

Capítulo 3

SÍNDROME DE LI FRAUMENI

DANIELA BORGES MIELKE ¹
BÁRBARA LEÃO KRETLI ¹
EDUARDO CRISSAFF CARNEIRO BENITES DO NASCIMENTO ¹
LIZANDRA ZANETTI MIRANDA ²
MARIA JÚLIA SILVA MORAES ¹
CLARA GASPARINI DE OLIVEIRA ¹
ISADORA DOS REIS TASSIS ¹
LAIRA ALMEIDA SOPELETTI ²
HELENA BATTISTI KOEHLER ¹
LUDMILLA LORDES SILVA ¹
JOÃO VITOR BARRETO AMIN ¹
JÚLIA COSTA GUIMARÃES ¹
MAYANA SANDRE PELLEGRINO ²
LARA FIGUEIREDO GIANORDOLI ¹
LUCCA NOGUEIRA DE AZEVEDO ¹

1 - Discente – Faculdade de Medicina MULTIVIX

2 - Discente – Universidade Federal do Espírito Santo

Palavras Chave Síndrome de Li Fraumeni; Neoplasias; Oncogênese

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Li Fraumeni consiste em uma predisposição genética ao câncer devido a mutações genéticas embrionárias no gene TP53, um gene supressor de tumores. Uma pessoa, ao ter esse distúrbio, torna-se suscetível a desenvolver cânceres precocemente, seja durante a infância e/ou fase adulta. A Síndrome por si só não provoca sintomas e não tem tratamento. O tratamento só irá acontecer após o diagnóstico de câncer e a diferenciação do tipo de tumor detectado. (A.C.CAMARGO Câncer Center; RIBEIRO, Maiara)

Entretanto, é fundamental abordar o fato de que uma pessoa portadora da Síndrome de Li Fraumeni não necessariamente irá desenvolver um câncer; porém, ela está mais predisposta a ter essa patologia. Os principais cânceres associados à Síndrome de Li Fraumeni são: sarcomas ósseos e de tecidos moles, câncer de mama genético, câncer de tórax, tumores cerebrais, câncer adrenocortical, leucemia genética, linfoma, glioblastoma e rabdomiossarcoma. (GRUPO ONCOCLÍNICAS)

A Síndrome de Li-Fraumeni apresenta uma incidência mais elevada no Brasil do que em outras regiões do mundo, embora também revele algumas características distintas no contexto brasileiro. Conforme estudos indicam, a mutação genética no país aumenta em 50% a probabilidade do surgimento do tumor e está associada a uma mutação específica no gene R377H. Essa mutação se destaca por predispor a um risco aumentado de desenvolvimento de câncer, embora este seja inferior ao observado em indivíduos que apresentam outras mutações. Registros apontam que, no Brasil, a prevalência dessa mutação é de 1 a cada 300 pessoas, enquanto em outras localidades esse número atinge 1 a cada 20 mil pessoas. (DB MOLECULAR)

Dessa forma, será abordado neste capítulo a importância do conhecimento sobre a síndrome, sua fisiopatologia, epidemiologia, diagnóstico e tratamento; a fim de orientar e disseminar mais sobre essa enfermidade, que, mesmo rara, impacta consideravelmente a vida do portador.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática descritiva, produzida em novembro de 2023. As buscas foram feitas nas plataformas Scielo, Google Acadêmico, PubMed, livros referências em Oncologia e Genética, site do Ministério da Saúde. Os descritores utilizados são “Síndrome de Li Fraumeni”, “Neoplasias”, “Oncogênese”.

Os critérios de inclusão envolvem artigos científicos completos, escritos em português e em inglês, publicados nos últimos 3 anos. Os critérios de exclusão envolvem artigos incompletos e com fuga de tema.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, abordando categorias com títulos e subtítulos, a fim de expor minuciosamente as informações apresentadas.

FISIOPATOLOGIA

A Síndrome de Li-Fraumeni é uma condição genética rara, tratando-se de um distúrbio autossômico dominante de caráter hereditário que ocorre em células de linhagem germinativa, relacionada a mutações no gene da proteína tumoral TP53, gene esse que se localiza no braço curto do cromossomo 17 e é responsável pela supressão dos tumores. (BITTAR, Camila *et al*; 2021)

Esse gene expressa uma fosfoproteína de 383 aminoácidos, massa molecular de 51 a 53 KDa chamada de p53, que está envolvida em múltiplas vias que regulam o ciclo celular. O gene TP53 é normalmente ativado quando

durante a transição da fase G1 para a fase S do ciclo celular, ocorrem situações e estresse que danificam e alteram o material genético da célula gerando genes errantes durante a divisão, os genes tumorais, que podem ocasionar em células defeituosas, capazes de metastizar pelo organismo. Dessa forma, a proteína p53, expressa após a ativação do gene, age de 3 principais maneiras: através da correção do DNA errante por meio da ativação de proteínas SSB, interrupção do ciclo celular pela ativação de proteínas p21 ou pela indução de apoptose ao favorecer a criação de proteínas chamadas Bax, deste modo é assegurado apenas a formação de células sadias. (BITTAR, CAMILA *et al*; 2021)

A fisiopatologia da síndrome de Li Fraumeni está na alteração indevida desse gene. Cerca de 75% das mutações deste gene são do tipo *missense*, ocorrendo a troca de um aminoácido da proteína à ser sintetizada, por outro, devido à modificação de um códon do gene TP53, resultando na alteração de sua estrutura e composição, gerando perda de função da proteína p53. Dessa forma, portadores deste tipo de anomalia genética não possuem um dos principais mecanismos regulatórios do ciclo celular e supressor de tumores, apresentando riscos elevados para o desenvolvimento de vários tipos de câncer, principalmente em idades precoces. (KOLODZIEJCZAK, ANNA *et al*; 2023)

. Indivíduos portadores da síndrome tem cerca de 50% de risco de desenvolverem câncer antes dos 30 anos, e 90% deles tem chance de desenvolver a doença antes dos 70 anos. No Brasil, há um enfoque na mutação R337H, com alta prevalência na população Sul e Sudeste, explicada devido a um efeito fundador generalizado. Mutações como o alelo duplicado no PIN3, SNP 309 MDM2 e alteração no gene XFA1, também podem estar presentes, ocasionando

diferentes manifestações e prognósticos da síndrome. (A.C.CAMARGO cancer center: 2020)

Várias formas de tumores malignos estão relacionadas à síndrome de Li Fraumeni, cujos tipos mais comuns são: sarcomas de partes moles e ósseos, leucemias, tumores do sistema nervoso central (SNC), tumores adrenocorticais e tumores de mama. Por isso, a síndrome foi inicialmente conhecida com SBLA (do inglês, sarcoma, *breast cancer, leukemia and adrenocortical tumor syndrome*). Estudos posteriores apontam que o espectro de câncer nessa doença é ainda mais amplo, incluindo melanoma, câncer de ovário, tumores de células germinativas, tumores gástricos, tumor de Wilms, câncer de pâncreas, câncer de pulmão, câncer de próstata, câncer colorretal e linfomas. (ROCCA, VALENTINA *et al*; 2022)

DIAGNÓSTICO

A Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) é uma síndrome rara de predisposição tumoral familiar com herança autossômica dominante. O seu diagnóstico pode ser obtido por meio de critérios clínicos que avaliam o histórico familiar e pessoal do paciente. No entanto, a SLF só é confirmada por testes genéticos que identificam mutações no TP53. (ROCCA, VALENTINA *et al.*, 2022)

Vale ressaltar, que caso um paciente seja diagnosticado com SLF, é imprescindível que todos os membros da família tenham aconselhamento genético e vigilância para o câncer precoce. (ROCCA, VALENTINA *et al.*, 2022)

Os critérios clínicos elaborados para o diagnóstico da SLF podem ser agrupados em quatro tipos: Critério de Chompret, Critérios Clássicos de SLF, Critérios de Birch e Critérios de Eeles.

Os Critérios Clássicos de SLF se estabelecem seguindo três critérios fundamentais:

o diagnóstico de sarcoma na infância ou em idade jovem (<45 anos de idade); um familiar de primeiro grau com câncer antes dos 45 anos de idade; um familiar de primeiro grau ou de segundo grau com qualquer câncer antes dos 45 anos de idade ou com um sarcoma diagnosticado em qualquer idade. (ROCCA, VALENTINA *et al.*, 2022)

O Critério de Chompret estabelece os seguintes parâmetros para a triagem TP53: um histórico de tumor típico da SLF < 56 anos de idade, por pelo menos um familiar de primeiro ou segundo grau; desenvolvimento de um tumor do núcleo do SLF (câncer de mama, sarcoma, osteossarcoma, câncer adrenocortical ou tumor cerebral) < 46 anos de idade; se tem vários cânceres (excluindo cânceres de mama bilateral), dois dos quais são tumores centrais de SLF que se desenvolveram pela primeira vez com < 46 anos de idade; câncer de mama com idade \leq 31 anos; pacientes com câncer adrenocortical, câncer de plexo coróide e rabiomiossarcoma anaplásico a história familiar não é aplicável e se tem câncer de mama, parentes próximos com câncer de mama devem ser excluídos. (KUMAMOTO, TADASHI *et al.*, 2021)

A National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e outras diretrizes recomendam o uso dos critérios SLF Clássico e dos critérios Chompret revisados para recomendar o teste genético da linha germinativa TP53, esses critérios diagnósticos juntos aumentaram a sensibilidade diagnóstica para 95%. Esses critérios de Chompret aumentaram a sensibilidade de detecção de variantes germinativas patogênicas do TP53, incluindo pacientes com tumores SLF centrais, mesmo sem histórico familiar. (ROCCA, VALENTINA *et al.*, 2022)

O reconhecimento de que algumas famílias com variantes patogênicas de TP53 tinham um

fenótipo considerado mais “tênuo”, motivou a proposta de termo Síndrome Li-Fraumeni-like (LFL), e a partir daí critérios menos restritivos foram propostos por Eeles e Birch para identificação de portadores. (FREBOURG, THIERRY *et al.*, 2020).

Seguindo os parâmetros para o Critério de Birch, se estabelecem as seguintes avaliações: diagnóstico antes dos 45 anos de câncer de mama, sarcoma, tumor cerebral e tumor adrenocortical; parente de primeiro ou segundo grau com histórico de câncer SFL típico independente da idade; parente de primeiro ou segundo grau diagnosticado, antes dos 60 anos, com qualquer câncer. (AEDMA & KASI, 2023).

Para os Critérios de Eeles, considera-se dois familiares com o grau de parentesco de primeiro ou segundo grau com diagnóstico de câncer SFL em qualquer idade. E indivíduos com mutação TP53 na família, após submetido ao teste e com a confirmação do resultado negativo descarta-se SFL, entretanto aos que escolhem não realizar o teste, são tratados como portadores da mutação TP53, até completar 50 anos pelo menos. (AEDMA & KASI, 2023).

Pode-se citar também, o Câncer de mama detectado precocemente em mulheres antes dos 31 anos, porém sem mutações detectáveis aos genes BRCA1 ou BRCA2, eleva a suspeita para síndrome Li-Fraumeni caso exista um histórico familiar de carcinoma adrenocortical, sarcoma ou tumor cerebral. Dessa forma, não se descarta a síndrome mesmo apresentando um resultado negativo. Assim como para pacientes que possuem os critérios clássicos, critérios de Chompret ou combinações de câncer e histórico familiar que evidencie risco para SLF, testes negativos também não descartam a possibilidade da síndrome, uma vez que os pacientes seguem o tratamento como se possuíssem. (AEDMA & KASI, 2023).

TRATAMENTO

O aconselhamento genético é fundamental, tendo em vista que possibilita o rastreio precoce de indivíduos membros de famílias com Síndrome de Li-Fraumeni (LFS), e o diagnóstico do câncer precocemente. Assim, as possibilidades de sucesso do tratamento são maiores, ou quando possível e recomendado, optar por medidas profiláticas (RODRIGUEIRO, D. A.; BERNARDES, M. C. A.; RIBEIRO, V. C)

Não há tratamento padrão ou cura para LFS. Com certas exceções, os cânceres em pessoas com LFS são tratados da mesma forma que os cânceres em outros pacientes. Entretanto, há algumas diferenças, como cuidados especiais com o uso de exames e tratamentos que envolvam radiação (RODRIGUEIRO, D. A.; BERNARDES, M. C. A.; RIBEIRO, V. C).

Atualmente, não existe protocolo para uma variante genética da P53 na linha germinativa. Assim, os tumores são monitorados regularmente e os tratamentos aplicados são semelhantes aos utilizados por pacientes com câncer comum, porém adaptado caso a caso (ROCCA, V).

1. Radiação/radioterapia x síndrome de Li-Fraumeni

Estudos demonstraram que pacientes com LFS têm maior risco de desenvolver câncer induzido por radiação. Sendo assim, a radioterapia deve ser abordada com cautela. Sendo assim, a radioterapia deve ser abordada com cautela. Por conseguinte, mamografia, tomografia computadorizada (TC) e outras técnicas de diagnóstico envolvendo radiação ionizante devem ser limitadas. De acordo com a análise do médico, a radioterapia pode ser considerada, apenas em situações especiais (GRUPO ONCOCLÍNICAS).

Também, as restrições para o uso da radioterapia, seria devido ao alto risco de surgir cânceres secundários, como, por exemplo, sarcomas na área irradiada (SUZUKI, O)

1.2. Prevenção

Com o intuito de precaver essa síndrome, os portadores devem incorporar um estilo de vida saudável, com medidas que reduzam os riscos de terem a neoplasia, tendo em vista que a condição predispõe ao desenvolvimento de vários tipos de câncer (GRUPO ONCOCLÍNICA).

De conhecimento geral, as recomendações gerais são bem importantes como não fumar, controlar o peso, utilizar filtro solar (GRUPO ONCOCLÍNICA).

Para famílias diagnosticadas com LFS, o cumprimento do rastreio preventivo pode ser muito útil. A utilização de exames de ressonância magnética de corpo inteiro para pacientes com LFS são recomendações de vigilância recomendadas (GRUPO ONCOCLÍNICA).

As recomendações de triagem para famílias com a síndrome geralmente incluem as seguintes faixas etárias:

1.2.1. Crianças (até os 18 anos)

Ressonância (MRI) anual do cérebro (câncer cérebro);

Exame físico completo a cada 3-4 meses;

MRI anual de corpo inteiro (sarcoma de tecido mole e osso); e

Ultrassom do abdômen e pelve a cada 3-4 e exames de sangue (carcinoma adrenocortical).

1.2.2. Adultos

Endoscopia alta e colonoscopia a cada 2-5 anos (câncer gastrointestinal);

Exame dermatológico anual (melanoma);

Exame físico completo a cada 6 meses;

MRI do cérebro, primeira com contraste e depois sem contraste se a ressonância magnética anterior normal (tumor cerebral);

MRI anual de corpo inteiro, ultrassom do abdômen e pelve a cada 12 meses (sarcoma de tecido mole e osso); e

Exame clínico das mamas duas vezes por ano – depois dos 20 anos, ressonância de mama anual alternando com MRI de corpo inteiro, a cada 6 meses (câncer de mama) (GRUPO ONCOCLÍNICA).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síndrome de Li-Fraumeni (LFS) caracteriza-se como uma doença autossômica dominante causada por mutações de sentido trocado que leva a perda de função no gene p53. Essas mutações podem ser herdadas ou causadas por falhas durante a embriogênese; aproximadamente 70% dos casos de síndrome de Li-Fraumeni e 40% dos casos de famílias com essa síndrome apresentam mutações no gene (KOSTOV *et al.*, 2022).

A incidência da síndrome é de uma pessoa em 20.000, sendo mais frequente em mulheres, onde o câncer de mama se apresenta em maior prevalência, afetando cerca de 54% da população feminina na faixa dos 70 anos. Aproximadamente 3-8% das mulheres portadoras da síndrome e com câncer de mama são diagnósticas antes dos 30 anos (KOSTOV *et al.*, 2022).

A probabilidade de desenvolver um tumor aos 20 anos é de aproximadamente 40%, enquanto aos 70 anos a probabilidade aumenta para mais de 90%. Mais da metade desses pacientes desenvolverão algum tipo de tumor secundário, e cerca de 7-8% desses pacientes desenvolverão leiomiossarcoma durante os 40 anos (KOSTOV *et al.*, 2022).

No Brasil, foi encontrado uma outra linhagem germinativa resultante da mutação do gene p53, também conhecido como R337H, ou

mutação germinativa brasileira TP53. Previamente localizado nas regiões Sul e Sudeste, estudos mais recentes comprovam que a mutação deixou de ser geograficamente restrita devido ao processo de migração. O leiomiossarcoma corresponde ao subtipo com maior incidência em indivíduos portadores dessa mutação (VOLC *et al.*, 2020).

Devido a essa mutação, o Brasil apresenta uma alta prevalência de LSF. A ancestralidade é um fator importante quando se trata de mutações patogênicas e, além disso, pode exercer certa influência sobre a epidemiologia da mutação em questão. Cabe ressaltar que pacientes com a mutação brasileira não apresentam um comportamento clínico padrão, os padrões de tumor em uma mesma família são diferentes (VOLC *et al.*, 2020).

Em pacientes com LSF é comum o aparecimento de câncer em jovens, especialmente sarcomas de partes moles, dentre eles o mais encontrado é o osteosarcoma, observado em 40,4% dos pacientes (KOSTOV *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

A síndrome de Li Fraumeni está associada a um amplo espectro de tipos de câncer. Apesar de ser considerada rara, estima-se a prevalência de aproximadamente 1 em cada 5000 a 20000 pessoas. No entanto é importante ressaltar que essa síndrome pode ser subdiagnosticada devido à falta de conhecimento sobre ela e a variabilidade entre os indivíduos afetados. Os avanços na medicina genômica tem proporcionado a maior compreensão desse quadro, auxiliando na identificação de mutações TP53 e o desenvolvimento de terapias direcionadas. Neste capítulo abordamos como fazer o diagnóstico, o manejo genético, a prevenção de câncer na Síndrome de Li Fraumeni e o impacto dessa síndrome na medicina genômica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AEDMA S., KAZI A. Li-Fraumeni Syndrome. StatPearls. 2023. pmid: 30335319.

A.C.CAMARGO câncer center. Síndrome de Li-Fraumeni: estudo que envolveu o A.C.Camargo pode mudar o aconselhamento genético da doença de forma marcante. 2020. Disponível em: <https://accamargo.org.br/sobre-o-cancer/noticias/sindrome-de-li-fraumeni-estudo-que-envolveu-o-accamargo-pode-mudar-o>

BITTAR, C. Clinical and molecular characterization of patients fulfilling Chompret criteria for Li-Fraumeni syndrome in Southern Brazil. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34529667/>

CAMARGO, Ac. Sobre o câncer. Brasileiros com Li Fraumeni teriam menos chance que americanos com síndrome. 2019. Disponível em <https://accamargo.org.br/sobre-o-cancer/noticias/brasileiros-com-li-fraumeni-teriam-menos-chance-que-americanos-com-sindrome#:~:text=Nesse%20editorial%2C%20Maria%20Nirvana%20da,de%2025%20anos%3A%203%2C2>. Acesso em 22 dez 2023.

DB MOLECULAR. By Anon. Disponível em: <www.dbmolecular.com.br/artigo/li-fraumeni-sindrome-genetica-rara-pode-acometer-uma-familia-inteira-com-o-cancer>. Acesso em: 22 dez 2023.

FREBOURG, THIERRY *et al.* “Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes.” European journal of human genetics : EJHG vol. 28,10 (2020): 1379-1386. doi:10.1038/s41431-020-0638-4

GRUPO ONCOCLÍNICAS. síndrome de li fraumeni. 2023. Disponível em: <https://grupoONCOCLINICAS.com/tudo-sobre-o-cancer/tipos-de-cancer/sindrome-de-li-fraumeni>

KOŁODZIEJCZAK, A *et al.* Clinical outcome of pediatric medulloblastoma patients with Li–Fraumeni syndrome. 2023. Disponível em: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/advance-article-abstract/doi/10.1093/neuonc/noad114/7209539?redirectedFrom=fulltext&login=false>

KOSTOV S., WATROWSKI R., KORNOVSKI Y., *et al.* Hereditary Gynecologic Cancer Syndromes – A Narrative Review. OncoTargets and Therapy. 2022; 15; 381-405. doi: 10.2147/OTT.S353054

KUMAMOTO, TADASHI *et al.* “Medical guidelines for Li-Fraumeni syndrome 2019, version 1.1.” International journal of clinical oncology vol. 26,12 (2021): 2161-2178. doi:10.1007/s10147-021-02011-w

ONCOCLÍNICAS, G. Tudo sobre o câncer. Tipos de câncer. Síndrome de Li Fraumeni. 2023. Disponível em <https://gruponcoclinicadas.com/tudo-sobre-o-cancer/tipos-de-cancer/sindrome-de-li-fraumeni#:~:text=A%20síndrome%20de%20Li%2DFraumeni%20é%20causada%20pela%20alteração%20no,têm%20o%20câncer%20antes%20dos%2070>. Acesso em: 23 dez. 2023

ROCCA, VALENTINA *et al.* “Li-Fraumeni Syndrome: Mutation of TP53 Is a Biomarker of Hereditary Predisposition to Tumor: New Insights and Advances in the Treatment.” Cancers vol. 14,15 3664. 27 Jul. 2022, doi:10.3390/cancers14153664

RODRIGUEIRO, D. A.; BERNARDES, M. C. A.; RIBEIRO, V. C. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, p. 89–89, 2016.

SUZUKI, O. *et al.* Report of multidisciplinary treatment for sisters with Li-Fraumeni syndrome. Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy, v. 49, n. 13, p. 1947–1949, 2022