

Júnea Caris de Oliveira

**CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO EM PACIENTES PORTADORES
DE POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Doutor em Oncologia.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Benedito Mauro Rossi

Co-orientadora: Profª Drª Edenir Inêz Palmero

Barretos, SP

2016

Júnea Caris de Oliveira

**CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO EM PACIENTES PORTADORES
DE POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Doutor em Oncologia.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Benedito Mauro Rossi

Co-orientadora: Profª Drª Edenir Inêz Palmero

Barretos, SP

2016

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada por Martins Fideles dos Santos Neto CRB 8/9570
Biblioteca da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos

O48c Oliveira, Junea Caris de.

Correlação genótipo-fenótipo em pacientes portadores de polipose adenomatosa familiar / Junea Caris de Oliveira. - Barretos, SP 2016.
132 f.: il.

Orientador: Dr. Benedito Mauro Rossi.
Coorientador: Dra. Edenir Inêz Palmero

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, 2016.

1. Polipose Adenomatosa do Colo. 2. Neoplasias Colorretais. 3. Genes *APC*. 4. Mutação. 5. Fenótipo. 6. Genótipo. I. Autor. II. Rossi, Benedito Mauro. III. Palmero, Edenir Inêz. IV. Título.

CDD 576.5

“Esta tese foi elaborada e está apresentada de acordo com as normas da Pós-Graduação do Hospital de Câncer de Barretos-Fundação Pio XII, baseando-se no Regimento do Programa de Pós-Graduação em Oncologia e no Manual de Apresentação de Dissertações e Teses do Hospital de Câncer de Barretos. Os pesquisadores declaram ainda que este trabalho foi realizado em concordância com o Código de Boas Práticas Científicas (FAPESP), não havendo nada em seu conteúdo que possa ser considerado como plágio, fabricação ou falsificação de dados. As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos.”

“Embora o núcleo de apoio ao Pesquisador do Hospital de Câncer de Barretos tenha realizado as análises estatísticas e orientado sua interpretação, a descrição da metodologia estatística, a apresentação dos resultados e suas conclusões são de inteira responsabilidade dos pesquisadores envolvidos.”

“Os Pesquisadores declaram não ter qualquer conflito de interesse relacionado a esse estudo.”

Dedico este trabalho às minhas filhas, Helena e Stella
que me modificaram permanentemente e que todos
os dias aumentam meu desejo de estar viva.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof.Dr. Benedito Mauro Rossi**, meu orientador, obrigada pelo incentivo e auxílio em todas as horas.

À **Profª.Dra Edenir Inêz Palmero**, minha co-orientadora, que sempre se fez presente, obrigada pela confiança e pela oportunidade.

Ao colega geneticista **Dr. Danilo Vilela Viana**, cuja participação foi muito importante no desenvolvimento do trabalho e acompanhamento dos pacientes envolvidos. Obrigada pela dedicação e amizade.

À **Equipe Multidisciplinar do Serviço de Oncogenética do Hospital de Câncer de Barretos (HCB)**, enfermeiras, assistentes administrativos, auxiliares de sala, obrigada pela organização e dedicação ao Serviço.

À **Equipe de Pós Graduação do HCB**, principalmente nas pessoas da **Brenda Honda Moraes e Silvana Rodrigues Guitarrari**, agradeço imensamente ao apoio, vocês são muito competentes na sua atuação.

Agradeço à **Equipe do Núcleo de Apoio ao Pesquisador do HCB** que organizaram com precisão meu banco de dados e ao bioestatístico **Cleyton Zanardo de Oliveira** que realizou as descritivas do trabalho.

À **Equipe da biblioteca, principalmente na pessoa de Milene Girio Marques**, que atendeu prontamente a todas as minhas solicitações de resgate de artigos, muito obrigada.

À **Equipe do Laboratório de Biologia Molecular do HCB**, parabéns pelo trabalho e obrigada pelas contribuições na realização dos testes genéticos.

Agradeço a **Equipe do Centro de Estudos do Hospital Amaral Carvalho, William Barbosa da Silva** pela realização da formatação da tese.

À minha banca de acompanhamento, **Dr. Fábio de Oliveira Ferreira e Dra. Denise Peixoto Guimarães**, obrigada pelas sugestões e correções para o bom desenvolvimento deste estudo.

À **Dra. Erika Maria Monteiro Santos**, obrigada pela disponibilidade e auxílio na confecção dos heredogramas do estudo.

À todas as **famílias participantes deste estudo**, sem os quais este trabalho não poderia ser realizado, obrigada pelo compromisso com a Equipe, comparecimento nas reuniões e realização dos exames solicitados de acordo com o protocolo do estudo.

Obrigada a todos os **funcionários e ao corpo clínico do HCB** que atuam todos os dias para o bom funcionamento de todos os setores desta grande Instituição.

Obrigada ao **HCB**, na pessoa do **Sr. Henrique Duarte Prata**, que apoia todas as iniciativas de crescimento do Hospital, mesmo trabalhando com déficits e que se envolve profundamente com a causa dos pacientes assistidos pela Instituição, parabéns.

Obrigada à **Equipe do Digestivo Baixo do HCB**, na qual tive o prazer de trabalhar, **Dr. Armando Melani, Dr. Marcos Vinícius Denadai, Dr. Carlos Augusto Véio e Dr. Maximiliano Cadamuro Neto**.

Obrigada à **Equipe de Gastrocirurgia do Hospital Amaral Carvalho-Jaú**, **Dr. Celso Roberto Passeri, Dr. Renato Morato Zanatto, Dra Eduardo Marcucci Pracucho e Dra. Karla Thaísa Tomal**, agradeço o acolhimento, a amizade e saibam que os admiro muito e o trabalho que realizam.

Agradeço aos meus pais, **José Gomes e Vanira** que me apoiam sempre em qualquer circunstância.

Agradeço à **Família Nicolau**, principalmente a **Maria Luiza Ribaldo Nicolau**, querida, obrigada por me ajudar sempre que preciso.

Agradeço às minhas amadas filhas, **Helena e Stella** que muitas vezes sentaram-se no chão do quarto de estudo e brincaram sozinhas para que a mamãe pudesse estudar.

Agradeço à **Ulisses Ribaldo Nicolau** por estar sempre ao meu lado e participar de toda esta história.

“Os bons e os maus resultados dos nossos ditos e obras vão-se distribuindo, supõe-se que de alguma maneira bastante uniforme e equilibrada, por todos os dias do futuro, incluindo aqueles, infindáveis, em que já cá não estaremos para poder comprová-lo, para congratularmo-nos ou para pedir perdão, aliás, há quem diga que é isto a imortalidade de que tanto se fala.”

José Saramago

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Epidemiologia do Câncer Colorretal	1
1.2	O Epitélio Intestinal	1
1.3	Modelos de Carcinogênese Colortetal	2
1.3.1	CCR e Células-Tronco	2
1.3.2	Alterações de Oncogenese e Genes Supressores	3
1.3.3	Sequência Adenoma-Carcinoma	4
1.4	Bases Moleculares	5
2.	REVISÃO DA LITERATURA	7
2.1	Aspectos Históricos da Polipose Adenomatosa Familiar	7
2.2	Aspectos Gerais da Polipose Adenomatosa Familiar	9
2.3	Diagnóstico Clínico e Molecular em FAP	11
2.4	Manifestações extra-cólicas	14
2.4.1	Adenomas do Trato Digestivo Alto	15
2.4.2	Tumores Desmóides	16
2.4.3	Osteomas	18
2.4.4	Lesões Cutâneas	18
2.4.5	Hipertrofia Congênita do Epitélio Pigmentado da Retina (CHRPE)	19
2.4.6	Tumores Malignos extra-cólicos	20
2.5	Genética Molecular	21
2.5.1	Gene <i>APC</i>	21
2.5.2	Gene <i>MUTYH</i>	24
2.6	Correlação Genótipo-Fenótipo em FAP	24
2.7	Tratamento Cirúrgico para FAP	27
3	JUSTIFICATIVA	29
4	OBJETIVO	30

5	MATERIAL E MÉTODOS	31
5.1	Critérios de Inclusão	31
5.2	Origem dos Pacientes	31
5.3	Protocolo de Exames	31
5.4	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	32
5.5	Análise do Gene <i>APC</i>	32
5.6	Classificação das Mutações do Gene <i>APC</i>	33
5.7	Análise Estatística	34
5.8	Financiamento	34
5.9	Riscos	34
5.10	Comitê de Ética em Pesquisa	34
6	RESULTADOS	35
7	DISCUSSÃO	55
8	CONCLUSÃO	61
	REFERÊNCIAS	62
	ANEXOS	70
	Anexo A – Heredograma da Família 1	70
	Anexo B – Heredograma da Família 2	71
	Anexo C – Heredograma da Família 3	72
	Anexo D – Heredograma da Família 4	73
	Anexo E – Heredograma da Família 5	74
	Anexo F – Heredograma da Família 6	75
	Anexo G – Heredograma da Família 7	76
	Anexo H – Heredograma da Família 8	77

Anexo I – Heredograma da Família 9	78
Anexo J – Heredograma da Família 10	79
Anexo K – Heredograma da Família 11	80
Anexo L – Heredograma da Família 12	81
Anexo M – Heredograma da Família 13	82
Anexo N – Heredograma da Família 14	83
Anexo O – Heredograma da Família 15	84
Anexo P – Heredograma da Família 16	85
Anexo Q – Heredograma da Família 17	86
Anexo R – Heredograma da Família 18	87
Anexo S – Heredograma da Família 19	88
Anexo T – Heredograma da Família 20	89
Anexo U – Heredograma da Família 21	90
Anexo V – Heredograma da Família 22	91
Anexo W – Heredograma da Família 23	92
Anexo X – Heredograma da Família 24	93
Anexo Y – Heredograma da Família 25	94
Anexo Z – Heredograma da Família 26	95
Anexo AA – Heredograma da Família 27	96
Anexo AB – Heredograma da Família 28	97
Anexo AC – Heredograma da Família 29	98
Anexo AD – Heredograma da Família 30	99
Anexo AE – Heredograma da Família 31	100
Anexo AF – Heredograma da Família 32	101
Anexo AG – Heredograma da Família 33	102
Anexo AH – Heredograma da Família 34	103
Anexo AI – Heredograma da Família 35	104
Anexo AJ - Carta de Aprovação do Estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa	105
Anexo AK – Ficha de coleta de dados	108

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Anatomia do Epitélio Intestinal	2
Figura 2 -	Modelo Proposto por Bert Vogelstein et al. que ilustra a sequência de mutações na evolução adenoma-carcinoma.	4
Figura 3 -	Dr. HJR Bussey no Departamento de Patologia do Hospital St Mark's, 1992	8
Figura 4 -	Heredograma original de uma família com FAP desenhado Dr. HJR Bussey	9
Figura 5 -	Gene <i>APC</i> no braço longo (q) do cromossomo 5 entre as posições 21 e 22	22
Figura 6 -	Correlação genótipo-fenótipo pela localização da mutação no gene <i>APC</i>	24
Figura 7 -	Heredograma da família 12	40
Figura 8 -	Heredograma da família 20	45
Figura 9 -	Representação esquemática do gene <i>APC</i> com principais códons e correlação genótipo-fenótipo na legenda	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Sistema de estadiamento em polipose InSiGHT-Colon (IPSS-Colon)	13
Tabela 2 -	Sistema de estadiamento em polipose InSiGHT-Rectum (IPSS-Rectum)	13
Tabela 3 -	Classificação de Spiegelman para pólipos duodenais em FAP	15
Tabela 4 -	Intervalo de exames endoscópicos de acordo com a Classificação de Spiegelman	16
Tabela 5 -	Estadiamento de tumores desmóides	17
Tabela 6 -	Classificação de CHRPE por Traboulsi	19
Tabela 7 -	Correlação genótipo-fenótipo em FAP	26
Tabela 8 -	Descrição das famílias estudadas com o tipo de mutação e o número de indivíduos de cada família	35
Tabela 9 -	InSiGHT Polyposis Staging System-Colon (IPSS-Colon)	36
Tabela 10 -	InSiGHT Polyposis Staging System-Rectum (IPSS-Rectum)	37
Tabela 11 -	Características dos portadores de FAP profusa	37
Tabela 12 -	Histologia das lesões colônicas nos indivíduos estudados	38
Tabela 13 -	Mutações no gene <i>APC</i> e frequências nas famílias estudadas	39
Tabela 14 -	Características fenotípicas da família 12	40
Tabela 15 -	Mutações no gene <i>APC</i>	41
Tabela 16 -	Tipos de câncer e mutação no gene <i>APC</i> no éxon	41
Tabela 17 -	Correlação genótipo-fenótipo em portadores de câncer de tireóide	42
Tabela 18 -	Correlação genótipo-fenótipo em portadores de câncer gástrico	43
Tabela 19 -	Tipos de cirurgias realizadas nas famílias estudadas (n=81)	43
Tabela 20 -	Características dos casos submetidos a cirurgia não conservadora do reto sem estomas definitivos	44
Tabela 21 -	Características dos casos submetidos a cirurgia não conservadora do reto com estomas definitivos	44
Tabela 22 -	Correlação genótipo-fenótipo com tumores desmóides, tumor de SNC, osteomas e CHRPE	47
Tabela 23 -	Correlação genótipo-fenótipo com alterações da glândula tireóide	49
Tabela 24 -	Correlação genótipo-fenótipo com alterações gástricas	51

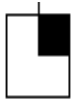
Tabela 25 -	Correlação genótipo-fenótipo da mutação <i>APC</i> com alterações duodenais e da papila duodenal	52
Tabela 26 -	Mutações no gene <i>APC</i> pelo códon, frequências nas famílias estudadas e correlação genótipo-fenótipo em relação a tumores desmóides, tumores de sistema nervoso central, osteomas, hiperplasia congênita do epitélio pigmentado da retina, nódulo complexo ou câncer de tireóide, câncer gástrico e câncer da papila duodenal.	54

LISTA DE ABREVIATURAS

CCR	Câncer Colorretal
CRC	Colorectal Cancer
FAP	Familial Adenomatous Polyposis
PAF	Síndrome de Polipose Adenomatosa Familiar
APC	<i>Adenomatous polyposis coli</i>
IPSS-Colon	InsSiGHT polyposis staging system-colon
IPSS-Rectum	InsSiGHT polyposis staging system-rectum
SNC	Sistema nervoso central
CNS	Central Nervous System
CHRPE	Congenital Hypertrophy of retinal pigment epithelium
HCEPR	Hipertrofia congênita do epitélio pigmentado da retina
SCs	Stem cells
DNA	Ácido desoxirribonucleico
Wnt	Wingless/Int
DCC	Gene supressor de tumor deleted in colorectal carcinoma
DPC4/SMAD4	Gene supressor de tumor Smad Family number 4
TP53	Tumor protein p53
MSI	Instabilidade de microssatélites
RER	Erros de replicação
InSiGHT	Sociedade internacional de tumores hereditários do aparelho digestivo
OMS	Organização mundial de saúde
AFAP	Polipose adenomatosa atenuada
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
MYH/MUTYH	<i>Genes homólogos humanos dos genes da E. coli</i>
VUS	<i>Variante de significado indeterminado</i>
USG	Ultrassom
COX-2	Ciclooxigenase 2
HCC	Carcinoma hepatocelular ou hepatoblastoma
BTP	<i>Brain tumor pollyposis</i>

<i>MCR</i>	<i>Mutation cluster region</i>
HCB	Hospital de Câncer de Barretos
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TC	Tomografia computadorizada
EDA	Endoscopia digestiva alta
RNM	Ressonância nuclear magnética
RX	Radiografia
<i>PCR</i>	<i>Reação em cadeia de polimerase</i>
<i>LOVD</i>	<i>Colon cancer gene variant database</i>
<i>HGMD</i>	<i>Human genome variant database</i>
MLPA	<i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i>
K-ras	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
PGF	Pólipos de glândulas fúndicas
AA	Aminoácidos
BM	Bócio multinodular
ADBG	Adenomas com displasia de baixo grau
ADAG	Adenomas com displasia de alto grau
PH	Pólipos hiperplásicos
mm	Milímetros
HDB	Hemorragia digestiva baixa
cm	Centímetros
β	Beta
α	Alfa

LISTA DE SÍMBOLOS



Câncer colorretal



Polipose Adenomatosa Familiar



Tumores extra-cólicos relacionados à Síndrome



Portadora da mutação



Teste negativo no indivíduo

,

Vírgula

()

Parênteses

/

Divisão

;

Ponto e vírgula

%

Porcentagem

=

Igual

>

Maior

<

Menor

*

Asterísticos

I

Um

II

Dois

III

Três

IV

Quatro

RESUMO

JUSTIFICATIVA: A mutação genética representa o primeiro passo para a carcinogênese. Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) é uma síndrome hereditária autossômica dominante de Câncer Colorretal (CCR), causada por mutação germinativa no gene supressor de tumor *adenomatous polyposis coli* (*APC*), localizado no cromossomo 5 (5q21-22). Caracteriza-se pelo desenvolvimento de centenas a milhares de pólipos adenomatosos no cólon e reto e é vista como um modelo de carcinogênese colorretal em humanos. As mutações patogênicas mais descritas são do tipo *nonsense* e *frameshift*. PAF tem penetrância completa para a polipose colônica, com grande variação em sua expressão fenotípica extra-cólica e a identificação dos sítios da mutação é útil na definição de pacientes de alto risco. A realização de correlações genótipo-fenótipo são importantes para caracterizar, acompanhar e tratar as famílias portadoras da doença e não existem estudos de famílias brasileiras com esse fim.

OBJETIVO: correlacionar genótipo e fenótipo de indivíduos portadores de PAF. **MATERIAIS E**

MÉTODOS: estudo prospectivo, com início em janeiro de 2012 e inclusão de pacientes portadores de FAP até dezembro de 2013. O estudo avaliou o fenótipo polipose de cólon e reto pela classificação “InSiGHT polyposis staging system (IPSS)” e avaliou outras sete manifestações extra-cólicas por protocolo de exames pré-estabelecidos em pacientes sabidamente portadores de PAF e com mutação germinativa identificada no gene *APC*.

RESULTADOS: Foram incluídos no estudo 99 indivíduos portadores de PAF, de 35 famílias em seguimento. Encontramos 50 pacientes do sexo feminino (50,5%) e 49 pacientes do sexo masculino (49,5%). A idade variou de 12 a 67 anos com média de 30,7 anos e mediana de 29 anos. Nas 35 famílias estudadas, foram identificados 26 mutações diferentes no gene *APC*, sendo *nonsense* em 55 casos (55,6%), *frameshift* em 39 casos (39,4%), *splicing* aberrante em 1 caso (1%), rearranjo em 3 casos (3%) e a associação entre nonsense e rearranjo em 1 caso (1%). PAF clássica foi identificada em 94 casos (94,9%) com predomínio nos éxons 5, 8 e 12 e PAF profusa em 5 casos (5,1%) com predomínio nos éxons 7 e 15. IPSS-Colon estágio 4 em 34 casos, sendo 29 casos de CCR e 6 casos de adenomas com displasia de alto grau. IPSS-Rectum aplicado em 53 casos que foram submetidos às cirurgias com preservação do reto com 3 casos (5,7%) estágio 4, sendo 2 casos de adenoma com displasia de alto grau de uma mesma família com mutação p.Glu1309Aspfs*4(c.3927_3931delAAAGA) e 1 caso de adenocarcinoma caracterizando recidiva tumoral no reto com mutação

p.Ser1104Glufs*19(c.3310_3316delTCACGGG). Em relação ao diagnóstico de neoplasias, encontramos 63 casos (63,6%) sem neoplasias e 36 casos (36,4%) de portadores de neoplasias. Dentre os pacientes que apresentaram neoplasia (n=36), encontramos 29 casos (80,6%) de CCR, 1 caso (2,7%) de câncer de Sistema Nervoso Central (SNC), 4 casos (11,2%) de carcinoma papilífero de tireóide e 2 casos (5,5%) de câncer de estômago. Ao realizar correlação genótipo-fenótipo encontramos 9 indivíduos portadores de tumores desmóides, 10 indivíduos portadores de osteomas e 9 indivíduos portadores de Hipertrofia do epitélio pigmentado da retina (HEPR). **CONCLUSÕES:** existe correlação genótipo-fenótipo em indivíduos portadores de PAF e o conhecimento da mutação é importante no manejo clínico do indivíduo.

PALAVRAS-CHAVE: Polipose Adenomatosa do Colo; Neoplasias Colorretais; Genes *APC*; Mutação; Fenótipo; Genótipo.

ABSTRACT

BACKGROUND: The genetic mutation is the first step in carcinogenesis. Familial Adenomatous Polyposis (FAP) is an autosomal dominant hereditary syndrome Colorectal Cancer (CRC), caused by germline mutation in the tumor suppressor gene *adenomatous polyposis coli* (APC), located on chromosome 5 (5q21-22). It is characterized by the development of hundreds to thousands of adenomatous polyps in the colon and rectum, and is considered a model of colorectal carcinogenesis in humans. The most pathogenic mutations described are *nonsense* and *frameshift* about 98%. FAP presents complete penetrance for colonic polyposis phenotype, with wide variation in their non-colic phenotypic expression. The identification of mutation sites is useful in the definition of high risk patients for extra-colic events. The correlations between genotype and phenotype is important for characterizing, monitoring and treat members of affected families. There are no published studies of Brazilian families for this purpose. **AIM:** To correlate genotype and phenotype of individuals with FAP. **MATERIALS AND METHODS:** A prospective study, starting in January 2012 and inclusion of patients with FAP to December 2013. The study evaluated the phenotype type of polyposis colon and rectum for classification "InSIGHT polyposis staging system (IPSS)" and assessed seven other manifestations extra-camps by pre-testing protocol established in patients known to be carriers of FAP and identified germline mutation in the APC gene. **RESULTS:** 99 individuals with FAP, 35 families follow. We found 50 female patients (50.5%) and 49 male patients (49.5%). The age ranged from 12 to 67 years with a mean of 30.7 years and a median of 29 years. In the 35 families studied, we found 26 types of mutations in the APC gene and *nonsense* in 55 cases (55.6%), *frameshift* in 39 cases (39.4%), aberrant splicing in 1 case (1%), rearrangements in 3 cases (3%) and the association between nonsense and rearrangement in 1 case (1%). A family presented two types of mutations. Classic FAP in 94 cases (94.9%) and profuse in 5 cases (5.1%) with predominance in exon 7 and 15. IPSS-Colon stage 4 in 34 cases, 29 cases of CRC and 6 cases of high-grade adenomas. IPSS-Rectum applied in 53 cases submitted to surgery with preservation of the rectum with 3 cases (5.7%) stage 4, 2 cases of high-grade dysplasia of the same family with p.Glu1309Aspfs*4(c.3927_3931delAAAGA) mutation and 1 case of adenocarcinoma characterizing tumor recurrence in the rectum with p.Ser1104Glu*19(c.3310_3316delTCACGGG) mutation. In the diagnosis of cancer, we

found 63 cases (63.6%) without cancer and 36 cases (36.4 %) of patients with cancer. Among the patients with cancer (n=36), we found 29 cases (80.6%) of CRC, 1 case (2.7%) of Central Nervous System (CNS) cancer, 4 cases (11.2%) of papillary thyroid cancer and 2 cases (5.5%) of stomach cancer. When performing correlation genotype-phenotype we found 9 individuals with desmoid tumor, 10 individuals with osteoma and 9 individuals with congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE). **CONCLUSIONS:** There is genotype-phenotype correlation in individuals with FAP and knowledge of mutation is important in the clinical management of the individual.

KEYWORDS: Adenomatous Polyposis Coli; Colorectal Neoplasms; Genes, *APC*; Mutation; Phenotype; Genotype.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia do Câncer Colorretal

Em uma compilação de estimativas de incidência e mortalidade por câncer em 20 áreas do mundo, para o ano de 2014 descreve-se 14,1 milhões de casos novos no mundo com 8,2 milhões de mortes, sendo o câncer colorretal (CCR) o terceiro tumor mais comum com 1,36 milhões de casos novos no mundo¹.

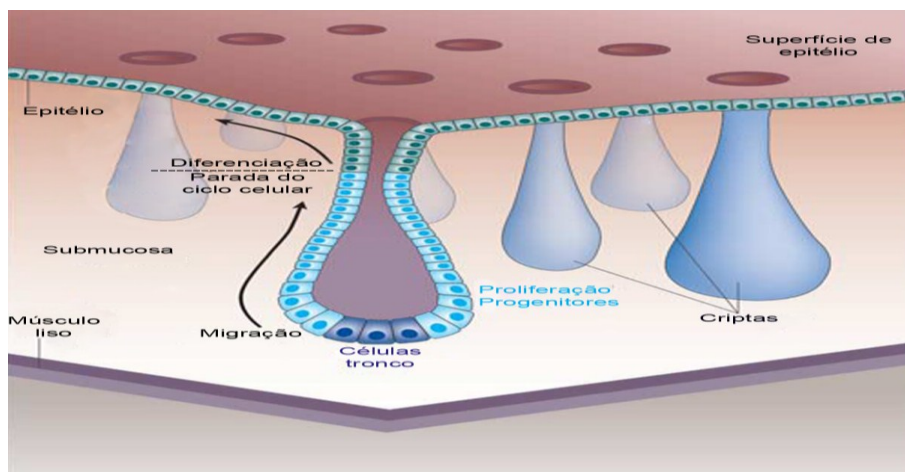
A incidência de CCR no mundo é muito variável. Estimativa de 2012 mostra que se trata do terceiro tipo de câncer mais comum em homens com 746.000 casos novos/ano e o segundo em mulheres com 614.000 casos novos/ano. Estima-se 608.000 mortes, com taxas 1,5 maiores em homens. Os países de mais altas incidências são Austrália, Nova Zelândia, Canadá, Estados Unidos, alguns europeus e os países de mais baixas incidências são China, Índia, partes da África e América do Sul. Nos Estados Unidos, o CCR é o terceiro tipo mais prevalente em homens e mulheres, sendo a estimativa de 2013 de 142.820 casos novos e 50.830 mortes^{2,3}.

No Brasil, estima-se para 2016, 596 mil casos novos de câncer, 16.660 (7,8%) casos novos de câncer de cólon e reto em homens e 17.620 (8,6%) em mulheres, o que corresponde a um risco de 16,84 casos novos a cada 100 mil homens e 17,10 a cada 100 mil mulheres. A faixa etária mais acometida é de 50 a 70 anos⁴.

1.2 O Epitélio Intestinal

O cólon é uma estrutura tubular de aproximadamente 150 cm no adulto, com diâmetro maior no ceco e menor no sigmóide. Histologicamente, apresenta quatro camadas: mucosa, submucosa, muscular própria e serosa como ilustra a figura 1. A mucosa é a camada mais interna e é formada por epitélio glandular onde encontramos estruturas cilíndricas chamadas criptas de Lieberkuhn, lâmina própria que representa o tecido conectivo com capilares e vasos linfáticos e muscular da mucosa. Cada cripta contém cerca de 2.000 células, sendo as principais os enterócitos, as células caliciformes e células endócrinas que estão no terço médio e ápice, já as "stem cells"(SCs) ou células-tronco que estão na base da cripta, são multipotentes e fisiologicamente realizam o "turnover" celular com regeneração após injúrias. Estas células estão sob um interminável processo de substituição, elas se dividem

assimetricamente e dão origem a duas células-filhas diferentes, uma idêntica à célula original e outra chamada progenitor que tem potencial para se diferenciar nos outros tipos celulares^{5, 6}. A Figura 1 ilustra a anatomia do epitélio intestinal e demonstra o processo de migração e diferenciação até a formação de epitélio normal.



Fonte: Reya, T. et al.⁷

Figura 1 - Anatomia do Epitélio Intestinal

1.3 Modelos de Carcinogênese Colorretal

1.3.1 CCR e Células-Tronco

Nos últimos anos há um grande número de estudos em relação ao desenvolvimento do câncer colorretal, células-tronco e biomarcadores. Diversos biomarcadores para definir CCR foram propostos sem conseguir caracterizar uma população específica de SCs que pudesse auxiliar no diagnóstico precoce e determinar estratificação de alvos terapêuticos. Estes estudos descrevem o epitélio do cólon normal ou das criptas como epitélio policlonal e as SCs intestinais podem ser afetadas por componentes do próprio lúmen da cripta como bactérias e miofibroblastos que definem o balanço entre a proliferação e a diferenciação. Interações epiteliais e mesenquimais regulam a arquitetura do cólon assim como os fatores descritos como Wingless/Int (Wnt), Notch, Hedgehog e fatores de crescimento derivados de plaquetas estão envolvidos nesta interação. O Wnt é responsável pela formação endodérmica e tem papel fundamental no desenvolvimento e manutenção da cripta e falhas na via Wnt alteram a cripta. As mutações no gene *APC*, responsáveis por 80% de CCR

esporádico, β -catenina, ou de proteínas reguladoras ocorrem por ativação constante da via Wnt, pode ocorrer proliferação descontrolada, alterações nas divisões simétricas e ausência de apoptose. Notch pode gerar carcinogênese, pois potencializa proliferação e inibe diferenciação celular. A proteína hedgehog transporta sinais entre células epiteliais e estromais e atua como supressor da via Wnt por proteínas morfogenéticas ósseas e a ativação da via da proteína fosfoinositide 3-quinase (PI3K) gera proliferação rápida e excessiva de SCs intestinais^{6, 7}.

1.3.2 Alterações de Oncogenes e Genes Supressores

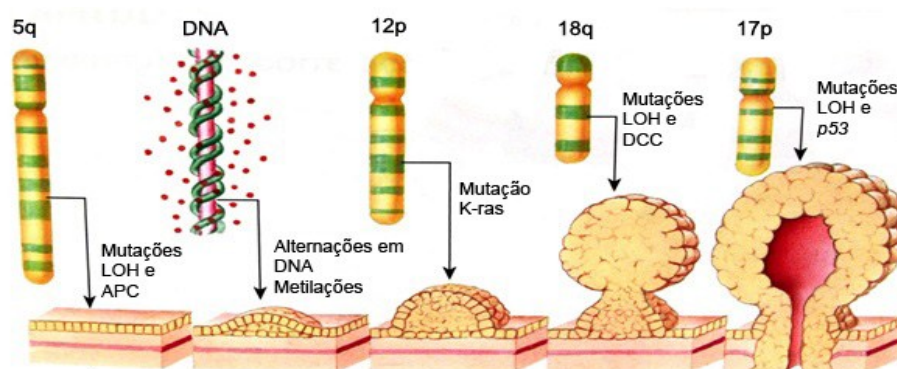
Uma alteração somática importante encontrada em CCR é a mutação do gene *ras* encontrado em 50% dos carcinomas colorretais e em adenomas maiores do que 1 cm de tamanho. Considera-se que essa mutação pode ser o evento inicial para o desenvolvimento de CCR e que adenomas com mutação *ras* sejam mais propensos à progressão para CCR, além disso, estes oncogenes podem ser ativados por amplificação e rearranjo de genes. Perdas cromossômicas ocorrem com frequência em CCR e envolvem normalmente um cromossomo parenteral que contém gene supressor de tumor⁸.

A Síndrome de Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) é um exemplo de carcinogênese ligada a alterações de oncogenes e supressores tumorais. Na FAP, onde durante a adolescência indivíduos afetados desenvolvem centenas a milhares de pólipos adenomatosos colorretais que degeneram em adenocarcinoma até os 40 anos, o locus é o cromossomo 5q, as perdas de alelos cromossômicos nos adenomas da FAP são raras, já em pacientes sem polipose a perda de alelos do cromossomo 5q têm sido observadas em 20% a 50% dos CCR e 30% dos adenomas⁹.

Observa-se ainda perda de alelos do cromossomo 17p em até 75% dos CCR, esta perda é observada em outros tumores como mama, pulmão, bexiga e cérebro. A região do cromossomo 17p contém o gene *Tp53* e vários estudos sugerem que o tipo selvagem do *Tp53* funciona como um gene supressor de tumor, sendo que a perda de expressão ou mutação favorece o desenvolvimento de tumores colorretais e outros. Todos os resultados estudados sugerem que para a ocorrência da carcinogênese colorretal ocorrem mutações de oncogenes e perda de vários genes inibidores¹⁰.

1.3.3 Sequência Adenoma- Carcinoma

Dados clínicos e histopatológicos sugerem que o CCR surge pela progressão de adenomas que sofrem sucessivas expansões clonais com aumento de tamanho, displasia e aquisição de morfologia vilosa. Sem uma ordem cronológica o acúmulo de mutações progressivas é a característica mais consistente na carcinogênese colorretal. A iniciação tumoral ocorre quando células da zona proliferativa migram para o ápice de uma única cripta, a partir daí brotamentos e fendas levam a formação de criptas displásicas, surgem focos de criptas aberrantes até a formação dos adenomas que vão aumentando de tamanho até tornarem-se visíveis pela colonoscopia. O adenoma tem um potencial de malignização de 0,25% ao ano e o tempo médio para a transformação maligna é de sete a dez anos. Entretanto, há evidências de estabilidade dos adenomas e até mesmo regressão, acredita-se que por marcadores diferentes a história natural pode ser modificada. O acúmulo de mutações genéticas em clones celulares do cólon, ou seja, todos os eventos moleculares subjacentes à progressão tumoral como mutação do gene *ras*, mutações *Tp53*, perdas cromossômicas (5q, 17p, 18q), alterações de oncogenes, genes supressores e genes reparadores do ácido dextrorribonucleico (DNA) tem ação no aparecimento do tumor e mostram que a carcinogênese colorretal é um excelente modelo da influência de fatores genéticos e epigenéticos que agem na transformação de tumores benignos como adenomas preexistentes em neoplasias. A figura 2 ilustra o modelo descrito como sequência adenoma - carcinoma¹¹.



Fonte: modificada de Campos, F.G.C.M. Ref.¹²

Figura 2 - Modelo proposto por Bert Vogelstein et al. que ilustra a sequência de mutações na evolução adenoma-carcinoma.

1.4 Bases Moleculares

Em 1982, Perera e Weinstein propuseram a teoria da epidemiologia molecular do câncer, consideraram a fusão da biologia molecular à epidemiologia com objetivo final de prevenção dos eventos carcinogênicos considerando epidemiologicamente tendências temporais, variações geográficas, efeitos da migração, mortalidade e os fatores causais das neoplasias associados aos avanços da genômica na identificação de alterações na expressão de genes, eventos intermediários e biomarcadores que influenciam a resposta à exposição a agentes cancerígenos ou envolvidos no desenvolvimento do câncer. A epidemiologia molecular do câncer trouxe a ideia de que há uma variação no risco entre os indivíduos para o desenvolvimento do câncer. Esta variabilidade relaciona-se a interação entre fatores ambientais e suscetibilidade a agentes cancerígenos, seja hereditária ou adquirida, com a identificação de variantes genéticas que estão associadas à doença e detecção precoce de grupos de risco para intervenções e prevenção¹³.

Na teoria de Fearon e Volgeintin, 1990, no modelo adenoma-carcinoma, a evolução tumoral ocorre por três vias que são a instabilidade cromossômica, a instabilidade microssatélite e as alterações de metilação. A instabilidade cromossômica refere-se a alterações que geram ativação de oncogenes como o *K-ras*, e também a inativação de genes supressores como o gene supressor de tumor *adenomatous polyposis coli (APC)*, *DCC*, *DPC4/SMAD4* e *Tp53*. Em aproximadamente 50% dos casos de CCR e em adenomas maiores que 1 cm tem se encontrado mutação do gene *ras* considerado responsável pela iniciação do evento. Estas são alterações descritas em tumores esporádicos e também na FAP, por este motivo os adenomas da FAP são um modelo de lesões precursoras do CCR. Já a instabilidade microssatélite (MSI) ocorre em tumores esporádicos e na Síndrome de Lynch e as alterações de metilação explicam vias combinadas de tumorigênese¹⁴.

O gene supressor de tumor *APC* tem um papel importante na cascata de eventos que geram a transformação maligna de pólipos intestinais em CCR. Os pólipos representam um crescimento anormal de tecido saliente, exofítico, ligados à mucosa intestinal do epitélio colônico e na avaliação histopatológica de CCR a mutação germinativa do *APC* é responsável por 80 a 90% dos casos de FAP e a mutação somática do *APC* ocorre em 80 a 85% do CCR esporádico¹⁵.

Descreve-se o CCR em três padrões específicos: esporádico, hereditário e familiar. O padrão esporádico ocorre em 70% dos casos, acomete indivíduos com mais de 50 anos e

ocorre na maior parte das vezes como resultado de maus hábitos alimentares. O padrão hereditário ocorre em 10% dos casos e inclui a Síndrome de Lynch e FAP, já o padrão familiar afeta vários indivíduos de uma mesma família, este padrão ocorre em até 25% dos casos e, muitas vezes é interpretado como padrão esporádico. No padrão familiar o risco de outros indivíduos da família apresentarem o CCR é maior e mutações incompletas associadas a fatores ambientais explicam estas ocorrências¹⁶.

Considerando a complexidade e a multicausalidade da carcinogênese colorretal, epidemiologicamente os agentes causais que podem levar a célula colônica a mutações genéticas somáticas são: idade, a ocorrência do CCR aumenta com a idade e um grande número de pacientes são diagnosticados na sétima década de vida, dieta rica em gordura animal e pobre em fibras, sedentarismo, álcool, fumo e obesidade. Outros fatores são: história pessoal ou familiar de pólipos, história pessoal ou familiar de CCR, ovário, endométrio e doenças inflamatórias intestinais. As causas hereditárias ocorrem por mutações germinativas, defeitos genéticos que são o primeiro passo para a carcinogênese, aumentando a chance e diminuindo o tempo para o aparecimento do tumor^{17, 18}.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o CCR é uma das neoplasias que mais se beneficiam das estratégias de prevenção, até 70% dos casos podem ser prevenidos por simples mudança de hábitos de vida e a disponibilidade de métodos como a colonoscopia que permite diagnóstico precoce, associada a terapias que aumentam sobrevida principalmente em diagnósticos precoces o que o torna um modelo ideal para rastreamento¹⁹.

O CCR associado a mutações conhecidas perfaz 5 a 10% dos casos, e aproximadamente 25% dos pacientes tem componente familiar. As alterações genéticas iniciais podem já estar presentes em todas as células do indivíduo, chamada “*hit*” no DNA. As principais síndromes hereditárias de predisposição ao CCR são Síndrome de Lynch que é a forma hereditária mais comum de CCR e caracteriza-se pela ausência de pólipos colorretais e a FAP, caracterizada pela presença de centenas a milhares de pólipos no cólon e fenótipos associados. A alta penetrância das mutações germinativas é responsável por cerca de 5 a 6% de todos os casos de CCR²⁰.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A FAP é uma síndrome hereditária autossômica dominante de Câncer Colorrectal (CCR), causada por mutação germinativa no gene supressor de tumor *adenomatous polyposis coli* (APC), localizado no cromossomo 5 (5q21-22). Caracteriza-se pelo desenvolvimento de centenas a milhares de pólipos adenomatosos no cólon e no reto e é vista como um modelo de carcinogênese colorretal em humanos. Tem penetrância praticamente completa para a polipose colônica, porém com uma grande variação em sua expressão fenotípica não só no cólon, mas também considerando as manifestações extra-cólicas¹².

2.1 Aspectos Históricos da Polipose Adenomatosa Familiar

Historicamente, em 1721, Menzelio descreve primeiramente um caso de paciente com múltiplos pólipos, mas acredita-se que provavelmente inflamatórios²¹.

Em 1994, Phillips et al., citam que o primeiro caso de polipose foi reportado por Corvisart em 1847 e a primeira descrição foi feita por Chargelaigue em 1859, descrevendo casos de polipose em uma adolescente de 16 anos e em um jovem de 21 anos²².

Em 1987, Bülow realiza outro levantamento e acredita-se que o primeiro caso de FAP, refere-se a um relato de Luschka em 1861 e a primeira publicação de um paciente com pólipos colônicos múltiplos foi feita em 1881 por Sklifosovski²³.

No final do século XIX, surgiram várias publicações com descrições de pacientes com múltiplos pólipos colorretais. Vários termos foram usados para descrever esta condição, incluindo "polipose disseminada", "adenomas múltiplos", "adenomatose múltipla" e "polipose múltipla". Os pesquisadores Curling, do Hospital de Londres e Allingham do Hospital de St Mark's, são duas autoridades em livros textos cirúrgicos e descrevem que nesta entidade os pólipos sempre devem ser múltiplos^{24, 25}.

Em 1901, um livro alemão de texto médico faz a diferenciação de FAP, de outros tipos de adenomas esporádicos e outros tipos de pólipos²⁶.

A partir daí, em três décadas a classificação patológica macroscópica e microscópica foi formalizada e passou a descrever a distinção entre pólipos e pseudopólipos inflamatórios,

resultando em uma doença conhecida também como "Adenomatose do colon" ou "Polipose intestinal"²⁷.

Em 1924, a investigação de três famílias com polipose gerou um registro, o primeiro registro de polipose do mundo no Hospital St. Mark's em Londres, coordenado pelos Dr. Cuthbert Dukes, J.P. Lockhart-Mummery e por Dr. H.J.R Bussey que manteve a base de dados sobre os doentes com polipose e continuou o seu trabalho meticuloso até 1992. A figura 3, é uma foto do Dr. H.J.R Bussey em seu trabalho com o registro de polipose do Hospital St. Mark's em Londres⁵.

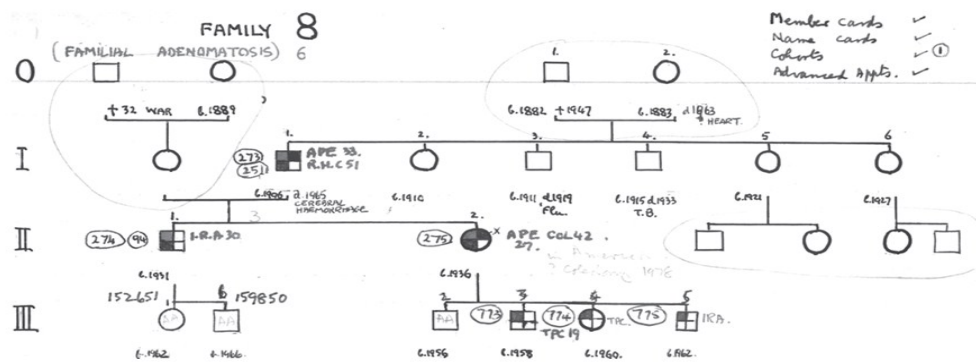
O modo mendeliano, autossômico dominante da doença foi definido por Cockayne em 1927 conforme a ilustração da figura 4²⁸.

Outros registros se estabeleceram ao longo dos anos e em junho de 1985, um grupo internacional de médicos, *Polipose Leeds Castle Group*, reuniram-se pela primeira vez para trocar experiências em relação a polipose e manifestações extra-cólicas. Em 1992, 51 centros de várias partes do mundo estavam envolvidos, e foram realizadas reuniões de dois em dois anos até que em 1995, o grupo em conjunto com o grupo colaborativo internacional para Síndrome de Lynch formaram a Sociedade Internacional de Tumores Hereditários do Aparelho Digestivo (InSiGHT). A sociedade é uma organização internacional, multidisciplinar e científica. Tem a missão de melhorar a qualidade dos cuidados de pacientes e familiares com qualquer condição hereditária que resulte em tumores gastrointestinais²⁹.



Fonte: Rodriguez-Bigas, M.A.L., et al Ref. ³⁰

Figura 3 - Dr. HJR Bussey no Departamento de Patologia do Hospital St Mark's, 1992



Fonte: Rodriguez-Bigas, M.A.L., et al Ref. ³⁰

Figura 4 - Heredograma original de uma família com FAP desenhado por Dr. HJR Bussey

2.2 Aspectos Gerais da Polipose Adenomatosa Familiar

A FAP é uma doença autossômica dominante que caracteriza-se pelo acometimento de tecidos de origem embrionária da ectoderme, endoderme e mesoderme. Nos portadores ocorre o desenvolvimento de múltiplos pólipos adenomatosos de cólon e reto (>100) e há uma variação individual de ocorrência de centenas a milhares de pólipos sendo que acometem o intestino grosso todo com predomínio do cólon sigmóide e reto³¹.

Independente da população analisada a incidência é de 1 caso para 7.000 a 10.000 indivíduos e a penetrância é de 100% para CCR até os 45 anos³².

No Brasil, ocorre 1 caso para 6 a 22 mil nascimentos, a prevalência é de 1/30.000 pessoas afetadas, atingindo igualmente ambos os sexos e está associada a menos de 1% dos casos de CCR. Os pólipos podem ser detectados na 1ª década de vida, mas em geral aparecem na puberdade. Geralmente os pólipos começam a desenvolver-se a partir dos 16 anos de idade³³.

Considera-se, que todos os portadores têm adenomas aos 35 anos e a progressão para CCR é inevitável a partir de um ou mais adenomas. A média de idade para CCR é 39 anos, 7% dos indivíduos desenvolvem CCR por volta de 21 anos e 95% até os 50 anos. Os fenótipos dos pacientes com FAP são notavelmente diferentes e as manifestações extra-cólicas associadas variam muito. O número de pólipos, o tamanho dos pólipos, o tipo histológico que pode ser tubular, túbulo-vilosos e vilosos, pode variar consideravelmente de um indivíduo para outro, o que altera a possibilidade de degeneração maligna entre os indivíduos³⁴.

Durante décadas o CCR foi a principal causa de morte de pacientes com FAP e com um melhor conhecimento da doença, diagnóstico precoce, cirurgia de colectomia profilática a história vêm mudando. Existe uma importante associação de manifestações extra-cólicas e estas manifestações, constituem atualmente, um importante motivo de preocupação e merecem vigilância contínua e a longo prazo. As manifestações extra-cólicas malignas incluem carcinoma periampular, carcinoma gástrico, tumores desmóides, carcinoma de adrenal, colangiocarcinoma, hepatoblastoma, glioblastoma e meduloblastoma. As manifestações benignas incluem adenomas do trato gastrointestinal, do estômago e duodeno, adenomas hepáticos, adenomas de adrenal, osteomas, denteção anômala, cistos epidermóides e a hipertrofia congênita do epitélio pigmentado da retina (CHRPE). A identificação de mutações germinativas e análise dos sítios de mutação é útil na definição de subgrupos de pacientes de alto risco para tumores extra-cólicos e orienta a conduta terapêutica, além de auxiliar na seleção de indivíduos para exames de rastreamento direcionados³⁵.

As manifestações clínicas extra-cólicas mais comuns são pólipos do trato digestivo alto, adenomas gástricos e duodenais que estão presentes em quase 90% dos pacientes portadores de FAP, com diagnóstico em idade média de 38 anos. Tem uma chance maior de apresentar pólipos de glândulas fúndicas (PGF) no estômago com incidência de 25 a 60% em comparação com 1-2% na população em geral e o carcinoma gástrico tem sido reportado também principalmente para os pólipos adenomatosos gástricos³⁶.

Os pólipos adenomatosos no duodeno, papila duodenal ou periampulares tem incidência de 58 a 74% nos portadores de FAP, pela degeneração para carcinoma já representam a segunda causa de morte em FAP considerando as manifestações extra-cólicas sendo que tumores desmóides são a primeira causa. Em torno de 12% das lesões de papila ou periampulares são diagnosticadas por biópsias aleatórias. A incidência global de evolução para carcinoma duodenal é de 1,6% principalmente se Spilgeman IV na primeira endoscopia. A Endoscopia Digestiva Alta (EDA) é sempre recomendada e deve ser realizada no mínimo a cada 3 anos pela alta prevalência de adenomas duodenais e porque o risco de desenvolvimento de carcinoma periampular em um indivíduo portador de FAP é de 100 a 300 vezes maior que da população em geral³⁷.

Os tumores do sistema nervoso central (SNC) são descritos na FAP como Síndrome de Turcot. Associações de FAP com adenomas na ampola duodenal, CHRPE, osteomas de

mandíbula, odontomas, tumores desmóides, tumores de tireóide e trato biliar, são descritos como Síndrome de Gardner ³⁵.

Tumores desmóides ou fibromatose tem ocorrência de 10 a 30% dos casos, são de alta morbidade e o risco aumenta se história familiar for positiva para desmóides, mutação no códon 1399, sexo feminino e cirurgia abdominal prévia ³⁸.

Existe uma variação fenotípica da FAP clássica conhecida como Polipose adenomatosa atenuada (AFAP), onde o fenótipo varia no cólon, caracterizada pela presença de menos de 100 pólipos intestinais, entre 10 e 100, aparecimento mais tardio com idade média de ocorrência em torno de 50 anos, com pólipos predominantemente nas partes mais proximais do cólon, com manifestações extra-cólicas semelhantes à FAP clássica e risco cumulativo para CCR de 65%. Em 2002, Al-Tassanet al. observou irmãos portadores de FAP, com adenomas múltiplos e CCR, mas sem mutação germinativa no gene *APC*. Os pesquisadores correlacionaram as mutações encontradas com mutações de células de bactérias que são deficientes no reparo de Ácido Desoxirribonucleico (DNA), em seguida estudaram homólogos humanos dos genes que na bactéria *Escherichia coli* (*E. Coli*) funcionavam para proteger as células de oxidação da guanina e descreveram mutações bialélicas e germinativas no gene *MYH* ou *MUTYH* no cromossomo 1p relacionados à ocorrência da AFAP ³⁹.

Há ainda uma situação onde uma mutação constitutiva no gene *APC* está presente no indivíduo e não foi herdada de nenhum dos pais. Na maioria das vezes esta mutação ocorre no processo da embriogênese e não é transmissível aos descendentes. É uma mutação conhecida como mutação *de novo* ou mutação espontânea do gene *APC* e responde por cerca de 20% a 30% dos casos de FAP. A detecção cada vez maior das variantes atenuadas e de famílias nas quais os fenótipos são distintos reforçam a hipótese de que a doença ainda é bastante sub-diagnosticada ⁴⁰.

2.3 Diagnóstico Clínico e Molecular em FAP

A FAP é uma doença sistêmica com uma apresentação clínica muito variável. Geralmente não há sintomas associados e por este motivo o diagnóstico é tardio. Os pólipos podem raramente dar sintomas específicos de sangramento, anemia, secreção mucosa e diarreia até quadros de sub-oclusão ou oclusão intestinal de acordo com o tamanho,

localização e agrupamento. Os sintomas inespecíficos são de desconforto abdominal, dor abdominal, alteração de hábito intestinal e perda de peso. Recomenda-se iniciar rastreamento em familiares de pacientes portadores de FAP a partir dos 12 anos se a realização do teste genético não for possível realizar retossigmoidoscopia flexível uma vez ao ano e ao encontrar pólipos indicar a colonoscopia⁴¹.

A FAP classifica-se clinicamente de acordo com o número de pólipos em FAP clássica, mais de 100 pólipos adenomatosos no cólon e reto, FAP profusa com milhares de pólipos, mais de 5.000 e FAP atenuada com menos de 100 pólipos adenomatosos que surgem em torno da quinta década de vida^{42, 43}.

Atualmente, pelo fato de não ser possível contar com precisão os adenomas de cólon em muitos pacientes com FAP a Sociedade Internacional de Tumores Hereditários do Aparelho Digestivo (InSiGHT) desenvolveu um esquema de estadiamento e classificação de pólipos para o cólon e reto em portadores de FAP através da colonoscopia e retossigmoidoscopia conhecida como “InSiGHT polyposis staging system (IPSS)”. Esta nova proposta de classificação é uma escala dividida em cinco estágios baseados no número e tamanho dos adenomas do cólon e do reto. Fatores como grau de displasia, idade e manifestações extra-cólicas não foram consideradas nesta avaliação. O objetivo da classificação é definir para cirurgiões e endoscopistas o melhor manejo de pacientes portadores de FAP. A definição por estágios das indicações de ressecções dos pólipos, a definição de casos para quimioprevenção e o tipo de cirurgia profilática mais adequada para cada estágio. O “InSiGHT Polyposis Staging System-Colon (IPSS-Colon)” refere-se aos casos que não foram submetidos a cirurgia profilática do cólon e o “InSiGHT Polyposis Staging System-Rectum (IPSS-Rectum)” refere-se a pacientes já submetidos a cirurgia profilática com preservação do reto e define o melhor manejo para os pólipos de reto que venham a surgir. A classificação está demonstrada nas Tabelas 1 e 2 e foi adotada no presente trabalho⁴⁴.

Tabela 1 - InSiGHT Polyposis Staging System-Colon (IPSS-Colon)

Estágio	Descrição dos pólipos	Intervenção Clínica	Comentários
0	< 20 pólipos, todos < 5mm	(A) Repetir Colonoscopia em 2 anos	Fazer biópsia para confirmar histologia e a critério remover os pólipos
1*	20 a 200 pólipos, maioria < 5mm, nenhum >1cm	(B) Repetir Colonoscopia em 1 ano	Considerar Colectomia especialmente se alta contagem de pólipos
2*	200 a 500 pólipos, sendo que menos de 10 pólipos serão > 1cm	(C) Repetir Colonoscopia em 1 ano e realizar polipectomia	Remover os grandes pólipos para adiar a cirurgia ou considerar a cirurgia
3*	500 a 1000 pólipos, ou qualquer número de pólipos sendo que de 10 a 50 pólipos serão > 1cm e passíveis de polipectomia completa	(D) Repetir Colonoscopia em 6- 12 meses	Remover o maior número de pólipos se houver razão para adiar a cirurgia
4	>1000 e/ou pólipos de crescimento confluyente e não passíveis de polipectomia, ou CCR invasivo	(E) Colectomia ou proctocolectomia são indicadas	Qualquer decisão de adiar a cirurgia deve ser altamente individualizada e baseada em circunstâncias convincentes

Fonte: Lynch, P.M., et al. Ref: ⁴⁴

(*)Presença de adenoma com displasia de alto grau justifica classificar em Estágio 4

Tabela 2 - InSiGHT Polyposis Staging System-Rectum(IPSS-Rectum)

Estágio	Descrição dos pólipos	Intervenção Clínica	Comentários
0	0 a 10 pólipos, todos < 5mm	(A) Repetir retossigmoidoscopia em 1 ano	
1*	10 a 15 pólipos, maioria 5mm < , nenhum > 1cm	(B) Ressecção de pólipos, Repetir retossigmoidoscopia em 1 ano	Considerar quimioprevenção
2*	10 a 25 pólipos, > 1cm mas passíveis de remoção completa	(C) Repetir retossigmoidoscopia em 6 meses e realizar polipectomia preferencialmente	Remover os grandes pólipos e considerar quimioprevenção
3*	> 25 pólipos passíveis de remoção completa ou qualquer remoção incompleta de pólipos séssil ou qualquer evidência de Hemorragia Digestiva Baixa (HDB) se excisão incompleta	(D) Repetir retossigmoidoscopia em 3-6 meses e considerar proctocolectomia	Remover os grandes pólipos e considerar segunda opinião no manejo
4	>25 não passíveis de remoção completa ou qualquer remoção incompleta de pólipo séssil ou qualquer evidência de HDB, ou CCR invasivo	(E) Proctocolectomia e revisão do pouch ileal em 3 meses	Qualquer decisão de adiar a cirurgia deve ser altamente individualizada e baseada em circunstâncias convincentes

Fonte: Lynch, P.M., et al. Ref: ⁴⁴

(*)Presença de adenoma com displasia de alto grau justifica classificar em Estágio 4

Em relação ao diagnóstico molecular os testes genéticos são geralmente inicialmente realizados em indivíduos sabidamente afetados, cujo diagnóstico clínico já foi firmado. Se a mutação é encontrada no indivíduo, ela deve ser investigada nos familiares. Se a mutação não for encontrada, o indivíduo deve ser orientado que existem fatores que causam a síndrome e ainda podem não ser identificados pelos testes disponíveis, e orientado assim como os familiares a continuarem com rastreamento clínico ⁴⁵.

Todo teste genético deve ser realizado após aconselhamento genético pré-teste, onde se aborda a patologia, diagnóstico, benefícios do teste, confidencialidade. O resultado do teste é entregue após um aconselhamento pós-teste onde se aborda o significado do resultado do teste e suas implicações clínicas, assim como planejamento de seguimento para o indivíduo e familiares. Existem três possíveis resultados para o teste genético, o teste positivo que confirma a mutação *APC* no caso índice, ou probando, e permite a avaliação preditiva dos familiares. O resultado negativo, em pacientes clinicamente portadores de FAP, deve ser investigado por um segundo teste de *MUTYH*. Já o resultado inconclusivo onde encontramos variantes de significado indeterminado (*VUS*), cujo impacto clínico ainda não está estabelecido na literatura, ou ainda aquelas variantes novas do tipo *missense* para as quais a patogenicidade ainda não foi determinada. Nos casos de *VUS*, familiares devem receber a orientação de seguimento, mas não realizam o teste preditivo ³¹.

2.4 Manifestações extra-cólicas

A incidência das manifestações extra-cólicas pode chegar a 40% dos pacientes, ocorrem sintomas de acordo com a camada germinativa afetada. Além de pólipos de cólon e reto pólipos podem ser encontrados também no trato digestivo alto como estômago e duodeno, intestino delgado, tireóide, adrenais, pâncreas e até hipófise. Os indivíduos podem ainda apresentar cistos de inclusão de pele, cistos sebáceos, lipomas, anormalidades dentárias com dentes supranumerários, lesões da retina caracterizando a hipertrofia do epitélio pigmentado da retina (CHRPE), tumores endócrinos, tumores de SNC, tumores hepáticos, adenomas e adenocarcinoma na árvore biliar e papila duodenal, tumores desmóides e osteomas ⁴⁶.

2.4.1 Adenomas do Trato Digestivo Alto

Os adenomas podem atingir o trato digestivo alto acometendo principalmente estômago, papila duodenal e duodeno. No estômago observamos pólipos adenomatosos, hamartomatosos e PGF. Pólipos adenomatosos são encontrados no estômago e duodeno, principalmente na região periampular e podem sofrer transformação maligna evoluindo para adenocarcinoma. O carcinoma periampular é atualmente uma das principais causas de morte em pacientes pós colectomia profilática, assim como tumores desmóides, e ocorre em aproximadamente 5-6% dos casos em 10 anos após a colectomia profilática. Por este motivo a endoscopia com duodenoscópio de visão lateral deve ser realizada uma vez ao ano, ou até de 3-5 anos se ausência de lesões em exames de repetição ⁴⁷.

A classificação usada para o trato digestivo alto é a Classificação de Spiegelman. Spiegelman realizou uma classificação para pólipos duodenais baseada no número de pólipos, tamanho, histologia e severidade da displasia conforme descrito na Tabela 3. A vigilância para adenocarcinoma duodenal e subsequente encaminhamento precoce para a cirurgia curativa não tem sido eficaz. Estágio IV de Spiegelman para polipose duodenal tem alto risco para adenocarcinoma em torno de 36% de risco de desenvolvimento de carcinoma e a terapêutica endoscópica nestes casos tem papel muitas vezes limitado. Pacientes de alto risco precisam de vigilância endoscópica mais abrangente ⁴⁸.

Tabela 3 - Classificação de Spiegelman para pólipos duodenais em FAP

	Estágio 1	Estágio 2	Estágio3
Número de Pólipos	1-4	5-20	> 20
Tamanho dos pólipos(mm)	1-4	5-10	> 10
Histologia	Tubular	Tubuloviloso	Viloso
Displasia	Baixo Grau	Baixo Grau	Alto Grau

Estágio 0: 0 pontos; Estágio I: 1-4 pontos; Estágio II: 1-4 pontos; Estágio III: 7-8 pontos; Estágio IV: 9-12 pontos

Os pólipos são acumulados por número de pólipos, tamanho, histologia e severidade da displasia

Estágio I: 1-4 pontos significa polipose leve

Estágio III e IV: 7-12 pontos implica em polipose duodenal severa

Fonte: tabela adaptada da referência ⁴⁹.

Os pólipos duodenais e da papila são tratados com ressecção endoscópica até a mucosa. Estas ressecções podem ser acompanhadas por Ultrassom Endoscópico (USG endoscópico) para mucosectomia adequada, além disso Argon-plasma pode ser usado para destruir pequenos adenomas após mucosectomia, o argônio deve ser usado com muito cuidado pois pode gerar estenose duodenal. Existem estudos que preconizam o uso de

inibidores específicos da enzima ciclooxygenase 2 (COX-2), celecoxib na dose de 800mg/dia por no mínimo 6 meses para Spiegelman III. Displasias graves e de rápido crescimento podem ser tratadas com cirurgia, sendo a cirurgia de Whipple o procedimento mais realizado. Existem serviços que realizam duodenectomia com preservação do piloro e do pâncreas, trata-se de cirurgia segura com alta qualidade de vida quando comparada a cirurgia de Whipple, mas que deve ser realizada por cirurgião familiarizado ao ato⁵⁰.

A Tabela 4 abaixo descreve a recomendação do intervalo dos exames e tratamento de acordo com a classificação de Spiegelman.

Tabela 4 - Intervalo de exames endoscópicos de acordo com a Classificação de Spiegelman

Spiegelman Estágio 0 e I	Endoscopia com intervalos de 5 anos
Spiegelman Estágio II	Endoscopia com intervalos de 3 anos
Spiegelman Estágio III	Endoscopia com intervalos de 1-2 anos Considerar USG endoscópico
Spiegelman Estágio IV	Considerar Celecoxib 800mg/dia Endoscopia e USG endoscópico Considerar cirurgia

Fonte: tabela adaptada da referência³⁷.

2.4.2 Tumores Desmóides

Tumores desmóides ocorrem em 7-12% dos indivíduos portadores de FAP. São caracterizados por proliferação fibroblástica que começa em tecidos de partes moles profundos músculo-aponeuróticos, apresentam crescimento infiltrativo, tendência à recorrência local, mas são incapazes de dar metástase. Biologicamente a proliferação fibromatosa fica classificada entre tecido fibroso e fibrossarcoma⁵¹.

Representam menos de 3% dos tumores de partes moles. A incidência é de 3 a 4 casos por 1 milhão de pessoas, em torno de 900 casos por ano nos Estados Unidos. A maioria dos casos entre 15 e 60 anos, com pico em torno de 30 anos e com maior incidência em mulheres em uma proporção de 2:1⁵².

Dois tipos diferentes de tumores desmóides são descritos, tumores esporádicos e tumores associados à FAP. Em 1950, Gardner et al. descreveram uma situação na FAP onde os indivíduos apresentavam pólipos no cólon, osteomas, tumores papilíferos de tireóide e cistos sebáceos, foi chamada de Síndrome de Gardner. Na FAP a incidência de desmóide varia de acordo com o sítio de mutação APC⁵³.

As características clínicas dos tumores desmóides são heterogêneas, são tumores de alta morbidade, podem apresentar crescimento exacerbado com compressão de órgãos, assim como podem ter comportamento de estabilização e até de remissão espontânea. As localizações mais comuns são: músculo reto abdominal, mesentério e pelve. Existem alguns fatores descritos associados ao desenvolvimento de tumores desmóides, como maior incidência durante e após a gravidez e após a exposição a contraceptivos orais e relatos de regressão espontânea do tumor durante a menopausa, na maior parte das vezes são tratados como sarcomas⁵⁴.

As manifestações variam com a localização da tumoração. Quando em superfície os pacientes apresentam, na maioria das vezes dor local. Se a lesão estiver em planos profundos pode ocorrer contraturas, dor, disfunção e se as lesões atingirem raízes nervosas pode haver sintomas de parestesias e alterações motoras, compressão de órgãos com sintomas de obstrução intestinal, insuficiência renal e comprometimento letal de órgãos levando à morte. Tumores desmóides podem ser estadiados conforme ilustra a Tabela 5. Este sistema é útil para analisar a evolução e o comportamento do tumor desmóide intra-abdominal⁵⁵.

Tabela 5 - Estadiamento de tumores desmóides

Estádio I	Doença assintomática sem crescimento e <10cm no diâmetro máximo
Estádio II	Minimamente sintomática sem crescimento ou >10cm no diâmetro máximo
Estádio III	Doença sintomática ou com crescimento lento ou complicações obstrutivas
Estádio IV	Doença sintomática com crescimento rápido ou complicações graves

Fonte: tabela adaptada da referência⁵⁵

Para tumores circunscritos o tratamento é a ressecção cirúrgica. A radioterapia pode ser realizada como tratamento adjuvante. Estes tumores tem característica infiltrativa, não apresentam cápsula, os seus limites são difíceis e nem sempre se consegue ressecção completa na cirurgia. Terapias com tamoxifeno, anti-inflamatórios não-esteróides, inibidores de COX-2 e quimioterapia clássica tem resultados muito variáveis. Não há estabelecido um protocolo de terapia ideal para esta doença, sendo que o mais importante é a avaliação multidisciplinar⁵⁶.

Bertagnollia et al. em uma série relativamente grande de 21 pacientes com FAP e onde 93% dos pacientes apresentaram progressão para tumores desmóides, com doença irresssecável, demonstrou resposta ou estabilidade da doença com a combinação de agentes

quimioterápicos citotóxicos que incluía doxorrubicina lipossomal, como primeira linha e Vinorelbine, como segunda linha e com a realização de cirurgia, quando possível. A estratégia para tumores desmóides em pacientes com FAP deve ser individualizada, levando em consideração a extensão da doença, morbidade e potenciais benefícios versus riscos das diferentes modalidades de tratamento⁵⁷.

Para pacientes submetidos a ressecção cirúrgica o risco de ocorrência de desmóides é de 50- 70%. O trauma operatório é considerado um fator predisponente relevante que induz o crescimento de tumores desmóides em pacientes com FAP. Os tumores desmóides podem aparecer de 2 a 5 anos após a cirurgia de colectomia e relacionam-se a mutações envolvendo os códons 1309 à 1444⁵⁸.

2.4.3 Osteomas

Os osteomas decorrem de osteogênese lenta de ossos compactos. A incidência é de 20% em FAP e acometem principalmente os ossos da face, crânio e mandíbula. Em poucos casos faz-se necessário a intervenção cirúrgica para correção cosmética. Identifica-se normalmente osteomas em indivíduos com mutação *APC* entre os códons 767 e 1513, que é uma área do gene associada também à ocorrência de hepatoblastomas, cistos sebáceos e CHRPE. Para rastreamento indica-se a realização de Raio X (RX) dos ossos do crânio, face e mandíbula⁵⁹.

2.4.4 Lesões Cutâneas

As lesões cutâneas são tumores benignos de pele como cistos epidérmicos, lipomas, fibromas. Estas lesões são identificadas por exame clínico minucioso, mas a baixa sensibilidade diagnóstica de lesões de pele associadas à FAP impede a sua utilização como marcador para FAP na prática clínica. Há prevalência significativamente maior de lipomas múltiplos em idade mais jovem. Em estudo recente, quase a metade de todos os pacientes portadores de FAP tiveram pelo menos uma lesão de pele associada à Polipose, em comparação com um terço dos controles. Múltiplos lipomas e lesões de pele combinados foram significativamente mais prevalentes em portadores de mutação do *APC*, assim como a ocorrência de hipertrofia do epitélio pigmentado da retina (CHRPE). Este estudo mostra que

a associação entre lesões de pele e CHRPE é observada quando a mutação está entre os códons 148-2043, região mais alargada que a associação anterior que descrevia entre os codóons 311-1465⁶⁰.

2.4.5 Hipertrofia congênita do epitélio pigmentado da retina (CHRPE)

As lesões de retina são muito comuns, ocorrem em até 90% dos portadores de FAP. Trata-se da manifestação extra-cólica mais comum. A CHRPE é uma lesão pigmentar plana da retina que não causa sintomas visuais se não atingirem a mácula. A CHRPE na FAP é representada por quatro ou mais lesões (às vezes lesões múltiplas), arredondadas, planas, hiperpigmentadas bilaterais e agrupadas. O diagnóstico é feito por exame de fundo de olho e devido à variabilidade das lesões, na forma, tamanho e pigmentação foi proposta uma classificação conhecida como Classificação de Traboulsi, descrita na Tabela 6⁶¹.

Tabela 6 - Classificação de CHRPE por Traboulsi

Tipo A	Lesões maiores, pigmentadas, ovais, envoltas por halo despigmentado. São específicas de FAP.
Tipo B	Lesões menores, circulares, pigmentadas. Podem estar presentes na população geral, mas são múltiplas na FAP
Tipo C	Lesões grandes (maiores que metade do diâmetro do disco óptico).
Tipo D	Lesões atróficas grandes, com ou sem halo despigmentado.
Tipo E	Lesões pontuais e atróficas, não relacionam-se a FAP.

Fonte: tabela adaptada da referência⁶¹.

O exame de fundoscopia normal não exclui o diagnóstico de FAP, cerca de 10% das lesões são vistas somente por angiofluoresceinografia ocular e as alterações histopatológicas vão desde hipertrofia de uma camada do epitélio superficial até o acometimento de todas as camadas da retina, lesão conhecida como “adenoma de retina”. Espera-se que indivíduos com mutações iguais apresentem o mesmo fenótipo mas isso pode não ocorrer, pode haver alterações fenotípicas intra-familiares, sendo que o caso índice pode apresentar CHRPE e os familiares mutados não apresentarem. O inverso com a ausência de CHRPE no caso índice e presença nos familiares, portadores da mesma mutação, também pode ocorrer. Na literatura a mutação envolve diversos códons, como 463 à 1387, 311 à 1444, 413 à 1387, 542 à 1309 o que dificulta as correlações⁶².

2.4.6 Tumores malignos extra-cólicos

Diversas neoplasias extra-cólicas tem sido relatadas associadas a FAP e também vários relatos de neoplasia do reto remanescente após cirurgia profilática com ileorretoanastomose. Observam-se neoplasias de SNC, tireóide, fígado, pâncreas e papila duodenal. O carcinoma papilar de tireóide ocorre em 1-2% dos pacientes, geralmente em mulheres jovens em uma proporção de 17 mulheres para 1 homem. A idade média do diagnóstico é 27 anos. A doença nodular da tireóide é muito comum e às vezes nódulos menores que 9mm são malignos. O acompanhamento com USG e punção com agulha fina é a recomendação para nódulos suspeitos. O prognóstico geralmente é favorável mesmo se houver comprometimento linfonodal⁶³.

O hepatoblastoma ou carcinoma hepatocelular (HCC) é uma neoplasia rara de origem embrionária, que acomete crianças entre 6 meses e 4 anos de idade, podendo ocorrer mais raramente em adolescentes. O tumor associado à FAP foi descrito em 1983 por Kingston, onde explica que a inativação bialélica do gene *APC* pode contribuir para o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular (HCC)⁶⁴.

Os HCC são 750 a 7.500 vezes mais frequentes em pacientes portadores de FAP do que na população geral, mas o risco absoluto de uma criança desenvolver o HCC é de 2%. Nos casos de HCC, a mutação no gene *APC* normalmente está entre os códons 141 e 1751. O acompanhamento deve ser feito com a dosagem de *α-fetoproteína* que aumenta em 90% dos casos e USG de abdome uma vez ao ano⁶⁵.

Em relação aos Tumores de SNC a associação entre FAP e tumores cerebrais foi descrita pela primeira vez em 1959 por Turcot, chamada Síndrome de Turcot na literatura e posteriormente *brain tumor polyposis* (BTP). Os pacientes que apresentam BTP são classificados em dois grupos distintos baseados no fenótipo dos pólipos, na presença de CCR, no tipo da neoplasia cerebral (glioma ou meduloblastoma), na presença de lesões cutâneas, manchas café com leite de pele e consanguinidade. A BTP tipo 1 consiste na presença de glioma e adenomas colorretais sem FAP, nestes pacientes observa-se erros de replicação do DNA, o que sugere uma relação com câncer colorretal hereditário sem Polipose (Síndrome de Lynch), doença caracterizada por alterações dos genes de reparo do DNA. A BTP tipo 2 consiste na ocorrência de tumores do SNC em pacientes com FAP, com mutação no gene *APC* que sugere uma predisposição a ocorrência de tumores do SNC. Ocorre um aumento de

incidência de meduloblastoma, astrocitomas de alto grau, astrocitomas de baixo grau e ependimomas⁶⁶.

Em portadores de FAP, o meduloblastoma é o tumor mais comum do SNC, acomete crianças geralmente na primeira década de vida, localizam-se preferencialmente na linha média do cerebelo. Os sintomas são de disfunção cerebelar, hidrocefalia e hipertensão intracraniana e o tratamento consiste na remoção cirúrgica do tumor, radiofrequência, radioterapia e quimioterapia. Observa-se sobrevida global média após 5 anos de 50 a 70% dos casos⁶⁷.

2.5 Genética Molecular

2.5.1 Gene *APC*

O gene *Adenomatous Polyposis Coli (APC)* é um gene extenso, apresenta 8.531 pares de bases, codificados em 15 éxons, sendo que no éxon 15 há mais de 6.500 nucleotídeos (NM_000038.5). O éxon 15 compreende mais de 75% da sequência codificante e nele ocorre cerca de metade das mutações causadoras de FAP⁹.

O gene *APC* localiza-se no cromossomo 5q21-22, produz a proteína *apc*, de 2843 aminoácidos (AA) que regula a β -catenina celular. Em condições normais a β -catenina ligada a E-caderina inibe o ciclo celular. Se o gene *APC* estiver mutado a β -catenina vai aumentar no citoplasma celular e ativar genes de proliferação celular. A evolução dos adenomas para carcinomas ocorre por danos sucessivos nos genes regulatórios e inativação do gene *APC*. Em até 25% dos casos de FAP essa produção de uma proteína *apc* inativada pode ocorrer por mecanismos de ruptura da sequência normal do gene *APC*, por inserção ou deleções. Há casos de anomalias herdadas em proteínas que regulam a proteína *apc* sem afetá-la estruturalmente e outros como o mosaicismismo que ocorre em até 20% dos casos e pode, por exemplo, afetar células intestinais e não ser encontrado em células mononucleares do sangue gerando um teste falso negativo^{68, 69}.

A Figura 5 mostra o gene *APC* localizado no braço longo (q) do cromossomo 5 entre as posições 21 e 22.

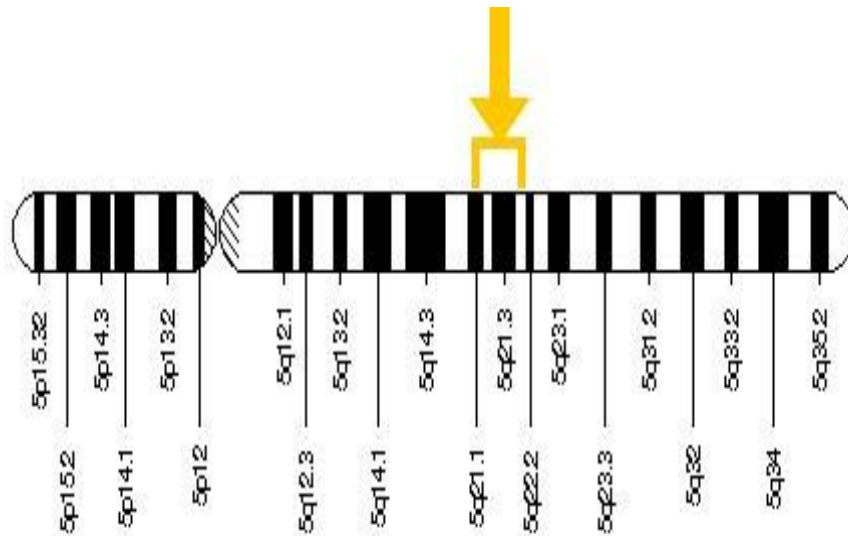


Figura 5: Gene *APC* no braço longo (q) do cromossomo 5 entre as posições 21 e 22

Fonte: figura adaptada da referência⁷⁰

Os diferentes tipos de mutações no gene *APC*, resultam em diferentes manifestações fenotípicas, incluindo variações na agressividade tumoral e a presença das manifestações extra-cólicas⁷¹.

A teoria de Knudson, descrita como teoria dos dois eventos, diz que para o desenvolvimento de um câncer são necessárias duas mutações, para inativar cada alelo de um gene supressor tumoral. Este fato é explicado pelo fato de que se somente um alelo do gene estiver danificado, o segundo alelo pode ainda conseguir produzir a proteína correta. Considera-se então que alelos mutantes de genes supressores de tumor são geralmente recessivos. Em tumores que se desenvolvem por hereditariedade, uma mutação é herdada na linhagem germinativa e outra mutação pode ser somática ou ocorrer ao longo da vida. Em tumores esporádicos, as duas mutações são somáticas e adquiridas ao longo da vida. Isto explica como alguns tipos de câncer podem ser tanto esporádicos quanto hereditários e esta hipótese também esclarece porque algumas doenças hereditárias não se manifestam em todos os indivíduos da família, pois a segunda mutação ocorre normalmente ao acaso ou depende de alelos recessivos⁷².

Em relação ao gene *APC*, as mutações patogênicas mais descritas são mutação *nonsense* e *frameshift*, representando cerca de 98% dos casos. Mutações *nonsense* resultam da substituição de um par de bases por outro levando a uma mudança na cadeia de sequência do DNA e formam um "stop codon" ou códon de parada com terminação precoce

de síntese proteica, a proteína é interrompida antes do seu término. As mutações *frameshift* são causadas por substituição de um nucleotídeo por outro, e incluem inserções e deleções, variando de um único par de bases a vários nucleotídeos, e modifica o marco de leitura, alterando dessa maneira a síntese proteica. Podemos ainda encontrar mutações do tipo rearranjos, *missense* de *splicing*. A mutação truncada (*nonsense*) é detectada em 80% dos casos. Desde 1991, há mais de 825 mutações diferentes descritas na literatura, com dois *hotspots* conhecidos nos códons 1061 e 1309, responsáveis por 11% e 17% das mutações, respectivamente. Além disso, observa-se acúmulo de mutações entre os códons 1250 e 1464, sendo esta região denominada *mutation cluster region* (MCR) ⁷³.

Há ainda a possibilidade de 30% a 50% dos pacientes com quadro clínico típico para FAP não apresentarem mutações pontuais no gene *APC* devido à presença de deleções genômicas envolvendo todo o gene. Além disso, outra possibilidade é a de um diagnóstico diferencial, com um quadro de FAP atenuada que está associada a mutações do gene *MUTYH* ou *MYH*, localizado no cromossomo 1 (1p33-34) ⁷⁴.

Observa-se que a severidade da doença e a ocorrência das manifestações extra-cólicas são correlacionados com a localização da mutação no gene *APC*. Mutações até o éxon 6 dão sintomas mais suaves e AFAP. Mutações até o éxon 9, caracterizam-se pela ausência de CHRPE, enquanto que mutações a partir do códon 1309 associam-se a um risco seis vezes maior de tumores desmóides com variações fenotípicas entre os indivíduos atribuídos ao meio ambiente e a genes modificadores. As correlações genótipo-fenótipo na FAP serão úteis nas decisões relativas à indicação dos exames de seguimento e cirurgias profiláticas ⁷⁵. A Figura 6 ilustra o gene com 15 éxons e alguns exemplos de correlações genótipo-fenótipo pela localização da mutação no gene.

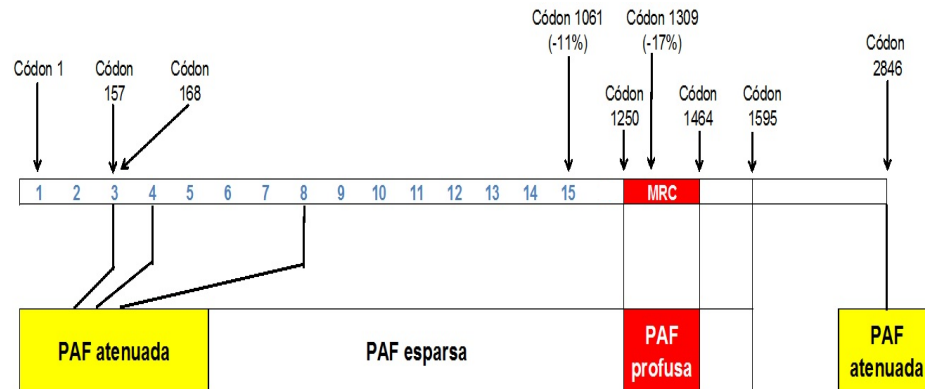


Figura 6: Correlação genótipo-fenótipo pela localização da mutação no gene *APC*

Fonte: figura adaptada da referência¹²

2.5.2 Gene *MUTYH*

O gene *MUTYH* ou *MYH* está envolvido no reparo do pareamento do DNA, localiza-se no cromossomo 1 (1p33-34) e tem 16 exóns⁷⁴.

A Polipose atenuada associada ao *MUTYH* é uma síndrome autossômica recessiva caracterizada pela presença de menor quantidade de pólipos em cólon, reto e tubo digestivo. Duas mutações que são variantes *missense* são frequentes: p.Tyr165Cys e p.Gly382Asp. As mutações variam em grupos étnicos e estima-se que menos de 1% dos casos de CCR nas populações europeia e norte-americana devam-se a mutações bialélicas no gene *MYH*⁷⁶.

O fenótipo é variável, sendo que o indivíduo deve apresentar história familiar de polipose e de 10 a 100 pólipos adenomatosos no cólon. A idade média de desenvolvimento do CCR é de 49 anos (21-70). Além disso, a presença de tumores sincrônicos ou metacrônicos é observada em até um terço dos casos⁷⁷.

2.6 Correlação Genótipo-Fenótipo em FAP

Clinicamente a FAP é classificada pelo número de pólipos encontrados no cólon através da colonoscopia. Classifica-se em: profusa, clássica e atenuada. Na FAP profusa o indivíduo apresenta milhares de pólipos no cólon e reto, no geral mais de 5.000 pólipos adenomatosos. Caracteriza-se por ser de início precoce, acometendo adolescentes entre 12

e 20 anos, e apresentam frequentemente mutação germinativa no códon 1309 do gene *APC*. Esta mutação caracteriza uma forma muito grave de polipose e desenvolvimento precoce de CCR. As mutações em polipose profusa são descritas também entre os códons 1250 e 1464^{78,79}.

A FAP clássica, também chamada esparsa, caracteriza-se por mais de cem pólipos no cólon e reto, as manifestações ocorrem entre 20 e 30 anos, e as mutações mais encontradas estão entre os códons 157 e 1595. Essa forma de FAP apresenta um comportamento menos agressivo e o CCR desenvolve-se em torno de 40 anos⁸⁰.

A FAP atenuada (AFAP) é uma variante e as manifestações fenotípicas principais são a presença de menos de 100 pólipos adenomatosos no cólon, que também tendem a ser mais proximais acometendo cólon direito até a flexura esplênica. A idade média de ocorrência é de 55 anos. As mutações no gene *APC* ocorrem em regiões proximais do códon 168, entre os éxons 6 e 9, e no códon 2846 do éxon 15. As mutações no códon 2846 caracterizam um menor risco de câncer no reto, mas associa-se a maior ocorrência de tumores desmóides. São descritas ainda mutações nos extremos dos éxons 3, 4, 5 e 15^{81, 82}.

As mutações dos vários sítios do gene *APC* mostram manifestações fenotípicas diferentes. As manifestações fenotípicas não se limitam ao cólon e em relação às manifestações extra-cólicas, o sítio da mutação *APC* mostra um papel específico desta proteína em diferentes tecidos. As manifestações extra-cólicas envolvem pólipos adenomatosos gástricos, duodenais, tumores desmóides, câncer de tireóide, osteomas, hipertrofia congênita do epitélio pigmentado da retina (CHRPE), tumores do sistema nervoso central (SNC) e outros. Notam-se ainda manifestações fenotípicas diferentes entre indivíduos com a mesma mutação e acredita-se que variações ambientais e presença de genes modificadores podem contribuir para essa variabilidade fenotípica³⁰.

Descreve-se correlação entre presença de pólipos gástricos e duodenais em pacientes com mutação nos códons 564-1465⁸³.

Tumores desmóides são associados a mutações do códon 1444⁸⁴.

A FAP associada a hipertrofia congênita do epitélio pigmentado da retina (CHRPE), foi descrita em 1993, em um grupo de 42 pacientes com mutações após o éxon 9⁸⁵.

Já osteomas são descritos em pacientes portadores de mutações entre os códons 767 e 1513, área associada também a CHRPE e hepatoblastoma⁵⁹.

O carcinoma papilífero de tireóide correlacionado a FAP ocorre quando há mutações no final do éxon 15, no códon 1220 (1286-1513) e afeta cerca de 1 a 2% dos portadores de FAP⁸⁶.

A Tabela 7 ilustra alguns exemplos de correlação genótipo-fenótipo para FAP.

Tabela 7 - Correlação genótipo-fenótipo em FAP.

Correlação genótipo-fenótipo em FAP		
Fenótipo	Genótipo	Referências
Polipose profusa	códons 1250-1464	Caspari, Nagase Bertario, Friedl ^{73, 79, 84, 87}
Polipose atenuada	códon 168, códon 2846	Soravia, Spirio ^{81, 82}
CHRPE	éxon 9-15, códon 463-1387	Olschwang ⁸⁵
Osteomas	códons 757-1513	Bisgaard ⁵⁹
Tumores desmóides	códons 1445-1578	Caspari, Bertario ^{84, 87}
Câncer de tireóide	códon 1220(5')	Cetta ⁸⁶
Câncer retal após colectomia com ileorretoanastomose	códons 1250, 1309, 1328, 1250-1464	Vasen, Bertario ^{84, 88}

Fonte: tabela adaptada da referência³⁰.

No Brasil em 1994 foi publicada a primeira mutação no gene *APC* em uma família em acompanhamento no Hospital A. C. Camargo (São Paulo - Brasil) com mutação nonsense, no éxon 15, códon 1291 com fenótipo agressivo no cólon e reto, indivíduos com vários pólipos e tumores se desenvolvendo em idades precoces e várias manifestações extra-cólicas⁸⁹.

Posteriormente, em 2013, Torrezan et al. publicaram o primeiro estudo brasileiro retrospectivo, com a avaliação de 23 famílias, entre 1998 e 2011, do Registro de Câncer Hereditário do Hospital A. C. Camargo (São Paulo - Brasil) com relato de 14 mutações patogênicas no gene *APC*, uma deleção completa de 1-15, códons 150, 283, 287, 302, 396, 1017, 1294, 1309, 1367, 1450, 1465, duplicação do éxon 1-3 e uma variante missense p.Val1789Leu(c.5365G>C) e outras 6 mutações no gene *MUTYH*. Realizou correlação das mutações com tipo de polipose, alterações gástricas e duodenais, tumores desmóides e osteomas. Encontrou alterações gástricas e duodenais em 79% dos indivíduos testados, encontrou FAP profusa nos códons 283, 302, 1017, 1294, 1309, 1367, 1465 com tumores desmóides e osteomas, associados nos códons 302, 109 e 1465⁹⁰.

2.7 Tratamento Cirúrgico para FAP

A principal causa de morte em pacientes portadores de FAP é o câncer colorretal, resultante da transformação maligna dos adenomas. O risco de desenvolvimento de câncer varia com o genótipo e o sucesso da prevenção depende da indicação do tratamento cirúrgico adequado¹².

A segunda causa de morte são os tumores desmóides, que acometem até 30% dos portadores de FAP. Histologicamente os tumores desmóides são classificados como benignos, mas são clinicamente agressivos e desenvolvem-se em 50% dos casos após a cirurgia abdominal em portadores de FAP. Os tumores desmóides são constituídos por um tecido fibro-aponeurótico, que cresce lentamente na cavidade abdominal podendo fixar as alças intestinais, causando dor abdominal, isquemia, perfurações e fístulas^{91, 92}.

O teste molecular auxilia na decisão do tipo de procedimento cirúrgico, assim como a severidade da doença influencia na decisão de preservação do reto. O reto afetado por mais de 20 adenomas, com displasia acentuada, adenomas > 3cm ou câncer não deve ser preservado. Uma grande preocupação após o procedimento profilático de colectomia são tumores metacrônicos que ocorrem em 12 a 43% dos casos e por muito tempo a única opção cirúrgica foi a proctocolectomia com ileostomia terminal definitiva para casos de FAP severa. Os tipos de procedimentos cirúrgicos são: colectomia total com ileorretoanastomose, proctocolectomia com *pouch* ileal e anastomose anal, e raramente proctocolectomia com ileostomia terminal baseado no risco de desenvolvimento de câncer retal. Atualmente, a cirurgia profilática mais realizada é a colectomia com ileorretoanastomose. É feita com a preservação de 15 cm de reto para a anastomose do ileo terminal e o paciente deve concordar com um regime de vigilância clínica posterior. Quando recomenda-se a colectomia profilática, as informações clínicas devem ser correlacionadas como diagnóstico molecular⁹³.

Não há uma orientação formal do melhor momento para a cirurgia profilática, a maior parte dos indivíduos são operados entre 15 e 25 anos, os planejamentos são individuais e sintomas como diarreia, sangramento, retardo de desenvolvimento e crescimento podem antecipar a cirurgia, sendo que a presença dos sintomas é um fator preditivo importante para CCR. Bulow et al. cita uma incidência de 60% de CCR para pacientes sintomáticos⁹⁴.

Existe um consenso para o uso do genótipo na decisão terapêutica destes pacientes principalmente se não apresentarem pólipos no reto. A idéia é comparar a mutação *APC*

com o tipo de polipose e observa-se polipose severa entre os códon 1250 e 1464, principalmente no códon 1309, polipose clássica e atenuada nas extremidades do gene e regiões intermediárias. A preservação do reto em polipose severa tem um risco de necessidade de reabordagem com proctectomia em até 60%⁷⁵.

Traumas cirúrgicos, alterações hormonais principalmente em mulheres, história familiar e mutações entre os códon 1445 e 1578 aumentam o risco para tumores desmóides e a recomendação é adiar a cirurgia pelo máximo de tempo possível. Há evidências atualmente destes pacientes se beneficiarem da cirurgia videolaparoscópica por menor manipulação cirúrgica e redução de aderências^{95, 96}.

As diretrizes atuais para FAP são vigilância, cirurgia profilática e quimioprevenção. Pacientes sob risco devem iniciar o acompanhamento endoscópico aos 12 anos e pólipos maiores sempre devem ser removidos. O tratamento farmacológico pode ser com anti-inflamatórios não hormonais, sulindac, celecoxib e aspirina que comprovadamente reduzem o número de pólipos, sendo que estas drogas podem ser usadas com intuito de adiar a cirurgia profilática, como terapia primária até o melhor momento para a cirurgia⁹⁷.

3 JUSTIFICATIVA

A FAP é uma síndrome com penetrância praticamente completa, ou seja, se existe o genótipo, haverá o fenótipo. Sua gravidade relaciona-se à localização da mutação no gene *APC*. A partir da análise da mutação do *APC* e do fenótipo podemos identificar grupos de pacientes de alto risco para doenças extra-cólicas e dessa forma aplicar medidas dirigida se personalizadas de vigilância e prevenção.

Sendo assim, a realização de correlações entre o genótipo e o fenótipo são extremamente importantes para caracterizar, acompanhar e tratar as famílias portadoras da doença.

Além disso, não existem, estudos de famílias brasileiras com esse fim, sendo que todas as análises e comparações até agora realizadas baseiam-se em dados de literatura internacional provenientes de estudos realizados em outras populações.

4 OBJETIVO

Correlacionar o genótipo e o fenótipo de indivíduos portadores FAP.

5 MATERIAL E MÉTODOS

Estudo prospectivo, com início em janeiro de 2012 e inclusão de pacientes portadores de FAP até dezembro de 2013. O estudo visou o rastreamento de manifestações extra-cólicas da doença. Foi realizado de acordo com protocolo de exames pré-estabelecidos em pacientes sabidamente portadores de FAP.

5.1 Critérios de inclusão

- 1) Pacientes portadores de FAP profusa, clássica ou atenuada.
- 2) Mutações germinativas identificadas no gene *APC*.

5.2 Origem dos pacientes

Pacientes portadores de FAP direcionados do ambulatório de cirurgia do Aparelho Digestivo para o ambulatório especializado de Oncogenética do Hospital de Câncer de Barretos (HCB) submetidos à rotina do ambulatório com anamnese direcionada em ficha padrão com descrição da história pessoal e familiar de CCR e manifestações extra-cólicas, construção de heredograma, aconselhamento genético pré-teste da proteína *APC* e pós-teste. A partir do momento que foi detectada a mutação o paciente foi submetido ao Protocolo de exames.

5.3 Protocolo de exames

O tipo de FAP e a sua associação com CCR foram avaliados por colonoscopia e anatomopatológico e para quantificação dos pólipos foi adotada a classificação do InSiGHT, descrita na tabela 1 e 2, anteriormente.

1- Avaliação da manifestação colônica: para a correlação fenótipo-genótipo do número de pólipos colônicos:

- pacientes não submetidos à colectomia: foi utilizada a colonoscopia.
- pacientes submetidos previamente a colectomia: foi avaliada a colonoscopia pré-operatória juntamente com o exame anatomopatológico da peça cirúrgica.

2- As sete manifestações extra-cólicas estudadas foram avaliadas por exames complementares específicos:

1- Tumores desmóides: avaliados por Tomografia de abdome total

2- Alterações duodenais (pólipos ou tumores): avaliados por Endoscopia Digestiva Alta (EDA).

3- Alterações gástricas (pólipos ou tumores): avaliados por Endoscopia Digestiva Alta (EDA).

4- Alterações tireoideanas: avaliadas por ecografia com Doppler de tireóide.

5- Alterações no SNC: avaliados por ressonância nuclear magnética (RNM) de encéfalo.

6- Osteomas: avaliados por Radiografia (RX) de crânio, mandíbula e de ossos da face que caracterizaram anomalias dentárias e osteomas.

7- Hipertrofia congênita do epitélio pigmentado da retina (CHRPE): exame de fundo de olho feito por médico oncologista, durante a consulta e confirmado por médico oftalmologista.

Foram avaliadas 35 famílias diferentes com a mutação para o gene *APC* e realizamos associação genótipo-fenótipo dos casos. A amostra é de conveniência e o tamanho da amostra foi definido pelo fluxo de 20 casos por ano, sendo avaliados 99 indivíduos entre casos índice e familiares.

5.4 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Foi solicitado dispensa do TCLE. O trabalho foi baseado em dados de fonte secundária. Não houve qualquer intervenção médica diretamente ligada ao estudo em questão e nem mesmo qualquer intervenção experimental relacionado ao projeto de pesquisa. Ademais, medidas outras visando a proteção e garantia dos direitos do sujeito de pesquisa tais quais a manutenção da privacidade, não revelação da identidade e sigilo médico foram expressamente asseguradas.

5.5 Análise do Gene *APC*

Os testes realizados foram feitos por extração de DNA de sangue periférico (DNA constitutivo) de todos os pacientes e familiares do estudo. A extração do DNA foi feita

utilizando o Kit QIAamp DNA Blood Mini (Quiagen) e seguindo as especificações do fabricante. O DNA extraído foi quantificado (NanoDrop), diluído para uma concentração de uso de 50 ng/ul e armazenado a – 20°C. Após a realização da extração de DNA, foi feita a pesquisa para a presença de mutações germinativas ao longo de toda a extensão codificadora do gene *APC*. As regiões intrônicas flanqueadoras também foram incluídas nos fragmentos amplificados e analisados. A análise foi feita por sequenciamento direto e bidirecional do DNA depois de realizada amplificação por Reação em Cadeia de Polimerase (PCR). Os primers utilizados para amplificação foram desenhados e devidamente validados pela equipe molecular do Laboratório de Diagnóstico Molecular do Hospital de Câncer de Barretos (dados confidenciais não publicados). Após a reação de PCR realiza-se, com a utilização da enzima ExoSap (Prodinol) a purificação dos produtos de PCR e, em seguida a reação de sequenciamento utilizando o *Big Dye Terminator 3.1* (Life Technologies). A eletroforese capilar foi feita através do sequenciador ABI-3500XL (*Applied Biosystem*). Os eletroferogramas foram analisados com o auxílio do software SeqScape (*Applied Biosystem*). Todas as amostras com variantes possivelmente deletérias identificadas são re-extraídas, submetidas à nova amplificação por PCR e novo sequenciamento bidirecional da região envolvida. Familiares em teste para mutações já identificadas nos casos índice do estudo foram incluídos para teste genético direcionado, isto é, não tiveram todo o gene analisado, mas apenas a região na qual a variante deletéria foi previamente identificada. Todas as variantes identificadas são classificadas quanto ao seu potencial deletério e efeito clínico com auxílio de bancos de dados disponíveis na literatura, sendo que os utilizados por nós foram os bancos *LOVD (Colon Cancer Gene Variant Database)* e *HGMD (Human Genome Variant Database)*.

Adicionalmente, todas as amostras foram analisadas para a presença de rearranjos gênicos, através da utilização do MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*).

5.6 Classificação de mutações do gene *APC*

A análise foi realizada de acordo com a divisão do gene *APC* em 15 exóns (NM_000038.5). Para analisar as mutações separamos os principais códons acometidos e comparamos com os dados da literatura conforme alguns estudos clássicos de Caspari et al, Vasen, et al, Wallis et al^{98, 88, 99}.

5.7 Análise estatística

Os dados estão apresentados em função de suas estatísticas descritivas. Foi calculado a média, o desvio padrão, o mínimo, o máximo e os quartis para as variáveis quantitativas e tabelas de frequência para as variáveis qualitativas.

Os dados foram analisados pelo Software SPSS V19.

5.8 Financiamento

Os testes moleculares são realizados atualmente dentro da rotina do Departamento de Oncogenética do Hospital de Câncer de Barretos (HCB) e financiados pelo Hospital. Não houve financiamento para presente estudo.

5.9 Riscos

Trata-se de estudo onde não se prevê intervenção terapêutica para o sujeito de pesquisa. Neste estudo foram avaliadas questões advindas de dados clínicos, resultados de exames laboratoriais (testes genéticos) e de imagem já realizados no contexto da prática clínica do serviço de oncogenética do HCB. Deste modo os riscos inerentes ao projeto são mínimos ou inexistentes. Os principais riscos do teste genético para o indivíduo são de origem psicológica. Entretanto todo e qualquer eventual risco envolvido na indicação do teste ou exames não foram acentuados pelo projeto de pesquisa em questão.

5.10 Comitê de Ética em Pesquisa:

O projeto foi submetido à apreciação do Comitê de ética em pesquisa do HCB em 24/06/2013 e aprovado pelo número CAAE: 15850813.8.0000.5437.

6 RESULTADOS

Foram incluídos 99 indivíduos portadores de FAP, do ambulatório de oncogenética do HCB, provenientes de 35 famílias com mutação no gene *APC* previamente identificada pelo Centro de Diagnóstico Molecular da mesma instituição, conforme tabela 8 abaixo.

Tabela 8 – Descrição das famílias estudadas com tipo de mutação e número de indivíduos de cada família

Família	Mutações <i>APC</i>	N
1	p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA)	11
2	p.Arg213Ter(c.637C>T)	11
3	p.Glu1309Aspfs*4(c.3927_3931delAAAGA)	5
4	p.Tyr1179Ter(c.3537_3543delTAGTTTA)	1
5	p.Arg302Ter(c.904C>T)	4
6	p.Gln1041Ter(c.3121C>T)	2
7	p.Asp849Glufs*11(c.2547_2550delTAGA)	1
8	p.Ser1104Glufs*19(c.3310_3316delTCACGGG)	2
9	p.Tyr986Ter(c.2958T>G)	13
10	p.Arg283Ter(c.847C>T)	1
11	p.Arg302Ter(c.904C>T)	5
12	p.Glu578Ter(c.1732G>T) Deleção éxon 15	3
13	p.Tyr1166Ter(c.3498T>A)	1
14	p.Asn1017Metfs*4(c.3050_3053delATGA)	1
15	p.Arg805Ter(c.2413C>T)	2
16	p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA)	1
17	Deleção em heterozigose do éxon1 ao 15	1
18	p.Glu1309Aspfs*4(c.3927_3931delAAAGA)	1
19	p.Arg302Ter(c.904C>T)	2
20	p.Gln1328Ter(c.3982C>T)	1
21	p.Arg283Ter(c.847C>T)	2
22	p.Arg554Ter(c.1660C>T)	1
23	p.Ala719Alafs*7(c.2157delT)	2
24	p.Arg302Ter(c.904C>T)	3
25	p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA)	1
26	p.Glu1309Aspfs*4(c.3927_3931delAAAGA)	2
27	p.Gln1260Tyrfs*6(c.3778_3779insTA)	4
28	p.Ser713Ter(c.2138C>G)	3
29	p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA)	2
30	p.Arg232Ter(c.694C>T)	1
31	p.Gln541Tfs*18(c.1620dupA)	4
32	c.1958+3A>G	1
33	p.Arg232Ter(c.694C>T)	2
34	p.Ile1060Ter(c.3178delA)	1
35	p.Glu287Alafs*2(c.856_859dupCATG)	1
Total	35	99

N – número de indivíduos

O estudo avaliou o fenótipo da FAP no cólon e reto e 7 manifestações extra-cólicas.

O fenótipo relacionado ao tipo de polipose seguiu a atual classificação da Sociedade Internacional de Tumores Hereditários Gastrointestinais (InSiGHT), conhecida por “InSiGHT Polyposis Staging System (IPSS)”⁴⁴. Os dados descritos na Tabela 9 demonstram as características da polipose colônica, com número de casos e frequências segundo o IPSS.

Na Tabela 9 constam todos os casos da classificação, inclusive pacientes já submetidos a cirurgia profilática. Para pacientes já operados procedemos à avaliação das colonoscopias prévias à cirurgia e avaliação da peça cirúrgica e definimos o estágio IPSS no cólon destes pacientes. O estágio 4 da tabela 9 com 35 casos demonstra 29 casos de adenocarcinoma e 6 casos de adenomas de alto grau.

Tabela 9 - InSiGHT Polyposis Staging System- Colon (IPSS- Colon).

Estágio	Descrição dos Pólipos	n	%
0	< 20 pólipos, todos <5mm	0	0
*1	20-200 pólipos maioria <5mm, nenhum > 1cm	51	51,5
*2	200-500 pólipos, < 10 são > 1cm	13	13,1
*3	500-1000 pólipos ou qualquer número sendo de 10-50 >1cm e passíveis de polipectomia completa	0	0
4	>1000 e/ou pólipos de crescimento confluyente e não passíveis de polipectomia, ou CCR invasivo, ou adenoma com displasia de alto grau	35	35,4
Total		99	100,0

*Presença de adenoma com displasia de alto grau justifica classificar em estágio 4

A Tabela 10 demonstra a classificação dos pólipos de reto, mostra a característica de pólipos residuais de reto em pacientes submetidos à cirurgia profilática com preservação do reto. Consideramos os 53 casos que foram submetidos às cirurgias com preservação do reto, do tipo colectomia total com ileorretoanastomose e colectomia total com ileorretoanastomose e ileostomia de proteção. Ao avaliarmos os 3 casos (5,7%) estágio 4 do IPSS-Rectum observamos que 2 casos são de displasia de alto grau referentes a uma mesma família com mutação p.Glu1309Aspfs*4(c.3927_3931delAAAGA) e 1 caso de adenocarcinoma caracterizando recidiva tumoral no reto com mutação p.Ser1104Glufs*19(c.3310_3316delTCACGGG).

Tabela 10 - InSiGHT Polyposis Staging System- Rectum (IPSS- Rectum).

Estágio	Descrição dos Pólipos	n	%
0	0-10 pólipos, todos <5mm	0	0
*1	10-25 pólipos a maioria <5mm, nenhum > 1cm	50	94,3
*2	10-25 pólipos, nenhum >1cm, passíveis de ressecção completa polipectomia	0	0
*3	>25 pólipos passíveis de ressecção completa ou qualquer ressecção incompleta por pólipos ou qualquer evidência de Hemorragia Digestiva Baixa(HDB) se excisão completa	0	0
4	>25 não passíveis de remoção completa ou qualquer remoção incompleta de pólio sésil ou qualquer evidência de HDB, ou CCR invasivo	3	5,7
Total		53	100.0

*Presença de adenoma com displasia de alto grau justifica classificar em Estágio 4.

Em relação ao gênero e idade, encontramos 50 pacientes do sexo feminino (50,5%) e 49 pacientes do sexo masculino (49,5%). A idade variou de 12 a 67 anos com média de 30,7 anos e mediana de 29 anos.

Considerando a divisão clássica de fenótipos de polipose: polipose atenuada para 10 a 100 pólipos, polipose clássica de 100 a 5.000 pólipos, polipose profusa mais de 5.000 pólipos. No estudo não encontramos casos de polipose atenuada, encontramos somente casos de polipose adenomatosa clássica em 94 casos (94,9%) e polipose adenomatosa profusa em 5 casos (5,1%). A polipose profusa ocorreu em 5 pacientes masculinos não aparentados, casos índices de famílias diferentes com idade entre 38 e 47 anos, sendo 4 casos com mutação no éxon 15 e um caso mutação no éxon 7 como ilustra a Tabela 11.

Tabela 11 - Característica dos portadores de FAP profusa (casos índices) em pacientes de famílias diferentes

Família	Sexo	Idade (Anos)	Mutação	Tipos de mutação	Éxon
30	M	47	p.Arg232Ter(c.694C>T)	<i>Nonsense</i>	éxon 7
15	M	38	p.Arg805Ter(c.2413C>T)	<i>Nonsense</i>	éxon 15
1	M	42	p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA)	<i>Frameshift</i>	éxon 15
3	M	38	p.Glu1309Aspfs*4(c.3927_3931delAAAGA)	<i>Frameshift</i>	éxon 15
8	M	47	p.Ser1104Glu fs*19(c.3310_3316delTCACGGG)	<i>Frameshift</i>	éxon 15

A tabela 12 descreve os tipos histológicos das lesões colônicas encontrados nos 99 indivíduos estudados com mutação *APC* submetidos a cirurgia ou pela avaliação da colonoscopia.

Tabela 12 – Histologia das lesões colônicas nos indivíduos estudados

Tipos Histológicos	n	%
Adenomas com displasia de baixo grau	64	64,6
Adenomas com displasia de alto grau	6	6,1
Adenocarcinoma	29	29,3
Total	99	100,0

Ao analisarmos as mutações dos 99 casos avaliados encontramos a seguinte classificação para os casos avaliados: criação de códon de parada (*nonsense*) em 55 casos (55,6%), alteração da matriz de leitura (*frameshift*) em 39 casos (39,4%), *splicing* aberrante em 1 caso (1%), rearranjo em 3 casos (3%) e a associação entre *nonsense* e rearranjo em 1 caso (1%).

Nas 35 famílias estudadas, encontramos 26 tipos de mutações no gene *APC*. As mutações nos 99 indivíduos estudados estão descritas na tabela 13, com o número de casos (n) e frequências (%) de ocorrência. A família 12 apresenta 3 indivíduos estudados com 2 tipos de mutações diferentes descritas com mais detalhes na tabela 14.

Tabela 13 - Mutações no gene *APC* e frequências nas famílias estudadas

ID	Mutações no gene <i>APC</i>	N Indivíduos	%
32	c.1958+3A>G	1	1,0
17	Deleção em heterozigose do éxon 1 ao 15	1	1,0
12	Deleção éxon 15	2	2,0
23	p.Ala719Alafs*7(c.2157delT)	2	2,0
2	p.Arg213Ter(c.637C>T)	11	11,1
30, 33	p.Arg232Ter(c.694C>T)	3	3,0
10, 21	p.Arg283Ter(c.847C>T)	3	3,0
5, 11, 19 e 24	p.Arg302Ter(c.904C>T)	14	14,1
22	p.Arg554Ter(c.1660C>T)	1	1,0
15	p.Arg805Ter(c.2413C>T)	2	2,0
14	p.Asn1017Metfs*4(c.3050_3053delATGA)	1	1,0
7	p.Asp849Glu fs*11(c.2547_2550delTAGA)	1	1,0
6	p.Gln1041Ter(c.3121C>T)	2	2,0
1, 16, 25 e 29	p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA)	15	15,2
27	p.Gln1260Tyrfs*6(c.3778_3779insTA)	4	4,0
20	p.Gln1328Ter(c.3982C>T)	1	1,0
31	p.Gln541Tfs*18(c.1620dupA)	4	4,0
3, 18 e 26	p.Glu1309Aspfs*4(c.3927_3931delAAAGA)	8	8,1
35	p.Glu287Alafs*2(c.856_859dupCATG)	1	1,0
12	p.Glu578Ter(c.1732G>T)	1	1,0
34	p.Ile1060Ter(c.3178delA)	1	1,0
8	p.Ser1104Glu fs*19(c.3310_3316delTCACGGG)	2	2,0
28	p.Ser713Ter(c.2138C>G)	3	3,0
13	p.Tyr1166Ter(c.3498T>A)	1	1,0
4	p.Tyr1179Ter(c.3537_3543delTAGTTTA)	1	1,0
9	p.Tyr986Ter(c.2958T>G)	13	13,1
Total		99	100,0

ID - família: identificação da família

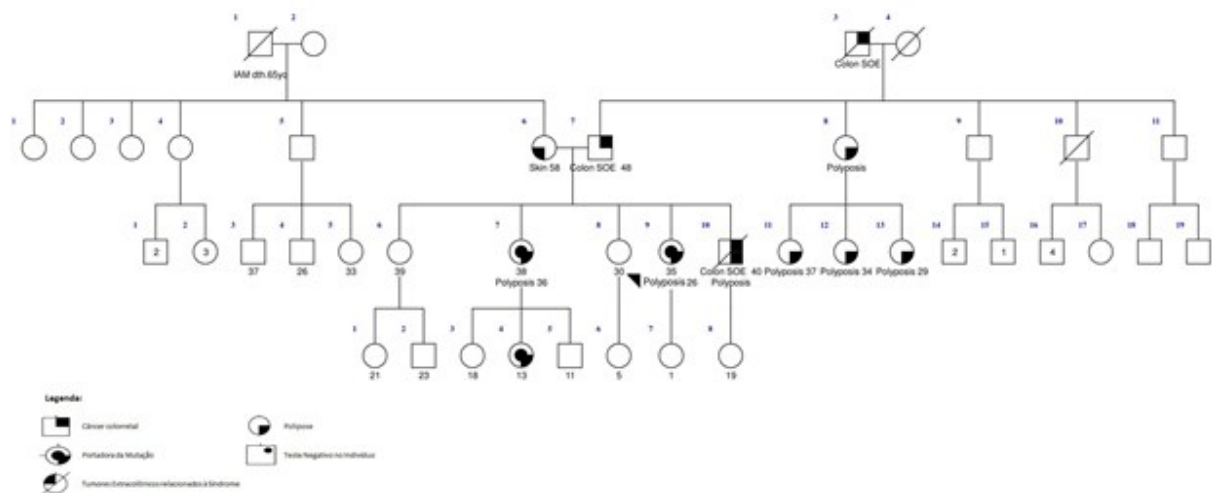
A família 12 é composta por 3 indivíduos do sexo feminino, sendo duas irmãs (caso 1, caso 2) e uma filha do caso 2 identificada como caso 3. A tabela 14 descreve as características fenotípicas encontradas nesta família.

Tabela 14 – Características fenotípicas da família 12

ID	Fenótipo Polipose	Idade (Anos)	Mutação	Adenomas gástricos	Adenomas duodenais	Adenomas da papila duodenal	Alterações glândula tireóide
Caso 1	FAP clássica displasia de baixo grau	33	p.Glu578Ter(c.1732G>T)	Não	displasia de baixo grau	displasia de baixo grau	Bócio multinodular
Caso 2	FAP clássica displasia de baixo grau	34	Deleção éxon 15	displasia de baixo grau	displasia de baixo grau	displasia de baixo grau	Bócio multinodular
Caso 3	FAP clássica displasia de baixo grau	17	Deleção éxon 15	Não	displasia de baixo grau	displasia de baixo grau	Normal

JF0211
27/04/2015

FAMÍLIA 12

**Figura 7** – Heredograma da família 12

Ao separarmos as mutações nos éxons, considerando o gene *APC* com 15 éxons encontramos a descrição da tabela 15. Encontramos um predomínio de indivíduos com mutações FAP clássica nos éxons 5, 8 e 15 e considerando FAP profusa nos éxons 7 e 15.

Tabela 15 - Mutações do gene *APC* no éxon

		Mutação <i>APC</i> éxon									intrônica	Total
		éxon 1-15	éxon 5	éxon 7	éxon 8	éxon 9	éxon 12	éxon 13	éxon 14	éxon 15		
FAP Clássica	<i>nonsense</i>	0	13	0	17	0	0	1	0	23	0	54
	<i>frameshift</i>	0	0	0	0	1	4	0	0	31	0	36
	<i>splicing</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	rearranjo	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	3
FAP Profusa	<i>nonsense</i>	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2
	<i>frameshift</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	3
Total %		1 1%	0 13,1%	1 1%	17 17,2%	1 1%	4 4%	1 1%	2 2%	58 58,7%	1 1%	99 100%

Em relação ao diagnóstico de neoplasias, encontramos 63 casos (63,6%) sem neoplasias e 36 casos (36,4%) de portadores de neoplasias. Dentre os pacientes que apresentaram neoplasia (n=36), encontramos 29 casos (80,6%) de CCR, 1 caso (2,7%) de câncer de SNC, 4 casos (11,2%) de câncer de tireóide e 2 casos (5,5%) de câncer de estômago.

Estes dados relacionados aos tipos de neoplasias diagnosticadas de acordo com a mutação *APC* no éxon estão ilustrados na tabela 16. Observa-se predomínio de CCR nos éxons 8 e 15.

Tabela 16 – Tipos de câncer e mutação do gene *APC* no éxon

Tipos de câncer	éxon 1-15	éxon 5	éxon 7	éxon 8	éxon 12	éxon 13	éxon 15	intrônica	Total
CCR	1	3	1	5	2	1	15	1	29
SNC	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Tireóide	0	2	0	0	0	0	2	0	4
Gástrico	0	0	0	0	0	0	2	0	2
Total	1	5	1	5	2	1	20	1	36
%	2,8%	13,9%	2,8%	13,9%	5,6%	2,8%	55,6%	2,8%	100%

O caso de tumor de SNC refere-se a um indivíduo da família 9, com o maior número de indivíduos testados e em seguimento no serviço de Oncogenética, 13 indivíduos. Trata-se de indivíduo, masculino, com mutação no éxon 15 do tipo p.Tyr986Ter(c.2958T>G) que aos 14 anos foi submetido a craniotomia com ressecção de meduloblastoma e derivação ventricular, e aos 22 anos cirurgia profilática do cólon do tipo colectomia parcial com ileorretoanastomose videolaparoscópica. Em relação aos fenótipos estudados apresenta

somente adenomas duodenais com displasia de baixo grau inclusive na papila duodenal, que são ressecados periodicamente por EDA.

Em relação aos 4 tumores de tireóide diagnosticados, todos os tumores apresentam histologia de carcinoma papilífero de tireóide, os 4 casos ocorreram em indivíduos do sexo feminino, sendo 2 casos na família 2, mãe e filha, caso 4 e caso 5 respectivamente, com a mutação no éxon 5, p.Arg213Ter(c.637C>T) e outros 2 casos em indivíduos não aparentados caso 6 e caso 7 família 1 e família 29 com a mesma mutação no éxon 15, p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA). A Tabela 17 ilustra os casos com os fenótipos encontrados, os demais fenótipos foram estudados e não encontrados.

Tabela 17 - Correlação genótipo - fenótipo em portadores de câncer de tireóide.

ID Tipo de Polipose	Idade anos	Mutação APC	Alterações gástricas	Alterações duodenais	Exame da papila duodenal	Osteomas
Caso 4 - 2 FAP clássica ADBG	44	éxon 5 p.Arg213Ter(c.637C>T)	Não	Não	Normal	Não
Caso 5 - 2 FAP clássica ADBG	25	éxon 5 p.Arg213Ter(c.637C>T)	Não	Adenoma displasia de baixo grau	Normal	Não
Caso 6 - 1 FAP clássica ADBG	27	éxon 15 p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA)	PGF	Duodenite	Normal	Não
Caso 7 - 29 FAP clássica ADBG	36	éxon 15 p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA)	Não	Adenoma displasia de baixo grau	Adenoma displasia de baixo grau	Osteomas de crânio e face

ID: identificação da família

ADBG: adenoma com displasia de baixo grau

Em relação ao câncer gástrico encontramos 2 casos, de famílias diferentes, de pacientes portadores de neoplasia gástrica sem CCR com mutações no éxon 15. Um paciente caso 8, sexo masculino, 43 anos, da família 9, família com 13 indivíduos, representante do maior número de indivíduos testados e em seguimento no serviço de Oncogenética e também família do mesmo indivíduo que desenvolveu neoplasia de SNC. O paciente caso 8 apresenta mutação p.Tyr986Ter(c.2958T>G) e como fenótipo associado tumor desmóide mesenterial. Já a paciente caso 9, sexo feminino, 42 anos, da família 13 com mutação

p.Tyr1166Ter(c.3498T>A) não apresenta outros fenótipos associados conforme descrito na tabela 18.

Tabela 18 - Correlação genótipo-fenótipo em portadores de câncer gástrico.

ID - Família Tipo de Polipose	Idade (anos)	Mutação APC	Alterações gástricas	Tumores desmóides
Caso 8 - 9 FAP clássica adenomas alto grau - IPSS 4	43	éxon 15 - p.Tyr986Ter(c.2958T>G)	Adenocarcinoma	Tu.desmóide de cavidade peritoneal
Caso 9 - 13 FAP clássica adenomas baixo grau	42	éxon 15 - p.Tyr1166Ter(c.3498T>A)	Adenocarcinoma	não

ID: identificação da família

Em relação ao tratamento cirúrgico realizado nos pacientes do estudo, a tabela 19 descreve os procedimentos realizados em 81 pacientes. Dezoito casos não foram operados.

A maior parte das cirurgias foram conservadoras em relação à preservação do reto (n=53 casos). Houve um equilíbrio entre a realização de proctocolectomia total sem estoma e cirurgias mais mutilantes que geraram estomas definitivos de 14 casos em cada grupo.

Tabela 19 - Tipos de cirurgias realizadas nos casos índices de familiares (n=81), 18 casos não operados.

Tipos de Cirurgia	n	%
Colectomia total + ileorretoanastomose	45	55,6
Colectomia total + ileorretoanastomose+ileostomia de proteção	8	9,99
Proctocolectomia total + ileorretoanastomose+ileostomia de proteção	2	2,5
Proctocolectomia total + ileorretoanastomose em J pouch+ileostomia de proteção	12	14,8
Proctocolectomia total + ileostomia terminal+mucosectomia anal	9	11,1
Proctocolectomia total c/ amputação anal e ileostomia terminal	5	6,2
Total	81	100

A tabela 20 descreve os casos de pacientes submetidos a cirurgia não conservadora do reto mas com estomas temporários, do tipo proctocolectomia total com ileorretoanastomose e ileostomia de proteção ou proctocolectomia total com ileorretoanastomose em J pouch e ileostomia de proteção. Encontramos mutações somente do éxon 8 e 15, sendo 6 casos no éxon 8 e 8 casos com mutação APC no éxon 15.

Tabela 20 - Características dos casos submetidos a cirurgia não conservadora do reto sem estomas definitivos

ID	n	Mutação	Fenótipo Polipose	Tipo histológico
1	2	éxon 15 - p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA)	1 FAP clássica 1 FAP profusa	adenocarcinoma
5	2	éxon 8 - p.Arg302Ter(c.904C>T)	FAP clássica	adenocarcinoma
9	4	éxon 15 - p.Tyr986Ter(c.2958T>G)	FAP clássica	2 adenomas baixo grau 2 adenomas alto grau
10	1	éxon 8 - p.Arg283Ter(c.847C>T)	FAP clássica	adenomas baixo grau
11	1	éxon 8 - p.Arg302Ter(c.904C>T)	FAP clássica	adenomas baixo grau
13	1	éxon 15 - p.Tyr1166Ter(c.3498T>A)	FAP clássica	adenomas baixo grau
18	1	éxon 15 - p.Glu1309Aspfs*4(c.3927_3931delAAAGA)	FAP clássica	adenomas alto grau
19	1	éxon 8 - p.Arg302Ter(c.904C>T)	FAP clássica	adenocarcinoma
24	1	éxon 8 - p.Arg302Ter(c.904C>T)	FAP clássica	adenomas baixo grau

ID: identificação da família

Em relação as cirurgias com estomas definitivos, proctocolectomia total com mucosectomia anal e ileostomia ou proctocolectomia total com amputação anal e ileostomia observamos os dados da tabela 21, que descreve as característica dos casos de pacientes submetidos a cirurgias com estomas definitivos. Encontramos mutações *APC* éxon 5, 8, 12,13 e 15, sendo 8 casos com mutação *APC* no éxon 15 e associação a adenocarcinoma.

Tabela 21 - Características dos casos submetidos a cirurgia não conservadora do reto com estoma definitivo

Família	n	Mutação	Fenótipo Polipose	Tipo histológico
1	1	éxon 15 - p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA)	FAP clássica	adenomas baixo grau
2	1	éxon 5 - p.Arg213Ter(c.637C>T)	FAP clássica	adenomas baixo grau
3	1	éxon 15 - p.Glu1309Aspfs*4(c.3927_3931delAAAGA)	FAP profusa	adenocarcinoma
5	1	éxon 8 - p.Arg302Ter(c.904C>T)	FAP clássica	adenocarcinoma
6	1	éxon 15 - p.Gln1041Ter(c.3121C>T)	FAP clássica	adenocarcinoma
7	1	éxon 15 - p.Asp849Glu fs*11(c.2547_2550delTAGA)	FAP clássica	adenocarcinoma
9	1	éxon 15 - p.Tyr986Ter(c.2958T>G)	FAP clássica	adenocarcinoma
21	1	éxon 8 - p.Arg283Ter(c.847C>T)	FAP clássica	adenocarcinoma
22	1	éxon 13 - p.Arg554Ter(c.1660C>T)	FAP clássica	adenocarcinoma
23	1	éxon 15 - p.Ala719Alafs*7(c.2157delT)	FAP clássica	adenocarcinoma
27	1	éxon 15 - p.Gln1260Tyrfs*6(c.3778_3779insTA)	FAP clássica	adenocarcinoma
28	1	éxon 15 - p.Ser713Ter(c.2138C>G)	FAP clássica	adenocarcinoma
31	2	éxon 12 - p.Gln541Tfs*18(c.1620dupA)	FAP clássica	adenocarcinoma

Em relação à posição anatômica dos tumores no cólon (n=29) encontramos 19 casos (65,5%) no reto, 8 casos (27,6%) no cólon sigmóide, 1 caso (3,4%) no cólon direito e 1 caso (3,4%) na flexura hepática do cólon.

Encontramos um caso de mutação *de novo* na paciente caso 10, 15 anos, família 20, com fenótipo de polipose clássica, mutação éxon 15 - p.Gln1328Ter(c.3982C>T), pólipos adenomatosos de baixo grau no cólon e reto e adenomas com displasia de baixo grau em estômago, duodeno e papila duodenal ressecados por EDA. Segue como figura 8 o heredograma da família 20.

JF0406

29/04/2015

FAMÍLIA 20

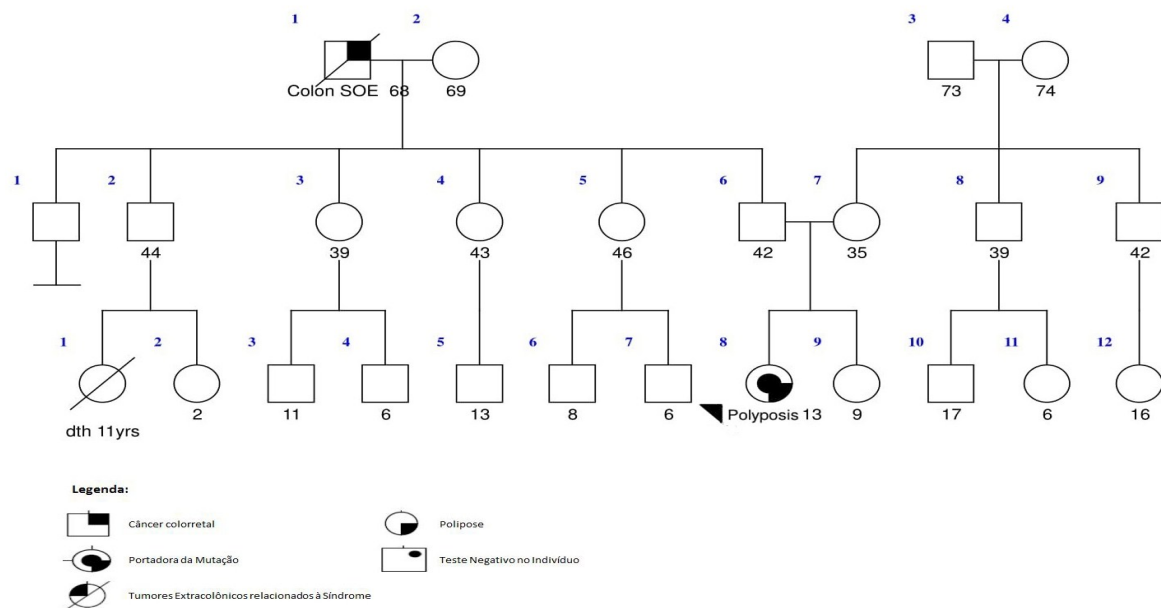


Figura 8: heredograma da família 20.

Ao avaliarmos as mutações encontradas no gene *APC* e as sete manifestações extra-cólicas: tumores desmóides; alterações duodenais (pólipos ou tumores); alterações gástricas (pólipos ou tumores); alterações tireoideanas; alterações no SNC; osteomas e hipertrofia congênita do epitélio pigmentado da retina (CHRPE) encontramos os dados descritos na tabela 22, 23, 24 e 25.

A tabela 22 refere-se à correlação genótipo-fenótipo da mutação *APC* com a presença de tumores desmóides, tumor de SNC, osteomas e CHRPE.

Para o fenótipo tumores desmóides encontramos 9 casos, sendo um caso nos éxons 5, 7, 8 e 6 casos no éxon 15. Dentre os casos do éxon 15 três casos ocorreram na família 9, mutação p.Tyr986Ter(c.2958T>G).

No fenótipo alterações do SNC, encontramos um caso no éxon 15 da família 9, com a mutação p.Tyr986Ter(c.2958T>G).

Considerando a presença de osteomas encontramos 10 casos, sendo 3 casos no éxon 5 pertencentes a família 2 com mutação p.Arg213Ter(c.637C>T), e os demais casos em famílias diferentes, com mutações nos códons 232, 283, 302, 554, 713, 1062 e 1309.

Para o fenótipo CHRPE encontramos 9 casos, sendo 7 casos no éxon 15 da família 1 com mutação p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA), 1 caso no éxon 15 com mutação p.Arg805Ter(c.2413C>T) 1 caso no éxon 7 portador da mutação p.Arg232Ter(c.794C>T).

Tabela 22 – Correlação genótipo-fenótipo com Tumores desmóides, Tumor de SNC, Osteomas e CHRPE

Família	Mutações APC	N	TD	T. SNC	Osteomas	CHRPE
1	p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA)	11	0	0	0	7
2	p.Arg213Ter(c.637C>T)	11	1	0	3	0
3	p.Glu1309Aspfs*4(c.3927_3931delAAAGA)	5	0	0	1	0
4	p.Tyr1179Ter(c.3537_3543delTAGTTTA)	1	0	0	0	0
5	p.Arg302Ter(c.904C>T)	4	1	0	0	0
6	p.Gln1041Ter(c.3121C>T)	2	1	0	0	0
7	p.Asp849Gluufs*11(c.2547_2550delTAGA)	1	1	0	0	0
8	p.Ser1104Gluufs*19(c.3310_3316delTCACGGG)	2	0	0	0	0
9	p.Tyr986Ter(c.2958T>G)	13	3	1	0	0
10	p.Arg283Ter(c.847C>T)	1	0	0	1	0
11	p.Arg302Ter(c.904C>T)	5	0	0	0	0
12	p.Glu578Ter(c.1732G>T) Deleção éxon 15	3	0	0	0	0
13	p.Tyr1166Ter(c.3498T>A)	1	0	0	0	0
14	p.Asn1017Metfs*4(c.3050_3053delATGA)	1	1	0	0	0
15	p.Arg805Ter(c.2413C>T)	2	0	0	0	1
16	p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA)	1	0	0	0	0
17	Deleção em heterozigose do éxon1 ao 15	1	0	0	0	0
18	p.Glu1309Aspfs*4(c.3927_3931delAAAGA)	1	0	0	0	0
19	p.Arg302Ter(c.904C>T)	2	0	0	1	0
20	p.Gln1328Ter(c.3982C>T)	1	0	0	0	0
21	p.Arg283Ter(c.847C>T)	2	0	0	0	0
22	p.Arg554Ter(c.1660C>T)	1	0	0	1	0
23	p.Ala719Alafs*7(c.2157delT)	2	0	0	0	0
24	p.Arg302Ter(c.904C>T)	3	0	0	0	0
25	p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA)	1	0	0	0	0
26	p.Glu1309Aspfs*4(c.3927_3931delAAAGA)	2	0	0	0	0
27	p.Gln1260Tyrfs*6(c.3778_3779insTA)	4	0	0	0	0
28	p.Ser713Ter(c.2138C>G)	3	0	0	1	0
29	p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA)	2	0	0	1	0
30	p.Arg232Ter(c.694C>T)	1	1	0	1	1
31	p.Gln541Tfs*18(c.1620dupA)	4	0	0	0	0
32	c.1958+3A>G	1	0	0	0	0
33	p.Arg232Ter(c.694C>T)	2	0	0	0	0
34	p.Ile1060Ter(c.3178delA)	1	0	0	0	0
35	p.Glu287Alafs*2(c.856_859dupCATG)	1	0	0	0	0
Total	35	99	9	1	10	9

N: número de indivíduos

TD: Tumores desmóides

T. SNC: Tumores de sistema nervoso central

A tabela 23 refere-se à correlação genótipo-fenótipo da mutação *APC* com a presença de alterações da glândula tireóide. As alterações na glândula tireóide encontradas foram: bócio multinodular (BM), nódulo simples (NS), nódulo complexo (NC) e carcinoma papilífero de tireóide.

Os casos de neoplasia ocorreram na família 1, 2 e 29 nos éxons 5 e 15.

Na família 1 um caso de neoplasia mutação no códon 1062.

Na família 2 dois casos de neoplasia mutação no códon 213.

Na família 29 um caso de neoplasia mutação no códon 1062.

Tabela 23- Correlação genótipo-fenótipo com alterações da glândula tireóide

Família	Mutações APC	N	Alterações glândula Tireóide		
			BM	NS	NC e Câncer
1	p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA)	11	3	2	*3
2	p.Arg213Ter(c.637C>T)	11	2	3	*2
3	p.Glu1309Aspfs*4(c.3927_3931delAAAGA)	5	0	2	0
4	p.Tyr1179Ter(c.3537_3543delTAGTTTA)	1	0	1	0
5	p.Arg302Ter(c.904C>T)	4	0	1	0
6	p.Gln1041Ter(c.3121C>T)	2	0	0	0
7	p.Asp849Glufs*11(c.2547_2550delTAGA)	1	0	0	0
8	p.Ser1104Glufs*19(c.3310_3316delTCACGGG)	2	0	1	0
9	p.Tyr986Ter(c.2958T>G)	13	0	2	0
10	p.Arg283Ter(c.847C>T)	1	0	0	0
11	p.Arg302Ter(c.904C>T)	5	0	0	0
12	p.Glu578Ter(c.1732G>T) Deleção éxon 15	3	0	0	0
13	p.Tyr1166Ter(c.3498T>A)	1	0	0	0
14	p.Asn1017Metfs*4(c.3050_3053delATGA)	1	0	0	0
15	p.Arg805Ter(c.2413C>T)	2	0	0	0
16	p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA)	1	0	1	0
17	Deleção em heterozigose do éxon 1 ao 15	1	0	1	0
18	p.Glu1309Aspfs*4(c.3927_3931delAAAGA)	1	0	1	0
19	p.Arg302Ter(c.904C>T)	2	0	0	0
20	p.Gln1328Ter(c.3982C>T)	1	0	0	0
21	p.Arg283Ter(c.847C>T)	2	0	1	0
22	p.Arg554Ter(c.1660C>T)	1	0	0	0
23	p.Ala719Alafs*7(c.2157delT)	2	0	0	0
24	p.Arg302Ter(c.904C>T)	3	0	0	0
25	p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA)	1	0	0	0
26	p.Glu1309Aspfs*4(c.3927_3931delAAAGA)	2	0	0	0
27	p.Gln1260Tyrfs*6(c.3778_3779insTA)	4	0	0	0
28	p.Ser713Ter(c.2138C>G)	3	0	0	0
29	p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA)	2	0	0	*1
30	p.Arg232Ter(c.694C>T)	1	0	0	0
31	p.Gln541Tfs*18(c.1620dupA)	4	1	1	1
32	c.1958+3A>G	1	0	0	0
33	p.Arg232Ter(c.694C>T)	2	0	0	0
34	p.Ile1060Ter(c.3178delA)	1	1	1	1
35	p.Glu287Alafs*2(c.856_859dupCATG)	1	0	0	0
Total	35	99	7	17	8

* casos de câncer de tireóide

N: número de indivíduos

BM: boriomultimodular

NS: modulo simples

NC: modulo complexo e câncer

A tabela 24 refere-se à correlação genótipo-fenótipo da mutação *APC* com a presença de alterações gástricas. As alterações gástricas encontradas foram pólipos de glândulas fundicas (PGF), adenomas com displasia de baixo grau (ADBG), pólipos hiperplásicos (PH) e adenocarcinoma. Os dois casos de adenocarcinoma ocorreram em pacientes de famílias diferentes com mutações no éxon 15, mutações p.Tyr986Ter(c.2958T>G) e p.Tyr1166Ter(c.3498T>A).

Tabela 24 - Correlação genótipo-fenótipo com alterações gástricas

Família	Mutações APC	N	Alterações gástricas			
			PGF	ADBG	PH	Adenocarcinoma
1	p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA)	11	1	1	1	0
2	p.Arg213Ter(c.637C>T)	11	3	2	0	0
3	p.Glu1309Aspfs*4(c.3927_3931delAAAGA)	5	1	2	0	0
4	p.Tyr1179Ter(c.3537_3543delTAGTTTA)	1	1	0	0	0
5	p.Arg302Ter(c.904C>T)	4	1	0	0	0
6	p.Gln1041Ter(c.3121C>T)	2	0	1	0	0
7	p.Asp849Glu fs*11(c.2547_2550delTAGA)	1	0	0	0	0
8	p.Ser1104Glu fs*19(c.3310_3316delTCACGGG)	2	0	1	0	0
9	p.Tyr986Ter(c.2958T>G)	13	0	1	0	1
10	p.Arg283Ter(c.847C>T)	1	0	0	0	0
11	p.Arg302Ter(c.904C>T)	5	2	0	1	0
12	p.Glu578Ter(c.1732G>T) Deleção éxon 15	3	0	1	0	0
13	p.Tyr1166Ter(c.3498T>A)	1	0	0	0	1
14	p.Asn1017Metfs*4(c.3050_3053delATGA)	1	0	0	0	0
15	p.Arg805Ter(c.2413C>T)	2	0	0	0	0
16	p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA)	1	1	0	0	0
17	Deleção em heterozigose do éxon 1 ao 15	1	0	1	0	0
18	p.Glu1309Aspfs*4(c.3927_3931delAAAGA)	1	0	0	0	0
19	p.Arg302Ter(c.904C>T)	2	0	1	0	0
20	p.Gln1328Ter(c.3982C>T)	1	0	1	0	0
21	p.Arg283Ter(c.847C>T)	2	0	2	0	0
22	p.Arg554Ter(c.1660C>T)	1	0	0	0	0
23	p.Ala719Alafs*7(c.2157delT)	2	1	1	0	0
24	p.Arg302Ter(c.904C>T)	3	1	1	0	0
25	p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA)	1	0	0	0	0
26	p.Glu1309Aspfs*4(c.3927_3931delAAAGA)	2	0	0	0	0
27	p.Gln1260Tyrfs*6(c.3778_3779insTA)	4	1	0	0	0
28	p.Ser713Ter(c.2138C>G)	3	0	0	0	0
29	p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA)	2	0	0	0	0
30	p.Arg232Ter(c.694C>T)	1	0	0	0	0
31	p.Gln541Tfs*18(c.1620dupA)	4	0	0	0	0
32	c.1958+3A>G	1	0	0	0	0
33	p.Arg232Ter(c.694C>T)	2	0	1	0	0
34	p.Ile1060Ter(c.3178delA)	1	0	1	0	0
35	p.Glu287Alafs*2(c.856_859dupCATG)	1	0	0	0	0
Total	35	99	13	18	2	2

N: número de indivíduos de cada família

PGF: pólipos de glândulas fúndicas

PH: pólipos hiperplásicos

ADBG: Adenomas com displasia de baixo grau

A tabela 25 refere-se à correlação genótipo-fenótipo com alterações duodenais e da papila duodenal. As alterações duodenais encontradas foram adenomas com displasia de alto grau (ADAG) e adenomas com displasia de baixo grau (ADBG), cerca de 70% dos casos

tem alterações duodenais. Na papila duodenal além de ADAG e ADBG encontramos um caso de adenocarcinoma “in situ” na família 3 mutação códon 1309.

Tabela 25 – Correlação genótipo-fenótipo da mutação APC com alterações duodenais e da papila duodenal

ID	Mutações APC	N	Alterações duodenais		Alterações da papila duodenal		
			ADAG	ADBG	ADAG	ADBG	Adenoca “in situ”
1	p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA)	11	1	8	0	2	0
2	p.Arg213Ter(c.637C>T)	11	1	8	1	2	0
3	p.Glu1309Aspfs*4(c.3927_3931delAAAGA)	5	0	4	0	0	1
4	p.Tyr1179Ter(c.3537_3543delTAGTTTA)	1	0	0	0	0	0
5	p.Arg302Ter(c.904C>T)	4	0	3	0	0	0
6	p.Gln1041Ter(c.3121C>T)	2	0	2	0	1	0
7	p.Asp849Glu fs*11(c.2547_2550delTAGA)	1	0	1	0	1	0
8	p.Ser1104Glu fs*19(c.3310_3316delTCACGGG)	2	0	1	0	0	0
9	p.Tyr986Ter(c.2958T>G)	13	0	9	0	5	0
10	p.Arg283Ter(c.847C>T)	1	0	1	0	0	0
11	p.Arg302Ter(c.904C>T)	5	0	2	0	0	0
12	p.Glu578Ter(c.1732G>T) Deleção éxon 15	3	0	3	0	3	0
13	p.Tyr1166Ter(c.3498T>A)	1	0	0	0	0	0
14	p.Asn1017Metfs*4(c.3050_3053delATGA)	1	0	0	0	0	0
15	p.Arg805Ter(c.2413C>T)	2	1	0	0	0	0
16	p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA)	1	0	1	0	1	0
17	Deleção em heterozigose do éxon 1 ao 15	1	0	1	0	0	0
18	p.Glu1309Aspfs*4(c.3927_3931delAAAGA)	1	0	0	0	0	0
19	p.Arg302Ter(c.904C>T)	2	0	0	0	0	0
20	p.Gln1328Ter(c.3982C>T)	1	0	1	0	1	0
21	p.Arg283Ter(c.847C>T)	2	0	2	0	1	0
22	p.Arg554Ter(c.1660C>T)	1	0	1	0	0	0
23	p.Ala719Alafs*7(c.2157delT)	2	0	2	0	0	0
24	p.Arg302Ter(c.904C>T)	3	0	2	0	0	0
25	p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA)	1	0	1	0	0	0
26	p.Glu1309Aspfs*4(c.3927_3931delAAAGA)	2	0	1	0	0	0
27	p.Gln1260Tyrfs*6(c.3778_3779insTA)	4	0	2	0	0	0
28	p.Ser713Ter(c.2138C>G)	3	0	2	0	0	0
29	p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA)	2	0	2	0	1	0
30	p.Arg232Ter(c.694C>T)	1	0	0	0	0	0
31	p.Gln541Tfs*18(c.1620dupA)	4	0	3	0	1	0
32	c.1958+3A>G	1	0	0	0	0	0
33	p.Arg232Ter(c.694C>T)	2	0	1	0	1	0
34	p.Ile1060Ter(c.3178delA)	1	0	1	0	1	0
35	p.Glu287Alafs*2(c.856_859dupCATG)	1	0	1	0	0	0
Total	35	99	3	66	1	21	1

ID: família

N: número de indivíduos

ADBG: adenoma com displasia de baixo grau

ADAG: adenoma com displasia de alto grau

Adenoca “in situ”: adenocarcinoma “in situ”

A figura 9 abaixo é uma representação esquemática do gene *APC* com 15 éxons e mostra as principais alterações fenotípicas encontradas no presente estudo, associadas ao códon estudado. Na legenda descreve-se os principais tumores e seus éxons correspondentes.

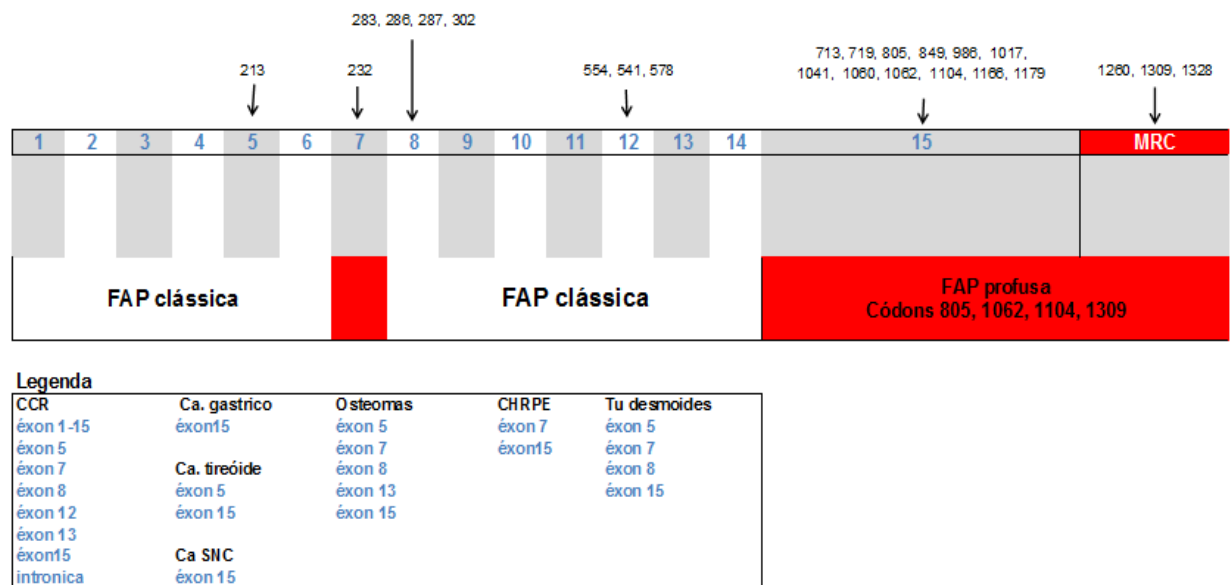


Figura 9: Representação esquemática do gene *APC* com principais códons e correlação genótipo-fenótipo na legenda.

A tabela 26 representa um mapeamento do gene, refere-se à correlação genótipo-fenótipo dos principais fenótipos estudados com códon de mutação no gene *APC*. Encontramos um caso de tumor desmóide nos códons 213, 232, 302, 849, 1017, 1041 e três casos representando o maior número de casos no códon 986. Ainda no códon 986, encontramos um caso de tumor de sistema nervoso central. Em relação ao fenótipo osteomas, encontramos três casos no códon 213 e um caso nos códons 232, 283, 302, 554, 1062, 1309. Já ao analisarmos o fenótipo CHRPE encontramos um caso no códon 232, um caso no códon 805 e 7 casos no códon 1062.

Para as alterações tireoidianas, considerando somente nódulos complexos e câncer de tireóide encontramos dois casos no códon 213, um caso no códon 541, um caso no códon 1060 e quatro casos no códon 1062.

Em relação ao fenótipo de câncer gástrico encontramos um caso no códon 986 e um caso no códon 1166. Encontramos um caso de carcinoma “in situ” de papila duodenal no códon 1309.

Tabela 26 - Mutações no gene *APC* pelo códon, frequências nas famílias estudadas e correlação genótipo-fenótipo em relação a tumores desmóides, tumores de sistema nervoso central, osteomas, hiperplasia congênita do epitélio pigmentado da retina, nódulo complexo ou câncer de tireóide, câncer gástrico e câncer da papila duodenal.

Códon	N	TD	T.SNC	Osteomas	CHRPE	NC/Ca tireóide	Ca gástrico	Ca papila duodenal
Deleção éxon 1 ao 15	1	0	0	0	0	0	0	0
Deleção éxon 15 578	3	0	0	0	0	0	0	0
213	11	1	0	3	0	2	0	0
232	3	1	0	1	1	0	0	0
283	3	0	0	1	0	0	0	0
287	1	0	0	0	0	0	0	0
302	14	1	0	1	0	0	0	0
541	4	0	0	0	0	1	0	0
554	1	0	0	1	0	0	0	0
713	3	0	0	1	0	0	0	0
719	2	0	0	0	0	0	0	0
805	2	0	0	0	1	0	0	0
849	1	1	0	0	0	0	0	0
986	13	3	1	0	0	0	1	0
1017	1	1	0	0	0	0	0	0
1041	2	1	0	0	0	0	0	0
1060	1	0	0	0	0	1	0	0
1062	15	0	0	1	7	4	0	0
1104	2	0	0	0	0	0	0	0
1166	1	0	0	0	0	0	1	0
1179	1	0	0	0	0	0	0	0
1260	4	0	0	0	0	0	0	0
1309	8	0	0	1	0	0	0	1
1328	1	0	0	0	0	0	0	0
1958	1	0	0	0	0	0	0	0
Total	99	9	1	10	9	8	2	1

ID - família: identificação da família

N – número de indivíduos

TD: Tumores desmóides

T.SNC: Tumores de sistema nervoso central

NC: Nódulo complexo de tireóide

Ca: Câncer

7 DISCUSSÃO

O gene *APC* é um dos raros genes supressores tumorais a apresentar uma correlação genótipo-fenótipo bem estabelecida. Essas correlações, as quais consideram, o sítio de mutação no gene *APC*, a severidade da polipose colônica e as manifestações extra-cólicas são bem conhecidas para populações oriundas principalmente de países desenvolvidos. Observa-se, no entanto, mesmo para esses casos, que as manifestações fenotípicas são muito diferentes mesmo em pacientes portadores da mesma mutação e ainda não encontramos justificativa para esta ocorrência. Há uma importância grande no fato de que o conhecimento da mutação é útil na decisão terapêutica de cada indivíduo e principalmente na decisão do melhor momento para se realizar a cirurgia de colectomia profilática, dado o risco de 55% de ocorrência de tumores desmóides de 5 a 10 anos após a cirurgia profilática¹⁰⁰.

Em 2013 Torrezan et al. publicaram o primeiro estudo brasileiro retrospectivo onde avaliaram 23 famílias, entre 1998 e 2011 do Registro de Câncer Hereditário do Hospital A. C. Camargo Cancer Center (São Paulo - Brasil) com relato de 14 mutações patogênicas no gene *APC* e 6 mutações no gene *MUTYH*. No trabalho as alterações *APC* descritas foram principalmente do éxon 4, 8 e 15. Este trabalho realizou correlação das mutações com a ocorrência de pólipos gástricos e duodenais, osteomas, cistos epidermóides e tumores desmóides. Das manifestações extra-cólicas a mais relatada foi a presença de pólipos gástricos e duodenais em 79% das famílias, osteomas somente em FAP profusa, tumores desmóides foram associados a várias mutações e apenas 2 casos com mutação após o códon 1444. Também foram relatados tumor de tireóide no códon 1017 associado a manifestações extra-cólicas mais agressivas e tumores desmóides associados à presença da mutação p.Asn1017Metfs*4 (c.3050_3053delATGA)⁹⁰.

Em 2015, a equipe do Instituto de Biologia da Universidade Federal do Pará (Belém-Brasil) publicou estudo mostrando a correlação da mutação no gene *APC* com a severidade do fenótipo no cólon e ocorrência de tumores do trato gastrointestinal de pessoas residentes no norte do Brasil. Foram avaliados 15 indivíduos de 5 famílias portadoras de FAP e todas os indivíduos estudados apresentaram a mesma mutação no éxon 15 do gene *APC* (códon 1309), c.3956delC, a qual é bastante descrita em estudos japoneses e que no Brasil é pouco descrita na região sul e sudeste, cerca de 9%¹⁰¹.

Este estudo representa a maior casuística do Brasil. É o primeiro estudo brasileiro prospectivo com correlação de sete diferentes fenótipos e o seu genótipo, onde conseguimos identificar 26 mutações diferentes ao longo da sequência codificante do gene *APC* e estudar algumas das implicações destas mutações na ocorrência de outros tumores que não CCR, bem como descrever os principais riscos relacionados às respectivas mutações.

Em 2007 Nieuwenhuis et al. realizaram revisão e categorizaram a ocorrência de FAP profusa com mutações entre os códons 1250 e 1464. Esta descrição já havia sido feita por Nagase em 1992⁷⁵.

Em 1992, estudo japonês de Nagase et al. já havia descrito a ocorrência de FAP profusa entre os códons 1250 e 1464 e polipose esparsa ou clássica em outras regiões do gene *APC* e esta alteração pode estar relacionada à função de estabilidade da proteína *apc*⁷⁹.

Neste estudo, em conformidade com a literatura encontramos um maior número de casos de FAP clássica, 94,9% dos casos, a maior parte das mutações *nonsense* e *frameshift*, com grande variabilidade de distribuição entre os éxons, sendo 1 caso de deleção completa do éxon 1 ao 15 e mutações predominantes nos éxons 5, 8 e 15, com variação entre os códons 213 e 1260.

Em relação à FAP profusa, a literatura reporta a maior parte dos casos de polipose profusa no éxon 15, cerca de 60%, localizadas entre os códons 1250 até 1556, e fenótipos mais agressivos em pacientes portadores de mutação no códon 1309, com sintomas mais precoces de polipose profusa, grande risco de CCR em idade jovem e presença de tumores desmóides associados⁹⁸.

Encontramos certa discordância no fenótipo de FAP profusa com ocorrência mais ampla entre os códons, mas com concordância em relação à agressividade das mutações afetando o códon 1309. Encontramos 5 casos de FAP profusa, 1 mutação *nonsense* no éxon 7, códon 232 e 4 mutações no éxon 15, *nonsense* e *frameshift* nos códons 805, 1062, 1104 e 1309 (intervalo 805 a 1309).

Em relação à mutação no códon 1309, encontramos três famílias ID-3, ID-18 e ID-26, em um total de 8 indivíduos, sendo que 3 deles apresentaram câncer colorretal e 1 deles além do CCR, câncer "in situ" da papila duodenal associado. Um indivíduo, jovem, 17 anos com adenomas IPSS-Rectum estágio 4 que realiza retossigmoidoscopia seriada para ressecção dos pólipos e que apresenta osteoma de mandíbula associado. Um segundo indivíduo, 34 anos, com adenomas IPSS-Rectum estágio 4 que realiza retossigmoidoscopia

seriada para ressecção dos pólipos, os demais não apresentaram até o momento nenhuma outra manifestação fenotípica que não sejam pólipos adenomatosos com displasia de baixo grau em estômago e duodeno.

Encontramos uma característica de agressividade importante com aparecimento de tumor de reto em paciente com FAP profusa, que havia realizado cirurgia com preservação de reto, portador de CCR. Apresentou tumoração de reto um ano após a cirurgia com carcinomatose peritoneal e óbito. Trata-se do terceiro caso IPSS-Reto da tabela 9, paciente com mutação no éxon 15, códon 1104, tipo p.Ser1104Glufs*19(c.3310_3316delTCACGGG).

Consideramos as mutações nos códons 1104 e 1309 como muito importantes para sintomas precoces de polipose profusa, com maior risco de CCR precoce e recidiva em reto, ocorrência em idade jovem e associados a fenótipos associados. Deve-se avaliar com muito cuidado a preservação de reto nas cirurgias profiláticas propostas para pacientes portadores das mutações 1104 e 1309.

Quando consideramos a avaliação de CCR a maior parte dos casos apresentam mutações nos éxons 5,8, 12 e 15. Pacientes com variação de idade entre 15 e 59 anos com média de 39 anos e mediana de 38 anos compatível com a literatura. Segundo Jasperson et al. todos os portadores têm adenomas aos 35 anos e a progressão para CCR é inevitável a partir de um ou mais adenomas. A média de idade para CCR é 39 anos, 7% dos indivíduos desenvolvem CCR por volta de 21 anos e 95% até os 50 anos³⁴.

Em relação a tumores de SNC, na literatura descritos como Brain Tumor Polyposis (BTP) Tipo 2 e com mutações entre os códons 686 e 1217⁶⁷. Encontramos no estudo 1 caso de meduloblastoma. Tratava-se de um indivíduo de 14 anos, com adenomas de baixo grau no cólon, duodeno e papila duodenal, mutação no éxon 15, códon 986 compatível com dados de literatura. Esta mutação p.Tyr986Ter(c.2958T>G) no presente trabalho é associado com a ocorrência de câncer gástrico e tumores desmóides. Pacientes portadores desta mutação necessitam controle regular do trato digestivo alto com EDA e controle de tumores de desmóides por tomografia anual. Recomenda-se cirurgia profilática a partir dos 25 anos ou mais tarde para prevenção de tumores desmóides.

Ao estudar os tumores tireoideanos, na literatura o tipo histológico mais descritos é o carcinoma papilífero de tireóide, com ocorrência maior em mulheres, compatível com os achados do nosso estudo, e descreve-se atualmente uma associação entre a ocorrência de carcinoma papilífero de tireóide em áreas genômicas associadas a hipertrofia congênita do

epitélio pigmentado da retina (CHRPE) entre os códons 463-1387 e sem associações entre os códons 1220-1513⁸⁶.

No presente estudo, encontramos 4 casos de carcinoma papilífero de tireóide em mulheres sendo 2 casos da mesma família, a qual era portadora de mutação no éxon 5, códon 213. Adicionalmente, foi identificada em outros 2 casos não aparentados mas com mesma mutação no éxon 15, códon 1062, sem associação a CHRPE mas com adenomas de duodeno, papila duodenal e osteomas de crânio e face.

Recomenda-se rastreamento para pacientes mutação APC nos éxons 5 e 15 principalmente códons 213, mutação p.Arg213Ter(c.637C>T) e códon 1062, mutação p.Gln1062*(c.3183_3187delACAAA) regular anual com ultrassom de tireóide e EDA. Recomenda-se a realização de um exame de raio x de ossos do crânio, face e mandíbula e fundo de olho no seguimento para conhecimento de osteomas ou CHRPE associados.

Em relação às alterações gástricas e duodenais a literatura é controversa. Não há um estudo grande e alguns estudos mostram vários códons de acometimento. Estudo de Ficari et al. cita a importância do códon 1395⁷⁸. Outros estudos mostram alterações relacionadas a mutações nos códons 564-1465⁸³. Há ainda uma descrição de alto risco para adenomas gástricos, duodenais e de papila para portadores de mutações no códon 934 com risco de desenvolvimento de neoplasias^{83, 78}. Bertario et al. descreve adenomas gástricos e duodenais para pacientes com mutações entre os códons 976 e 1067⁸⁴.

Em relação às alterações gástricas, encontramos, no presente estudo, presença de PGF e adenomas com displasia de baixo grau (ADBG) em pacientes com mutação nos códons 213 a 1309. Dentre aqueles com mutação nos códons 986 e 1166 encontramos 2 casos de câncer gástrico sem câncer colorretal em conformidade com dados da literatura.

Em relação às alterações duodenais, adenomas de duodeno e de papila duodenal, encontramos adenomas com displasia de alto grau em portadores de mutação nos códons 213, 805 e 1062 e adenomas com displasia de baixo grau com alteração genética nos códons 213 a 1309. Sendo que o maior número de casos foi identificado nos pacientes mutados nos códons 213, 986, 1062 e 1309. As mutações são compatíveis com literatura principalmente a partir do códon 564 segundo Enomoto et al. e Bertario et al.^{83, 84}.

Encontramos um caso de adenocarcinoma "in situ" de papila duodenal com mutação no códon 1309 compatível com a maior agressividade da mutação. Nota-se que mutações

nos éxons 5 e 15 , predispõem à adenomas da papila duodenal. Recomenda-se EDA anual para pacientes portadores de mutação nos códons 213, 986, 1062 e 1309.

Há descrição na literatura de múltiplos desmóides em pacientes portadores de FAP sem características colônicas com mutação no códon 1924¹⁰².

Caspari et al. descreve ocorrência de tumores desmóides associados a outras manifestações extra-cólicas com mutações entre os códons 1444 e 1580⁹⁸.

O estudo mostra discordância importante em relação à literatura, pois encontramos tumores desmóides em 9 casos, sendo 1 caso nos éxons 5, 7, 8 e 6 casos com mutação no éxon 15. Dentre os casos do éxon 15, 3 casos ocorreram na família 9 mutação p.Tyr986Ter(c.2958T>G). As mutações envolvem os códons 213-1041. (213, 232, 302, 849, 986, 1017 e 1041).

Em relação à CHRPE na literatura as correlações envolvem os códons 463-1387⁸⁵.

De acordo com a literatura, CHRPE tem uma prevalência de 70 a 75% nos pacientes portadores de FAP e osteomas tem prevalência de 70 a 90%. Tais manifestações são reportadas em diversos trabalhos com ocorrência em diferentes códons o que dificulta a definição de risco e correlações genótipo-fenótipo. A CHRPE é descrita por Davis et al. entre os códons 311-1444, por Caspari et al. entre 413-1387, por Bertario et al. entre 542-1309, por Enomoto et al. entre 564-1465⁷⁵.

No presente estudo a CHRPE é descrita em pacientes com mutações em códons diversos: nos códons 232 (1 caso), 805 (1 caso) e 1062 (7 casos) acompanhando dados da literatura devido a diversidade de ocorrências de mutações.

Já os osteomas ocorreram em pacientes mutados nos códons 213, 232, 283, 302, 554, 713, 1062, 1309 corroborando também dados da literatura.

No presente estudo a maior parte das correlações são semelhantes às correlações da literatura médica com alguns casos atípicos. Algumas mutações merecem uma vigilância maior como mutações nos códons 232, 805, 986, 1062, 1104, 1166, 1309 por maior chance de CCR, assim como tumores associados como câncer gástrico, SNC e tumores desmóides. De acordo com protocolo do serviço de Oncogenética do HCB pacientes que não realizaram cirurgia profilática realizam colonoscopia uma vez ao ano com ressecção de pólipos maiores, realizam também EDA e tomografia de abdome total uma vez ao ano. Recomendamos ainda RNM de encéfalo a cada 3 anos.

As mutações 213 e 1062 aumentam a chance de câncer de tireóide principalmente em mulheres. Recomendamos USG de tireóide com *doppler* uma vez ao ano.

As mutações 213, 1062 e 1309 predis põem alterações de duodeno e papila duodenal. A vigilância do duodeno e papila duodenal para estas mutações deve ser maior.

Para mutações nos códons 213, 302, 849, 986, 1017 e 1041 recomendamos quando possível a realização da cirurgia profilática a partir dos 25 anos principalmente para prevenção de tumores desmóides, pois cirurgia em idade precoce antecipam desmóides.

8 CONCLUSÃO

Existe correlação genótipo-fenótipo em indivíduos portadores de FAP e o conhecimento da mutação é importante no manejo clínico do indivíduo.

9. REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2014;136(5):E359-86.
2. Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM, Ferlay J, Mathers C, Forman D, et al. Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions. *Lancet*. 2012Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions.;380(9856):1840-50.
3. WHO. Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008.[Internet] 2013;Available from:<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
4. INCA. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. [Internet] Rio de Janeiro2015;Available from:<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>.
5. Lockhart-Mummery JP. Cancer and heredity. *Lancet*. 1925;1:427-9.
6. Vaiopoulos AG, Kostakis ID, Koutsilieris M, Papavassiliou AG. Colorectal cancer stem cells. *Stem Cells*. 2012;30(3):363-71.
7. Reya T, Clevers H. Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature*. 2005;434(7035):843-50.
8. Forrester K, Almoguera C, Han K, Grizzle WE, Perucho M. Detection of high incidence of K-ras oncogenes during human colon tumorigenesis. *Nature*. 1987;327(6120):298-303.
9. Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, Bussey HJ, Ellis A, Gorman P, et al. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature*. 1987;328(6131):614-6.
10. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*. 1988;319(9):525-32.
11. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759-67.
12. Campos FGCM. Polipose Adenomatosa Familiar: bases do diagnóstico, tratamento e vigilância. Ltda YE, editor. São Caetano do Sul2010. p.65-78. p.
13. Perera FP, Weinstein IB. Molecular epidemiology: recent advances and future directions. *Carcinogenesis*. 2000;21(3):517-24.

14. Pancione M, Remo A, Colantuoni V. Genetic and epigenetic events generate multiple pathways in colorectal cancer progression. *Patholog Res Int*. 2012;509348.
15. Strate LL, Syngal S. Hereditary colorectal cancer syndromes. *Cancer Causes Control*. 2005;16(3):201-13.
16. Calvert PM, Frucht H. The genetics of colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 2002;137(7):603-12.
17. Campos FG, Logullo Waitzberg AG, Kiss DR, Waitzberg DL, Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J. Diet and colorectal cancer: current evidence for etiology and prevention. *Nutr Hosp*. 2005;20(1):18-25.
18. Rossi BMaP, M. *Genética e biologia Molecular para o cirurgião*. Iemar, editor. São Paulo 1999.
19. Strong K, Wald N, Miller A, Alwan A. Current concepts in screening for noncommunicable disease: World Health Organization Consultation Group Report on methodology of noncommunicable disease screening. *J Med Screen*. 2005;12(1):12-9.
20. Church J, Kiringoda R, LaGuardia L. Inherited colorectal cancer registries in the United States. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(5):674-8.
21. Menzelio D. De Excrementis verrucosa cristois in intestinis crassis dysenteriam passi observatis. *Acta Medicorum Berolinensium*. 1721;4:68-71.
22. Phillips RKS, Spigelman, A.D., Thompson, J.P.S. Familial adenomatous polyposis and other polyposis syndromes. In: Arnold E, editor. London 1994.
23. Bulow S. Familial polyposis coli. *Dan Med Bull*. 1987;34(1):1-15.
24. Curling TB. *Observations on the diseases of the rectum*. Philadelphia: Lindsay and Blakiston; 1876.
25. Allingham W. *Diagnosis and treatment of diseases of the rectum*. London 1888.
26. Boas I. *Diagnostik und therapie der Darmkrankheiten*: Leipzig; 1901.
27. Lockhart-Mummery JP. *Diseases of the rectum and colon*. London 1923.
28. Cockayne EA. Heredity in relation to cancer. *Cancer Rev*. 1927;2:337-47.
29. Northover JM. Activities of the Leeds Castle Polyposis Group. *Semin Surg Oncol*. 1987;3(2):118-9.

30. Rodriguez-Bigas MAL, PM.; Cutait, R.; vasen, H.F.A. Hereditary Colorectal Cancer. Houston: Springer; 2010.
31. Rozen P, Macrae F. Familial adenomatous polyposis: The practical applications of clinical and molecular screening. *Fam Cancer*. 2006;5(3):227-35.
32. Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(11):916-32.
33. Petersen GM, Slack J, Nakamura Y. Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. *Gastroenterology*. 1991;100(6):1658-64.
34. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2044-58.
35. Houlston R, Crabtree M, Phillips R, Tomlinson I. Explaining differences in the severity of familial adenomatous polyposis and the search for modifier genes. *Gut*. 2001;48(1):1-5.
36. Gallagher MC, Phillips RK, Bulow S. Surveillance and management of upper gastrointestinal disease in Familial Adenomatous Polyposis. *Fam Cancer*. 2006;5(3):263-73.
37. Bulow S, Bjork J, Christensen IJ, Fausa O, Jarvinen H, Moesgaard F, et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2004;53(3):381-6.
38. Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen EM, Baeten CG, Nagengast FM, van der Bijl J, van Dalsen AD, et al. Evaluation of management of desmoid tumours associated with familial adenomatous polyposis in Dutch patients. *Br J Cancer*. 2010;104(1):37-42.
39. Lipton L, Tomlinson I. The genetics of FAP and FAP-like syndromes. *Fam Cancer*. 2006;5(3):221-6.
40. Rustin RB, Jagelman DG, McGannon E, Fazio VW, Lavery IC, Weakley FL. Spontaneous mutation in familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum*. 1990;33(1):52-5.
41. Croner RS, Brueckl WM, Reingruber B, Hohenberger W, Guenther K. Age and manifestation related symptoms in familial adenomatous polyposis. *BMC Cancer*. 2005;5:24.
42. Lynch HT, Smyrk TC. Classification of familial adenomatous polyposis: a diagnostic nightmare. *Am J Hum Genet*. 1998;62(6):1288-9.
43. Nielsen M, Bik E, Hes FJ, Breuning MH, Vasen HF, Bakker E, et al. Genotype-phenotype correlations in 19 Dutch cases with APC gene deletions and a literature review. *Eur J Hum Genet*. 2007;15(10):1034-42.
44. 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. *Gastrointest Endosc*. 2016;84(1):115-25 e4.

45. Borry P, Goffin T, Nys H, Dierickx K. Attitudes regarding predictive genetic testing in minors: a survey of European clinical geneticists. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2008;148C(1):78-83.
46. Campos FG, Habr-Gama A, Kiss DR, Atui FC, Katayama F, Gama-Rodrigues J. [Extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis: incidence and impact on the disease outcome]. *Arq Gastroenterol.* 2003;40(2):92-8.
47. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:22.
48. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut.* 2002;50(5):636-41.
49. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet.* 1989;2(8666):783-5.
50. Muller MW, Dahmen R, Koninger J, Michalski CW, Hinz U, Hartel M, et al. Is there an advantage in performing a pancreas-preserving total duodenectomy in duodenal adenomatosis? *Am J Surg.* 2008;195(6):741-8.
51. Biermann JS. Desmoid tumors. *Curr Treat Options Oncol.* 2000;1(3):262-6.
52. Meazza C, Bisogno G, Gronchi A, Fiore M, Cecchetto G, Alaggio R, et al. Aggressive fibromatosis in children and adolescents: the Italian experience. *Cancer.* 2009;116(1):233-40.
53. Clark SK, Phillips RK. Desmoids in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg.* 1996;83(11):1494-504.
54. Stoeckle E, Coindre JM, Longy M, Binh MB, Kantor G, Kind M, et al. A critical analysis of treatment strategies in desmoid tumours: a review of a series of 106 cases. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(2):129-34.
55. Molloy AP, Hutchinson B, O'Toole GC. Extra-abdominal desmoid tumours: a review of the literature. *Sarcoma.* 2012:578052.
56. Janinis J, Patriki M, Vini L, Aravantinos G, Whelan JS. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol.* 2003;14(2):181-90.
57. Bertagnolli MM, Morgan JA, Fletcher CD, Raut CP, Dileo P, Gill RR, et al. Multimodality treatment of mesenteric desmoid tumours. *Eur J Cancer.* 2008;44(16):2404-10.
58. Rodriguez-Bigas MA, Mahoney MC, Karakousis CP, Petrelli NJ. Desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer.* 1994;74(4):1270-4.

59. Bisgaard ML, Bulow S. Familial adenomatous polyposis (FAP): genotype correlation to FAP phenotype with osteomas and sebaceous cysts. *Am J Med Genet A*. 2006;140(3):200-4.
60. Burger B, Cattani N, Trueb S, de Lorenzo R, Albertini M, Bontognali E, et al. Prevalence of skin lesions in familial adenomatous polyposis: a marker for presymptomatic diagnosis? *Oncologist*. 2011;16(12):1698-705.
61. Traboulsi EI, Maumenee IH, Krush AJ, Alcorn D, Giardiello FM, Burt RW, et al. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium predicts colorectal polyposis in Gardner's syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(4):525-6.
62. Chen CS, Phillips KD, Grist S, Bennet G, Craig JE, Muecke JS, et al. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE) in familial colorectal cancer. *Fam Cancer*. 2006;5(4):397-404.
63. Herraiz M, Barbesino G, Faquin W, Chan-Smutko G, Patel D, Shannon KM, et al. Prevalence of thyroid cancer in familial adenomatous polyposis syndrome and the role of screening ultrasound examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(3):367-73.
64. Su LK, Abdalla EK, Law CH, Kohlmann W, Rashid A, Vauthey JN. Biallelic inactivation of the APC gene is associated with hepatocellular carcinoma in familial adenomatous polyposis coli. *Cancer*. 2001;92(2):332-9.
65. Aretz S, Koch A, Uhlhaas S, Friedl W, Propping P, von Schweinitz D, et al. Should children at risk for familial adenomatous polyposis be screened for hepatoblastoma and children with apparently sporadic hepatoblastoma be screened for APC germline mutations? *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(6):811-8.
66. Paraf F, Jothy S, Van Meir EG. Brain tumor-polyposis syndrome: two genetic diseases? *J Clin Oncol*. 1997;15(7):2744-58.
67. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med*. 1995;332(13):839-47.
68. Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB, et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science*. 1991;253(5020):661-5.
69. Hes FJ, Nielsen M, Bik EC, Konvalinka D, Wijnen JT, Bakker E, et al. Somatic APC mosaicism: an underestimated cause of polyposis coli. *Gut*. 2008;57(1):71-6.
70. Gene I. APC, WNT signaling pathway regulator [*Homo sapiens (human)*] Gene ID: 324. [Internet] updated on 6-Aug-2016; Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/APC#location>.
71. O'Sullivan MJ, McCarthy TV, Doyle CT. Familial adenomatous polyposis: from bedside to benchside. *Am J Clin Pathol*. 1998;109(5):521-6.

72. Berger AH, Knudson AG, Pandolfi PP. A continuum model for tumour suppression. *Nature*. 2011;476(7359):163-9.
73. Friedl W, Caspari R, Sengteller M, Uhlhaas S, Lamberti C, Jungck M, et al. Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut*. 2001;48(4):515-21.
74. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet*. 2002;30(2):227-32.
75. Nieuwenhuis MH, Vasen HF. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;61(2):153-61.
76. Tenesa A, Campbell H, Barnetson R, Porteous M, Dunlop M, Farrington SM. Association of MUTYH and colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(2):239-42.
77. Nielsen M, Joerink-van de Beld MC, Jones N, Vogt S, Tops CM, Vasen HF, et al. Analysis of MUTYH genotypes and colorectal phenotypes in patients With MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology*. 2009;136(2):471-6.
78. Ficari F, Cama A, Valanzano R, Curia MC, Palmirotta R, Aceto G, et al. APC gene mutations and colorectal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Br J Cancer*. 2000;82(2):348-53.
79. Nagase H, Miyoshi Y, Horii A, Aoki T, Ogawa M, Utsunomiya J, et al. Correlation between the location of germ-line mutations in the APC gene and the number of colorectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Res*. 1992;52(14):4055-7.
80. Giardiello FM, Krush AJ, Petersen GM, Booker SV, Kerr M, Tong LL, et al. Phenotypic variability of familial adenomatous polyposis in 11 unrelated families with identical APC gene mutation. *Gastroenterology*. 1994;106(6):1542-7.
81. Spirio L, Olschwang S, Groden J, Robertson M, Samowitz W, Joslyn G, et al. Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. *Cell*. 1993;75(5):951-7.
82. Soravia C, Berk T, Madlensky L, Mitri A, Cheng H, Gallinger S, et al. Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. *Am J Hum Genet*. 1998;62(6):1290-301.
83. Enomoto M, Konishi M, Iwama T, Utsunomiya J, Sugihara KI, Miyaki M. The relationship between frequencies of extracolonic manifestations and the position of APC germline mutation in patients with familial adenomatous polyposis. *Jpn J Clin Oncol*. 2000;30(2):82-8.

84. Bertario L, Russo A, Sala P, Varesco L, Giarola M, Mondini P, et al. Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol*. 2003;21(9):1698-707.
85. Olschwang S, Tiret A, Laurent-Puig P, Muleris M, Parc R, Thomas G. Restriction of ocular fundus lesions to a specific subgroup of APC mutations in adenomatous polyposis coli patients. *Cell*. 1993;75(5):959-68.
86. Cetta F, Montalto G, Gori M, Curia MC, Cama A, Olschwang S. Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from a European cooperative study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):286-92.
87. Caspari R, Friedl W, Mandl M, Moslein G, Kadmon M, Knapp M, et al. Familial adenomatous polyposis: mutation at codon 1309 and early onset of colon cancer. *Lancet*. 1994;343(8898):629-32.
88. Vasen HF, van der Luijt RB, Slors JF, Buskens E, de Ruiter P, Baeten CG, et al. Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis. *Lancet*. 1996;348(9025):433-5.
89. Rossi BM, Pinho MSL, Nakagawa WT, Johnson LFP, Lopes A. Tumores colorretais hereditários. *Rev Col Bras Cir*. 1998;25:271-80.
90. Torrezan GT, da Silva FC, Santos EM, Krepschi AC, Achatz MI, Aguiar S, Jr., et al. Mutational spectrum of the APC and MUTYH genes and genotype-phenotype correlations in Brazilian FAP, AFAP, and MAP patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:54.
91. Hartley JE, Church JM, Gupta S, McGannon E, Fazio VW. Significance of incidental desmoids identified during surgery for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(3):334-8; discussion 9-40.
92. Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, McGannon E. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum*. 1990;33(8):639-42.
93. Church J, Burke C, McGannon E, Patean O, Clark B. Risk of rectal cancer in patients after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis: a function of available surgical options. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(9):1175-81.
94. Campos FG. Surgical treatment of familial adenomatous polyposis: dilemmas and current recommendations. *World J Gastroenterol*. 2014;20(44):16620-9.
95. Sinha A, Tekkis PP, Gibbons DC, Phillips RK, Clark SK. Risk factors predicting desmoid occurrence in patients with familial adenomatous polyposis: a meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2011;13(11):1222-9.
96. Dolejs S, Kennedy G, Heise CP. Small bowel obstruction following restorative proctocolectomy: affected by a laparoscopic approach? *J Surg Res*. 2010;170(2):202-8.

97. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut*. 2008;57(5):704-13.
98. Caspari R, Olschwang S, Friedl W, Mandl M, Boisson C, Boker T, et al. Familial adenomatous polyposis: desmoid tumours and lack of ophthalmic lesions (CHRPE) associated with APC mutations beyond codon 1444. *Hum Mol Genet*. 1995;4(3):337-40.
99. Wallis YL, Morton DG, McKeown CM, Macdonald F. Molecular analysis of the APC gene in 205 families: extended genotype-phenotype correlations in FAP and evidence for the role of APC amino acid changes in colorectal cancer predisposition. *J Med Genet*. 1999;36(1):14-20.
100. van Broekhoven DL, Verhoef C, Elias SG, Witkamp AJ, van Gorp JM, van Geel BA, et al. Local recurrence after surgery for primary extra-abdominal desmoid-type fibromatosis. *Br J Surg*. 2013;100(9):1214-9.
101. Moreira-Nunes CA, Alcantara D, Lima-Junior SF, Cavallero SR, Rey JA, Pinto GR, et al. Presence of c.3956delC mutation in familial adenomatous polyposis patients from Brazil. *World J Gastroenterol*. 21(31):9413-9.
102. Eccles DM, van der Luijt R, Breukel C, Bullman H, Bunyan D, Fisher A, et al. Hereditary desmoid disease due to a frameshift mutation at codon 1924 of the APC gene. *Am J Hum Genet*. 1996;59(6):1193-201.

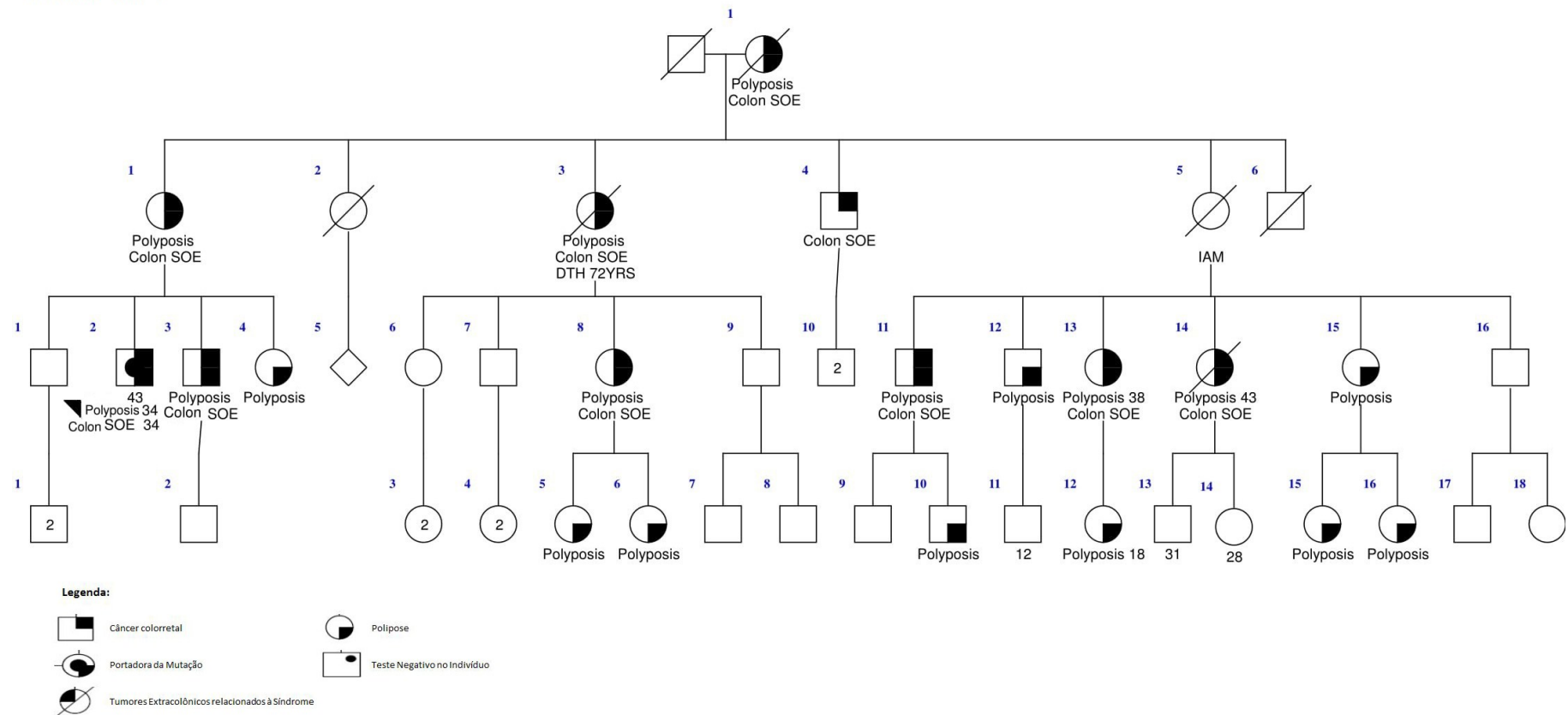
ANEXOS

Anexo A – Heredograma da Família 1

JF0058

02/05/2015

FAMILIA 1

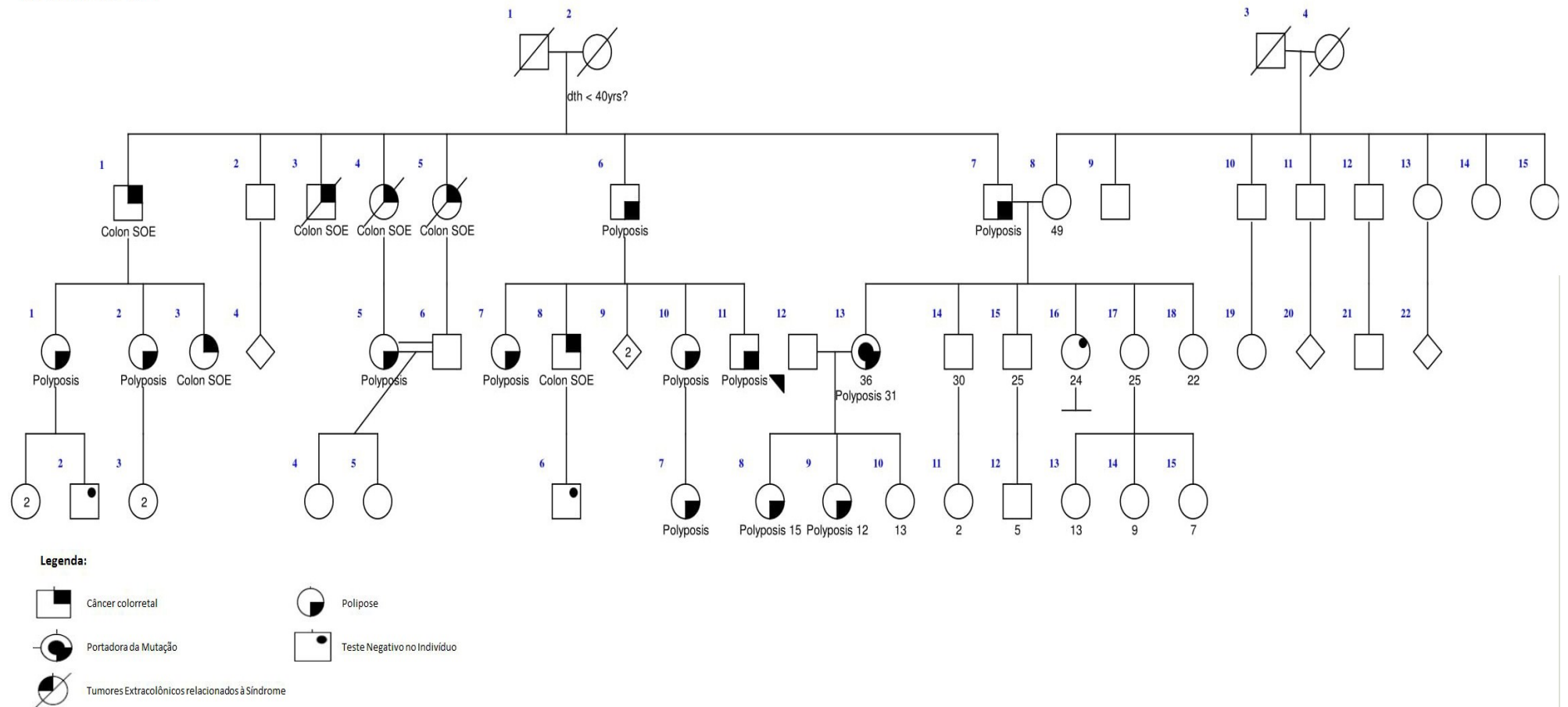


Anexo B – Heredograma da Família 2

JF0129

02/05/2015

FAMILIA 2

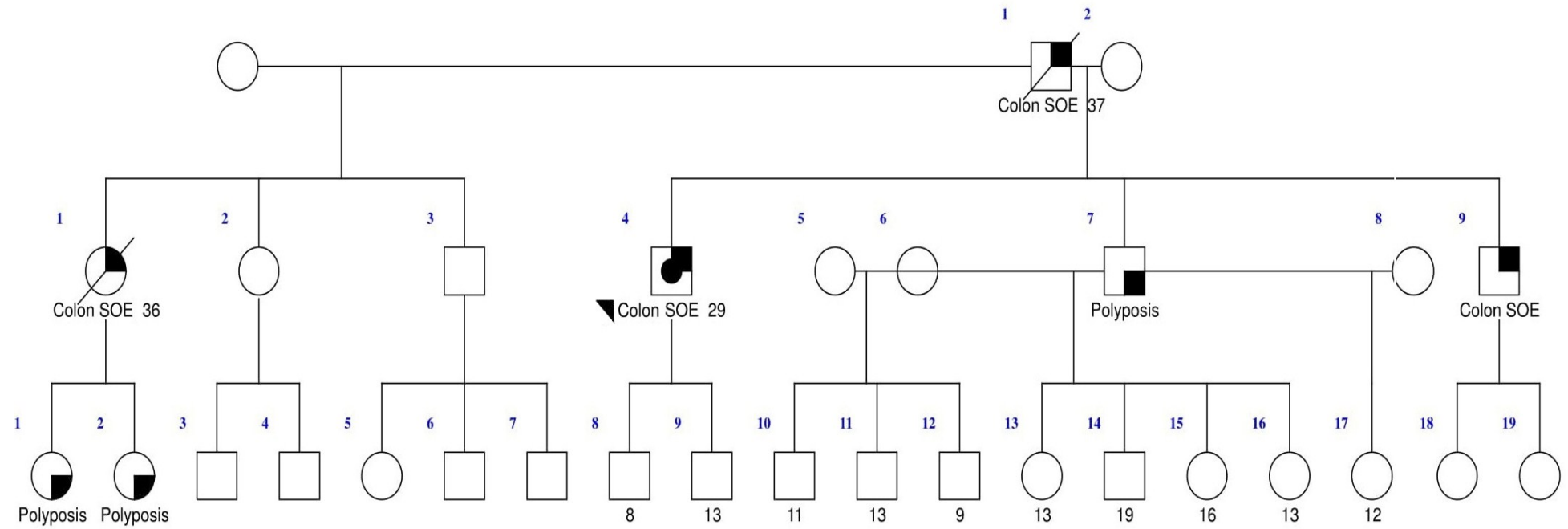


Anexo C – Heredograma da Família 3

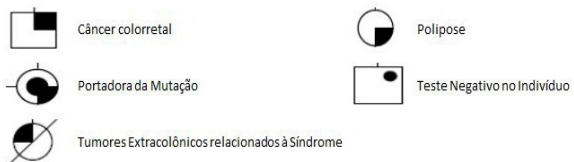
JF0130

29/04/2015

FAMILIA 3



Legenda:

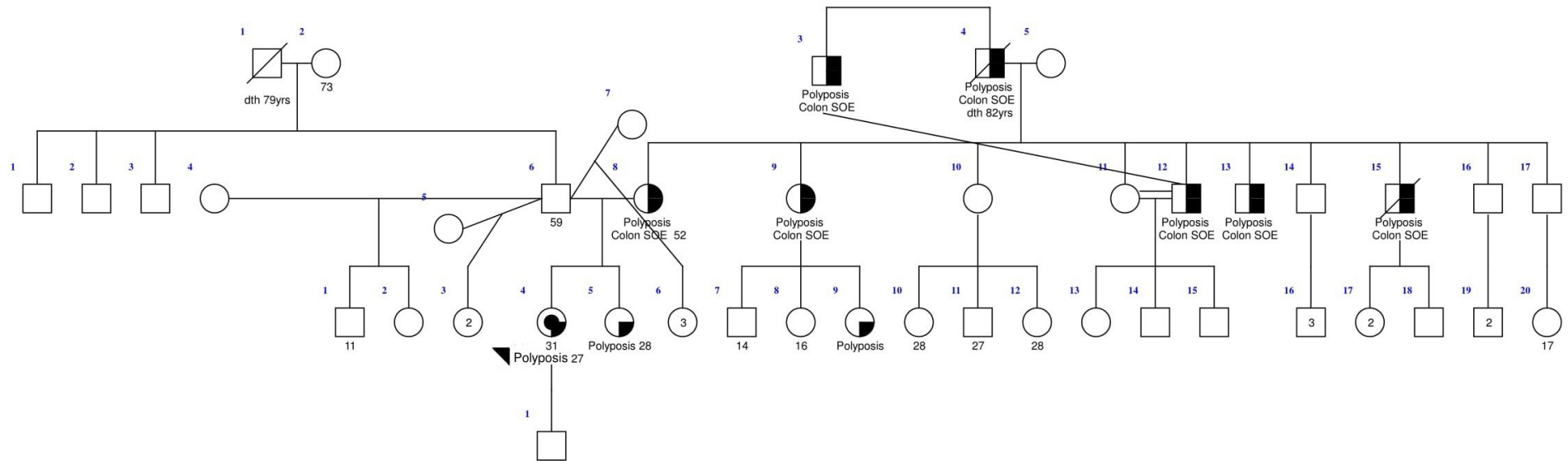


Anexo D – Heredograma da Família 4

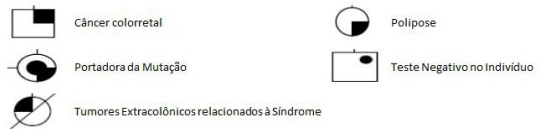
JF0135

30/04/2015

FAMILIA 4



Legenda:

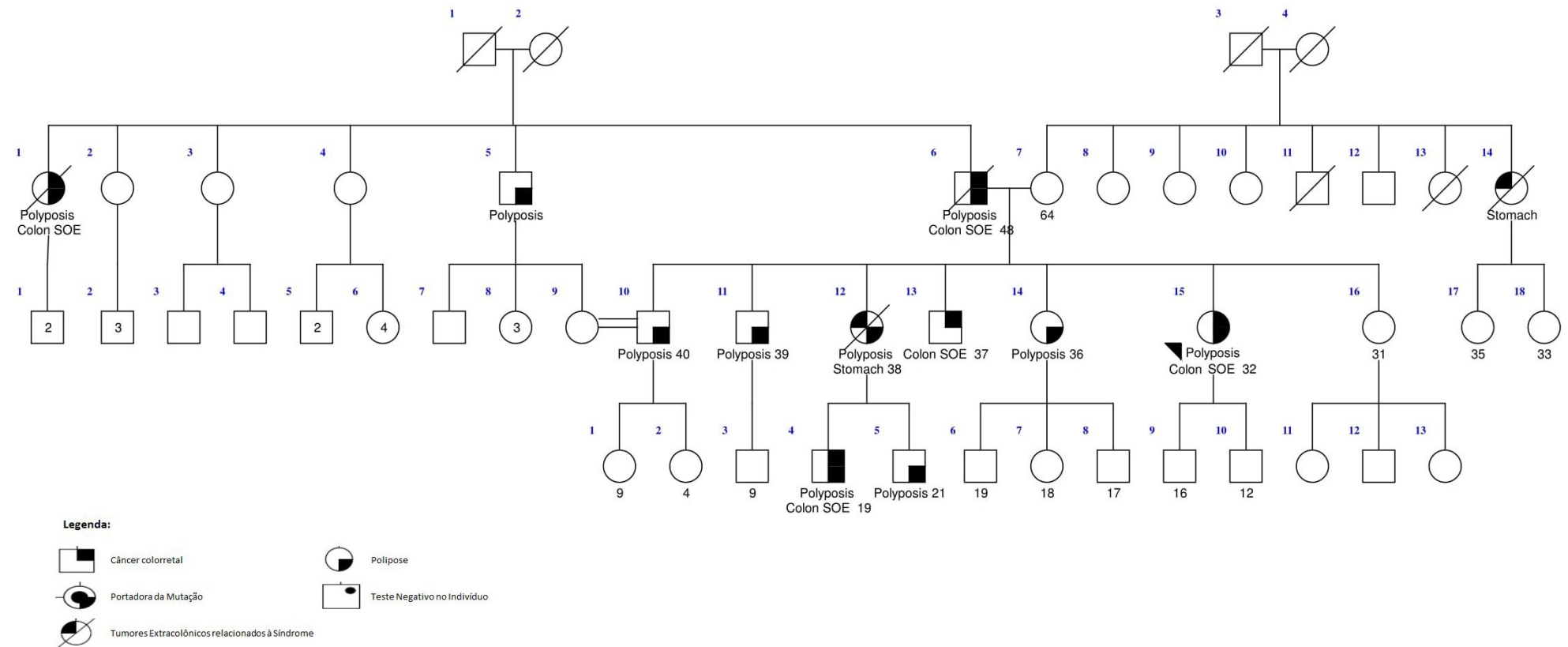


Anexo E – Heredograma da Família 5

JF0137

30/04/2015

FAMÍLIA 5

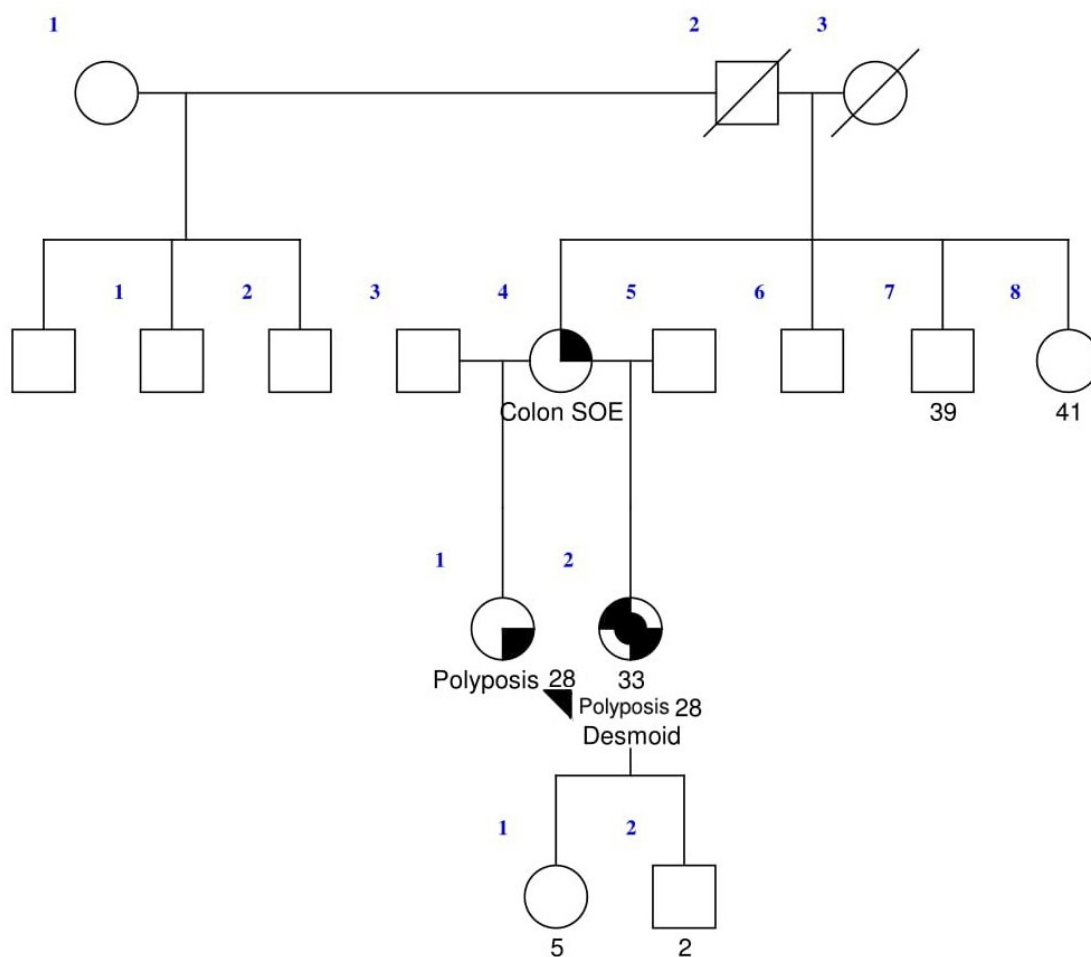


Anexo F – Heredograma da Família 6

JF0148

29/04/2015

FAMILIA 6



Legenda:



Câncer colorretal



Portadora da Mutação



Tumores Extracolônicos relacionados à Síndrome



Polipose



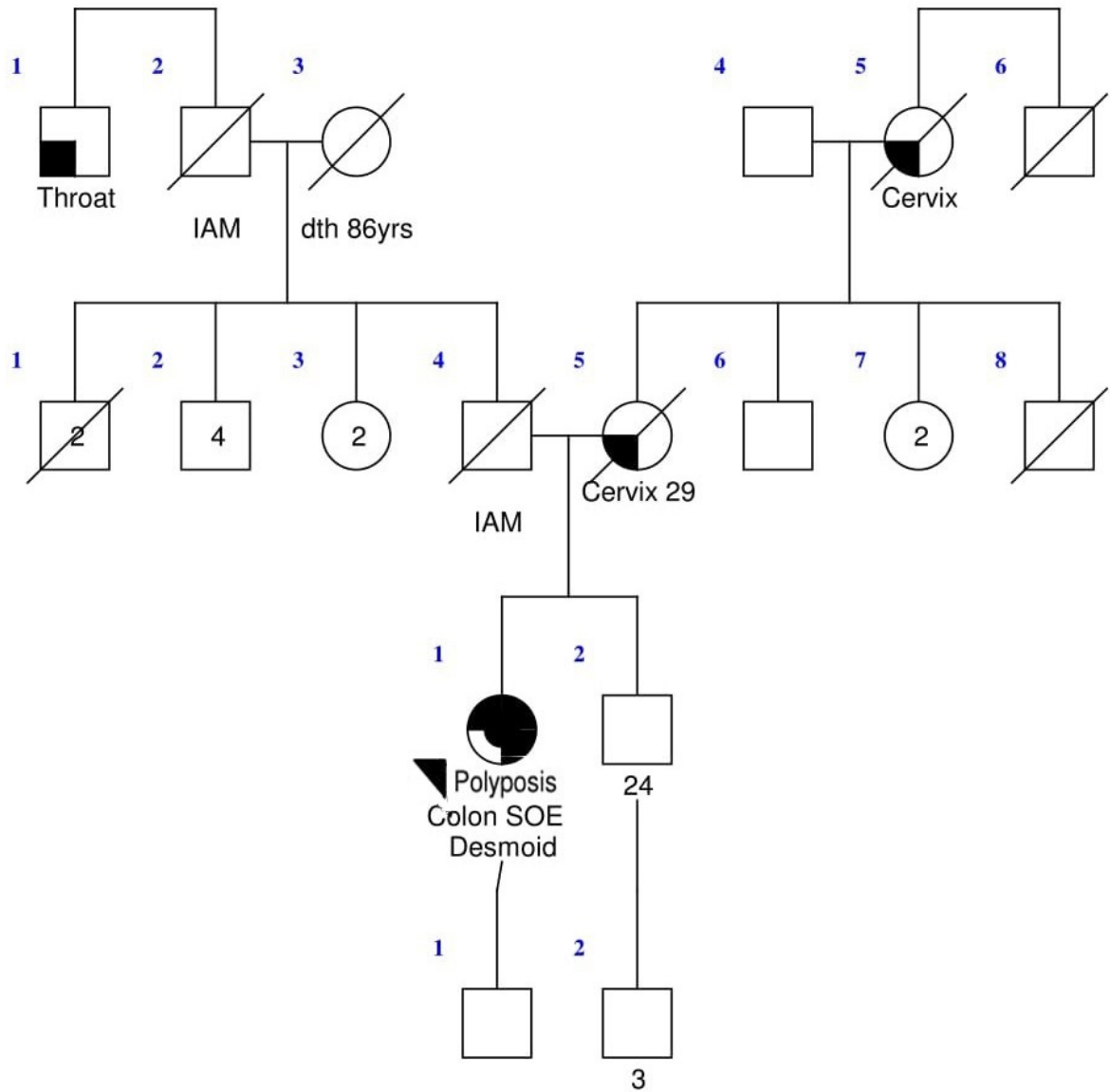
Teste Negativo no Indivíduo

Anexo G – Heredograma da Família 7

JF0154

29/04/2015

FAMILIA 7



Legenda:



Câncer colorretal



Portadora da Mutação



Tumores Extracolônicos relacionados à Síndrome



Polipose

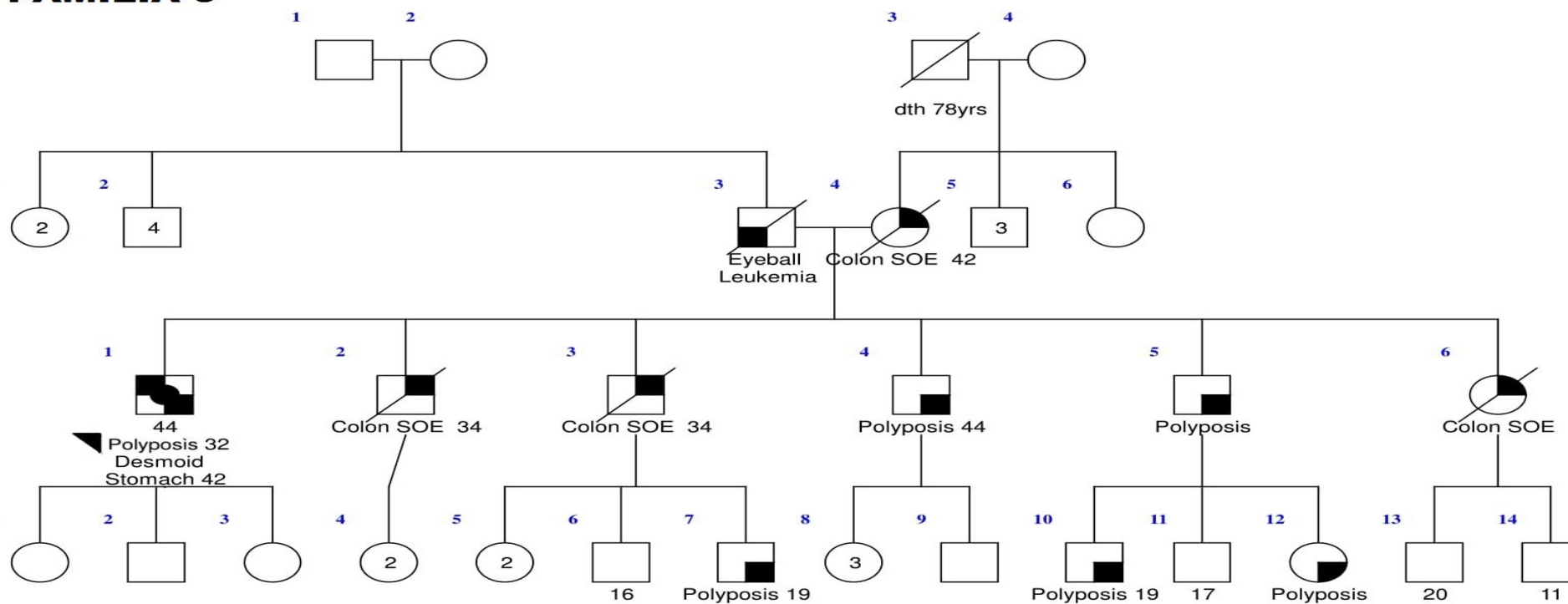


Teste Negativo no Indivíduo

Anexo I – Heredograma da Família 9

JF0158
02/05/2015

FAMÍLIA 9



Legenda:

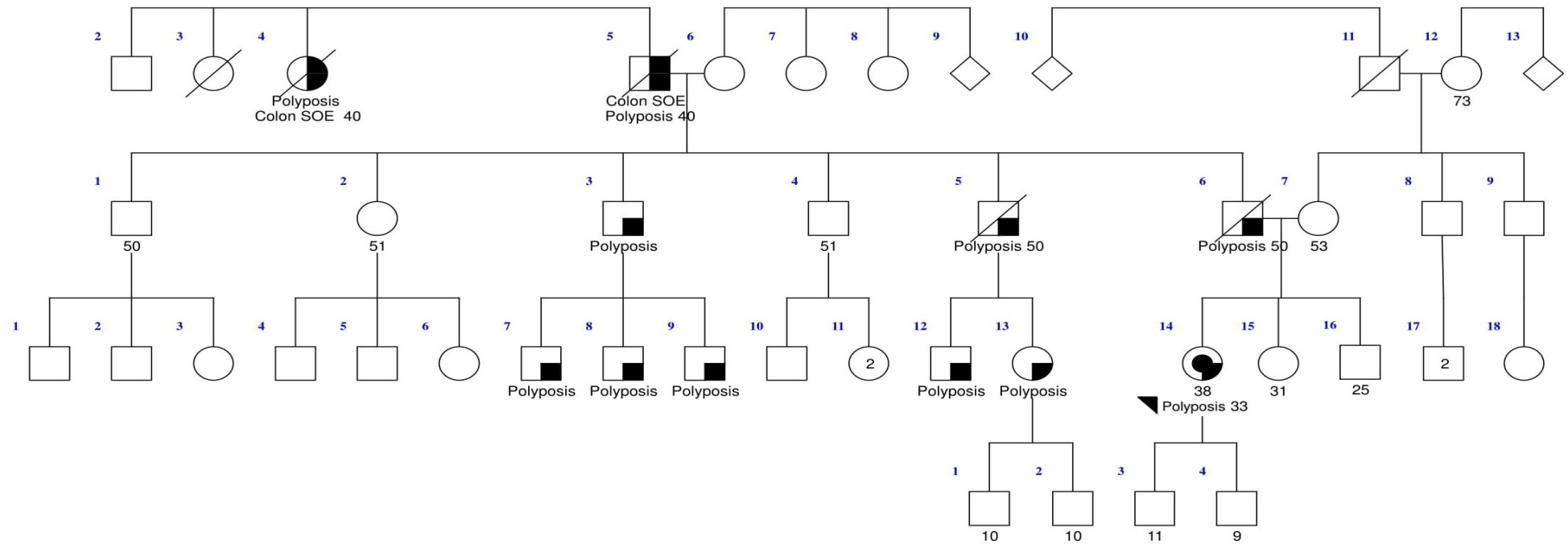


Anexo J – Heredograma da Família 10

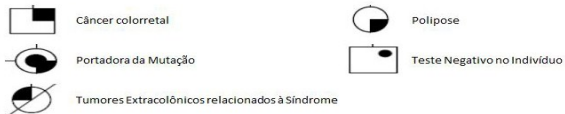
JF0168

30/04/2015

FAMÍLIA 10



Legenda:

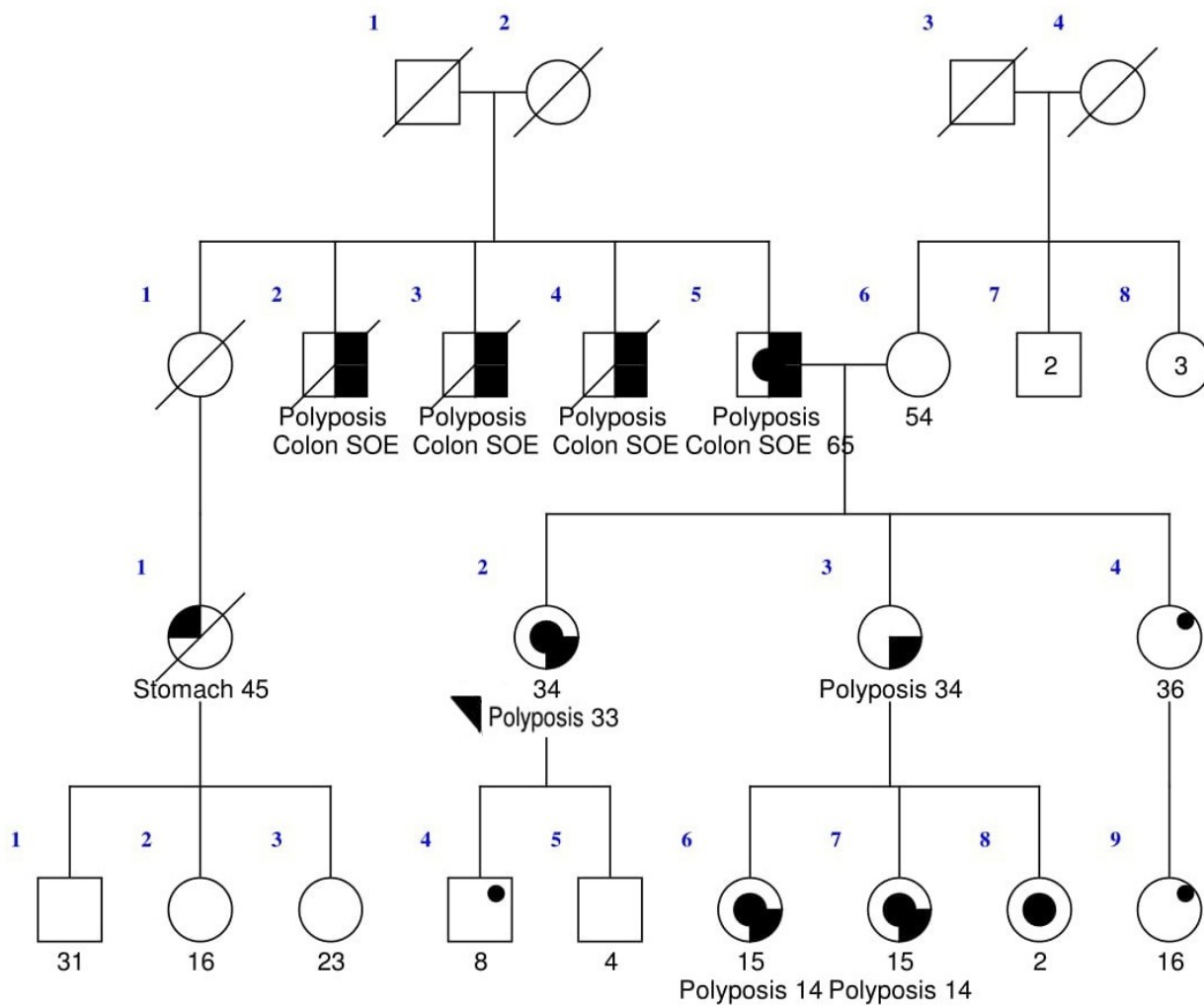


Anexo K – Heredograma da Família 11

JF0184

29/04/2015

FAMILIA 11



Legenda:



Câncer colorretal



Portadora da Mutação



Tumores Extracolônicos relacionados à Síndrome



Polipose



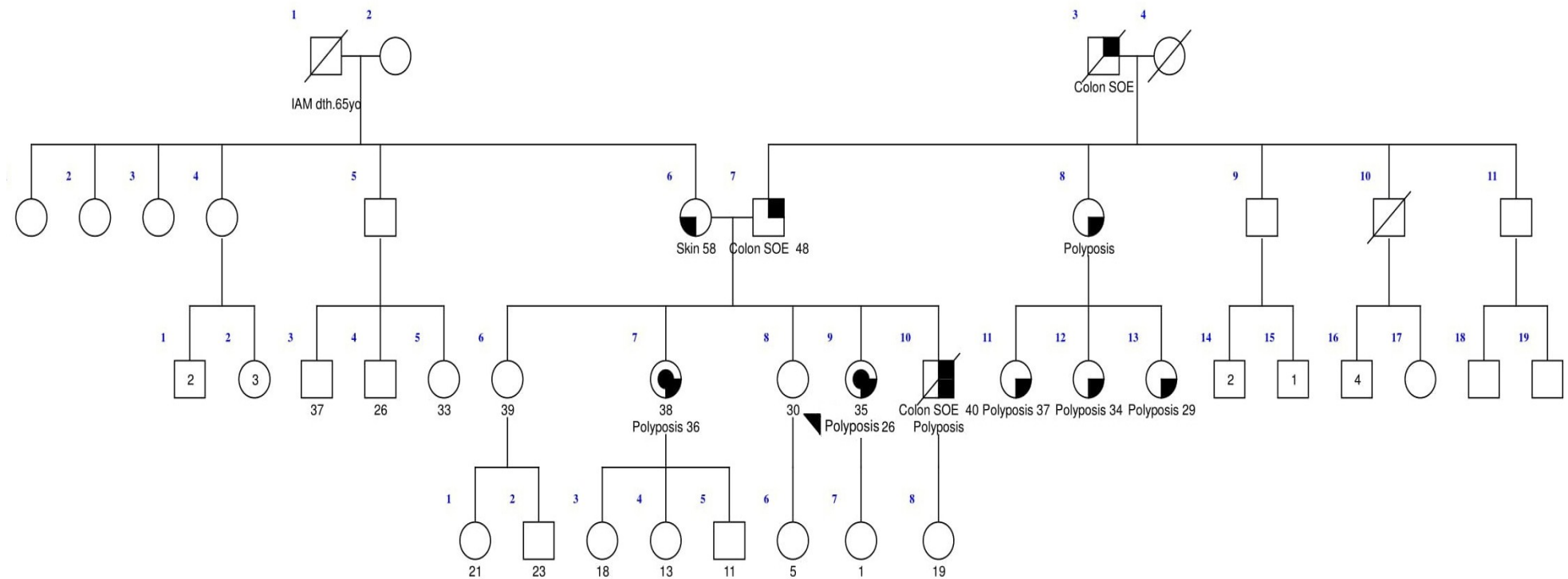
Teste Negativo no Indivíduo

Anexo L – Heredograma da Família 12

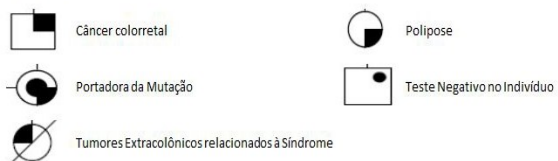
JF0211

27/04/2015

FAMÍLIA 12



Legenda:

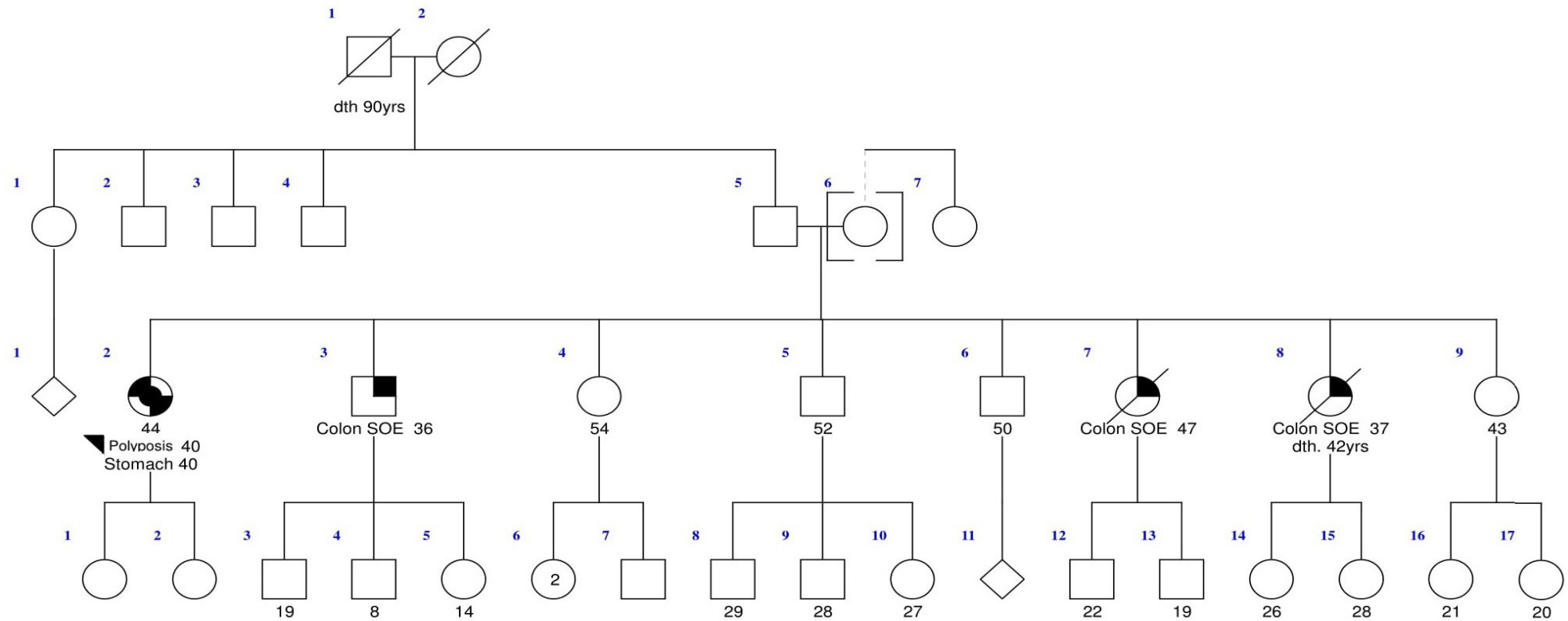


Anexo M – Heredograma da Família 13

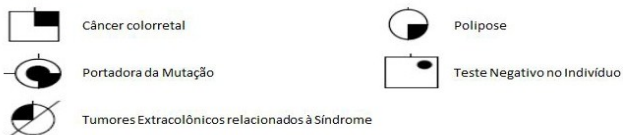
JF0289

29/04/2015

FAMILIA 13



Legenda:

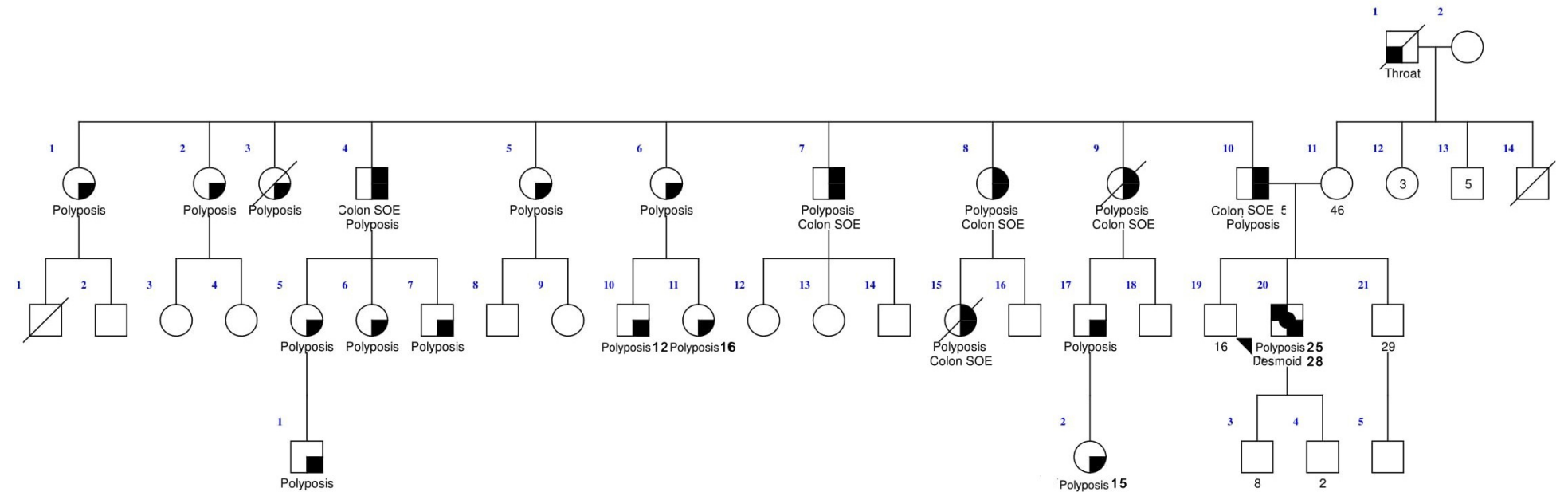


Anexo N – Heredograma da Família 14

JF0294

29/04/2015

FAMÍLIA 14



Legenda:

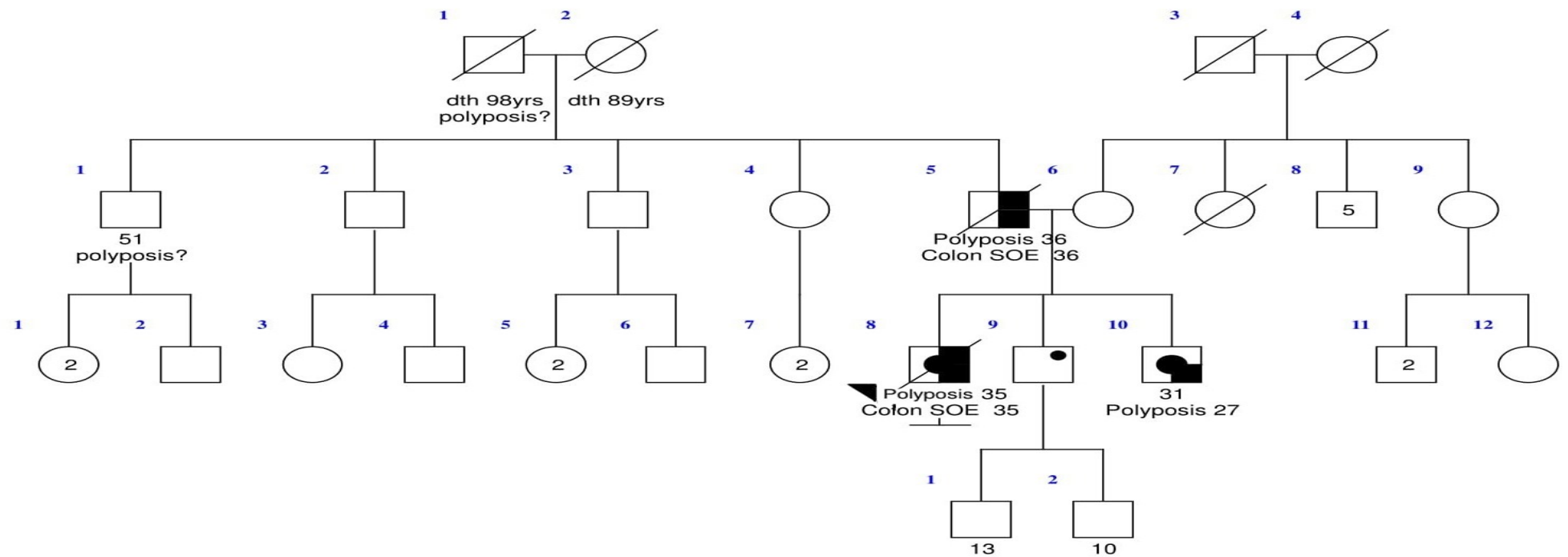


Anexo O – Heredograma da Família 15

JF0296

02/05/2015

FAMILIA 15



Legenda:



Câncer colorretal



Portadora da Mutação



Tumores Extracolônicos relacionados à Síndrome



Polipose



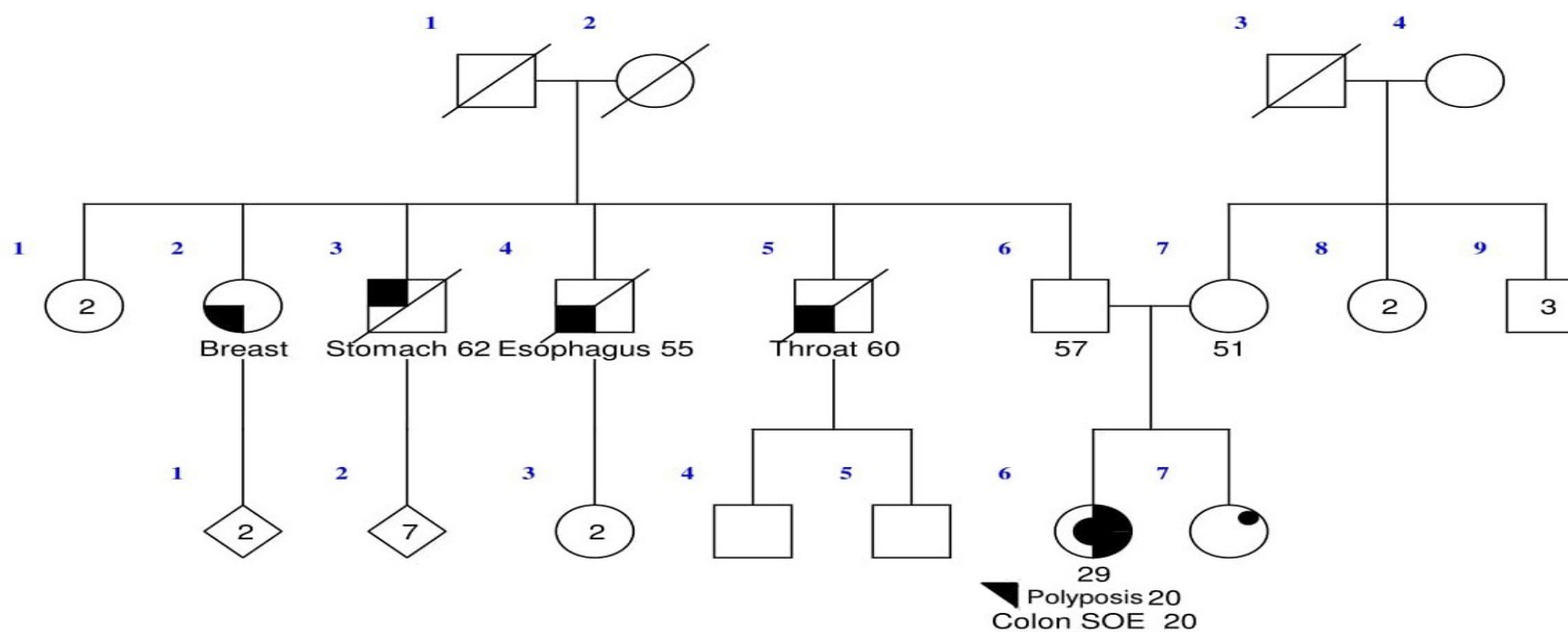
Teste Negativo no Indivíduo

Anexo P – Heredograma da Família 16

JF0325

02/05/2015

FAMILIA 16



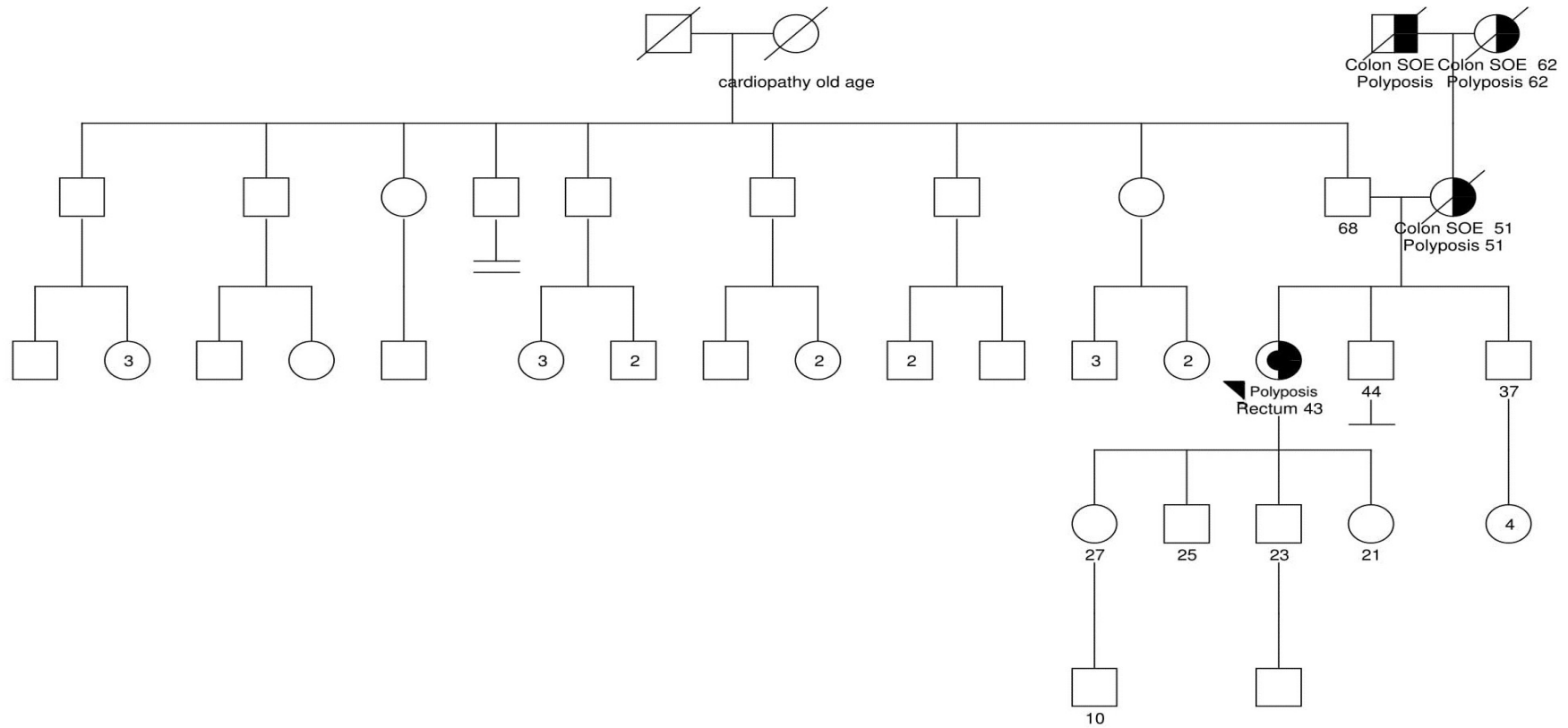
Legenda:



Anexo Q – Heredograma da Família 17

JF0343

FAMÍLIA 17



Legenda:

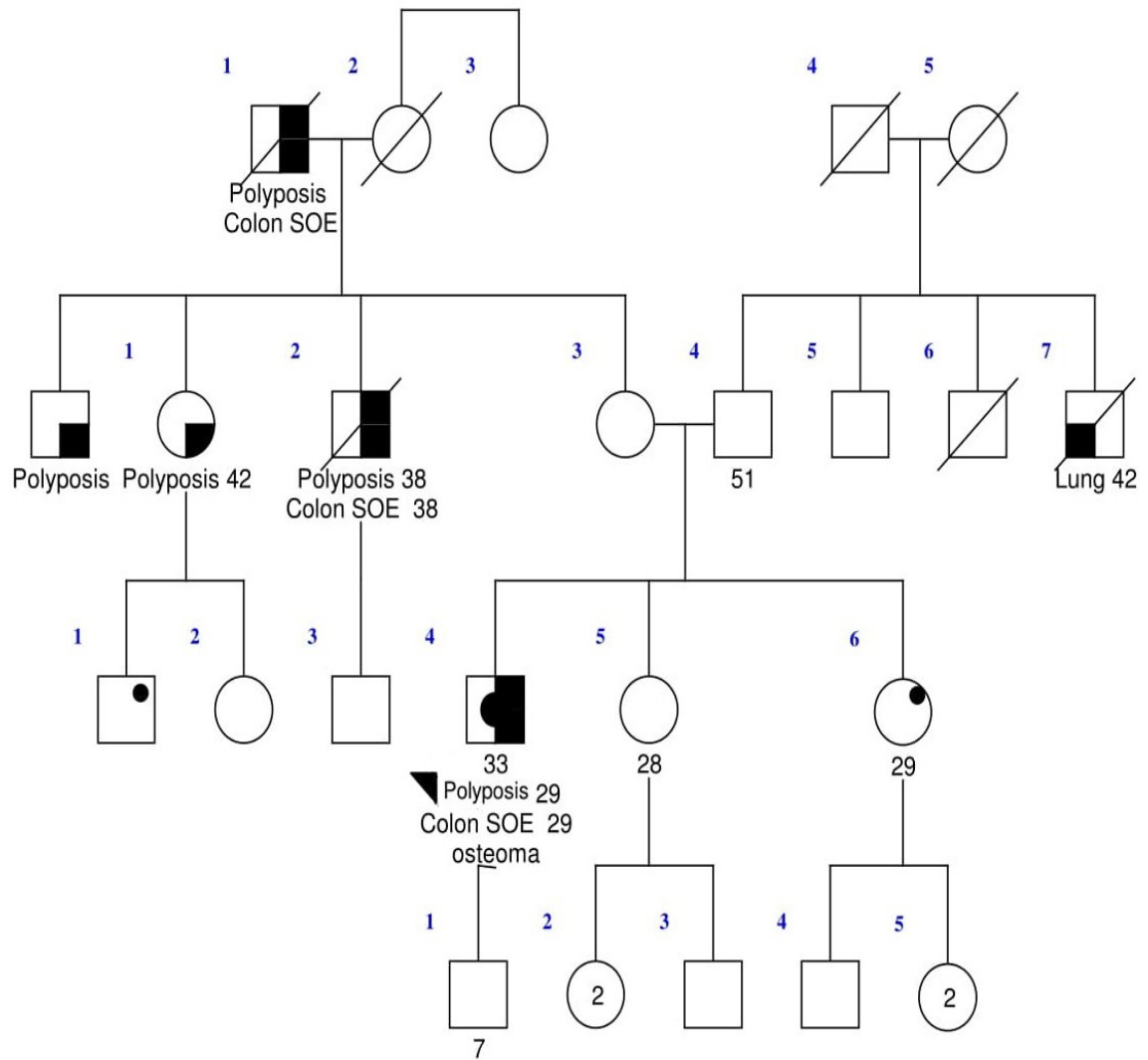
- | | | | |
|--|--|--|-----------------------------|
| | Câncer colorretal | | Polipose |
| | Portadora da Mutação | | Teste Negativo no Indivíduo |
| | Tumores Extracolônicos relacionados à Síndrome | | |

Anexo S – Heredograma da Família 19

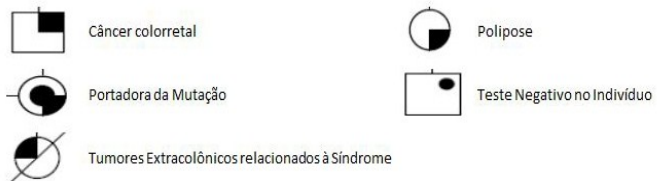
JF0397

02/05/2015

FAMILIA 19



Legenda:

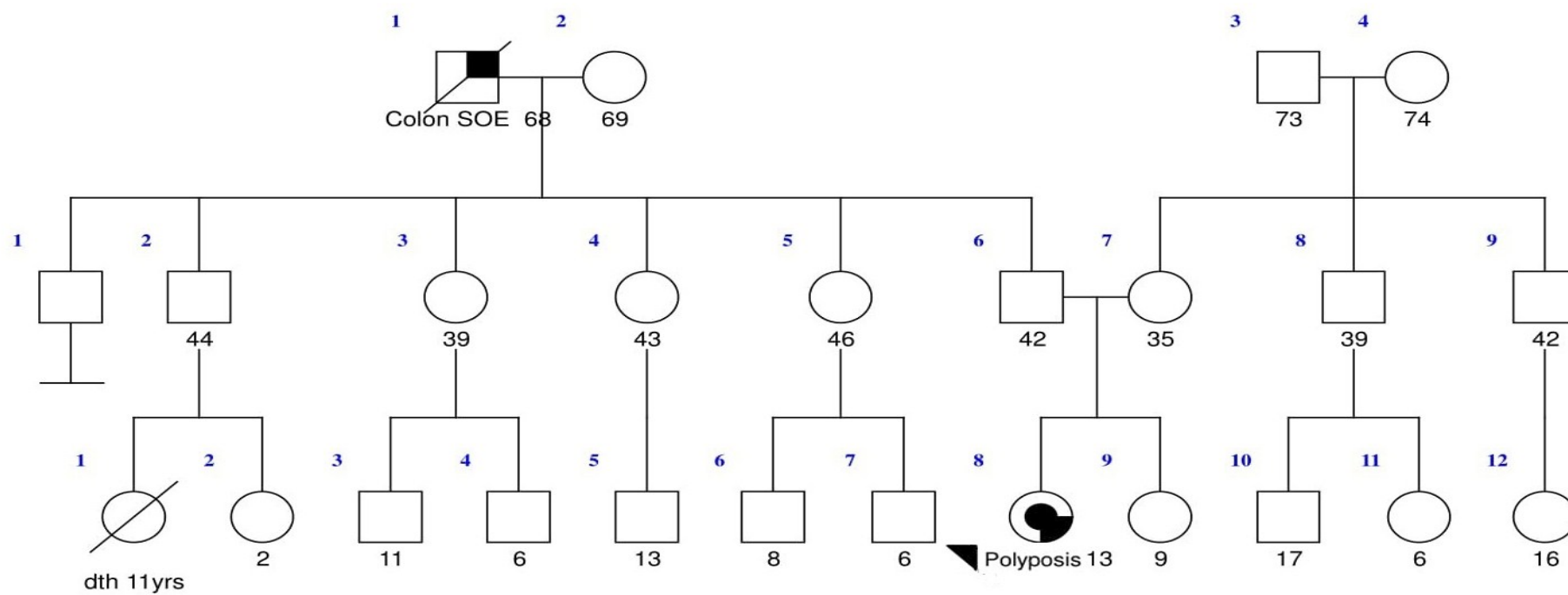


Anexo T – Heredograma da Família 20

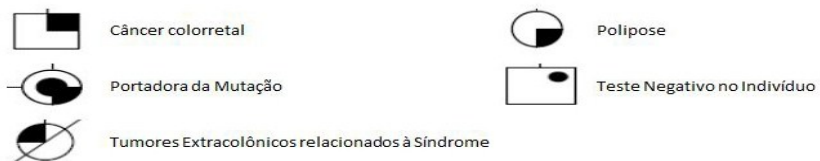
JF0406

29/04/2015

FAMÍLIA 20



Legenda:

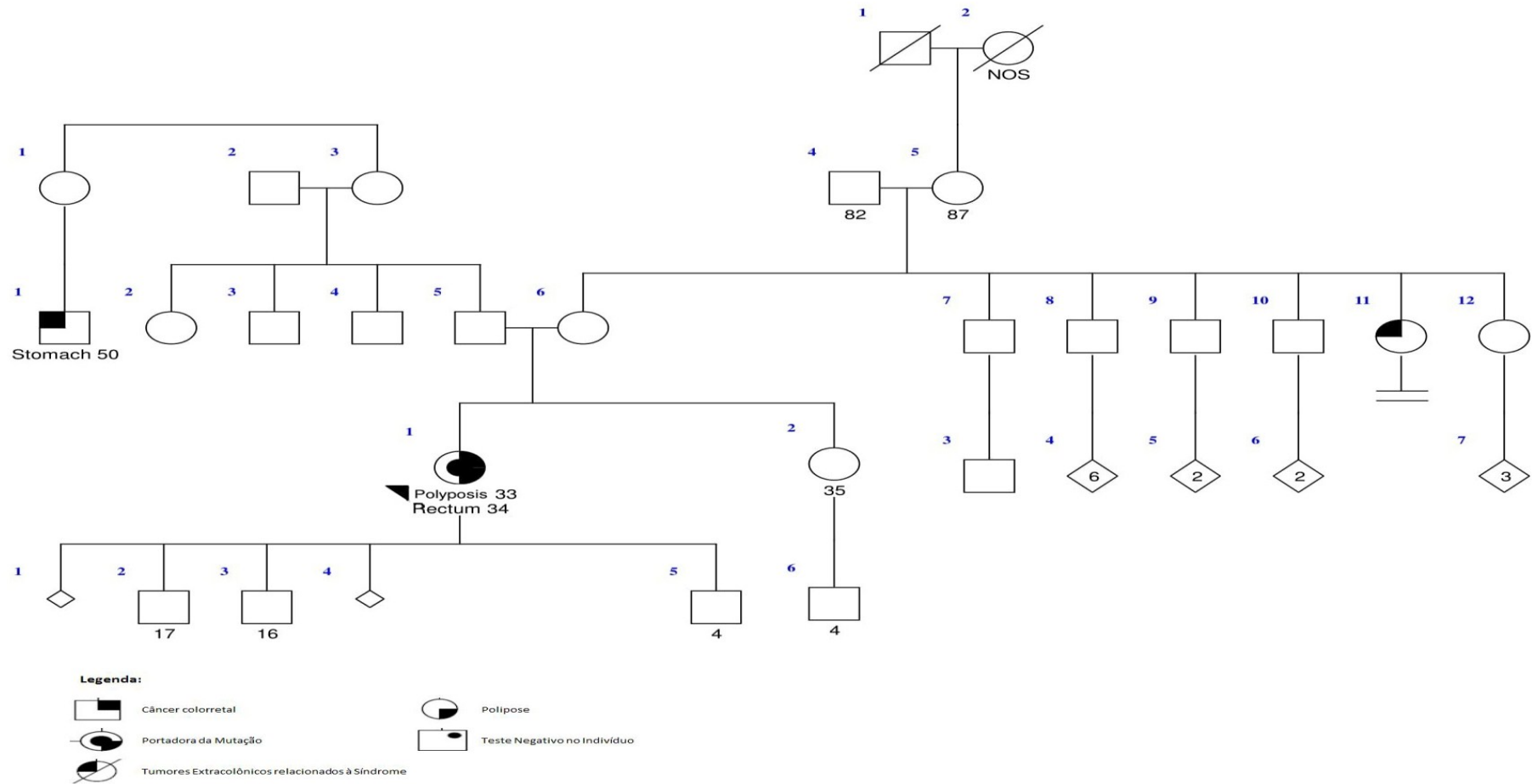


Anexo U – Heredograma da Família 21

JF0465

28/04/2015

FAMILIA 21

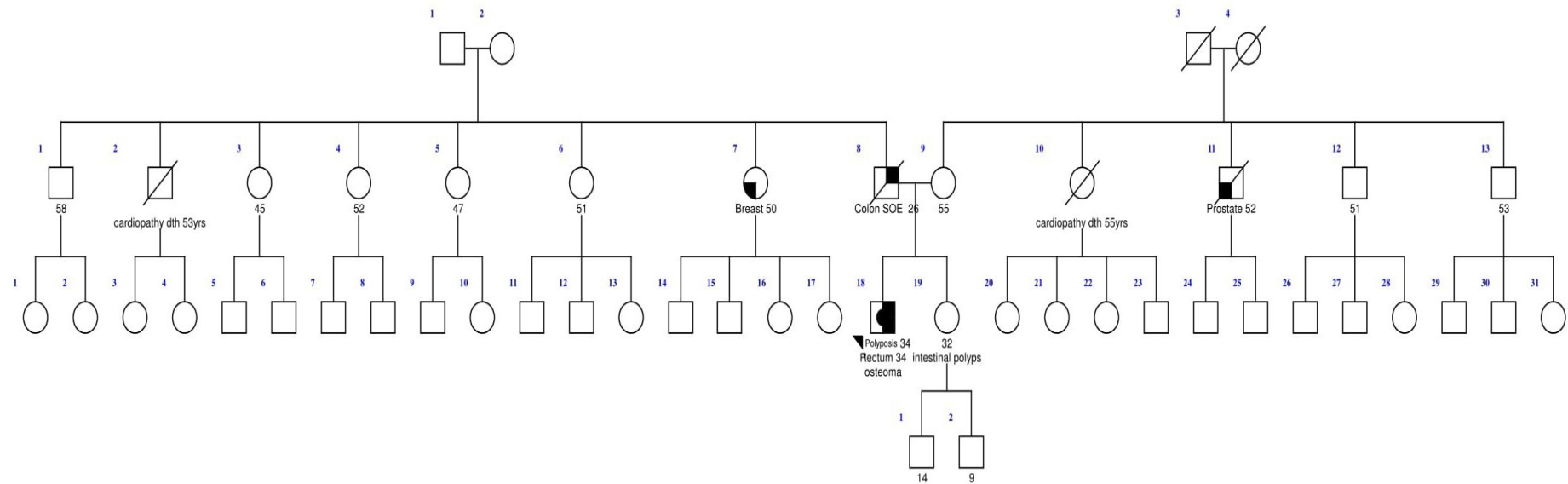


Anexo V – Heredograma da Família 22

JF0474

28/04/2015

FAMILIA 22

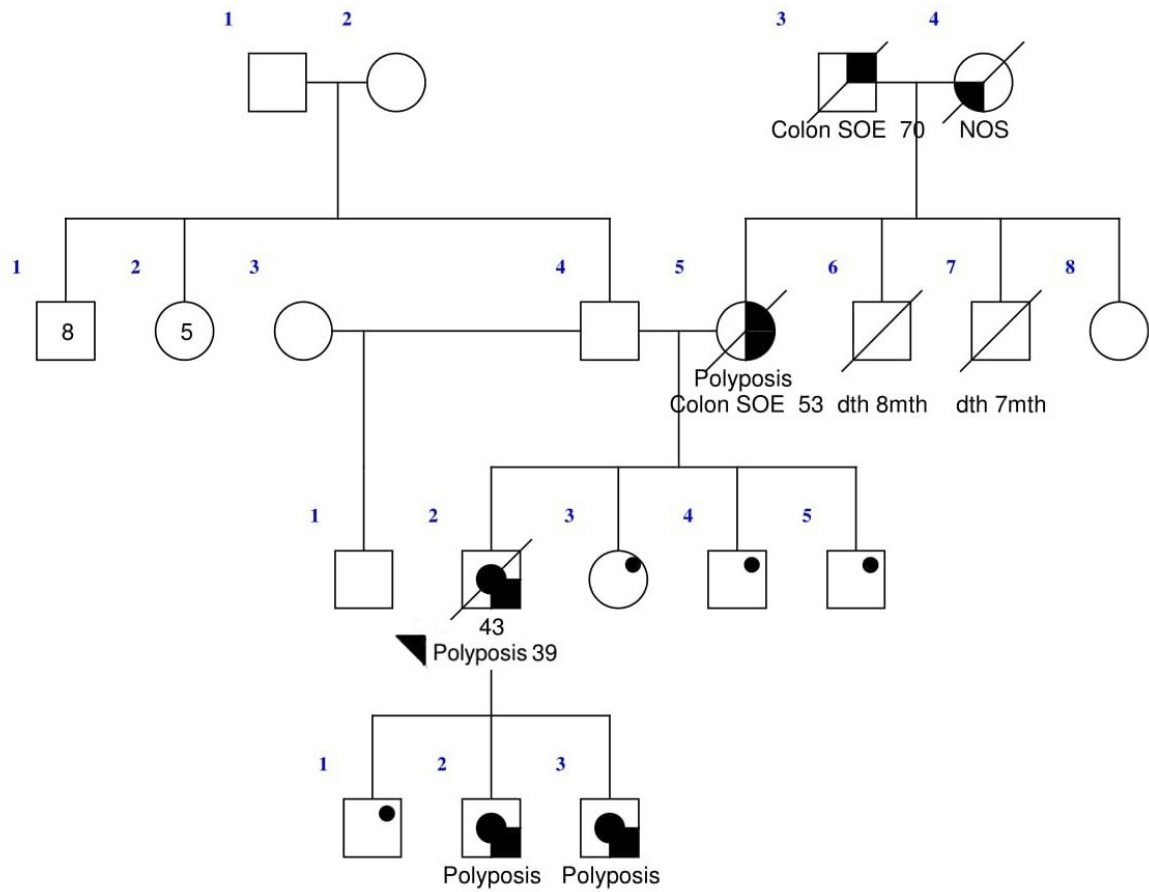


Anexo X – Heredograma da Família 24

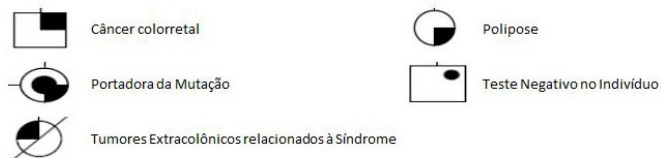
JF0538

29/04/2015

FAMILIA 24



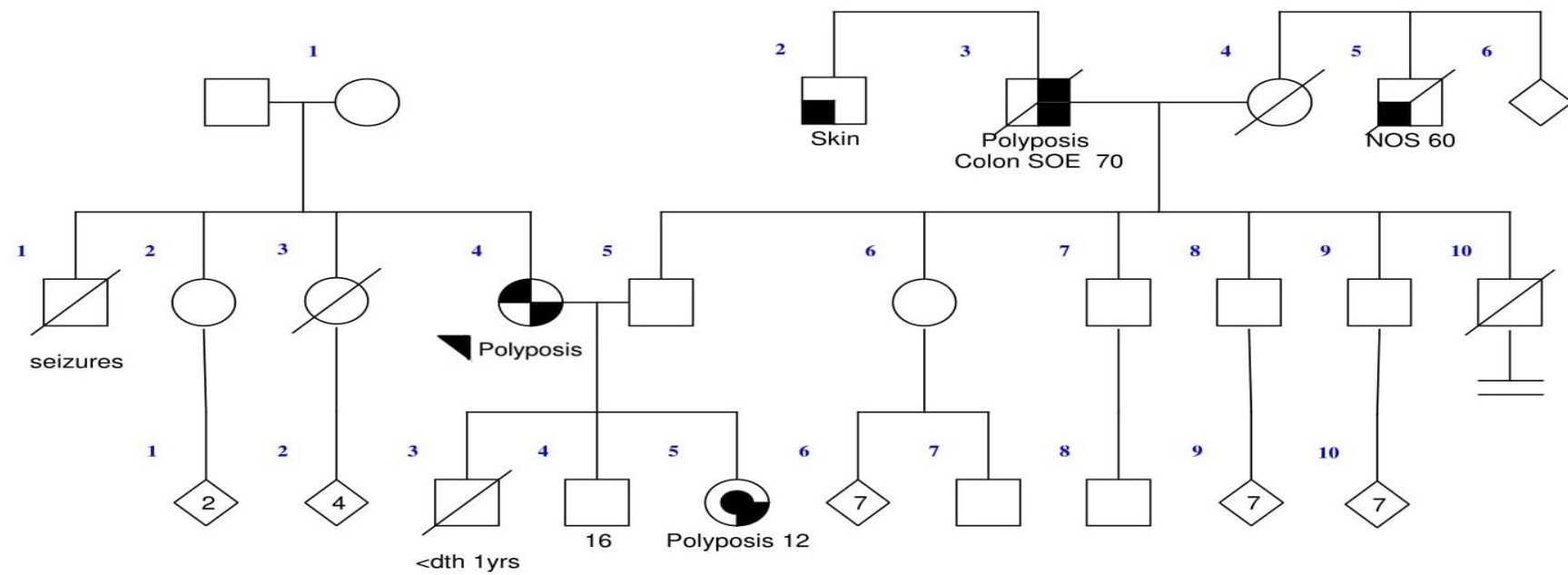
Legenda:



Anexo Y – Heredograma da Família 25

JF0668
29/04/2015

FAMILIA 25



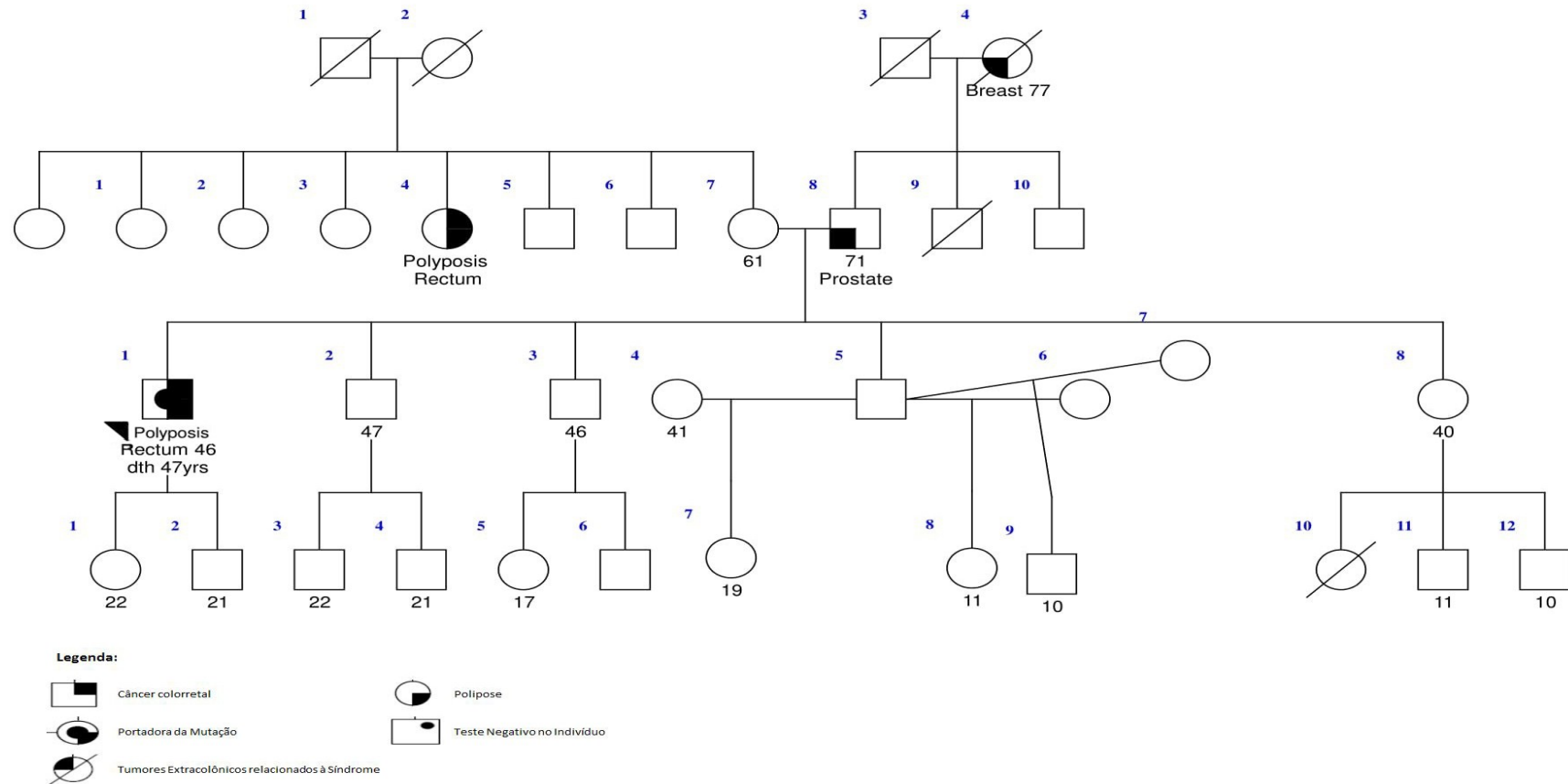
Legenda:



Anexo Z – Heredograma da Família 26

JF0703
29/04/2015

FAMÍLIA 26

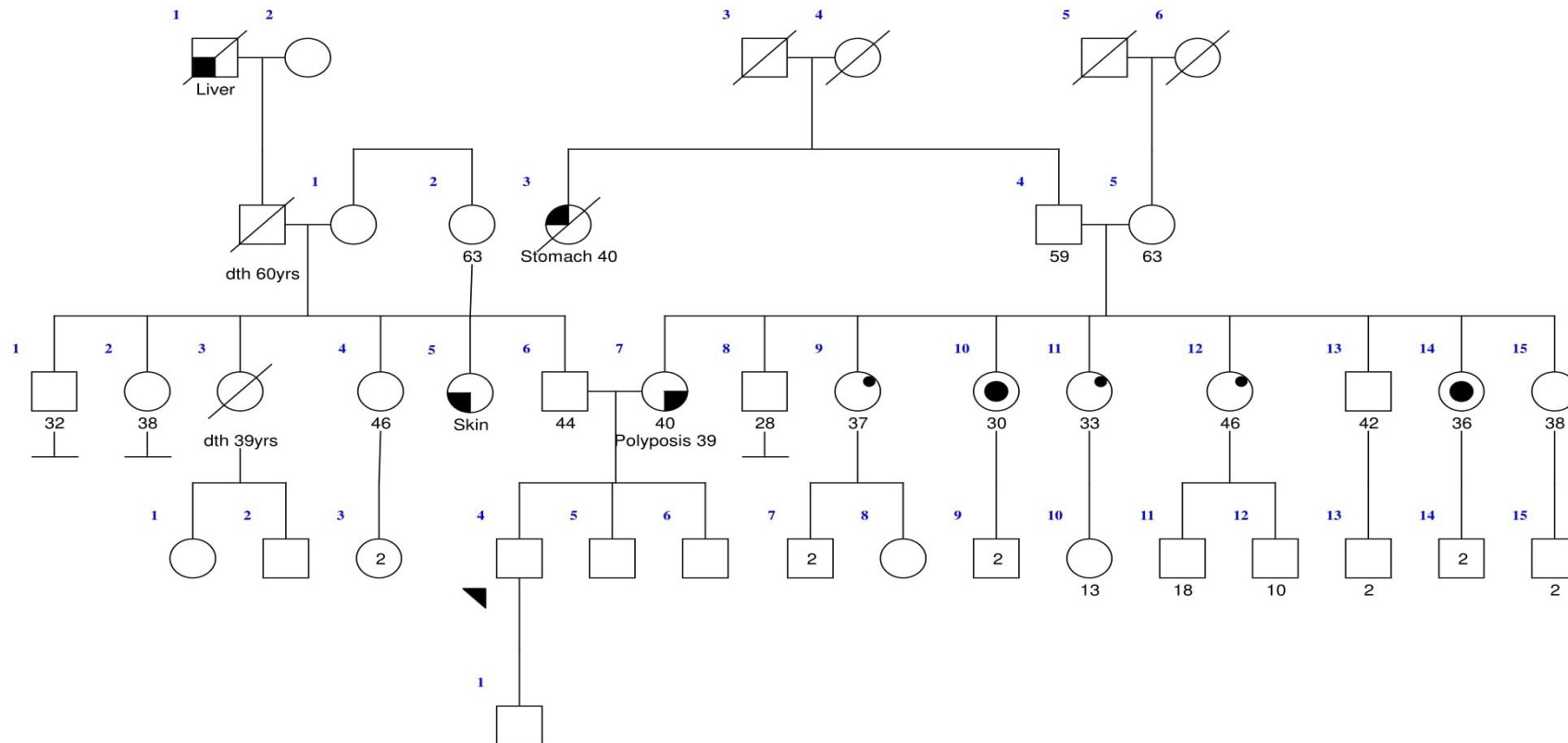


Anexo AA – Heredograma da Família 27

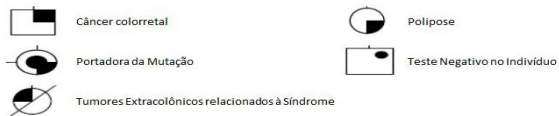
JF0762

02/05/2015

FAMILIA 27



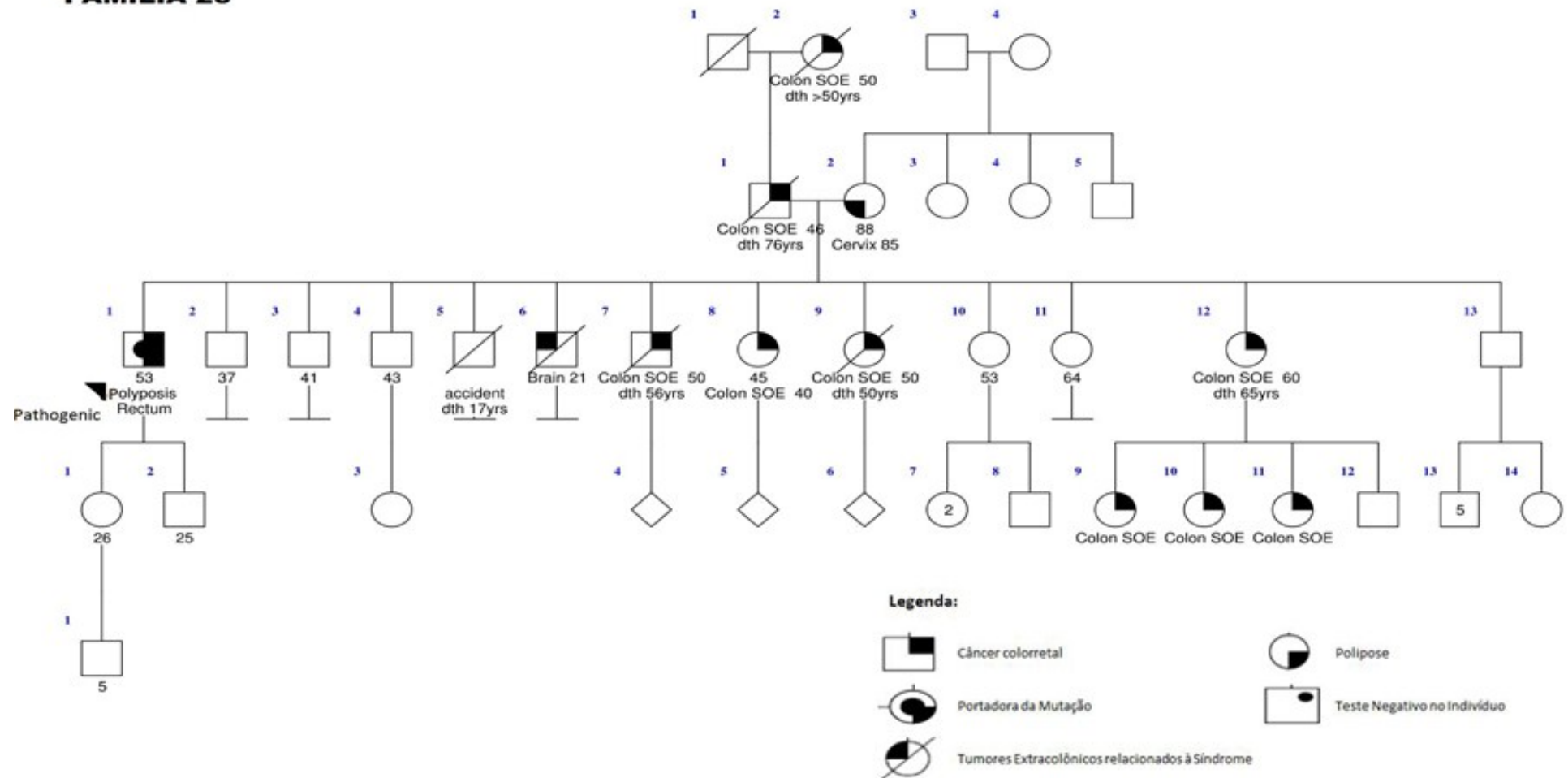
Legenda:



Anexo AB – Heredograma da Família 28

JF 0800

FAMILIA 28

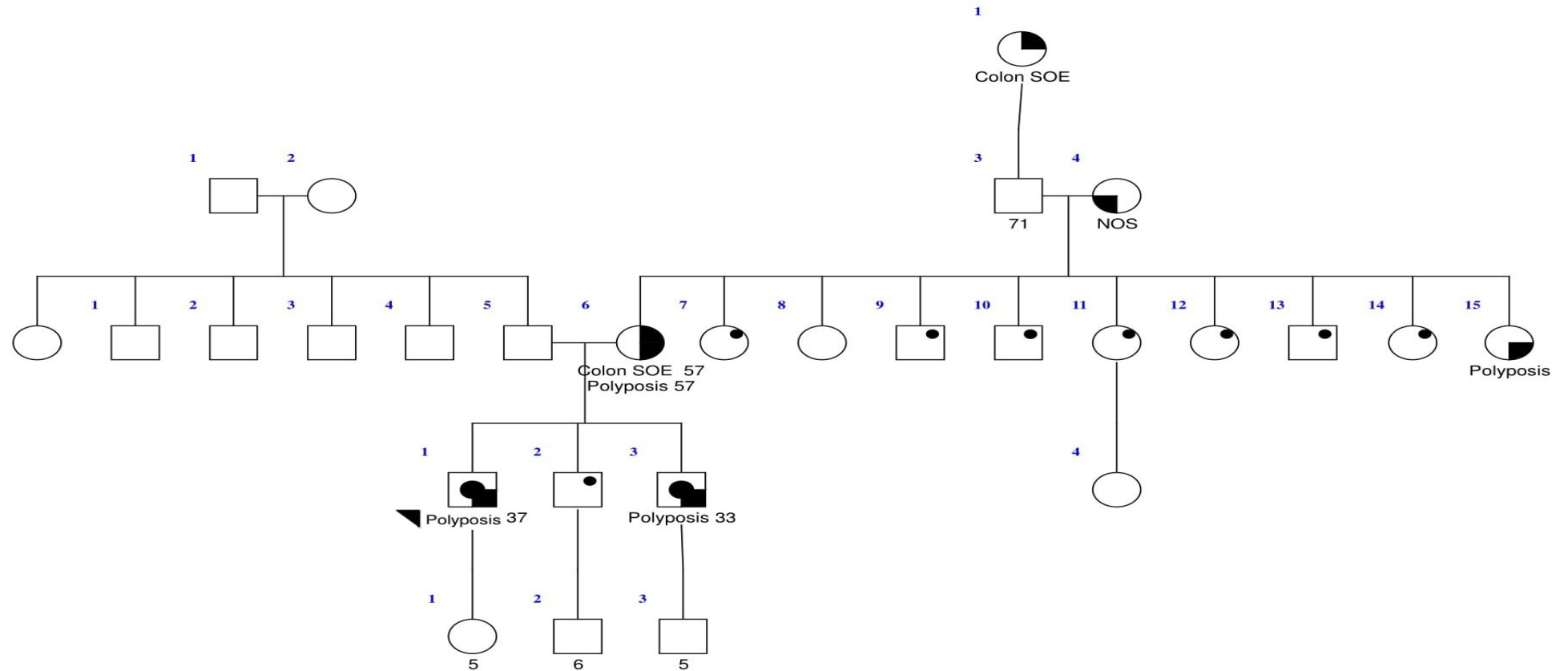


Anexo AC – Heredograma da Família 29

JF0826

29/04/2015

FAMÍLIA 29

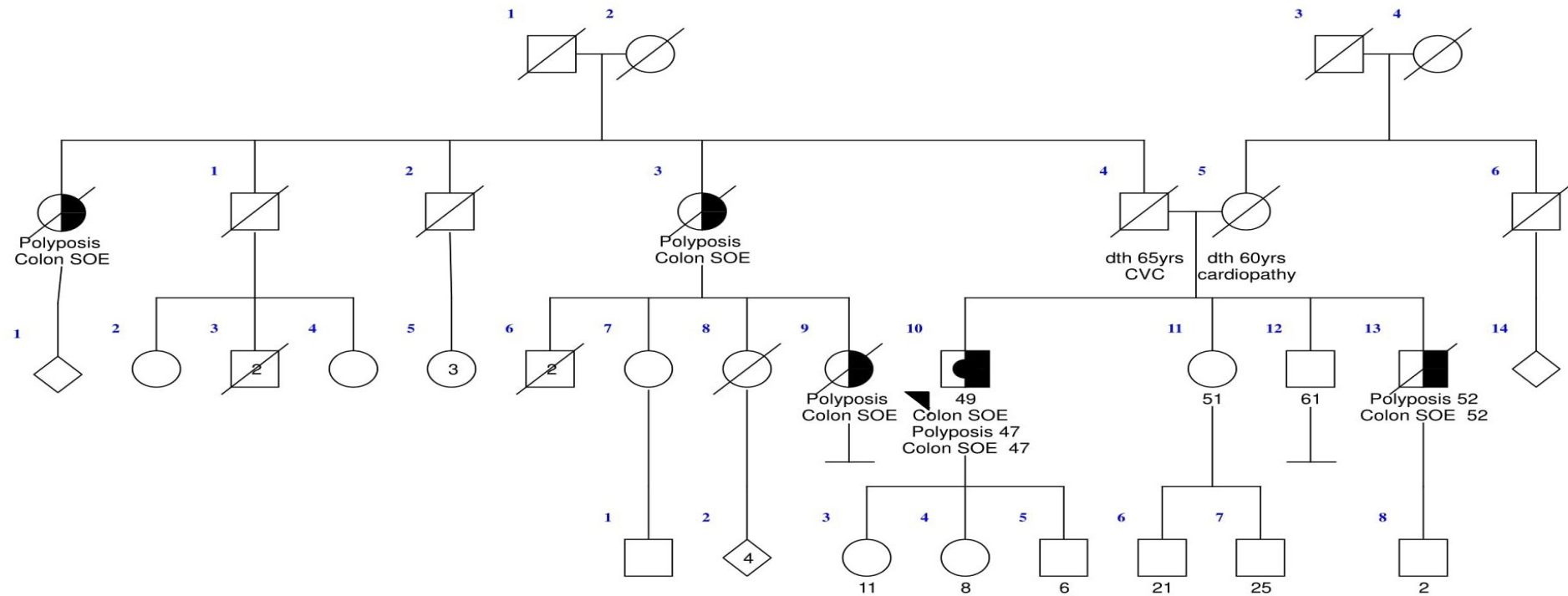


Anexo AD – Heredograma da Família 30

JF0862

02/05/2015

FAMÍLIA 30



Legenda:



Câncer colorretal



Portadora da Mutação



Tumores Extracolônicos relacionados à Síndrome



Polipose



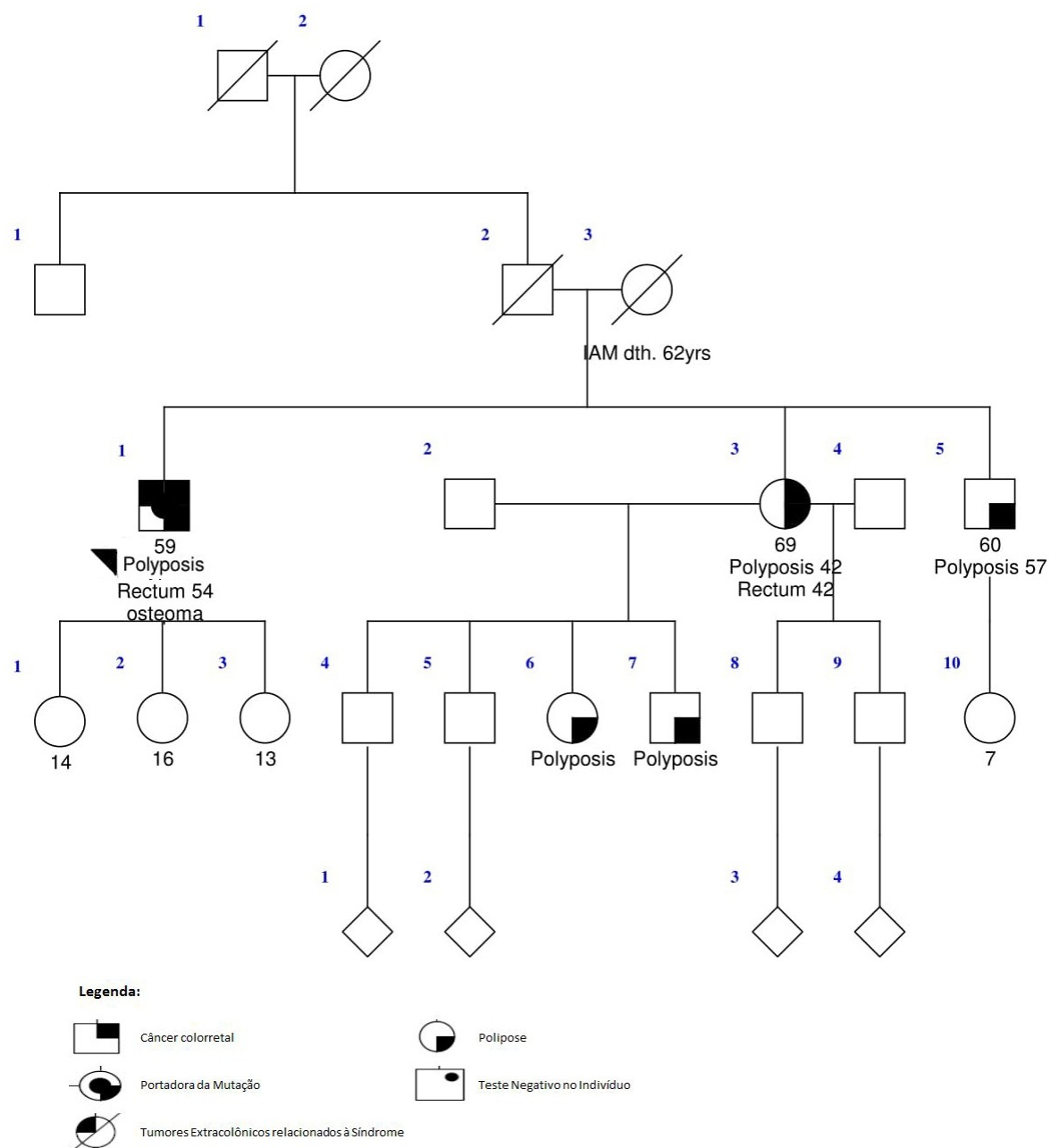
Teste Negativo no Indivíduo

Anexo AE – Heredograma da Família 31

JF0883

29/04/2015

FAMILIA 31

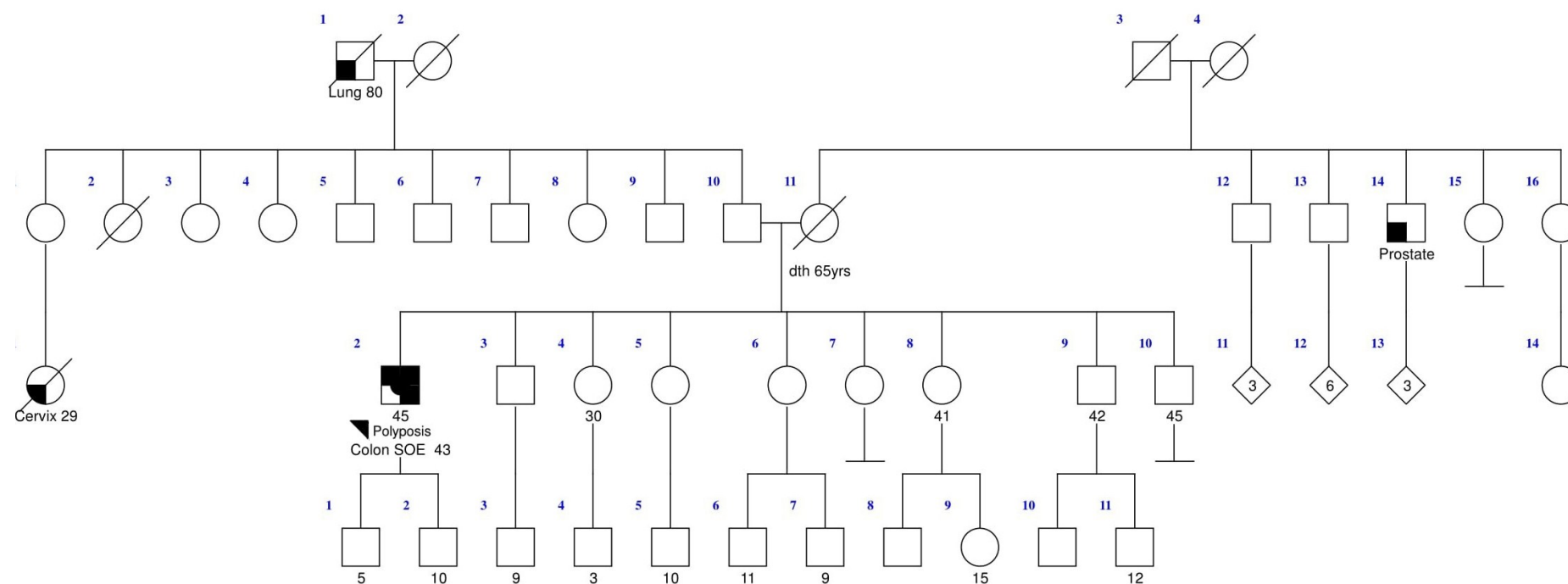


Anexo AF – Heredograma da Família 32

IF0896

29/04/2015

FAMILIA 32



Legenda:

Câncer colorretal

Portadora da Mutação

Tumores Extracolônicos relacionados à Síndrome

Polipose

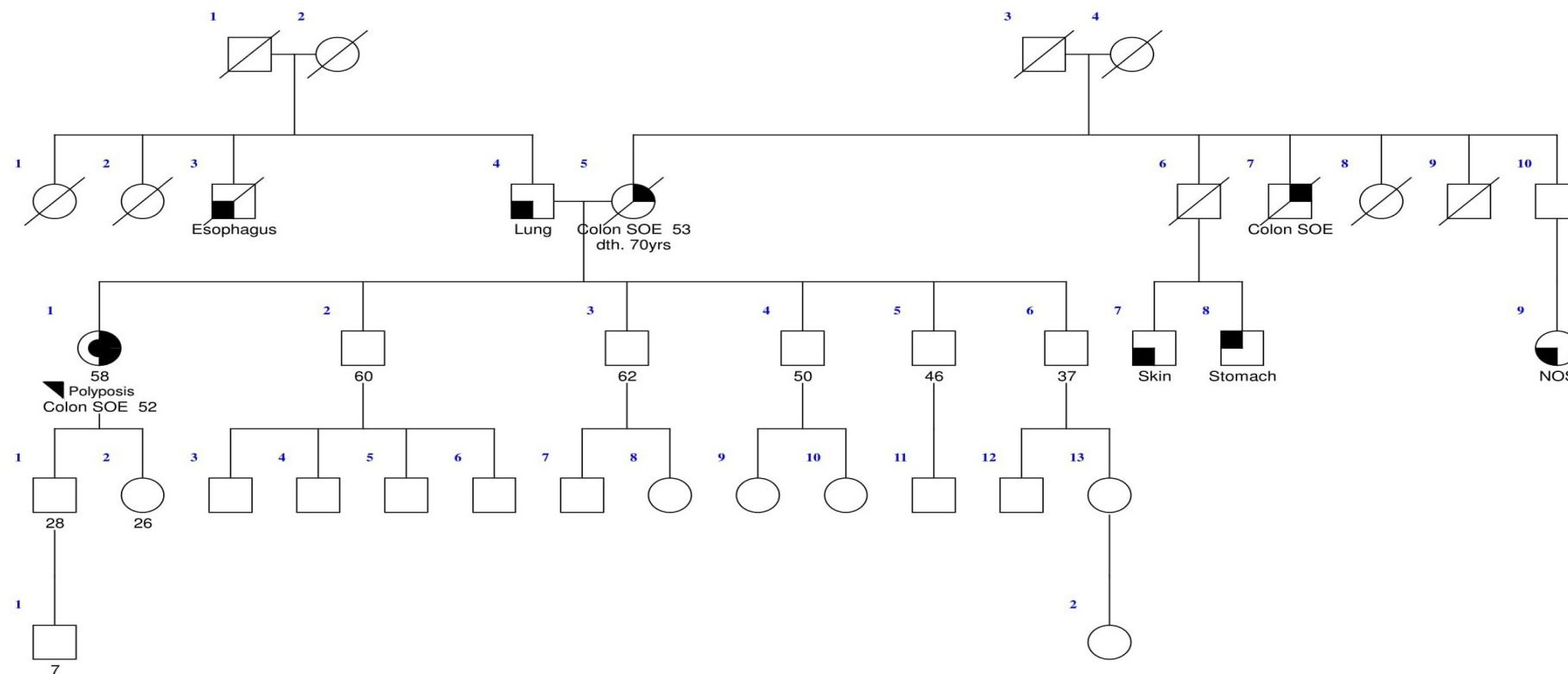
Teste Negativo no Indivíduo

Anexo AG – Heredograma da Família 33

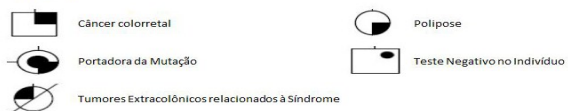
JF0911

29/04/2015

FAMILIA 33



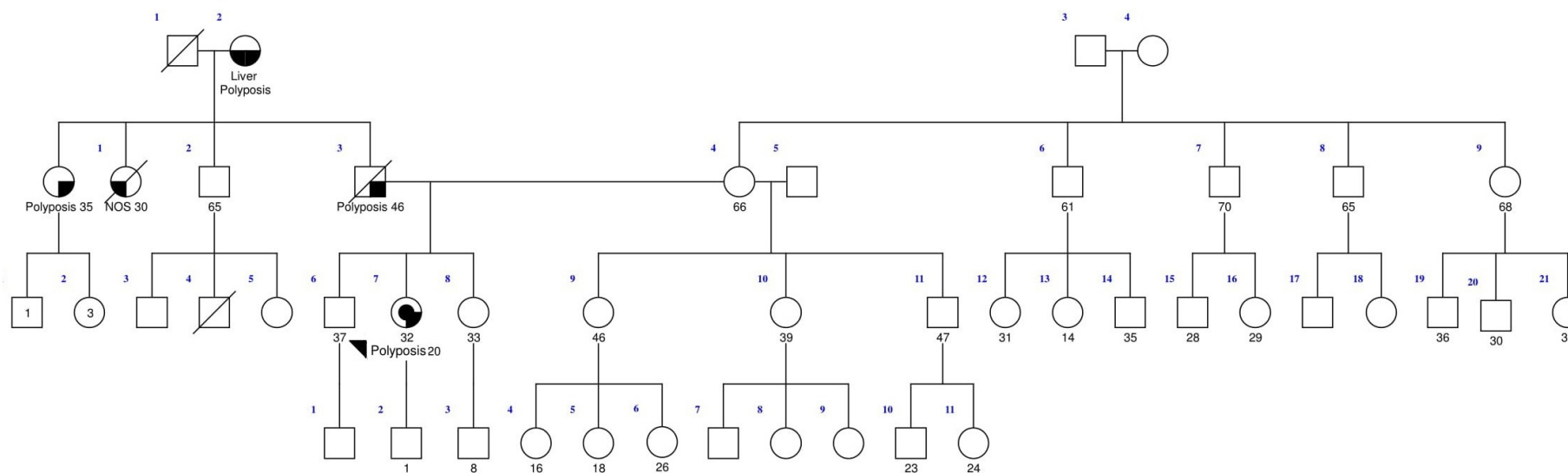
Legenda:



Anexo AH – Heredograma da Família 34

JF0965
27/04/2015

FAMILIA 34



Legenda:

Câncer colorretal

Polipose

Portadora da Mutação

Teste Negativo no Indivíduo

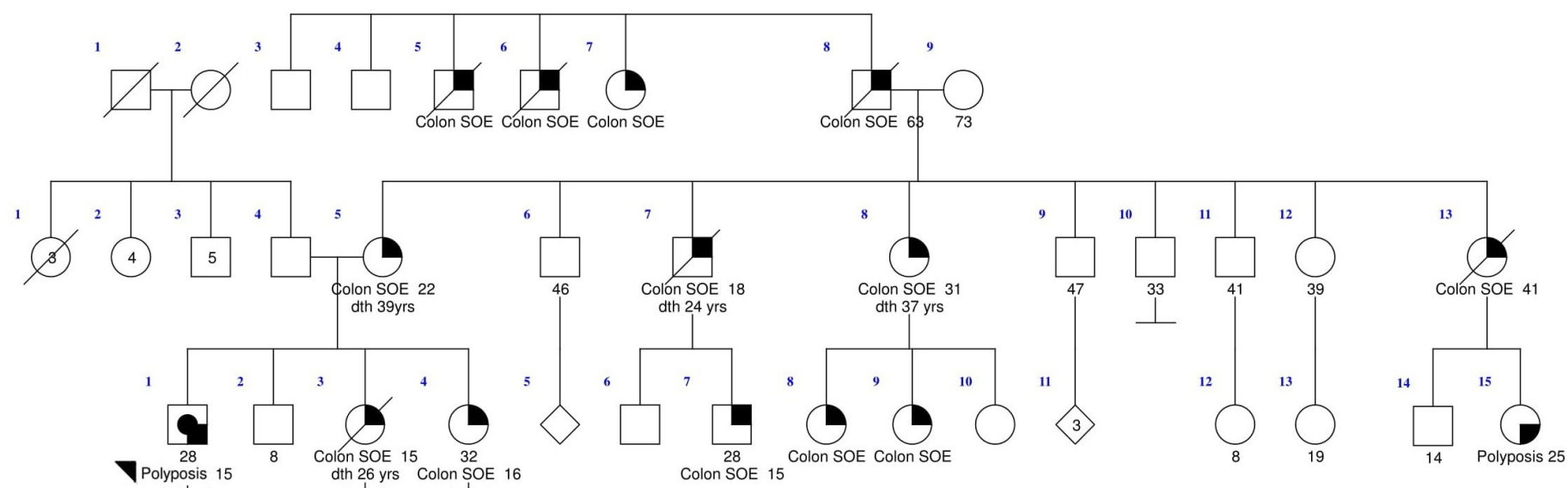
Tumores Extracolônicos relacionados à Síndrome

Anexo AI – Heredograma da Família 35

JF1011

28/04/2015

FAMILIA 35



Anexo AJ – Carta de Aprovação do Estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Correlação genótipo-fenótipo em paciente portadores de Polipose Adenomatosa Familiar

Pesquisador: Junea Caris de Oliveira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15850813.8.0000.5437

Instituição Proponente: Fundação Pio XII

Patrocinador Principal: Fundação Pio XII

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 317.264

Data da Relatoria: 28/06/2013

Apresentação do Projeto:

Polipose adenomatosa familiar (FAP) é uma síndrome hereditária de Câncer Colorretal (CCR) causada pela mutação germinativa do gene APC. Tem penetração completa para pólipos colônicos e grande variabilidade fenotípica. As manifestações fenotípicas não se limitam ao cólon, o sítio da mutação APC mostra um papel específico desta proteína em diferentes tecidos com várias manifestações extra-colônicas. A gravidade da FAP relaciona-se à posição da mutação no gene APC. A partir da análise da mutação do APC e do fenótipo podemos identificar grupos de pacientes de alto risco para doenças extracolônicas e dessa forma aplicar medidas dirigidas e personalizadas de vigilância e prevenção. Sendo assim, a realização de correlações entre o genótipo e o fenótipo são extremamente importantes para caracterizar, acompanhar e tratar as famílias portadoras da doença.

Além disso, não existem, estudos de famílias brasileiras com esse fim, sendo que todas as análises e comparações até agora realizadas baseiam-se em dados de literatura internacional provenientes de estudos realizados em populações diferentes da nossa.

Este é um estudo ambiospectivo, com início em janeiro de 2010 e previsão de término em dezembro de 2014, onde serão incluídos pacientes portadores de FAP (profusa, clássica ou atenuada), com mutação previamente identificada no gene APC ou MUTYH e que já realizam

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-6600

Fax: (17)3321-6629

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 317.264

seguimento e acompanhamento, segundo protocolo do Departamento de Oncogenética do Hospital de Câncer de Barretos(HCB).

A proposta é avaliar 35 famílias diferentes com a mutação para o gene APC e fazer associação genótipofenótipo de cada caso. A amostra é de conveniência e o tamanho foi definido pelo fluxo de 20 casos por ano, em uma perspectiva de 80 indivíduos entre casos índice e familiares. Para os casos negativos no gene APC, realizamos o seqüenciamento do gene MUTYH.

Objetivo da Pesquisa:

Realizar correlações entre o genótipo (alterações germinativas nos genes APC e MUTYH) e o fenótipo (manifestações clínicas identificadas através de rastreamento ativo) em pacientes/famílias portadoras de Polipose Adenomatosa Familiar.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os resultados dos testes são confidenciais e há riscos mínimos e infreqüentes envolvidos na coleta da amostra de sangue e realização dos exames de rastreamento. Os principais riscos são de origem psicológica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários adicionais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sem novas considerações.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências adicionais.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-6600 **Fax:** (17)3321-6629 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 317.264

BARRETOS, 26 de Junho de 2013

Assinador por:
Sergio Vicente Serrano
(Coordenador)

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-6600 **Fax:** (17)3321-6629 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br

Anexo AK – Ficha de coleta de dados

CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO EM POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR – P.I. JÚNEA CARIS

1	Identificação da ficha		
2	Família		
3	Paciente		
4	Coleta de sangue para teste	0- Não; 1- Sim	
5	Nome		
6	RH		
7	Data de nascimento	DD-MM-AAAA	
8	Idade	ANOS	
9	Status do caso	1- Índice; 2- Familiar	
10	Ano Exame		
11	Fenótipo Polipose 0- Polipose adenomatosa clássica; 1- Polipose adenomatosa atenuada 2- Polipose adenomatosa profusa		
12	Classificação Insight		
	Estágio	Descrição dos pólipos	
	0	< 20 pólipos, pólipos < 5mm	
	1	20 a 200 pólipos, 5mm < pólipos < 1cm	
	2	200 a 500 pólipos, sendo que menos de 10 pólipos serão > 1cm	
	3	500 a 1000 pólipos, ou qualquer número de pólipos sendo que de 10 a 50 pólipos serão > 1cm	
	4	> 1000 e/ou pólipos de crescimento confluyente e não ressecáveis por colonoscopia, ou CCR invasivo	
13	Status APC 0- Normal; 1- Variante de significado desconhecido; 2- Mutação patogênica;		
14	Descrição Variante p (códon) DESCREVER		
15	Descrição Variante c (DNA) DESCREVER		
16	Localização DESCREVER		
17	Tipos de Mutação 1-Troca de aminoácidos (Missense); 2- Criação de códon de parada (Nonsense); 3-Alteração da matriz de leitura (Frameshift); 4- Splicing aberrante (intrônico) 5- Outras (grandes deleções, rearranjos complexos, etc)		
18	Status MUTYH 0-Não testado; 1- Normal; 2- Mutado; 3- VUS;		
19	Descrição Variante p (códon) DESCREVER (mais comuns p.Tyr179Cys; p.Gly396Asp)		
20	Descrição Variante c (DNA) DESCREVER (mais comuns c.536 A>G; c.1187 G>A)		

21	Tipos de Mutação 1-Troca de aminoácidos (Missense em homozigose); 2- Troca de aminoácidos (Missense em heterozigose) 3- Criação de códon de parada (Nonsense); 4-Alteração da matriz de leitura (Frameshift); 5- Splicing aberrante (intrônico) 6- Outras (grandes deleções, rearranjos complexos, etc)	
22	Diagnóstico de Câncer Não; 1- Sim	0-
23	Diagnóstico de Câncer antes da cirurgia Não; 1- Sim	0-
24	Data do diagnóstico MM-AAAA	DD-
25	Cirurgia	0-Não; 1- Sim;
26	Tipo Cirurgia 1- Colectomia total + ileoretoanastomose; 2- Colectomia total + ileoretoanastomose + ileostomia de proteção; 3- Colectomia total + ileostomia terminal; 4- Proctocolectomia total + ileoretoanastomose termino-terminal; 5- Proctocolectomia total + ileoretoanastomose + ileostomia de proteção; 6- Proctocolectomia total + ileoretoanastomose em J pouch; 7- Proctocolectomia total + ileoretoanastomose em J pouch + ileostomia de proteção; 8- Proctocolectomia total + ileostomia terminal+ mucosectomia anal; 9- Proctocolectomia total com amputação anal e ileostomia terminal; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
27	Data Cirurgia	DD-MM-AAAA
28	Tipo Histológico 1- Adenomas com displasia de baixo grau; 2- Adenomas com displasia de alto grau; 3- Adenomas com baixo e alto grau; 4- Adenocarcinoma; 5- Pólipos hiperplásicos; 6- Pólipos serrilhados; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
29	Câncer após cirurgia	0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado
30	Tipos Câncer 1- Colorretal; 2- SNC; 3- Tireóide; 4- Estômago; 5- Duodeno; 6- Papila duodenal; 7- Esôfago; 8- Trasição esôfago-gástrica; 9- Outros _____; 88- Não se aplica 99- Ignorado	
31	Localização Câncer Colorretal 1- Cólon direito; 2- Flexura hepática; 3- Cólon transversal; 4- Flexura esplênica; 5- Cólon esquerdo; 6- Sigmóide; 7- Reto; 8- Canal anal; 9-Tumores sincrônicos _____ 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
32	Outros (Tumores Benignos, anomalias ou metástases) Ignorado	0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica 99-
33	Descrever (Tumores Benignos, anomalias, metástase ou tumores associados)	
34	EDA	0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado
35	Data EDA MM-AAAA	DD-
36	Resultado EDA 0- Normal; 1- Pólipos gástricos; 2- Pólipos duodenais; 3- Pólipos gástricos + duodenais; 4-pólipos na papila duodenal; 5- Outros _____; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
37	Histologia Pólipos Gástricos DESCREVER	
38	Histologia Pólipos Duodenais DESCREVER	

39	Exame da papila duodenal Ignorado	0- Não; 1- Sim; 99-	
40	Resultado Exame da Papila Duodenal 0-Normal; 1- Pólipo baixo grau 2- Pólipo alto grau; 3- Adenocarcinoma "in situ"; 4- Adenocarcinoma Invasivo; 5-Outros _____; 88- Não se aplica; 99- Ignorado		
41	USG Tireóide e doppler	0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	
42	Data USG Tireóide MM-AAAA	DD-	
43	Resultado USG Tireóide 0- Normal; 1- Bócio multinodular; 2- Bócio multinodular tóxico; 3- Nódulo simples; 4- Nódulo complexo; 5- Cistos; 6- Outros _____; 88- Não se aplica; 99- Ignorado		
44	Biópsia de tireóide 1- Sim	0- Não;	
45	Resultado da biópsia 0- Normal; 1- Bócio; 2- Adenoma folicular; 3-Carcinoma papilífero; 4- Carcinoma folicular; 5- Displasia; 6- Cistos 7-Tumor de células de Hürthle; 8- Carcinoma medular (neuroendócrino); 9- Carcinoma Anaplásico; 10- Outros _____; 88- Não se aplica; 99- Ignorado		
46	RNM Encéfalo	0- Não; 1- Sim;	
47	Data RNM Encéfalo MM-AAAA	DD-	
48	Resultado RNM Encefalo 0- Normal; 1- Alterações benignas _____; 2- Tumor SNC; 3- Outros _____; 88- Não se aplica; 99- Ignorado		
49	RX Crânio	0- Não; 1- Sim;	
50	Data RX Crânio MM-AAAA	DD-	
51	Resultado RX Crânio 0- Normal; 1- Alterações benignas _____; 2- Osteomas; 3- Outros _____; 88- Não se aplica; 99- Ignorado		
52	RX Ossos Face	0- Não; 1- Sim;	
53	Data RX Ossos da Face MM-AAAA	DD-	
54	Resultado Ossos Face 0- Normal; 1- Alterações benignas _____; 2- Osteomas; 3- Outros _____; 88- Não se aplica; 99- Ignorado		
55	RX Mandíbula	0- Não; 1- Sim;	
56	Data RX Mandíbula MM-AAAA	DD-	
57	Resultado RX Mandíbula 0- Normal; 1- Alterações benignas _____; 2- Osteomas; 3- Outros _____; 88- Não se aplica; 99- Ignorado		
58	Tomografia de Abdome	0- Não; 1- Sim; 99-	

	Ignorado	
59	Data Tomografia Abdome DD-MM-AAAA	
60	Resultado CT de Abdome 0- Normal; 1- Alterações benignas _____; 2- Desmóide de cavidade peritoneal; 3- Desmóide de parede abdominal; 4-Outros _____; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
61	Exame de Fundo de olho 1- Normal; 2- Alterado _____; 3- Hipertrofia do epitélio pigmentado da retina; 4- Outros _____; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
62	Status do Paciente 0- Vivo sem doença; 1- Vivo com desmóide; 2- Vivo perdido de vista; 3- Morte por desmóide; 4- Morte por recidiva CCR ou metástase; 5- Morte por causa desconhecida	
63	Data da última consulta DD- MM-AAAA	
64	Data óbito DD- MM-AAAA	