



Uma publicação semanal do Grupo Brasileiro de Estudos de Tumores Hereditários

Síndrome Li-Fraumeni

Maria Isabel Waddington Achatz

Departamento de Oncogenética, Hospital do Câncer – A.C. Camargo

Em 1969, Li e Fraumeni revisaram 280 prontuários e 418 atestados de óbito de crianças que tiveram o diagnóstico de rhabdomyosarcoma. Após essa revisão, os autores propuseram uma nova síndrome de câncer familiar relacionada a diversos tumores - a Síndrome de Li-Fraumeni (LFS). (OMIM #151623).

É uma síndrome rara de predisposição ao câncer com caráter autossômico dominante e com alta penetrância: pacientes com a LFS têm 50% de chance de desenvolver tumores antes dos 30 anos de idade (comparados a 1% na população geral) e 90% até os 70 anos de idade.¹

O fenótipo se caracteriza pela predisposição aumentada a lesões malignas em diferentes sítios e um agrupamento familiar importante de câncer em idades pouco frequentes.

Os portadores da síndrome que desenvolvem tumor na infância apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de múltiplos tumores primários, são mais susceptíveis ao desenvolvimento de tumores secundários e apresentam maior incidência de tumores radioinduzidos.

O risco para o desenvolvimento de tumores parece ser maior em mulheres, em parte devido ao alto risco de desenvolvimento de câncer de mama.²

A LFS está associada à mutação germinativa no gene *TP53* (foram identificadas 225 mutações germinativas). Essas mutações, assim como as 18585 mutações somáticas identificadas, estão depositadas no banco de dados da Agência Internacional para Pesquisa do Câncer - *International Agency for the Research on Cancer* (IARC).³

O gene *TP53*

O *TP53* é um gene supressor de tumor, localizado no braço curto do cromossomo 17 (17p13.1). Possui 11 éxons e tamanho aproximado de 20 kb.⁴ É denominado como o gene “guardião do genoma”. Apresenta funções

Síndrome
Li-Fraumeni
pg 1-4

Programação das
Reuniões
pg 4



**GRUPO
BRASILEIRO DE
ESTUDOS DE
TUMORES
HEREDITÁRIOS**

GBETH Newsletter

É uma publicação semanal distribuída aos sócios do Grupo Brasileiro de Estudos de Tumores Hereditários.

Sede

R José Getúlio, 579 cjs 42/43
Aclimação São Paulo - SP
CEP 01503-001

E-mail

gbeth2003@yahoo.com.br

Grupo de Discussão

<http://br.yahoo.groups>

Editor

Erika Maria M Santos

Diretoria

Presidente

Benedito Mauro Rossi

Vice-Presidente

Gilles Landman

Diretor Científico

Jose Cláudio C da Rocha

Secretário Geral

Fábio de Oliveira Ferreira

Primeira Secretária

Erika Maria M Santos

Tesoureiro

Wilson T Nakagawa

Conselho Científico

Beatriz de Camargo

Maria Aparecida Nagai

Maria Isabel W Achatz

Paulo Eduardo Pizão

Samuel Aguiar Jr

Conselho Fiscal

Titulares

André Lopes Carvalho

Gustavo Cardoso Guimarães

Stênio de Cássio Zequi

Suplentes

Fábio José Hadad

Mariana Morais C Tioosi

Milena J S F L Santos

fisiológicas diversas como regulação do ciclo celular, controle da apoptose e da proliferação celular, regulação do crescimento celular e bloqueio do crescimento da transformação neoplásica.

O gene *TP53* codifica a proteína p53 que possui 393 aminoácidos e atua como fator de transcrição dos genes reguladores do crescimento celular. A proteína p53 foi descoberta há 20 anos, e inicialmente, foi considerada como produto de um oncogene. No final da década de 1980 verificou-se que essa propriedade ocorria em algumas formas mutantes do gene, enquanto que o gene selvagem, ou *wild type*, tinha a capacidade de suprimir a transformação tumoral, seja *in vitro* ou *in vivo*. A proteína está inativa na maior parte de tumores humanos por mutações no gene *TP53* ou por ação de proteínas virais.

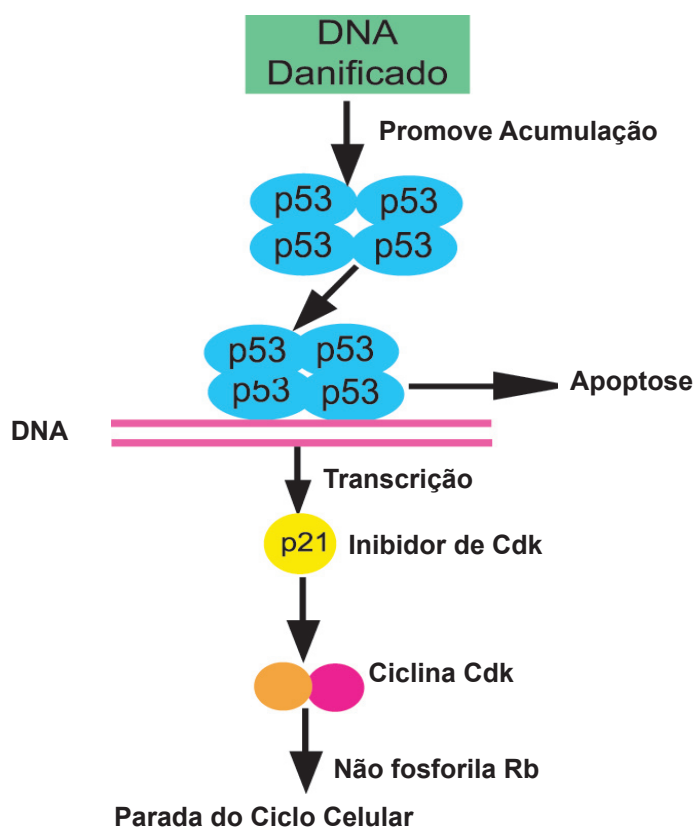


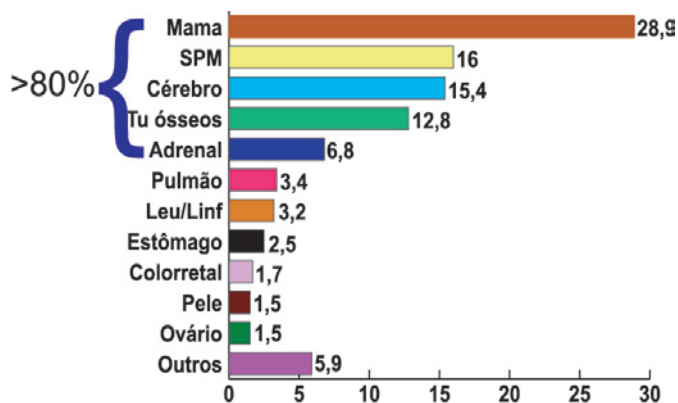
Figura 1 - Ações da proteína p53: o dano no DNA leva a parada do ciclo celular para reparo ou apoptose, quando o reparo não é possível.

Fenótipo

Os tumores associados à síndrome que ocorrem na infância são: sarcoma, leucemia, tumor do sistema nervoso central, tumor adrenocortical e tumor de Wilms.

Os tumores da LFS que ocorrem em adultos são: câncer de mama, melanoma, tumor de células germinativas, câncer gástrico, câncer de pâncreas, câncer de pulmão, câncer de laringe, câncer de próstata e linfoma.

Figura 2 Frequência de tumores em pacientes portadores de mutação germinativa no *TP53* (banco de dados do IARC).



Critérios para diagnóstico

Critérios da Síndrome de Li-Fraumeni

✓Sarcoma na infância ou em idade jovem (antes dos 45 anos), e

✓parente de primeiro grau com qualquer câncer em idade jovem (antes dos 45 anos), e

✓parente de primeiro ou segundo grau que tenha o diagnóstico de câncer em idade jovem (antes dos 45 anos) ou sarcoma em qualquer idade.

Os critérios apresentados acima são muito restritivos, por isso foram estabelecidos critérios da síndrome de Li-Fraumeni *like* (LFL).

Critérios da Síndrome Li-Fraumeni like

✓Câncer na infância ou sarcoma, tumor do sistema nervoso central ou câncer adrenocortical antes dos 45 anos; e

✓Parente de primeiro grau ou segundo grau com câncer típico da síndrome de Li-Fraumeni em qualquer idade; e

✓Parente de primeiro ou segundo grau com qualquer câncer antes dos 60 anos.

Há outros critérios para diagnóstico da LFS, dentre estes estão os critérios propostos por Eeles em 1995 e define a LFL a partir de:

✓dois parentes de 1o ou 2o grau com câncer relacionado a LFS em qualquer idade.⁵

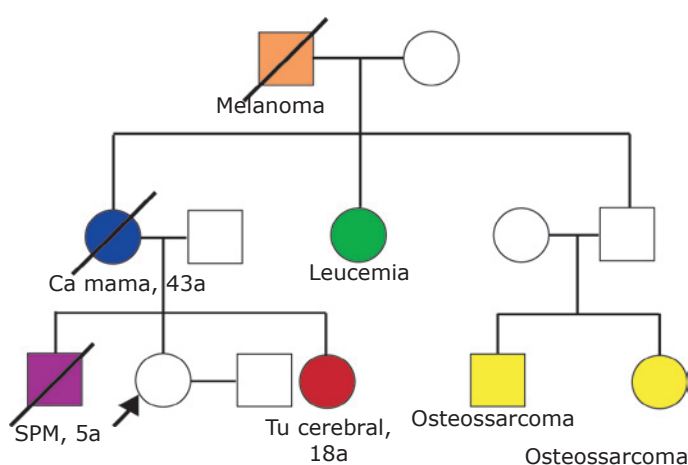
Deve ser destacado que a abrangência

dos critérios diagnósticos de uma síndrome hereditária de câncer está diretamente relacionada a taxa de detecção da mutação.

Também foram estabelecidos critérios de diagnóstico para o paciente LFS, quando não há história familiar (paciente LFS):

✓Paciente com sarcoma na infância ou em idade jovem (antes dos 45 anos). Associado a qualquer câncer em idade jovem e outro tumor também em idade jovem ou sarcoma em qualquer idade (paciente LFS).

Figura 3. Heredograma de um família com LFS.



As mutações germinativas no gene *TP53* foram encontradas em: 77% das famílias com LFS clássica e 40% das famílias com LFL.⁶ Há suspeita que outros genes possam estar envolvidos na LFS. Dentre estes está o *CHEK2*, que atuaria como um gene de susceptibilidade alternativo na LFS. Mutações germinativas no gene *CHEK2* foram encontradas em algumas famílias com LFS e LFL.⁷

As mutações detectadas no *TP53* são predominantemente do tipo *missense*, principalmente transições guanina para adenina. Entretanto, também podem ocorrer mutações *non sense*, deleções *frameshift* ou inserções de seqüências repetidas.

As mutações ocorrem predominantemente no sítio de ligação ao DNA, com *hot spot* na região entre os éxons 5 e o 8. Apesar da maioria

das mutações serem detectadas nos éxons 5 e 8, deve-se procurar a mutação em todos os exons.

O teste de predisposição genética está disponível apenas em alguns laboratórios e centros de pesquisa devido ao alto custo. Envolve o seqüenciamento direto de DNA genômico de todos os éxons e da região promotora. Nos casos em que a mutação não for encontrada mutação deve-se analisar: alteração no tamanho do gene, mutação intrônica levando a *splicing* aberrante e se ambos alelos são expressos.⁸

As mutações germinativas no gene *TP53* não são específicas quanto a algum órgão alvo ou célula alvo. Famílias com mutações do tipo *missense* apresentaram tumores mais precocemente.⁹

Na região da periferia de Curitiba foi observado o agrupamento de certos tumores, tais como tumores adreno-corticais, e mutação no *TP53*. Essas famílias brasileiras apresentam uma mutação nova, nunca antes descrita na literatura, no codon 337, em 35 crianças dentre as 36 estudadas.¹⁰

Seguimento

Não há consenso quanto às estratégias efetivas de rastreamento e prevenção para portadores de LFS ou LFL. As únicas recomendações estabelecidas estão direcionadas para a detecção precoce do câncer de mama:

☛ orientação para o auto-exame de mama a partir dos 18 anos de idade;

☛ exame clínico das mamas a semestral partir dos 20-25 anos ou cinco anos antes da idade de diagnóstico mais precoce da família;

☛ mamografia anual a partir dos 20-25 anos ou cinco anos antes da idade de diagnóstico mais precoce da família.

Em relação a detecção precoce de outros tipos de tumor deve considerar o fenótipo da família. É de fundamental importância a anamnese e o exame físico anual. Os indivíduos devem ser orientados quanto aos sinais e sintomas do câncer.

Referências Bibliográficas

- 1 Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF Jr, Nelson CE, Kim DH et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms Science 1990; 250:1233-8.
- 2 Strong LC. Hereditary Cancer: Lessons from Li-Fraumeni Syndrome. Gynecologic Oncology 2003; 88: S4-7.
- 3 Olivier M, Eeles R, Hollstein M, Khan MA, Harris CC, Hainaut P. The IARC TP53 Database: new online mutation analysis and recommendations to users. Hum Mutat. 2002 Jun;19(6):607-14.
- 4 Chompret A. The Li-Fraumeni syndrome. Biochimie 2002; 84:75-82.
- 5 Eeles RA. Germline mutations in the TP53 gene. Cancer Surv 1995; 25:101-24.
- 6 Varley JM, Evans DG, Birch JM. Li-Fraumeni syndrome-a molecular and clinical review. Br J Cancer 1997; 76:1-14.
- 7 Sodha N, Houlston RS, Bullock S, Yuille MA, Chu C, Turner G et al. Increasing evidence that germline mutations in CHEK2 do not cause Li-Fraumeni syndrome. Hum Mutat 2002; 20: 460-2.
- 8 Varley JM. Germline TP53 Mutations and Li-Fraumeni Syndrome. Human Mutation 2003; 21:313-20.
- 9 Birch JM, Blair V, Kelsey AM, Evans DGR, Harris M, Tricker KJ et al. Cancer Phenotype correlates with constitutional TP53 genotype in families with the Li-Fraumeni syndrome. Oncogene 17:1061-8,1998.
- 10 Ribeiro RC, Figueiredo B, Zambetti GP, Michalkiewicz E, Lafferty AR, DeLacerda L et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98:9330-5.

Programação das Próximas Reuniões

Dia/Horário: Terças-feiras das 9 às 10 horas

Local: Sala de Reuniões da Pediatria/Hospital do Câncer

Data	Tema	Coordenador
23/09/2003	Xeroderma pigmentoso	Estrela Machado