente M.N. (Figura 5) evidencia a escassez de informações familiares para basear a análise ideal do probando.⁹

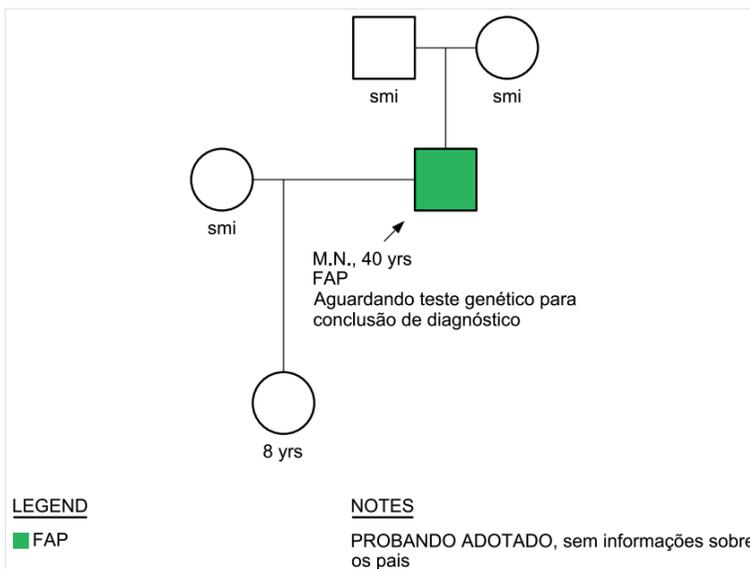


Figura 5. Heredograma do probando do relato de caso. O probando é o indivíduo apontado pela seta, que está verde pois apresenta PAF. smi: sem mais informações.

Fonte: Editor - Invitae Family History Tool.⁹

O paciente M.N. apresentava as seguintes características clínicas: 40 anos de idade, colonoscopia com presença de milhares de pequenos pólipos em torno de 1 cm de diâmetro e leve constipação. Diante disso, apesar da ausência de histórico familiar, concluiu-se que o diagnóstico do probando é PAF clássica com necessidade de teste genético para confirmação. Com base nos dados fornecidos, esse paciente estaria classificado no estágio 4 quanto à câncer de cólon e estágio de câncer de reto inconclusivo. A conduta adequada seria a recomendação de intervenção cirúrgica, principalmente TPC/IPAA, que é a mais indicada para a versão clássica da PAF. Além disso, mostra-se necessária a testagem da filha e, se positivo, o início de seu acompanhamento anual por meio de colonoscopia ao completar 10 anos.^{4, 10}

A partir dos resultados do site Qcancer, o paciente apresenta risco de 0,21% de ter algum câncer ainda não diagnosticado. Uma pessoa típica, sem qualquer sintoma, doença prévia ou histórico familiar tem um risco de 0,15% de ter um câncer ainda não diagnosticado. Então, o risco relativo desse paciente é de 1,4, indicando que o paciente em questão tem 1,4 mais chances de ter um câncer ainda não diagnosticado do que uma pessoa típica. Especificamente em relação ao CCR, o risco seria de 0,02% de ter ainda não diagnosticado.²

Analisando as informações do aplicativo CaGene6, calculou-se o risco de certo câncer para cada indivíduo da família em diferentes situações. Observando a figura 1, o paciente apresentaria risco de desenvolvimento de câncer de mama, CCR, melanoma e câncer de pâncreas. Já na figura 2, em que o paciente já teria CCR, ele ainda apresentaria risco de desenvolvimento de câncer de mama, melanoma e câncer de pâncreas. Comparando-se as figuras 1 e 2, nota-se que as probabilidades de mutação dos genes *MLH1*, *MSH2* e *MSH6* aumentam na situação em que o paciente apresenta câncer colorretal. A partir da análise de risco da filha do probando na figura 3, observa-se que ela apresenta risco de desenvolver cânceres de mama, de ovário, colorretal, de endométrio, de pâncreas e melanoma, com maior probabilidade de mutação em *MSH2*.³

CONCLUSÃO

Em vista dos dados apresentados, conclui-se que a PAF é uma síndrome genética familiar com elevado índice de desenvolvimento de cânceres, sobretudo colorretal, com necessidade de rastreio frequente, de modo a permitir o tratamento antes do aparecimento de tumores malignos. O relato de caso apresentado se enquadra no tipo clássico de PAF, devido às características dos pólipos - milhares de pequenos pólipos colorretais em torno de 1 cm de diâmetro - e da idade do probando - 40 anos. Assim, a conduta adequada para esse caso seria a recomendação de intervenção cirúrgica, principalmente TPC/IPAA.

Além disso, mostra-se necessária a testagem da filha e, se positivo, o início de seu acompanhamento anual por meio de colonoscopia ao completar 10 anos. Dessa forma, nota-se a importância do conhecimento das diferentes síndromes genéticas familiares, o qual possibilita a identificação específica da síndrome. Isso permite a escolha da conduta ideal para o probando em questão, incluindo tratamento e acompanhamento adequados, o que intensifica a chance de sucesso terapêutico diante de medicina individualizada.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Declara-se que não há conflitos de interesses na produção deste capítulo.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta produção está vinculada à disciplina de Genética Médica do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo, assim como ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

REFERÊNCIAS

1. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. Orphanet journal of rare diseases [Internet]. 2009;4(22):22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822006>

2. Qcancer(male) [Internet]. www.qcancer.org. [cited 2022 Aug 3]. Available from: <https://www.qcancer.org/male/>
3. CaGene6. Get the software safely and easily. [Internet]. Software Informer. 2020 [cited 2023 Sep 10]. Available from: <https://cagene6.software.informer.com/>
4. Nccn.org. 2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf
5. Entry - #175100 - FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS 1; FAP1 - OMIM [Internet]. www.omim.org. Available from: <https://www.omim.org/entry/175100?search=FAMILIAL%20ADENOMATOUS%20POLYPOSIS&highlight=adenomatous%20familiar%20polyposis>
6. Rossi BM, Pinho M de SL, Nakagawa WT, Johnson LFP, Lopes A. Tumores colorretais hereditários. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 1998 Aug;25(4):271–80.
7. ASK2METM - All Syndromes Known to Man Evaluator™ [Internet]. ask2me.org. Available from: <https://ask2me.org/show.php>
8. Lynch PM, Morris JS, Wen S, Advani SM, Ross W, Chang GJ, et al. A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis. *Gastrointestinal Endoscopy* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Aug 3];84(1):115-125.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26769407/>
9. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. [cited 2022 Aug 3]. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/edit/035E09CE-0839-11ED-AC3F-D2C0F39619A7>
10. Coutinho JRH. Respostas do teste de auto-avaliação. *Revista Brasileira de Coloproctologia*. 2007 Jun;27(2):245–5.