



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia Pediátrica

EMELINE SIMONE FORTES LEITE

**SÍNDROME DE LI-FRAUMENI E LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM PACIENTE
PEDIÁTRICO: RELATO DE CASO**

Rio de Janeiro
2024



EMELINE SIMONE FORTES LEITE

**SÍNDROME DE LI-FRAUMENI E LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM PACIENTE
PEDIÁTRICO: RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Hematologia e Hemoterapia
Pediátrica

Orientadora: Prof^a Dra. Luciana Britto de Abreu Lima

Revisora: Prof^a Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Elaborado pela bibliotecária Izani Saldanha — CRB7 5372

L533s Leite, Emeline Simone Fortes.

Síndrome de Li Fraumeni e leucemia linfóide aguda em pacientes pediátricos: relato de caso / Emeline Simone Fortes Leite. — Rio de Janeiro, 2024.
33 f.: il. color.

Trabalho de conclusão de curso (Residência Médica) — Instituto Nacional de Câncer, Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia Pediátrica, Rio de Janeiro, 2024.

Orientadora: Profª Dra. Luciana Britto de Abreu Lima.

Revisora: Profª Dra. Shirley Burburan

1. Neoplasia/genética. 2. Síndrome de Li-Fraumeni/genética. 3. Leucemia. 4. Criança. 5. Adolescente. I. Lima, Luciana Britto de Abreu. II. Burburan, Shirley. III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 618.920 042

CDD edição 23ª

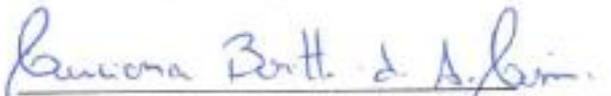
EMELINE SIMONE FORTES LEITE

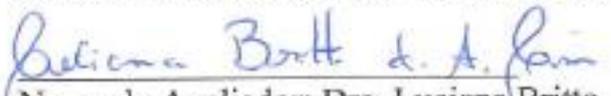
**Síndrome de Li-Fraumeni e leucemia linfóide aguda em paciente pediátrico:
relato de caso**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Hematologia e Hemoterapia
Pediátrica

Aprovado em 28 de fevereiro de 2024.

Banca examinadora:


Nome do Orientador: Dra. Luciana Britto


Nome do Avaliador: Dra. Luciana Britto


Nome do Avaliador: Dra. Marcia Schramm

Rio de Janeiro

2024

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

A minha orientadora, Doutora Luciana Britto, por todo o apoio, atenção e aprendizado durante a execução deste trabalho.

A todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte da minha formação, muito obrigada.

RESUMO

LEITE, Emeline Simone Fortes. **Síndrome de Li-Fraumeni e leucemia linfoide aguda em paciente pediátrico**: relato de caso. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia Pediátrica) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

A Síndrome de Li-Fraumeni (LFS) é uma doença autossômica dominante associada a mutações germinativas no gene TP53 e caracterizada por uma predisposição ao desenvolvimento de um amplo espectro de tumores em idade precoce. Foi descrita pela primeira vez por Frederick Li e Joseph F. Fraumeni Jr. ao relatarem quatro famílias com rhabdomyosarcomas ou outros sarcomas de tecidos moles na infância e uma forte história familiar de doenças malignas que afetam pais e parentes precocemente. Os tumores típicos da LFS são sarcomas de partes moles e ósseos, leucemias, tumores do sistema nervoso central, tumores adrenocorticais e tumores de mama. Este trabalho apresenta um relato de caso de um paciente com rhabdomyosarcoma diagnosticado aos 2 anos de vida. Foi feito estadiamento e realizado tratamento quimioterápico segundo protocolo e, durante o acompanhamento para controle da doença, o pai interna na mesma instituição, Instituto Nacional de Câncer (INCA) com diagnóstico de osteossarcoma condroblástico de 9º arco costal e, após 3 anos, veio a falecer em decorrência de uma 2ª neoplasia no cérebro. O paciente foi encaminhado ao serviço de genética sendo confirmado o diagnóstico de LFS. Após 12 anos em controle de doença foi diagnosticado com leucemia/linfoma linfoblástico agudo e realizou tratamento quimioterápico conforme protocolo. Atualmente mantém acompanhamento no INCA com equipe multidisciplinar.

Palavras-chave: neoplasias, Li-Fraumeni, leucemia, biologia molecular; imunologia; mutações; mutações germinativas.

ABSTRACT

LEITE, Emeline Simone Fortes. **Li-Fraumeni syndrome and acute lymphoblastic leukemia in a pediatric patient:** case report. Final Paper (Medical Residency in Pediatric Hematology and Hemotherapy) — Brazilian Nacional Institute of Cancer (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

Li-Fraumeni Syndrome (LFS) is an autosomal dominant disease associated with germline mutations in the TP53 gene and characterized by a predisposition to the development of a broad spectrum of tumors at an early age. It was first described by Dr. Frederick Li and Joseph F. Fraumeni Jr. when they reported four families with rhabdomyosarcomas or other soft tissue sarcomas in childhood and a strong family history of malignancies affecting parents and relatives early in life. Typical tumors of LFS are soft tissue and bone sarcomas, leukemias, central nervous system tumors, adrenocortical tumors, and breast tumors. This paper presents a case report of a patient with rhabdomyosarcoma diagnosed at 2 years of age. The patient was staged and received chemotherapy according to the protocol. During follow-up to control the disease, the father was admitted to the same institution, the Brazilian National Cancer Institute (INCA), with a diagnosis of chondroblastic osteosarcoma of the 9th rib. After 3 years, he died due to a second brain tumor. The patient was referred to the genetics department and was diagnosed with LFS. After 12 years of disease control, he was diagnosed with acute lymphoblastic leukemia/lymphoma and received chemotherapy according to the protocol. He is currently being monitored at INCA by a multidisciplinary team.

Keywords: neoplasms, Li-Fraumeni, leukemia, molecular biology; immunology; mutations; germline mutations.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Tumores inicialmente descritos na Síndrome de Li-Fraumeni	4
Figura 2 - Localização do gene TP53	7
Figura 3 – O gene TP53 e a proteína p53	7
Figura 4 - Árvore genealógica da família do paciente	14
Figura 5 - Ressonância magnética do paciente	15
Figura 6 - PET-CT do paciente	16

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Risco de segundo tumor primário em portadores da Síndrome de Li-Fraumeni de acordo com a idade do diagnóstico do primeiro tumor	6
Tabela 2 - Critérios diagnósticos da Síndrome de Li-Fraumeni	9

LISTA DE ABREVIATURAS

INCA - Instituto Nacional de Câncer

INTO - Instituto Nacional do Trauma

LLA - Leucemia linfóide aguda

LMA - Leucemia mieloide aguda

LMC - Leucemia mieloide crônica

PET - Tomografia por emissão de pósitrons

RM - Ressonância magnética

RT - Radioterapia

SLF - Síndrome de Li-Fraumeni

SMD - Síndrome mielodisplásica

TC - Tomografia computadorizada

TCTH - Transplante de células tronco hematopoiéticas

VP - Variante patogênica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	METODOLOGIA.....	3
3	REVISÃO DA LITERATURA	4
3.1	<i>SÍNDROME DE LI-FRAUMENI</i>	4
3.1.1	Penetrância	5
3.1.2	O gene TP53.....	6
3.1.3	Mutação p.R337H	8
3.1.4	Critérios diagnósticos da Síndrome de Li-Fraumeni.....	8
3.2	<i>LEUCEMIA AGUDA E LFS</i>	10
3.2.1	Características clínicas e genéticas de crianças LLA e LFS	11
3.2.2	LLA-LFS e Radioterapia	11
3.2.3	LLA-LFS e transplante de células-tronco hematopoiéticas.....	12
4	DESCRIÇÃO DO CASO	13
5	DISCUSSÃO	17
6	CONCLUSÃO.....	19
	REFERÊNCIAS	20

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) é uma doença autossômica dominante associada a mutações germinativas no gene TP53 e caracterizada por uma predisposição ao desenvolvimento de um amplo espectro de tumores.

Os Drs. Frederick Li e Joseph F. Fraumeni Jr. foram os primeiros a relatar quatro famílias de crianças com rhabdomyosarcoma (RMS) ou outros sarcomas de tecidos moles na infância e uma forte história familiar de doenças malignas que afetam seus pais e parentes precocemente. Posteriormente estudos revelaram a associação com uma síndrome clínica e a denominaram síndrome de Li-Fraumeni. (Li Fraumeni, 1969)

Indivíduos com SLF apresentam uma mutação germinativa do gene TP53 localizado no cromossomo 17p13.1. Ela tem um padrão de herança autossômica dominante com alta penetrância. Essa mutação causa perda da função da proteína p53, levando a eventos permissivos para o desenvolvimento de várias malignidades ao longo da vida (Pflaum *et al.*, 2014).

Pacientes com esta síndrome apresentam risco aumentado de desenvolver múltiplos tumores primários, incluindo câncer de mama, sarcoma de tecidos moles, tumores cerebrais, osteossarcoma e carcinoma adrenocortical, leucemias (Gonzalez *et al.*, 2009; Ruijs *et al.*, 2010). A síndrome por si só não causa sintomas e não tem tratamento. O tratamento ocorre somente quando há diagnóstico de câncer e de acordo com o tipo de câncer diagnosticado.

A incidência de leucemias em pacientes com a SLF é de aproximadamente 4% (Bougeard *et al.*, 2015; World Health Organização, 2018), mais frequentemente a leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide (LLA), mas também inclui distúrbios mieloides relacionados à terapia, como leucemia mieloide aguda (LMA) e síndrome mielodisplásica (SMD) (Li *et al.*, 1988; Law *et al.*, 1991; Birch *et al.*, 2001; Talwalkar *et al.*, 2010).

A LLA é a neoplasia maligna mais comum na infância. Ela é caracterizada pela produção excessiva de linfócitos imaturos e anormais (blastos). Tem uma apresentação clínica variada e requer de exames complementares para realização do diagnóstico, estadiamento e acompanhamento, entre eles exames laboratoriais: hemograma completo, esfregaço de sangue periférico (SP), mielograma, estudos imunofenotípicos, citogenética, biologia molecular, e exames de imagem: tomografias

computadorizadas (TC), ressonância magnética (RM), PET-CT, entre outros, de acordo apresentação clínica do paciente.

Apesar da associação conhecida de SLF com malignidades hematológicas, o conhecimento da SLF entre hematologistas é limitado.

Neste relato de caso, descrevo a apresentação, o diagnóstico, e o tratamento de um paciente com LFS e LLA que foi avaliado, diagnosticado, tratado e que mantém acompanhamento com equipe disciplinar no Instituto Nacional do Câncer (INCA)

2 METODOLOGIA

O trabalho apresentado é constituído por relato de caso e revisão bibliográfica sobre malignidades hematológicas e síndrome de Li-Fraumeni (SLF), mais especificamente SFL e Leucemia Linfóide Aguda (LLA).

Foram utilizados artigos científicos e periódicos consultados nas bases de dados PubMed, Scielo, MedScape, Dynamed e UpToDate como base para a pesquisa sobre o tema Li-Fraumeni, considerados artigos e publicações do período entre 2013 e 2023. Foram utilizados para a pesquisa os seguintes termos: Li-Fraumeni, Li-Fraumeni-like, mutações, TP53, Leucemia aguda, quimioterapia, crianças, transplante de medula óssea, genética, citogenética, critérios diagnóstico e tratamento. As bases teóricas também foram obtidas por meio de livros médicos, referenciados ao final do trabalho.

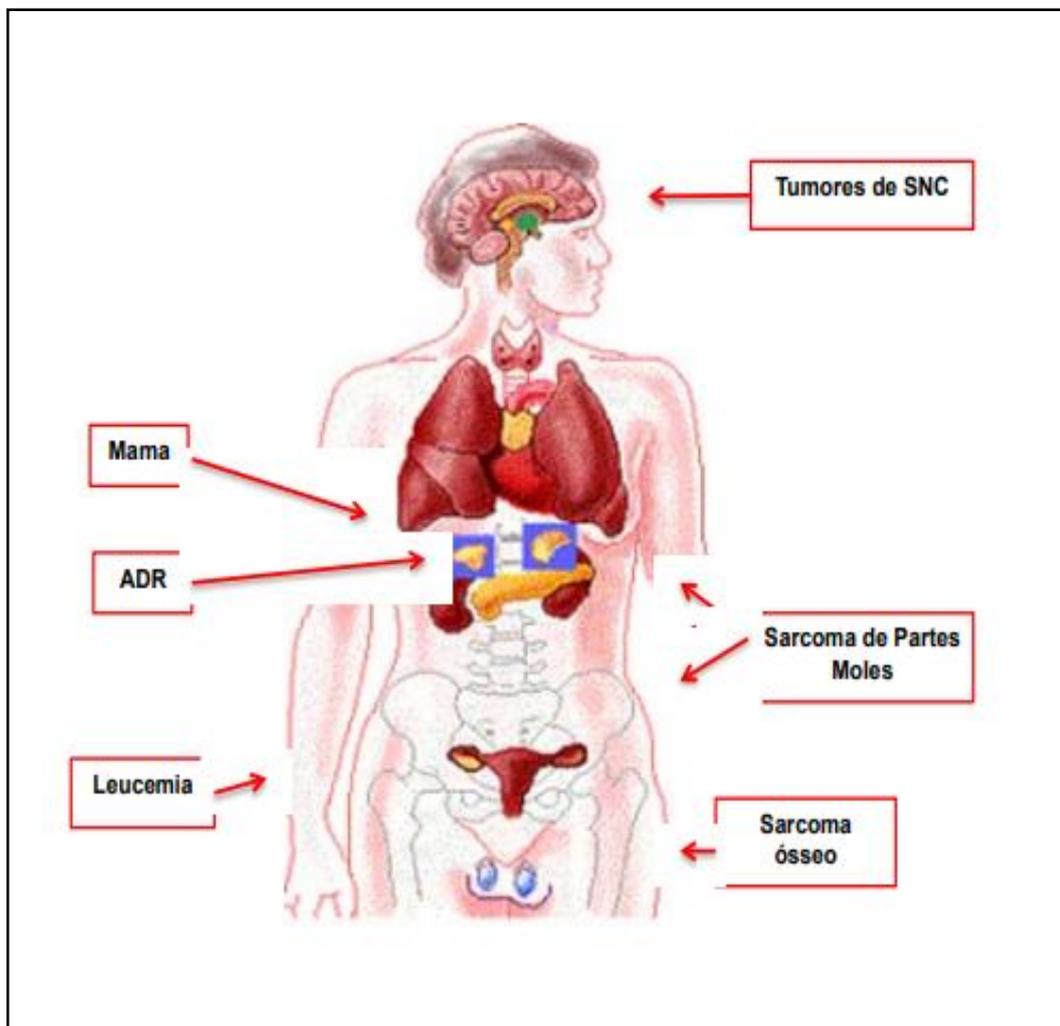
O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA sob o parecer CAAE 82628924.01.0000.5274.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

A síndrome de Li-Fraumeni (SLF) é uma síndrome rara, hereditária, autossômica dominante e de alta penetrância. Afeta aproximadamente um a cada 5.000 a um a cada 20.000 indivíduos (Lalloo *et al.*, 2003; Gonzalez *et al.*, 2009). Está associada a mutações germinativas no gene TP53 e caracterizada por uma predisposição ao desenvolvimento de um amplo espectro de tumores em idade precoce (FIG 1).

Figura 1 — Tumores inicialmente descritos na Síndrome de Li-Fraumeni



Fonte: Formiga (2016)

A LFS foi descrita pela primeira vez em 1969 por Li e Fraumeni. Eles

descreveram uma nova síndrome autossômica dominante de predisposição a câncer de mama, tumor de sistema nervoso central (SNC), sarcoma ósseo e de partes moles, carcinoma de adrenal e leucemia. (FIG 1). Posteriormente pesquisadores revisaram 280 prontuários e 418 atestados de óbito de crianças com diagnóstico histopatológico de rabdomiossarcoma nos Estados Unidos da América. Nesta análise retrospectiva, cinco famílias apresentavam outros casos de câncer em gerações distintas, predominando câncer de mama e sarcomas em idades jovens (Li e Fraumeni, 1969a). Essas observações de sucessivas gerações com tumores em idade jovem na mesma família de crianças com rabdomiossarcoma, caracterizando um padrão de herança genética, levaram os cientistas a descreverem a Síndrome de Li-Fraumeni (Li e Fraumeni 1969b; Li e Fraumeni, 1982).

Em 1990, Malkin *et al.*, descreveram mutações germinativas no gene TP53 em cinco famílias com LFS sendo o primeiro relato da associação de agrupamento de cânceres na família com sarcomas pediátricas. Até o ano de 2001, 185 famílias com LFS já haviam sido reportadas na literatura (Malkin, 1994; Nichols *et al.*, 2001).

3.1.1 Penetrância

Estudos demonstraram que pacientes com LFS têm 50% de chance de desenvolver algum tipo de câncer antes dos 40 anos de idade, comparado a 1% na população geral, e de 90% até os 60 anos de idade (Lustbader *et al.*, 1992; Birch *et al.*, 2001; Siegel *et al.*, 2014). A penetrância é mais pronunciada em mulheres, principalmente devido ao câncer de mama (Wu *et al.*, 2006).

Recentemente, Mai *et al.* (2016) reportaram numa casuística de 286 portadores de LFS que o risco de acumulado de câncer varia com a idade, o sexo e o tipo de câncer, sendo nas portadoras femininas o risco maior após os 20 anos de idade e nos portadores masculinos, um risco maior antes dos 25 anos de idade e após os 50 anos de idade.

O risco para um segundo câncer aumenta quanto mais jovem for a idade do primeiro tumor e também com exposição à radioterapia (Li *et al.*, 1975; Li *et al.*, 1977; Mai *et al.*, 2012). Em linhas gerais, acredita-se que cerca de 15% dos portadores de mutação no gene TP53 irão desenvolver um segundo câncer primário, 4% poderão desenvolver um terceiro tumor e 2% uma quarta neoplasia ao longo da vida. Resumidamente, um paciente com LFS que já apresentou câncer tem 57% de risco de desenvolver um segundo tumor nos próximos trinta anos após

o primeiro diagnóstico. Portadores que apresentam tumor na infância são mais suscetíveis ao desenvolvimento de múltiplos tumores primários (Hisada *et al.*, 1998). (Tabela 1) A idade e o diagnóstico do primeiro câncer podem influenciar no risco de segunda neoplasia, sendo o risco mais alto naqueles portadores que desenvolveram o primeiro tumor nas primeiras duas décadas de vida ou tiveram rabdomiossarcoma como primeiro diagnóstico (Hisada *et al.*, 1998). Aproximadamente 60% dos pacientes LFS que apresentam tumores pediátricos irão desenvolver uma segunda neoplasia nos trinta anos seguintes ao primeiro diagnóstico. No entanto, dados de estimativa de risco de segunda neoplasia após um primeiro diagnóstico de câncer são limitados.

Tabela 1 — Risco de segundo tumor primário em portadores da Síndrome de Li-Fraumeni de acordo com a idade de diagnóstico do primeiro tumor

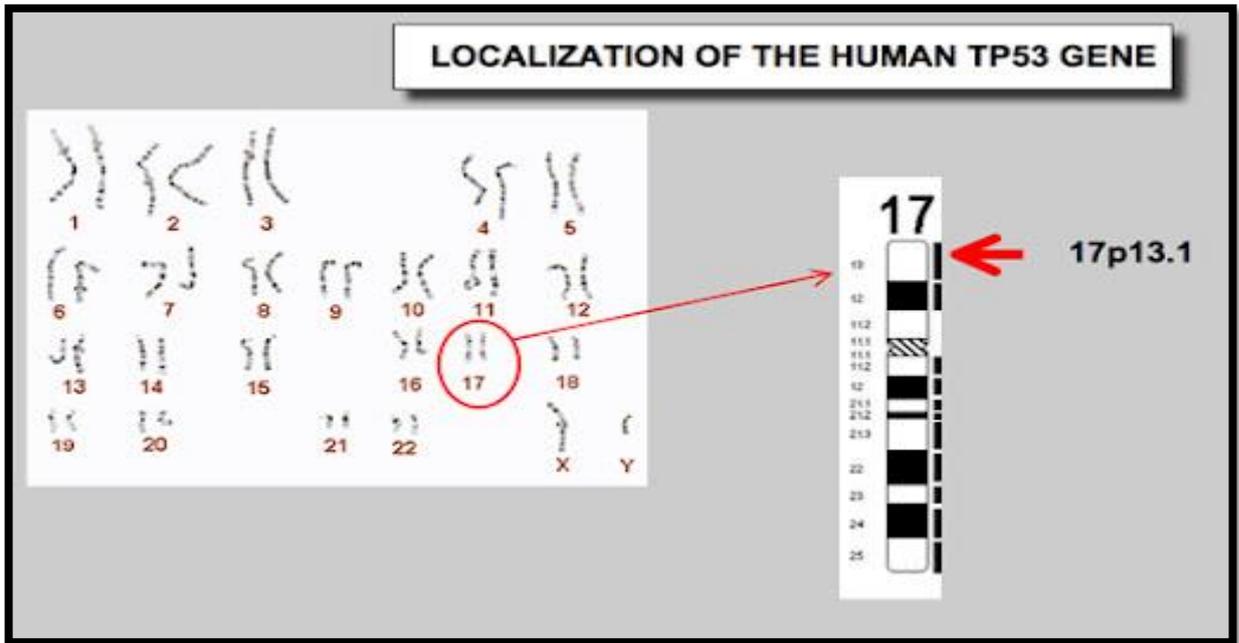
Idade do diagnóstico do primeiro tumor (anos)	Risco Relativo de um segundo tumor primário (IC 95%)
0-19	83.0 (36.9-87.6)
20-44	9.7 (4.9-19.2)
≥ 45	1.5 (0.5-4.2)
Todas as idades	5.3 (2.8-7.8)

Fonte: Hisada *et al.*, 1998.

3.1.2 O Gene TP53

O gene TP53 é um gene supressor de tumor, está localizado no braço curto do cromossomo 17 (17p13.1) (FIG. 2), com 20kb e 11 éxons e produz um mRNA (Malkin, 2011). A sequência codificante do gene apresenta cinco domínios, cada um deles responsável por funções específicas. Está envolvido em múltiplas vias que controlam a proliferação celular, homeostase, e também o ciclo celular, apoptose e reparo do DNA, também conhecido como “O Guardião do Genoma”. As mutações no gene TP53 facilitam a carcinogênese por pelo menos dois mecanismos: alteração da estabilidade genética em células com danos no DNA e redução da capacidade do excesso de células progenitoras de entrarem em diferenciação e senescência.

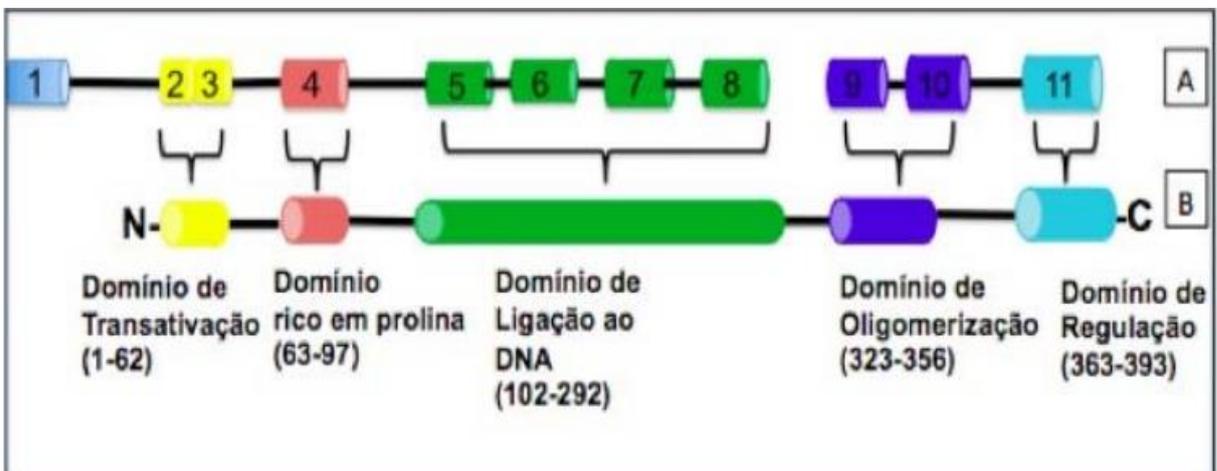
Figura 2 — Localização do gene TP53



Fonte: Adaptado de <http://p53.free.fr>

A maioria das mutações, tanto somáticas quanto germinativas são do tipo missense (75%), que é quando ocorre a troca de um aminoácido por outro, resultado em uma proteína p53 mutante com perda da atividade do domínio de ligação ao DNA do gene TP53. As mutações germinativas ocorrem em sua maioria no sítio de ligação do DNA (*DNA binding domain*), nos éxons 5-8, localizadas em regiões preferenciais (*hot spots*), alterando a estrutura e a função da proteína p53 (FIG. 3).

Figura 3 — O gene TP53 e a proteína p53



A-Representação dos éxons 1 a 11 do gene TP53; **B**-Proteína p53 e seus domínios.

Fonte: Adaptado de <http://p53.free.fr>.

As mutações germinativas no gene TP53 estão relacionadas à Síndrome de Li-

Fraumeni, um padrão de herança autossômica dominante associada ao aparecimento de múltiplos tumores em idade jovem (Olivier *et al.*, 2010).

3.1.3 Mutação p.R337H

A mutação germinativa p.R337H do gene TP53 foi primeiramente descrita em uma criança de Portugal (Chompret *et al.*, 2000) e é muito frequente na região sul e sudeste do Brasil. Estudos na população do Sul e Sudeste do Brasil, em pacientes que preenchiam critérios de LFS, identificaram essa mutação fundadora (p.R337H), com uma alta prevalência nesta região do país (0.3%), devido ao efeito fundador. A hipótese que explica porque essa mutação se perpetua ao longo dos anos talvez seja devido a uma penetrância reduzida relativa, ocorrendo um risco de câncer de 30% antes dos 30 anos de idade (Garritano *et al.*, 2010). Assim, muitos portadores podem ter seus filhos antes de apresentarem câncer, contribuindo para disseminar a mutação para outras gerações. Esta mutação, p.R337H (c.1010G>A, p.Arg337Hist), ocorre no domínio de oligomerização do gene TP53 (éxon 10), com uma troca de arginina por histidina e foi primeiramente descrita em crianças com carcinoma adrenocortical (Ribeiro *et al.*, 2001).

A proteína p53tet-R337H é altamente sensível a variações do pH, e nesta situação adquire sua função patogênica, predispondo à ocorrência de tumores em sítios onde ocorrem oscilações de pH. A partir dessas observações, foi levantada a hipótese que a mutação p.R337H predisporia ao desenvolvimento de câncer apenas em tecidos com aumento do pH intracelular. Posteriormente, estudos realizados por Achatz *et al.* (2007), demonstraram que a mutação p.R337H está associada à presença de história familiar de LFS e LFL e à ocorrência de múltiplos tumores, não apenas ao carcinoma adrenocortical. Além disso, esse estudo sugeriu que os portadores da mutação p.R337H apresentavam penetrância menor que a LFS clássica. Seidinger *et al.* (2011) demonstraram a associação da mutação p.R337H com carcinoma de plexo coroide (69% de treze casos analisados) e osteossarcoma na faixa etária pediátrica (7.3%). Essa mutação não foi identificada em pacientes com leucemia linfóide, leucemia mieloide, linfoma, sarcoma de Ewing, rabdomiossarcoma e outros tumores do SNC pediátricos (exceto carcinoma de plexo coroide), tumores frequentemente encontrados em famílias com Síndrome de Li-Fraumeni.

3.1.4 Critérios Diagnósticos da Síndrome de Li-Fraumeni

Os critérios clínicos vêm sendo ampliados (Oliver *et al.*, 2003) à medida em que se conhece mais o espectro tumoral da síndrome (Tabela 2).

Tabela 2 — Critérios diagnósticos da Síndrome de Li-Fraumeni

Critérios Clássicos Li e Fraumeni	<ul style="list-style-type: none"> Sarcoma na infância ou em idade jovem (< 45 anos) E Familiar 1º grau com câncer < 45 anos E Familiar 1º ou 2º grau com qualquer câncer < 45 anos ou sarcoma em qualquer idade
Variante Birch	<ul style="list-style-type: none"> Câncer na infância ou tumor de SNC, sarcoma ou ADR < 45 anos E Familiar de 1º ou 2º grau com câncer típico da LFS (mama, sarcoma, tumor de SNC, ADR ou leucemia) em qualquer idade E Familiar de 1º ou 2º grau com qualquer câncer < 60 anos
Critérios de Eeles	<ul style="list-style-type: none"> LFL-E1: dois ou mais familiares de 1º ou 2º grau com câncer do espectro LFS em qualquer idade (câncer de mama, sarcoma, tumor de SNC, leucemia, ADR, melanoma, câncer de próstata e câncer de pâncreas) LFL-E2: Probando com sarcoma em qualquer idade E Dois dos seguintes tumores (podendo ser no mesmo indivíduo): câncer de mama < 50 anos de idade e/ou tumor de SNC, leucemia, ADR, melanoma, câncer de próstata, câncer de pâncreas < 60 anos de idade ou sarcoma em qualquer idade
Critérios de Chompret	<ul style="list-style-type: none"> Probando com câncer de mama, sarcoma, tumor de SNC ou ADR < 36 anos Familiar de 1º ou 2º grau com câncer < 46 anos ou familiar com múltiplos tumores em qualquer idade OU Probando com múltiplos tumores incluindo dois tumores do espectro – câncer de mama, sarcoma, tumor de SNC ou ADR, sendo um deles < 36 anos, independente da história familiar OU Probando com ADR em qualquer idade, independente da história familiar
Chompret Modificado	<ul style="list-style-type: none"> Probando com tumor do espectro LFS < 46 anos (câncer de mama na pré-menopausa, sarcoma ósseo e de partes moles, tumor de SNC, ADR, leucemia, carcinoma bronquíolo-alveolar de pulmão) E Um ou mais familiares de 1º ou 2º grau com câncer com tumor do espectro LFS < 56 anos (exceto câncer de mama se o probando teve câncer de mama) ou com múltiplos tumores OU Probando com múltiplos tumores (exceto múltiplos tumores de mama), dois pertencentes ao espectro LFS e um dos tumores em idade < 46 anos OU Probando com ADR ou tumor de plexo coróide, independente da história familiar
Chompret 2015	<ul style="list-style-type: none"> Os critérios acima e Probando com rhabdomyosarcoma embrionário anaplásico ou câncer de mama < 31 anos, independente da história familiar

ADR: carcinoma adrenocortical

Fonte: Formiga, 2016

A observação de familiares com fenótipo sugestivo e posteriormente identificados com mutações de gene TP53 resultaram na proposição de critérios

específicos para suspeita da síndrome, chamados critérios “clássicos”. Esses critérios são definidos pela presença de uma pessoa com sarcoma diagnosticado antes dos 45 anos que tenha um familiar de 1º grau diagnosticado com sarcoma em qualquer idade ou qualquer câncer antes dos 45 anos. O reconhecimento de que algumas famílias com variante patológica (VP) de TP53 tinham um fenótipo considerado mais “brando”, motivou a proposição de termo Síndrome Li-Fraumeni-like (LFL), e a partir daí critérios menos restritivos foram propostos por Eeles e Birch para identificação de portadores (Birch *et al.*, 1994; Eeles, 1995).

Em 2001, Chompret e colaboradores definiram critérios mais amplos do que os clássicos, mas distintos dos critérios de Birch e Eeles para selecionar pacientes com suspeita de LFS, aumentando a sensibilidade para identificação de VP em TP53 mas reduzindo o valor preditivo positivo do teste genético (Chompret *et al.*, 2001). Os critérios de Chompret foram atualizados no ano de 2015 (Bougeard *et al.*, 2015). Atualmente, o The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomenda a utilização dos critérios revisados em 2015 de Chompret (Pilarski *et al.*, 2019) para indicar testes genéticos direcionados à investigação de LFS.

3.2 LEUCEMIA AGUDA E LFS

Entre os cânceres comuns em pacientes com SLF temos os cânceres hematológicos, e entres esses as leucemias.

Leucemia é uma doença maligna que envolve uma produção excessiva de leucócitos imaturos ou anormais (blastos) que, com o tempo, suprime a produção de células sanguíneas normais e resulta em sintomas relacionados a citopenias.

A leucemia mais comumente relatada associada à SLF é a leucemia linfoblástica aguda hipodiploide, más malignidades mieloides, incluindo leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC) e síndrome mielodisplásica (SMD) também são relatados.

As mutações somáticas e variantes germinativas do TP53 estão associadas a um mau prognóstico na LLA recidivante na infância (Jof *et al.*, 2011).

Um estudo recente envolvendo 3.801 crianças com LLA mostrou que a SLF-LLA é responsável por menos de 1% dos casos de LLA (Qian *et al.*, 2018) e foi associado à uma sobrevida livre de eventos e a uma sobrevida global inferior, e maior risco de segundas neoplasias malignas.

Embora existam vários estudos publicados sobre SLF, os resultados de pacientes com malignidades hematológicas permanecem pouco anotados.

3.2.1 Características clínicas e genéticas de crianças LLA e LFS

As características clínicas e genéticas da LFS-ALL são pouco estudadas. Embora a LLA seja um câncer pediátrico comum, deve-se prestar atenção aos pacientes com supostas mutações somáticas de TP53 identificadas em painéis NGS e/ou citogenética hipodiploide (definida como menos de 45 cromossomos [Comeaux & Mullighan, 2017]), ou o fenômeno da hipodiploidia mascarada, onde o genoma hipodiploide sofre reduplicação resultando em cariótipo hiperdiploide (Carroll *et al.*, 2009). No cenário da citogenética hipodiploide, > 90% dos pacientes terão uma mutação TP53, e alguns trabalhos sugerem que cerca de metade desses pacientes podem ter mutações germinativas no TP53.

3.2.2 LLA-LFS e Radioterapia

Os pacientes com SLF, apresentam um risco aumentado de desenvolver câncer secundário e até terciário ao longo da vida. Intuitivamente, acredita-se que esse risco aumenta com a exposição a agentes prejudiciais ao DNA, como radiação ionizante e quimioterapia (Valdez *et al*, 2017). Embora o câncer induzido por radiação seja um evento raro na população normal, representando menos de 5% de todas as malignidades secundárias relacionadas ao tratamento, suspeita-se que seja muito mais comum em populações com síndromes de predisposição ao câncer, como a LFS. Existem poucos estudos bem controlados que analisem diretamente os resultados em pacientes com mutações hereditárias no gene TP53 após RT, e isso se justifica devido ao uso limitado do tratamento e a relativa baixa frequência da doença. Como resultado, não existem diretrizes específicas de tratamento de RT baseadas em evidências para o manejo de pacientes com LFS com câncer.

Um estudo realizado por Hendrickson *et al.* (2019), onde os autores analisaram o risco de malignidade subsequente e morte relacionada ao câncer em pacientes com LFS após serem submetidos à RT para um primeiro ou segundo câncer primário, eles descrevem que apesar da RT ser fortemente omitida em pacientes com LFS, pelo risco de desenvolverem câncer secundário a RT, pode não haver dados clínicos para apoiar esta preocupação e prática. Eles concluíram que a taxa de malignidade

subsequente não foi significativamente diferente entre pacientes com LFS que receberam RT em comparação com aqueles que não o fizeram. No entanto eles descrevem que os pacientes tratados com RT tiveram resultados de SG significativamente piores, apesar de não terem uma taxa mais alta de desenvolvimento de uma malignidade subsequente, o que é provavelmente uma consequência de pacientes com pior prognóstico terem sido selecionados para receber RT.

Sugerem que estudos futuros com tempos de acompanhamento mais longos e amostras maiores, permitindo maior controle sobre o prognóstico da doença, são necessários antes que alterações nas recomendações atuais de tratamento do LFS possam ser sugeridas. E que além disso, estudos futuros poderiam utilizar avanços na genotipagem para ajudar a distinguir doenças recorrentes de uma malignidade secundária induzida por radiação.

3.2.3 LLA-LFS e transplante de células-tronco hematopoiéticas

Pouco se sabe sobre como os pacientes com LFS-ALL toleram os procedimentos de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

Foi feito um pequeno estudo onde foram coletados dados sobre os regimes de condicionamento e toxicidades relacionadas ao transplante (Greta *et al.*, 2021). Foram realizados oito TCTH em seis pacientes. Apesar dos números serem muito pequenos, eles concluíram que a LFS não é uma contraindicação para o TCTH. No entanto, dado o pior resultado dos pacientes com LFS-ALL, bem como a noção de que os regimes genotóxicos não são ideais no contexto de um defeito da linha germinativa no TP53, braços de tratamento alternativos (por exemplo, empregando elementos imunoterapêuticos) devem ser descartados. Até que novas estratégias de ensaio LFS-ALL sejam desenvolvidas, não desaconselharam o uso de protocolos de tratamento padrão, incluindo o TCTH, mas advertem que a vigilância do câncer deve ser oferecida a todas as crianças com LFS-ALL.

4 DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente L.E.S.S. nascido em 20/06/2004, iniciou eritema em dorso de pé esquerdo aos 6 meses de idade, com aumento lento e progressivamente. Procurou vários atendimentos médicos sem sucesso. Foi realizado biópsia da lesão no Hospital Nacional do Trauma (INTO), em 05/10/2006, com 2 anos de idade e diagnosticado com Rabdomyosarcoma embrionário. Realizou biópsia de linfonodos inguinais esquerdos em 23/11/2006 apresentando 8 linfonodos livres de neoplasia. Foram realizados vários exames complementares, entre eles biópsia de medula óssea (BMO), TC de tórax, abdômen e pelve, cintigrafia óssea, todos sem alterações. Foi classificado como não metastático, Estádio 3 Grupo III. Realizou o protocolo IRS (*International Risk of Sarcoma*) Regime 45 IRS-IV, iniciado em 30/11/2006 até 13/02/2008.

Realizou ressonância magnética (RM) do pé esquerdo durante o curso da quimioterapia, em 26/02/2007, a lesão ocupava praticamente todo pé médio e antepé, expandindo lateralmente com perda da definição dos planos musculares e com envolvimento dos metatarsos e das falanges do 2º ao 5º dedo. Após discussão do caso em mesa redonda, o paciente foi submetido a amputação na altura do terço médio da perna esquerda em 12/06/2007.

Manteve acompanhamento com exames de imagem. Realizou TC tórax em 13/03/2008, onde foram observados diminutos nódulos com densidade de partes moles, dispersos pelo hemitórax direito e dois nódulos à esquerda. O caso foi discutido novamente em mesa redonda com o serviço de cirurgia torácica e optou-se por realizar toracotomia direita em 14/04/2008. O Laudo histopatológico (LHP) revelou ausência de malignidade.

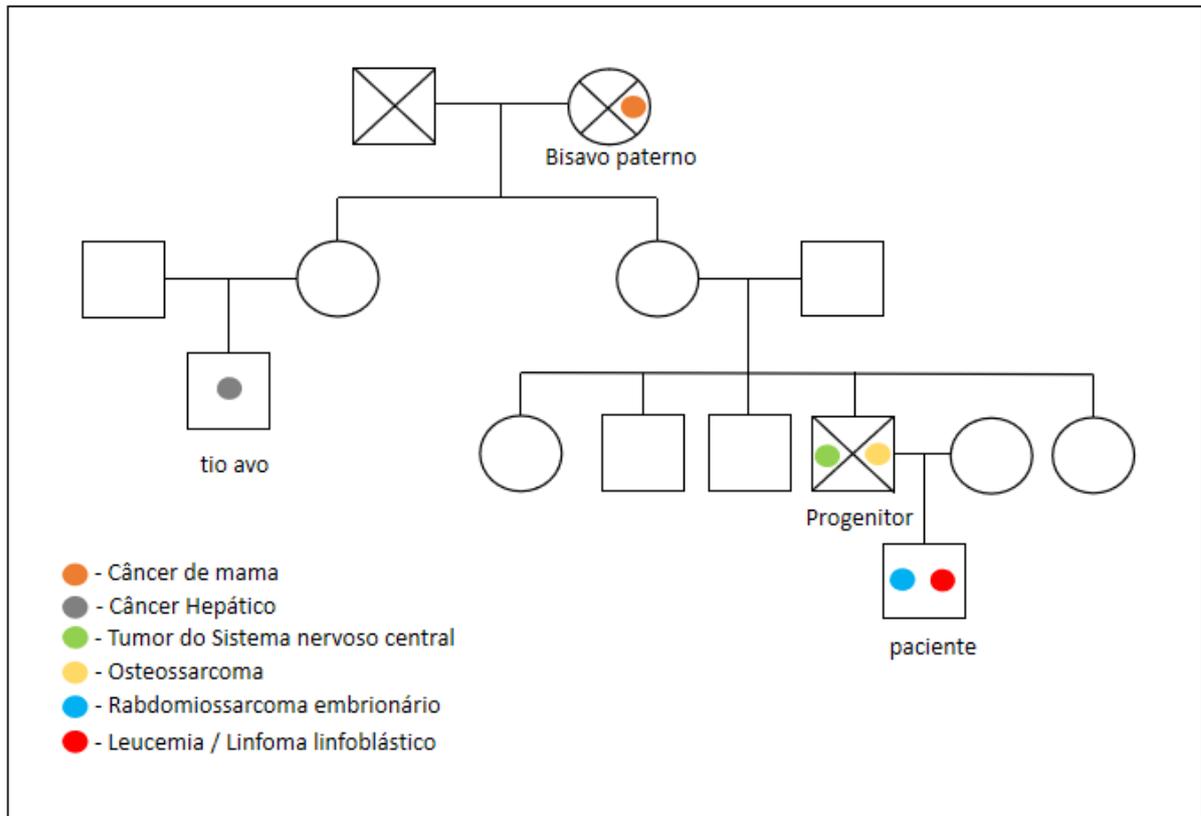
Manteve acompanhamento com exames de imagem de acordo com o protocolo.

Em 2011 o progenitor do paciente foi diagnosticado com osteossarcoma condroblástico de 9º arco costal e em 2014 apresentou 2º neoplasia em região parietal direita, LHP: oligodendroglioma anaplásico. Faleceu em 25/04/2016, aos 35 anos.

O paciente foi encaminhado para o serviço de genética onde foram realizados estudos para investigação de mutações pelo DNA genômico extraído do sangue periférico (SP), pelo método de amplificação por reação de cadeia polimerase (PCR). Foi diagnosticado com Síndrome de Li-Fraumeni, mutação germinativa de TP53 (g

17679A >G;p. Y220C), em 17/09/2012. Podemos verificar a árvore genealógica do paciente na figura 4.

Figura 4 — Árvore genealógica da família do paciente



Fonte: Entrevista com paciente em 28/11/23.

O paciente manteve acompanhamento ambulatorial para controle de doenças. Após 12 anos em controle, em janeiro de 2021, o paciente começa a se queixar de dores nas costas. Foi realizada RM da pelve em outubro de 2020, apresentando lesões blásticas ósseas no íliaco, sacro e cóccix.

Foram realizadas biópsias das lesões pelo serviço de radiointervenção, em 04/12/2020, onde se observaram agregados linfoides reativos e ausência de malignidade.

Realizou nova RM do corpo inteiro em 06/12/2020 onde foram observadas múltiplas lesões ósseas em esqueleto axial e apendicular proximal (FIG. 5) Foi discutido o caso em mesa redonda com equipe multidisciplinar e optou-se por realizar ASMO e BMO, que no momento foram inconclusivas.

Figura 5 – Ressonância magnética do paciente.

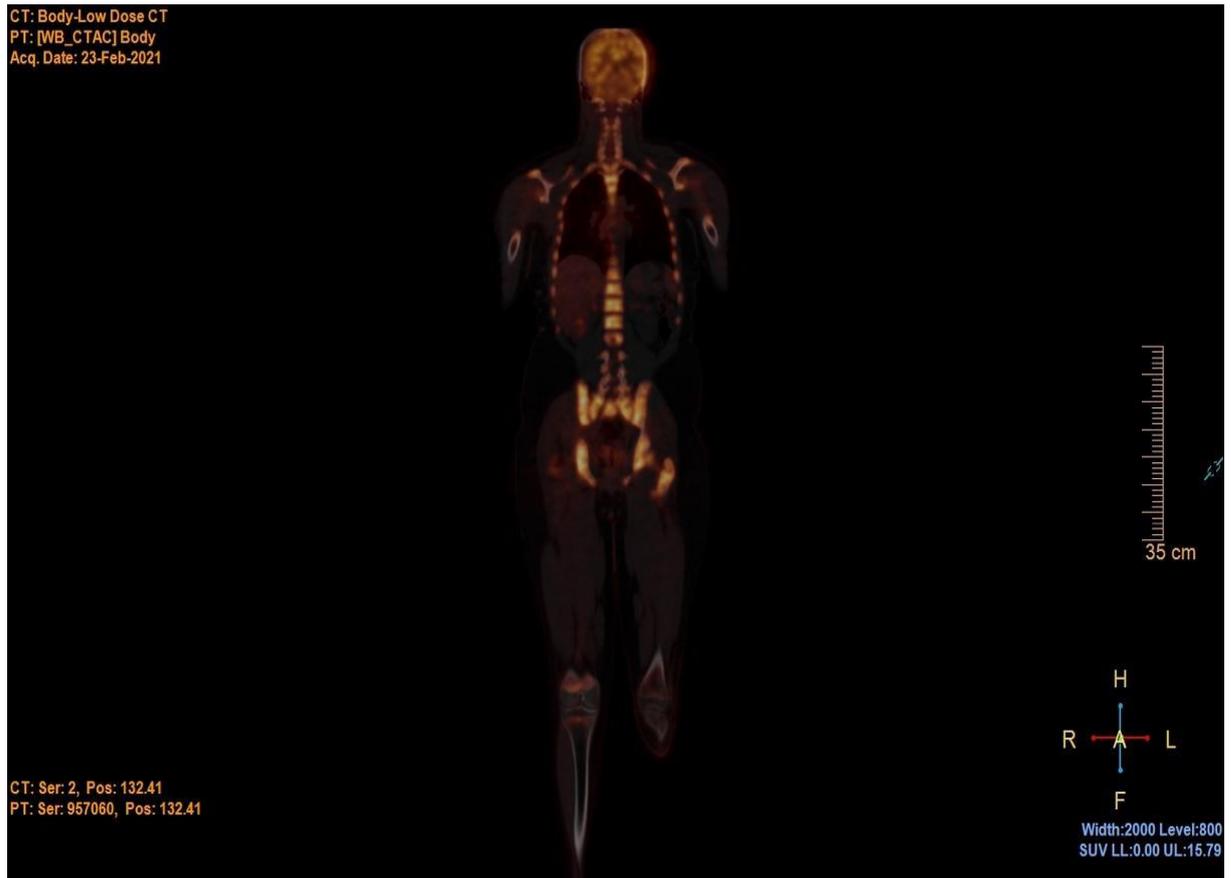


Fonte: Serviço de Radiologia, INCA

O paciente manteve quadro de dores ósseas, mantinha lesões ósseas em exame de imagem PET-CT (Figura 6) e evoluiu com bicitopenia em amostra de sangue periférico (SP). Foi realizada nova BMO, apresentando mielograma com menos de 20% de blastos (11%), exame citogenético sem mitose e BCR-ABL negativo pela biologia molecular.

Foi diagnosticado com Leucemia/Linfoma linfoblástico B e iniciado tratamento com protocolo BFM 2009 (v1.3) em 30/06/2021 até 23/01/2024. Durante o tratamento foi coletado nova amostra da medula óssea para análise citogenética e foi observado cariótipo masculino com hiperdiploidia variando de 64 a 52 cromossomos em 33% das metáfases analisadas

Hoje mantém acompanhamento no INCA com equipe multidisciplinar.

Figura 6 — PET-CT do paciente

Fonte: Serviço de Radiologia, INCA

5 DISCUSSÃO

Os pacientes com LFS têm um risco significativo de desenvolver câncer ao longo da vida (Hu *et al.*, 2016; Mai *et al.*, 2016; Asdahl *et al.*, 2017). Embora existam vários estudos publicados sobre LFS, os resultados de pacientes com malignidades hematológicas permanecem pouco anotados. Neste trabalho apresentamos o relato de caso de um paciente brasileiro diagnosticado com rabdomiossarcoma embrionário aos 2 anos de idade, no Instituto Nacional do Trauma e encaminhada para o Instituto Nacional de Câncer, onde foi feita revisão de lâmina e corroborado o diagnóstico. Iniciou-se tratamento com o protocolo IRS (*International Risk of Sarcoma*) Regime 45 IRS-IV. Durante o acompanhamento, o progenitor do paciente foi diagnosticado com osteossarcoma condroblástico de 9º arco costal na mesma instituição. Nosso paciente foi então encaminhado ao serviço de genética médica onde foi realizado SGA fechando diagnóstico de LFS. Dez anos depois, durante o acompanhamento para controle de doença, o paciente foi diagnosticado com Leucemia/Linfoma Linfoblástico agudo de células B, hiperdiploide pelo estudo citogenético.

As mutações TP53 são frequentemente herdadas e a história familiar continua a ser um critério chave para a consideração do LFS. O tipo de mutação mais frequente são as mutações missense, que são trocas de base distribuídas ao longo dos éxons do gene. Embora no Brasil a variante mais frequente seja a mutação pR337H, que ocorre no domínio de oligomerização do gene TP53 (éxon 10), com uma troca de arginina por histidina, o paciente do relato apresenta uma mutação de tipo missense, porém apresenta a mutação no éxon 6 onde ocorreu a troca de uma tirosina por uma cisteína na posição 220 da proteína p53.

A LLA é um câncer comum na infância e deve-se prestar atenção aos pacientes com supostas mutações somáticas de TP53 identificadas em painéis NGS e/ou citogenética hipodiploide, ou o fenômeno da hipodiploidia mascarada, onde o genoma hipodiploide sofre reduplicação resultando em cariótipo hiperdiploide. Embora no cenário da citogenética mais de 90% dos pacientes com cariótipo hipodiploide terão uma mutação TP53, o nosso paciente apresenta cariótipo hiperdiploide pelo estudo citogenético. A identificação desses pacientes e o oportuno reconhecimento de familiares possivelmente afetados é de extrema importância tanto para identificar possíveis doadores para TCTH quanto para permitir o aumento de programas de rastreio ao câncer.

Embora o câncer induzido por radiação seja um evento raro na população normal, representando menos de 5% de todas as malignidades secundárias relacionadas ao tratamento, suspeita-se que seja muito mais comum em populações com síndromes de predisposição ao câncer. O nosso paciente foi discutido por equipe multidisciplinar do INCA e optou-se por não realizar TCTH, devido ao condicionamento radioterápico pré transplante. O paciente mantém acompanhamento ambulatorial pelo serviço de hematologia e hemoterapia pediátrica da instituição, com exame clínico e laboratoriais periódicos e optou-se também por evitar exames de imagem com grande quantidade de irradiação com a finalidade de diminuir o máximo possível eventos comprovadamente que podem aumentar o risco de desenvolvimento de cânceres.

Tratamentos curativos em pacientes com LFS e tumor sólido devem ser aplicados, embora deve-se ter em conta o risco aumentado de desenvolver alguma malignidade hematológica (LLA, LMA, SMD) ao longo da vida.

É de extrema importância pensar em programas de triagem e acompanhamento dos pacientes com mutação TP53 e seus familiares no intuito de fazer diagnóstico de cânceres em estágios precoce e assim ter uma maior chance de tratamento e cura de ditos pacientes.

6 CONCLUSÃO

A Síndrome de Li-Fraumeni é um distúrbio raro associado ao aparecimento precoce de múltiplos tumores em um mesmo indivíduo, apresentando-se como uma doença hereditária dominante, ou seja, com correlação familiar.

É importante considerar a LLA hipodiploide como uma possível malignidade em indivíduos com SLF. Além disso, leucemias relacionadas à terapia, incluindo SMD e LMA, são comuns em pacientes com SLF e pressagam um prognóstico sombrio com terapias padrão e até mesmo TCTH alogênico.

Triagem e programas de vigilância para síndromes hereditárias de predisposição ao câncer, como SLF, são essenciais para aumentar a conscientização dos pacientes e dos profissionais de saúde. O aconselhamento genético é essencial para orientar os pacientes e suas famílias sobre os riscos associados e as opções de gerenciamento, como exames de rastreamento regulares, exames de imagem e medidas de vigilância. Também deve-se fornecer decisões de tratamento individualizadas e baseadas no risco em todas as etapas ao longo do percurso contínuo do câncer.

Tendo em conta a complexidade dessa síndrome, visto que a mesma implica consequências diretas na saúde física e mental não apenas do paciente, mas de sua família como um todo, é de suma importância ressaltar a necessidade de uma abordagem planejada, multidisciplinar e individualizada para orientar e proporcionar aos doentes e aos grupos de risco melhor assistência e informação.

REFERÊNCIAS

- BIRCH J.M. *et al.* Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. **Oncogene**, Hampshire, UK, v. 20, n. 34, p. 4621-8, 2001.
- BOUGEARD G. *et al.* Revisiting Li–Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers. **Journal of Clinical Oncology**, New York, N.Y, v. 33, n. 21, p. 2345–2352, 2015.
- CARROLL A. J. *et al.* Hipodiploidia mascarada: leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide (LLA) em crianças mimetizando LLA hiperdiploide. **Relatório do estudo do Children's Oncology Group (COG)**. 2009.
- CHOMPRET A. *et al.* P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. **Br J. Cancer**, London, England, v. 82, n. 12, p. 1932-7, 2000.
- COMEAX E. Q.; Mullighan C.G. Mutações TP53 na leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide. **Cold Spring Harb Perspect Med**, NY, USA, v.7, n.3, p: a026286, 2017.
- FORMIGA, Maria Nirvana da Cruz. **Caracterização clínica e histopatológica da síndrome de Li-Fraumeni e síndrome Li-Fraumeni like em pacientes brasileiros**. São Paulo, s.n., 2016.158 p.
- GARRITANO S. *et al.* Detailed haplotype analysis at the TP53 locus in p. R337H mutation carriers in the population of Southern Brazil: evidence for a founder effect. **Hum Mutat**, NY, USA, v. 31, n. 2, p. 143-50, 2010.
- GONZALEZ K.D. *et al.* High frequency of de novo mutations in Li-Fraumeni syndrome. **J. Med. Genet.**, London, England, v. 46, n. 10, p. 689-93,2009a.
- Gonzalez, K. D. *et al.* Beyond Li Fraumeni Syndrome: Clinical characteristics of families with p53 germline mutations. **Journal of Clinical Oncology**, New York, N.Y, v. 27, n. 8, p.1250-6, 2009b.
- HISADA M., *et al.* Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. **Journal Natl. Cancer Inst.**, v. 90, p. 606-11, 1998.
- HOF J., *et al.* Mutations and deletions of the TP53 gene predict nonresponse to treatment and poor outcome in first relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Journal of Clinical Oncology**, New York, NY, v. 29, n. 23, p. 3185–93, 2011.
- HU H., *et al.* Genetic and functional analysis of a Li–Fraumeni syndrome family in China. **Scientific reports**, London, England, v. 6, p. 20221, 2016.

LI F.P.; FRAUMENI J.F. Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? **Ann Intern Med**, Philadelphia, PA, v. 71, n. 4, p. 747–752, 1969.

LI F.P. Second malignant tumors after cancer in childhood. **Cancer**, Hoboken, NJ, v. 40, n. 4 Suppl, p.1899-9024, 1977.

LUSTBADER, E. D., *et al.* Segregation analysis of cancer in families of childhood soft-tissue-sarcoma patients. **Journal Hum. Genet.**, Baltimore, USA, v. 51, n. 2, p. 344-56, 1992.

MAI P.L., *et al.* Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li–Fraumeni syndrome cohort. **Cancer**, Hoboken, NJ, v. 122, n. 23, p.3673-3681, 2016.

MALKIN D. P53 and the Li-Fraumeni syndrome. **Biochim Biophys Acta**, Amsterdam, Netherlands, v.1198, n. 2-3, p. 197-213. 1994.

NICHOLS K.E., *et al.* Germ-line p53 mutations predispose to a wide spectrum of early-onset cancers. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, Philadelphia, PA, v. 10, n. 2, p. 83-7, 2001.

OLIVIER M., *et al.* Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. **Cancer Res**, Chicago, IL, v. 63, n. 20, p. 6643-50, 2003.

OLIVIER M.; HOLLSTEIN, M.; HAINAUT P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. **Cold Spring Harb. Perspect. Biol.**, Woodbury, NY, v. 2, n.1, p. a001008, 2010.

PILARSKI, R., *et al.* FORCE: Facing Our Risk of Cancer. **Empowered NCCN Guidelines**, v. 3, 2019.

QIAN, M., *et al.* TP53 germline variations influence the predisposition and prognosis of B-cell acute lymphoblastic leukemia in children. **J. Clin. Oncol.**, New York, NY, v. 36, n.6, p. 591–9, 2018.

RIBEIRO, R. C., *et al.* An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, Washington, USA, v. 98, n. 16, p. 9330-5, 2001.

RUIJS M.W., *et al.* The single-nucleotide polymorphism 309 in the MDM2 gene contributes to the Li-Fraumeni syndrome and related phenotypes. **Eur. J. Hum. Genet.**, Basel, England, v. 15, n. 10, p. 110-4, 2007.

SEIDINGER, A.L., *et al.* Association of the highly prevalent TP53 R337H mutation with pediatric choroid plexus carcinoma and osteosarcoma in southeast Brazil. **Cancer**, Hoboken, NJ, v. 117, n. 10, p. 2228- 35, 2011.

SIEGEL R., *et al.* Cancer statistics. **CA Cancer J Clin.**, Hoboken, NJ, v. 64, n. 1, p.

9-29, 2014.

VALDEZ, J. M.; NICHOLS K.E.; KESSERWAN C. Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. **Br. J. Haematol**, Oxford, England, v. 176, n. 4, p. 539-552, 2017.

WINTER, Greta, *et al.* Clinical and genetic characteristics of children with acute lymphoblastic leukemia and Li–Fraumeni syndrome. **Leukemia**, v. 35, n. 5, p. 1475-1479, 2021.

WU C.C. *et al.* Joint effects of germ-line p53 mutation and sex on cancer risk in Li-Fraumeni syndrome. **Cancer Res.**, Chicago, IL, v. 66, n. 16, p. 8287-92, 2006.