Antecipar o risco para prevenir: Rastreio genético na síndrome de Lynch

Guilherme Martins*[1], Madalena Silva*[1], Sara Paulo Dias*[1], Catarina Bernardes*[2]

Escola Superior de Saúde Egas Moniz,Campus Universitário, Quinta da Granja, 2829-511 Caparica, Almada, Portugal.

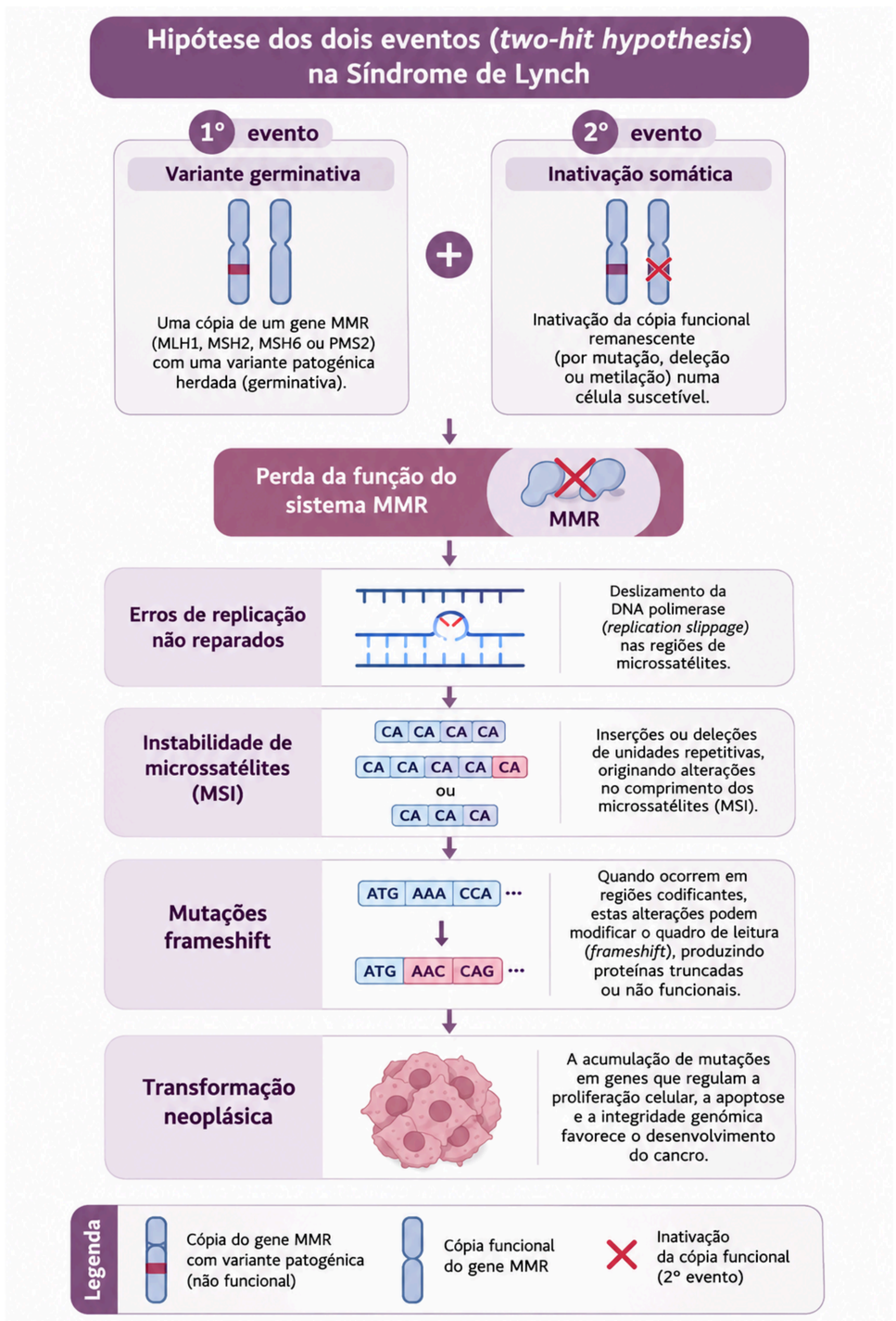
*Estudante 2º ano Ciências Biomédicas Laboratoriais, igual contributo para o trabalho *[2] Docente, PhD

Introdução

A síndrome de Lynch é uma das formas mais comuns de predisposição hereditária para o desenvolvimento de cancro, estando particularmente associada a neoplasias colorretais e endometriais.
A identificação precoce dos indivíduos portadores desta predisposição assume particular importância, uma vez que permite implementar estratégias de vigilância e prevenção adaptadas ao risco individual e familiar.
Neste contexto, o rastreio molecular e genético desempenha um papel fundamental na deteção de alterações associadas à síndrome, contribuindo para o diagnóstico, a estratificação do risco e a redução da morbilidade e mortalidade associadas às neoplasias.

Etiologia e bases genéticas

A síndrome de Lynch resulta de variantes patogénicas germinativas heterozigóticas nos genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*, os quais codificam proteínas envolvidas no sistema de reparação de erros de emparelhamento do ADN (MMR).
Embora esta síndrome apresente um padrão de transmissão autossómico dominante, o desenvolvimento de um tumor geralmente exige a inativação do segundo alelo funcional do gene com a mutação germinativa das células afetadas.
Este mecanismo é conhecido como a hipótese dos dois eventos (two-hit hypothesis).
Consequentemente, os erros induzidos durante a replicação, particularmente nas regiões de microssatélites, deixam de ser eficazmente corrigidos, originando alterações no comprimento destas sequências, designadas por instabilidade de microssatélites (MSI). Quando estas alterações afetam regiões codificantes, podem provocar mutações do tipo frameshift, comprometendo a função de proteínas envolvidas no controlo da proliferação e sobrevivência celular e favorecendo a carcinogénese.



Rastreio e diagnóstico laboratorial

O rastreio molecular tumoral permite identificar alterações sugestivas de deficiência do sistema de reparação de erros do emparelhamento do ADN, constituindo uma etapa fundamental na investigação da síndrome de Lynch.
A imuno-histoquímica avalia a expressão das proteínas *MLH1*, *PMS2*, *MSH2* e *MSH6* no tecido tumoral. A perda de expressão de uma ou mais destas proteínas sugere deficiência na reparação do ADN, sendo os padrões de ausência de marcação importantes para orientar a investigação genética.
Complementarmente, a análise de instabilidade de microssatélites (MSI), através de PCR ou NGS, identifica alterações no comprimento de sequências repetitivas do ADN, permitindo classificar os tumores como estáveis (MSS) ou com elevada instabilidade (MSI-H).
Perante resultados sugestivos, a investigação pode incluir a pesquisa de metilação do promotor de *MLH1* e, nos carcinomas colorretais, da mutação *BRAF V600E*, para identificar possíveis causas esporádicas. A confirmação da predisposição hereditária requer a análise genética germinativa, permitindo identificar variantes patogénicas nos genes associados à síndrome.

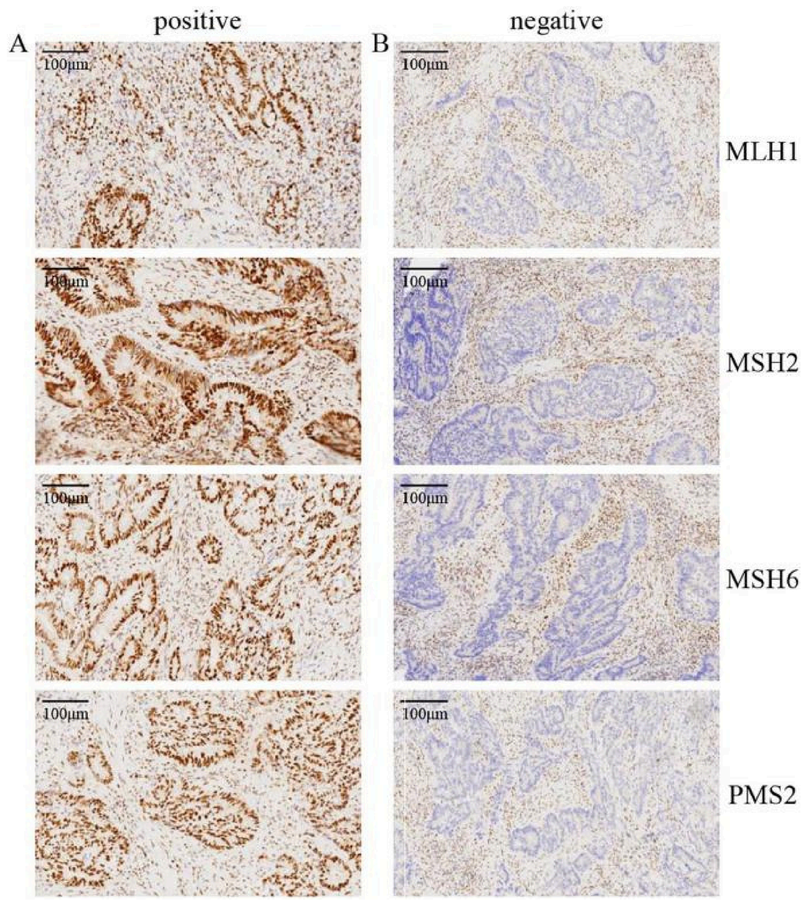


Figura 1 — Análise imuno-histoquímica das proteínas MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. A coluna A representa a expressão preservada das proteínas (resultado positivo), evidenciada pela coloração nuclear castanha. A coluna B demonstra a inexistência das proteínas (resultado negativo), evidenciada pela ausência de coloração castanha nas células tumorais. Esta perda é sugestiva de deficiência da reparação do ADN
Retirado de: Mao et al. (2024).

Prevenção e Impacto Clínico

A identificação de uma variante patogénica permite implementar estratégias de prevenção e vigilância adaptadas ao risco individual e familiar. A colonoscopia periódica constitui uma das principais medidas de vigilância, permitindo a deteção e remoção de lesões pré-malignas, reduzindo o risco de carcinoma colorretal.
A vigilância deve também considerar outras neoplasias associadas à síndrome, nomeadamente o carcinoma endometrial e o carcinoma do ovário, de acordo com o perfil de risco e as recomendações clínicas aplicáveis. Em determinados casos, podem ser consideradas e discutidas estratégias cirúrgicas destinadas à redução do risco.
O aconselhamento genético permite informar os indivíduos sobre os riscos hereditários e as opções de vigilância e prevenção. A identificação de uma variante patogénica possibilita ainda a realização de testes genéticos em cascata nos familiares em risco, permitindo reconhecer precocemente outros portadores e implementar medidas preventivas individualizadas.