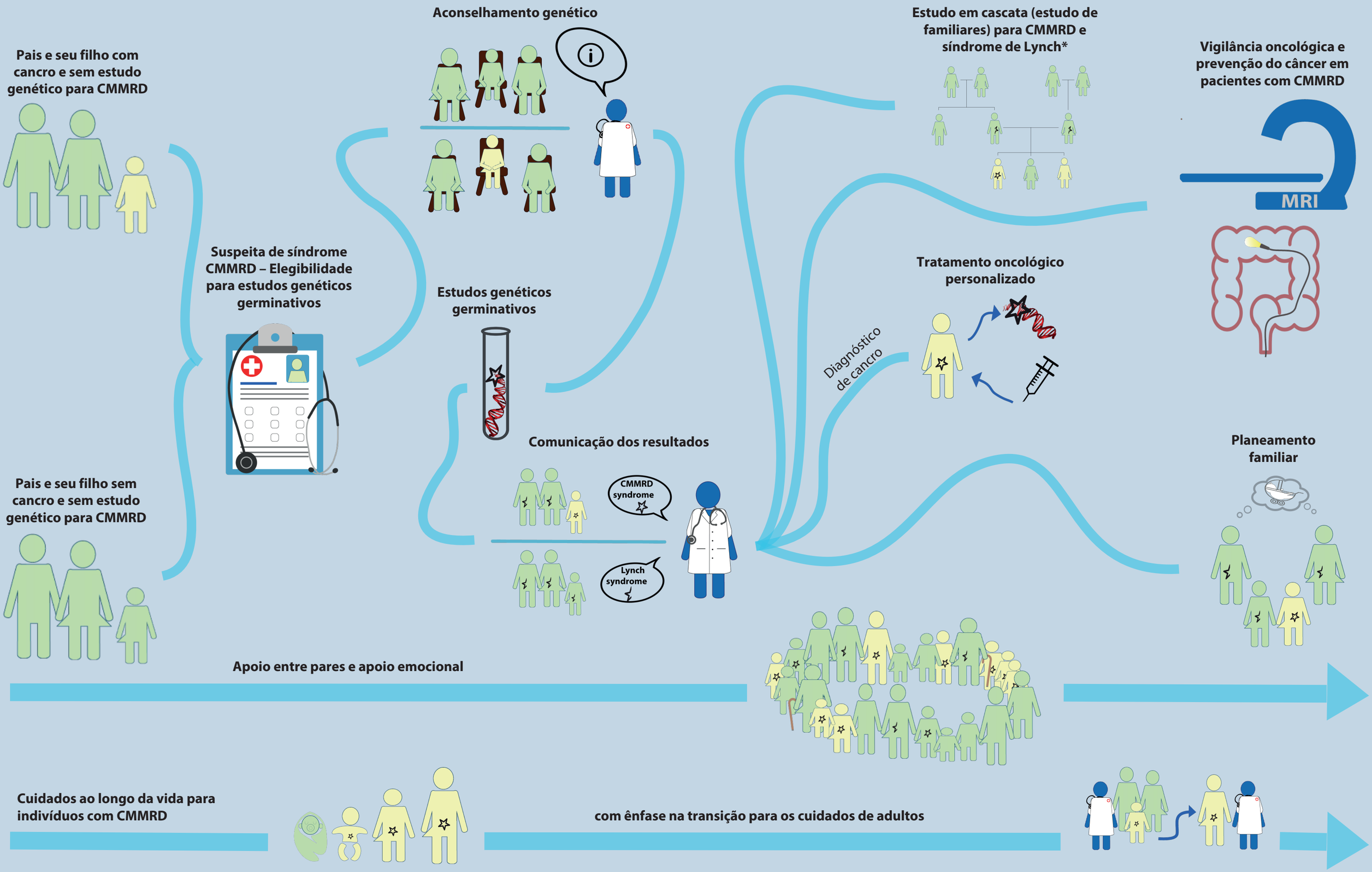
Jornada do paciente ERN GENTURIS: Deficiência Constitucional da Reparação dos Erros de Emparelhamento (CMMRD)



European Reference Network

Genetic Tumour Risk Syndromes (ERN GENTURIS)

Financiado pela União Europeia. As opiniões e pontos de vista expressos são, no entanto, exclusivamente dos autores e não refletem necessariamente os da União Europeia ou da autoridade concedente (Agência Executiva Europeia para a Saúde e Digital – HaDEA). Nem a União Europeia nem a autoridade concedente podem ser responsabilizadas por eles.

www.genturis.eu

© Jelena Meek
08-09-2025 version 2.0
accepted 09-09-2025

Isenção de responsabilidade: Esta jornada do doente destina-se a fornecer uma visão geral do percurso clínico e diagnóstico para a CMMRD ou casos de suspeita da doença. Não deve substituir a avaliação clínica e o aconselhamento genético individualizados realizados num centro de referência especializado. Além disso, não pretende abordar todos os desafios específicos associados à condição complexa da CMMRD. As orientações clínicas, os critérios de diagnóstico e a nomenclatura específica podem sofrer alterações a curto prazo e, por isso, são apenas mencionados nesta jornada do doente.

Pais e seu filho com cancro e sem estudo genético para CMMRD

Uma criança ou jovem adulto diagnosticado com cancro deve ser avaliado quanto à elegibilidade para estudo genético por suspeita de CMMRD.
O espectro de tumores associados ao CMMRD inclui, sobretudo, cancros hematológicos, cerebrais e do trato gastrointestinal, mas, na verdade, qualquer cancro pode estar associado ao CMMRD.

Pais e seu filho sem cancro e sem estudo genético para CMMRD

Uma pessoa sem cancro pode ser elegível para estudos genéticos (preditivos) para CMMRD.

Suspeita de síndrome CMMRD – Elegibilidade para estudos genéticos germinativos

Para um paciente com cancro, deve-se suspeitar de síndrome CMMRD se:

- O paciente cumpre critérios clínicos, atingindo um mínimo de 3 pontos de acordo com os critérios de indicação C4CMMRD revistos (ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management (www.genturis.eu)) somando pontos referentes ao tipo de cancro (pontos obrigatórios) e pontos referentes a características (não malignas) no paciente ou na família (pontos opcionais).
- O tumor ou tecido normal do paciente apresenta características sugestivas de CMMRD, incluindo elevada carga mutacional tumoral pediátrica ou perda de expressão de proteínas MMR em células normais.
- O paciente tem menos de 18 anos e é portador conhecido de uma variante (provavelmente) patogénica em heterozigotia num gene MMR, mesmo quando nenhuma segunda variante patogénica foi encontrada no mesmo gene MMR.

É importante iniciar o estudo genético o mais cedo possível após o diagnóstico de cancro de forma a adaptar o tratamento aos resultados da análise genética sempre que possível.

Um indivíduo sem cancro (não afetado) é elegível para estudos genéticos para síndrome CMMRD se:

- A pessoa é uma criança/adolescente com suspeita de neurofibromatose tipo 1 ou síndrome de Legius de novo (ou seja, os pais não apresentam sinais desses síndromes), sem variante (provavelmente) patogénica germinativa nos genes *NF1* ou *SPRED1* após estudo alargado, e que apresenta mais uma característica relacionada com CMMRD de acordo com a ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management (www.genturis.eu).
- Os estudos para CMMRD devem ser propostos aos irmãos de um paciente diagnosticado com CMMRD, independentemente da sua situação clínica.
- Os estudos para CMMRD devem ser propostos às crianças quando ambos os progenitores são portadores de uma variante patogénica no mesmo gene MMR

Aconselhamento genético

Antes e depois dos estudos genéticos germinativos, os indivíduos com suspeita de síndrome CMMRD e suas famílias necessitam de informação detalhada:

- manifestações clínicas e história natural da síndrome CMMRD ou síndromes relacionadas
- processo de aconselhamento genético e implicações dos estudos genéticos constitucionais para o indivíduo e seus familiares
- possíveis resultados dos estudos genéticos
- opções de vigilância oncológica e tratamentos dirigidos na CMMRD
- aspetos legais, sociais, de seguros e financeiros relacionados com o diagnóstico
- apoio emocional, incluindo apoio entre pares (www.genturis.eu).

Estudos genéticos constitucionais e comunicação dos resultados

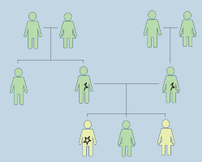
Informações gerais sobre estudos genéticos constitucionais podem ser encontradas em: https://www.coe.int/en/web/bioethics/information-brochure-on-genetic-tests-for-health-purposes

Os estudos genéticos germinativos para o diagnóstico de CMMRD devem incluir uma análise abrangente dos genes de reparação dos erros de emparelhamento (MMR) — *PMS2, MSH6, MLH1* e *MSH2* — incluindo grandes rearranjos e, se necessário, análise de transcritos. Também poderá ser necessário testar para a instabilidade de microssatélites constitucional (germinativa) no sangue, uma característica marcante do CMMRD, uma vez que é essencial chegar a um diagnóstico definitivo que confirme ou exclua CMMRD no paciente. É igualmente importante identificar as variantes causais no gene MMR relevante.

Os critérios diagnósticos mais recentes para a síndrome CMMRD podem ser encontrados no sita da ERN GENTURIS (www.genturis.eu), na secção CMMRD, nas normas de orientação clínicas, no guia de bolso: Guideline summary table of the ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management.

A comunicação dos resultados dos estudos deve ser acompanhada de aconselhamento genético.

Dada a raridade da CMMRD, é fundamental a colheita de dados sobre os resultados da vigilância e do tratamento de todos os pacientes diagnosticados com CMMRD. O seu médico poderá propor que as suas informações sejam registadas num registo clínico, de acordo com o quadro legal aplicável no seu país de origem.



Estudo em cascata (estudo de familiares) para CMMRD e síndrome de Lynch*

O estudo em cascata é o processo de aconselhamento genético e estudo genético germinativo aos membros da família que estão em risco de terem a síndrome CMMRD ou a síndrome de Lynch*. O médico geneticista identificará os familiares para os quais o estudo genético será relevante e irá propor-lhes aconselhamento genético, podendo fornecer uma carta ao paciente-índex dirigida a esses familiares**. O estudo desses familiares e o acompanhamento dos portadores com medidas clínicas adequadas quando necessárias, pode salvar vidas e melhorar a qualidade de vida.**

Os irmãos de um paciente com CMMRD têm 25% de risco de síndrome CMMRD e 50% de risco de síndrome de Lynch.
→ Os estudos genéticos germinativos para CMMRD devem ser propostos a qualquer irmão de um paciente com CMMRD, independentemente da idade ou situação clínica.

* Os pais de um paciente com CMMRD têm quase 100% de risco de síndrome de Lynch. Familiares mais distantes também podem estar em risco de síndrome de Lynch, dependendo da sua posição na árvore genealógica.

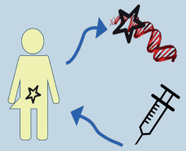
→ O estudo em cascata para síndrome de Lynch deve ser oferecida aos pais e todos os familiares adultos de ambas as linhas parentais. Mais informações sobre a síndrome de Lynch podem ser encontradas no site da ERN GENTURIS.

Vigilância oncológica e prevenção do câncer em pacientes com CMMRD

Os programas de vigilância das síndromes de cancro hereditário visam a deteção precoce do cancro. A deteção precoce do cancro permite, geralmente, um tratamento mais imediato e um melhor prognóstico. Por isso, é importante participar regularmente nos programas de vigilância oferecidos.

Existem programas de vigilância específicos para doentes com CMMRD (especialmente para tumores do trato gastrointestinal e do cérebro). Estes programas podem variar entre países.
As lesões pré-malignas devem, sempre que possível, ser ressecadas.
A eficácia dos medicamentos destinados a reduzir o risco de tumores em doentes com CMMRD não foi validada.

Os pacientes e/ou seus pais devem consultar os seus médicos ou contactar centros especializados para obter recomendações específicas do seu país. As recomendações atuais a nível europeu podem ser encontradas no site da ERN GENTURIS: www.genturis.eu na secção "Guidelines and pathways".

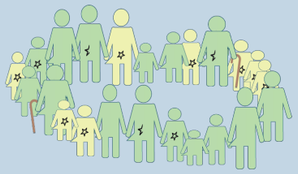


Tratamento oncológico personalizado

Existem recomendações específicas de tratamento para tumores associados ao CMMRD. Estas recomendações podem variar entre países. Os pacientes e/ou seus pais devem consultar os seus médicos ou contactar centros especializados apara obter recomendações específicas do seu país. As recomendações atuais a nível europeu podem ser encontradas no site da ERN GENTURIS: www.genturis.eu na secção "Guidelines and pathways".
Recomenda-se o envolvimento de uma equipa multidisciplinar que abranja diversas especialidades, uma vez que pode estar indicada determinada terapêutica (como o bloqueio de pontos de controlo imunológico) ou deve ser evitada (como a temozolomida em doentes com glioma de alto grau associado a CMMRD).
As discussões sobre o tratamento do cancro devem ter em conta a possibilidade de tratamentos repetidos devido ao aparecimento sucessivo de tumores malignos. A participação em ensaios clínicos pode ser uma opção.
Em doentes com CMMRD, a suspeita de recidiva deve levar à consideração da ocorrência de um segundo tumor maligno primário. Sempre que possível, mediante autorização do doente com CMMRD e/ou da sua família, devem ser colhidas e armazenadas amostras frescas do tumor (ou realizada a análise molecular direta das mesmas).

Planeamento familiar

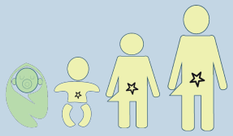
Como a CMMRD é caracterizada por um risco elevado de cancro desde os primeiros anos de vida, está indicada a discussão sobre teste genético pré-implantação ou diagnóstico pré-natal em futuras gestações:
- com os pais de um paciente com CMMRD que estejam em idade reprodutiva.
- com um paciente com CMMRD que esteja em idade reprodutiva.



Apoio entre pares e apoio emocional

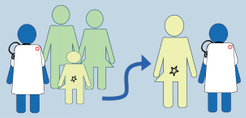
Os pacientes e as suas famílias podem procurar apoio entre pares e apoio emocional repetidamente, em diferentes momentos, por exemplo: - durante a vigilância, - aquando do diagnóstico de um novo cancro, - ao decidir entre opções de tratamento, - durante a terapêutica oncológica em curso, - ao decidir sobre estudos genéticos, incluindo estudos genéticos em menores, - ao informar familiares sobre o risco genético e sobre a possibilidade de realizar estudos genéticos germinativos (preditivos), - ao lidar com o risco elevado de tumores, - ao lidar com o diagnóstico de CMMRD na criança afetada ou num irmão, - no planeamento familiar.

Informações sobre organizações de pacientes podem ser encontradas em: https://www.genturis.eu/l=eng/patient-area/patient-associations.html.



Cuidados ao longo da vida para indivíduos com CMMRD, com ênfase na transição para os cuidados de adultos

Os indivíduos com CMMRD apresentam um risco elevado de cancro e necessitam de cuidados médicos intensivos ao longo de toda a vida.
A atuação de um profissional clínico dedicado e a existência de um programa estruturado de transição de cuidados são fundamentais para realizar, de forma eficaz, a transição de adolescentes e jovens adultos com CMMRD do modelo de cuidados pediátricos para o de adultos. O principal objetivo é promover a autonomia, melhorar a qualidade de vida e mitigar as complicações médicas associadas.



European Reference Network

Genetic Tumour Risk Syndromes (ERN GENTURIS)

Financiado pela União Europeia. As opiniões e pontos de vista expressos são, no entanto, exclusivamente dos autores e não refletem necessariamente os da União Europeia ou da autoridade concedente (Agência Executiva Europeia para a Saúde e Digital – HaDEA). Nem a União Europeia nem a autoridade concedente podem ser responsabilizadas por eles.

www.genturis.eu

© Jelena Meek
08-09-2025 version 2.0
accepted 09-09-2025