

RELATO DE CASO DE PACIENTE COM MUTAÇÃO PATOGÊNICA DE *CDH1* E HISTÓRICO FAMILIAR DE CÂNCER GÁSTRICO E DE MAMA

Data de aceite: 01/11/2023

Pâmela de Souza Campanha

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

Melissa dos Santos Matos

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

Lívia Valle dos Santos Silveira

David Gonçalves dos Santos
Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Vinicius Eduardo Daleprane

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

Lúri Drumond Louro

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: A mutação *CDH1* aumenta as probabilidades de câncer gástrico difuso e lobular de mama. A paciente desse relato apresenta essa mutação e um histórico familiar dos dois cânceres.

RELATO DE CASO: Paciente mulher de 42 anos procurou o serviço em busca de mutações envolvidas com o câncer de mama por causa do histórico familiar, dizendo que é portadora de mutação *CDH1*.

RESULTADOS: As ferramentas indicaram chance de desenvolver câncer gástrico e de mama na paciente, recomendando-se a gastrectomia e mastectomia precoces. Além disso, o aconselhamento sugeriu testagens na família e informou que descendentes podem herdar o gene. **DISCUSSÃO:**

A paciente possui o câncer gástrico hereditário e um alto risco de desenvolver os cânceres citados, recomendando-se a retirada precoce dos órgãos, assim como o de investigar sua família. **CONCLUSÃO:** A paciente possui a doença do câncer gástrico hereditário causado por mutação *CDH1*, de

maneira que o gene provavelmente está presente em outros familiares.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento genético 1. Câncer de mama 2. Câncer gástrico difuso 3. *CDH1* 4. Histórico familiar 5.

CASE REPORT OF A PATIENT WITH A PATHOGENIC MUTATION OF *CDH1* AND A FAMILY HISTORY OF BREAST AND GASTRIC CANCER

ABSTRACT: INTRODUCTION: The *CDH1* mutation increases the chances of diffuse gastric cancer and lobular breast cancer. The patient in this report carries this mutation and has a family history of both cancers. **CASE REPORT:** A 42-year-old female patient sought the service in search of mutations associated with breast cancer due to her family history, stating that she is a carrier of the *CDH1* mutation. **RESULTS:** The tools indicated a risk of developing gastric and breast cancer in the patient, recommending early gastrectomy and mastectomy. In addition, the counseling suggested testing in the family and informed that descendants can inherit the gene. **DISCUSSION:** The patient has hereditary gastric cancer and a high risk of developing the mentioned cancers, recommending early organ removal, as well as investigating her family. **CONCLUSION:** The patient has hereditary gastric cancer caused by the *CDH1* mutation, so the gene is likely present in other family members.

KEYWORDS: Genetic counseling 1. Breast cancer 2. *CDH1* 3. Diffuse gastric cancer 4. Family history 5.

INTRODUÇÃO

A mutação geradora de variantes patogênicas em *CDH1* (gene da caderina) promove o aumento da suscetibilidade do portador ao câncer gástrico hereditário e ao câncer lobular de mama^{1,2}. A incidência de câncer gástrico no Brasil, segundo dados do INCA (Instituto Nacional do Câncer) foi de 12,81 / 100 mil homens e 7,34 / 100 mil mulheres entre 2020 e 2022, enquanto a incidência de câncer lobular de mama nesse período foi de 61,61 / 100 mil mulheres.³

RELATO DE CASO

L.F, mulher, 42 anos, branca, medindo 1,67 metros e pesando 70 Kg. Relata menarca aos 14 anos, primeira paridade aos 24 e ciclo menstrual regular. Nega tabagismo e etilismo. Relata que sua mãe, 64 anos, foi diagnosticada com câncer de mama lobular in situ aos 45 anos e, por conta disso, procurou aconselhamento genético à procura de mutações genéticas relacionadas ao câncer de mama. Relata ter descoberto mutação *CDH1*. Relata que o tio materno, 57 anos, foi diagnosticado com câncer gástrico difuso aos 55 anos. Irmã, 39 anos, sem alterações conhecidas.

RESULTADOS

Ao utilizar a plataforma ASK2ME para a avaliação do risco de desenvolvimento de

câncer gástrico e de mama pela paciente, foi descoberto que existe maior risco da paciente desenvolver o câncer de mama, que é estimado que seja de 46,91 % até os 85 anos de idade, assim como existe maior risco de desenvolver o câncer gástrico, que é estimado que seja de 44.95 % até os 85 anos de idade (Figura 1).⁷

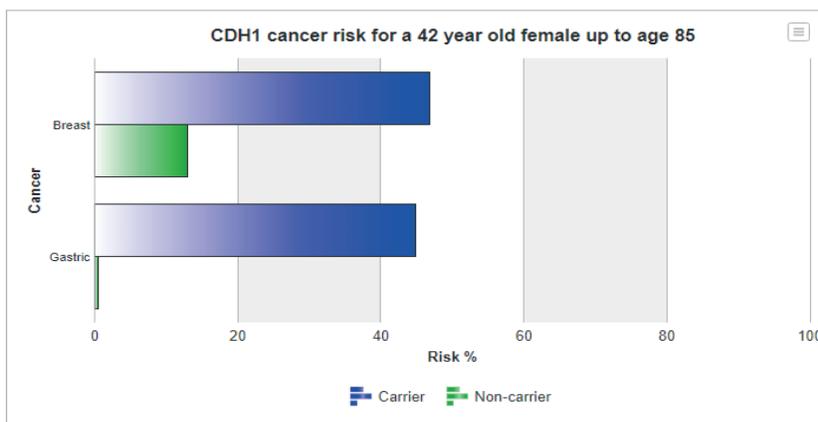


Figura 1: Risco de desenvolvimento de câncer de mama e gástrico pela paciente até os 85 anos de idade.

Fonte:ASK2ME⁷

É importante ressaltar que a probabilidade do câncer varia na literatura e depende do critério, do histórico familiar e do tipo de mutação, variando de 45% a aproximadamente 80% no caso do câncer gástrico associado ao *CDH1* em mulheres (Figuras 1, 2)⁷. Também se descobriu que, de acordo com o ASK2ME, o risco de desenvolvimento do câncer de mama e do câncer gástrico pela paciente pode ser avaliado ao longo do tempo (Figura 1), de forma estratificada pela idade, indicando que o risco aumenta ao longo do tempo e que é próximo de zero na idade atual da paciente (Figuras 2 e 3).⁷

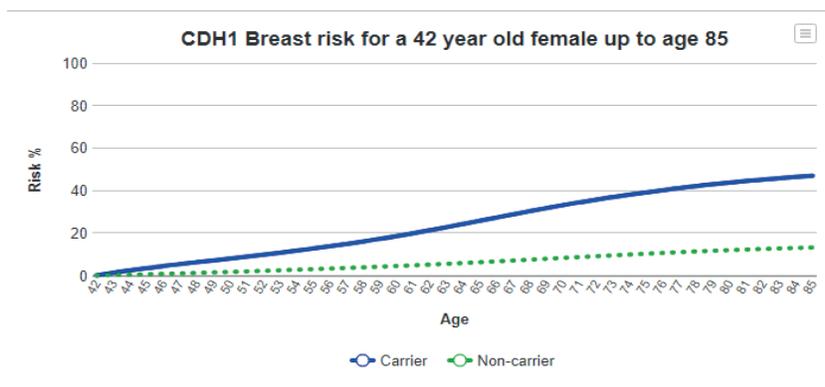


Figura 2: Risco de desenvolvimento de câncer de mama pela paciente ao longo do tempo até os 85 anos estratificado por idade.

Fonte:ASK2ME⁷

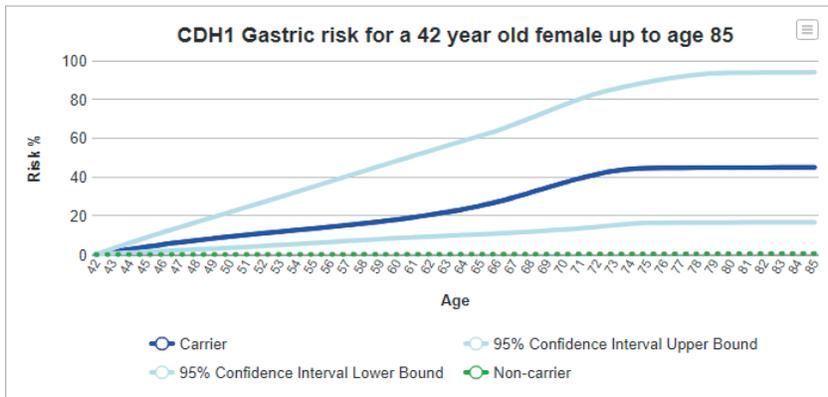


Figura 3: Risco de desenvolvimento de câncer gástrico pela paciente ao longo do tempo até os 85 anos estratificado por idade. Fonte: ASK2ME⁷

Os gráficos ainda trazem a discrepância entre o risco de desenvolver o câncer de mama e câncer gástrico em pacientes não portadores da variante patogênica da paciente, apontando substancial aumento de probabilidade do desenvolvimento do câncer para o portador dessa variante patogênica. O heredograma da paciente demonstra a incidência dos casos na família (Figura 4). Dessa forma, está demonstrado que a paciente é portadora da síndrome do câncer gástrico hereditário.^{6,7}

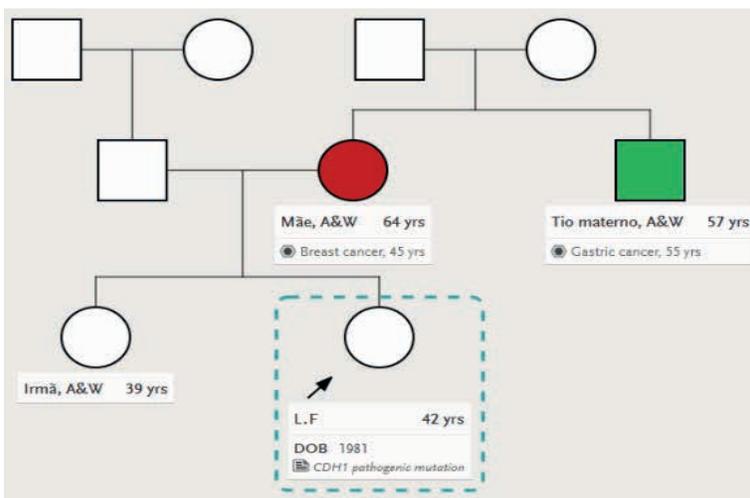


Figura 4: Heredograma da paciente (apontada pela seta). A mãe, em vermelho, tem histórico de câncer de mama, enquanto o tio materno (em verde) possui histórico de câncer gástrico.

Fonte: Invitae.⁶

DISCUSSÃO

Considerando as informações obtidas, a paciente deve, em uma consulta de aconselhamento genético, ser informada acerca do risco aumentado de possuir a síndrome do câncer gástrico difuso e câncer de mama lobular pela mutação em *CDH1*. Ainda, precisa ser avisada que há risco de outros membros da família possuírem a mutação, recomendando-se o teste genético dos parentes de primeiro grau, bem como deve ser informada de que há risco de sua eventual prole herdar o gene mutado pois esse é de herança autossômica dominante ². Considerando-se o impacto de um diagnóstico como esse ⁴, deve-se entender como a paciente se sente ao receber a informação através da abordagem do método clínico centrado na pessoa, investigando aspectos associados aos sentimentos, às idéias sobre a doença, ao funcionamento dela com o diagnóstico e a possíveis expectativas quanto ao tratamento e quanto a possíveis discriminações a serem enfrentadas, recomendando-se acompanhamento psicológico. Recomenda-se a essa paciente a gastrectomia profilática (Imagem 5)⁵, bem como a realização de mamografias periódicas, embora a mamografia possua baixa sensibilidade para a detecção do câncer lobular de mama, sugerindo-se a ressonância magnética frequente ⁶. A depender do histórico familiar, sugere-se ainda a mastectomia profilática, medida que precisa ser discutida com a paciente ⁶. Essas intervenções podem causar impactos físicos e mentais significativos, justificando o tratamento com o psicólogo. Se rejeitar a gastrectomia, recomenda-se a essa paciente a realização frequente de endoscopias acompanhadas de biópsias.⁶

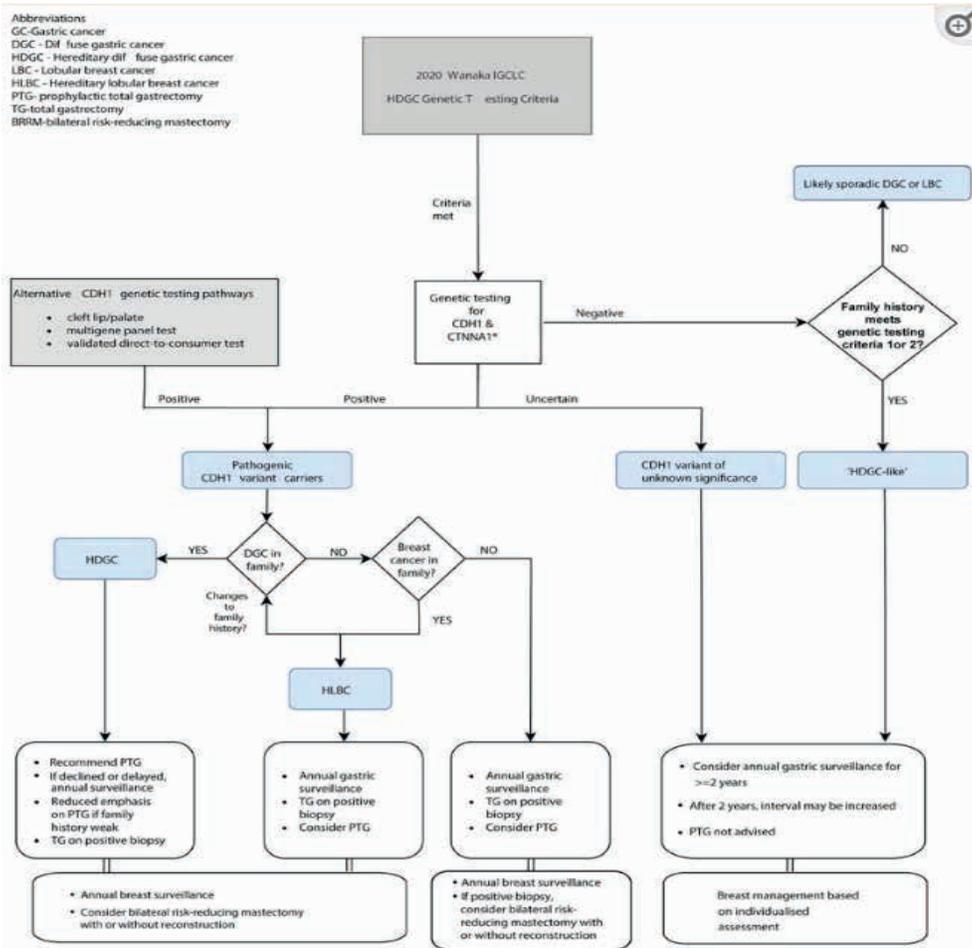


Figura 5: Indicações de procedimentos a serem realizados em pacientes com mutação patogênica em *CDH1*. Além de ser portadora desta variação, a paciente possui histórico familiar de câncer gástrico e de mama na família e, portanto, está indicada para a gastrectomia profilática.

Fonte: Adaptado de Gastric Cancer. *National Comprehensive Cancer Network*.⁵

CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que a paciente possui a síndrome do câncer gástrico difuso, recomendando-se o teste genético para os membros de primeiro e segundo grau da família e a realização da mastectomia e gastrectomia totais na idade da paciente, visto que a probabilidade da paciente desenvolver o câncer gástrico com essa mutação até os 85 anos é de 44,85 % e a de desenvolver câncer de mama é de 46,91%, havendo diferença significativa entre a probabilidade de uma mulher da mesma idade desenvolver ambos os cânceres sem possuir a mutação. Impactos psicológicos desse tipo de diagnóstico devem ser avaliados, se possível, por um profissional da psicologia, especialmente pela recomendação da mastectomia.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não houve conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

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. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines for patients: Breast Cancer 2021. [Acesso em 30 de maio de 2021]. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
2. Instituto Nacional de Câncer - INCA (internet). Incidência de câncer no Brasil 2020-2022.
3. Pina-Neto JM. Genetic counseling. J Pediatr (Rio J). 2008;84(4 Suppl):S20-26.
4. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, Coit DG, D'Addario JL, van Dieren JM, Harris KL, Hoogerbrugge N, Oliveira C, van der Post RS, Arnold J, Benusiglio PR, Bisseling TM, Boussioutas A, Cats A, Charlton A, Schreiber KEC, Davis JL, Pietro MD, Fitzgerald RC, Ford JM, Gamet K, Gullo I, Hardwick RH, Huntsman DG, Kaurah P, Kupfer SS, Latchford A, Mansfield PF, Nakajima T, Parry S, Rossaak J, Sugimura H, Svrcek M, Tischkowitz M, Ushijima T, Yamada H, Yang HK, Claydon A, Figueiredo J, Paringatai K, Seruca R, Bougen-Zhukov N, Brew T, Busija S, Carneiro P, DeGregorio L, Fisher H, Gardner E, Godwin TD, Holm KN, Humar B, Lintott CJ, Monroe EC, Muller MD, Norero E, Nouri Y, Paredes J, Sanches JM, Schulpen E, Ribeiro AS, Sporle A, Whitworth J, Zhang L, Reeve AE, Guilford P. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. Lancet Oncol. 2020 Aug;21(8):e386-e397. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30219-9.
5. Piombino C, Cortesi L, Lambertini M, Punie K, Grandi G, Toss A. Secondary Prevention in Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer Syndromes Other Than BRCA. J Oncol. 2020 Jul 14;2020:6384190. doi: 10.1155/2020/6384190.
6. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. [Acesso em 11 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/edit/035E09CE-0839-11ED-AC3F-D2C0F39619A7>.
7. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. Disponível em: <https://ask2me.org/show.php>.
8. World Health Organization. WHO genetic counseling. Third report of the WHO Expert Committee on Human Genetics. Geneva: WHO; 1969. (World Health Organization Technical Report Series No. 416).
9. Cancer Research UK. Cancer Risk Assessment Tools [Acesso em 11 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/rats.pdf>.
10. Agência Nacional de Saúde Suplementar. ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE. Rio de Janeiro: ANS; 2021.