

Variante no gene MSH2 como achado secundário em exoma de síndrome dismórfica

Lorena Melo de Jesus; Universidade Federal do Amazonas; lorenamdjesus@gmail.com;
Rayssa Lorena Silva, Universidade Federal do Amazonas;
Letícia Santiago da Silva Ferreira; Universidade Federal do Amazonas;
Rebeca Gil de Almeida; Universidade Federal do Amazonas;
Sabrina Marcelly Souza dos Santos; Universidade Federal do Amazonas;
Natalia Dayane Moura Carvalho; Universidade Federal do Amazonas;
Vania Mesquita Gadelha Prazeres; Universidade Federal do Amazonas;

1. Introdução

A síndrome de Lynch (SL) é uma condição hereditária autossômica dominante causada por variantes patogênicas em genes de reparo de incompatibilidade do DNA (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) ou no gene EPCAM. É a síndrome hereditária mais comum associada ao câncer colorretal (CCR), responsável por cerca de 2 a 3% dos casos. O padrão de herança segue as leis mendelianas, com risco de 50% de transmissão a cada descendente^{1,2}.

Pacientes com SL apresentam risco elevado de desenvolver CCR de início precoce, em média por volta dos 50 anos, além de maior predisposição a outros tumores, como câncer de endométrio, ovário, estômago, intestino delgado, trato urinário, pâncreas e cérebro. O risco cumulativo de CCR pode chegar a 52% em mulheres e 69% em homens, enquanto o de câncer de endométrio atinge até 46% em portadoras de mutações em MSH2 e MSH6^{3,4}.

O advento do sequenciamento do exoma e do genoma revolucionou a investigação de síndromes hereditárias, permitindo identificar variantes em múltiplos genes de forma simultânea. Entretanto, esse avanço trouxe também desafios técnicos e éticos, sobretudo pela possibilidade de identificar “achados secundários” — variantes em genes não relacionados à indicação clínica inicial. Esses achados são classificados pelo Colégio Americano de Genética Médica e Genômica (ACMG) como patogênicos, benignos ou de significado incerto^{9,11,17}.

No contexto pediátrico, a interpretação desses achados se torna ainda mais complexa, especialmente quando envolvem doenças de manifestação na vida adulta. A comunicação precoce dessas informações levanta debates sobre autonomia do paciente, aconselhamento genético e impacto psicológico familiar, reforçando a necessidade de critérios claros para o manejo clínico desses resultados⁹.

2. Relato de Caso (ou relato de série de casos):

Paciente infantil do sexo masculino, foi encaminhado aos serviços de genética médica em Manaus, Amazonas, para investigação de displasia esquelética. Os resultados do painel genético revelaram um achado secundário: uma variante patogênica em homozigose para *PMS2*, c.252G>A (p.W841*). O *PMS2* é um gene que aumenta o risco de câncer na idade adulta, e seu sequenciamento é desafiador devido à existência de múltiplos pseudogenes. O pseudogene *PMS2CL* (ψ 0) possui uma alta homologia com a extremidade 3' do gene *PMS2* nos éxons 9 e de 11 a 15. O exame descreveu que o achado pertencia ao éxon 15 — uma região de alta homologia — sendo necessárias outras técnicas para a validação do resultado⁷. Este estudo do tipo “Estudo de Caso”, foi aprovado pelo comitê de Ética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob o número 33970820.0.3076.0009 na data 01/30/2023 e obedeceu aos

critérios estabelecidos pela Resolução CNS nº 466/2012 e Carta Circular 166/2018-CONEP que decide acerca dos estudos do tipo “Estudo de Caso”.

3. Discussão

A síndrome de Lynch (SL, OMIM 614337) é uma síndrome de câncer hereditária autossômica dominante em linhagem germinativa, cujos genes de reparo de emparelhamento errado de DNA(MMR) são: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* e *EPCAM*¹². A síndrome de Lynch é responsável por aproximadamente 3% dos cânceres colorretais e endometriais. Os pacientes com SL podem apresentar risco cumulativo de câncer de colorretal ao longo da vida de 52,2% em mulheres e 68,7% em homens¹.

Achados secundários ou achados incidentais são genes encontrados em um genoma ou exoma, sem relação com o motivo da investigação clínica. O *American College of Medical Genetics* (ACMG) é responsável pela curadoria periódica dos genes e doenças, além de recomendar a inclusão ou retirada na lista de genes secundários. É necessária evidência científica para a inclusão desses genes, sendo reportado apenas alterações conhecidas e classificadas como variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas⁹.

A variante *PSM2* possui 100% de homologia com o pseudogene *PMS2CL*, o que limita técnicas de sequenciamento de *short read* em células somáticas e germinativas. Isso pode interferir na análise do sequenciamento e no *read mapping*. Portanto, em casos de síndromes recessivas do reparo de DNA (CMMRD - *Constitutional Mismatch Repair Deficiency*) saber a zigosidade torna-se fundamental. Um erro técnico pode simular a homozigose, levando a mudanças na interpretação clínica, uma vez que a heterozigose pode indicar apenas risco para SL. A variante c.2523G>A p.(W841*), no gene *PSM2*, foi identificada pertencente à ancestralidade africana específica do pseudogene *PMS2CL*. Isso pode levar a diagnósticos errados em pacientes negros⁷.

O sequenciamento do genoma ainda apresenta limitações em regiões de alta homologia, o que pode resultar em achados secundários. Em pacientes pediátricos em investigação genética, esse tipo de análise pode gerar complicações, devido ao impacto imediato para os pais. Além disso, existem doenças que se manifestam apenas na vida adulta, o que levanta um debate ético: a criança não poderá optar por não ter acesso a essa informação quando atingir a idade adulta⁹.

4. Conclusões

O caso relatado evidencia que, embora o sequenciamento do exoma seja uma ferramenta essencial para o diagnóstico de doenças genéticas, sua interpretação exige cautela, sobretudo em pacientes pediátricos. Neste paciente, o exoma apontou uma variante no gene *PMS2*, descrita inicialmente como patogênica e associada à síndrome de Lynch. Análises complementares, entretanto, demonstraram tratar-se de uma alteração no pseudogene *PMS2CL*, um polimorfismo benigno, frequente em indivíduos de ascendência africana e sem relação com predisposição oncológica.

A interpretação inicial da variante como patogênica poderia ter induzido a erros graves no aconselhamento genético, ocasionando estresse psicológico à família e levando a rastreamentos oncológicos desnecessários em uma criança. O caso ilustra, portanto, não apenas

os limites técnicos do NGS diante de pseudogenes, mas também a necessidade de diretrizes éticas claras sobre a comunicação de achados secundários em menores, reforçando a importância da interpretação cuidadosa dos resultados por profissionais médicos especialistas e sua validação por métodos complementares, assegurando diagnósticos precisos e a proteção do bem-estar do paciente.

Palavras-Chave: Síndrome de Lynch; Genes de Reparação do DNA; PMS2 Proteína Humana; Aconselhamento Genético; Neoplasias Hereditárias;

Divulgação

Os autores e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, o Congresso Pan-Amazônico de Oncologia detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação deste resumo, por meio eletrônico.

Referências

1. Abu-Ghazaleh N, Kaushik V, Gorelik A, Jenkins M, Macrae F. Worldwide prevalence of Lynch syndrome in patients with colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Genetics in Medicine*. 2022 Feb;24(5).
2. Yurgelun MB, Hampel H. Recent Advances in Lynch Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Cancer Prevention. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2018 May;38(38):101–9.
3. Hampel H, Stephens J, Pukkala E, Sankila R, Aaltonen L, Mecklin J, et al. Cancer Risk in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: Later Age of Onset. *Gastroenterology*. 2005 Aug;129(2):415–21.
4. Kohlmann W, Gruber SB. Lynch Syndrome [Internet]. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. *PubMed*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>
5. Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, Quintero-Rivera F, South ST. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genetics in Medicine*. 2011 Jun 15;13(7):680
6. Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, Amendola LM, Brothers K, Chung WK, et al. ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*. 2023 Jun 1;25(8):100866–6.
7. Peltomäki P, Nyström M, Mecklin JP, Seppälä TT. Lynch Syndrome Genetics and Clinical Implications. *Gastroenterology*. 2023 Jan;164(5). Sullivan JA, Schoch K, Spillmann RC, Vandana Shashi. Exome/Genome Sequencing in Undiagnosed Syndromes. *Annual Review of Medicine*. 2023 Jan 27;74(1):489–502
8. Sullivan JA, Schoch K, Spillmann RC, Shashi V. Exome/Genome Sequencing in Undiagnosed Syndromes. *Annu Rev Med*. 2023 Jan 27;74:489-502. doi: 10.1146/annurev-med-042921-110721. PMID: 36706750; PMCID: PMC10483513.

9. Dra. Maria Angélica. O que são os achados secundários no exame de exoma? - Maria Angelica [Internet]. Maria Angelica. 2025 [cited 2025 Sep 14]. Available from: <https://geneclin.com.br/o-que-sao-os-achados-secundarios-no-exame-de-exoma/>