

Edição XV

Oncologia e Hematologia

Capítulo 17

SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO AO CÂNCER PEDIÁTRICO

ÁDRIA CARVALHO MONTEIRO¹
GABRIELA SANDRI DALLA NORA¹
GEISON ELIOMAR GONÇALVES ROCHA¹
ISABELA CORÓ ZUCOLOTTO¹
ISADORA SUSIN FABIANI¹
JÚLIA BRUM DA LUZ¹
JULIA TAINÁ SIGNOR PIAIA¹
LARISSA CAUZ¹
MICAEL GUZZON¹
MILENA MORAES¹
PIETRA SOARES CUNERT¹
RAFAELA RAUG VIEIRA LAGO SALAPATA¹
TAUANE BRAMBATTI²
VALERIA JOANA PASQUALOTTO¹
VITÓRIA PANIZ²

¹Discente - Medicina na Universidade de Passo Fundo

²Discente – Medicina na Atitus Educação

Palavras-Chave: Oncologia; Síndromes; Câncer Pediátrico.

DOI

10.59290/8133225902

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

As síndromes de predisposição ao câncer pediátrico representam um campo emergente e de enorme relevância na oncologia contemporânea, revelando a complexa interação entre genética e ambiente no desenvolvimento das neoplasias da infância. Esses distúrbios genéticos, geralmente resultantes de mutações germinativas em genes supressores tumorais, reparadores de DNA ou reguladores do ciclo celular, conferem risco elevado para o surgimento precoce de tumores, frequentemente múltiplos e de comportamento agressivo. Embora individualmente raras, em conjunto respondem por uma fração expressiva dos casos de câncer infantil e impõem desafios diagnósticos e terapêuticos significativos, já que seus sinais iniciais costumam ser discretos e facilmente confundidos com condições benignas comuns na pediatria.

Reconhecer essas síndromes é fundamental para identificar precocemente as crianças em risco e implementar protocolos de vigilância capazes de detectar neoplasias em estágios iniciais, quando as chances de cura são maiores e os tratamentos menos agressivos. Estratégias de rastreamento e acompanhamento baseadas em evidências também reduzem a morbidade associada e orientam medidas preventivas em familiares portadores das mesmas mutações, ampliando o alcance das intervenções para além do paciente pediátrico.

Nos últimos anos, avanços expressivos em genética molecular e tecnologias de sequenciamento têm ampliado de forma notável a compreensão dos mecanismos envolvidos, possibilitando a identificação de mutações específicas e a estratificação do risco individual. Esses progressos reforçam a necessidade de uma abordagem verdadeiramente multidisciplinar, que envolva pediatras, oncologistas, geneticistas e equipes de apoio, garantindo não apenas diag-

nósticos e tratamentos precisos, mas também aconselhamento genético, suporte psicossocial e planejamento reprodutivo. Portanto, compreender as síndromes de predisposição ao câncer pediátrico é um passo essencial para enfrentar desafios científicos e, sobretudo, para revolucionar o cuidado oncológico, unindo prevenção, diagnóstico precoce e tratamentos individualizados.

MÉTODO

O seguinte capítulo caracteriza-se como um estudo descritivo de revisão de literatura, o qual analisou acerca das síndromes de predisposição ao câncer pediátrico e buscou artigos acerca do tema por meio das bases de dados como PubMed, UpToDate e SciELO. Foram utilizados descritores relacionados a essa condição para uma pesquisa mais seletiva tais como “oncologia”, “oncologia pediátrica”, “diagnóstico”, “manejo”, “síndrome de Li-Fraumeni”, “retinoblastoma hereditário”, “neurofibromatose tipo 1”, “síndrome de Beckwith-Wiedemann”. Os critérios de inclusão envolveram artigos publicados de 2020 até o mês de junho de 2025, artigos publicados em português, espanhol e inglês. Foram selecionados artigos que abordassem de forma clara este tema, que tivessem o texto na íntegra por acesso gratuito e que atendessem à proposta do capítulo. Ao total, foram selecionados 15 artigos principais que foram citados ao decorrer deste trabalho, conforme critérios de inclusão e exclusão abordados previamente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Síndrome de Li-Fraumeni

A Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) é uma condição hereditária rara, mas altamente relevante na oncologia pediátrica, marcada por predisposição a múltiplas neoplasias ao longo da vida. O diagnóstico precoce é dificultado pela

semelhança clínica entre manifestações oncológicas e doenças benignas na infância, o que pode atrasar a detecção. A testagem genética é essencial para identificar portadores e implementar programas de vigilância capazes de diagnosticar tumores em estágios iniciais, favorecendo maior eficácia terapêutica. O manejo clínico exige atuação multidisciplinar, envolvendo geneticistas, oncologistas, radiologistas e psicólogos, a fim de garantir cuidado integral e individualizado (FREBOURG *et al.*, 2020; RIBEIRO *et al.*, 2020).

A síndrome decorre, na maioria dos casos, de mutações germinativas no gene TP53, de herança autossômica dominante. A proteína p53 desempenha funções essenciais no controle do ciclo celular, reparo do DNA e indução da apoptose, e sua perda de função aumenta a suscetibilidade ao desenvolvimento tumoral. A apresentação clínica é heterogênea, variando em idade de início e espectro de tumores, inclusive dentro de uma mesma família. No Brasil, a mutação TP53 p.R337H é particularmente prevalente nas regiões sul e sudeste, associando-se a tumores pediátricos como o carcinoma adrenocortical e o neuroblastoma (RIBEIRO *et al.*, 2020; VOLC *et al.*, 2020).

A vigilância oncológica é considerada um dos pilares no manejo de pacientes pediátricos com SLF. Recomenda-se a realização de consultas clínicas periódicas, ultrassonografias abdominais trimestrais ou quadrimestrais até os 18 anos e ressonâncias magnéticas de corpo inteiro e de crânio, anualmente, desde o primeiro ano de vida. Embora a ressonância seja um recurso valioso para detecção precoce, limitações como custo, necessidade de sedação em crianças e elevada taxa de falso-positivos podem comprometer sua aplicabilidade. Dessa forma, a eficácia da vigilância depende não apenas dos métodos empregados, mas também de aconselhamento genético, suporte psicológico e equi-

pes especializadas na interpretação dos resultados (FREBOURG *et al.*, 2020).

O tratamento oncológico apresenta desafios, uma vez que terapias genotóxicas, como radioterapia e quimioterapia citotóxica, aumentam o risco de tumores secundários em portadores de mutações no TP53. Sempre que possível, recomenda-se evitar essas modalidades, priorizando estratégias terapêuticas menos genotóxicas. Entretanto, a decisão clínica deve equilibrar riscos imediatos, relacionados ao controle do tumor atual, com riscos futuros de novas neoplasias. O diagnóstico genético prévio ao tratamento é decisivo para orientar condutas personalizadas. Atualmente, a SLF integra um espectro mais amplo denominado “síndrome de cânceros hereditários relacionados ao TP53” (h-TP53rc), ressaltando a importância de mutações específicas, como a p.R337H, para o manejo clínico e para estratégias de saúde pública no Brasil (RIBEIRO *et al.*, 2020).

Retinoblastoma hereditário

O retinoblastoma é a neoplasia maligna intraocular rara que ocorre na infância, especialmente em crianças com idade inferior a cinco anos, com incidência de 1 caso a cada 20 mil nascidos-vivos, o qual, quando não diagnosticado e tratado precocemente, é caracterizado como uma doença mortal (KAUR & PATEL, 2025). Essa neoplasia desenvolve-se na retina, originada do neuroectoderma, e é subdividida em duas formas: hereditário ou esporádico. No entanto, só será abordado o retinoblastoma hereditário, o qual também pode ser chamado de familiar ou germinativo. Nesse ínterim, o retinoblastoma hereditário ocorre devido a mutações germinativas no gene RB1, este gene tem como papel a codificação da proteína do retinoblastoma (pRB) prevenindo a proliferação celular desordenada, no cromossomo 13q14, resultan-

do na maioria das vezes em tumores bilaterais ou multifocais (BERRY, 2025).

Além disso, cabe ressaltar que pacientes portadores de mutações no gene RB1 têm um risco maior de desenvolver doenças malignas secundárias como sarcomas de tecidos moles, osteossarcoma e melanoma, por exemplo (KAUR & PATEL, 2025). No Brasil, um estudo publicado em 2025 utilizando dados do Registro Hospitalar de Câncer do Instituto Nacional de Câncer, apenas 40% dos participantes tinham retinoblastoma hereditário com história familiar positiva para a doença (BARBOSA *et al.*, 2024). Desse modo, embora essa doença não seja comum na sociedade brasileira, diagnosticar e tratar precocemente os pacientes são essenciais, já que um prognóstico ruim pode ser fatal.

As principais manifestações clínicas incluem leucocoria (reflexo branco na pupila), em 60% dos casos, seguido de estrabismo como a segunda causa mais comum. Além desses achados clínicos, o indivíduo pode apresentar glaucoma, proptose, redução da acuidade visual, hiperemia conjuntival e anormalidades na íris (KAUR & PATEL, 2025). Assim, o diagnóstico é predominantemente clínico, normalmente sem a necessidade de confirmação histopatológica por biópsia da neoplasia. Mas exames complementares como aconselhamento genético é de extrema relevância em casos de retinoblastoma hereditário, já a tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e ultrassonografia bidimensional (US2D) podem ser relevantes no diagnóstico diferencial da doença (INCA, 2022). Além disso, o teste do reflexo vermelho (TRV) ou teste de olhinho, como é chamado popularmente, é essencial para a identificação precoce de alterações oculares segundo as recomendações do Ministério da Saúde.

O tratamento varia de acordo com o estadiamento e lateralização da doença, além da potencialidade de preservação da visão. No Brasil, há um espectro de alternativas terapêuticas que incluem: Cirurgia de enucleação, laserterapia e crioterapia em combinação com quimioterapia - para tumores pequenos, geralmente - radioterapia, transplante autólogo de medula óssea, quimioterapias intravenosa, intravítrea e intra-arterial (INCA, 2022). Logo, o diagnóstico precoce e intervenções imediatas são imprescindíveis.

Neurofibromatose tipo 1 (NF1)

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) faz parte das doenças genéticas mais prevalentes na população, presente em 1 a cada 3.000-6.000 nascimentos, podendo ser adquirida de forma hereditária ou de novo (MOODLEY & LOPEZ, 2024). Nesse viés, ela resulta de uma mutação ocorrida no gene NF1, codificador da neurofibroma, proteína responsável por regular a ação da via RAS a qual é imprescindível na reprodução celular. Dessa forma, a NF1 compõe as RA-Spatias, condições que elevam a predisposição ao câncer em crianças que as apresentam (PERRINO *et al.*, 2024).

Dentro desse contexto, as neoplasias do sistema nervoso central (SNC) são as mais frequentes em crianças com NF1, sendo os gliomas da via óptica a principal manifestação tumoral na idade pediátrica, afetando 15% dessa população, antes dos 7 anos de idade e apenas 15-20% deles evoluem com sintomas como: deterioração visual, estrabismo, proptose, papiledema, nistagmo e puberdade precoce quando o hipotálamo é acometido. Paralelamente a isso, o sexo feminino e a idade menor que 2 anos foram identificados como fatores de risco para progressão tumoral e pior prognóstico. Outros tumores do SNC associados à NF1 incluem astrocitomas pilocíticos e difusos, em menor peri-

odicidade, e tumores da bainha do nervo periférico, embora raros na infância (GUTMANN, 2024; PERRINO *et al.*, 2024).

Além do cenário cerebral, a leucemia mielomonocítica juvenil, o rabdomiossarcoma e o neuroblastoma associados à NF1 mostram incidência muito superior à observada na população pediátrica sem a síndrome, principalmente no período da primeira infância. Nesse viés, o neurofibroma plexiforme é outro achado clínico importante e tem risco cumulativo de 30-50% para câncer infantil dentro desse cenário e potencial, apesar de pequeno, de tornar-se maligno durante essa fase. Sendo assim, nota-se a abrangência oncológica da NF1 em crianças englobando desde sítios como SNC até hematológicos e mesenquimais (PERRINO *et al.*, 2024).

Portanto, a neurofibromatose tipo 1 representa uma das síndromes de predisposição ao câncer infantil mais prevalentes com risco elevado para neoplasias tanto benignas quanto malignas (PERRINO *et al.*, 2024). Sob essa perspectiva, faz-se necessário maior cautela e assiduidade no acompanhamento da doença com o intuito de identificação precoce e de possível quadro oncológico e aplicação de terapias-alvos, mesmo que ainda estejam sujeitas a novas descobertas e avanços.

Síndrome de Beckwith-Wiedemann

A Síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) é uma condição genética rara caracterizada por crescimento exagerado e predisposição ao desenvolvimento de tumores embrionários. Inicialmente descrita em 1963, tornou-se um dos principais modelos para o estudo de distúrbios epigenéticos associados ao crescimento. Sua etiologia está relacionada a alterações genômicas na região cromossômica 11p15.5, a qual abriga genes envolvidos no controle do

crescimento e imprinting genômico (BRIOUDE *et al.*, 2018).

A incidência estimada da SBW é de 1 a cada 10.000 a 13.700 nascidos vivos, sendo considerada uma das síndromes de sobrecrecimento mais prevalentes (SHUMAN *et al.*, 2023). No entanto, acredita-se que a frequência real possa ser maior, uma vez que casos mais leves podem não ser diagnosticados. A síndrome afeta igualmente ambos os sexos e apresenta maior ocorrência em crianças concebidas por técnicas de reprodução assistida (BRIOUDE *et al.*, 2018).

O diagnóstico clínico baseia-se em critérios fenotípicos maiores, como macroglossia, onfalocele e organomegalia, além de sinais adicionais como hemihiperplasia, pregas auriculares e nevos lineares (SHUMAN *et al.*, 2023). Para uniformizar a avaliação, foi proposto em 2018 um sistema de pontuação clínica internacional, que recomenda a confirmação por testes moleculares. Entre os exames disponíveis estão a análise de metilação diferencial das regiões regulatórias do cromossomo 11p15.5, a investigação de disomia uniparental paterna e o sequenciamento de genes específicos (BRIOUDE *et al.*, 2018).

Não existe tratamento curativo para a SBW, e o manejo é direcionado às manifestações clínicas. Medidas cirúrgicas podem ser necessárias, como glossectomia para macroglossia grave e correção de onfalocele. O acompanhamento oncológico é fundamental, uma vez que há risco aumentado de neoplasias, como o tumor de Wilms e o hepatoblastoma. Nesse sentido, recomenda-se rastreamento periódico com ultrassonografia abdominal e dosagem sérica de alfa-fetoproteína (SHUMAN *et al.*, 2023; BRIOUDE *et al.*, 2018). O cuidado deve ser multiprofissional, envolvendo pediatras, geneticistas, cirurgiões, oncologistas e fonoaudiólogos.

A Síndrome de Beckwith-Wiedemann é um distúrbio genético complexo, de expressividade

clínica variável e com risco elevado de complicações oncológicas. O diagnóstico precoce, associado ao monitoramento sistemático e ao manejo multiprofissional, é essencial para reduzir a morbimortalidade e garantir qualidade de vida aos pacientes. Os avanços no entendimento dos mecanismos epigenéticos têm permitido maior precisão diagnóstica e melhor planejamento terapêutico (BRIOUDE *et al.*, 2018; SHUMAN *et al.*, 2023).

Sinais de alerta

O manejo ideal do câncer infantil exige alto nível de suspeita por parte do médico de atenção primária e encaminhamento precoce para um oncologista pediátrico. A detecção e o tratamento precoces podem reduzir a morbidade e as complicações relacionadas à doença (FRAGKANDREA *et al.*, 2013).

É frequente que aos primeiros sinais do câncer a criança não se mostre tão severamente doente, o que pode atrasar o seu diagnóstico. O pediatra geral será, provavelmente, o primeiro médico procurado pela família desta criança e um dos responsáveis pelo diagnóstico precoce. Uma história bem colhida e um exame físico minucioso podem, algumas vezes, flagrar a doença ainda incipiente (RODRIGUES & CARMARGO, 2003).

No box intitulado *A Pediatrician's Perspective*, publicado no *American Family Physician*, estão reunidas recomendações feitas por um pediatra cujo filho faleceu de câncer. Essas orientações continuam sendo consideradas relevantes na prática clínica:

Se você não encontrar qualquer anormalidade após examinar uma criança, sempre diga aos pais que você não encontrou nada errado, mas que eles estejam preparados para retornar com a criança para ser reexaminada caso os sintomas persistam.

Sempre leve a sério a queixa da mãe (pai) que diz que embora não saiba o que está acontecendo, sabe que seu filho não está bem.

Tenha cuidado ao dizer à família que não há nada errado com seu filho.

Fique atento à frequência com que a criança tem sido vista. Se mesmo após algumas consultas você não encontrou nada errado, considere a possibilidade de chamar um outro colega e pedir-lhe que também veja a criança, pois um novo par de olhos poderá notar algo que passou despercebido” (FRAGKANDREA *et al.*, 2013).

A maioria dos sinais de alerta (p. ex., febre, linfadenopatia, vômitos, palidez) também está presente em doenças comuns e benignas e raramente resulta de uma malignidade. É importante interpretar o sinal de alerta em combinação com outros achados da história e do exame físico, especialmente se o paciente apresentar repetidamente o mesmo sintoma ou se o sintoma persistir” (WECHSLER, 2023). Os primeiros sinais de alerta do câncer infantil incluem: Palidez inexplicável e perda de energia, um novo nódulo, massa ou inchaço, perda de peso inexplicável recente, febre inexplicável ou sintomas constitucionais persistentes, hematomas ou sangramentos fáceis, dor prolongada ou contínua em uma ou mais áreas do corpo, mancando, dores de cabeça frequentes, principalmente se ocorrerem pela manhã e estiverem associadas a vômitos, alterações repentinas nos olhos ou na visão” (FRAGKANDREA *et al.*, 2013).

O diagnóstico precoce do câncer pediátrico é fundamental. É importante interpretar os sinais de alerta em combinação com outros achados da história e do exame físico, especialmente se o paciente apresentar repetidamente o mesmo sintoma ou se o sintoma persistir (WECHSLER, 2023). O papel do pediatra geral é essencial para que a suspeita seja levantada de

maneira precoce, garantindo enca-minhamento e tratamento oportunos.

CONCLUSÃO

As síndromes de predisposição ao câncer pediátrico representam um desafio crescente para a prática clínica, tanto pelo impacto na sobrevivência e qualidade de vida das crianças acometidas quanto pelas implicações familiares e sociais envolvidas. O avanço do conhecimento em genética e biologia molecular têm permitido compreender melhor os mecanismos responsáveis por essas condições, possibilitando diagnóstico precoce, aconselhamento genético e estratégias de rastreamento mais eficazes.

A integração entre pediatras, oncologistas, geneticistas e equipes multiprofissionais é fundamental para o manejo adequado desses pacientes, visando não apenas a detecção precoce e o tratamento oportuno das neoplasias, mas também a redução da morbidade associada. Ademais, reconhecer e investigar sinais de alerta para síndromes hereditárias na infância é passo essencial para modificar o curso natural da doença, melhorar os desfechos oncológicos e ofe-

recer perspectivas mais favoráveis para o paciente e sua família.

Entretanto, o diagnóstico precoce continua sendo um obstáculo relevante, uma vez que muitos sinais e sintomas iniciais são inespecíficos e comuns em doenças benignas típicas da infância, o que pode atrasar a suspeita clínica e, consequentemente, a instituição de medidas adequadas. Essa sobreposição clínica reforça a necessidade de interpretação cuidadosa dos sinais de alerta, sobretudo quando persistentes ou recorrentes, e exige do pediatra geral maior vigilância e familiaridade com essas síndromes.

Diante da rápida evolução das pesquisas, torna-se imprescindível a atualização constante dos protocolos clínicos, bem como a ampliação do acesso a testes genéticos, de modo a garantir um cuidado mais equitativo e personalizado. Portanto, compreender as síndromes de predisposição ao câncer pediátrico não se limita ao diagnóstico e tratamento dos tumores, mas envolve uma perspectiva ampliada de prevenção, vigilância contínua e suporte familiar, com vistas a reduzir a morbimortalidade e assegurar melhor qualidade de vida às crianças afetadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARBOSA, A. C. *et al.* Clinical, epidemiological, and care profile of hospitalized patients with retinoblastoma in Brazil. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, São Paulo, v. 88, n. 1, e20230073, 2024.
- BERRY, J. L. Retinoblastoma: Apresentação Clínica, Avaliação e Diagnóstico. In: UpToDate. Waltham, MA: UpToDate, Inc., 2025.
- BRIOUDE, F. *et al.* Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith–Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nature Reviews Endocrinology*, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 229-249, 2018. DOI: 10.1038/nrendo.2017.166.
- FRAGKANDREA, I. *et al.* Signs and symptoms of childhood cancer: a guide for early recognition. *American Family Physician*, Leawood, v. 88, n. 3, p. 185-192, 2013.
- FREBOURG, *et al.* Síndromes de predisposição ao câncer com mutações germinativas no gene TP53. In: ADAM, Michael P. *et al.* (Eds.). *GeneReviews®*. Seattle: University of Washington, 2020.
- GIACOMAZZI, C. R. *et al.* Câncer pediátrico e síndrome de Li-Fraumeni/Li-Fraumeni-like: uma revisão para o pediatra. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 66, supl. 1, p. 115-120, jan. 2020.
- GUTMANN, D. H. Leveraging murine models of the neurofibromatosis type 1 cancer predisposition syndrome to elucidate the cellular circuits that drive pediatric low-grade glioma formation and progression. *Neuro-Oncology Advances*, [s. l.], v. 6, n. 1, p. vdae054, 2024. DOI: 10.1093/noajnl/vdae054.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Retinoblastoma. Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-infantojuvenil/retinoblastoma/retinoblastoma-versao-para-profissionais-de-saude>. Acesso em: 20 set. 2025.
- KAUR, K. Retinoblastoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
- MOODLEY, M. *et al.* Neurofibromatosis type 1 – an update. *Seminars in Pediatric Neurology*, v. 52, p. 101172, dez. 2024. DOI: 10.1016/j.spen.2024.101172.
- PERRINO, M.R. *et al.* Update on pediatric cancer surveillance recommendations for patients with Neurofibromatosis Type 1, Noonan Syndrome, CBL Syndrome, Costello Syndrome, and related RASopathies. *Clinical Cancer Research*, Philadelphia, v. 30, n. 21, p. 4834-4843, 1 nov. 2024. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-1611.
- RODRIGUES, *et al.* Diagnóstico precoce dos tumores pediátricos. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 49, n. 1, p. 29-34, 2003.
- SHUMAN, *et al.* Síndrome de Beckwith-Wiedemann. In: ADAM, M. P. *et al.* (org.). *GeneReviews®*. Seattle: University of Washington, 1993-2025.
- VOLC, S. M. *et al.* A mutação brasileira TP53 (R337H) e os sarcomas. *Plos One*, v. 15, n. 1, p. e0227260, jan. 2020.
- WECHSLER, D. S. Overview of common presenting signs and symptoms of childhood cancer. In: PIZZO, P. A.; POPLACK, D. G. (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc., 2023.