



CAPÍTULO 6

SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

Lucas de Andrade Nascimento¹
Thales William Santana dos Santos¹
Letícia Milena Machado dos Santos²
Prof. Dr. Emerson de Santana Santos³

¹Discentes do Departamento de Medicina de Lagarto - DMEL da Universidade Federal de Sergipe.

²Egressa do Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Sergipe - Campus São Cristóvão.

³Docente do Departamento de Medicina de Lagarto - DMEL da Universidade Federal de Sergipe.

Palavras-chave: Oncogenética; Aconselhamento Genético; Síndrome de Li-Fraumeni.

DOI

10.59290/978-65-6029-362-5.6



CASO CLÍNICO

Mulher de 51 anos, encaminhada ao ambulatório de oncogenética por antecedente pessoal de câncer de mama esquerda aos 50 anos, com diagnóstico de carcinoma invasivo tipo especial, positivo para receptores de estrógeno e progesterona e negativo para HER2. Foi submetida à mastectomia total da mama esquerda, seguida de quimioterapia.

Apresentava história familiar materna expressiva de neoplasias, incluindo tia com meningioma na quinta década de vida, múltiplos tios com câncer de próstata, um deles com doença metastática óssea na sexta década, e irmã mais jovem com leiomiossarcoma aos 45 anos, posteriormente acometida por neoplasia de cabeça de pâncreas com metástases.

A investigação molecular por painel multigênico identificou variante patogênica no gene TP53, c.1010G>A p.(Arg337His). A ressonância magnética de corpo inteiro não evidenciou alterações, e a paciente permanece em seguimento regular com a oncologia clínica e a oncogenética.

DESENVOLVIMENTO

A síndrome de *Li-Fraumeni* é uma das mais importantes síndromes hereditárias de predisposição ao câncer. Trata-se de condição autossômica dominante associada a variantes germinativas patogênicas no gene TP53, localizado em 17p13.1, responsável pela codificação da proteína p53. Essa proteína exerce papel central na manutenção da integridade genômica, atuando na resposta ao dano ao DNA, no controle do ciclo celular, na indução de apoptose e em outros mecanismos de supressão tumoral. A perda dessa função favorece instabilidade genômica e aumento acentuado do risco de neoplasias em diferentes tecidos e faixas etárias^{1,2,3}.

A síndrome apresenta elevada penetrância, com risco cumulativo muito alto de desenvolvimento de câncer ao longo da vida. Esse risco é particularmente expressivo em mulheres, em parte pela importante contribuição do câncer de mama ao espectro tumoral da síndrome. A idade para o primeiro diagnóstico costuma ser precoce, e a ocorrência de neoplasias múltiplas ao longo da vida é uma característica marcante. Além disso, a incidência de câncer em portadores de variantes patogênicas em TP53 supera amplamente a observada na população geral, inclusive em idades jovens^{2,3,4}.

Do ponto de vista biológico, diferentes variantes em TP53 podem comprometer a função da p53 por mecanismos distintos. Algumas resultam em perda de função; outras exercem efeito dominante-negativo sobre a proteína normal; e há ainda variantes associadas a ganho de função oncogênica. Essa heterogeneidade ajuda a explicar a variabilidade clínica observada entre os portadores. De modo geral, variantes com maior impacto funcional tendem a associar-se a apresentação mais precoce e maior carga tumoral. No contexto brasileiro, a variante p.Arg337His assume relevância particular por sua elevada frequência populacional em determinadas regiões, sobretudo no Sul do país, configurando importante efeito fundador. Essa variante está classicamente associada à predisposição tumoral hereditária e tem papel central na epidemiologia regional da síndrome^{2,4,5}.

O espectro de neoplasias associadas à síndrome de *Li-Fraumeni* é amplo. Tradicionalmente, cinco grupos tumorais são considerados centrais: sarcomas de partes moles, osteossarcoma, câncer de mama, tumores do sistema nervoso central e carcinoma adrenocortical. No entanto, a síndrome também se associa a leucemias, câncer colorretal, câncer de pulmão, câncer gástrico, melanoma, tumores pancreáticos, câncer de próstata e outras neoplasias. A distribuição dessas neoplasias varia com a idade. Na infância, destacam-se principalmente carcinoma adrenocortical, rabiomiossarcoma e certos tumores cerebrais. Na adolescência e no adulto jovem, tornam-se mais frequentes o câncer de mama, os sarcomas e os osteossarcomas. Em idades mais avançadas, tumores como os de pâncreas e próstata podem integrar o espectro clínico^{2,3,4}.



A história familiar permanece um elemento de grande valor na suspeita diagnóstica. O agrupamento de neoplasias raras, tumores múltiplos, câncer em idades precoces e recorrência de determinados tumores em uma mesma linhagem familiar deve motivar investigação específica. No caso apresentado, o antecedente pessoal de câncer de mama, associado a múltiplos casos de neoplasias na família materna, incluindo sarcoma, tumor do sistema nervoso central, neoplasia pancreática e cânceres de próstata, compõe um contexto fortemente sugestivo de predisposição hereditária. A identificação da variante patogênica em TP53 confirma o diagnóstico molecular da síndrome^{3,6}.

O diagnóstico da síndrome de *Li-Fraumeni* é clínico-molecular. Os critérios clássicos foram inicialmente definidos a partir da combinação de sarcoma em indivíduo jovem e familiares próximos com neoplasias precoces ou sarcomas. Com o tempo, observou-se que esses critérios tinham sensibilidade limitada, o que levou à incorporação de critérios expandidos, como os critérios de Chompret. Esses critérios contemplam tumores do espectro da síndrome em idades precoces, ocorrência de múltiplos tumores primários e certos tumores específicos, independentemente da história familiar, como carcinoma adrenocortical e carcinoma de plexo coróide. As diretrizes atuais também incluem câncer de mama em idade muito jovem como cenário de indicação para testagem de TP53^{3,4,7}.

A confirmação diagnóstica depende da identificação de variante patogênica ou provavelmente patogênica em heterozigose no gene TP53. Na prática contemporânea, isso frequentemente ocorre por meio de painéis multigênicos para predisposição hereditária ao câncer. Um aspecto importante da interpretação molecular é a necessidade de distinguir variantes germinativas verdadeiras de alterações somáticas detectadas no sangue, especialmente em adultos, entre elas a hematopoiese clonal. Essa distinção é essencial para evitar diagnósticos indevidos e condutas de vigilância desnecessárias^{3,7}.

O manejo da síndrome de *Li-Fraumeni* baseia-se principalmente em vigilância intensiva para detecção precoce de tumores e em estratégias de redução de risco. Não existe tratamento curativo para a condição germinativa em si. O seguimento oncológico deve ser estruturado e contínuo, idealmente em centros com experiência no cuidado desses pacientes. A ressonância magnética de corpo inteiro ocupa papel central nesse acompanhamento, por permitir rastreamento amplo sem exposição à radiação ionizante. A ressonância magnética cerebral também integra a vigilância periódica, dada a frequência de tumores do sistema nervoso central no espectro da síndrome^{1,3,8,9}.

Em mulheres, a vigilância mamária deve ser iniciada precocemente, com ressonância magnética anual e posterior incorporação da mamografia conforme a faixa etária. A discussão sobre mastectomia redutora de risco pode ser pertinente em casos selecionados. Para o trato gastrointestinal, colonoscopia e endoscopia digestiva alta passam a integrar o seguimento a partir da vida adulta, com periodicidade ajustada conforme protocolos e história individual. O exame físico regular, com atenção especial ao exame neurológico e dermatológico, também compõe a vigilância longitudinal. Em homens, o rastreamento prostático pode ser considerado em idade apropriada. Em pacientes previamente expostos à quimioterapia ou radioterapia, a vigilância hematológica pode ser necessária pela possibilidade de neoplasias secundárias^{1,7,8}.

Na população pediátrica portadora, o acompanhamento é ainda mais intensivo. Exames físicos seriados, ultrassonografia abdominal periódica e ressonâncias magnéticas regulares fazem parte das estratégias propostas para detecção precoce de carcinoma adrenocortical e outros tumores da infância. Esse modelo de vigilância ganhou robustez após estudos prospectivos demonstrarem benefício em sobrevida com protocolos sistematizados de rastreamento^{1,8,9}.

Um princípio importante no tratamento oncológico de indivíduos com síndrome de *Li-Fraumeni* é a minimização da exposição à radiação sempre que possível. Isso decorre da maior suscetibilidade ao desenvolvimento de neoplasias secundárias induzidas por radioterapia. Essa consideração influencia diretamente decisões terapêuticas. No câncer de mama, por exemplo, a mastectomia frequentemente é preferida à cirurgia conservadora quando esta implicaria radioterapia adjuvante. Também se recomenda cautela com exames diagnósticos que utilizam radiação ionizante repetidamente, priorizando métodos de imagem não ionizantes quando viáveis^{1,7,10}.



O aconselhamento genético é o componente central do manejo. Por se tratar de condição autossômica dominante, cada filho de um portador tem 50% de chance de herdar a variante familiar. A identificação de familiares portadores permite instituir vigilância precoce, enquanto a exclusão da variante em parentes em risco evita rastreamento excessivo. O aconselhamento deve abordar não apenas os riscos tumorais e as recomendações de seguimento, mas também o impacto psicossocial do diagnóstico, a possibilidade de múltiplos cânceres ao longo da vida e as opções reprodutivas, incluindo diagnóstico genético pré-implantacional^{3,7}.

A síndrome de *Li-Fraumeni* representa um modelo paradigmático de predisposição hereditária ao câncer em razão da amplitude de seu espectro tumoral, da precocidade de apresentação e da necessidade de vigilância abrangente ao longo de toda a vida. O reconhecimento clínico oportuno, a confirmação molecular e a organização de seguimento individualizado são determinantes para modificar o curso clínico desses pacientes e de suas famílias^{1,3,7,8}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACHATZ, M. I. *et al.* Update on Cancer Screening Recommendations for Individuals With Li-Fraumeni Syndrome. *Clinical Cancer Research*, [s. l.], v. 31, n. 4, p. 820-835, 2025.
2. DE ANDRADE, K. C. *et al.* Cancer incidence, patterns, and genotype-phenotype associations in individuals with pathogenic or likely pathogenic germline TP53 variants: an observational cohort study. *The Lancet Oncology*, [s. l.], v. 22, n. 12, p. 1787-1798, 2021.
3. SCHNEIDER, K. *et al.* Li-Fraumeni Syndrome. In: ADAM, M. P. *et al.* (ed.). *GeneReviews®*. Seattle: University of Washington, 1993-2025.
4. KRATZ, C. P. *et al.* Analysis of the Li-Fraumeni Spectrum Based on an International Germline TP53 Variant Data Set: An International Agency for Research on Cancer TP53 Database Analysis. *JAMA Oncology*, [s. l.], v. 7, n. 12, p. 1807-1817, 2021.
5. MATZENBACHER BITTAR, C. *et al.* Clinical and molecular characterization of patients fulfilling Chompret criteria for Li-Fraumeni syndrome in Southern Brazil. *PLoS One*, [s. l.], v. 15, n. 8, e0238038, 2020.
6. CHEN, L.; MODESITT, S. C. Hereditary Cancer Syndromes and Risk Assessment. *Obstetrics & Gynecology*, [s. l.], v. 133, n. 1, p. e31-e46, 2019.
7. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). *Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate*. Version 2.2026. Plymouth Meeting: NCCN, 2026. Atualizado em: 19 fev. 2026. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines-navigator>. Acesso em 10 mar. 2026.
8. KRATZ, C. P. *et al.* Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clinical Cancer Research*, [s. l.], v. 23, n. 11, p. e38-e45, 2017.
9. VILLANI, A. *et al.* Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *The Lancet Oncology*, [s. l.], v. 17, n. 9, p. 1295-1305, 2016.
10. WOODSON, A. *et al.* Clinical characteristics and cancer spectrum among breast cancer patients with TP53 germline mutation from a single institution. *Journal of Clinical Oncology*, [s. l.], v. 43, supl. 16, p. e22640, 2025.