



## **Síndrome de Lynch: Diagnóstico baseado em imunomicroscopia e antecedentes familiares de paciente jovem com carcinoma colorretal**

### **Lynch syndrome: Diagnosis based on immunomicroscopy and family history of a young patient with colorectal carcinoma**

DOI: 10.56238/isevjhv3n1-008

Recebimento dos originais: 20/12/2023

Aceitação para publicação: 09/01/2024

#### **Mariana Rosso Franco Zanoni**

Especialista em clínica médica, Universidade do Oeste Paulista

E-mail: marianarossofranco@hotmail.com

#### **Daniela Bôscoli da Silva Noma Boigues**

Médica pela Universidade do Oeste Paulista

E-mail: daniboigues@hotmail.com

#### **Matheus de Souza Camargo**

Acadêmico de medicina da Universidade do Oeste Paulista

E-mail: matheusdesouzacamargo@gmail.com

### **RESUMO**

A síndrome de Lynch é uma condição genética que altera a produção de genes de compatibilidade de DNA, responsáveis por monitorar o processo de formação de novas células no organismo. Uma vez comprometido, esse sistema vigilante passa a falhar e permitir o desenvolvimento de células anormais, o que por vezes inicia um processo de malignização, resultando no surgimento de tumores malignos, sobretudo em cólon e tecido endometrial. Este texto relato o caso clínico de um paciente jovem que foi diagnosticado com carcinoma colorretal e, após vasta pesquisa ambulatorial e anatomopatológica, com associação ao histórico familiar positivo, foi diagnosticado com síndrome de Lynch.

**Palavras-chave:** Carcinoma colorretal, Síndrome, MLH1, MSH2.

### **1 INTRODUÇÃO**

A síndrome de Lynch foi descrita primeiramente por Aldred Warthin em 1895, que descreveu uma síndrome relacionada com a elevação da predisposição de neoplasias malignas colônicas, que chamou de “câncer colorretal não-polipóide hereditário”, que posteriormente foi associado e batizada pelo nome do seu descobridor<sup>1</sup>. Basicamente, a síndrome de Lynch envolve um conjunto de alterações de genes de reparo de incompatibilidade de ácidos desoxirribonucleicos, ou DNA. Esses genes são chamados de MMR, sigla para *mismatch repair*, e quando disfuncionais, favorecem o surgimento de neoplasias, comumente colônicas e endometriais<sup>2</sup>.



Por se tratar de uma desordem a nível genético, por muito tempo não foi possível elucidar os mecanismos por trás da síndrome de Lynch, contudo, os avanços no campo da biologia molecular e genética na últimas décadas fez surgir a possibilidade não apenas de compreender a maquinaria existente nos genes MMR, mas também entender melhor como as suas alterações criavam um ambiente propício para a proliferação de células neoplásicas. Em um sistema de genes MMR funcional, existem diversas proteínas responsáveis pela vigilância de bases nitrogenadas que, por ação de químicos ou físicos, sofreram injúrias e se tornaram incompatíveis. São elas: MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, MLH3, MSH3, PMS1 e Exo 1<sup>3</sup>.

Em se tratando de câncer colorretal, duas proteínas específicas se mostram mais alteradas dentre todas as demais: a MLH1 e a MSH2. A instabilidade de microssatélite é frequentemente observada, servindo inclusive como rastreio e diagnóstico para a síndrome em alguns pacientes. Daqueles com câncer colorretal que não são portadores da síndrome, a prevalência de instabilidade microssatélite é em torno de 20%, já para os portadores da desordem genética, a prevalência sobe para algo em torno de 90%<sup>4</sup>.

A síndrome de Lynch é forma mais comum de se desenvolver câncer colorretal hereditário. A doença nos pacientes acometidos pela síndrome tem evolução rápida, sendo que os pólipos podem se tornar malignos em um pequeno período de tempo, variando entre 1 e 3 anos<sup>5</sup>. A elevada velocidade de malignização dessas pequenas estruturas torna o diagnóstico preventivo mais difícil, contudo existem formas eficientes de detectar a presença da desordem genética antes que essa se traduza em câncer.

Atualmente, existem duas maneiras de se fazer o diagnóstico para síndrome de Lynch: a primeira se baseia no rastreio genético familiar de indivíduos com história positiva de câncer colorretal e alta suspeita para doença causada por alterações imunológicas genéticas. A segunda depende da investigação molecular de tecido proveniente de biópsias feitas em tumores já existentes; nesses tumores, pesquisam-se alterações compatíveis com genes MMR defeituosos, e portanto, permissivos ao desenvolvimento de tecido neoplásico local<sup>1</sup>.

Por se tratar de uma desordem que altera o componente imunológico do paciente, as terapias atuais, incluindo as mais modernas, focam justamente em formas de manipular o sistema imune do paciente, de modo a obter resultados favoráveis a redução de surgimento, crescimento e recidiva de tumores malignos. Embora ainda seja uma área da medicina e da farmacologia que dependem de mais avanços e ensaio clínicos, o que se tem atualmente na literatura aponta para o fato de que quando se conhecem os mecanismos imunológicos alterados na síndrome, pode se prever melhor as manifestações, potencializar a resposta imunológica, eliminar os fatores



imunodepressivos e, até mesmo, manipular o fenótipo das células cancerígenas, tornando-as mais suscetíveis a imunoterapia<sup>5</sup>.

O objetivo maior deste texto científico é enriquecer a literatura e favorecer ganhos em diagnóstico precoce e tratamento de pacientes que se encontrem na mesma condição, através da descrição de um caso clínico de paciente que foi diagnosticado com câncer colorretal precoce, aos 20 anos, previamente hígido, etilista social e fumante. Havia histórico de câncer colorretal na família paterna, que culminou no óbito de um avô que tinha apenas 50 anos de idade na ocasião. Essa e outras informações elevaram a suspeita de fatores hereditários envolvidos no caso desse paciente, o que foi confirmado posteriormente através de investigação laboratorial e de imagem.

## 2 MÉTODOS

Foi feita uma pesquisa no histórico de um paciente do sexo masculino, baseada em prontuários médicos. Além disso, foi feita uma busca em bases de dados, como Pubmed e Lilacs, para comparar os achados com o que está disponível na literatura mais atual. O seguinte estudo seguiu todas as orientações do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

## 3 RELATO DO CASO

Paciente jovem, com 20 anos na data do primeiro atendimento, sexo masculino, foi admitido, via referência da unidade básica de saúde de sua cidade, no dia 14 de agosto de 2020, para investigação de epigastralgia que persistia há 1 mês. O paciente tinha uma endoscopia digestiva alta laudada do mês de julho do mesmo ano, que não apresentou qualquer evidência de úlceras ou outras lesões do trato digestório alto. O paciente era portador crônico de gastrite e tinha teste positivo *Helicobacter pylori* (HP). Nessa consulta com a gastroenterologia, o diagnóstico de saída foi gastrite e duodenite, e o paciente recebeu prescrição de tratamento padrão.

No dia 01/06/2021, menos de 1 ano depois da primeira consulta com a gastroenterologia do hospital, o paciente retorna ao serviço com uma queixa bastante similar a anterior: epigastralgia há 1 mês, com abdome globoso. A endoscopia mais recente ainda era a de 2020, o quadro de gastrite seguia moderado com o tratamento, mas o paciente estava anêmico. Para investigação da anemia, foi solicitada a internação do mesmo. Foi questionado sobre antecedentes familiares de neoplasia, e o mesmo afirmou que não haviam parentes próximos que tivessem desenvolvido qualquer câncer ao longo da vida.

No mesmo dia da internação, a sorologia para HP veio negativa para imunoglobulina M (IgM) e positiva para imunoglobulina G (IgG). A causa da epigastralgia continuou associada ao



quadro crônico de gastrite e duodenite, mas foi solicitada uma nova endoscopia, que foi realizada já no dia seguinte. O laudo do exame não acusou qualquer anormalidade no esôfago, estômago ou duodeno. Foi realizado um teste de urease, que apresentou resultado negativo.

O paciente foi então submetido a outros exames para investigação mais completa, e todos apresentaram resultados normais, exceto pela tomografia de abdome e pelve, que evidenciou um “acentuado espessamento parietal concêntrico heterogêneo com áreas hipotenuantes de permeio configurando formação expansiva de contornos lobulados medindo cerca de 10,9 cm x 10,5 cm no cólon descendente no hipocôndrio e flanco esquerdos associados a discreto borramento da gordura mesentérica e linfonomegalias adjacentes e pequenas formações nodulares sugerindo lesão de natureza neoplásica primária”, conforme descrito no próprio laudo do exame.

No mesmo dia, o paciente foi submetido a uma videocolonoscopia para investigação mais precisa da formação possivelmente neoplásica vista na tomografia. A vista por esse exame revelou uma lesão ulcero-vegetante em cólon descendente, com pontos de necrose e coberto por uma rede de fibrina, classificado pelo médico que emitiu o laudo como sendo Borrmann III. Pela friabilidade da neoplasia e sua dimensão, não foi possível realizar dimensionamento pela videocolonoscopia. Foi realizada coleta de material, que seguiu para biópsia.

O relatório anatomopatológico confirmou um adenocarcinoma colônico, de origem epitelial, moderadamente diferenciado, infiltrativo e ulcerado. Com as evidências de imagem e confirmação laboratorial, a abordagem cirúrgica foi tida como melhor opção, e a cirurgia ocorreu no dia 08/06, sem qualquer intercorrência ou complicação. Foi realizada uma colectomia total, com ileorreto-anastomose L-L. Parte do material foi encaminhada para outra análise anatomopatológica. O resultado descrevia um adenocarcinoma moderadamente diferenciado, mucossecretor, infiltrante até a subserosa do cólon, medindo cerca de 14 cm no maior eixo. Não foram detectados linfonodos pericólicos acometidos, omento e margens cirúrgicas também estavam limpos. Pelos critérios de Duke, o tumor estava na categoria B (T3, N0, M0).

Foi realizada uma imunomicroscopia a partir do material da colectomia total: o resultado mostrava instabilidade de microssatélite, sugestivo de mutação germinativa no gene MSH2. O mesmo exame foi realizado em tecido proveniente do cólon descendente, e não da massa tumoral em si. O resultado reafirmava um adenocarcinoma colônico infiltrativo, mas evidenciou a perda de expressão nuclear dos genes, MLH1, MSH2 e MSH6, altamente sugestivo de Síndrome de Lynch.

O paciente foi então encaminhado para seguimento ambulatorial com a proctologia, além do apoio de assistência social, psicologia e nutrição que foram oferecidos. O médico proctologista



que recebeu o caso solicitou uma consulta com a oncologia para discutir a necessidade de quimioterapia. O paciente foi orientado sobre cuidados pós-operatórios e foi solicitado o exame de antígeno carcinoembrionário (CEA).

A consulta com a oncologia ocorreu na semana seguinte; o paciente referia estar bem, negou qualquer comorbidade anterior e disse ser etilista social e tabagista. Uma informação relevante, e que até então não havia sido mencionada em qualquer consulta anterior, e inclusive desqualificou a informação inicial de que não havia história de neoplasia na família, ocorreu nesta consulta. O paciente se recordou que seu avô materno morrera em decorrência de um câncer de cólon com apenas 50 anos de idade. Além disso, seu avô paterno também morreu em decorrência de um câncer, mas este no estômago, aos 60 anos. A presença de neoplasias malignas em parentes próximos trouxe um novo olhar para o acompanhamento ambulatorial do paciente. Diante do resultado dos exames de imunomicroscopia associados ao importante histórico familiar, a equipe selou o diagnóstico de síndrome de Lynch. Nesta consulta, que ocorreu em julho de 2021, o CEA do paciente estava em 6,2 ng/mL.

Nas consultas subsequentes, com a proctologia e a oncologia do hospital, o paciente referia estar bem, com hábito intestinal normal, boa aceitação da dieta prescrita pelo serviço de nutrição e sem qualquer sinal ou sintoma anormal ou preocupante. Os níveis de CEA nos meses de agosto e setembro se mantiveram entre 2,7 e 2,8 ng/mL. Tomografias de abdome, tórax e pelve realizadas no período não evidenciaram recidivas da neoplasia ou problemas na cicatrização. Na consulta de setembro, foi solicitada uma retossigmoidoscopia flexível (RSF) e seguimento do CEA.

A retossigmoidoscopia flexível, realizada em novembro de 2021, não ocorreu tão bem quanto poderia, pois houve problemas no preparo do cólon. Entretanto, foram evidenciadas lesões polipoides no cólon. Foi sugerido que fosse realizada uma colonoscopia, para melhor avaliação das lesões, com o paciente adequadamente preparado e sedado.

Na consulta com a proctologia do mês de dezembro, o CEA do paciente havia caído para 1,0 ng/mL. Em discussão com a oncologia, ficou decidido que não seria feita a quimioterapia. Diante do resultado da retossigmoidoscopia flexível, o proctologista solicitou novas tomografias e continuação do seguimento do CEA. Na consulta com a oncologia, realizada no mesmo mês, foi solicitada a colonoscopia, para investigação dos pólipos hiperplásicos detectados na RSF. A equipe de oncologia prescreveu ácido acetilsalicílico ao paciente, uma vez que há evidências de benefícios do uso da medicação em casos de novos tumores colônico. Em fevereiro de 2022, foi realizada a colonoscopia, agora com preparo adequado. Ao exame, foi evidenciada a presença de lesões



polipóides sesséis no reto, variando entre 3 e 7 mm, recobertas com mucosa enantemática. Foram realizadas polipectomias, e não houveram intercorrências durante os procedimentos.

#### 4 RESULTADOS

Embora este seja um caso clínico ainda em andamento, é possível destacar pontos importantes na abordagem inter-especialidades que aconteceu. A rápida tomada de decisões da equipe entre a suspeita de uma neoplasia e a conduta cirúrgica adotada foram determinantes para o sucesso do tratamento. O tumor original não apresentou sinais de recidiva. O paciente teve boa aceitação da dieta e recuperou qualidade de vida, sendo acompanhado ambulatorialmente apenas.

Os pólipos detectados na retossigmoidoscopia flexível foram removidos, sem intercorrências, durante a última colonoscopia realizada. Agora, o paciente deve seguir sendo monitorado ambulatorialmente e para avaliações da recuperação das polipectomias e se haverá necessidade de reabordagem futuramente.

As alterações encontradas na expressão de proteínas MMR, sobretudo MLH1 e MSH2, associadas ao histórico de outras neoplasias malignas de trato gastrointestinal na família do paciente deixou evidente a síndrome de Lynch. O tratamento direcionado e individualizado tornou possível a recuperação da qualidade de vida e controle da doença, que até momento não apresentou novas recidivas.

#### 5 DISCUSSÃO

Diante do caso relatado e do que se encontra na literatura recente, fica evidente que a síndrome de Lynch é uma entidade fortemente associada ao desenvolvimento de tumores colônicos malignos. Por se tratar de uma anomalia genética que afeta o organismo como um todo, e não se restringe apenas ao cólon ou trato gastrointestinal, existem manifestações neoplásicas extracolônicas, frequentemente no endometriais, por exemplo; contudo, quando se fala de CCR de fundo hereditário, a síndrome de Lynch se torna o principal fator causador da doença<sup>4,5</sup>.

Outro dado relevante relacionado é a presença de instabilidade microsatélite que se apresenta nesses pacientes. As alterações nas expressões dos genes de MMR estão presentes em cerca de 90% dos pacientes com síndrome de Lynch e que desenvolvem câncer colorretal, contra apenas 20% daquelas que não possuem a mesma síndrome<sup>4</sup>. Isso é relevante para ajudar a fechar diagnósticos de pacientes que possuem um histórico de neoplasias malignas na família e que estejam em suspeita para síndrome de Lynch, o que foi o caso do paciente relatado neste texto.



De acordo com Yurgelun e Hampel, 2018, o diagnóstico pode ser feito através de pesquisa de instabilidade de microssatélite de alto nível ou defeitos de MMR. A imunomicroscopia realizada em porções do tumor e também do tecido saudável após a excisão do mesmo revelou a presença dessa instabilidade, com alteração na expressão de MLH1, MSH2 e MSH6.

Como não houve diagnóstico da síndrome mais precocemente, não foi possível identificar e remover pólipos colônicos antes da primeira malignização, contudo, o suporte oferecido ao paciente resultou em resolução do quadro, sem maiores complicações. Exames posteriores revelaram a formação de novos pólipos, que foram removidos o mais precocemente possível para evitar o desenvolvimento de novos tumores, visto que evolução nesses pacientes é bastante rápida.

Por se tratar de uma condição hereditária e que frequentemente se manifesta na forma de CCR, o diagnóstico precoce para essa síndrome é fundamental para evitar o desenvolvendo desses tumores malignos. Como não existe um fenótipo associado a ela, o rastreio deve levar em conta sobretudo aqueles pacientes que possuem histórico de carcinoma colorretal em familiares, e no pior dos cenários, nos pacientes que desenvolvem CCR precocemente e também possuem histórico familiar para a doença.

Concluimos, portanto, que por se tratar de uma condição genética que não manifesta um fenótipo específico, o rastreio se torna complicado, e por conta disso a maioria dos pacientes será diagnosticado com a síndrome quando essa se manifestar na forma de CCR. É preciso que os métodos de diagnóstico se tornem mais acessíveis, visando reduzir a incidência dessas manifestações tão graves e agressivas nos portadores de Lynch, como via de aumentar sua expectativa e qualidade de vida, além de ter uma atenção ambulatorial maior com os ascendentes e descendentes dos pacientes que venham a ter o diagnóstico confirmado.

## **CONFLITOS DE INTERESSE**

Os autores declaram não haver qualquer potencial conflito de interesse que possa interferir na imparcialidade deste trabalho científico.



## REFERÊNCIAS

Yurgelun MB e Hampel H. Recent advances in Lynch Syndrome: diagnosis, treatment, and cancer prevention. 23. Ed. Am Soc Clin Oncol Educ Book; 2018.

Biller LH, Syngal S e Yurgelun MB. Recent advances in Lynch syndrome. 18. Ed. Fam Cancer; 2019

de' Angelis GL, Bottarelli L, Azzoni C, de' Angelis N, Leandro G, Di Mario F et al. Microsatellite instability in colorectal cancer. 89. Ed. Acta Biomed; 2018.

Mossalaei M, Simonian M e Salehi R. Microsatellite instability in colorectal cancer from causes to detection. 19. Ed. J Can Res Ther; 2021.

Pastor DM e Scholm J. Immunology of Lynch Syndrome. 23. Ed. Current Oncology Reports; 2021.