

## **Polipose adenomatosa familiar e manifestações extraintestinais: implicações clínicas e abordagem cirúrgica**

### **Familial adenomatous polyposis and extraintestinal manifestations: clinical implications and surgical approach**

DOI:10.34119/bjhrv7n1-072

Recebimento dos originais: 04/12/2023

Aceitação para publicação: 10/01/2023

#### **Juan Guillermo Ribeiro Santelices**

Graduando em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas  
(PUC - Campinas)

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC - Campinas)

Endereço: Av. John Boyd Dunlop, S/ N, Jardim Ipaussurama, Campinas - SP,  
CEP: 13034-685

E-mail: juansantelices62@gmail.com

#### **Bruna Alvarenga do Couto**

Graduanda em Medicina pela Universidade Vila Velha (UVV)

Instituição: Universidade Vila Velha (UVV)

Endereço: Av. Comissário José Dantas de Melo, 21, Boa Vista, Vila Velha - ES,  
CEP: 29102-920

E-mail: brunacoutouv@gmail.com

#### **Clarice Arruda Villari**

Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
(FMUSP)

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Endereço: Av. Dr. Arnaldo, 455, Cerqueira César, São Paulo - SP, CEP: 01246-903

E-mail: clavillari@gmail.com

#### **Marina Bertolini Matheus**

Graduanda em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas  
(PUC - Campinas)

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC - Campinas)

Endereço: Av. John Boyd Dunlop, S/ N, Jardim Ipaussurama, Campinas - SP,  
CEP: 13034-685

E-mail: marinabertolinimatheus@gmail.com

#### **Raquel do Vale Trindade**

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA)

Instituição: Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA)

Endereço: Av. Alm. Barroso, 3775, Souza, Belém - PA, CEP: 66613-903

E-mail: rqueltrindade@gmail.com

**Rebecca Bacellar Barreto de Sousa**

Graduanda em Medicina pela Universidade Vila Velha (UVV)  
Instituição: Universidade Vila Velha (UVV)  
Endereço: Av. Comissário José Dantas de Melo, 21, Boa Vista, Vila Velha - ES,  
CEP: 29102-920  
E-mail: rebeccabacellar@gmail.com

**Victor Camilotti Lopes**

Graduando em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas  
(PUC - Campinas)  
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC - Campinas)  
Endereço: Av. John Boyd Dunlop, S/N, Jardim Ipaussurama, Campinas - SP,  
CEP: 13034-685  
E-mail: victorcamilottilopes3@gmail.com

**Vinicius Segreto Suraci**

Graduando em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas  
(PUC - Campinas)  
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC - Campinas)  
Endereço: Av. John Boyd Dunlop, S/N, Jardim Ipaussurama, Campinas - SP,  
CEP: 13034-685  
E-mail: viniciuspucc@gmail.com

**Wagner Pablo Corrêa**

Especialista em Urologia  
Instituição: Hospital Evangélico de Belo Horizonte  
Endereço: Rua Alípio Goulart, 25, Belo Horizonte - MG, CEP: 30220-330  
E-mail: wagnerpablocorrea@hotmail.com

**RESUMO**

A presente revisão sobre a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) abrange aspectos epidemiológicos, patogênese, manifestações clínicas intestinais e extraintestinais, diagnóstico, vigilância e manejo cirúrgico. A PAF é uma síndrome genética caracterizada, essencialmente, pelo desenvolvimento de centenas a milhares de adenomas colônicos e retais e risco aumentado de Câncer Colorretal (CCR). O estudo mostrou que mutações no gene de supressão tumoral Adenomatous Polyposis Coli (APC) foram os principais envolvidos na síndrome, determinando diversos fenótipos com polipose de quantidade e extensões variáveis. O diagnóstico definitivo é feito com testes genéticos, mas achados sugestivos na colonoscopia são suficientes, sendo recomendado seguimento com colonoscopias periódicas de vigilância após o diagnóstico. A maioria dos pacientes realiza cirurgias profiláticas e a escolha da técnica deve ser individualizada de acordo com os aspectos clínicos e impactos na qualidade de vida, para aqueles com diagnóstico ou suspeita de CCR a cirurgia torna-se urgente. As manifestações extraintestinais envolvem pólipos gástricos e duodenais, tumores desmoides (TD) e risco aumentado de outros cânceres, exigindo abordagens e acompanhamentos específicos.

**Palavras-chave:** neoplasias colorretais, polipose adenomatosa do colo, genes APC, colectomia.

## ABSTRACT

This review on Familial Adenomatous Polyposis (FAP) covers aspects such as epidemiology, pathogenesis, colonic and extracolonic clinical manifestations, diagnosis, surveillance and surgical management. FAP is a genetic syndrome essentially characterized by the significant development of hundreds to thousands of colonic and rectal adenomas and high risk of colorectal cancer (CRC). The study pointed out that mutations in the APC tumor suppression gene were the main ones involved in the syndrome, determining different phenotypes with polyposis of variable quantity and extension. The definitive diagnosis is made with genetic tests, but suggestive findings on colonoscopy are sufficient to establish it, and it is recommended periodic colonoscopies after the diagnosis. Most patients undergo prophylactic surgery and the choice of technique must be individualized according to clinical aspects and impacts on quality of life. For those diagnosed or suspected of having CRC, surgery becomes urgent. Extraintestinal manifestations involve gastric and duodenal polyps, desmoid tumors and increased risk of other cancers, requiring specific approaches and follow-up.

**Keywords:** colorectal neoplasms, adenomatous polyposis coli, genes, APC, colectomy.

## 1 INTRODUÇÃO

A PAF é uma doença de herança autossômica dominante classicamente caracterizada pela formação de múltiplos pólipos adenomatosos nas mucosas colônica e retal. Apesar de ser considerada uma síndrome rara, correspondendo somente a 1% dos diagnósticos de CCR, a PAF, se não manejada adequadamente, gera risco de aproximadamente 100% de evolução para CCR quando os pacientes atingem os quarenta anos. Os pólipos geralmente são detectados aos 15 anos, sendo que cerca de 15% dos pacientes os desenvolvem até os 10 anos, enquanto 90% até os 30 anos (CUCHE *et al.*, 2023).

O gene APC desempenha papel supressor tumoral inibindo o crescimento celular e a proliferação desenfreada. A maioria dos pacientes com PAF apresentam mutação do gene APC, resultando na inibição da supressão tumoral e, conseqüentemente, levando ao desenvolvimento dos adenomas. São descritas em literatura mais de 300 mutações do gene APC, incluindo mutações pontuais, microdeleções e inserções. Existem diferentes fenótipos da PAF, conforme as diferentes mutações do gene APC. As variações ocorrem desde a apresentação clássica até uma forma mais benigna, denominada Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada (PAFA) (LAL; GALLINGER, 2000).

Há também as manifestações extraintestinais, como a Síndrome de Gardner e a Síndrome de Turcot, caracterizadas pela presença de lipomas, osteomas, fibromas, angiofibromas nasofaríngeos juvenis, hipertrofia congênita do epitélio pigmentado da retina, meduloblastomas e gliomas, respectivamente. Apesar da transmissão hereditária ser mais

comum, cerca de 30% dos indivíduos não apresentam história familiar, isto é, representam casos em que há mutação de novo (CHUNG *et al.*, 2022).

Como o risco de desenvolver câncer colorretal em pacientes com PAF é prevalente, seu manejo objetiva realizar a colectomia profilática aliada à vigilância endoscópica. No entanto, persiste um risco significativo do desenvolvimento de casos de CCR pós-colectomia, especialmente em pacientes com PAF. Portanto, para os cânceres pós-colectomia, a escolha entre colectomia residual com anastomose íleo-retal ou proctocolectomia com bolsa ileoanal em J torna-se opção a ser considerada, exigindo uma cuidadosa consideração do risco de câncer retal pós-operatório, juntamente com fatores de risco conhecidos (CHUNG *et al.*, 2022).

Nesse contexto, este artigo tem como objetivo abordar a PAF e suas manifestações extraintestinais, bem como suas implicações clínicas e abordagens cirúrgicas.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 PATOGÊNESE DA PAF

A PAF é definida como síndrome hereditária, de transmissão autossômica dominante, marcada por extensa polipose colorretal e por alto risco de CCR. Há, tipicamente, de centenas a milhares de pólipos adenomatosos situados no cólon e no reto nessa doença (KYRIAKIDIS *et al.*, 2023). A transformação maligna dos adenomas colorretais, no curso da PAF, é inevitável, apresentando risco de até 100% (KARSTENSEN *et al.*, 2023; GRONOWSKA *et al.*, 2020). Do ponto de vista epidemiológico, descreve-se incidência de 1 caso de PAF a cada 8.300 nascidos. Além disso, é sabido que a síndrome incide igualmente em ambos os sexos (AELVOET *et al.*, 2022).

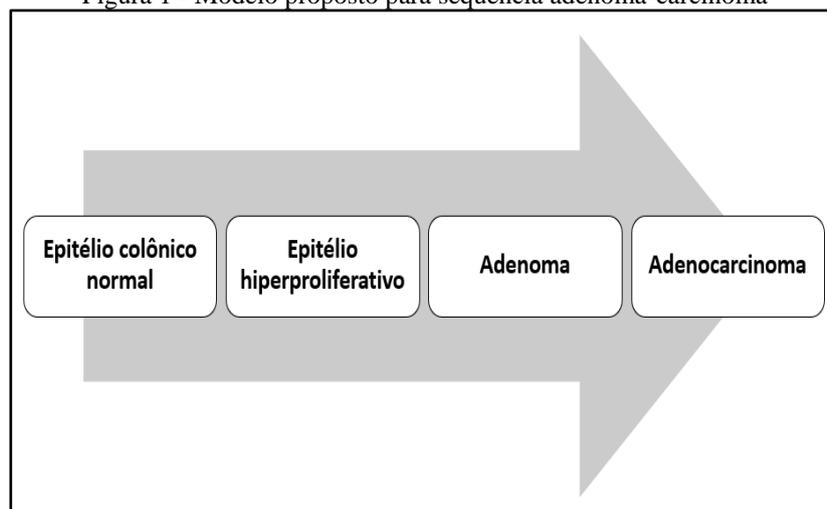
A literatura descreve, na PAF, o aumento do risco de neoplasias malignas em topografias além do intestino grosso, como duodenais, ampulares e gástricas. O Hepatoblastoma (HB) constitui malignidade hepática rara também observada na PAF. O aumento do risco de carcinoma da tireoide também é descrito (KARSTENSEN *et al.*, 2023). Portadores de PAF são mais propensos à formação de TD, correspondentes a proliferações mesenquimais localmente invasivas (BOLAND; YURGELUN, 2017).

O principal substrato molecular relacionado à adenomatose na PAF é a mutação no gene APC (CLARK, 2019). A mutação deste gene está presente em cerca de 70 a 90% dos casos de PAF. Paralelamente, aponta-se crescente importância ao gene MUTYH, cuja mutação é observada em 10 a 30% dos casos da doença (D'ELIA *et al.*, 2018). A PAF é determinada primordialmente pela mutação no gene supressor tumoral APC, que desempenha função

essencial na regulação do ciclo de proliferação do epitélio colônico, e é responsável por adesão e migração celular, estabilidade genômica e apoptose (CUCHE *et al.*, 2023).

A oncogênese do adenocarcinoma colorretal é complexa e segue etapas sucessivas que, em última instância, implicam o surgimento do adenocarcinoma invasivo. É importante conhecer e revisar os principais mecanismos atualmente atrelados à oncogênese no contexto da PAF. De acordo com o modelo de carcinogênese de *Vogelstein*, a inativação da APC ocorre primeiro no epitélio hiperproliferativo, seguida por mutações oncogênicas, mais comumente KRAS e, eventualmente, alteração cromossômica e inativação do gene supressor tumoral TP53. Essas alterações levam à sequência clássica de adenoma-carcinoma, em que se observa a transformação maligna do pólipo adenomatoso, com diferentes graus de displasia, para adenocarcinoma *in situ* e, posteriormente, adenocarcinoma invasivo (figura 1) (HARADA; MORLOTE, 2020).

Figura 1 - Modelo proposto para sequência adenoma-carcinoma



Fonte: adaptado de Machado *et al.*, 2016.

## 2.2 MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinais

Embora a PAF seja mais conhecida por pólipos adenomatosos intestinais, pacientes com essa doença possuem risco aumentado de desenvolver manifestações extraintestinais, assim como tumores primários em outros sítios. A literatura mostra que pacientes com PAF possuem probabilidade elevada especialmente para o desenvolvimento de câncer de duodeno e, de maneira menos significativa, mas ainda com risco aumentado, cânceres de tireoide, estômago, fígado e tecido conjuntivo (DINARVAND *et al.*, 2019; KARSTENSEN *et al.*, 2023).

### 2.2.1 Adenomas duodenais

O duodeno é o segundo lugar mais comum para o desenvolvimento de pólipos e o carcinoma periampular é a segunda principal causa de morte em pacientes com PAF, após câncer colorretal. Portadores da doença apresentam aumento de 100 a 330 vezes no risco de desenvolvimento de carcinomas duodenais em comparação a indivíduos saudáveis. Os adenomas duodenais ocorrem em 30 a 90% dos pacientes com PAF, geralmente na segunda e terceira porção do duodeno (descendente e horizontal), com predileção para as regiões ampular e periampular (LAL; GALLINGER, 2000; DINARVAND *et al.*, 2019; CHUNG; RODGERS, 2022).

### 2.2.2 Pólipos gástricos

Em contraste aos pólipos duodenais, os pólipos encontrados no estômago são mais propensos a serem benignos. Contudo, pacientes com PAF também apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de pólipos no estômago, sendo que 30 a 88% dos pacientes portadores de PAF desenvolvem a doença, em contraste com 5,9% da população saudável. Os pólipos geralmente são sésseis, pequenos (< 1cm) e se localizam no corpo ou fundo do estômago, poupando o antro. As lesões geralmente são numerosas, porém com baixo grau de displasia. Assim, apesar de serem lesões pré-malignas, estão relacionados a um risco relativamente baixo (10%) de desenvolver câncer (LAL; GALLINGER, 2000; DINARVAND *et al.*, 2019; CHUNG; RODGERS, 2022).

### 2.2.3 Carcinoma de tireoide

Nódulos tireoidianos benignos estão presentes em até metade dos pacientes portadores de PAF. Contudo, a prevalência de câncer de tireoide nestes indivíduos é de 2,6%, com uma proporção de 19:1 de mulheres para homens. Nas formas esporádicas de progressão da doença, o carcinoma papilífero é o subtipo mais comum e está relacionado a ativação de proto-oncogenes e bom prognóstico (DINARVAND *et al.*, 2019; CHUNG; RODGERS, 2022).

### 2.2.4 Tumores desmoides

Os TD são tumores benignos de origem fibroblástica, que possuem crescimento lento e sem capacidade metastática, contudo, representam a terceira causa de morte em pacientes com PAF. Cerca de 10% dos pacientes com PAF desenvolvem TD, sendo a maioria (70%) intra-abdominais e 30% na parede abdominal em áreas extra abdominais (LAL; GALLINGER, 2000; CHUNG; RODGERS, 2022).

A principal causa precipitante observada é o trauma cirúrgico, sendo que até 85% se desenvolvem dentro de 5 anos após cirurgia abdominal aberta ou laparoscópica. Muitas vezes os TD apresentam hemorragia intralesional e sua grande morbimortalidade está associada a capacidade de cercar, comprimir e erodir estruturas adjacentes, sendo muito comum a obstrução intestinal, além da obstrução urinária, fístulas, isquemia, hemorragia e trombose venosa profunda (DINARVAND *et al.*, 2019; CHUNG; RODGERS, 2022).

### 2.2.5 Hepatoblastoma

O HB é a afecção maligna hepática mais comum na faixa etária pediátrica. São tumores diagnosticados entre 6 e 36 meses de idade e, diferentemente do carcinoma de tireoide e dos TD, apresentam mais prevalência no sexo masculino (2:1). A mutação do gene APC aumenta o risco no desenvolvimento de HB em 750 a 7500 vezes em comparação com a população normal. Deste modo, pela sua incidência na população pediátrica, o HB pode ser a primeira manifestação clínica de PAF (LAL; GALLINGER, 2000; CHUNG; RODGERS, 2022).

### 2.2.6 Outras manifestações benignas extraintestinais

Cistos epidermóides, sebáceos e lipomas também são associadas à PAF. Tais lesões são encontradas mais comumente no dorso do paciente saudável; contudo, pacientes portadores de PAF apresentam padrão de distribuição anormal (lesões em extremidades, face e couro cabeludo), o que pode auxiliar pais com PAF a identificar lesões em seus filhos antes das manifestações colorretais (DINARVAND *et al.*, 2019; CHUNG; RODGERS, 2022).

A Hipertrofia Congênita do Epitélio Pigmentar da Retina é outra manifestação que pode estar presente em famílias com PAF. No exame de biomicroscopia, a presença de lesões múltiplas (maior a 4) ou bilaterais possuem moderada sensibilidade (58 a 84%) e alta especificidade (94 a 100%) para PAF (CHUNG; RODGERS, 2022).

A Síndrome de Gardner é um termo utilizado para descrever o conjunto de sinais e sintomas encontrados no paciente com PAF e manifestações extraintestinais, que incluem osteomas (especialmente em mandíbula e crânio), tumores de partes moles (cistos epidermóides, cistos sebáceos, tumores epidermóides, fibromas) e dentes supranumerários (LAL; GALLINGER, 2000; DINARVAND *et al.*, 2019; CHUNG; RODGERS, 2022).

A combinação sindrômica de PAF com lesões no Sistema Nervoso Central (SNC) foi designada como Síndrome de Turcot. As neoplasias primárias de SNC envolvidas são o meduloblastoma e o glioma principalmente. Inicialmente, acreditava-se que, assim como a Síndrome de Gardner, a Síndrome de Turcot fosse uma entidade clínica própria; contudo, hoje,

presume-se que todos os indivíduos com PAF possuem risco aumentado de desenvolver tumores no SNC, mesmo que as chances sejam relativamente pequenas (LAL; GALLINGER, 2000; DINARVAND *et al.*, 2019; CHUNG; RODGERS, 2022).

### 2.3 MONITORAMENTO CLÍNICO

A PAF é uma síndrome genética associada a manifestações desde a infância; entretanto, é mais comum que se manifeste de forma ativa na segunda década de vida, com a presença, especialmente, de pólipos intestinais. Na maioria dos casos, os pacientes permanecem assintomáticos até a formação do CCR. Outros, mesmo com sintomas, encontram dificuldades na obtenção do diagnóstico, o que evidencia a necessidade do rastreio precoce (GOUVEIA, 2017).

O rastreio desta patologia é realizado de duas formas, por meio de endoscopia e testes genéticos. A colonoscopia ou sigmoidoscopia flexível com presença de 10 ou mais pólipos já evidencia uma forte suspeita para presença de PAF. Entretanto, só é possível diagnosticar definitivamente a partir dos testes genéticos, a saber, sequenciação total do gene APC, teste da proteína truncada e análise de *Southern blot*. Os testes são indicados para pessoas com mais de 10 adenomas intestinais ou forte história familiar (KYRIADIDIS *et al.*, 2023).

O rastreio é indicado para indivíduos entre 10 a 12 anos com risco de PAF, os quais devem realizar o teste genético. Contudo, a idade de início de rastreio pode variar segundo a idade média das manifestações clínicas na família, a saber, se o início dos sintomas do familiar ocorrer antes dos 20 anos, o rastreio deve começar nas crianças antes dos 10 anos. Para indivíduos sem acesso aos testes genéticos, deve-se realizar colonoscopias anuais, iniciando entre 10 a 15 anos. A frequência pode ser reduzida à medida que os exames estejam dentro da normalidade. Além disso, devido ao risco de carcinoma gástrico associado a PAF, é recomendado que os portadores da síndrome realizem uma Endoscopia Digestiva Alta (EDA) a partir dos 25 anos, que deve ser repetida após 1 a 3 anos (GOUVEIA, 2017).

### 2.4 MANEJO CIRÚRGICO

A maioria dos pacientes com PAF é submetida à colectomia profilática. Nesses casos, as principais opções são proctocolectomia total com anastomose ileoanal e bolsa ileal, colectomia total com anastomose ileorretal ou proctocolectomia total com ileostomia terminal. A decisão pelo tipo de cirurgia a ser realizada se dá por uma série de fatores, como o efeito preventivo da operação, o impacto pós-operatório na qualidade de vida, a idade do paciente, a distribuição dos pólipos, o risco de desenvolvimento de TD e outras eventuais comorbidades.

As principais metas que devem ser atingidas com o tratamento cirúrgico profilático são remoção de toda a mucosa colorretal sob risco e manutenção da evacuação anal com continência e frequência mantidas (CAMPOS, 2018; CHUNG, 2022; LAL; GALLINGER, 2000)

Em pacientes com menos de 10 adenomas retais, é recomendada a colectomia total com anastomose ileorretal, posterior manejo endoscópico dos pólipos retais e recomendação de rastreamento periódico por endoscopia após o procedimento. Pacientes com polipose retal severa podem precisar de proctectomia secundária após essa cirurgia. Dentre os fatores associados ao maior risco de câncer retal estão mais de 100 pólipos retais, tamanho do segmento retal mantido maior que 10-15 cm, seguimento endoscópico inadequado e câncer de cólon no momento da colectomia (CHUNG, 2022; LAL; GALLINGER, 2000).

No caso de polipose abundante e mais de 10 adenomas retais, é recomendada proctocolectomia total com anastomose ileoanal e bolsa ileal. A cirurgia é feita em dois estágios, primeiramente é realizada a proctocolectomia e a anastomose, com uma ileostomia em alça para proteção. Essa ileostomia é revertida aproximadamente três meses após a primeira cirurgia. De modo a aumentar a proteção contra câncer de reto, pode ser realizada uma mucosectomia associada à anastomose manual - remoção da mucosa do reto distal e canal anal proximal até aproximadamente 5 cm proximais à linha denteada, com preservação da função esfinteriana (CHUNG, 2022).

As anastomoses manuais com mucosectomia estão mais associadas a menores riscos de câncer que as realizadas por grampeamento, mas é necessário seguimento anual independentemente do procedimento realizado. Embora seja a cirurgia de escolha em casos de maior comprometimento retal, é uma operação mais extensa, associada a riscos de sangramento, ao aumento da frequência de evacuações e a níveis variáveis de incontinência pós-operatória, além da diminuição da fertilidade em mulheres (CUNNINGHAM, 2022; CHUNG, 2022; LAL; GALLINGER, 2000).

No caso de pacientes com maior risco para TD, como histórico familiar ou mutações em APC após o códon 1350, a conduta prudente é priorizar abordagens cirúrgicas menos relacionadas ao desenvolvimento de TD. Dados mais recentes mostram a existência de uma relação entre a proctocolectomia total com anastomose ileoanal e bolsa ileal com maiores riscos de TD. Há associações entre a cirurgia laparoscópica e taxas reduzidas de desmoidogênese (AELVOET, 2022; CLARK, 2019; CUNNINGHAM, 2022).

A localização das mutações em APC é um fator de consideração na decisão do tipo de tratamento cirúrgico, uma vez que a depender da localização, o risco de câncer retal pode ser maior ou menor, o que acarreta riscos da necessidade de nova cirurgia após a colectomia.

Mutações localizadas entre os códons 1250 e 1450 estão associadas a fenótipos mais severos da PAF, com risco aumentado de câncer de reto, o que é uma contraindicação à abordagem por colectomia total com anastomose ileorretal (AELVOET, 2022; CLARK, 2019; LAL; GALLINGER, 2000).

No caso de pacientes com CCR precedendo o tratamento cirúrgico, as características da doença oncológica tornam-se novos fatores para consideração. Em caso de ampla doença metastática, deve ser considerada a ressecção paliativa. Tumores potencialmente curáveis devem ser ressecados juntamente com todo o cólon, com uma anastomose ileorretal, em pacientes com poucos pólipos retais. Pacientes com tumores retais baixos ou volumosos têm como opção mais viável a proctocolectomia total com ileostomia terminal. Em casos de tumores retais mais altos, pode ser realizada anastomose em bolsa íleo-anal, a qual deve ser realizada após estadiamento, terapia adjuvante e observação. Essa anastomose não deve ser realizada em caso de envolvimento esfinteriano, sendo preferível a realização de ileostomia terminal (AELVOET, 2022; LAL; GALLINGER, 2000).

Deve ser realizada cirurgia de urgência em pacientes com CCR documentado ou pacientes com adenomas com displasia de alto grau. A cirurgia deve ser realizada precocemente em pacientes com sintomas gastrointestinais, múltiplos pólipos de 6 a 10 mm com difícil manejo endoscópico, e aumento considerável do número de pólipos em exames consecutivos. Em pacientes jovens com menos de 10 adenomas e menores que 5 mm, a cirurgia pode ser eletiva (CHUNG, 2022).

## 2.5 MANEJO E MONITORAMENTO CLÍNICO DAS MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinais

É essencial que os pacientes com mutações do gene APC sejam triados para tumores extraintestinais relacionados à PAF. No entanto, o monitoramento é feito de forma individualizada para cada paciente, avaliando a melhor idade para o início da triagem e sua frequência. Pacientes com mais de 10 ou 20 pólipos intestinais, indivíduos com adenoma colorretal com PAF e suas manifestações extraintestinais, ou pacientes com história familiar de PAF têm maior risco de manifestações extracolônicas, necessitando de investigação mais detalhada (DINAVARD *et al.*, 2020).

### 2.5.1 Manejo de adenomas duodenais

Adenomas e pólipos podem ser encontrados em mais da metade dos pacientes com PAF. Após a realização da colectomia, o carcinoma periampular é o tumor maligno mais comum e

com maior mortalidade em pacientes com PAF. Os tumores periampulares incluem as lesões encontradas na papila duodenal e ampola de Vater. Pólipos nessa área podem causar obstrução do ducto pancreático, podendo causar pancreatite ou obstrução biliar. O manejo ideal das lesões é feito por endoscopia ou cirurgia, sendo necessário ressecção dos pólipos no momento da descoberta. Na presença de tecidos anormais, a biópsia deve ser sempre feita mesmo sem haver pólipos (AIHARA; KUMAR; THOMPSON, 2014).

A escolha do método de tratamento é individual. As opções endoscópicas são por excisão por laço, coagulação com plasma de argônio, terapia fotodinâmica e ablação térmica. O tratamento cirúrgico pode ser local, duodenotomia com polipectomia com ou sem ampulectomia, duodenotomia sem retirada do pâncreas e piloro e cirurgia de *Whipple*. Pólipos pequenos são retirados preferencialmente por coagulação com plasma de argônio. O tratamento cirúrgico é a escolha preferencial no caso de pólipos recorrentes, de rápido crescimento ou alto grau de displasia, sendo feito principalmente pela técnica de *Whipple* (BERCOVICH; HALF; ROZEN, 2009).

O acompanhamento do pólipo depende da sua gravidade, sendo sugerido seguir os critérios de *Spingelman* de pólipo duodenal. O seguimento deve ser feito a cada 4 anos para o estágio 0, a cada 2 a 3 anos no estágio I, a cada 1 a 3 anos para o estágio II, a cada 6 a 12 meses no estágio III, e nos casos de estágio 4 sem ter feito tratamento cirúrgico a cada 6 meses (DINAVARD *et al.*, 2020; VASEN *et al.*, 2011).

### 2.5.2 Manejo de pólipos gástricos

Apesar das lesões gástricas geralmente serem benignas, os pólipos adenomatosos gástricos podem se tornar adenocarcinoma gástrico. O manejo adequado depende da lesão e todos os pólipos devem ser ressecados (polipectomia); porém, somente displasias de alto grau devem ser tratadas cirurgicamente. Pólipos na região do antro geralmente são adenomatosos e a ressecção é o método de escolha. Em caso de dúvida é recomendado a biópsia. A severidade do pólipo gástrico deve ser baseada na sua quantidade, tamanho e histologia do pólipo. Além disso, todo indivíduo com PAF deve fazer a esofagogastroduodenoscopia de 1 a 3 anos para acompanhamento (AIHARA; KUMAR; THOMPSON, 2014; ANDERSEN *et al.*, 2022; DINAVARD *et al.*, 2020).

### 2.5.3 Manejo de tumores desmoides

A manifestação extraintestinal mais desafiadora da PAF é o TD, podendo causar elevada morbidade e mortalidade. A investigação da fibromatose pode ser feita por tomografia

computadorizada ou Ressonância Magnética (RM), sendo preferencialmente realizada por RM. Está indicada a investigação em pacientes com massa abdominal palpável no exame físico, indivíduos com sintomas sugestivos de obstrução abdominal, antes da realização de colectomia em pacientes com história de fibromatose ou mutação do gene APC. O ultrassom pode ser útil na avaliação da parede abdominal em pacientes grávidas e para biópsias guiadas (VASEN *et al.*, 2011).

As opções de tratamento são diversas, variando entre farmacológico, cirúrgico, radioterápico ou quimioterápico. O manejo farmacológico é a primeira escolha, sendo feito pela combinação do anti-inflamatório sulindaco em associação com tamoxifeno. Em caso de falha, a quimioterapia ou radioterapia podem ser indicadas. Não há consenso sobre as indicações cirúrgicas. Para alguns autores, a cirurgia deve ser indicada no caso de obstrução, sendo preferencialmente feita por *bypass*. Entretanto, outros reportam bons resultados ao realizar a excisão de TD mesentéricos extensos (DINAVARD *et al.*, 2020).

#### **2.5.4 Manejo de outras manifestações extraintestinais**

As principais causas de morte no indivíduo com PAF são o CCR, os TD e neoplasias periampulares. Portanto, é necessário um seguimento adequado, visando uma melhor qualidade de vida para o paciente. A investigação das demais manifestações extraintestinais é feita de forma individual. Entretanto, todos os pacientes com PAF devem passar por uma consulta anual, sendo necessários anamnese e exame físico detalhados, devendo sempre observar possíveis lesões em tecidos moles e ossos. A tireoide também deve ser examinada durante o exame físico anual, principalmente em mulheres, em que deve ser realizado o ultrassom do órgão em caso de suspeita (BERCOVICH, HALF, ROZEN, 2009; VASEN *et al.*, 2011).

### **3 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Dado o exposto, entende-se que a PAF é uma doença associada ao alto risco de desenvolvimento de CCR e outros cânceres, impondo-se a necessidade de acompanhamento frequente e de intervenções individualizadas. Os estudos mostraram, além da função de diagnóstico, a capacidade prognóstica dos testes genéticos para estes pacientes, capazes de indicar severidade e risco de TD. Esses indivíduos devem realizar colonoscopia e EDA precocemente, com início e frequência indicados de acordo com genética e padrão pessoal e familiar. A cirurgia profilática é recomendada para os casos em que ainda não há diagnóstico ou suspeita de CCR. A técnica é escolhida com base na distribuição da polipose e manutenção

da qualidade de vida do paciente, tendo como metas a remoção da mucosa sob risco e manter continência e frequência da evacuação anal.

## REFERÊNCIAS

- AELVOET, A. S. *et al.* Management of familial adenomatous polyposis and MUTYH-associated polyposis; new insights. Best practice & research. **Clinical gastroenterology**, v. 58–59, p. 101793, 2022.
- AIHARA, H.; KUMAR, N.; THOMPSON, C. C. Diagnosis, surveillance, and treatment strategies for familial adenomatous polyposis: rationale and update. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 26, n.3, p. 255-262, 2014.
- ANDERSEN, J. W. *et al.* The management of gastric polyps. **Ugeskrift for Laeger**, v. 72, n.18, p. V10210773, 2022.
- BERCOVICH, D.; HALF, E.; ROZEN, P. Familial adenomatous polyposis. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 4, n. 22, p. 22, out. 2009.
- BOLAND, C. R.; YURGELUN, M. B. Historical Perspective on Familial Gastric Cancer. **Cell Mol Gastroenterol Hepatol.**, v. 3, n. 2, p. 192-200, 2017.
- CAMPOS, F. G. Laparoscopic versus open restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. **Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques**, v. 28, n. 1, p. 47–52, 2018.
- CHUNG, D. C. *et al.* Familial adenomatous polyposis: Screening and management of patients and families. UpToDate, 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/familial-adenomatous-polyposis-screening-and-management-of-patients-and-families>. Acesso em: 29 de dez. de 2023.
- CLARK, S. K. Management of genetically determined colorectal cancer. **The surgeon: journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland**, v. 17, n. 3, p. 165–171, 2019.
- CUCHE, C. *et al.* T cell migration and effector function differences in familial adenomatous polyposis patients with APC gene mutations. **Front Immunol**, v. 14, p. 127-137, 2023.
- CUNNINGHAM, L. A. Management of colorectal cancer in hereditary syndromes. **Surgical oncology clinics of North America**, v. 31, n. 2, p. 307–319, 2022.
- D’ELIA, G. *et al.* APC and MUTYH Analysis in FAP Patients: A Novel Mutation in APC Gene and Genotype-Phenotype Correlation. **Genes (Basel)**, v. 9, n. 7, p. 322, 2018.
- DINARVAND, P. *et al.* Familial Adenomatous Polyposis Syndrome. **Arch Pathol Lab Med**, v. 143, p. 1382-1398, 2019.
- GOUVEIA, C. G. **Polipose Adenomatosa Familiar: uma revisão**. 2017. 32 p. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina de Lisboa, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2017.
- GRONOWSKA, A. M. *et al.* Colorectal cancer in the course of familial adenomatous polyposis: natural history and treatment methods. **Medical Studies/Studia Medyczne**, v. 36, n. 4, p. 303–309, 2020.

HARADA, S.; MORLOTE, D. Molecular Pathology of Colorectal Cancer. **Adv Anat Pathol**, v. 27, n. 1, p. 20-26, 2020.

KARSTENSEN, J. G. *et al.* Cancer in Patients With Familial Adenomatous Polyposis: A Nationwide Danish Cohort Study With Matched Controls. **Gastroenterology**, v. 165, n. 3, p. 573-581.e3, set. 2023.

KYRIAKIDIS, F. *et al.* Updated Perspectives on the Diagnosis and Management of Familial Adenomatous Polyposis. **The Application of Clinical Genetics**, v. 16, p. 139–153, 2023.

LAL, G; GALLINGER S. Familial adenomatous polyposis. **Semin Surg Oncol.**, v. 18, p. 314-323, 2000.

MACHADO, V. F. *et al.* A review of experimental models in colorectal carcinogenesis. **J Coloproctol**, v. 36, n. 1, p. 53-57, 2016.

VASEN, H. F. A. *et al.* Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). **Gut**, v. 57, n. 5, p. 704–713, 2008.