

Síndrome de Lynch e Câncer Colorretal: Marcadores Tumorais Associados à Instabilidade de Microssatélites

Patrícia Luisa Miranda de Oliveira^α; Centro Universitário Fametro; patricia.oliveira@manaus.ca;
Ádria B. Grimm^β; Centro Universitário Fametro;
Letícia C. Vieira^σ; Universidade Nilton Lins;
Danielly B. F. Bitencourt^γ; Centro Universitário Fametro;
Rayane K. F. Cabral^δ; Centro Universitário Fametro;
Maria J. L. Barbosa^ε; Centro Universitário Fametro;
Pedro H. S. Andrade^ζ; Centro Universitário Fametro;
Hiochelson N. S. Ibiapina^θ; Universidade do Estado do Amazonas - UEA; Manaus; Amazonas.

1. Introdução

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro tipo de câncer mais comum no mundo, sendo resultado de uma interação complexa entre fatores ambientais, genéticos e inflamatórios. Existe uma associação do CCR com a Síndrome de Lynch (SL), que é a deficiência de MMR devido tanto a uma mutação somática, quanto uma mutação da linha germinativa.(1)

A SL é uma síndrome hereditária de padrão autossômico dominante com predisposição ao câncer causada pela inativação e variantes patogênicas da linha germinativa dos genes do sistema de reparo de incompatibilidade de DNA (MMR): MLH1, MSH2, PMS2 e MSH6 ou deleção no gene EPCAM (2). Esse sistema reconhece e corrige incompatibilidades de bases resultantes de erros de replicação do DNA e, portanto, defeitos levam a um aumento da taxa de mutação e promovem tumorigênese. Essa síndrome pode ser classificada clinicamente pelas diretrizes revisadas de Bethesda (BG), utilizando-se de informações clínicas, histórico familiar e os marcadores tumorais MSI.(3)

As diretrizes possuem aqui destaque quando se fala de combinações de fatores para diagnosticar essa doença. Além disso, a análise MSI (microssatélites) é uma das primeiras abordagens para selecionar pacientes para testes genéticos subsequentes de SL, com sensibilidade de aproximadamente 93%.(3–5)

Maiores especificidade e sensibilidade para detecção de MSI e definição do status do MMR são alcançadas pelo marcador BAT-26, o qual, é eficiente tanto para evitar a caracterização de numerosos marcadores, quanto como estratégia de baixo custo para integração na genética. Sabe-se também que a perda de proteínas MMR usualmente são devidas à inativação do gene MMR subjacente quando se tratando de heterodímeros (MSH2 com MSH6 e MLH1 com PMS2), porém pode acontecer por expressão citoplasmática de MSH2 ou perda da expressão de PMS2 na ausência de mutações. No que concerne a um sítio primário extremamente raro na SL, houve o primeiro relato de sarcoma sinovial localizado na mucosa colônica. E, por fim, outro primeiro caso de CCR MSI com histologia adenoescamosa em um paciente com SL.(2–6)

Dessa maneira, neste trabalho, serão analisados os marcadores tumorais relacionados à instabilidade de microssatélites associados à SL, mais relevantes para o câncer colorretal como MSH2, MLH1, PMS2 e BAT-26. E por fim, trazer relatos de casos especiais e únicos de sarcoma sinovial intramucoso primário e o carcinoma adenoescamoso primário do cólon em paciente com a síndrome, já que poderemos descobrir novos padrões e, conseqüentemente, aprimorar o rastreamento e a qualidade de vida. Novas descobertas sobre interações genéticas envolvendo os marcadores para ambos só enfatizam a importância de mais estudos para fins diagnósticos, terapêuticos e prognósticos.

2. Material e Métodos

Realizamos uma Revisão Sistemática de Literatura, constituída por estudos selecionados na base de dados PubMed, finalizando em 2 artigos científicos e 3 relatos de casos. À priori, com a pesquisa das palavras-chave “lynch syndrome”, “tumor markers”, “colon cancer” e “microsatellite instability”, as quais foram empregadas em associação utilizando-se o operador booleano “and”, foram achados 119 resultados. Estes foram filtrados para documentos dos últimos 11 anos (2015-2025) com finalidade de achar estudos mais atualizados e com descobertas novas, resultando em 39 documentos.

Os critérios de elegibilidade estabelecidos foram: artigos originais e relatos de casos, respectivos ao título, resumo, palavras-chave, leitura dos resultados e discussão, conclusão e aos objetivos conteúdo molecular, o tipo de câncer colorretal e a SL e sua respectiva via originária. Os critérios de exclusão foram: 11 por outras patologias já que a SL abrange outras doenças além do trato digestório e por isso a sua importância, 5 por tratamento e 5 por diagnóstico visto que a proposta deste material é identificar bases biológicas e moleculares, 2 por histologia, 6 por outras vias que não a de instabilidade de microssatélites, 1 por materiais e métodos em animais sem comprovação em humanos, 3 por epidemiologia e fugindo dos eixos temáticos e 1 por revisão.

3. Resultados e Discussão

As 5 referências utilizadas trazem propriedades moleculares particulares para cada apresentação da neoplasia colorretal em consonância com a SL. Essas características permitem ampliar o conhecimento acerca da capacidade de alteração dos genes, seja por alteração do local de expressão de suas proteínas ou por mutações mais intrínsecas à nível de DNA. Possibilitam abranger mais técnicas para conhecer as causas-base, visto que os custos são altos e nem sempre tão fidedignos, e/ou evitar evoluções futuras desfavoráveis como pacientes que possuem predisposição ao câncer e podem prevenir as repercussões, conforme observado na **Tabela 1**.

O estudo da combinação da triagem molecular de BAT-26 e BG, na Argentina, para descoberta de casos suspeitos de SL, demonstrou ser capaz de detectar 12 casos adicionais (22%) que não teriam sido estudados se BG aplicado isoladamente. Já a mesma pesquisa, realizada no Brasil, obteve uma frequência de MSI-CCR de 12%. A possível explicação para tal diferença seria a ancestralidade africana maior no Brasil, a qual a população com polimorfismos em BAT-25 e BAT-26 são mais comuns em comparação com mais de 95% dos descendentes europeus. Porém, o presente artigo assemelha-se à outros estudos que utilizaram marcadores MSI di e mononucleotídeos. Portanto, essa estratégia aumentou o rendimento em 1,4 vezes, mesmo que tenha sido feito em um local propício para tal.

O segundo estudo que testou o MSI usando o painel Bethesda, sequenciamento de Sanger de MSH2 e MSH6 e uma sonda dependente de ligação multiplex em ensaio de amplificação (MLPA), revelou que: o painel Bethesda e o sequenciamento não detectaram mutações germinativas patogênicas em MSH2 ou MSH6, mas o ensaio MLPA revelou perda alélica no exon 9 de EPCAM e em exons de MSH2, sugerindo uma transcrição de fusão EPCAM-MSH2. Esta foi confirmada por RT-PCR e sequenciamento, através de um ponto de recombinação entre EPCAM e MSH2 mediado por Alu. A consequência foi a expressão citoplasmática aberrante de MSH2, associada a alterações de localização da proteína e perda funcional do reparo do DNA. Casos semelhantes já foram descritos, embora raros, indicando que fusões gênicas ou deleções envolvendo EPCAM e MSH2 podem resultar em alterações do sistema MMR e predisposição à SL.

Tabela 1- Banco de dados utilizado

Título do trabalho	Autor, Ano, Local	População	Marcador(s) Estudado(s)	Resultados
Cytoplasmic MSH2 immunoreactivity in a patient with Lynch syndrome with an <i>EPCAM-MSH2</i> fusion	Sekine, S.; et al. 2016 Japão	1	EPCAM-MSH2	Foi descoberto que a mudança ocasionada pela deleção da região 3' de EPCAM e da região 5' de MSH2 dando origem a fusão EPCAM-MSH2, permitiu uma aberrante patológica nas células atingidas pelo câncer.
Primary Colon Adenosquamous Carcinoma in a Patient With Lynch Syndrome: A New Histologic Subtype Associated With Microsatellite Instability?	Duncan, V.E.; et al. 2016 Estados Unidos da América	1	MLH1	Perda de função da variante de MLH1 associou-se com alto MSI apresentando histologia adenoescamosa, nunca relatada anteriormente.
Universal determination of microsatellite instability using BAT26 as a single marker in an Argentine colorectal cancer cohort	María Laura González, M.L.; et al. 2017 Argentina	156	BAT-26	BAT-26 utilizado juntamente com as BG é uma solução interessante do ponto de vista custo-benefício à nível de regiões com alta prevalência de CCR e pode ser avaliado futuramente para mais territórios.
Unique <i>MLH1</i> mutations in colonic adenomas in an obligate germline Lynch syndrome carrier	Serra, S.; et al. 2019 Canadá	1	MLH1	A presença da variante do sítio de splicing MLH1 em adenomas colônicos em um portador de SL em conjunto com um evento somático secundário por uma deleção ou perda de heterozigosidade de MLH1 pode impedir sua ligação com PMS2 e perda da expressão desta sem ter ocorrido sua mutação.
Primary intramucosal synovial sarcoma of the sigmoid colon in a patient with a germline mutation in the MSH2 gene: A case report	Shigematsu, Y.; et al. 2020 Japão	1	MSH2	A perda da expressão de MSH2 e cinco microssatélites marcadores (BAT40, BAT26, D5S346, D2S123 e D17S250) anormais podem futuramente serem ligados a alto risco

Em relação ao portador obrigatório da SL da linha germinativa que teve quatro adenomas colônicos removidos, todos apresentaram de maneira igual as proteínas MSH2 e MSH6 retidas e PMS2 perdida. No entanto, mutações em MLH1 foram detectadas nas áreas de baixo ou alto grau de todos, revelando que houve um impedimento da ligação PMS2 com MLH1, afetando a expressão de PMS2 isoladamente. De Jong et al. Reforçaram a relação entre mutações em MLH1 e alteração dessa proteína. Em concordância com os autores De Jong et al., Gill et al., Rosty et al., Walsh et al. e Pino et al., a perda seletiva de PMS2 em pacientes com câncer colorretal e SL foram referentes a alterações em MLH1, destacando a importância de investigação desse gene causador de heterogeneidade dos perfis oncogênicos.

Por fim, os dois relatos dos primeiros casos do tipo sarcoma sinovial colônico e carcinoma adenoescamoso (ASC) de cólon do câncer colorretal ressaltam a diversidade histológica que os marcadores tumorais de instabilidade de microssatélites podem refletir nessa patologia. Ambos reforçam que, além dos padrões histológicos já conhecidos vinculados às proteínas MMR, existem desconhecidas formas de apresentação da SL em conjunto com os biomarcadores habituais. Por conseguinte, amplia-se o espectro tumoral ligado à deficiência no reparo do DNA.

4. Conclusões

O uso específico de BAT-26 correlacionou-se com localização proximal e histologia indiferenciada, ou seja, eficiente para caracterizar mal prognóstico na SL. A SL com mutação de MSH2 na fusão EPCAM-MSH2 causou sua localização incomum citoplasmática aberrante em células neoplásicas colorretais. A variante c.1558+1G>A afetou um sítio de splicing do íntron 12 de MLH1 causando perda de PMS2 não mutada e retenção de MLH1 em adenomas colônicos em um portador de SL. Há associação ainda a melhor estabelecer entre o primeiro caso de sarcoma sinovial do cólon sigmóide e deleção da linha germinativa no MSH2 e o primeiro caso de câncer colorretal com alta instabilidade de microssatélites com histologia adenoescamosa.

Portanto, trata-se de uma temática relevante em detrimento das novas descobertas moleculares vistas na análise dos estudos, permitindo nos mostrar que não só descrever os marcadores tumorais da SL para detecção da origem do câncer colorretal é válida, como também descobrir novas mutações e novas apresentações histológicas auxiliam no diagnóstico, terapia e prognóstico do paciente. Sendo assim, mais pesquisas devem ser feitas com relatos de mais casos advindos desses primeiros encontrados a fim de um desfecho oncológico mais assertivo.

Apesar das limitações que o estudo apresenta, visto que, trata-se de estudo retrospectivo, sugerimos que novos trabalhos sejam realizados utilizando amostragens maiores, maior banco de marcadores, análises genéticas e estatísticas que promovam associações ou correlações entre pontos importantes para a abordagem clínica, dessa forma, beneficiando os pacientes de forma direta no que respeita ao prognóstico e tratamento.

Palavras-chave: Síndrome de Lynch; Marcadores Tumorais; Câncer Colorretal; Instabilidade de Microssatélites.

Referências

1. Lim A, Rao P, Matin SF. Lynch syndrome and urologic malignancies. *Curr Opin Urol* [Internet]. 2019 Jul;29(4):357–63. Available from: <https://journals.lww.com/00042307-201907000-00008>
2. Sekine S, Ogawa R, Saito S, Ushima M, Shida D, Nakajima T, et al. Cytoplasmic MSH2 immunoreactivity in a patient with Lynch syndrome with an EPCAM–MSH2 fusion. *Histopathology*. 2017;70(4):664–9.
3. González ML, Causada-Calo N, Santino JP, Dominguez-Valentin M, Ferro FA, Sammartino I, et al. Universal determination of microsatellite instability using BAT26 as a single marker in an Argentine colorectal cancer cohort. *Fam Cancer* [Internet]. 2018;17(3):395–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10689-017-0052-4>
4. Duncan VE, Harada S, Stevens TM. Primary Colon Adenosquamous Carcinoma in a Patient with Lynch Syndrome: A New Histologic Subtype Associated with Microsatellite Instability? *Int J Surg Pathol*. 2016;24(7):653–5.
5. Serra S, Capo-Chichi JM, McCarthy AJ, Sabatini P, Chetty R. Unique MLH1 mutations in colonic adenomas in an obligate germline Lynch syndrome carrier. *J Clin Pathol*. 2020;73(5):291–5.
6. Shigematsu Y, Yamashita K, Takamatsu M, Tanizawa T, Togashi Y, Nakajima T, et al. Primary intramucosal synovial sarcoma of the sigmoid colon in a patient with a germline mutation in the MSH2 gene: A case report. *Pathol Int*. 2020;70(12):1015–9.