

UNIDADE FEDERAL DO MARANHÃO – UFMA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
CURSO DE MEDICINA

GUSTAVO DIAS NASCIMENTO

POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR:

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

São Luís

2016

UNIDADE FEDERAL DO MARANHÃO – UFMA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
CURSO DE MEDICINA

GUSTAVO DIAS NASCIMENTO

POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR:

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho monográfico de conclusão de curso apresentada ao Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão como requisito para conclusão do curso de graduação e obtenção de grau de Médico.

Orientador: Prof. Dr. Orlando José dos Santos

São Luís

2016

Nascimento, Gustavo Dias

Polipose adenomatosa familiar: revisão bibliográfica. / Gustavo Dias Nascimento.- São Luis, 2016.

40. f.

Orientador: Orlando José dos Santos
Monografia (Graduação) Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão, 2016.

1. Polipose Adenomatose. I. Santos, Orlando José dos (Orient. II.
Título

CDU 616.34-006

UNIDADE FEDERAL DO MARANHÃO – UFMA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
CURSO DE MEDICINA

GUSTAVO DIAS NASCIMENTO

POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR:

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho monográfico de conclusão de curso apresentada ao Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão como requisito para conclusão do curso de graduação e obtenção de grau de Médico.

Orientador: Prof. Dr. Orlando José dos Santos

São Luís

2016

GUSTAVO DIAS NASCIMENTO

POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR:

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho monográfico de conclusão de curso apresentada ao Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão como requisito para conclusão do curso de graduação e obtenção de grau de Médico.

Orientador: Prof. Dr. Orlando José dos Santos

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Orlando José dos Santos - Orientador
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Josiel Paiva Vieira
Universidade Federal do Maranhão

Prof^a. Dr^a. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento
Universidade Federal do Maranhão

Dr. Kilson Martins Coelho
Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Belo

A Jesus Cristo, a quem sirvo com fé, afínco e amor.

“Todas as coisas foram feitas por Ele,

E sem Ele nada do que foi feito se fez” (João 1:3)

“Porque nEle vivemos, e nos movemos, e existimos” (Atos 17:28)

“Porque dEle e por Ele, e para Ele, são todas as coisas;

Glória, pois, a Ele eternamente. Amém” (Romanos 11:36)

AGRADECIMENTOS

Conta-se que por ocasião de um voo muito turbulento, alguns passageiros demonstravam tensão e outros já se desesperavam. Os cintos já eram apertados, as máscaras de oxigênio ajustadas e eventualmente alguns objetos eram abruptamente arremessados. Curiosamente, apesar de toda vulnerabilidade da situação, um garoto em uma das poltronas repousava com notável - e talvez ingênua – tranquilidade. Perplexo, um dos tripulantes vociferou: “Você não entende a gravidade do que está acontecendo? Você vai continuar com toda essa calma? Como consegue ficar indiferente a tudo isso?” Instantaneamente ouve então uma intrigante resposta: “O meu pai está no comando desta aeronave”.

Se o curso de Medicina fosse o voo turbulento, certamente eu seria a criança. Minhas primeiras palavras de agradecimento ao meu pai, o meu primeiro pai. Carlos Henrique Nascimento, pelo sustento, pela fidelidade, pela pontualidade, pela amizade, pela bondade, pela paciência, pela confiança, pela esperança: Muito obrigado.

Ao meu segundo pai, meu amado avô, único avô, velho amigo Adolfo Lopes Dias. Digno da minha devoção, consideração e gratidão. Por ser o homem que me ensinou a voltar os olhos, a mente e o coração ao Deus a quem servimos, considero que me deu o maior legado que tenho em vida.

Ao pai que o destino me deu ou me presenteou, Sebastião Ribeiro, em breve meu sogro e sua esposa, *sempre presente*, a quem chamava, ainda que antes do tempo, de sogra, Ana Rosa. Não raramente foram, e são meu ponto de esteio quando me vi longe de casa e da família. Muito obrigado. Deus me faça honrar o que vocês me tem sido e toda confiança em mim depositada.

À minha noiva por todo companheirismo. Ao seu lado e com seu apoio obtive mais um êxito, e muito significativo. Tenho certeza que a partir de agora alcançamos mais uma etapa fundamental rumo à construção do futuro como um só que em breve seremos. Teu noivo te ama.

Ao excelente orientador Dr. Orlando Santos, um exemplo de médico a ser seguido, uma fonte de inspiração para a carreira que se inicia.

Por fim, o agradecimento e a exaltação mais dignos e destacados: a Deus, o Supremo Pai. Sem ele, nada do que é o seria, inclusive eu.

RESUMO

A Polipose Adenomatosa Familiar é uma síndrome hereditária autossômica dominante. É marcada pelo aparecimento de centenas a milhares de pólipos adenomatosos espalhados por todo o trato gastrointestinal e que mais especialmente atacam a mucosa colorretal. O pólipo adenomatoso progride lentamente de estágios iniciais benignos até o surgimento do câncer colorretal entre a faixa etária de 35-40 anos. A doença resulta da mutação do gene APC, localizado no cromossoma 5q21-22 e geralmente não apresenta sintomatologia específica associada. É associada a manifestações extracolônicas em aproximadamente 40 a 90% dos pacientes, como tumores desmóides, osteomas, lesões pigmentadas da retina e cistos epidermóides. Existem algumas variantes da síndrome, como as Síndromes de Gardner e Turcot e a Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada. O diagnóstico é confirmado pela presença de 100 ou mais pólipos, realizado principalmente por exames de endoscópicos ou de imagem. O tratamento definitivo é cirúrgico, sendo preferida a proctocolectomia. Para controle de índices de morbimortalidade, é fundamental rastreio precoce e acompanhamento familiar em pacientes potencialmente sujeitos ao desenvolvimento da doença.

ABSTRACT

The FAP is an autosomal dominant hereditary syndrome. It is marked by the appearance of hundreds to thousands of adenomatous polyps scattered throughout the gastrointestinal tract and more particularly carpet the colorectal mucosa. The adenomatous polyp progresses slowly early stages benign until the appearance of colorectal cancer between the age group of 35-40 years. The disease results from mutation of the APC gene, located on chromosome 5q21-22 and generally has no specific symptomatology associated. Extracolonic manifestations is associated with approximately 40 to 90% of patients, such as desmoid tumors, osteomas, retinal pigmented lesions and epidermoid cysts. There are some syndrome variants such as Gardner and Turcot's syndromes, and Familial adenomatous polyposis Attenuated. The diagnosis is confirmed by the presence of 100 or more polyps mainly performed by endoscopic examination or imaging. The definitive treatment is surgical, and preferred proctocolectomy. To control morbidity and mortality rates, it is important early screening and family monitoring in potentially subject patients to the development of the disease.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. METODOLOGIA	12
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
3.1 COMPONENTES MOLECULAR E FENOTÍPICO	13
3.2 MANIFESTAÇÕES EXTRACOLÔNICAS (MEC)	18
3.3 VARIANTES DA POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR	25
3.4 DIAGNÓSTICO	28
3.5 TRATAMENTO	30
3.6 RASTREIO E PREVENÇÃO	33
4. CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS	37

1. INTRODUÇÃO

Acredita-se que a primeira descrição científica da Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) foi por Menzelio em 1721^{1,2}, embora o primeiro caso relatado se deu em 1859 por Charguelaigue. Atribui-se a Smith em 1887 o reconhecimento de seu potencial de malignidade e a Niemarck em 1902, de seu padrão familiar. A peculiaridade de transmissão autossômica dominante foi descrita em 1934³.

Trata-se de uma síndrome pré-maligna, de predisposição hereditária bem definida, de frequência rara, de caráter classicamente autossômico dominante e expressividade variável que atinge especialmente a população adulta jovem na segunda ou terceira década de vida^{1,4}, muito embora já tenha sido encontrada a doença em crianças na faixa etária entre três e cinco anos⁵. Constitui-se a síndrome polipoide gastrointestinal mais comum existente⁶. Devido aos seus acometimentos extracolônicos, os quais atingem mais de 80% dos doentes, é considerada um distúrbio multissistêmico³.

É marcada pelo aparecimento de centenas a milhares de pólipos adenomatosos espalhados por todo o trato gastrointestinal e que mais especialmente atacam a mucosa colorretal^{4,7,8,9,22}. Cada descendente de pacientes com polipose adenomatosa familiar tem risco de 50% de desenvolver a doença em idade jovem, caracterizando-se como um dos modelos de herança mendeliana monogênica^{2,7,10}. Entretanto, cerca de 30% dos pacientes com PAF não apresentam história familiar, e apresentam o fenótipo devido à existência de alterações genéticas *de novo*¹¹.

O pólipo adenomatoso progride lentamente de estágios iniciais benignos até o surgimento do câncer colorretal¹². Se observada evolução natural da doença e não houver abordagem necessariamente cirúrgica para correção, possui uma probabilidade de cerca de 100% de transformação em câncer colorretal em indivíduos não tratados entre a faixa etária de 35-40 anos, aproximadamente após dez anos do surgimento dos pólipos^{2,4,7,8,12,13}.

A polipose adenomatosa familiar resulta da mutação do gene APC, localizado no cromossoma 5q21-22 e responde por 1% da etiologia dos casos de câncer colorretal^{2,3,7,14}. Esta porção aparentemente está diminuindo devido a diagnóstico precoce e medidas preventivas, como cirurgias profiláticas que

removem o intestino antes da malignização dos pólipos¹¹. As lesões polipóides da PAF podem estar presentes vários anos antes do aparecimento dos sintomas, fato que ratifica a importância de investigação precoce dos familiares de pacientes acometidos pela doença⁴.

Em pacientes com adenomas e carcinomas, foram observadas que estas entidades compartilham alguns traços genéticos semelhantes⁷. Corroborando para isso, foi observada a coexistência de adenomas em pacientes com carcinomas cólicos; distribuição semelhante dos pólipos adenomatosos e câncer nas mesmas áreas do intestino grosso; componentes epiteliais neoplásicos nos pólipos adenomatosos; e a presença de componentes polipóides adenomatosos dentro de carcinomas bem diferenciados⁷.

Assim, os pólipos adenomatosos têm sido responsabilizados pela origem da maioria dos carcinomas colorretais, de maneira que os adenomas têm sido frequentes em populações com alta incidência de câncer colorretal, mas incomuns nas populações com baixa incidência desses tumores⁷. Quanto à preponderância genética na relação entre adenomas e carcinomas polipóides, um estudo que objetivou comparar as modificações genéticas detectadas nos pólipos adenomatosos com aquelas do câncer colorretal, observaram que as alterações genéticas tornaram mais prevalentes à medida que os pólipos aumentaram de tamanho¹⁵.

Não existem estudos específicos sobre a incidência de PAF na população brasileira¹. De modo geral as poliposes intestinais são pouco estudadas no Brasil, com poucas publicações¹⁶, no entanto, a incidência mundial da polipose adenomatosa familiar em sua modalidade clássica é de aproximadamente 1 em 7000 a 1 em 16000 nascidos vivos, sendo responsável por menos de 1% dos casos de câncer colorretal^{4,10}. O sexo feminino é considerado um fator de risco independente para polipose adenomatosa familiar clássica¹⁰, apesar disto, os estudos mostram que a doença atinge ambos os sexos em percentual aproximadamente indistinto^{7,8}. A doença é encontrada em todos os grupos étnicos¹⁸.

Durante o desenvolvimento dos pólipos, geralmente não há sintomatologia específica associada. Doença com sintomatologia de aparecimento precoce, proporcionalmente apresenta manifestação e evolução mais grave¹⁷. Se manifestam eventualmente a partir da puberdade. Podem

ocorrer dispepsias frequentes, sangramentos, desconforto abdominal e com menos frequência, anemias, distúrbios metabólicos, mudança no padrão habitual intestinal, constipação ou diarreia, massa abdominal palpável, perda de peso, e obstrução intestinal^{3,11,17}.

Isto posto, o objetivo do presente trabalho é descrever a fisiopatogenia e evolução natural da Polipose Adenomatosa Familiar, baseado em revisão de literatura científica, bem como tratar a respeito de suas manifestações extracolônicas, suas formas variantes de manifestação e vias diagnósticas, além de abordar sobre tratamento e importância de criterioso acompanhamento clínico e rastreio familiar para sucesso de controle dos índices de morbimortalidade da doença.

2. METODOLOGIA

A revisão de literatura foi realizada através dos bancos de dados LILACS–BIREME (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Medline, Scielo e Pubmed. Foram encontrados 70 artigos científicos contendo o tema “Polipose Adenomatosa Familiar” entre 1991 e 2016, porém foram excluídos os trabalhos com metodologia que não se adequavam ao escopo do trabalho, os artigos que continham apenas comentário do autor, as comunicações breves e os artigos em forma de relato de experiência. Foram utilizadas como palavras-chave: Polipose Adenomatosa Familiar, Manifestações Extra-colônica, Proctocolectomia.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. COMPONENTES MOLECULAR E FENOTÍPICO

O APC, cuja sigla abrevia o significado “adenomatous polyposis coli”, é um gene regulador negativo da proliferação epitelial cólica, ou seja, um supressor de tumor. Foi Identificado em 1987 e reproduzido em 1991 após análise de mutações em famílias com PAF^{4,7,10}. Está localizado no cromossomo 5q21-22 e codifica uma proteína com 2843 aminoácidos e peso molecular 312 kDa^{1,2,3,6,7,8,10}.

Considerando a hereditariedade das mutações nos genes APC, a partir da permanência constante na frequência das alterações moleculares dos genes APC quando houve progressão da doença nos seus vários estágios de desenvolvimento e a identificação de mutações dos genes APC em pequenos pólipos adenomatosos, sugeriu-se que a supressão parcial hereditária do gene APC é uma modificação precoce ou o evento inicial na polipose adenomatosa familiar, dando origem ao surgimento dos adenomas⁷. Os indivíduos com uma mutação de linha germinal no gene APC desenvolvem adenomas múltiplos no cólon como resultado da inativação do alelo restante por mutações somáticas adicionais ou perda de heterozigiosidade neste locus⁶. Das diversas possibilidades de mutações, as ditas mutações truncadas são as mais frequentes nas linhas germinativas do APC e são percebidas em aproximadamente 80% dos casos clássicos de PAF^{6,18}. Mais de 1100 tipos de mutações originalmente patogênicas e majoritariamente truncadas foram descritas desde que o APC foi descoberto^{6,11}. O resultado destas alterações é a ausência da proteína ou uma proteína APC truncada, resultando em um nível insuficiente de atividade da proteína nas células do epitélio colônico e subsequente perda de função oncoprotetora¹¹.

Os genes de supressão tumoral produzem proteínas que inibem a formação do tumor pela regulação da atividade mitótica, proporcionando controle inibitório do ciclo celular. Ocorre proliferação tumoral quando esses controles inibitórios são desregulados por mutação. O gene APC é um dos principais supressores tumorais relacionado ao câncer colorretal juntamente com o P53¹².

Funcionalmente, o gene APC está relacionado com atividades celulares fundamentais nos processos de produção de proteínas, adesão e migração celular⁴, bem como manutenção do fuso mitótico e microtúbulos, contribuindo para a manutenção da estabilidade cromossomal^{3,6}. Atua como barreira na sequência adenoma-carcinoma e contém 15 éxons codificadores e 3 éxons não codificadores^{11,18}. A proteína codificada pelo APC desempenha um papel importante na via de sinalização Wnt. Em mais de 70-80% dos pacientes com FAP clássica pode ser identificada alguma mutação em APC que ative constitutivamente a via Wnt¹¹. Com isso, uma função importante do APC é regulação negativa intracelular da oncoproteína β -catenina, por sua fosforilação e degradação^{6,11}.

A referida proteína é associada ao fator de transcrição de células T, relacionada à transcrição de DNA e envolvida em processos de sinalização celular que afetam a apoptose e o crescimento das células¹⁹. Em células indiferenciadas, a glicoproteína Wnt se liga ao receptor Frizzled, gerando um sinal de transdução que permite que a β -catenina seja translocada e se acumule no núcleo, onde ela irá agir como transativadora do fator de transcrição Tcf4, alterando a expressão de genes responsáveis por proliferação, diferenciação, migração e apoptose celular^{6,11,20}. Normalmente é responsável também por ligar a molécula de adesão celular E-caderina à actina do citoesqueleto. A fosforilação de β -catenina atrai ubiquitina ligases que promovem sua degradação³. Com ambos alelos inativados do APC, a β -catenina se acumula no núcleo celular e se liga à família de fatores de transcrição Tcf^{6,20}.

Mutações iniciais na sequência adenoma-carcinoma no gene APC são os primeiros passos para o desenvolvimento do câncer colorretal, havendo interferência na proliferação, apoptose e controle das mudanças de fase do ciclo celular, com consequente perda de sua função reguladora, com aumento de β -catenina, proliferação celular, além da transcrição de genes envolvidos no crescimento do epitélio colônico, incluindo o oncogene c-myc, havendo assim uma perda de atividade supressora tumoral^{4,12,19}. Observou-se em casos de câncer colorretal esporádicos, isto é, sem padrão familiar, que foram rastreados, que pelo menos em dois terços dos casos havia ao menos uma alteração nos alelos APC⁷. A alteração fenotípica mais precoce é conhecida como “formação de cripta aberrante” e as aberrações genéticas típicas dessas células

correspondem à formação de proteínas anormalmente curtas, as citadas truncagens do APC ou proteínas truncadas. A maioria das perturbações clinicamente relevantes relacionadas ao gene APC são mutações de truncagem criadas pela transcrição inapropriada de códons de terminação prematura¹².

O passo subsequente no curso natural de evolução da doença, caracterizado pela transformação dos adenomas com proliferação anormal para tecido displásico, parece estar relacionado tanto com as mutações do gene *ras* quanto as supressões alélicas do cromossomo 17 ou 18⁷. Os pacientes com câncer colorretal decorrente de polipose adenomatosa familiar tinham frequentemente mutações no gene p53 maior expressão gênica do oncogene *K-ras*, assim como supressões alélicas dos cromossomos 17p e 18q, incluindo o local do gene *DCC*⁷.

Fearon e Vogelstein propuseram um modelo de carcinogênese em vários passos. Esse modelo preconiza que as mutações nos genes supressores de tumor e oncogenes que levam ao surgimento do câncer colorretal ocorrem em ordem específica²¹. Inicialmente as alterações carcinogênicas se dão em mutações no APC, seguidas de hipometilação, mutação no gene *K-ras*, mutação do gene *DCC* e, por último, mutação no gene p53¹². Segundo o modelo, na maioria dos casos a primeira alteração é a inativação do gene APC, contudo, essa mutação isolada não é suficiente para permitir a progressão dos adenomas e, caso não ocorram mutações em outros genes, pode haver regressão e resolução espontânea do quadro²¹.

Na elucidação dos mecanismos da carcinogênese, foram reforçados os argumentos que corroboram a teoria indicando que o câncer resulta da expressão ou função genética anormal, conseqüente ao acúmulo de múltiplos defeitos genéticos, representados por mutações, recombinações, translocações, anormalidades cromossômicas grosseiras ou ampliações, facilitadas pela perda da fidelidade dos processos de replicação, reparo e segregação do genoma⁷. A aquisição sequencial de alterações cromossômicas específicas, ao ultrapassar o limiar crítico, proporcionaria as condições de instabilidade genética, favorecendo a evolução para células cancerosas⁷. Desta forma, várias outras proteínas ainda não tão profundamente estudadas estão envolvidas na carcinogênese colorretal^{7,21}.

A identificação de alterações no gene APC é feita com auxílio de testes genéticos e apesar disto, 20 a 30% dos pacientes com PAF não apresentam alterações do gene no teste de rastreamento genético⁴. Nestes casos testes de maior sensibilidade, como o MAMA (monoallelic mutation analysis) podem ser usados. A combinação destes dois testes permite que em 95% dos casos as alterações do gene APC sejam identificadas.

Aproximadamente 96% das mutações na PAF determinam a formação de uma proteína truncada, que é determinada pela realização do teste de proteína truncada ou IVSP (*in vitro synthesized protein assay*)^{2,3}. Quando se localiza a proteína truncada, é possível determinar a mutação em um segmento específico do gene e, a seguir, realizar o sequenciamento genético para identificar um ou mais nucleotídeos mutantes². Atualmente, métodos baseados em PCR permitem a detecção de mutações germinativas em APC em uma grande proporção de famílias com PAF¹¹.

Parece haver relação entre local da mutação e expressões fenotípicas diferentes², de modo que as diferentes mutações no APC podem levar a manifestações fenotípicas variadas com diferentes manifestações extracolônicas e agressividade da doença³. Vários estudos descreveram uma associação entre o sítio da mutação em APC e o fenótipo dos pacientes com FAP. Características como o número de pólipos, a idade de acometimento e a ocorrência de manifestações extracolônicas parecem estar relacionadas com sítios mutacionais específicos, o que pode direcionar a decisão terapêutica¹¹. Por exemplo, mutações anteriores ao éxon 9 são associadas à ausência de Hipertrofia Congênita do Epitélio Pigmentado da Retina. Ainda, mutações nos seis primeiros éxons se associam a fenótipo mais brando e à Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada³, bem como mutações localizadas no final 5' do gene determinam o aparecimento de fenótipo brando caracterizado por menor número de adenomas, progressão mais lenta e aparecimento tardio da doença. Já mutações no final 3' se relacionam com fenótipo colônico variável e maior chance de manifestações extracolônicas. Enquanto mutações nos códons 1061 e 1309 predisõem à polipose típica, aquelas localizadas no códon 1465 estão associadas a expressões fenotípicas variáveis no cólon e outros órgãos^{2,3}. Isso sugere que determinadas mutações podem definir condutas diferenciadas e específicas³.

Entretanto, deve-se considerar que o local da mutação não irá prever exatamente o produto de um gene e um fenótipo subsequente, e que embora correlações genótipo-fenótipo gerais tenham sido estabelecidas, inconsistências e contradições também foram reportadas e elas enfatizam as limitações dessas correlações. Provavelmente fatores genéticos adicionais e fatores ambientais apresentam papéis importantes na determinação das manifestações colônicas e extracolônicas. A utilização da correlação genótipo-fenótipo na prática clínica deve estar sempre combinada à utilização dos dados clínicos¹¹.

3.2. MANIFESTAÇÕES EXTRACOLÔNICAS (MEC)

A polipose adenomatosa familiar é frequentemente associada a manifestações extracolônicas em aproximadamente 40 a 90% dos pacientes tratados e podem inclusive serem diagnosticadas antes do aparecimento dos pólipos^{2,3}. As facetas mais recorrentes dessas manifestações são tumores desmóides, osteomas, lesões pigmentadas da retina e cistos epidermóides, bem como câncer em estômago, tireóide, supra-renal e sistema nervoso central^{3,8,22}. As lesões extracolônicas no trato gastrointestinal incluem também pólipos adenomatosos em estômago e intestino delgado²³.

Desde a descrição original de polipose adenomatosa familiar associada a cistos epidermóides e osteoma, a combinação entre PAF e manifestações extracolônicas é comumente referida como síndrome de Gardner². Subsequentemente, reconheceu-se que a PAF é uma pan-polipose gastrointestinal que pode estar associada a numerosas manifestações, benignas ou malignas². Além de em trato gastrointestinal, os pólipos podem ser encontrados também em tireóide, adrenais, pâncreas e hipófise. Outras manifestações além do cólon com comportamento benigno incluem cistos sebáceos, lipomas, osteomas, dedos hipocráticos e dentes supranumerários. Entre as manifestações malignas, acrescentam-se ainda tumores na região periampular, de ductos biliares, gástricos e no íleo, neste último tanto carcinoma quanto carcinóide².

Como a doença não é confinada ao cólon e as manifestações não-colônicas podem ser causa importante de morbimortalidade, torna-se importante e não poucas vezes desafiador diagnosticar, prevenir e tratar essas ocorrências^{2,11}. Um inconveniente terapêutico é o tratamento dessas manifestações isoladamente se a possibilidade de ocorrência da PAF não for aventada pelo examinador³.

Atualmente a maioria dos pacientes portadores de PAF não atinge mais a evolução para o câncer colorretal, principalmente pela abordagem cirúrgica precoce e aprimoramento das técnicas de rastreamento, bem como assistência familiar aos portadores em potencial das alterações genéticas que cursem com a polipose. No entanto, os casos secundários de morbimortalidade estão sendo já encontradas nos pacientes já considerados curados²⁴. Pela possibilidade de

trazer graves consequências e gerar importantes complicações, afetando o tempo e a qualidade de vida, torna-se necessário conhecer e investigar essas manifestações não só por ocasião do diagnóstico da PAF, como também no seguimento pós-operatório desses pacientes².

Casos em que crianças foram diagnosticadas com PAF não são raros. Quando ocorrem, os pacientes infantis também podem desenvolver manifestações extraintestinais da doença, como cistos epidérmicos, lipomas, osteomas, e aumento na quantidade de dentes. Embora não seja consenso médico, esses achados podem servir como marcadores de diagnóstico para o quadro geral de transcurso da doença e tratamento²⁴.

3.2.1. ALTERAÇÕES DENTAIS

É consensual que cerca de 70% dos portadores de PAF apresentam alterações odontológicas. Cistos odontogênicos, dentes supranumerários, retenção secundária de dentes e fusão de raízes exemplificam algumas dessas alterações³. Como consequências, pode ocorrer destruição local da mandíbula e bloqueio da erupção completa de outros dentes, sendo necessária abordagem cirúrgica³.

3.2.2. CÂNCER DE TIREÓIDE

O câncer da tireóide ocorre em 1 a 2% dos casos, especialmente a variante carcinomatosa papilar cribiforme^{3,4,5}. Acometem preferencialmente o sexo feminino, em proporção 17:1, em média de idade 27 anos^{3,5}. Tendem a ser bem delimitados, pouco agressivos – mesmo com comprometimento linfonodal, e com baixo potencial de metástases^{3,4}.

Exame físico anual de tireóide, associado a ultrassonografia do órgão são recomendados. Pode-se utilizar ainda a punção aspirativa por agulha fina em casos de nódulos hipogênicos, de margens irregulares, hipervascularizados ou com microcalcificações devido ao alto potencial de degeneração maligna dessas lesões³. O acompanhamento ultrassonográfico em casos de tireoideopatia deve ser realizado a cada 12 meses⁵.

3.2.3. LESÕES CUTÂNEAS

As lesões cutâneas das manifestações extracolônicas da PAF incluem cistos epidérmicos – que aparecem em 35 a 66% dos pacientes, lipomas, fibromas e mais raramente, leiomiomas, neurofibromas e pilomatricomas^{25,26}. Podem acometer qualquer região, sobretudo em couro cabeludo. Cistos epidermóides geralmente não se apresentam antes da puberdade em indivíduos saudáveis e acabam por servir de sinal de alerta para o examinador em crianças de alto risco para PAF²⁷. Devido à sua fácil detecção, as lesões cutâneas devem servir como marcadoras de diagnóstico e reforço para identificar pacientes de FAP com mutações em APC²⁶.

3.2.4. HIPERTROFIA CONGÊNITA DO EPITÉLIO PIGMENTADO DA RETINA (CHRPE)

A Hipertrofia congênita do epitélio pigmentado da retina (CHRPE) é uma das modalidades mais frequentes das manifestações extracolônicas da PAF, se caracteriza pela presença de lesões pigmentadas no exame de fundo de olho ocorrendo em 70-90% dos pacientes com polipose, sendo portanto a manifestação extracolônica mais comum da PAF^{2,3,4}.

Estas alterações oftalmológicas estão usualmente presentes no nascimento, são assintomáticas, sem potencial maligno e podem ser avaliadas por exames de baixa complexidade⁴. Geralmente são bilaterais, de pequeno diâmetro e arredondadas, podendo ser classificadas quanto ao tamanho, forma e pigmentação³. Em termos histológicos, as lesões vão desde a hipertrofia de camada única do epitélio pigmentar até o acometimento de toda a espessura da retina. Consideradas congênitas, essas lesões não aumentam de tamanho ou número ao longo da vida³.

Alguns autores sugeriram que a existência de quatro ou mais lesões CHRPE distribuídas em ambos os olhos seria um marcador fenotípico da polipose que, quando diagnosticado em determinada família, também seria encontrado em todos os pacientes do mesmo grupo familiar. Desta forma, a CHRPE poderia facilitar a detecção de mutações constitucionais do APC em parentes². Todavia, exames oftalmológicos que evidenciem normalidade não

excluem o diagnóstico da doença colônica, podendo haver variação fenotípica intra-familiar ou mesmo ausência de CHRPE em paciente índice²⁸. Os resultados da avaliação oftalmoscópica em indivíduos de risco estão relacionados à gravidade da PAF e podem direcionar a pesquisa de mutação no APC³.

3.2.5. OSTEOMAS

A incidência de osteomas em PAF é de aproximadamente 20%, mais normalmente localizados em mandíbula, ossos longos e do crânio, embora possam ser encontrados em quaisquer ossos. São resultados de osteogênese lenta de osso compacto e são vistos em radiografia como imagem radiopaca circunscrita bem definida³. São tumores benignos e indolores, e normalmente seu diagnóstico precede o da polipose⁴.

3.2.6. PÓLIPOS DE TRATO GASTROINTESTINAL ALTO

Os pólipos também acometem o trato gastrointestinal alto, mais frequentemente estômago e duodeno, sendo que aproximadamente 60% a 90% dos adenomas duodenais ocorrem na região periampular^{3,4,6}. Adenomas duodenais avançados representam risco aumentado de câncer^{3,4,5}, sendo a terceira causa de morte em pacientes com polipose adenomatosa familiar (8,2%), ficando atrás das metástases do câncer colorretal (58,2%) e de tumores desmóides (10,9%)^{3,4}.

Quanto ao acometimento estomacal, podem ocorrer pólipos hamartomatosos de glândulas fúndicas em cerca de 40% dos indivíduos com PAF³. Em antro gástrico, podem ser observados pólipos em 5 a 10% dos casos. A árvore biliar pode ser afetada pelas manifestações extracolônicas da PAF, havendo relatos de colangiocarcinoma e pólipos ou adenocarcinoma em vesícula biliar. Os adenomas de jejuno e íleo são considerados raros e com pouca repercussão clínica³.

Não há evidência na literatura se testes de rastreio e tratamento precoce de adenomas duodenais resultará numa melhor prognóstico em pacientes FAP. No entanto, os autores sugerem realização de uma gastroduodenoscopia de

acompanhamento a cada 2-3 anos, com simultânea biópsia dos pólipos suspeitos e/ou ecoendoscopia⁵.

A doença periampular secundária à polipose adenomatosa familiar pode realmente progredir para adenocarcinoma invasivo, portanto, representa uma condição com significativa morbidade em pacientes afetados¹³.

3.2.7. TUMORES DESMÓIDES

Os tumores desmóides são neoplasia benigna do tecido conjuntivo que ocorrem em aproximadamente 10% a 20% dos doentes com polipose adenomatosa familiar^{4,22,29}. São também chamados de fibromatose agressiva ou fibromatose músculo-aponeurótica e são mais frequentes em mulheres grávidas, que sofreram traumas, em idade reprodutiva ou portadoras de PAF^{22,29}. São raros no gênero masculino, com poucas informações estatísticas relevantes a respeito²⁹. Ainda não há uma etiologia clara para o tumor, apesar de ele ter sido mais observado em mulheres expostas à ação hormonal e após traumas abdominais³⁰. A primeira hipótese etiológica é que o tumor desmóide ocorre após um traumatismo ou distensão muscular em que a resposta inflamatória é desproporcional ao trauma, contribuindo acúmulo de fibroblastos, fibrose e consequente aparecimento do tumor. A segunda é que há um fator endócrino relacionado com a neoplasia²⁹. Quanto a relação entre o surgimento de tumores desmóides em portadores de PAF, há suspeita que as mutações do gene APC poderiam predispor também ao desenvolvimento da fibromatose, conferindo também um caráter genético à doença³¹.

Originam-se de estruturas fasciais ou músculo-aponeuróticas onde ocorra proliferação de fibroblastos. Normalmente são tumores encapsulados de crescimento lento²². Ocorrem com mais frequência na região intra-abdominal, isto é, aproximadamente 50 a 70%^{4,22}, ou na parede abdominal e em áreas de cicatriz incisional, embora possam também ser detectados em áreas extra-abdominais, como retroperitônio, regiões inguinais e glúteas²². Quanto à cavidade abdominal, eles são formados mais frequentemente no mesentério do intestino⁴². É um tipo raro de tumor, que representa 0,03% das neoplasias^{22,29}.

Pequenos tumores desmóides pode ser assintomáticos²². Os sintomas são geralmente relacionadas com a compressão adjacente de órgãos, como por exemplo obstruções uretral ou intestinal, isquemia, perfuração de alças ou mesmo ruptura da aorta²². São descritos casos de fístulas enterocutâneas relacionadas aos tumores desmóides⁴. Aproximadamente 2% de todos os tumores desmóides são associados à PAF²⁹.

É comum que ocorra a associação entre tumores desmóides e PAF na Síndrome de Gardner, em um percentual que varia aproximadamente entre 3,5 a 5,7%²². Comparado com a população em geral, um paciente com polipose adenomatosa familiar apresenta risco multiplicado para o desenvolvimento de tumores desmóides²². Apesar de benigno do ponto de vista histológico, inclusive com remissão espontânea em alguns casos, os tumores desmóides podem exibir comportamento biológico agressivo caracterizado por crescimento infiltrativo e implacável sobre os tecidos adjacentes e uma alta taxa de recorrência após ressecção, com prognóstico imprevisível e possibilidade de óbito²².

Os tumores desmóides são observados em 10 a 25% dos portadores de PAF³. Apresentam baixo potencial de metastatização²⁹. Representam a segunda causa mais comum de morte em doentes com PAF, apenas após o câncer colorretal^{22,29}. Em geral, a morte ocorre seis anos após o diagnóstico tumoral²².

A presença de uma massa palpável em doentes com PAF deve levar os médicos a suspeitar de tumor desmóide²². O diagnóstico precoce parece ser benéfico apesar do elevado custo do tratamento e de sua pouco previsível eficácia³. Se o estudo genético do gene APC evidenciar mutações entre os códons 1444 e 1578 ou a história familiar for positiva, deve-se considerar a possibilidade de repetição de exames de rotina de imagem por um a três anos após colectomia³.

Não há normas claras de conduta terapêutica em caso de um tumor desmóide após abordagem cirúrgica em doentes com PAF. A forma mais comum de tratamento de tumores desmóides é radioterapia, bem como a terapia com anti-estrógenos e AINEs⁵. O tratamento dos tumores de comportamento agressivo inclui o uso de sulindaco e tamoxifeno, ambos em associação ou

isoladamente. Havendo persistência, há de se acrescentar quimioterapia citotóxica à terapêutica³. No caso de tratamento cirúrgico, muitos autores recomendam a cirurgia apenas para tumores com sintomas clínicos, devido a uma relativamente alta taxa de mortalidade pós-cirúrgica e o risco de recorrência do tumor^{3,5}.

3.2.8. OUTRAS MANIFESTAÇÕES MENOS COMUNS

O risco para o surgimento de hepatoblastoma em casos de polipose adenomatosa familiar é considerado baixo, inferior ao percentil 2, com maior possibilidade maior de casos em crianças até os quatro anos de idade. Em 90% dos casos há aumento da α -fetoproteína associado. Apesar de o tratamento com cirurgia e quimioterapia ser efetivo, a taxa de letalidade pode alcançar cifras de 25%³.

O adenoma adrenal pode ser observado em 13% dos pacientes com PAF, contra 3% na população geral. São achados incidentais, usualmente sem manifestações clínicas ou alterações hormonais³. História de ganho recente de peso, surgimento de hipertensão arterial, diabetes mellitus ou hipocalcemia podem indicar transtorno hormonal relacionado ao surgimento de adenoma adrenal. Nesses casos, o seguimento deve ser com médico endocrinologista³.

Foram descritos angiofibromas em mucosa nasal e faringe em indivíduos com PAF. Esse tipo de lesão é 25 vezes mais comum nesses pacientes em comparação com a população geral³.

3.3. VARIANTES DA POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR

Existem algumas variantes da síndrome, como as Síndromes de Gardner e Turcot, e a Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada (PAFA). Apresentam em aspectos clínicos habituais sintomas e evolução semelhantes à forma clássica da doença polipoide adenomatosa, bem como origem genética e molecular. Achados peculiares as fazem diferir em manifestações que as caracterizam como síndromes diferenciadas. Para todas estas síndromes a colectomia profilática representa excelente estratégia para prevenir o câncer colorretal¹¹.

3.3.1. POLIPOSE ADENOMATOSA ASSOCIADA AO MUTYH (MAP)

Em 2002, um outro gene relacionado à polipose foi identificado, o homólogo humano do mutY (MUTYH), em que suas mutações bialélicas causam um padrão de herança autossômico recessivo, geralmente referido como Polipose Adenomatosa Associada ao MUTYH (MAP)⁶. Mutações nesse gene ocasionam um fenótipo semelhante à PAF Atenuada. Foram descritas primeiramente em uma família onde três de sete irmãos eram afetados por um fenótipo semelhante à PAF Atenuada com carcinoma colorretal e polipose, porém na ausência de mutações germinativas em APC¹¹. Devido ao padrão de herança genética, a maioria dos casos de MAP é visto em pacientes esporádicos, famílias onde apenas os irmãos são afetados e famílias com relatos de casamentos consanguíneos¹¹.

O gene MUTYH está localizado no cromossomo 1p32-34 e apresenta 16 éxons e codifica uma proteína de 535 aminoácidos que atua no reparo de DNA por excisão de base nitrogenada. De todas as mutações documentadas que ocorrem nesse gene, aproximadamente 80 delas são comprovadamente de maior susceptibilidade a adenomas e carcinomas colorretais¹¹.

A polipose adenomatosa associada ao MUTYH difere do fenótipo clínico da polipose adenomatosa familiar clássica, pois apesar de o risco de desenvolver câncer colorretal ser também em torno de 100%, os pacientes tendem a

desenvolver polipose mais tardiamente, aproximadamente entre 30 e 50 anos de idade e desenvolvem um menor número de pólipos¹¹.

Além disso, diferentemente do que ocorre com mutações no gene APC, a herança por mutação em MUTYH é autossômica recessiva, ou seja, para que o fenótipo se manifeste duas cópias alteradas de MUTYH devem ser herdadas. Estudos recentes em pacientes com fenótipo de polipose atenuada, nos quais não foram encontradas mutações germinativas em APC, demonstraram que aproximadamente 25% dos afetados eram portadores de mutações bialélicas no MUTYH¹¹.

3.3.2. POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR ATENUADA (PAFA)

A Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada (PAFA) constitui síndrome autossômica dominante, relacionada a mutações no gene APC, porém com características distintas da Polipose Adenomatosa Familiar¹⁹. É uma doença cuja evolução observa curso brando, com idade tardia para diagnóstico e aparecimento de câncer colorretal, usualmente de dez a quinze anos mais tarde que na polipose adenomatosa familiar^{4,19}.

Quanto à quantidade de lesões, é característica a presença de menos de uma centena de pólipos colorretais, na maioria dos casos com distribuição dos pólipos mais proximal no cólon sendo o reto poupado das lesões^{3,4,19}. Por esses aspectos muitos autores consideram a PAFA mais como sendo uma variante da PAF³.

Por ser incomum, a incidência e frequência da PAFA não são conhecidas, embora se estime que cerca de 10% dos pacientes apresentem o fenótipo atenuado da síndrome¹⁹. Assim como na polipose clássica, manifestações extracolônicas podem estar presentes em menor escala, como tumores desmóides, hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina e mais comumente os pólipos gástricos e duodenais com potencial de malignização^{19,32}.

Intrigantemente, cerca de 20% a 50% dos pacientes com PAF não apresentam qualquer mutação no gene APC, levando à hipótese de que genes ainda desconhecidos, fatores de crescimento, hormonais e ambientais estejam

associados à fisiopatogenia da doença, resultando em características fenotípicas atenuadas¹⁹.

3.3.3. SÍNDROME DE GARDNER

A associação de pólipos gastrointestinais com osteomas caracteriza uma das variantes da PAF, a chamada Síndrome de Gardner⁴, forma autossômica dominante de polipose adenomatosa, com histologia similar à observada na FAP. O risco de câncer após o diagnóstico com esta síndrome é de 100%³².

Foi descrita como uma modalidade especial da PAF em 1951 por Gardner, com as seguintes manifestações extracolônicas mais comumente associadas: malformações congênitas do esqueleto facial, tumores de partes moles - tumores desmóides, fibromas, lipomas, cistos epidérmicos, angiofibromas em nasofaringe - e ainda hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina^{17,32}.

A PAF e a síndrome de Gardner se originam de mutações no mesmo gene, sem alteração na localização ou natureza das mutações, mas com expressões fenotípicas variáveis².

3.3.4. SÍNDROME DE TURCOT

A síndrome de Turcot é a associação da PAF com tumores primários do Sistema Nervoso Central, sendo mais comum o meduloblastoma, em 80% dos casos^{2,3,4}. São caracterizados pelo aparecimento ainda na primeira e segunda década de vida e localização preferencial na linha média do cerebelo. Demais casos descritos correspondem a astrocitomas e ependimomas. A sobrevida média em cinco anos chega a 50-70% dos casos³.

3.4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de PAF em sua modalidade clássica é confirmado pela presença de 100 ou mais pólipos observado por todo o intestino grosso, ainda que com predomínio em sigmóide e reto³. Quanto menos agressivo é o fenótipo da polipose, mais difícil se torna o diagnóstico ou a confirmação de prováveis diagnósticos diferenciais¹¹. Os pólipos encontrados geralmente são sésseis ou pediculados, com tamanho inferior a 1 cm e apresentar formas histológicas de adenomas tubulares, tubulovilosos ou vilosos³. Em pacientes portadores de PAF foi observado que o gene APC tinha também expressão nos leucócitos periféricos, indicando que os descendentes dessa doença poderão ser submetidos precocemente a uma triagem genética, por um exame de sangue periférico¹.

Uma vez que a ocorrência de adenomas retais é virtualmente inexorável, a detecção inicial de PAF pode ser realizada por retossigmoidoscopia. A colonoscopia afasta o diagnóstico de outras poliposes, avalia a extensão, permite a detecção de câncer colorretal e determina os intervalos de seguimento³. Se um indivíduo possui mutação identificada, a vigilância endoscópica deve ser iniciada entre 10 e 12 anos e repetida anualmente até os 24 anos. Uma vez identificados adenomas, opções cirúrgicas devem ser discutidas. Caso não visibilizados, o rastreamento deve ser bianual até 34 anos, trianual até 44 e a cada três a cinco anos a partir de então^{3,24}.

O uso investigativo da endoscopia digestiva alta é indicada devido ao alto risco de câncer duodenal e periampular. A frequência do seguimento é variável, podendo chegar a quatro anos o intervalo de cada repetição, se não encontrados pólipos. Devido ao baixo potencial de degeneração maligna, o rastreamento é suficiente para o acompanhamento de pólipos gástricos³. O tratamento endoscópico engloba a papilectomia, excisão ou ablação de adenomas de grande volume ou vilosos e mucosectomia de lesões avançadas³.

Sempre que possível, o diagnóstico clínico da PAF deve ser confirmado por exame molecular, entretanto, 30% dos casos da doença não apresentam mutação detectável. Atualmente, o sequenciamento direto do APC é o método

de escolha. Casos de fenótipo atenuado podem estar relacionados à mutação bialélica no gene MUTYH. Uma pequena parcela pode ser atribuída a existência de mosaïcismo somático nos portadores³. O sequenciamento de todos os éxons codificantes e limites íntron-éxon é capaz de identificar com alta sensibilidade alterações de ponto e pequenas inserções e deleções¹¹.

3.5. TRATAMENTO

Em vista do potencial maligno da doença, o tratamento cirúrgico tem sempre sido dirigido por um princípio de ressecção radical, mesmo na fase de simples polipose, mesmo com o risco de resultados funcionais insatisfatórios³³. A partir do diagnóstico endoscópico de mais de 20 pólipos em único exame, pólipos maiores que 1 cm de tamanho ou com histologia avançada, é recomendada a colectomia profilática³. Passos essenciais no tratamento de pacientes com FAP incluem o diagnóstico precoce de indivíduos afetados, o desempenho da cirurgia profilática, o reconhecimento de diversas manifestações extracolônicas e adequado acompanhamento pós-operatório³⁴.

A colectomia é o tratamento recomendado para reduzir o risco de câncer colorretal em pacientes com polipose adenomatosa familiar. Em parte, a realização de colectomia profilática em pacientes com essa doença pode ter influenciado na redução dos casos de câncer^{2,7}. As opções cirúrgicas incluem colectomia total com ileorretoanastomose (IRA), proctocolectomia total com ileostomia terminal ou com bolsa íleo-anal em J (ABIA) e a proctocolectomia com ileostomia definitiva (ID)^{3,4,8}.

Fatores como, idade, presença ou não de câncer colorretal, a extensão e localização da polipose, localização genética das mutações, aceitação por parte do paciente, prática cirúrgica da equipe, possibilidade de seguimento do tratamento e impacto na qualidade de vida do paciente influenciam a escolha da técnica operatória^{3,34}.

Diversos estudos tem indicado que o ideal para reduzir o risco do câncer colorretal é realizar cirurgia mais ampla, com ressecção total da mucosa colônica com bolsa ileal em J⁴. A ABIA tem sido a técnica cirúrgica de escolha para pacientes com PAF clássica, com PAF profusa, que presentem maiores chances de ocorrência de tumores desmóides ou câncer colorretal curável por cirurgia, uma vez que também previne câncer de reto³. A técnica foi idealizada pela primeira vez por Nissen em 1933 para pacientes pediátricos portadores da PAF³⁵ e desde 1976 é a técnica mais utilizada para resolução cirúrgica da PAF⁵.

O intercurso cirúrgico é complexo, sendo normalmente necessária ostomia temporária³. A cirurgia ajuda a manter a forma natural de defecação, o

que aumenta consideravelmente o conforto de vida dos pacientes submetidos a proctocolectomia profilática⁵. Apresenta discreto risco de disfunção sexual e urinária. É fundamental que seja mantido rastreamento endoscópico da bolsa ileal e da área da mucosa da anastomose anal a cada três anos, encurtando para seis meses, caso sejam detectados novos pólipos³. Aderências intra-abdominais pós-cirúrgicas podem se desenvolver em quase todos os pacientes após cirurgias complexas da cavidade abdominal. Isto é devido aos processos pós-cirúrgicos bioquímicos e celulares de reparação do peritônio danificado. Complicações intestinais por aderências e obstruções do intestino delgado depois de proctocolectomia com a criação de uma bolsa intestinal ocorre, de acordo com diferentes autores, em 13-35% dos pacientes⁵.

A colectomia com ileorretoanastomose (IRA) é tecnicamente mais simples, tradicionalmente associada com menores índices de complicações pós-operatórias e melhores resultados funcionais, mas tem se tornado uma técnica menos atrativa, pois mantém o risco do câncer devido à presença da mucosa retal⁴. Desta feita, o screening por retoscopia deve ser mantido a cada seis a doze meses³. O risco cumulativo estimado é de 10% aos 50 anos de vida, aumentando para 29% aos 60 anos⁴. A maioria dos pacientes submetidos à IRA apresenta três a quatro evacuações diárias e menor taxa de urgência fecal⁴. Mesmo com devido acompanhamento, estima-se que 30% desses pacientes apresentarão câncer retal até os 60 anos e com isso, tenham necessidade de proctectomia em uma segunda intervenção cirúrgica³.

Ileostomia definitiva é raramente indicada sendo reservada para casos de câncer avançado em baixo reto ou casos que configurem contra-indicação de bolsa ileal, como por exemplo doença de Chron ou susceptibilidade à formação de tumores desmóides³.

Quanto ao uso de medicamentos, anti-inflamatórios não esteroides (AINE), ácido ursodesoxicólico, estatinas, difluorometilornitina (DFMO), e vários suplementos dietéticos têm sido estudados como potenciais agentes quimiopreventivos para a evolução e agravamento da doença^{3,36}. É bem evidenciado na literatura que o ácido acetilsalicílico (AAS) usado cronicamente reduz a incidência de adenomas e de CCR. O principal alvo dos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo o AAS, é a enzima ciclo-oxigenase (COX), que está envolvida na produção de prostaglandinas e outros

eicosanoides, a partir do ácido aracdônico¹². São identificadas duas isoformas da proteína COX: a COX-1, que é componente constitutivo das células normais; e COX-2, um gene induzido associado a inflamação e carcinogênese¹². O gene COX-2 apresenta aumento de expressão em aproximadamente 43% dos adenomas e 86% dos carcinomas. O nível de expressão de COX-2 possivelmente influencia a regulação da angiogênese e da apoptose¹². O uso de sulindac, um inibidor inespecífico de COX, promove a regressão de pólipos em pacientes com polipose adenomatosa familiar, o que também é observado com a utilização de inibidores de COX-2, entretanto, tem sido desaconselhada essa droga para esse fim, devido à sua potencial cardiotoxicidade¹². O mesmo raciocínio é aplicado ao rofecoxib e o celecoxib para casos de prevenção de polipose em coto retal ou bolsa ileal pós-colectomia, pelos mesmos motivos, com algumas exceções em casos particulares³.

3.6. RASTREAMENTO E PREVENÇÃO

A influência na incidência dos casos de câncer colorretal oriundo de lesões polipoides inicialmente adenomatosas poderia ser dramaticamente reduzida caso protocolos de rastreamento e prevenção estivessem difundidos pelos serviços de saúde³.

As síndromes hereditárias que predis põem ao câncer colorretal são desordens hereditárias autossômicas dominantes que determinam 50% de chance para um indivíduo herdar um gene relacionado com uma dessas síndromes. Enquanto essas entidades são evidências da importância da suscetibilidade genética em algumas famílias, o câncer que se manifesta na forma de aglomerações familiares é também observado e apesar de não apresentar as características de uma doença autossômica dominante, existem dados epidemiológicos nessas famílias que sugerem fortemente a influência genética nesses casos⁷.

A história familiar é de grande importância para o diagnóstico porque a maioria dos pacientes é assintomática ou apresenta sintomas inespecíficos, tais como hemorragia intestinal, dor abdominal ou mudanças no hábito intestinal¹. Após a identificação do paciente chamado “índice”, a realização de teste genético facilita a identificação mais acurada dos familiares eventualmente acometidos, permitindo focar o rastreamento e o tratamento profilático somente naqueles com risco². As famílias portadoras de FAP devem ser registradas, ou seja, catalogadas, com construção de heredograma ou árvore genealógica e de preferência com identificação do defeito genético específico predisponente da doença. A família deve ser orientada detalhadamente quanto às características da doença, inclusive das chances de transmissão para os filhos, da possibilidade de teste genético de predisposição, das opções de tratamento e de acompanhamento. Deve ser oferecido todo o apoio profissional da equipe multidisciplinar em cada fase do tratamento^{3,4}.

O rastreamento de pacientes e familiares de risco é importante, pois tem reduzido em 55% a ocorrência do câncer colorretal no momento do diagnóstico da polipose, e representa aumento de sobrevida dos pacientes tratados⁴. Após

a identificação de um caso, deve ser realizado o rastreamento de familiares para identificar eventuais portadores do defeito genético, uma vez que filhos de um indivíduo com esta condição têm 50% de chance de desenvolvê-la^{2,4,10}. A eficácia do rastreio da PAF é bem estabelecida e deve ser realizada nos seguintes tipos de pacientes: os filhos de pais afetados, os membros da família que estão em risco e pacientes com suspeita de câncer colorretal hereditário para confirmação³².

Atualmente, é possível, através de teste genético específico, detectar quais os portadores de defeito genético predisponente para FAP dentro de uma mesma família. Para isso, uma pessoa sabidamente portadora da doença deve colher sangue, que será testado por técnicas altamente especializadas, como sequenciamento genético automático computadorizado, por exemplo, visando localizar dentro do gene APC defeituoso, o problema específico para aquela determinada família. Encontrado o defeito genético predisponente da PAF no paciente em questão, outros membros da família, sem a doença manifestada, podem ter seu sangue testado com a finalidade de pesquisar, direta e especificamente, se têm a mesma predisposição. Os resultados são confidenciais, entregues em mãos, pelo médico, diretamente ao paciente⁴.

Diretrizes recomendam para familiares que inspiram atenção retossigmoidoscopia a cada 2 anos, com início na idade de 10 a 12 anos para avaliar para a presença de pólipos adenomatosos. Uma vez que um adenoma é identificado, colonoscopia anual é recomendada^{3,24}.

Desta forma, a detecção precoce assume fundamental importância no tratamento, uma vez que permite a realização de colectomia profilática, reduzindo a possibilidade de desenvolvimento de câncer posteriormente¹⁰. A seguir um esquema de protocolo para rastreio familiar da PAF em famílias onde marcadamente haja manifestação da doença (figura 1):

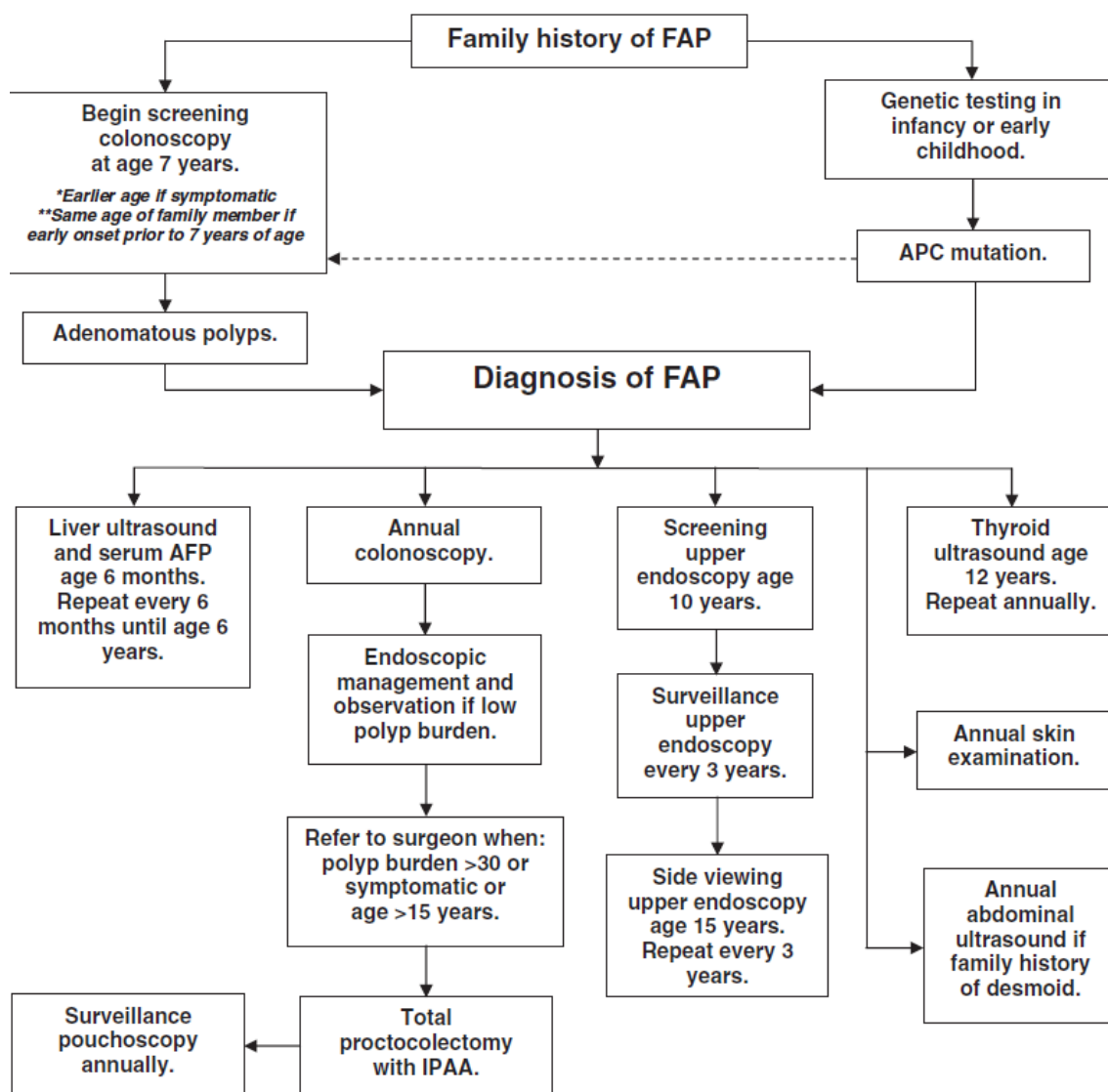


Fig. 1. Proposed familial adenomatous polyposis screening guidelines.

4. CONCLUSÃO

A polipose adenomatosa familiar é uma doença que compromete a qualidade de vida de seus portadores e com seus sintomas atinge diversos sistemas e órgãos.

Chama atenção a pouca fartura de sintomas clínicos específicos, que cursam com sangramentos, dores abdominais, perda de peso e alteração de hábitos intestinais, de modo que dificilmente – mediante o sem número de diagnósticos possíveis a esses sintomas mencionados e a raridade da doença – será a primeira opção para hipótese em um examinador, ainda que experiente. Com isto, há de se compreender como fundamental a observância das ocorrências extracolônicas e sua sintomatologia para o diagnóstico precoce da PAF.

Impressionante é a complexa abrangência da síndrome, inclusive pelas suas manifestações que ocorrem além dos limites colorretais, bem como o seu padrão de persistência genético-familiar. Com isso, a abordagem terapêutica demanda complexidade à altura, expondo a fatídica necessidade de abordagem multidisciplinar. Inúmeras qualificações profissionais em saúde são importantes para sucesso de tratamento.

Ainda quanto às características da PAF, uma grande aliada em diagnóstico precoce e sucesso terapêutico é a monitorização familiar, comprovadamente atrelada à diminuição dos índices de morbimortalidade.

Evidente é que ainda são necessários muitos esforços científicos na pesquisa dessa síndrome para construção de novos conhecimentos que somados às técnicas de diagnóstico e manejo existentes tragam melhores resultados à saúde de seus portadores e ao entendimento do quadro em sua totalidade. É necessário reconhecer que, apesar das aplicações dos estudos serem promissoras, existem limitações complexas a serem superadas, de âmbito financeiro e logístico, para que toda tecnologia desenvolvida venha a ser utilizada rotineiramente na prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. Feitosa MR et al. The epidemiological and clinical features of familial adenomatous polyposis in Ribeirão Preto Journal of Coloproctology. 2013; 33 (3): 126–130
2. Campos FG, Habr-Gama A, Kiss DR, Atuí FC, Katayama F, Gama-Rodrigues J. Manifestações extracolônicas da polipose adenomatosa familiar: incidência e impacto na evolução da doença. Arq Gastroenterol, abr./jun. 2003, v. 40 – no. 2.
3. Galvão, H. C. R; Caracterização de pacientes com polipose adenomatosa familiar atendidos no hospital de clínicas de Porto Alegre: enfoque nos achados extracolônicos. 28 de março de 2013. 50 folhas. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 28 de março de 2013.
4. Andreza Regina de B. M. da Silva e Cols. Polipose Múltipla Familiar. Análise de 44 Casos Tratados no Hospital das Clínicas da FMRP-USP. Julho / Setembro, 2007, Rev bras Coloproctologia.
5. B. Wnęk et al. Familial adenomatous polyposis; 30-year observation of a female patient – case report. POLSKI PRZEGLĄD CHIRURGICZNY 10.1515/pjs-2015-0024 2015, 87, 2, 86–90
6. Leoz et al. Familial adenomatous polyposis: genetics and clinical practice. The Application of Clinical Genetics 2015:8 95–107
7. Lassance FAC, Lassance PMS, Garicochea B, Cotti GCC, Cutait R. Câncer colorretal e síndromes hereditárias. Rev Med Saude Brasilia 2012; 1(1):34-50
8. Dalavi S. B. et al., Familial Adenomatous Polyposis—A Case Study and Review of Literature. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2015 Mar, Vol-9(3): PD05-PD06
9. GARCIA, C.G. GUTIERREZ, A.S.; BECERRA, E.A.; HERAS, B.S.; PLAZAS, J.G.; BROTONS, A.B. et al. Paciente con poliposis adenomatosa familiar y metastasis hepáticas de tumor neuroendócrino. Gastroenterol Hepatol; 2011 v. 34, n. 5, 329-32.

10. Caixeta Neto AG; Gonçalves AC. POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR – RELATO DE CASO. Ago./dez. 2013, Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações, v. 11, n. 2, p. 355-361.
11. Torrezan GT, IDENTIFICAÇÃO DE MUTAÇÕES NOS GENES APC E MUTYH EM FAMÍLIAS COM POLIPOSE ADENOMATOSA INTESTINAL. São Paulo, 2014 – 117 páginas. Tese de Doutorado. Fundação Antônio Prudente. São Paulo, 2014.
12. Filho AL et al. Aspectos genéticos do câncer colorretal e seu impacto no manejo da doença. Rev Med Minas Gerais 2013; 23(2): 221-227
13. D. Mantas et al. FAP related periampullary adenocarcinoma. International Journal of Surgery Case Reports 4 (2013) 684– 686
14. Silva ARBM, Parra RS, Rolo JG, Filho RB, Feres O, Rocha JJR. Familiar adenomatosis polyposis: analysis of forty-four cases from the school of medicine of Ribeirão Preto Hospital and Clinics. Rev bras. Coloproctol. vol.27, no. 3, July/Sept. 2007, Rio de Janeiro.
15. 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, 319:525-37.
16. Rossi, BM. [Apresentação] In: Campos FGCM. Polipose Adenomatosa Familiar: Bases do diagnóstico, tratamento e vigilância. São Caetano do Sul. Yendis Ed, 2010:3-4
17. Lozynska, MR et al. RARE CASE OF INTRAIESTINAL STROMAL TUMORS IN THE PATIENT WITH FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS. Experimental Oncology 37, 2015 (September), 227–230,
18. Kerr SE et al. APC Germline Mutations in Individuals Being Evaluated for Familial Adenomatous Polyposis. A Review of the Mayo Clinic Experience with 1591 Consecutive Tests. July 13, 2012, The Journal of Molecular Diagnostics.
19. FERNANDES GO; PEREIRA JUNIOR JJ; FRANÇA MAV; COSTA JHG. Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada. Rev bras Coloproct, 2007;27(2): 179-184.

20. Jass, JR. Pathways and pathology In: Potter JD, Lindor NM. Genetics of Colorectal Cancer. 2009, New York. Springer ed.
21. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell. 1990; 61:759-67
22. Righetti AEM et al. Familial adenomatous polyposis and desmoid tumors. CLINICS 2011;66(10):1839-1842
23. Heinen CD. Genotype to phenotype: analyzing the effects of inherited mutations in colorectal cancer families. Mutat Res 2010; 693: 32-45 [PMID: 19766128 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2009.09.004]
24. Kennedy R.D. et al. The natural history of familial adenomatous polyposis syndrome: A 24 year review of a single center experience in screening, diagnosis, and outcomes. Journal of Pediatric Surgery 49 (2014) 82–86
25. Sybert, VP. Genetic Skin Disorders. 2nd ed. New York. Oxford, 2010: 579-82
26. FAPBurger, Cattani, Trueb et al. Prevalence of Skin Lesions in Familial Adenomatous Polyposis: A Marker for Presymptomatic Diagnosis? The Oncologist 2011;16:1698–1705
27. Habif, TP. Cutaneous manifestation of intestinal diseases In: Habif, TP. Clinical Dermatology. 5th ed. London. Mosby Elsevier, 2010: 990-990
28. Traoulsi EI, Santos A. Congenital Abnormalities of the Retinal Pigment Epithelium. In: Traboulsi. Genetic Diseases of the Eye. 2nd ed. New York. Oxford University Press. 2012:150-162.
29. Guedes VR e cols. TUMOR DESMÓIDE - UMA REVISÃO DE LITERATURA. 2015, Rev Pat Tocantins V. 2, n. 02, p. 02-07.
30. PRIOLLI, Denise Gonçalves et al. Tumor desmóide da parede abdominal durante a gravidez: relato de caso. Jan. 2005, RevBrasGinecol Obstet., São Paulo, v. 5, n. 27, p.283-288.

31. Diaz-Plasencia J, Cruz Lezcano A, Cisneros Infantas L, PomatantaPlasencia J, Fonseca Risco G. Tumores desmoides: cuadro clínico y sobrevida. *RevMedHered.* 1998;9(2):69-76
32. Mahajan NA, Mulay SS. Familial adenomatous polyposis of colon - a case report with review of literature. *Int J Health Sci Res.* 2015; 5(10):388-392.
33. Paolo Graziano GM, Cavallaro M, Graziano A (2016) The Familial Adenomatous Polyposis. A Difficult Problem, Between Prevention and Treatment. *J Surg Surgical Res* 2(1): 005-009.
34. Filho PRS et al. Surgical complications and metachronous rectal cancer risk in patients with classic familial adenomatous polyposis. *Journal of Coloproctology (Rio de Janeiro).* 2015;35(1):8–13
35. Medeiros, BA et al. Proctocolectomy and ileal J-pouch anal anastomosis on the surgical treatment of familial adenomatous polyposis and ulcerative colitis: analysis of 49 cases. *J Coloproctol* – 2012, July/September.
36. B Kim, F.M. Giardiello. Chemoprevention in familial adenomatous polyposis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 25 (2011) 607–622