

Reporte de caso

Síndrome de Li Fraumeni

Cáncer familiar

Comunicación de un caso y revisión de la literatura

Mario Edgar Tena Sanabria,* Daniel Herrera Sánchez,** Javier Hernández López,*** Juan Carlos Huicochea Montiel,**** Alicia Rodríguez*****

Hospital de Pediatría, CMN. SXXI. IMSS

RESUMEN. Introducción. El cáncer múltiple familiar es una entidad rara, como es el síndrome de Li-Fraumeni (SLF), donde existe una mutación en la línea germinal del gen supresor Tp53 expresándose en el cromosoma 17p13.1 con carácter autosómico dominante. **Objetivo.** Presentación de un caso de SLF. **Caso clínico.** Antecedentes hereditarios familiares (AHF), abuelo materno con melanoma y tía materna con osteosarcoma osteoblástico de fémur izquierdo distal. Niño de 8a 6/12 edad con antecedente de tumor del SNC (carcinoma de plexos coroideos), 2 años después presenta melanoma (nevo de Spitz). Síntomas: deterioro de la función motora de hemicuerpo izquierdo, dolor a la marcha ipsilateral, exploración física (EF): aumento de volumen en iliaco izquierdo, Rx osteosarcoma osteoblástico, biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) positiva. Se estableció el diagnóstico siguiendo los criterios clínicos para el SLF. **Discusión.** Presentamos un caso con SLF, diagnosticado por criterios clínicos, sugiriendo que en pacientes que presenten cáncer, el interrogatorio debe ser dirigido a conocer antecedentes familiares de neoplasias. En el caso presentado es evidente la asociación de carcinoma de plexos coroideos y osteosarcoma osteoblástico, con antecedentes familiares. Considerando que todo médico que trate

SUMMARY. Introduction. Multiple familial cancer is a rare entity as is also Li-Fraumeni Syndrome (LFS), which involves a mutation in the germ cell line of Tp53 suppressor gene that is expressed in chromosome 17p13.1 and occurs as an autosomal dominant condition. **Objective.** Presentation of one case of LFS. **Clinical case.** Family history: maternal grandfather had melanoma and maternal aunt had osteoblastic osteosarcoma of the left distal femur. Eight-and-a-half year-old child with a history of a CNS tumor (choroid plexus carcinoma) and two years later, a melanoma (Spitz nevus). Symptoms: impaired motor function of the left half of the body and pain upon ipsilateral gait. The physical exam showed swelling of the left iliac crest. The X-rays showed osteoblastic osteosarcoma and the fine needle aspiration biopsy (FNAB) was positive. The diagnosis was made according to the clinical criteria for LFS. **Discussion.** We report a case of LFS diagnosed based on clinical criteria. We suggest that the questioning of patients with cancer be aimed at finding out the family history of neoplasias. The case presented herein shows an evident association between both choroid plexus carcinoma and osteoblastic osteosarcoma and the patient's family history. We think that any physician treating children with cancer should

* Médico adscrito Servicio Ortopedia Pediátrica.

** Jefe de Servicio Ortopedia Pediátrica.

*** Médico adscrito Servicio Ortopedia Pediátrica.

**** Médico adscrito Servicio de Genética.

***** Médico adscrito al Servicio de Patología.

UMAE, Hospital de Pediatría, CMN. SXXI. IMSS.

Dirección para correspondencia:

Dr. Mario Edgar Tena Sanabria.

Av. Cuauhtémoc 330, col. Doctores, C.P. 06720. México D.F. Teléfono 56 27 69 00 ext. 22283 Ciudad México D.F.

Teléfono celular. 044 55 26 53 24 13. E-mail: metsxxi@hotmail.com

a niños con cáncer, debe considerar estos síndromes de cáncer familiar múltiple.

Palabras clave: tumores, niños, síndrome Li Fraumeni, cáncer, síndrome.

consider these multiple familial cancer syndromes.

Key words: tumors, children, syndrome Li Fraumeni, cancer, syndrome.

Introducción

El cáncer es una enfermedad relacionada con la regulación de la división celular. El término cáncer se usa para designar colectivamente alrededor de 300 tipos de alteraciones celulares, caracterizadas por multiplicación y crecimiento desmesurado de las células.¹

Hace cuatro décadas, Li y Fraumeni diagnosticaron rabdomiosarcoma en cuatro niños de familias con historia familiar de cáncer mamario, lo que les sugirió un síndrome de cáncer familiar, ya que identificaron que los tíos o primos padecieron sarcoma en la infancia.² Los estudios subsiguientes, confirmaron que los miembros de las familias con síndrome de Li-Fraumeni (SLF), presentan alto riesgo para desarrollar sarcomas.^{3,4}

Los posibles componentes tumorales del SLF son: cáncer de mama, melanoma, tumores gonadales de las células germinales, carcinomas de pulmón, páncreas y próstata, además de sarcomas de tejidos blandos, tumores del cerebro, osteosarcoma, leucemia y carcinoma adrenocortical.^{5,6}

Los tumores que se aprecian en los miembros de una familia con este síndrome se desarrollan en edades inusualmente tempranas y son frecuentes los tumores primarios múltiples.⁷ Este fue el primer indicio con una base genética e inmunológica que caracterizó a dos familias que presentaban lo descrito por Li y Fraumeni en 1969. Mulvihill utilizó el nombre del síndrome Li y Fraumeni para la asociación familiar del cáncer de mama con osteosarcoma y de otros tumores por análisis de segregación,⁸ demostrando que la distribución observada se asocia a un modelo autosómico dominante raro.⁹

El cáncer es una patología con una alta incidencia, la cual tiene una presentación esporádica en la mayoría de los casos.⁸ Aunque los casos de cáncer familiar son menos del 5% de todos los pacientes, tiene una gran relevancia el poder identificar una base genética de la enfermedad, tanto para el manejo clínico como para la progresión de la alteración. Otra de las utilidades obtenidas del estudio de estos pacientes es que se pueden conocer los mecanismos patológicos.¹⁰

Entre los genes implicados en el desarrollo de las neoplasias se encuentran los oncogenes que como parte de su comportamiento mutante ocasionan una estimulación anormal de la proliferación celular. De estos genes se requiere únicamente un solo alelo mutante, para cambiar el fenotipo de normal a neoplásico. En contraste, existen también los genes supresores de tumores, en los cuales se

requiere la pérdida de función de ambos alelos de un gen para dar lugar al proceso maligno. Estos genes actúan regulando directamente el crecimiento celular al estar implicados en la reparación del DNA.¹¹

La hipótesis de los dos eventos explica la inactivación de los genes supresores de tumores. En el cáncer hereditario el individuo es heterocigoto para una mutación germinal (presenta en todos los tejidos y gametos un alelo normal y uno mutado de dicho gen) y posteriormente se produce una segunda mutación, esta vez somática, convirtiendo a la célula en homocigota para la mutación que produce pérdida de la función y da lugar a un tumor. En los cánceres esporádicos también se producen los mismos eventos pero ambos a nivel somático.

Se tiene entonces una herencia autosómico-dominante para el gen mutado, pero se necesita la pérdida de función en las dos copias del gen para el desarrollo del tumor.¹² El SLF resulta de la mutación del gen Tp53 localizado en el brazo corto del cromosoma 17, banda 13.1¹³ (*Figura 1*) que se relaciona con mutaciones somáticas, las cuales se encuentran en un 50% de los tumores adquiridos, siendo uno de los genes que con mayor frecuencia es alterado en el cáncer humano, no asociándose a ningún otro fenotipo heredado.^{2,4}

El producto del gen Tp53 participa en la regulación del ciclo celular al reconocer el daño en el ADN, desencadenando los mecanismos de reparación y en caso de ser muy grave la alteración, activa la vía de apoptosis o muerte celular programada, evitando así de esta manera que se perpetúe una mutación que pudiera tener consecuencias adversas. Las células defectuosas en Tp53 fallan en mostrar estas respuestas, tendiendo a escapar a la apoptosis y si el ADN es dañado por radiación o algún otro agente y continúa dividiéndose sin detenerse a reparar las rupturas y otras lesiones al ADN, da como resultado muerte celular, o en el peor de los casos, sobreviven y proliferan con un genoma alterado. Una consecuencia común es que los cromosomas se fragmentan de forma aleatoria y se reúnen en cada ciclo celular, lo que ocasiona un genoma cada vez más alterado. Ese rearrreglo cromosómico puede llevar a pérdida de genes supresores de tumores y activación de oncogenes, por ejemplo mediante la amplificación de genes. Además puede permitir también que las células desarrollen resistencia a drogas terapéuticas.¹

Se han reportado las siguientes frecuencias de la mutación del Tp53:

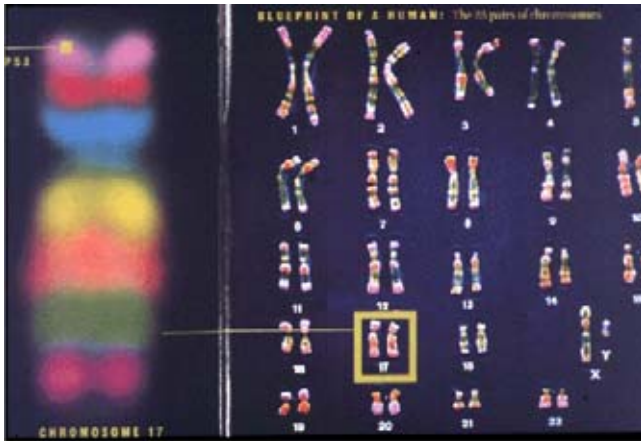


Figura 1. Cariotipo espectral, cromosoma 17 donde se ubica el gen *Tp53*.

- 2-10% de niños con tumor cerebral
- 50-100% de niños con carcinoma adrenocortical (ACC)
- 2-3% de osteosarcomas
- 9% de rhabdomyosarcomas
- 7-20% de tumores primarios múltiples ocurriendo en edades tempranas.³

La frecuencia de la mutación de novo no está establecida, aunque se ha sospechado mediante algunos estudios.¹³

Objetivo

Describir el caso de un niño con carcinoma de plexos coroides, nevo de Spitz y osteosarcoma asociados con historia de cáncer en familiares de segundo y tercer grado.

Comunicar a los médicos sobre la importancia de realizar una detección oportuna de cáncer familiar.

Definición

Síndrome raro autosómico dominante de alta penetrancia^{2,3} caracterizado por neoplasia mesenquimatosa y epitelial en múltiples sitios.¹⁴

Características de la enfermedad:

El síndrome de Li-Fraumeni (SLF) tiene una predisposición a desarrollar múltiples neoplasias primarias asociadas como: osteosarcoma, sarcoma de tejido blando, cáncer de cerebro y mama, leucemia, melanoma, neoplasia de colon, páncreas y corteza adrenal.⁸

Diagnóstico clínico

El diagnóstico se establece en individuos que reúnen los criterios, ya sea:

1. En la forma clásica
2. En la variante
3. De acuerdo a los criterios de Eeles del SLF.

Cada uno tiene estas características:

1. **SLF clásico:**^{3,13} Niño con sarcoma óseo o de partes blandas que alguno de sus padres o hermanos presenta un cáncer típico de SLF antes de los 45 años y además con un familiar de primer o segundo grado con sarcoma a cualquier edad o cualquier neoplasia antes de los 45 años.
2. **Variante del SLF o like [LFL]:**³ Niño con sarcoma óseo o de partes blandas, con dos familiares de 1° o 2° grado afectados a cualquier edad con alguno de los tipos de cáncer descritos en el SLF.
3. **Criterios de Eeles en LFL.**¹³ Dos familiares de primero o segundo grado con neoplasia maligna a cualquier edad.

El motivo de usar clasificaciones en SLF es ampliar los criterios para detectar a todas las familias con predisposición al cáncer familiar.

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico definitivo se realiza por estudio molecular mediante la detección de la mutación del gen *Tp53*.

Estrategias sugeridas

- En todo niño con sarcoma, determinar si hay antecedentes de cáncer en sus familiares de 1° o 2° grado que reúnan las características para establecer este síndrome.
- Para pacientes con riesgo (examen cada año).
- Examen físico completo.
- Laboratorio: Biometría hemática (BH) completa, examen general de orina (EGO).
- Ultrasonido abdominal.
- Exámenes de rayos X si existen antecedentes de osteosarcoma o sarcoma de tejidos blandos.
- En mujeres, exploración de mama cada seis meses y mamografía, iniciando a la edad de 20-25 años, existiendo controversias de acuerdo a esta rutina, ya que la posible radiación se asocia con la sensibilidad a la mutación en *Tp53*.⁶

Caso clínico

Paciente masculino de 8 años 6 meses de edad, quien a los 2 años 7 meses presenta un tumor del sistema nervioso central (SNC) diagnosticándose como carcinoma de plexos coroides (*Figura 2*), recibiendo 4 ciclos de quimioterapia (QT) adyuvante, se realiza intervención quirúrgica, resecándose el 100% y se aplican 9 ciclos de QT neoadyuvante, reportándose libre del mismo, con estudios posteriores y quedando en observación por parte del Servicio de Oncología (*Figura 3*).

A la edad de 4 años, presenta lesión cutánea pigmentada, la cual se diagnostica como nevo de Spitz, resecándose quirúrgicamente.

Inicia su padecimiento actual 15 días previos a su ingreso hospitalario, con aumento de volumen de tejidos blandos a nivel del iliaco izquierdo (*Figura 4*), limitación funcional de miembro pélvico izquierdo, dolor a la palpación con marcha claudicante ipsilateral.

Por imagenología, con radiografía simple de pelvis, en el iliaco izquierdo se identifica lesión lítica permeativa y apolillada, con bordes mal definidos, reacción perióstica discontinua, con ruptura de las corticales y neoformación ósea de tipo tumoral (*Figura 5*). En la tomografía axial computarizada (TAC) localización extracompartimental, que invade partes blandas (*Figura 6*) con una clasificación de Enneking III, en TAC pulmonar muestra nódulos metastáticos en lóbulos pulmonares.

La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) reportó células malignas y formación de osteoide, diagnosticándolo se sarcoma osteogénico de iliaco izquierdo (*Figura 7*).

Los padres del paciente no aceptan tratamiento oncológico ni quirúrgico, presentando deterioro progresivo y muerte a los 5 meses de diagnosticado.

Al correlacionar el diagnóstico por clínica e imagenología, se reinterroga a los familiares, encontrando los siguientes antecedentes: abuelo materno de 44 años edad quien presenta neoplasia de piel (melanoma) de varios años de evolución y tía materna con osteosarcoma osteoblástico del tercio distal del fémur izquierdo a los 15 años de edad.

Por lo que se determina el criterio de ser una variante del síndrome de Li-Fraumeni. [LFL] con línea directa por vía materna (*Figura 8*).

Comentario

En la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el cáncer es motivo frecuente de consulta. El SLF es una condición clínica más común de lo que se piensa, sin embargo el diagnóstico generalmente no se establece debido a que no se buscan intencionadamente los antecedentes familiares. Este es el primer caso que diagnosticamos con el criterio de ser un síndrome de Li-Fraumeni (SFL) con línea directa por vía materna.

Consideramos que el interrogatorio debe estar dirigido a identificar antecedentes con historia familiar de neopla-



Figura 2. Carcinoma de plexos coroideos.

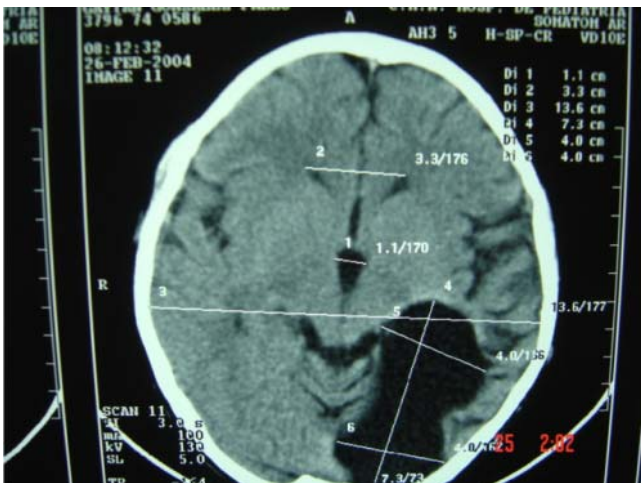


Figura 3. postoperado, resección quirúrgica y quimioterapia.



Figura 4. Tumoración en iliaco izquierdo.



Figura 5. Rayos X destrucción ósea.

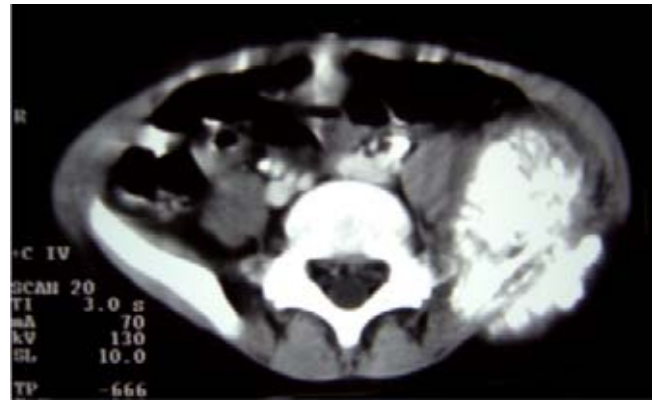


Figura 6. TAC lesión a tejidos blandos.

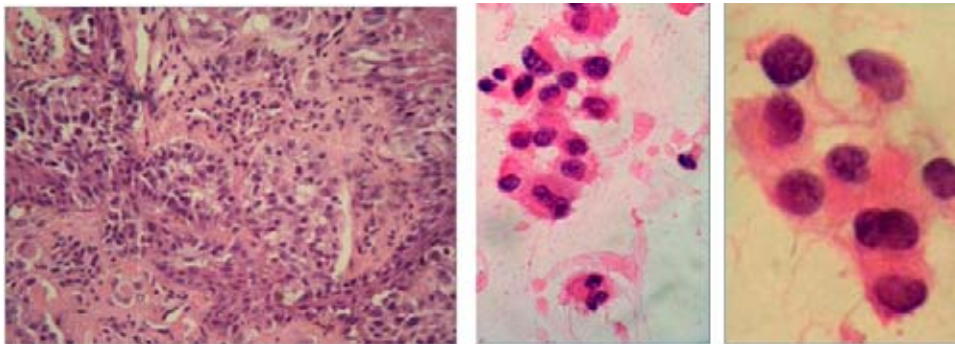


Figura 7. Tinción con HE muestra células tumorales y formación de osteoide.

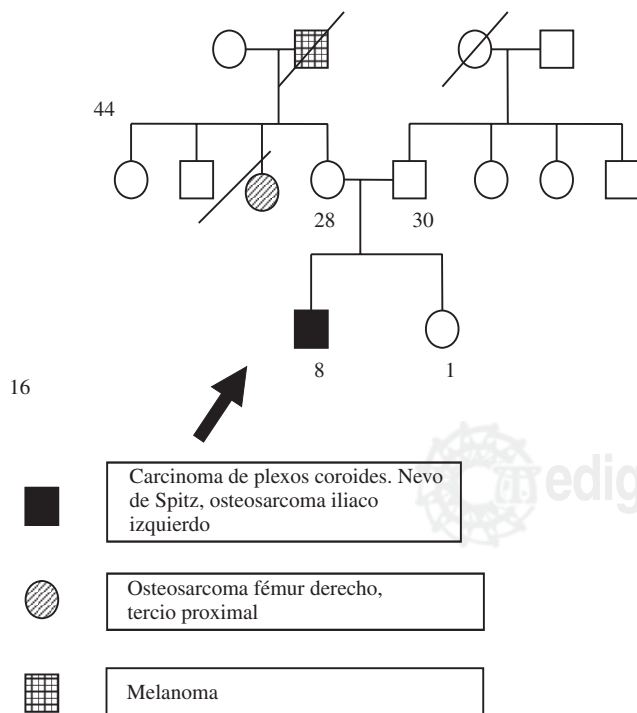


Figura 8. Distribución de cáncer familiar en el síndrome de Li-Fraumeni en árbol genealógico.

sias malignas, para proporcionar el consejo genético adecuado y tratamiento multidisciplinario pertinente. En todo paciente que presente neoplasia y que tenga antecedentes familiares, sin importar la edad, se sugiere que se instituya lo antes posible un programa de identificación temprana.

Un adecuado interrogatorio e investigación intencionada sobre la historia familiar de cáncer familiar nos ayudará a establecer el diagnóstico y tratamiento en forma anticipada, ya que los familiares con mutación del Tp53 desarrollan diversos tipos de neoplasias en edades más tempranas, presentando mayores posibilidades de curación en una fase en la cual el cáncer se puede tratar con tendencias a disminuir en forma efectiva la morbi-mortalidad de la enfermedad neoplásica maligna.

Conclusión

Se establece la importancia del diagnóstico temprano mediante el interrogatorio sobre la historia familiar de cáncer y determinar los criterios clínicos de los portadores de la mutación en la línea germinal del gen supresor Tp53, establecido en el cromosoma 17p 3 para reducir la morbi-mortalidad en el SLF.

Aunque los criterios diagnósticos son clínicos, el de certeza lo da el estudio molecular en donde se demuestra

la alteración del gen, no siendo suficiente el cariotipo, pues éste únicamente muestra los cromosomas y no los genes. El estudio molecular se realiza en centros de alta especialidad y no es un estudio habitual con fines asistenciales, siendo generalmente un estudio de investigación debido a su alto costo y la baja incidencia con que se realiza.

En todo niño con sarcoma se debe investigar sobre la historia familiar de cáncer para establecer el diagnóstico oportuno en la familia y dar asesoramiento genético oportuno, dado que la probabilidad de que otro miembro de la familia presente esta mutación es del 50%.

Bibliografía

- Schneider, KA, Frederick, L: Screening for TP 53 rearrangements in families with the Li-Fraumeni syndrome reveals a complete deletion of the TP53 gene. *Oncogene* 2003; 22: 840-6.
- Wunder JS, Gokgoz N, Parkes R, et al: TP53 mutations and outcome in osteosarcoma: A prospective, multicenter study. *J Clin Oncology* 2005; 23(7): 1483-90.
- Garber JE, Offit K: Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncology* 2005; (23)2: 276-92.
- Evans DG, Birch JM, Thorneycroft M, Laloo F, Varley JM: Low rate of *TP53* germline mutations in breast cancer/sarcoma families not fulfilling classical criteria for Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet* 2002; 39(12): 941-4.
- Li FP, Fraumeni JF: Prospective study of a family cancer syndrome. *JAMA* 1982; (247): 2692-4.
- Birch JM, Hartley AL, Marsden HB, et al: Excess risk of breast cancer in the mothers of children with soft tissue sarcomas. *Br J Cancer* 1984; (49): 325-31.
- Birch JM, Hartley AL, Blair V, et al: Identification of factors associated with high breast cancer risk in the mothers of children with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1990; (8): 583-90.
- Fuchs B, Pritchard DJ: Etiology of osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2002; (397): 40-52.
- Franchi A, Arganini L, Baroni G, et al: Expression of transforming growth factor beta isoforms in osteosarcoma variants: Association of TGF beta 1 with high-grade osteosarcomas. *J Pathol* 1998; (185): 284-9.
- Guo W, Gorlick R, Ladanyi M, et al: Expression of bone morphogenetic proteins and receptors in sarcomas. *Clin Orthop* 1999; (365): 175-83.
- Bachinski L, Olufemi SE, Zhou X, Wu C, et al: Genetic mapping of a third Li-Fraumeni syndrome predisposition locus to human chromosome 1q23. *Cancer Res* 2005; (65): 427-31.
- Birch JM, Alston RD, McNally RJ: Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene* 2001; (20): 4621-8.
- Li FP, Fraumeni JF, Jr: Soft-tissue sarcomas breast cancer and other neoplasms: a familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969; (71): 747-52.
- Hampel H, Sweet K, Westman JA, et al: Referral for cancer genetics consultation: A review and compilation of risk assessment criteria. *BMJ* 2004; 41(2): 81-91.
- Avigad S, Peleg D, Barel D, et al: Prenatal diagnosis in Li-Fraumeni syndrome. *J Ped Hematol Oncol* 2004; 26(9): 541-5.

