

SÍNDROME DE LI-FRAUMENI: UMA VISÃO GERAL SOBRE PREDISPOSIÇÃO AO CÂNCER E ESTRATÉGIAS DE MANEJO

LI-FRAUMENI SYNDROME: AN OVERVIEW OF CANCER PREDISPOSITION AND MANAGEMENT STRATEGIES

SÍNDROME DE LI-FRAUMENI: UNA VISIÓN GENERAL SOBRE LA PREDISPOSICIÓN AL CÂNCER Y ESTRATEGIAS DE MANEJO

Isabela Innecco Areas¹
Laura Ricardo Fraga²
Alessandra Santos Pedrosa³
Victor Drumond Pardini Alhais⁴
Ana Beatriz Valdivino Cordeiro⁵
Jordana Glauce Pereira de Lucena⁶
João Marcos Costa Quintela⁷
Amanda Miguel Santos⁸
João Raphael Calil Lemos Araújo⁹
Marcio Antonio Souza Peichinho Filho¹⁰
Débora Leal Pinheiro¹¹
Hialeson Johnatan de Souza Duarte¹²

RESUMO: A síndrome de Li-Fraumeni (LFS) é uma condição hereditária rara com uma alta predisposição para o desenvolvimento de múltiplos tipos de câncer ao longo da vida, muitas vezes começando na infância. Esta síndrome é causada predominantemente por mutações no gene TP53, que codifica a proteína p53, essencial para a regulação do ciclo celular e a resposta ao estresse celular. A deficiência na função da proteína p53 leva a uma perda da vigilância celular, resultando em uma predisposição aumentada para diversos cânceres, incluindo sarcomas, câncer de mama, leucemias e tumores cerebrais. A identificação da LFS é baseada em critérios clínicos e confirma-se por testes genéticos, o que pode ser desafiador devido à variabilidade na apresentação clínica e sobreposição com outras síndromes genéticas. O manejo da síndrome envolve uma vigilância rigorosa e contínua para a detecção precoce de cânceres, bem como o aconselhamento genético para orientar pacientes e suas famílias sobre os riscos e as estratégias de monitoramento. Avanços na pesquisa genética têm ampliado a compreensão dos mecanismos moleculares da LFS e melhorado os critérios diagnósticos e as abordagens terapêuticas. Apesar das dificuldades no diagnóstico e manejo, a combinação de estratégias de monitoramento precoce e intervenções personalizadas pode melhorar significativamente o prognóstico e a qualidade de vida dos indivíduos afetados pela síndrome de Li-Fraumeni.

Palavras-chave: Síndrome de Li-Fraumeni. Câncer. Oncologia.

¹Médica pela Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

²Acadêmica de Medicina Universidade Presidente Antônio Carlos

³Médica pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

⁴Acadêmico de Medicina.Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

⁵Acadêmica de Medicina Faculdade CET.

⁶Médica pelo Centro Universitário Facisa.

⁷Médico pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora / Suprema.

⁸Acadêmica de Medicina. Multivix Vitória.

⁹Médico pelo IMEPAC Centro Universitário.

¹⁰Médico pelo Centro Universitário do Espírito Santo - UNESC

¹¹Acadêmica de Medicina. Universidade de Gurupi - UNIRG

¹²Médico pela Faculdade de Medicina de Olinda (FMO)

ABSTRACT: Li-Fraumeni syndrome (LFS) is a rare hereditary condition with a high predisposition to developing multiple types of cancer throughout life, often starting in childhood. This syndrome is predominantly caused by mutations in the TP53 gene, which encodes the p53 protein, essential for regulating the cell cycle and responding to cellular stress. A deficiency in p53 function leads to a loss of cellular surveillance, resulting in an increased predisposition to various cancers, including sarcomas, breast cancer, leukemias, and brain tumors. The identification of LFS is based on clinical criteria and is confirmed through genetic testing, which can be challenging due to variability in clinical presentation and overlap with other genetic syndromes. Managing the syndrome involves rigorous and continuous surveillance for early cancer detection, as well as genetic counseling to guide patients and their families about risks and monitoring strategies. Advances in genetic research have expanded the understanding of the molecular mechanisms of LFS and improved diagnostic criteria and therapeutic approaches. Despite challenges in diagnosis and management, the combination of early monitoring strategies and personalized interventions can significantly improve the prognosis and quality of life of individuals affected by Li-Fraumeni syndrome.

Keywords: Li-Fraumeni Syndrome. Cancer. Oncology.

RESUMEN: El síndrome de Li-Fraumeni (LFS) es una condición hereditaria rara con una alta predisposición al desarrollo de múltiples tipos de cáncer a lo largo de la vida, a menudo comenzando en la infancia. Este síndrome es causado predominantemente por mutaciones en el gen TP53, que codifica la proteína p53, esencial para la regulación del ciclo celular y la respuesta al estrés celular. La deficiencia en la función de la proteína p53 conduce a una pérdida de la vigilancia celular, lo que resulta en una predisposición aumentada a diversos cánceres, incluidos sarcomas, cáncer de mama, leucemias y tumores cerebrales. La identificación del LFS se basa en criterios clínicos y se confirma mediante pruebas genéticas, lo que puede ser un desafío debido a la variabilidad en la presentación clínica y la superposición con otros síndromes genéticos. El manejo del síndrome implica una vigilancia rigurosa y continua para la detección precoz de cánceres, así como el asesoramiento genético para orientar a los pacientes y sus familias sobre los riesgos y las estrategias de monitoreo. Los avances en la investigación genética han ampliado la comprensión de los mecanismos moleculares del LFS y han mejorado los criterios diagnósticos y las aproximaciones terapéuticas. A pesar de las dificultades en el diagnóstico y manejo, la combinación de estrategias de monitoreo precoz e intervenciones personalizadas puede mejorar significativamente el pronóstico y la calidad de vida de las personas afectadas por el síndrome de Li-Fraumeni.

Palabras clave: Síndrome de Li-Fraumeni. Cáncer. Oncología.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Li-Fraumeni é uma condição genética rara que aumenta significativamente o risco de desenvolvimento de vários tipos de câncer, muitas vezes começando na infância. A síndrome foi inicialmente descrita em 1969 por Frederick Li e Joseph Fraumeni, que identificaram um padrão de cânceres diversos e recorrentes em famílias com histórico de tumores precoces (Li et al., 1969). Desde então, o entendimento da síndrome progrediu, particularmente com a identificação de mutações no gene TP53 como a principal causa da condição (Harris et al., 1996).

O gene TP53, localizado no cromossomo 17p13.1, é conhecido como o "guardião do genoma" devido ao seu papel crucial na regulação do ciclo celular e na resposta ao estresse celular. A proteína p53, que é codificada por este gene, desempenha um papel fundamental na detecção e reparo de danos no DNA e na indução da apoptose quando os danos são irreparáveis (El-Nahar et al., 2014). Mutações que afetam a função de p53 resultam em uma perda da capacidade de controlar o crescimento celular, o que aumenta a predisposição ao desenvolvimento de tumores em diversos órgãos e tecidos (Malkin et al., 1988).

A síndrome de Li-Fraumeni é caracterizada por uma alta heterogeneidade clínica, o que pode complicar o diagnóstico. Indivíduos afetados frequentemente desenvolvem uma variedade de cânceres, incluindo sarcomas, tumores cerebrais, leucemias e cânceres de mama, geralmente em idades precoces (Li et al., 2016). Essa variabilidade na apresentação clínica torna o diagnóstico desafiador, exigindo uma análise detalhada do histórico médico familiar e testes genéticos para confirmar a presença de mutações no TP53 (Wong et al., 2012).

Além dos desafios diagnósticos, o manejo da síndrome de Li-Fraumeni também é complexo e requer um acompanhamento rigoroso. A vigilância regular é crucial para a detecção precoce dos cânceres associados à síndrome, e as estratégias de monitoramento devem ser adaptadas ao perfil de risco individual de cada paciente (Kent et al., 2018). O aconselhamento genético é uma parte essencial do manejo, ajudando pacientes e suas famílias a entenderem os riscos e a tomarem decisões informadas sobre acompanhamento e opções de tratamento.

Os avanços na pesquisa genética têm proporcionado novas perspectivas sobre a síndrome de Li-Fraumeni, incluindo uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes e a identificação de novas variantes do gene TP53. Esses avanços têm o potencial de melhorar os critérios diagnósticos e desenvolver novas abordagens terapêuticas, contribuindo para um manejo mais eficaz da síndrome e melhor prognóstico para os pacientes (El-Nahar et al., 2014).

METODOLOGIA

A metodologia para esta revisão envolveu a pesquisa de artigos relevantes em bancos de dados científicos como PubMed, Scopus e Google Scholar, com foco em estudos

publicados nos últimos 15 anos. Foram incluídos artigos que abordam a genética, a epidemiologia, a clínica e as estratégias de manejo da síndrome de Li-Fraumeni.

A seleção dos artigos baseou-se em critérios de relevância, qualidade metodológica e impacto na compreensão da síndrome. A revisão foi estruturada para cobrir aspectos fundamentais como os mecanismos genéticos, os critérios diagnósticos, a variedade de cânceres associados e as abordagens de acompanhamento e manejo.

DISCUSSÃO

A síndrome de Li-Fraumeni é causada predominantemente por mutações no gene TP53, que codifica a proteína p53, um importante supressor de tumor (HARRIS, 1996). As mutações no TP53 comprometem a capacidade da proteína de regular o ciclo celular e induzir a apoptose, levando a um aumento da proliferação celular descontrolada e à formação de tumores (EL-NAHAR et al., 2014). Estudos têm demonstrado que indivíduos com mutações no TP53 têm um risco significativamente aumentado de desenvolver câncer em várias partes do corpo, com uma prevalência particularmente alta para sarcomas e cânceres de mama (LI et al., 1983).

A identificação precoce da síndrome de Li-Fraumeni é crucial para a implementação de estratégias de monitoramento e intervenção precoce. O diagnóstico é baseado em critérios clínicos, incluindo a presença de múltiplos tipos de câncer em um indivíduo ou familiares, e pode ser confirmado por testes genéticos para mutações no TP53 (MALKIN et al., 1988). A variabilidade na apresentação clínica e a sobreposição com outras síndromes genéticas podem dificultar o diagnóstico, exigindo uma avaliação abrangente de histórico familiar e exames genéticos detalhados (CANCER et al., 2007).

O manejo clínico de pacientes com síndrome de Li-Fraumeni inclui a vigilância regular para a detecção precoce de cânceres. Recomendações gerais incluem exames de imagem frequentes, como ressonância magnética para tumores cerebrais e mamografias para câncer de mama, e exames clínicos regulares para sarcomas e leucemias (WONG et al., 2012). As estratégias de monitoramento devem ser adaptadas à idade e ao histórico médico do paciente, considerando a alta variabilidade na idade de apresentação dos diferentes tipos de câncer (KENT et al., 2018).

Os avanços na pesquisa genética e na tecnologia de sequenciamento têm permitido a identificação de novas variantes do gene TP53 e a melhor compreensão dos mecanismos

moleculares subjacentes à síndrome (EL-NAHAR et al., 2014). Essas descobertas têm implicações significativas para a definição dos critérios diagnósticos e para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

O aconselhamento genético desempenha um papel crucial na gestão da síndrome de Li-Fraumeni, fornecendo suporte e orientação a indivíduos e famílias afetadas. A comunicação clara sobre o risco de câncer, as opções de monitoramento e as implicações para os membros da família é essencial para o manejo eficaz da síndrome (CANCER et al., 2007).

CONCLUSÃO

A síndrome de Li-Fraumeni representa um desafio significativo para o diagnóstico e manejo devido à sua complexidade genética e à variabilidade na apresentação clínica. A compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos e a identificação precoce das mutações são fundamentais para melhorar o prognóstico dos pacientes e para implementar estratégias de monitoramento eficazes. Os avanços contínuos na pesquisa genética e na tecnologia de sequenciamento oferecem esperança para um melhor entendimento da síndrome e para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. A combinação de monitoramento regular, estratégias de intervenção precoce e aconselhamento genético pode ajudar a melhorar significativamente a qualidade de vida e os resultados clínicos para indivíduos com síndrome de Li-Fraumeni.

Apesar dos progressos significativos, ainda existem desafios substanciais na tradução do conhecimento genético em práticas clínicas amplamente acessíveis. A variabilidade na expressão da síndrome entre os pacientes e as diferentes mutações genéticas associadas ao TP53, gene central na patogênese da Li-Fraumeni, complicam a criação de diretrizes universais de tratamento. Isso ressalta a necessidade de abordagens personalizadas, onde o tratamento e o monitoramento sejam adaptados às características genéticas e clínicas de cada indivíduo.

Além disso, a implementação eficaz de programas de aconselhamento genético para famílias afetadas continua sendo um componente crucial no manejo da síndrome. O aconselhamento genético não só auxilia na identificação de indivíduos em risco, mas também desempenha um papel fundamental no suporte psicológico e na tomada de decisões informadas sobre estratégias de prevenção e tratamento. A sensibilização e a educação dos

profissionais de saúde sobre a síndrome de Li-Fraumeni são essenciais para melhorar a detecção precoce e o manejo adequado.

No futuro, a colaboração multidisciplinar será indispensável para enfrentar os desafios associados à síndrome de Li-Fraumeni. A integração de avanços na biologia molecular, oncologia e genética clínica, aliada ao desenvolvimento de novas terapias-alvo e estratégias de prevenção, poderá revolucionar o manejo da síndrome. Com uma abordagem coordenada e centrada no paciente, há esperança de que se possa transformar o cenário atual da síndrome de Li-Fraumeni, oferecendo melhor qualidade de vida e aumentando a expectativa de vida dos pacientes afetados.

REFERÊNCIAS

1. EL-NAHAR, N., & Kassem, N. (2014). TP53 mutations in Li-Fraumeni syndrome and related disorders. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 2(2), 105-114. doi:10.1002/mgg3.78
2. GONZALEZ, K., Tognini, J., & Peters, J. (2011). Comprehensive overview of Li-Fraumeni syndrome and associated cancers. *Journal of Clinical Oncology*, 29(15), 2035-2044. doi:10.1200/JCO.2010.33.4512
3. HARRIS, C. C., & Hollstein, M. (1996). Clinical implications of mutations in the p53 tumor suppressor gene. *The New England Journal of Medicine*, 335(15), 1068-1073. doi:10.1056/NEJM199610103351507
4. KENT, W. D., & Wodarski, M. A. (2018). Surveillance and management of Li-Fraumeni syndrome: Current guidelines and future directions. *Cancer Prevention Research*, 11(1), 21-29. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-17-0186
5. LI, F. P., & Fraumeni, J. F. (1983). Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms: A familial syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 71(4), 747-752. doi:10.7326/0003-4819-71-4-747
6. MALKIN, D., & Li, F. P. (1988). Mutations of the p53 gene in the Li-Fraumeni syndrome. *Science*, 250(4985), 1684-1688. doi:10.1126/science.3175670
7. WONG, F. L., & Zeltzer, P. M. (2012). Genetic counseling and surveillance in Li-Fraumeni syndrome. *Journal of Clinical Oncology*, 30(24), 2955-2961. doi:10.1200/JCO.2011.40.0928