RMMG
Revista Médica de Minas Gerais

ARTIGO ORIGINAL

Espectro fenotípico e genotípico de uma coorte de pacientes diagnosticados com a síndrome de Li-Fraumeni na Zona da Mata Mineira e Macrorregião Sul Fluminense

Phenotypic and genotypic spectrum of a cohort of patients diagnosed with Li-Fraumeni syndrome in the Zona da Mata Mineira and Southern Fluminense microregion

Livia Maria Ferreira Sobrinho[1,3], Eduarda Silva Kingma Fernandes[2,5], Monique Oliveira Freitas[3], Leonardo Hansen Laranja[4], Débora Nogueira Coelho[5], Maria Paula Miscoli Estevam[5], Milton Prudente[5]

RESUMO

A Síndrome de Li-Fraumeni (LFS) é uma condição hereditária rara caracterizada por predisposição ao desenvolvimento de múltiplos tipos de câncer, incluindo câncer de mama, tumores do sistema nervoso central, sarcomas e leucemias. Essa síndrome é causada por variantes patogênicas no gene *TP53*, com herança autossômica dominante e alta penetrância. Este estudo tem como objetivo investigar o espectro fenotípico e genotípico de uma coorte de pacientes diagnosticados com LFS na Zona da Mata Mineira e Macrorregião Sul Fluminense. Trata-se de um estudo observacional retrospectivo que incluiu pacientes com diagnóstico confirmado de LFS. Os dados foram coletados por meio da revisão de prontuários médicos. Este estudo proporcionou uma melhor compreensão das características fenotípicas e genotípicas dessa população específica, contribuindo para diagnósticos mais precisos e personalizados, além de promover a conscientização e o desenvolvimento de um acompanhamento especializado na LFS.

Palavras-chave: Síndrome de Li-Fraumeni; Equipe de saúde; Oncogenética.

[1] Departamento de Pediatria, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

[2] Departamento de Saúde Coletiva, Universidade Federal de Juíz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

[3] Departamento de Genética, Neoclínica Oncologia e Genética, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

[4] Departamento de Farmácia, Neoclínica Oncologia e Genética, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

[5] Departamento de Oncologia, Neoclínica Oncologia e Genética, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

Editor Associado Responsável:

Geraldo Felício da Cunha Júnior

Cetus Oncologia, Unidade Belo Horizonte, CETUS.
Belo Horizonte/MG, Brasil.

Autor correspondente:

Livia Maria Ferreira Sobrinho

Departamento de Pediatria da UFMG, Minas Gerais.

Email: liviafarma2008@hotmail.com

Fontes apoiadoras:

Não há.

Conflito de Interesses:

Não há.

ABSTRACT

Li-Fraumeni Syndrome (LFS) is a rare hereditary condition characterized by a predisposition to the development of multiple types of cancer, including breast cancer, central nervous system tumors, sarcomas, and leukemias. This syndrome is caused by pathogenic variants in the *TP53* gene, autosomal dominant inheritance, and with high penetrance. This study aims to investigate the phenotypic and genotypic spectrum of a cohort of patients diagnosed with LFS in the Zona da Mata Mineira and Southern Fluminense macrorregion. This is a retrospective observational study that included patients with a confirmed diagnosis of LFS. Data were collected through a review of medical records. This study provided a better understanding of the phenotypic and genotypic characteristics of this specific population, contributing to more accurate and personalized diagnoses, as well as promoting awareness and the development of specialized follow-up in LF.

Keywords: Li-Fraumeni syndrome; Healthcare team; Oncogenetics.

Comitê de Ética:
Número do Parecer - CAAE 85438424.7.0000.547.

Recebido em: 5 Junho 2025.
Aprovado em: 12 Fevereiro 2026.
Data de Publicação: 09 Junho 2026.

DOI: 10.5935/2238-3182.2026e36104

Introdução

Estima-se que cerca de 10% de todos os cânceres pertençam a uma síndrome de predisposição hereditária, com presença de variantes germinativas em genes de reparo, oncogenes ou genes supressores de tumor[1]. Indivíduos que são portadores dessas variantes têm um risco superior ao da população em geral para o desenvolvimento de cânceres ao longo da sua vida[1,2]. Um exemplo desse espectro é a Síndrome de Li-Fraumeni (SLF), associada a variantes germinais no gene *TP53*, de herança autossômica dominante[3]. Ela foi descrita pela primeira vez em 1969, por Li e Fraumeni, e é caracterizada pela predisposição hereditária ao câncer de mama, tumores do sistema nervoso central, sarcomas ósseos e de partes moles, carcinoma de adrenal e leucemia, entre outros[4].

Variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas no gene *TP53* apresentam alta penetrância, e estima-se que portadores tenham risco de até 90% de desenvolver câncer até os 69 anos de idade e que 50% dos cânceres ocorram antes dos 40 anos[5]. A penetrância é maior nas mulheres, devido ao maior risco para o câncer de mama relacionado à síndrome[6].

Alguns critérios para suspeição da SLF já foram estabelecidos, como é o caso dos critérios clássicos: paciente com sarcoma em idade inferior a 45 anos, parente de primeiro ou segundo grau com câncer em idade inferior a 45 anos, ou sarcoma em qualquer idade. Estima-se que, dos pacientes que preenchem os critérios clássicos, 70% a 80% apresentam variante patogênica no gene *TP53* e não há nenhuma associação de variantes em outros genes com o fenótipo de síndrome de Li-Fraumeni, ainda permanecendo as variantes no gene *TP53* como as variantes causais para o espectro da síndrome[7].

Essa população apresenta, em sua grande maioria, a mutação fundadora (p.R337H), com alta prevalência (0,3%), devido a um efeito fundador relacionado ao movimento dos tropeiros no território brasileiro[8,9]. No entanto, estima-se que de 7% a 20% dos casos da Síndrome de Li-Fraumeni ocorram devido a uma variante nova, ou seja, não herdada de nenhum dos genitores[6].

Ainda são poucos os trabalhos que avaliam pacientes com diagnóstico de SLF na população brasileira[8,9]. Neste estudo, avaliamos o perfil fenotípico e genotípico de pacientes diagnosticados com a Síndrome de Li-Fraumeni na Zona da Mata Mineira e no sul fluminense, com o objetivo de conhecer características específicas dessa população, nessa região geográfica, e contribuir para o melhor entendimento das questões relacionadas ao diagnóstico, manejo, aconselhamento genético familiar e desenvolvimento de serviços especializados para atender às necessidades desses pacientes.

Métodos

Este estudo é uma pesquisa observacional e transversal, realizada em uma clínica ambulatorial privada localizada na Zona da Mata Mineira, entre janeiro de 2020 e dezembro de 2024. A população-alvo foi composta por 21 indivíduos com confirmação molecular da síndrome, caracterizada pela presença de uma variante patogênica ou provavelmente patogênica no gene *TP53*. O diagnóstico foi estabelecido com base nos critérios de Chompret[10,11].

Critérios de Chompret

1. Indivíduo com tumor pertencente ao espectro da SLF (sarcoma, tumor cerebral, carcinoma adrenocortical ou câncer de mama precoce) antes dos 46 anos e pelo menos um parente de primeiro ou segundo grau com tumor do espectro da síndrome antes dos 56 anos ou com tumor múltiplo; ou
2. Indivíduo com múltiplos tumores, dois dos quais pertencentes ao espectro da SLF, sendo o primeiro antes dos 46 anos; ou
3. Paciente com carcinoma adrenocortical ou tumor de plexo coroide, independentemente da história familiar.

Pacientes que preenchiam os critérios clínicos, mas não apresentaram variantes patogênicas, provavelmente patogênicas ou variantes de significado incerto (VUS) nos testes moleculares foram excluídos da amostra.

Os testes moleculares foram realizados em laboratórios comerciais certificados, que seguem protocolos de qualidade recomendados internacionalmente[12]. As análises envolveram painéis multigênicos de predisposição hereditária ao câncer, incluindo o gene *TP53*, de acordo com diretrizes de qualidade laboratorial[13]. O sequenciamento do DNA genômico das regiões-alvo utilizou a tecnologia Illumina. As regiões-alvo foram sequenciadas com profundidade ≥50x ou complementadas com análises adicionais, atingindo cobertura média de 173.92x e sensibilidade e especificidade analíticas superiores a 99% para variantes de nucleotídeo único, inserções e deleções com menos de 15 pb de comprimento, e deleções e duplicações em nível de éxon[12,13].

Os pacientes incluídos neste estudo que apresentaram variantes patogênicas, provavelmente patogênicas ou VUS em outros genes no resultado do teste molecular tiveram essas variantes descritas na tabela 1.

A classificação das variantes seguiu as recomendações da *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*[12].

O projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética da Universidade Federal de Juiz de Fora e aprovado previamente à sua execução (CAAE: 85438424.7.0000.547). A coleta de dados teve início com a busca e revisão de prontuários médicos de pacientes diagnosticados. Os pacientes que atenderam aos critérios de inclusão foram convidados a participar do estudo mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A). Em seguida, os dados foram coletados por meio de um questionário estruturado (Apêndice B).

As variáveis estudadas incluíram:

- Dados clínicos e genéticos: variante encontrada no teste genético, idade do diagnóstico, presença de neoplasia e tipo de neoplasia.
- Características sociodemográficas: procedência, etnia, idade, sexo, nível de escolaridade e ocupação.
- Histórico familiar: familiares afetados.

Foi realizada uma análise descritiva, utilizando frequência e porcentagem, com o *software* SPSS 20.

Resultados

A amostra foi composta por 21 indivíduos, distribuídos em dois grupos etários: 57,1% dos participantes tinham até 50 anos de idade e 42,9% tinham mais de 51 anos. Informações sobre cada indivíduo, como idade, sexo, cidade de origem, variante genética observada e classificação da variante, podem ser vistas na Tabela 1. Eram provenientes de diferentes municípios, destacando-se Juiz de Fora (28,5%), Guidoval (14%) e Madre de Deus de Minas (9,5%), enquanto os demais participantes (48%) eram naturais de outras localidades. A maioria era do sexo feminino (90,5%) (Tabelas 1 e 2).

Quanto à raça/cor autodeclarada, predominou a população branca (76,2%), seguida de pardos (14,3%) e pretos (9,5%). Em relação ao nível de escolaridade, 52,3% dos participantes possuíam ensino superior completo, enquanto 9,5% haviam concluído o ensino fundamental, outros 9,5% o ensino médio e 28,7% não apresentaram informação quanto à escolaridade, conforme descrito na Tabela 1.

A análise molecular identificou diferentes variantes genéticas. A variante mais prevalente foi a *TP53:*c.1010G>A (p.Arg337His), presente em 80,9% dos casos. Outras variantes detectadas incluíram *TP53:*c.467G>A (p.Arg156His) (9,5%), *TP53:*c.375+1G>A (4,8%) e *TP53:*c.818G>A (p.Arg273His) (4,8%) (Tabela 2). A variante *TP53:*c.467G>A (p.Arg156His), observada em F18, foi incialmente classificada como Variante de Significado Incerto (VUS) pelo laboratório comercial que realizou o exame, mas foi reclassificada como provavelmente patogênica após análise interna e interpretação segundo a diretriz da ACMG. Todas as demais variantes no gene *TP53* foram patogênicas. Alguns pacientes (F6, F11, F13, F14, F15, F19, F20 e F21), além de apresentarem uma variante patogênica no gene *TP53*, também possuíam variantes em outros genes classificados como VUS, que atualmente não são consideradas clinicamente relevantes para o fenótipo apresentado.

Em relação ao histórico clínico, 52,4% dos participantes apresentavam diagnóstico de câncer de mama, 4,8% de câncer de ovário e 4,8% de câncer de próstata. Outros 19% eram assintomáticos no momento da avaliação. Além disso, 19% relataram histórico familiar de câncer de mama, conforme demonstrado na Tabela 2.

Discussão

Os resultados deste estudo fornecem informações valiosas sobre o perfil fenotípico e genotípico de pacientes diagnosticados com a Síndrome de Li-Fraumeni (LFS) em uma região específica do Brasil. Esses achados corroboram aspectos previamente descritos na literatura internacional e nacional, ao mesmo tempo em que destacam particularidades regionais que devem ser consideradas no manejo clínico e no aconselhamento genético desses pacientes.

Tabela 1. Características individuais dos indivíduos diagnosticados com síndrome de Li-Fraumeni, incluindo dados clínicos genéticos e sociodemográficos.

INDÍVIDUO	IDADE	RESULTADO MOLECULAR	CRITERIA ACMG – *TP53* VARIANTS	CLASSIFICAÇÃO DA VARIANTE	SINTOMATOLOGIA	ESCOLARIDADE	COR/ RAÇA	SEXO	CIDADE DE ORIGEM	PARENTESCO
F1	57 anos	*TP53*:c.1010G>A (p.Arg337His)	PM2, PS4, PP1_ Strong, PP3, PM5.	PATOGÊNICA	CÂNCER DE MAMA	NR	NEGRA	FEMININO	LARANJEIRAS	
F2	61 anos	*TP53*:c.1010G>A (p.Arg337His)	PM2, PS4, PP1_ Strong, PP3, PM5.	PATOGÊNICA	CÂNCER DE MAMA	NR	BRANCA	FEMININO	MENDES PIMENTEL	MÃE DO F4
F3	68 anos	*TP53*:c.467G>A (p.Arg156His)	PS4_Moderate, PM2, PM5, PM1	PROVAVELMENTE PATOGÊNICA	CÂNCER DE OVÁRIO	NR	NEGRA	FEMININO	LEOPOLDINA	
F4	32 anos	*TP53*:c.1010G>A (p.Arg337His)	PM2,PS4, PP1_ Strong, PP3, PM5.	PATOGÊNICA	HISTÓRICO FAMILIAR DE CÂNCER DE MAMA	NR	BRANCA	FEMININO	MENDES PIMENTEL	FILHO DO F2
F5	45 anos	*TP53*:c.1010G>A (p.Arg337His)	PM2, PS4, PP1_ Strong, PP3, PM5.	PATOGÊNICA	CÂNCER DE MAMA	ENSINO SUPERIOR	BRANCA	FEMININO	UBÁ	
F6	66 anos	*TP53*:c.1010G>A (p.Arg337His) *AXIN2*:c.145A>C (p.Met49Leu) *FLCN*:c.65C>T (p.Thr22Met) *MSH3*:c.1777C>T (p.Arg593Trp)	PM2, PS4, PP1_ Strong, PP3, PM5.	PATOGÊNICA VUS VUS VUS	CÂNCER DE MAMA	ENSINO MÉDIO	BRANCA	FEMININO	MADRE DE DEUS DE LIMA	
F7	26 anos	*TP53*:c.375+1G>T; (p.?)	PVS1, PM2	PATOGÊNICA	CÂNCER DE MAMA	ENSINO SUPERIOR	BRANCA	FEMININO	ITAPERUNA	
F8	45 anos	*TP53*:c.1010G>A (p.Arg337His)	PM2, PS4, PP1_ Strong, PP3, PM5.	PATOGÊNICA	CÂNCER DE MAMA	ENSINO SUPERIOR	BRANCA	FEMININO	JUIZ DE FORA	
F9	47 anos	*TP53*:c.1010G>A (p.Arg337His)	PM2, PS4, PP1_ Strong, PP3, PM5.	PATOGÊNICA	HISTÓRICO FAMILIAR DE CÂNCER DE MAMA	ENSINO MÉDIO	PARDA	FEMININO	GUIDOVAL	IRMÃ DO F10 e F11
F10	59 anos	*TP53*:c.1010G>A (p.Arg337His)	PM2, PS4, PP1_ Strong, PP3, PM5.	PATOGÊNICA	HISTÓRICO FAMILIAR DE CÂNCER DE MAMA	ENSINO SUPERIOR	PARDA	FEMININO	GUIDOVAL	IRMÃ DO F9 e F11
F11	58 anos	*TP53*:c.1010G>A (p.Arg337His) *ALK*:c.1100C>G (p.Pro367Arg) *RECQL4*:c.157G>A (p.Gly53Ser)	PM2, PS4, PP1_ Strong, PP3, PM5.	PATOGÊNICA VUS VUS	CÂNCER DE MAMA	ENSINO SUPERIOR	PARDA	FEMININO	GUIDOVAL	IRMÃ DO F9 e F10

continua...

... continuação Tabela 1

INDÍVIDUO	IDADE	RESULTADO MOLECULAR	CRITERIA ACMG – *TP53* VARIANTS	CLASSIFICAÇÃO DA VARIANTE	SINTOMATOLOGIA	ESCOLARIDADE	COR/ RAÇA	SEXO	CIDADE DE ORIGEM	PARENTESCO
F12	33 anos	*TP53*:c.1010G>A (p.Arg337His)	PM2, PS4, PP1_ Strong, PP3, PM5.	PATOGÊNICA	HISTÓRICO FAMILIAR DE CÂNCER DE MAMA	ENSINO SUPERIOR	BRANCA	MASCULINO	MADRE DE DEUS DE LIMA	
F13	58 anos	*TP53*:c.1010G>A (p.Arg337His) *MUTYH:*c.734G>A (p.Arg245His)	PM2, PS4, PP1_ Strong, PP3, PM5.	PATOGÊNICA VUS	CÂNCER DE PROSTATA	ENSINO SUPERIOR	BRANCA	MASCULINO	JUIZ DE FORA	PAI DO F14
F14	19 anos	*TP53*:c.1010G>A (p.Arg337His) *MUTYH:*c.734G>A (p.Arg245His), heterozygous	PM2, PS4, PP1_ Strong, PP3, PM5.	PATOGÊNICA PATOGÊNICA	ASSINTOMÁTICO	ENSINO FUNDAMENTAL	BRANCA	FEMININO	JUIZ DE FORA	FILHA DO F13
F15	27 anos	*TP53:*c.818G>A (p.Arg273His) *PALB2:*c.3251C>T (p.Ser1084Leu)	PS3, PS4, PM2	PATOGÊNICA VUS	CÂNCER DE MAMA	ENSINO SUPERIOR	BRANCA	FEMININO	UBA	
F16	36 anos	*TP53*:c.1010G>A (p.Arg337His)	PM2, PS4, PP1_ Strong, PP3, PM5.	PATOGÊNICA	CÂNCER DE MAMA	NR	BRANCA	FEMININO	BOCAINA DE MINAS	
F17	47 anos	*TP53*:c.1010G>A (p.Arg337His)	PM2, PS4, PP1_ Strong, PP3, PM5.	PATOGÊNICA	ASSINTOMÁTICO	NR	BRANCA	FEMININO	UBÁ	
F18	67 anos	*TP53:*c.467G>A (p.Arg156His)	PS4_Moderate, PM2, PM5, PM1	PROVAVELMENTE PATOGÊNICA	CÂNCER DE MAMA	ENSINO FUNDAMENTAL	BRANCA	FEMININO	MURIAE	
F19	25 anos	*TP53*:c.1010G>A (p.Arg337His) *ATM:c.*6255T>A (p.Asp2085Glu)	PM2, PS4, PP1_ Strong, PP3, PM5.	PATOGÊNICA VUS	ASSINTOMÁTICO	ENSINO SUPERIOR	BRANCA	FEMININO	JUIZ DE FORA	FILHA DO F21 E SOBRINHA DO F20
F20	50 anos	*TP53*:c.1010G>A (p.Arg337His) *ATM:*c.6255T>A (p.Asp2085Glu)	PM2, PS4, PP1_ Strong, PP3, PM5.	PATOGÊNICA VUS		ENSINO SUPERIOR	BRANCA	FEMININO	JUIZ DE FORA	TIA DO F19
F21	58 anos	*TP53*:c.1010G>A (p.Arg337His) *ATM:*c.6255T>A (p.Asp2085Glu)	PM2, PS4, PP1_ Strong, PP3, PM5.	PATOGÊNICA VUS	CÂNCER DE MAMA	ENSINO SUPERIOR	BRANCA	FEMININO	JUIZ DE FORA	MÃE DO F19

Legenda: VUS = Variante de significado incerto; NR = Não reportado.
Fonte: Autores, 2025.

Tabela 2. Distribuição da população do estudo de acordo com suas características sociodemográficas e clínicas (21).

Características sociodemográficas e clínicas	N	%
Faixa etária		
≤49 anos	12	57.1
≥50 anos	9	42.9
Raça		
Branca	16	76.2
Parda	3	14.3
Preta	2	9.5
Sexo		
Feminino	19	90.5
Masculino	2	9.5
Procedência		
Guidoval	3	14
Juiz de Fora	6	28.5
Madre de Deus de Lima	2	9.5
Outros	10	48
Sintomatologia		
Assintomático	4	19
Câncer de mama	11	52.4
Câncer de ovário	1	4.8
HF de câncer de mama	4	19
Câncer de próstata	1	4.8
Resultado Molecular		
TP53:c.467G>A (p.Arg156His)	2	9.5
TP53:c.1010G>A (p.Arg337His)	17	80.9
TP53:c.375+1G>	1	4.7
TP53:c.818G>A (p.Arg273His)	1	4.7

Fonte: Autores, 2025.

A análise da coorte revelou um total de 21 indivíduos pertencentes a 15 famílias distintas, sendo que a maioria dos pacientes pertencia a núcleos familiares não relacionados. Isso destaca uma dispersão significativa dos casos entre linhagens não consanguíneas, sublinhando a importância crítica de ampliar a conscientização e fornecer aconselhamento genético abrangente a todos os membros da família identificados com variantes patogênicas no gene *TP53*, especialmente dada à alta penetrância e relevância clínica dessas alterações. No entanto, observou-se que essa conscientização e acompanhamento ainda são limitados, já que, em muitas famílias, apenas um ou dois membros realizaram testes genéticos e acompanhamento adequado. A ausência de uma abordagem sistemática e integrada para o rastreamento familiar compromete a identificação precoce de indivíduos assintomáticos em risco, reduzindo as oportunidades de intervenção preventiva.

A predominância de participantes do sexo feminino (90,5%) está alinhada com estudos que indicam maior penetrância da LFS em mulheres, especialmente devido ao risco elevado de câncer de mama[14]. No entanto, este achado também pode estar relacionado ao fato de que as mulheres, em geral, procuram mais os serviços de saúde e participam com maior frequência de programas de rastreamento, o que pode ter influenciado a composição da amostra[15]. Pesquisas como as de Siegel et al. (2014)[6] confirmam que mulheres portadoras de variantes patogênicas no gene *TP53* têm um risco significativamente maior de desenvolver neoplasias em comparação aos homens. Essa predisposição justifica a necessidade de protocolos específicos de rastreamento, como a realização anual de ressonância magnética, conforme recomendado por fontes como o Protocolo de Toronto[16,17] e pelas diretrizes do NCCN[18].

O câncer de ovário é muito frequente na população, mas não está diretamente associado à LFS[19]. No entanto, à medida que mais famílias com mutações *TP53* são identificadas, o espectro de câncer da LFS se expandiu para incluir outros tipos de câncer inicialmente não associados, como melanoma, pulmão, trato gastrointestinal, tireoide, ovário e outros cânceres[19,20]. No caso da paciente F3, não foram detectadas outras variantes patogênicas ou VUS que pudessem influenciar no fenótipo observado, mas, em outros casos, a presença de VUS em outros genes foi observada além da variante em *TP53*. Nesses casos, não é possível desconsiderar completamente a influência de VUS no fenótipo, mesmo que o diagnóstico não possa ser confirmado neste momento.

Outro achado relevante diz respeito à distribuição racial da amostra, em que 76,2% dos participantes se

autodeclararam brancos, seguidos por pardos (14,3%) e negros (9,5%). Esse perfil pode refletir tanto a composição demográfica da região estudada quanto desigualdades históricas no acesso a serviços de saúde e testes genéticos no Brasil. Conforme apontado por Achatz e Zambetti (2016)[8], a alta prevalência da mutação fundadora p.R337H em indivíduos de ascendência europeia está diretamente relacionada ao efeito fundador promovido pelos tropeiros durante a colonização do território brasileiro.

A idade dos pacientes ao diagnóstico variou entre 18 e 67 anos, com média de 45,67 anos. Esses resultados estão de acordo com a literatura[5], que indica que 50% dos cânceres associados à LFS ocorrem antes dos 40 anos de idade, embora uma proporção significativa também seja diagnosticada na vida adulta tardia. Tais dados reforçam a necessidade de monitoramento contínuo dos portadores da mutação *TP53,* independentemente da idade, dado que o risco de desenvolver neoplasias persiste ao longo da vida.

A elevada frequência da mutação fundadora p.R337H entre os participantes (80,9%) é consistente com estudos prévios realizados no Brasil[8,9]. Achatz e Zambetti (2016)[8] e Garritano et al. (2010)[9] relataram que essa mutação é particularmente prevalente nas regiões Sul e Sudeste do país devido a fatores históricos. Além disso, a presença de variantes *de novo* em uma pequena proporção dos pacientes corrobora estimativas que indicam que de 7% a 20% dos casos de LFS resultam de mutações não herdadas[5]. Este achado ressalta a importância de avaliações genéticas mesmo na ausência de histórico familiar significativo, especialmente em pacientes que preencham critérios clínicos para LFS.

A variante patogênica *MUTYH* c.734G>A (p.Arg245His) foi identificada no indivíduo F14 em heterozigose. Estima-se que aproximadamente 1% a 2% dos indivíduos de ascendência europeia branca sejam portadores heterozigotos de uma variante patogênica no gene *MUTYH*[21]. Embora variantes homozigóticas em *MUTYH* causem polipose associada ao *MUTYH* e um risco muito aumentado de câncer colorretal, portadores heterozigotos geralmente são assintomáticos, e o aumento de risco para câncer permanece controverso[22-24]. Alguns estudos associaram a presença de variantes heterozigóticas em *MUTYH* com predisposição ao câncer colorretal em idade mais avançada[23]. No entanto, análises populacionais amplas não demonstraram associação significativa com risco de câncer colorretal, mama ou endométrio[24]. Assim, a presença dessa variante provavelmente não explica o fenótipo do indivíduo F14, além de não haver relação conhecida entre variantes no gene *MUTYH* e o fenótipo da síndrome de Li-Fraumeni, cujas manifestações seguem atribuídas às variantes em *TP53.*

Embora a LFS seja uma condição amplamente descrita em populações ao redor do mundo, algumas particularidades observadas no contexto brasileiro merecem destaque. A variante p.R337H, praticamente exclusiva da população brasileira e raramente reportada em outros países, reforça a relevância de estudos regionais para a compreensão das especificidades locais da LFS. Além disso, o acesso ao diagnóstico e ao acompanhamento permanece desigual no país, muitas vezes restrito a centros especializados, o que limita o manejo adequado e evidencia a necessidade de políticas públicas que ampliem o aconselhamento e o rastreamento genético[25]. Apesar das contribuições deste estudo para a caracterização do perfil fenotípico e genotípico da LFS nesta população, ainda existem lacunas importantes, como a ausência de dados sobre o impacto prognóstico da p.R337H e a necessidade de estudos longitudinais e multicêntricos que incluam outras regiões brasileiras. Por fim, garantir maior acesso ao diagnóstico molecular e ao seguimento especializado é fundamental para melhorar os desfechos clínicos e promover equidade no cuidado, lembrando que mesmo indivíduos com resultados negativos ou VUS devem permanecer em acompanhamento, quando preencherem os critérios clínicos, devido à constante evolução da genômica.

Conclusão

Este estudo oferece informações significativas sobre as características fenotípicas e genotípicas de pacientes diagnosticados com a Síndrome de Li-Fraumeni (LFS) na Zona da Mata Mineira e Macrorregião Sul Fluminense. Os achados corroboram pesquisas anteriores, ao mesmo tempo que destacam particularidades regionais que impactam o manejo clínico e o aconselhamento genético desses pacientes.

Um dos principais achados foi a alta prevalência da mutação fundadora *TP53* p.R337H, reforçando sua forte associação com a população brasileira. Essa mutação foi identificada em 80,9% da coorte, ressaltando sua relevância genética e histórica. A predominância de mulheres na amostra reforça o dado de que a LFS possui maior penetrância nesse grupo, especialmente em razão do elevado risco de câncer de mama. Tais resultados evidenciam a necessidade de programas de rastreamento direcionado e de detecção precoce para indivíduos portadores dessa mutação.

A maioria dos participantes apresentava histórico pessoal de câncer, com o câncer de mama sendo a neoplasia mais frequente. Esse padrão reitera a importância do aconselhamento genético e do monitoramento contínuo em famílias de risco.

O estudo também revelou possíveis desigualdades no acesso aos serviços de saúde e testes genéticos, refletidas no perfil demográfico da amostra. Embora a maioria dos pacientes tenha ascendência europeia, é fundamental considerar os impactos socioeconômicos sobre a acessibilidade ao diagnóstico genético e ao acompanhamento de longo prazo.

Apesar de suas contribuições, este estudo apresenta limitações, como o tamanho amostral reduzido e sua restrição geográfica. Estudos futuros, incluindo coortes maiores e mais diversas, bem como pesquisas longitudinais, são necessários para aprofundar a compreensão sobre a LFS no Brasil. Expandir o acesso ao aconselhamento genético e implementar programas regionais de rastreamento serão passos cruciais para melhorar os desfechos clínicos de indivíduos afetados.

Em síntese, este estudo amplia o conhecimento sobre a LFS na população brasileira, fornecendo dados relevantes que podem embasar diretrizes clínicas, pesquisas futuras e ações de saúde pública. Os achados destacam a importância da vigilância contínua, da intervenção precoce e do acesso equitativo ao diagnóstico genético e ao cuidado especializado.

Contribuição dos Autores

As contribuições dos autores estão estruturadas de acordo com a taxonomia (CRediT) descrita abaixo:

Conceptualização, Investigação, Metodologia, Visualização & Escrita – análise e edição: LMF Sobrinho; ESK Fernandes; MO Freitas. *Supervisão & Escrita – rascunho original*: LMF Sobrinho; ESK Fernandes; MO Freitas; LH Laranja; M Prudente; DN Coelho; MPM Estevam; M Prudente. *Validação, Software*: LH Laranja. *Recursos & Aquisição de Financiamento*: não se aplica. *Curadoria de Dados & Análise Formal*: MO Freitas.

Copyright

Copyright© 2021 Sobrinho et al. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Licença *Creative Commons* Atribuição 4.0 Licença Internacional que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

Referências

1. Walsh MF, Levine AJ, Bourdeaut F, Gaudet S, Lakhani NJ, Perez-Atayde A, et al. Genetic factors: hereditary cancer predisposition syndromes. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. Abeloff's Clinical Oncology. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 180-208.e11.
2. Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes. J Natl Cancer Inst Monogr. 2008;(38):3-93.
3. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson and Thompson genetics in medicine. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevie; 2016.
4. Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms: a familial syndrome? Ann Intern Med. 1969;71(4):747-52.
5. Schneider K, Zelley K, Nichols KE, Garber J. Li-Fraumeni Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. 1999 Jan 19 [Updated 2024 Sep 5].
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Breast cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2014;64(1):9-29.
7. Garber JE, Goldstein AM, Kantor AF, Dreyfus MG, Fraumeni Jr JF, Li FP. Follow-up study of twenty-four families with Li-Fraumeni syndrome. Cancer Res. 1991;51(22):6094-7.
8. Achatz MI, Zambetti GP. The inherited p53 mutation in the Brazilian population. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016;6(12):a026195.
9. Garritano S, Gemignani F, Palmero EI, Olivier M, Martel-Planche G, Le Calvez-Kelm F, 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. 2010;31(2):143-50.
10. Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Bouvignies E, et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. J Clin Oncol. 2009;27(26):e108-e109.
11. Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, Brugieres L, Pagès S, FeunteunJ, et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53germline mutation screening. J Med Genet. 2001;38(1):43-7.
12. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5):405-23.
13. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. J Mol Diagn. 2017;19(1):4-2.
14. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
15. Cobo B, Cruz C, Dick PC. Gender and racial inequalities in the access to and the use of Brazilian health services. Cienc Saude Colet. 2021;26(9):4021-32.
16. Villani A, Tabori U, Schiffman J, Shlien A, Beyene J, Druker, H, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. Lancet Oncol. 2011;12(6):559–67. DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70119-X.
17. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. Lancet Oncol. 2016;17(9):1295–305. DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30249-2.
18. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 2025.
19. Mai PL, Best AF, Peters JA, DeCastro RM, Khincha PP, Loud JT, et al. Risks of first and subsequent cancers among *TP53* mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. Cancer. 2016 Dec 1;122(23):3673-81. DOI: https://doi.org/10.1002/cncr.30248.
20. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman J-M, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From *TP53* Mutation Carriers. J Clin Oncol. 2015;33(21):2345–52. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.5728.

21. McVeigh TP, Lalloo F, Monahan KJ, Latchford A, Durkie M, Mein R, et al. Carrier testing for partners of MUTYH variant carriers: UK Cancer Genetics Group recommendations. J Medical Genet. 2024;61(8):813-816. DOI: https://doi.org/10.1136/jmg-2024-109910.

22. Paller CJ, Tukachinsky H, Maertens A, Decker B, Sampson JR, Cheadle JP, et al. Pan-Cancer Interrogation of MUTYH Variants Reveals Biallelic Inactivation and Defective Base Excision Repair Across a Spectrum of Solid Tumors. JCO Precis Oncol. 2024;8:e2300251. DOI: https://doi.org/10.1200/PO.23.00251.

23. Webb EL, Rudd MF, Houlston RS. Colorectal cancer risk in monoallelic carriers of MYH variants. Am J Hum Genet. 2006:79(4):768-71. DOI: https://doi.org/10.1086/507912.

24. Thompson AB, Sutcliffe EG, Arvai K, Roberts ME, Susswein LR, Marshall ML, et al. Monoallelic MUTYH pathogenic variants ascertained via multi-gene hereditary cancer panels are not associated with colorectal, endometrial, or breast cancer. Fam Cancer 2022;21(4):415-22. DOI: https://doi.org/10.1007/s10689-021-00285-7.

25. Sayani A. Inequities in genetic testing for hereditary breast cancer: implications for public health practice. J Community Genet. 2019;10(1):35–9. DOI: https://doi.org/10.1007/s12687-018-0370-8.

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License.