



## Família com mutação no gene MUTYH e risco de câncer: relato de caso

Family with mutation in the MUTYH gene and cancer risk: case report

Familia con mutación en el gen MUTYH y riesgo de cáncer: informe de un caso

Júlia Fernandes Álvares da Silva<sup>1</sup>, Cibelle Antunes Fernandes<sup>2</sup>, Vanessa Álvares Teixeira<sup>3</sup>, Maíra Rocha Machado de Carvalho<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Descrever e discutir relato de caso de família com mutações no gene MUTYH, abordando riscos, rastreio e diferenciação fenotípica de heterozigotos e homozigotos. **Detalhamento de caso:** Relato de caso observacional, transversal, descritivo, abrangendo 5 adultos de família com mutação do gene MUTYH. A paciente índice (II/2) e sua irmã (II/3) apresentaram a mutação p.G382D em homozigose; o irmão (II/1) apresentou homozigose. A paciente II/2 realizou 12 colonoscopias em 10 anos, com retirada de 15 pólipos. A irmã II/3 em 12 anos, 22 colonoscopias, 57 pólipos, e desenvolveu carcinoma basocelular. O irmão II/1 teve um adenocarcinoma tubular polipoide diagnosticado após 4 colonoscopias, em 16 anos. O pai (I/1), sem testagem genética, apresentou adenocarcinoma e melanoma em idade avançada. A mãe (I/2), sem testes genéticos, apresentou aos 64 anos diagnóstico de glioma; aos 56 anos câncer de tireoide papilífero e dois carcinomas basocelulares; entre 62 e 63 anos remoção de dois adenomas tubulares de baixo grau, no reto e no ceco e, após 60 anos, remoção de 24 pólipos de glândulas fúndicas. **Considerações finais:** Pretende-se aumentar a conscientização sobre a síndrome e seus riscos, promovendo planejamento adequado, vigilância e detecção precoce.

**Palavras-chave:** Polipose adenomatosa do colo, Neoplasias colorretais, Predisposição genética para doença.

### ABSTRACT

**Objective:** To describe and discuss a case report of a family with mutations in the MUTYH gene, addressing risks, screening, and phenotypic differentiation of heterozygotes and homozygotes. **Case details:** Observational, cross-sectional, descriptive case report, covering 5 adults from family with MUTYH gene mutation, performed through a semi-structured clinical interview and analysis of complementary exams. The index patient (II/2) and her sister (II/3) presented the p.G382D mutation in homozygosis; the brother (II/1) presented homozygosis. Patient II/2 underwent 12 colonoscopies in 10 years, with removal of 15 polyps. Sister II/3 in 12 years, 22 colonoscopies, 57 polyps, and developed basal cell carcinoma. Brother II/1 had a polypoid tubular adenocarcinoma diagnosed after 4 colonoscopies, in 16 years. The father (I/1), without genetic testing, developed adenocarcinoma and melanoma at an advanced age. The mother (I/2), without genetic testing, was

<sup>1</sup> Secretaria de Estado do Distrito Federal (SES-DF), Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS), Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), Brasília – DF.

<sup>2</sup> Secretaria de Estado do Distrito Federal (SES-DF), Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS), Hospital de Base do Distrito Federal (HB/IGESDF), Brasília – DF.

<sup>3</sup> Secretaria de Estado do Distrito Federal (SES-DF), Hospital Regional de Taguatinga (HRT), Brasília – DF.

diagnosed with glioma at age 64; papillary thyroid cancer and two basal cell carcinomas at age 56; between ages 62 and 63, two low-grade tubular adenomas were removed from the rectum and cecum; and, after age 60, 24 polyps from the fundic glands were removed. **Final considerations:** The aim is to raise awareness about the syndrome and its risks, promoting adequate planning, surveillance, and early detection.

**Keywords:** Adenomatous polyposis coli, Colorectal neoplasms, Genetic predisposition to disease.

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir y discutir un caso clínico de una familia con mutaciones en el gen MUTYH, abordando riesgos, tamizaje y diferenciación fenotípica de heterocigotos y homocigotos. **Detalles del caso:** Reporte de caso descriptivo, observacional, transversal, de 5 adultos de una familia con mutación del gen MUTYH, entrevista clínica semiestructurada y análisis de exámenes complementarios. La paciente índice (II/2) y su hermana (II/3) presentaron la mutación p.G382D en homocigotidad; El hermano (II/1) presentó homocigotidad. El paciente II/2 se sometió a 12 colonoscopias en 10 años, con extracción de 15 pólipos. Hermana II/3 en 12 años, 22 colonoscopias, 57 pólipos y desarrolló carcinoma basocelular. El hermano II/1 tenía un adenocarcinoma tubular polipoide diagnosticado después de 4 colonoscopias en 16 años. El padre (I/1), sin estudio genético, presentó adenocarcinoma y melanoma en edad avanzada. A la madre (I/2), sin pruebas genéticas, le diagnosticaron glioma a los 64 años; a los 56 años, cáncer papilar de tiroides y dos carcinomas de células basales; entre los 62 y 63 años de edad, extirpación de dos adenomas tubulares de bajo grado en recto y ciego y, después de los 60 años, extirpación de 24 pólipos de las glándulas fúndicas. **Consideraciones finales:** El objetivo es aumentar la conciencia sobre el síndrome y sus riesgos, promoviendo una adecuada planificación, vigilancia y detección temprana.

**Palabras clave:** Poliposis adenomatosa del colon, Neoplasias colorrectales, Predisposición genética a la enfermedad.

## INTRODUÇÃO

MUTYH é uma enzima responsável pela reparação de excisão de bases, codificada por um gene homônimo, e desempenha um papel crucial na correção de erros de DNA, conferindo um fator de proteção celular. Mutações nessa enzima estão associadas à Síndrome de Polipose Associada a MUTYH (Síndrome de MAP), uma doença autossômica recessiva caracterizada pela presença de múltiplos adenomas colorretais e alta predisposição ao câncer gastrointestinal (CURIA MC, et al., 2020).

O fenótipo da síndrome de MAP varia de acordo com o genótipo e com fatores ambientais e epigenéticos (CASPER M, et al., 2018). Dentre as manifestações colônicas de indivíduos com síndrome de MAP está o desenvolvimento de pólipos colorretais, por volta de 10 a 100 até a quinta década, sendo o adenoma o tipo predominante, podendo aparecer pólipos hiperplásico e/ou serrilhados sésseis (SIEBER, OM, et al., 2003; GROVER S, et al., 2012).

A mutação bialélica de MUTYH é um evento raro, identificado em menos de 1% dos indivíduos diagnosticados com câncer colorretal. Aproximadamente 1 a 2% da população geral carrega uma única variante patogênica de linhagem germinativa (monoalélica) MUTYH (CLEARY SP, et al., 2009). Estima-se que os pacientes com MAP tenham um risco acumulado de até 100% de desenvolvimento de câncer colorretal na ausência de vigilância (CURIA MC, et al., 2020; GROVER S, et al., 2012; VOGT S, et al., 2009).

Pacientes com MAP apresentam risco aumentado de desenvolver malignidades extracolônicas incluindo câncer de pulmão, hematológico, cerebral e de pele (ZAFFARONI G, et al., 2024). Magrin L, et al. (2022) cita aumento na incidência de câncer duodenal, de mama, de ovário, de pâncreas, de bexiga e de pele. Syngal S, et al. (2003) fala em risco moderadamente aumentado para câncer de tireoide.

De acordo com Theodoratou E, et al. (2010) e WIN AK, et al. (2015), o risco de câncer em portadores monoalélicos parece não ser elevado em relação à população geral.

O fenótipo da Síndrome de MAP é frequentemente difícil de distinguir de outras síndromes hereditárias de câncer colorretal, como a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) e a Síndrome de Lynch (POULSEN M, e BISGAARD M, 2008). Ao contrário da Polipose Adenomatosa Familiar, o número de adenomas é frequentemente menor na MAP (de 5 a 100). Contudo, existe um amplo espectro fenotípico de manifestações na Síndrome de MAP, que pode variar de polipose leve a grave (LAARABI FZ, et al., 2012).

Para pacientes com cerca de 15 ou mais adenomas colorretais, especialmente se nenhuma mutação germinativa de APC tiver sido identificada, e a história familiar for compatível com herança recessiva, o teste genético de MUTYH é indicado para o diagnóstico. Sieber OM, et al. (2003) sugerem que o cuidado clínico de pacientes com mutações bialélicas MUTYH deve ser semelhante ao de pacientes com polipose adenomatosa familiar clássica ou atenuada.

MUTYH pode ser um novo alvo terapêutico e estudos futuros poderão esclarecer as suas funções específicas na prevenção de doenças e na melhoria da quimio-sensibilidade das células cancerígenas (CURIA MC, et al., 2020). Por se tratar de uma síndrome hereditária com risco aumentado de câncer colorretal, o seu conhecimento pela comunidade médica, incluindo a apresentação de relato de caso, pode influenciar novos estudos com objetivo de melhora da sobrevida dos pacientes.

Embora rara, essa síndrome genética eleva o risco de câncer colorretal e de outros tipos de câncer. Assim, toda e qualquer ferramenta adicional que possa auxiliar no diagnóstico precoce, determinar prognóstico e orientar um seguimento mais adequado para esses pacientes é importante.

Este estudo teve como objetivo descrever e discutir relato de caso de cinco participantes adultos de uma família com mutação no gene MUTYH, abordando riscos, rastreamento e diferenciação fenotípica de heterozigotos e homozigotos.

## DETALHAMENTO DE CASO

Estudo do tipo relato de caso, observacional, braço único, transversal, descritivo e retrospectivo realizado a partir de entrevista clínica e análise de exames complementares. O estudo encontra-se aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde sob CAAE 82542424.6.0000.5553, parecer 7.220.552.

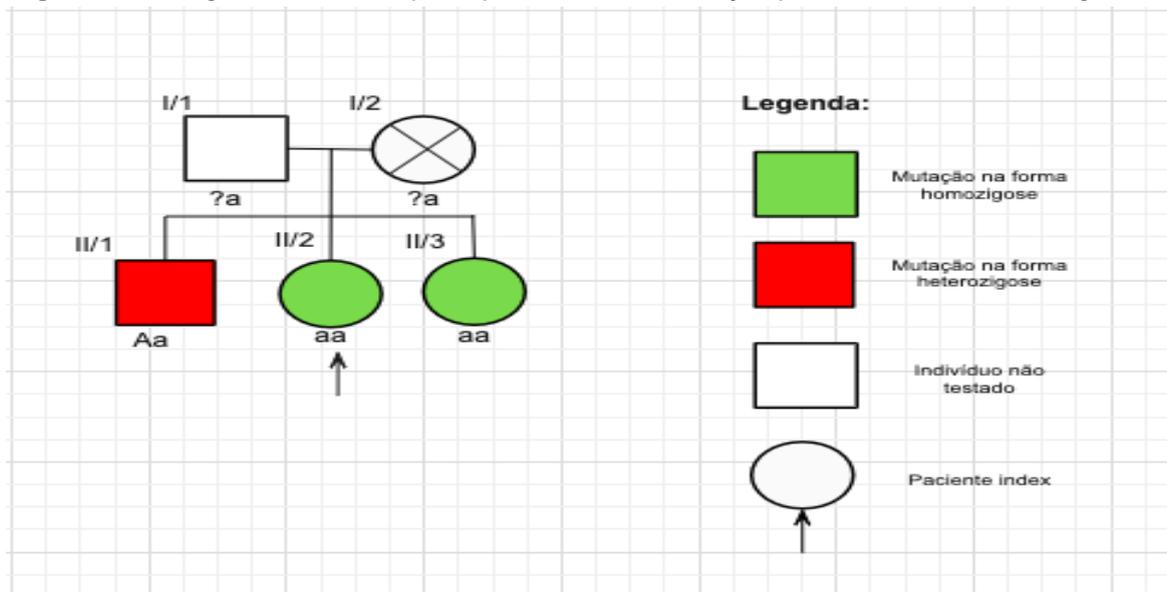
A partir da identificação dos possíveis participantes familiares no contexto hospitalar, considerando pesquisa com grupo familiar, a proposta foi de realização de visita domiciliar. A amostra foi de conveniência e abrangeu 5 participantes adultos de uma mesma família com mutação do gene MUTYH. Nossa população-alvo foram os pais e os filhos da família, incluindo um membro com desfecho de óbito. Isso porque o desfecho de óbito poderia estar associado ao tema da presente pesquisa. Os dados do familiar falecido fizeram parte da pesquisa a partir da participação de seu responsável legal fornecendo seu histórico clínico e pessoal. Assim, foram previstos dois tipos de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE e TCLR-R), um para os participantes vivos e um referente ao falecido. A entrevista clínica foi realizada com um roteiro de entrevista semiestruturado elaborado pelas pesquisadoras.

Foram analisados os dados coletados na entrevista clínica, associados ao histórico clínico de prontuário médico, e os resultados dos exames complementares. Especificamente, foram foco de análise os seguintes dados dos participantes, considerando as variáveis: Idade, Sexo, Estado civil, Filiação, Descendentes, Histórico Clínico, Comorbidades e Cirurgias Prévias, Desfecho Clínico, Exames Complementares e Exame Genético.

Este estudo apresenta uma família brasileira composta por dois pais não consanguíneos (I/1 e I/2) e três filhos (II/1, II/2 e II/3). I/1 é viúvo, natural de Pirapora, Minas Gerais, e I/2 é natural de Uberaba, Minas Gerais, falecida. Todos os membros da família se identificam como pertencentes à raça branca. Os pais possuem ensino médio completo, enquanto os filhos possuem ensino superior completo. Os filhos também são de Minas Gerais e todos os três são casados. I/1 tem 84 anos, I/2 faleceu aos 64 anos, II/1 tem 61 anos, II/2 tem 58 anos e II/3 tem 54 anos. O genograma familiar pode ser visualizado na **Figura 1**.

A paciente índice, II/2, aos 42 anos, assintomática, realizou pesquisa de antígeno carcinoembrionário (CEA) com resultado de 15,2 ng/mL (valor de referência: < 5 ng/mL), o que levou à solicitação de colonoscopia para investigação. Durante a colonoscopia, foi identificada uma lesão vegetante de 3 cm no cólon ascendente, cuja biópsia demonstrou adenocarcinoma in situ (intraepitelial) associado a adenoma tubular viloso com displasia de alto grau. O tratamento realizado foi de hemicolecomia à direita. Na ultrassonografia de abdome, foi identificado um pólipso na vesícula biliar; a biópsia revelou colecistite crônica e focos de metaplasia pilórica.

**Figura 1** - Genograma da família participante, com identificação por sexo e característica genética.



**Fonte:** Silva JFA, et al., 2025.

Devido ao fato de a paciente II/2 ser jovem e apresentar neoplasia intestinal e metaplasia pilórica, foi realizada investigação genética, cuja análise revelou a presença da mutação p.G382D em homozigose no exon 13, associada à Síndrome de MAP. A irmã da paciente (II/3) também foi testada, revelando a presença da mesma mutação em homozigose. O irmão (II/1) foi diagnosticado com a mutação na forma de heterozigose. Os pais (I/1 e I/2) optaram por não realizar testagem genética.

Dada a maior predisposição ao desenvolvimento de neoplasias, os membros da família foram submetidos a rastreio em conformidade com os resultados genéticos, idade e exames prévios de rastreio. A paciente índice II/2 realizou rastreio durante 10 anos até a presente data. Nesse período, foram realizadas 12 colonoscopias, resultando em um total de 20 pólipos intestinais, dos quais 12 eram adenomas tubulares de baixo grau, 3 adenomas tubulares de alto grau e 5 pólipos hiperplásicos. Foram realizadas também 7 endoscopias, observando-se 13 pólipos de glândulas fúndicas. A paciente passou por 3 ressonâncias de abdome, que mostraram achados benignos de nódulos hipervascularizados esparsos pelo parênquima, sendo o maior com 0,9 cm, todos estáveis ao longo de 4 anos.

Aos 50 anos, em um hemograma de rotina, a paciente índice II/2 apresentou leucocitose de 63.800/mm<sup>3</sup>, com células blásticas, desvio à esquerda e plaquetose. A biópsia de medula óssea confirmou o diagnóstico de leucemia mieloide crônica, da qual a paciente está em tratamento há 8 anos, atualmente utilizando Dasatinibe e em remissão.

A mãe da paciente (I/2) de 62 anos, após apresentar sintomas neurológicos de sonolência e perda cognitiva, foi submetida a investigação com ressonância magnética de crânio, que revelou lesão expansiva no hemisfério direito. A biópsia da lesão demonstrou imagem compatível com glioma de baixo grau na forma de uma gliomatose, com células neoplásicas suscetíveis a uma intensa reação astrocitária. A paciente I/2 recebeu tratamento com radioterapia e quimioterapia utilizando Temodal, sem sucesso. Foi a óbito dois anos após o diagnóstico. Anteriormente, a paciente I/2 foi submetida a uma tireoidectomia parcial devido a um

câncer de tireoide papilífero aos 56 anos. Aos 58 anos, ela apresentou dois carcinomas basocelulares, e, entre os 62 e 63 anos, teve dois adenomas tubulares de baixo grau removidos, um localizado no reto e o outro no ceco. Além disso, entre os 61 e 63 anos, foram retirados 24 pólipos de glândulas fúndicas.

A irmã da paciente índice (II/3) iniciou rastreio aos 41 anos e, em um período de 12 anos, realizou 22 colonoscopias, totalizando 57 pólipos. Desses, 3 eram pólipos hiperplásicos e 54 adenomas tubulares com displasia de baixo grau. Aos 52 anos, apresentou um carcinoma basocelular, que foi retirado cirurgicamente. A paciente possui imagens em tomografia computadorizada de tórax que mostram pequenos nódulos pulmonares em vidro fosco, estáveis por 2 anos, além de 2 nódulos nas mamas, direita e esquerda, também com características benignas e estáveis há 2 anos. Adicionalmente, apresenta um nódulo hepático hipervascular no segmento IVA, estável há 12 anos. Durante um período de 12 anos, foram realizadas 12 ecografias de tireoide, 17 ecografias transvaginais e 9 ressonâncias de crânio, todas sem evidências de malignidade.

O paciente II/1, irmão da paciente índice e heterozigoto para a mutação em questão, tem 61 anos, realizou 4 colonoscopias em um período de 16 anos, totalizando 1 adenocarcinoma tubular polipóide e um pólipo hiperplásico. O pai da paciente índice (I/1), que não realizou testagem genética, fez 3 colonoscopias de rastreio em um período de 5 anos, com achados de 1 adenocarcinoma tubular com displasia de baixo grau e 1 pólipo hiperplásico. Aos 85 anos, apresentou melanoma maligno variante desmoplásica em pele de região fotoexposta, sem doença metastática, que foi ressecado cirurgicamente e não apresentou recidivas após 12 meses.

Durante o acompanhamento, as duas pacientes com mutação bialélica tiveram a sugestão de realizar ressecção intestinal preventiva, no entanto, ambas recusaram e optaram pelo rastreio com colonoscopias. Um aspecto relevante observado no grupo familiar foi sua resposta emocional diante da testagem e descoberta de mutação genética. Durante as entrevistas foi verificada presença de sentimento de insegurança sobre o rastreio, principalmente nos primeiros anos do diagnóstico, quando a comunidade científica ainda não possuía dados consistentes na literatura para orientar o rastreamento.

## DISCUSSÃO

O diagnóstico de câncer de cólon na paciente índice foi inicialmente sugerido pela dosagem elevada de antígeno carcinoembrionário (CEA). No entanto, evidências mostram que este marcador não é eficaz na detecção de câncer assintomático, apresentando baixa sensibilidade e especificidade, especialmente nos estágios iniciais da doença (FLETCHER RH, 1986).

Indivíduos com polipose associada ao gene MUTYH tendem a desenvolver entre 10 e 100 pólipos colorretais durante a quinta ou sexta décadas de vida (SIEBER OM, et al., 2003; GROVER S, et al., 2012), conforme observado nas duas pacientes homozigotas analisadas. Embora se estime que entre 20% a 25% dos casos de câncer colorretal (CCR) resultem de fatores genéticos herdados, os genes conhecidos que predispõem a essa malignidade respondem por menos de 5% dos casos (MAO R, et al., 2021). Dessa forma, critérios foram estabelecidos para a realização de testes genéticos em pacientes com câncer colorretal, destacando que a presença de mais de 15 adenomas colorretais síncronos ou o diagnóstico de câncer colorretal antes dos 50 anos de idade constitui um dos critérios mais eficazes para identificar portadores da mutação bialélica MUTYH (MAO R, et al., 2021). A paciente índice atendia a ambos os critérios de testagem no momento do diagnóstico de câncer colorretal.

No que diz respeito ao rastreio de câncer colorretal em homozigotos, há consenso sobre a necessidade de rastreio por colonoscopia, considerando o risco acumulado de até 100% de desenvolvimento de câncer colorretal na ausência de vigilância (CURIA MC, et al., 2020; MAO R, et al., 2021). Recomenda-se que o exame seja realizado com intervalos de 1 a 2 anos, com início entre 25 e 30 anos de idade (BALAGUER F, et al., 2007; SYNGAL SM, et al., 2015). Outros guidelines recomendam iniciar o rastreio mais cedo, por volta de 18 a 20 anos de idade (MONAHAN K, et al., 2020; YANG J, et al., 2020).

Em relação ao rastreio do trato gastrointestinal superior, dois guidelines recomendam endoscopia ao

diagnóstico da mutação bialélica ou aos 30 a 35 anos (SYNGAL SM, et al., 2015; YANG J, et al., 2020). Adicionalmente, Balanguer F, et al. (2007) sugere que a triagem da tireoide seja anual, por meio de exame físico e/ou ultrassom, uma vez que indivíduos com polipose relacionada ao MUTYH apresentam um risco moderado de câncer de tireoide. Contudo, não existem dados suficientes que comprovem a eficácia da monitorização da tireoide nesse grupo (SYNGAL SA, et al., 2015). Por exemplo, a mãe da paciente índice (I/2) apresentou câncer de tireoide, mas não foi submetida a testes para determinar a presença de mutação mono ou bialélica.

No que se refere ao rastreamento de neoplasias extra-intestinais, um consenso europeu indica que, apesar dos riscos aparentemente aumentados de câncer, não há evidência que suporte a relação custo-eficácia ou benefício prognóstico do rastreamento extra-intestinal em pacientes com polipose associada a MUTYH (MAP) (ZAFFARONI G, et al., 2024).

Por outro lado, apesar da necessidade de mais estudos, cada vez mais são enfatizadas as manifestações extracolônicas entre os pacientes com MAP. Por exemplo, Magrin L, et al. (2022) cita outras possibilidades como câncer duodenal, de mama, de ovário, de pâncreas, de bexiga e de pele e chega a afirmar que o termo mais adequado seria “síndrome tumoral associada a MUTYH”, em razão da multiplicidade de tumores observados em pacientes com MAP. O relato de caso apoia essa afirmação, pois I/1, I/2 e II/3 foram diagnosticados com câncer de pele, I/2 desenvolveu câncer cerebral e de tireoide e II/2 apresentou câncer hematológico.

No que se refere à terapia com colonoscopias seriadas ou à abordagem cirúrgica de colectomia total, indicações cirúrgicas incluem a presença de múltiplos adenomas com mais de 6 mm, um aumento significativo no número de adenomas e a dificuldade em examinar adequadamente o cólon devido a múltiplos pólipos pequenos (SYNGAL S, et al., 2015). Ademais, a cirurgia pode ser uma opção de manejo, considerando fatores como idade, comorbidades, carga de pólipos e prognóstico funcional esperado (ZAFFARONI G, et al., 2024). No caso em questão, as duas pacientes com mutação bialélica optaram por realizar o rastreamento por meio de colonoscopias e, até o momento, apresentam um bom controle.

Alguns estudos indicam que o risco de neoplasia em portadores de variantes monoalélicas é controverso (CURIA MC, et al., 2020), ou até mesmo superior ao observado na população geral (CLEARY SP, et al., 2009). No entanto, pesquisas mais recentes sugerem que as variantes patogênicas monoalélicas do MUTYH não estão associadas à polipose, e não parecem aumentar significativamente o risco de neoplasias colorretais (THEODORATOU E, et al., 2010; WIN A K, et al., 2015). Atualmente é recomendado que o rastreamento para esses indivíduos seja baseado no histórico familiar (WIN AK, et al., 2015; BREEN KE, et al., 2022). No relato de caso em questão, foi identificado apenas um indivíduo (II/1), de 61 anos, como portador da forma monoalélica, que apresentou apenas dois pólipos intestinais e não teve diagnósticos de neoplasia até o momento, corroborando as evidências mais recentes da literatura.

Embora não tenham sido submetidos a testes, observa-se que pelo menos um dos pais carrega a forma monoalélica, uma vez que um dos filhos (II/1) herdou um gene normal. O fato de I/1, de 84 anos, ter apresentado apenas alguns pólipos ao longo da vida sugere que ele também pode ser portador da forma monoalélica. Em contrapartida, a paciente I/2, ao longo de um período de 7 anos, apresentou 24 pólipos gástricos, além de câncer cerebral, dois cânceres de pele, dois adenomas tubulares e câncer de tireoide, o que torna mais provável que ela possua a mutação bialélica.

As experiências dos participantes, relatadas e observadas, evidenciam a necessidade de uma abordagem multidisciplinar no acompanhamento desses pacientes, que inclua, não apenas o rastreamento clínico, mas também o suporte emocional e psicológico, considerando as ansiedades e inseguranças que surgem após a descoberta de mutações genéticas. Além disso, a pesquisa genética deve ser incentivada em famílias com histórico de câncer, visto que a identificação de variantes patogênicas pode guiar o manejo clínico e as estratégias de rastreamento.

Por fim, a disseminação do conhecimento sobre a Síndrome de MAP é fundamental para que a comunidade médica possa reconhecer os sinais da condição, implementar protocolos de rastreamento adequados e, conseqüentemente, melhorar a sobrevivência e a qualidade de vida dos pacientes afetados. Estudos futuros devem focar em elucidar as funções específicas da MUTYH, bem como explorar novas abordagens terapêuticas que possam beneficiar os portadores de mutações neste gene.

## REFERÊNCIAS

1. BALAGUER F, et al. Identification of MYH Mutation Carriers in Colorectal Cancer: A Multicenter, Case-Control, Population-Based Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2007; 5(3): 379–387.
2. BREEN KE, et al. An updated counseling framework for moderate-penetrance colorectal cancer susceptibility genes. *Genet Med*, 2022; 24(12): 2587-2590.
3. CASPER M, et al. Phenotypic Variability of MUTYH-Associated Polyposis in Monozygotic Twins and Endoscopic Resection of a Giant Polyp in Pregnancy. *Am J Gastroenterol*, 2018; 113(4): 625-627.
4. CLEARY SP, et al. Germline MUTYH Human Homologue Mutations and Colorectal Cancer: A Multisite Case-Control Study. *Gastroenterology*, 2009; 136(4): 1251–1260.
5. CURIA MC, et al. MUTYH: Not just polyposis. *World Journal of Clinical Oncology*, 2020. 11(7): 428–449.
6. FLETCHER RH. Carcinoembryonic Antigen. *Annals of Internal Medicine*, 1986; 104(1): 66.
7. GROVER S, et al. Prevalence and Phenotypes of APC and MUTYH Mutations in Patients With Multiple Colorectal Adenomas. *JAMA*, 2012; 308(5).
8. LAARABI F, et al. The first mutations in the MYH gene reported in Moroccan colon cancer patients. *Gene*, 2012; 496(1): 55–58.
9. MAGRIN L, et al. Síndrome tumoral associada a MUTYH: A outra face da MAP. *Oncogene* 2022; 2531–2539.
10. MAO R, et al. Genetic testing for inherited colorectal cancer and polyposis, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*, 2021; 23(10): 1807–1817.
11. MONAHAN K, et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *BMJ Journals*, 2020; 69: 411-444.
12. POULSEN M, et al. MUTYH Associated Polyposis (MAP). *Current Genomics*, 2008; 9(6): 420–435.
13. SIEBER OM, et al. Multiple Colorectal Adenomas, Classic Adenomatous Polyposis, and Germ-Line Mutations in MYH. *New England Journal of Medicine*, 2003; 348(9): 791–799.
14. SYNGAL S, et al. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *American Journal of Gastroenterology*, 2015; 110(2): 223–262.
15. THEODORATOU E, et al. A large-scale meta-analysis to refine colorectal cancer risk estimates associated with MUTYH variants. *British Journal of Cancer*, 2010; 103(12): 1875–1884.
16. VILLY MC, et al. Endometrial cancer may be part of the MUTYH-associated polyposis cancer spectrum. *European Journal of Medical Genetics*, 2022; 65(1): 104385.
17. VOGT S, et al. Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology*, 2009; 137(6):1976-85. e1-10.
18. WIN AK, et al. Risk of Colorectal Cancer for Carriers of Mutations in MUTYH, With and Without a Family History of Cancer. *Gastroenterology*, 2014; 146(5): 1208-1211.e5.
19. YANG J, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes. *Gastrointest Endosc*, 2020; 91(5): 963-982.e2.
20. ZAFFARONI G, et al. Updated European guidelines for clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP), MUTYH-associated polyposis (MAP), gastric adenocarcinoma, proximal polyposis of the stomach (GAPPS) and other rare adenomatous polyposis syndromes: a joint EHTG-ESCP revision. *British Journal of Surgery*, 2025; 111(5).