critérios não terão uma sensibilidade superior a 40% no caso dos primeiros e 60% no caso dos segundos, o que leva a considerá-los como sub-óptimos para a identificação de portadores de mutações[3]. Actualmente, estão já disponíveis testes moleculares que são aceites como base do diagnóstico da SL. Os testes de instabilidade de microssatélites e imunohistoquímica são armas úteis para identificar os pacientes candidatos a pesquisa de uma mutação específica nos genes de reparação do ADN[4]. A SL refere-se, então, a famílias específicas que transmitem uma mutação hereditária num gene que codifica uma proteína reparadora do ADN, independentemente do preenchimento de critérios da história familiar. A deficiência numa destas proteínas leva à instabilidade de microssatélites[5].

Os portadores de mutações nos genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2* têm diferentes riscos de cancro, bem como pacientes de sexos diferentes. A maioria dos pacientes com SL tem mutações em *MLH1* ou *MSH2*, havendo poucos dados relativamente ao risco de tumores nas outras mutações. A neoplasia mais comum é o carcinoma colo-rectal (CCR), cujo risco cumulativo pode atingir os 70% aos 70 anos de idade[6], sendo também considerável o risco de desenvolver neoplasias malignas extra-cólicas, nomeadamente endométrio, ovário, estômago, intestino delgado, pâncreas, tracto hepatobiliar, tracto urinário superior, cérebro e pele[7]. Nas situações em que estão presentes tumores da pele ou cérebro, o fenótipo também é frequentemente designado por Síndrome de Muir-Torre ou Turcot, respectivamente. Há, igualmente, casos relatados de apresentações atípicas, como cancro da mama no sexo masculino, pulmão, próstata, colo, esófago e fígado[8]. O Quadro III resume os vários tipos de cancro que podem surgir, os riscos associados a cada um deles e a média das idades na data de diagnóstico nos vários estudos analisados. A Figura 1 representa o risco cumulativo máximo para cada tipo de tumor.

Quadro I - Critérios de Amsterdão II[1]

Três ou mais familiares com um tumor do espectro da Síndrome de Lynch*

1. Um dos familiares deve ser parente em 1.º grau dos outros dois.
2. No mínimo duas gerações sucessivas afectadas.
3. No mínimo um dos tumores diagnosticado em idade inferior a 50 anos.
4. Exclusão de polipose adenomatosa familiar do cólon.
5. Os tumores devem ser histologicamente confirmados.

* Tumores do espectro da SL: CCR, endométrio, intestino delgado, ureter e pélvis renal.
SL – Síndrome de Lynch; CCR – carcinoma colo-rectal

Quadro II – Critérios de Bethesda revistos*[2]

Os tumores devem ser testados para instabilidade de microssatélites quando estão presentes um ou mais dos seguintes critérios:

1. Indivíduos com CCR diagnosticado em idade inferior a 50 anos.
2. Indivíduos com CCR síncronos ou metacrónicos, ou associação com outros tumores do espectro da SL†, independentemente da idade.
3. Indivíduos com CCR com características histológicas§ de instabilidade de microssatélites de alto grau‡ diagnosticado em idade inferior a 60 anos.
4. Indivíduos com CCR e um ou mais parentes de 1.º grau com um tumor do espectro da SL†, sendo um dos tumores diagnosticado em idade inferior a 50 anos.
5. Indivíduos com CCR e dois ou mais parentes de 1.º ou 2.º grau com tumores do espectro da SL†, independentemente da idade.

*Estes critérios destinam-se a pacientes com CCR, para identificação daqueles que podem beneficiar da pesquisa de instabilidade de microssatélites no tumor ou directamente da análise imunohistoquímica das proteínas MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Não constituem critérios de diagnóstico para a SL.
†Tumores associados à SL incluem, além do CCR, carcinomas do endométrio, estômago, ovário, pâncreas, ureter e pélvis renal, via biliar, cérebro, adenomas de glândulas sebáceas e queratoacantomas e carcinomas do intestino delgado.
‡Refere-se a alteração em dois ou mais dos 5 painéis de marcadores de microssatélite recomendados pelo National Cancer Institute.
§Presença de infiltrado linfocitário, reacção Crohn-like, tumores mucinosos ou com diferenciação em "anel de sinete" ou padrão de crescimento medular.
SL – Síndrome de Lynch; CCR – carcinoma colo-rectal