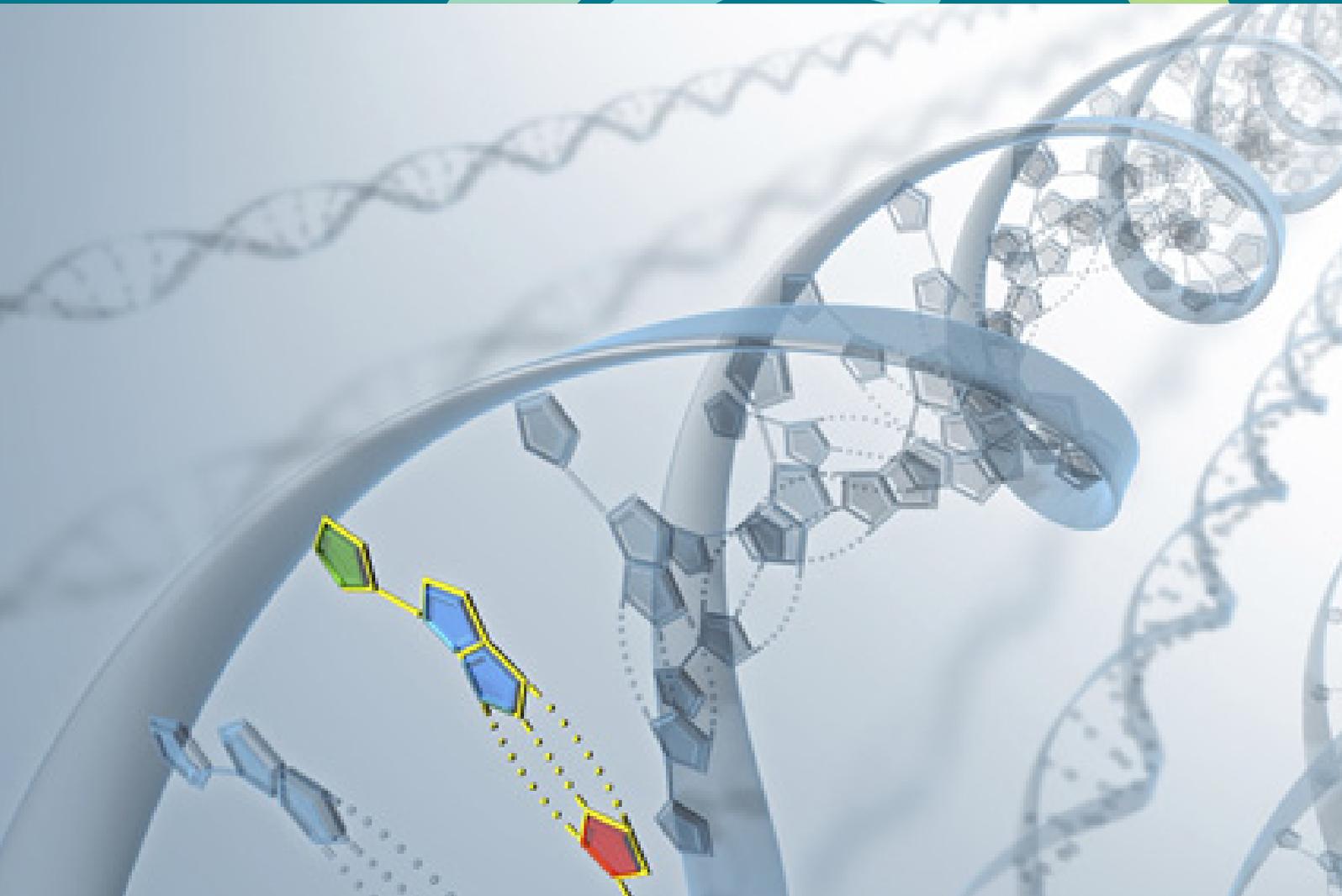


INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DO PORTO FRANCISCO GENTIL, EPE

# Guia de Orientação Terapêutica **CANCRO HEREDITÁRIO**



*Para cuidar de si!*



**Ficha Técnica:**

Edição: IPO - Porto

Propriedade: IPO - Porto

Textos: IPO - Porto

Fotografia: Mediana - Global Communication e IPO - Porto

Conceção e Produção: Mediana - Global Communication



## 1- Aconselhamento Genético

O aconselhamento genético é recomendado aos indivíduos com antecedentes de cancro, pessoais e familiares, que sugiram síndrome hereditária. O objetivo do aconselhamento genético é permitir aos indivíduos conhecer melhor o cancro hereditário, entender os seus próprios riscos de desenvolver cancro e conhecer as várias opções de rastreio e/ou redução do risco. O aconselhamento genético ajuda as pessoas a tomar decisões informadas sobre se os testes disponíveis são úteis, quer para elas próprias quer para as suas famílias.

### O aconselhamento genético inclui:

- revisão detalhada da história familiar, dando especial atenção a quem já tenha sofrido de cancro;
- ajuda com a recolha de registos médicos pertinentes, a fim de proporcionar a avaliação exata dos riscos;
- explicação das diferenças entre cancros esporádicos (ocorrem por acaso na população, logo, todos correm o mesmo risco) e cancros hereditários (que aparecem em certas famílias e podem estar associados a uma mutação herdada de um gene específico);
- interpretação do padrão ou padrões de cancro na história familiar – algumas pessoas podem perceber que o risco de contrair cancro é mais baixo do que pensavam e outras que o risco é mais alto;
- discussão da possibilidade de realizar testes genéticos e, se tal estiver indicado, quem é o melhor caso índice da família;
- revisão do procedimento de um teste genético, caso esteja disponível, incluindo os resultados possíveis, qual o potencial impacto na dinâmica familiar e outros riscos, benefícios e limitações;
- ajudar a informar os membros da família;
- recomendações actuais para o rastreio e/ou prevenção de cancros para os quais o consulente possa ter um risco mais elevado.

O aconselhamento genético está indicado em indivíduos de famílias com predisposição hereditária para cancro com mutação já identificada, bem como em indivíduos com história familiar sugestiva de predisposição hereditária para cancro do lado paterno ou materno (em familiares próximos do mesmo lado da família), devendo neste caso o estudo genético da família ser iniciado por um familiar afectado em idade jovem.

Genericamente, deve suspeitar-se de predisposição hereditária para cancro quando:

- dois ou mais familiares próximos apresentam o mesmo tipo de cancro;
- há um padrão de cancro em pelo menos duas gerações;
- há cancros diagnosticados em idade mais jovem do que habitual na população em geral;
- são diagnosticadas múltiplas neoplasias primárias num mesmo indivíduo;
- existe na família uma associação de cancros pouco habitual;
- existe um padrão de cancros associado a uma síndrome hereditária conhecida.

As duas síndromes mais comuns de predisposição hereditária para cancro são o cancro hereditário da mama e ovário e a síndrome de Lynch (cancro colorretal hereditário sem polipose, HNPCC).

## 2- Testes Genéticos

Os testes genéticos de cancro hereditário não são “apenas mais uma análise ao sangue” nem são adequados para a população em geral. Existem critérios de elegibilidade estabelecidos para garantir uma abordagem coerente e equitativa. O objetivo, no âmbito dos recursos atuais, é maximizar a disponibilidade dos testes genéticos adequados que têm impacto sobre a gestão médica dos indivíduos e suas famílias.

No sentido de fornecer um consentimento informado, é necessário aconselhamento genético antes da eventual colheita de amostras de sangue para testes genéticos de predisposição hereditária para cancro.

Um teste genético pode ser um processo laboratorial longo e complicado. Depois de verificados os critérios de elegibilidade, existem duas abordagens principais para testar um gene específico de cancro hereditário: teste de índice ou teste de portador.

### Teste de índice

- primeiro teste ao(s) gene(s) na família;
- normalmente recomendado a quem teve cancro (deve efetuar-se o armazenamento urgente do DNA quando existir uma preocupação com o estado de saúde de um potencial caso índice de uma família);
- o objetivo é confirmar se um determinado gene está associado ao padrão de cancro na família;
- envolve geralmente testar gene(s) inteiro(s), no sentido de tentar identificar uma mutação que interfira

com a função do próprio gene;

- o resultado pode demorar vários meses;
- o teste pode confirmar a existência de cancro hereditário, mas não pode descartá-la:

- se for identificada uma mutação patogénica, a síndrome de cancro hereditário é confirmada e podem realizar-se testes de portador aos restantes membros da família. Os filhos ou irmãos do caso índice na maioria das situações têm 50% de hipóteses de ter herdado a mesma mutação;
- se não for identificada uma mutação, a existência de cancro hereditário não está descartada. É possível que exista uma mutação que não é detetável com a tecnologia atual ou então pode existir outro gene associado à história familiar de cancro. Em alguns casos, poderá estar indicado repetir o teste noutro membro da família afectada;
- 10-15% dos resultados têm significado clínico indefinido (variantes de significado desconhecido).

### Teste de portador

- só está disponível quando uma mutação específica de um gene já está confirmada na família;
- testa apenas para a presença/ausência dessa mutação específica;
- o resultado confirma o estado de portador e os riscos de cancro associados, mas não pode prever quando ou se o indivíduo irá desenvolver cancro:
  - *resultado positivo*: a pessoa herdou um risco elevado para desenvolver tipos de cancro específicos;
  - *resultado negativo*: a pessoa não herdou um risco elevado, apresentando o risco da população em geral;
- se possível, o pedido de aconselhamento genético deve incluir cópia do relatório do teste genético de um familiar.

### 3- Cancro Hereditário da Mama e Ovário (HBOC)

O cancro da mama ou do ovário pode ser classificado como esporádico (70-75%), multifactorial (20-25%), ou hereditário (5-10%). Apenas as pessoas com historial pessoal ou familiar que sugira predisposição hereditária devem ser encaminhadas para aconselhamento genético e eventual teste genético.

### Cancro hereditário da mama e ovário

- há atualmente dois genes conhecidos associados ao cancro hereditário da mama e ovário: BRCA1 e BRCA2;
- aproximadamente 1:1000 a 1:500 pessoas na população em geral nascem com uma mutação herdada no gene BRCA1 ou BRCA2;
- a frequência da mutação num destes genes é de cerca de 1:40 em pessoas com ancestralidade judaica Ashkenazi;
- o cancro hereditário da mama e ovário tem uma transmissão autossómica dominante;
- aconselhamento genético é disponibilizado a todos os indivíduos e famílias que cumpram os critérios de referenciação. Teste genético para cancro hereditário da mama e ovário é disponibilizado clinicamente aos indivíduos que satisfaçam os critérios específicos.

### Critérios de referenciação

Os critérios de referenciação para aconselhamento genético por suspeita de cancro hereditário da mama e ovário são (em alternativa):

- três casos de cancro da mama em familiares de 1º grau (ou de 2º grau se na linha paterna) do mesmo ramo da família, um deles diagnosticado antes dos 50 anos;
- dois casos de cancro da mama em qualquer idade, desde que exista no mesmo ramo da família um caso de carcinoma do ovário;
- um caso de cancro da mama antes dos 45 anos e de cancro do ovário em qualquer idade;
- cancro da mama bilateral antes dos 50 anos e um familiar com cancro da mama ou do ovário;
- duas familiares com cancro da mama antes dos 40 anos ou uma delas com cancro do ovário antes dos 50 anos;
- cancro da mama ou do ovário antes dos 30 anos;
- cancro da mama antes dos 40 anos com o diagnóstico histológico de carcinoma da mama pouco diferenciado, medular ou com recetores hormonais e de HER2 negativos;
- cancro da mama no homem;
- indivíduo pertencente a família com mutação patogénica identificada.

Na sequência da consulta de aconselhamento genético é calculada a probabilidade de existência de uma mutação germinativa nos genes BRCA1 e BRCA2 tendo em con-

ta a história familiar (incluindo os indivíduos saudáveis). O teste genético de caso índice dos genes BRCA1 e BRCA2 será oferecido se a probabilidade de mutação for igual ou superior a 10%. Nos casos que preencham os critérios de referenciação mas com probabilidade de mutação inferior a 10% poderá ser oferecida a pesquisa das mutações dos genes BRCA1 e BRCA2 mais comuns em Portugal.

### Risco de cancro

Os indivíduos portadores de mutação no BRCA1 ou BRCA2 têm um risco superior para cancro ao longo da vida em relação à população em geral, conforme indicado na tabela abaixo. Os riscos e as idades no momento do diagnóstico variam entre indivíduos e entre famílias.

Tipo de cancro	Risco população em geral	Risco portador mutação BRCA1	Risco portador mutação BRCA2
Mama, mulher	11%	50-85%	50-85%
Mama, homem	0,1%	<1%	6%
Ovário	1-2%	40%	20%
Próstata	12%	24-36%	24-36%

### Teste genético

- o teste dos genes BRCA1 e BRCA2 está disponível para os indivíduos/famílias que satisfaçam os critérios de elegibilidade;

- o teste de portador é oferecido aos indivíduos de uma família na qual uma mutação patogénica no gene BRCA1 ou BRCA2 já tenha sido identificada;

- o teste de índice numa família começa, por norma, com uma amostra de sangue de:

- mulher com cancro do ovário, ou
- mulher com cancro de mama diagnosticado em idade mais jovem, ou
- homem com cancro da mama.

- resultados possíveis do teste de índice para BRCA1/BRCA2:

- *positivo*: é identificada uma mutação patogénica no gene BRCA1 ou BRCA2. Os familiares são elegíveis para o teste de portador para a mutação familiar específica;
- *negativo*: não é identificada uma mutação nos genes BRCA1 e BRCA2. O teste de portador não é possível para os familiares. Não confirma, mas também não exclui, a presença de predisposição hereditária na família;

- *variante de significado desconhecido*: quando há uma alteração num gene cujo significado clínico ainda não está estabelecido, podendo ou não estar relacionada com um risco maior de cancro. O teste de portador não é possível para os familiares. Não confirma, mas também não exclui, a presença de predisposição hereditária na família. São necessários estudos adicionais (de segregação ou funcionais).

### Rastreio e profilaxia de cancro

Para as pessoas com mutação dos genes BRCA1 ou BRCA2 (ou que tenham uma probabilidade de 50% de ter herdado a mutação conhecida na família), as recomendações atuais para rastreio são:

- *Mulheres*:

- mamografia anual, com início aos 25 anos ou 5-10 anos antes da idade de diagnóstico mais jovem de cancro da mama na família;
- ressonância magnética mamária, com início aos 25 anos ou 5-10 anos antes da idade de diagnóstico mais jovem de cancro da mama na família (agendado para alternar com mamografia a cada 6 meses);
- exame clínico cuidadoso das mamas e dos gânglios linfáticos regionais a cada seis meses, em simultâneo com exames imagiológicos;
- auto-exame da mama mensal (opção individual).

- *Homens*:

- exame físico regular;
- especial atenção a qualquer alteração no peito/mamas;
- rastreio para cancro da próstata seguindo as recomendações para a população em geral, a não ser que a história familiar sugira risco elevado.

- *Atualmente não recomendado*:

- mamografia em homens;
- rastreio do cancro do ovário, devido à falta de evidência de que seja eficaz.

As mulheres portadoras de mutação patogénica no gene BRCA1 ou BRCA2 podem também considerar opções de cirurgia profilática:

- mastetomia profilática bilateral com reconstrução mamária:

- associada a uma redução de, pelo menos, 90% do risco de cancro de mama;
- pode ser uma decisão pessoal complexa devido ao potencial impacto, a longo prazo, na imagem corporal, na sexualidade e outros aspetos relacionados com a qualidade de vida;
- o tecido mamário removido deve ser analisado por patologista especializado para excluir cancro.

- salpingo-ooforectomia profilática bilateral:

- deve ser fortemente ponderada, dada a inexistência de rastreio eficaz para cancro do ovário;
- os ovários e as trompas de falópio extirpadas devem ser analisados por patologista especializado para excluir cancro;
- para além de reduzir o risco de cancro do ovário e das trompas de Falópio, a salpingo-ooforectomia profilática bilateral reduz em 50% o risco de cancro de mama se realizada antes da menopausa;
- é mais eficaz se for realizada entre os 35-40 anos, e/ou quando terminar o projeto reprodutivo;
- o impacto da menopausa cirúrgica é importante no processo de decisão e na vigilância pós-operatória. Salvo alguma contra-indicação, terapia de substituição hormonal é geralmente uma componente importante na gestão dos sintomas de menopausa precoce.

Opções de quimioprevenção devem também ser consideradas. Alguns estudos demonstraram que os contraceptivos orais reduzem o risco de cancro do ovário, o que pode ser uma possibilidade importante para as mulheres portadoras de mutação no BRCA1 ou BRCA2 em idade fértil. O tamoxifeno não é atualmente prescrito para reduzir o risco de cancro de mama em mulheres saudáveis com mutação germinativa, a não ser no âmbito de ensaios clínicos.

Uma mulher portadora de mutação BRCA1 ou BRCA2 com diagnóstico de cancro da mama tem um risco de cerca de 30% em 10 anos para cancro da mama contra-lateral. Assim, recomenda-se a adoção de medidas de rastreio ou profilaxia do cancro da mama restante e/ou da mama contra-lateral, para além da eventual profilaxia do cancro do ovário.

#### **4- Síndrome de Lynch (Cancro Colorretal Hereditário)**

O cancro colorretal pode ser classificado como esporádico (70-75%), multifactorial (20-25%), ou hereditário (5-10%). Apenas as pessoas com historial pessoal ou familiar que sugira predisposição hereditária devem ser encaminhadas para aconselhamento genético e eventual teste genético.

##### **Síndrome de Lynch**

- os termos síndrome de Lynch e cancro colorretal hereditário sem polipose (HNPCC) têm ambos sido utilizados para a mesma doença, mas o termo síndrome de Lynch é atualmente considerado o mais correto;
- a síndrome de Lynch é responsável por 2 a 5% de todos os casos de cancro colorretal;
- são conhecidos quatro genes associados à síndrome de Lynch: MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. Todos eles estão envolvidos na reparação do DNA;
- a síndrome de Lynch tem uma transmissão autossómica dominante;
- aconselhamento genético é disponibilizado a todos os indivíduos e famílias que cumpram os critérios de referenciação. Teste genético para síndrome de Lynch é disponibilizado clinicamente aos indivíduos que satisfaçam os critérios específicos.

##### **Critérios de referenciação**

Existem dois tipos de critérios de referenciação: os critérios de Amesterdão e os critérios de Bethesda.

Os critérios de Amesterdão são atualmente definidos como (cumulativamente):

- pelo menos três familiares com cancros associados à síndrome de Lynch (carcinoma colorretal ou carcinoma do endométrio, intestino delgado, uréter ou bacinete);
- um doente deverá ser familiar em primeiro grau dos outros dois;
- pelo menos duas gerações sucessivas afetadas;
- pelo menos um cancro diagnosticado antes dos 50 anos;
- polipose adenomatosa familiar deverá ser excluída nos casos de cancro colorretal;
- os tumores deverão ser verificados por exame anatómico-patológico.

Os critérios de Bethesda incluem (em alternativa):

- cancro colorretal diagnosticado antes dos 50 anos;
- tumores síncronos ou metácronos do espectro da síndrome de Lynch (carcinoma colorretal ou carcinoma do

endométrio, estômago, intestino delgado, ovário, pâncreas, tracto biliar, uréter ou bacinete, tumor cerebral, adenomas ou carcinomas das glândulas sebáceas, ou queratoacantomas) independentemente da idade;

- carcinoma colorretal com fenótipo associado a instabilidade de microssatélites (infiltração linfocitária, reação linfocítica do tipo Crohn, diferenciação mucinosa ou em célula em anel de sinete, padrão de crescimento medular) diagnosticado antes dos 60 anos;

- doente com cancro colorretal com pelo menos um familiar de primeiro grau com cancro colorretal ou outra neoplasia do espectro da síndrome de Lynch diagnosticada antes dos 50 anos (ou adenoma antes dos 40 anos);

- doente com cancro colorretal com pelo menos dois familiares de primeiro ou segundo grau com cancro colorretal ou outra neoplasia do espectro da síndrome de Lynch diagnosticada em qualquer idade.

Famílias que cumpram os critérios de Amesterdão têm indicação para aconselhamento genético e pesquisa de mutações germinativas. Os doentes que não cumpram os critérios de Amesterdão mas cumpram os critérios de Bethesda, tem indicação para um pré-teste no tumor envolvendo pesquisa de instabilidade de microssatélites ou análise imunohistoquímica das proteínas MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2, sendo pesquisadas mutações germinativas se esta análise for positiva.

Devem ainda ser referenciados os indivíduos pertencentes a família com mutação patogénica identificada.

### Risco de cancro

Os indivíduos com síndrome de Lynch têm um risco superior para cancro ao longo da vida em relação à população em geral, conforme indicado na tabela abaixo. Os riscos e as idades no momento do diagnóstico variam entre indivíduos e entre famílias.

Tipo de cancro	Risco população em geral	Risco síndrome de Lynch
Colorretal	6%	até 80%
Endométrio	2%	30-60%
Ovário	1-2%	10-12%
Estômago, tracto hepatobiliar,	12%	24-36%
Ureter e bacinete, intestino delgado, cérebro	<2%	<10%

As pessoas portadoras de síndrome de Lynch também podem desenvolver adenomas colorretais ou adenomas das glândulas sebáceas.

### Teste genético

- disponível para os indivíduos/famílias que satisfaçam os critérios de elegibilidade;
- teste de portador está disponível a indivíduos com mutação já identificada na família;
- o teste de índice deve iniciar-se de preferência por:

- indivíduo com o diagnóstico de cancro colorretal em idade mais jovem na família, ou
- indivíduo com tumores primários múltiplos.

Normalmente, analisa-se o tecido do tumor colorretal do caso índice para instabilidade de microssatélites e/ou análise imunohistoquímica das proteínas MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. Se o resultado do tecido do tumor for normal (sem elevada instabilidade de microssatélites e/ou sem alterações de expressão das proteínas), a probabilidade de síndrome de Lynch é baixa e recomenda-se o rastreio com base no historial familiar de cancro. Aproximadamente 90% dos tumores colorretais da síndrome de Lynch apresentam instabilidade de microssatélites quando há uma mutação germinativa nos genes MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2.

Se o resultado do tecido tumoral sugerir síndrome de Lynch:

- realiza-se a pesquisa de uma mutação germinativa numa amostra de sangue;
- possíveis resultados de teste de índice:

- *positivo*: é identificada uma mutação patogénica num gene associado à síndrome de Lynch. Os familiares são elegíveis para teste de portador para a mutação familiar específica;
- *negativo*: não é identificada uma mutação patogénica nos genes associados à síndrome de Lynch. O teste de portador não é possível para os familiares. Não confirma, mas também não exclui, a presença de predisposição hereditária na família;
- *variante de significado desconhecido*: quando há uma alteração num gene cujo significado clínico ainda não está estabelecido, podendo ou não estar relacionada com um risco maior de cancro. O teste de portador não é possível para os familiares. Não confirma, mas também não exclui, a presença de predisposição hereditária na família. São necessários estudos adicionais (de segregação ou funcionais).

## Rastreio e profilaxia de cancro

Para as pessoas com síndrome de Lynch e mutação identificada dos genes MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2 (ou que tenham uma probabilidade de 50% de ter herdado a mutação conhecida na família), as recomendações actuais para rastreio e profilaxia são:

- colonoscopia:
  - início aos 25 anos (ou 5-10 anos antes da idade de diagnóstico mais jovem na família);
  - repetir a cada 1-2 anos até aos 40 anos e depois anualmente;
  - está demonstrado na literatura científica que este protocolo de rastreio reduz significativamente a incidência de cancro colorretal em pessoas com síndrome de Lynch;
- exame ginecológico anual, bem como avaliação imediata de qualquer hemorragia incomum entre os períodos menstruais ou após a menopausa;
- histerectomia e salpingo-ooforectomia bilateral profilática deve ser considerada depois dos 35-40 anos ou quando terminar o projecto reprodutivo;
- biópsia endometrial anual com ecografia transvaginal pode ser considerada:
  - início aos 25-35 anos se a história familiar inclui cancro do endométrio;
  - início aos 35 anos se a história familiar não incluir cancro do endométrio;
  - a eficácia desta abordagem não está ainda comprovada;
- não existe nenhuma recomendação de rastreio para outros tipos de cancro associados com a síndrome de Lynch por ser controversa a sua eficácia.

## 5- Outras Síndromes de Cancro Hereditário

### Polipose adenomatosa familiar (FAP)

- é a síndrome de polipose hereditária mais comum, sendo responsável por até 1% de todos os cancros colorretais;
- associada a mutações germinativas no gene APC;
- transmissão autossómica dominante (20-25% de mutações de novo);
- caracterizada por >100 pólipos adenomatosos colorretais, tipicamente diagnosticados antes dos 40 anos;

- progressão para cancro colorretal é inevitável na ausência de colectomia profilática;

- características adicionais podem incluir: pólipos gástricos, pólipos adenomatosos duodenais, osteomas, anomalias dentárias (e.g. dentes supranumerários), hiperplasia congénita do epitélio pigmentado da retina, tumores das partes moles (quistos epidermóides e fibromas), tumores desmóides, e outros cancros associados;

- existe uma variante atenuada de FAP caracterizada por:

- 10-100 adenomas colorretais, com tendência para poupar o reto;
- polipose de início mais tardio;
- diagnóstico de cancro colorretal mais tardio;
- a penetrância para cancro colorretal ao longo da vida é elevada, mas não completa;
- expressão mais limitada das manifestações extraintestinais da FAP;
- adenomas gástricos e duodenais são frequentes;

- *síndrome de Gardner*: variante de FAP com associação de polipose adenomatosa colorretal com osteomas e tumores das partes moles (quistos epidermóides, fibromas e tumores desmóides);

- *síndrome de Turcot*: variante de FAP com associação de polipose adenomatosa colorretal com tumores cerebrais, geralmente meduloblastoma.

Os critérios de referência são:

- membro da família com mutação patogénica identificada no gene APC (a partir dos 12 anos);

- história pessoal (ou familiar próximo) com diagnóstico clínico de FAP:

- um grande número de pólipos adenomatosos colorretais (é necessário relatório histopatológico);
- características adicionais podem incluir: pólipos gástricos, pólipos adenomatosos duodenais, osteomas, anomalias dentárias, hiperplasia congénita do epitélio pigmentado da retina, tumores das partes moles, tumores desmóides e outros cancros associados;

- FAP atenuada é sugerida por história pessoal (ou em familiar próximo) de 10 ou mais pólipos adenomatosos confirmados histologicamente.

### **Polipose associada ao MUTYH (MAP)**

- associada a mutações bialélicas no gene MUTYH (alias MYH);
- transmissão autossómica recessiva;
- caracterizada por múltiplos (geralmente 15-100, mas podem ser >100) adenomas colorretais, geralmente diagnosticados depois dos 40 anos;
- pode ser difícil de distinguir da FAP ou da FAP atenuada com mutação de novo;
- risco elevado para cancro colorretal, predominantemente distal;
- os pólipos são geralmente pequenos, moderadamente displásicos, adenomas tubulares ou tubulo-vilosos, com alguns pólipos hiperplásicos.

Os critérios de referenciação são:

- irmão com mutação bialélica identificada no gene MUTYH;
- história pessoal (ou irmão) com mais de 15 pólipos colorretais (é necessário relatório histopatológico).

### **Cancro gástrico difuso hereditário (HDGC)**

- transmissão autossómica dominante;
- associado com mutações germinativas no gene CDH1;
- risco cumulativo para cancro gástrico difuso (ou com células em anel de sinete) até aos 80 anos de 67% em homens e 83% em mulheres (idade média de diagnóstico 38 anos, com intervalo 14-69 anos);
- mulheres têm também um risco cumulativo de 39% para carcinoma lobular da mama;
- pode haver famílias com cancro colorretal.

Os critérios de referenciação são:

- um familiar com mutação patogénica identificada no gene CDH1;
- doente com cancro gástrico difuso diagnosticado <35 anos;
- dois ou mais casos confirmados de cancro gástrico na família, pelo menos um deles sendo um cancro gástrico difuso diagnosticado <50 anos;
- três ou mais casos confirmados de cancro gástrico na família independentemente da idade, pelo menos um deles sendo um cancro gástrico difuso.

### **Paraganglioma/feocromocitoma hereditário (PGL)**

- PGL1: associado com mutações germinativas no gene SDHD:
  - transmissão autossómica dominante dependente do sexo, com penetrância apenas quando herdado do pai (imprinting);
  - caracterizado principalmente por paragangliomas da cabeça e pescoço, geralmente multifocais e não funcionais;
- PGL3: associado com mutações germinativas no gene SDHB:
  - transmissão autossómica dominante;
  - caracterizado principalmente por paragangliomas funcionais no abdómen, pélvis e tórax (extra-suprarrenal);
  - potencial maligno aumentado e possível risco aumentado para neoplasias extra-paraganglionares;
- PGL4: associado com mutações germinativas no gene SDHC:
  - transmissão autossómica dominante;
  - raro, parece predispor primariamente para paragangliomas da cabeça e pescoço.

Os critérios de referenciação são:

- um familiar com mutação patogénica identificada nos genes SDHD, SDHB ou SDHC;
- história pessoal (ou em familiar próximo) de paragangliomas e/ou feocromocitomas múltiplos (incluindo bilateral e multifocal), recorrentes ou diagnosticados em idade jovem (<50 anos);
- outros tumores associados podem incluir tumor do estroma gastrointestinal e possivelmente carcinoma renal de células claras e carcinoma papilar da tiróide.

### **Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN1)**

- transmissão autossómica dominante;
- associada com mutações germinativas no gene MEN1;
- caracterizado por tumores pituitários, neoplasia da paratiróide e neoplasia endócrina pancreática;
- hiperparatiroidismo primário é a manifestação mais comum e geralmente o primeiro sinal;
- carcinomas neuroendócrinos do pâncreas:
  - gastrinomas, insulinomas;
  - menos frequentemente, VIPomas, glucagonomas, somatostatatomas;

- outras manifestações associadas podem incluir: carcinoma duodenal, lesão cortical da supra-renal, adenoma da tireóide, feocromocitoma, ependimoma, leiomioma, angiofibroma facial, colagenoma, lipoma e meningioma;
- achados cutâneos adicionais podem incluir: máculas «café com leite» ou hipopigmentadas e pápulas gengivais múltiplas.

Os critérios de referenciação são:

- familiar com mutação patogénica identificada no gene MEN1;
- história pessoal de pelo menos dois tumores endócrinos com origem na paratireóide, hipófise ou pâncreas.

### **Neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN2A, FMTC, MEN2B)**

- transmissão autossómica dominante;
- associada com mutações germinativas no gene RET;
- o subtipo clínico mais comum é o MEN2A:
  - carcinoma medular da tireóide, feocromocitoma e hiperparatiroidismo;
- o subtipo clínico menos comum é o MEN2B:
  - carcinoma medular da tireóide, feocromocitoma, habitus marfanóide e ganglioneuromas mucosos;
  - clinicamente mais agressivo do que MEN2A;
- pode apresentar apenas carcinoma medular da tireóide, podendo chamar-se carcinoma medular da tireóide familiar (FMTC).

Os critérios de referenciação são:

- familiar com mutação patogénica identificada no gene RET;
- história pessoal ou familiar que inclua um ou mais casos de cancro medular da tireóide.

### **Síndrome de von Hippel-Lindau (VHL)**

- transmissão autossómica dominante;
- associada com mutações germinativas no gene VHL;
- as manifestações mais comuns incluem: hemangioblastomas cerebrais, da espinal medula e da retina (os hemangioblastomas na retina podem ser a primeira manifestação e podem causar perda de visão); quistos renais e carcinoma renal de células claras (40% dos doentes); quistos pancreáticos e do epidídimo, feocromocitoma (podem ser assintomáticos, mas podem causar hipertensão sustentada ou episódica);

- as manifestações menos comuns incluem: tumores pancreáticos, adenomas do ligamento largo e tumores do saco endolinfático (podem causar perda de audição de gravidade variável).

Os critérios de referenciação são:

- familiar com mutação patogénica identificada no gene VHL;
- hemangioblastomas no cérebro, espinal medula e/ou retina;
- quistos renais e carcinomas renais de células claras (múltiplos na ausência de outras manifestações);
- feocromocitomas (em combinação com outras manifestações);
- tumores do saco endolinfático.

### **Síndrome de Li-Fraumeni (LFS)**

- transmissão autossómica dominante;
- associada com mutações germinativas no gene TP53;
- predispõe para neoplasias primárias múltiplas, ~20% com diagnóstico antes dos 20 anos;
- as neoplasias malignas mais típicas são:
  - sarcomas (osso e partes moles);
  - cancro da mama;
  - tumores cerebrais;
  - carcinomas adrenocorticais;
  - leucemia;

- outros cancros têm sido reportados (e.g. melanoma e cancro do pâncreas, pulmão e colorretal);
- risco de cancro em homens é 70-90% ao longo da vida, sendo de 45% até aos 45 anos;
- risco de cancro em mulheres é perto de 100%, sendo de 84% até aos 45 anos (principalmente cancro da mama);
- há uma grande variabilidade na idade de diagnóstico e tipo de cancro.

Os critérios clássicos de síndrome de Li-Fraumeni são:

- doente com diagnóstico de sarcoma antes dos 45 anos, e
- familiar de primeiro grau com diagnóstico de qualquer cancro antes dos 45 anos, e

- familiar de primeiro ou segundo grau com diagnóstico de qualquer cancro antes dos 45 anos ou de sarcoma em qualquer idade.

Devem ainda ser referenciados os doentes com os seguintes critérios:

- doente com diagnóstico de sarcoma, tumor cerebral, cancro de mama ou carcinoma adrenocortical antes dos 36 anos e familiar de primeiro ou segundo grau com cancro (não cancro da mama caso o probando tenha este diagnóstico) antes dos 46 anos ou tumores primários múltiplos em qualquer idade;
- doente com tumores primários múltiplos, dois dos quais sejam sarcoma, tumor cerebral, cancro de mama e/ou carcinoma adrenocortical, com o primeiro diagnóstico realizado antes dos 36 anos;
- doente com carcinoma adrenocortical em qualquer idade.

### **Melanoma/cancro pancreático hereditário**

- transmissão autossómica dominante;
- associada com mutações germinativas no gene CDKN2A ou, raramente, no gene CDK4;
- as manifestações mais comuns incluem: melanoma familiar, melanomas múltiplos, podendo em certas famílias haver associação com cancro do pâncreas;
- na Europa a penetrância para melanoma é de 13% aos 50 anos e 58% aos 80 anos, sendo os valores correspondentes na Austrália 32% e 91%, respectivamente;
- o risco cumulativo de cancro do pâncreas pode atingir os 25% até aos 80 anos.

Os critérios de referenciação são:

- familiar com mutação patogénica identificada nos genes CDKN2A ou CDK4;
- história pessoal ou familiar que inclua pelo menos um melanoma e pelo menos mais um caso de melanoma ou de cancro do pâncreas (em familiares de primeiro ou segundo grau);
- indivíduos com melanoma e cancro do pâncreas (síncronos ou metácronos);
- doente com pelo menos dois melanomas primários (síncronos ou metácronos).



Rua Dr. António Bernardino de Almeida  
4200-072 Porto

T +351 225 084 000  
F +351 225 084 001

[www.ipoportor.min-saude.pt](http://www.ipoportor.min-saude.pt)  
[diripo@ipoportor.min-saude.pt](mailto:diripo@ipoportor.min-saude.pt)