

Osteosarcoma en paciente pediátrico con Síndrome de Li-Fraumeni: reporte de caso clínico

Osteosarcoma in a pediatric patient with Li-Fraumeni syndrome: clinical case report

Pérez Villagómez Jssica Montserrat¹

Reyes Gutiérrez Érika Evelyn²

Rodríguez Chávez Diego³

1 Médica de Pediatría en Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer (HESNIM), Querétaro, Querétaro.

2 Médica de Oncología Pediátrica en HESNIM.

3 Médico de Ortopedia y Traumatología del Hospital Ángeles Centro Sur, Querétaro, Qro.

Responsable de correspondencia: Pérez Villagómez Jessica Montserrat. Dirección: Tokio, núm. 17, colonia La Paz II, C. P. 76804, San Juan del Río, Qro. Teléfono móvil: 442 425 9458. Correo electrónico: jessicam.perez@outlook.com
Fecha de envío: 26 de agosto de 2025.

RESUMEN

El osteosarcoma es el tumor primario maligno de hueso más frecuente, con una incidencia bimodal en la adolescencia y en adultos mayores de 60 años. La mayoría de los casos de osteosarcoma son esporádicos, sin embargo, existe un número creciente de síndromes de predisposición al cáncer que se consideran factores de riesgo para el desarrollo de osteosarcoma, como el síndrome de Li-Fraumeni (SLF). A continuación, se presenta el caso de una paciente de 14 años de edad con antecedentes familiares oncológicos. Inició con dolor en extremidad inferior derecha en región posterior de tobillo, que progresó hasta volverse incapacitante. Estudios de imagen reportaron calcificaciones y adelgazamiento cortical de la diáfisis distal del peroné, biopsia de tejidos blandos con reporte de osteosarcoma de alto grado; en el estudio de secuenciación genética, se identificó una variante patogénica heterocigota en el gen TP53 (c.559+2T>A), ello confirmó diagnóstico genético de SLF. Dicho síndrome es una enfermedad hereditaria autosómica dominante que se caracteriza por la aparición temprana de múltiples tumores en un individuo y en varios miembros de su familia: sarcomas, osteosarcomas, cáncer de mama, tumores cerebrales, leucemias y carcinomas suprarrenales. En este reporte de caso clínico se describe el abordaje de una paciente con osteosarcoma y síndrome de Li-Fraumeni, un síndrome raro con el que la mayoría de médicos e, incluso, especialistas no están familiarizados, por ende, su diagnóstico y tratamiento se ve retrasado.

Palabras clave: síndrome Li-Fraumeni (SLF), osteosarcoma, síndromes de predisposición al cáncer.

ABSTRACT

Osteosarcoma is the most common primary malignant bone tumor, with a bimodal incidence in adolescence and in adults over 60 years of age. Most cases of osteosarcoma are sporadic, however, there is an increasing number of cancer predisposition syndromes that are considered risk factors for the development of osteosarcoma, such as Li-Fraumeni syndrome (LFS). We present the case of a 14-year-old female patient with a family history of cancer, who begins with pain in the right lower extremity in the posterior region of the ankle, which progresses until it becomes disabling. Imaging studies with a report of calcifications and cortical thinning of the distal fibula diaphysis, soft tissue biopsy with a report of high-grade osteosarcoma, genetic sequencing study, where a heterozygous pathogenic variant in the TP53 gene (c.559+2T>A) was identified, confirming genetic diagnosis of LFS. LFS is an autosomal dominant inherited disease characterized by the early appearance of multiple tumors in an individual and several members of their family, such as: sarcomas, osteosarcomas, breast cancer, brain tumors, leukemias, and adrenal carcinomas. This clinical case report describes the approach of a patient with osteosarcoma and LFS, a rare syndrome which most doctors and even specialists are not familiar with and so its diagnosis and treatment is delayed.
Keywords: Li-Fraumeni syndrome (LFS), osteosarcoma, cancer predisposition syndrome.

INTRODUCCIÓN

El osteosarcoma es el tumor maligno primario de hueso más frecuente, con una distribución bimodal que afecta principalmente a adolescentes y adultos mayores de 60 años.¹ Se desarrolla de manera característica en la metáfisis de los huesos largos, sobre todo alrededor de la rodilla (fémur distal y tibia proximal) y en el húmero, aunque puede presentarse en cualquier hueso del cuerpo.² Alrededor de 75 % de los casos se diagnostican en personas menores de 25 años, con

una edad promedio al diagnóstico de 20 años.³

El síntoma inicial más frecuente es el dolor óseo localizado, que al principio aparece con la actividad y más tarde puede presentarse incluso en reposo. Con frecuencia se acompaña de limitación funcional y, en algunos casos, de una masa palpable; ocasionalmente, se relaciona con un antecedente traumático que puede confundir el diagnóstico.⁴ Para la valoración inicial se utilizan radiografías simples, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM), sin embargo, el diagnóstico definitivo requiere estudio histopatológico mediante biopsia.³

Desde el punto de vista histológico, los osteosarcomas convencionales suelen estar compuestos por células fusiformes que producen osteoide maligno, derivadas de la transformación de células mesenquimales en una etapa temprana de diferenciación osteoblástica. Según la matriz predominante, se clasifican en osteoblásticos, condroblásticos, fibroblásticos o telangiectásicos.⁷ El grado tumoral (bajo, intermedio o alto) se correlaciona con el riesgo de enfermedad metastásica y con el pronóstico.^{5,6}

La mayoría de los osteosarcomas ocurre de forma esporádica, no obstante, entre 18 % y 28 % de los pacientes presenta mutaciones germinales, particularmente en población pediátrica. En este contexto, varios síndromes de predisposición al cáncer se asocian con un riesgo incrementado de osteosarcoma, entre ellos el síndrome de Li-Fraumeni (SLF), el retinoblastoma hereditario, la anemia de Diamond-Blackfan, los síndromes relacionados con helicasa RecQ (Rothmund-Thomson, RAPADILINO, Bloom y Werner).^{6,7}

El SLF es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, ocasionada por mutaciones en el gen TP53, el cual codifica la proteína supresora de tumores p53, fundamental en la regulación del ciclo celular, la reparación del ADN y la apoptosis.^{8,9} Estas mutaciones presentan alta penetrancia, con un riesgo acumulado de por vida cercano a 90 % en mujeres y a 73 % en hombres.¹⁰ Aunque se trata de un síndrome poco frecuente –con poco más de 500 familias reportadas a nivel mundial–, su identificación tiene implicaciones clínicas importantes, ya que explica una proporción significativa de neoplasias pediátricas, a saber: osteosarcomas, rhabdiosarcomas, tumores cerebrales y carcinomas adrenocorticales.^{11,12}

El diagnóstico del SLF se basa en criterios clínicos y estudios genéticos confirmatorios, y requiere vigilancia activa para la detección oportuna de neoplasias (Tabla 1).^{13,14} En este contexto, la presentación de un caso clínico de osteosarcoma asociado a SLF permite destacar la importancia del reconocimiento temprano de antecedentes familiares oncológicos y de características clínicas atípicas en población pediátrica.

Tabla 1
Criterios diagnósticos de Síndrome clásico de Li-Fraumeni

Síndrome clásico de Li-Fraumeni

Se diagnostica cuando la persona cumple la totalidad de los siguientes criterios:

- Un sarcoma diagnosticado antes de los 45 años.
- Un familiar de primer grado, padre, hermano o hijo, con algún cáncer antes de los 45 años.
- Cualquier cáncer antes de los 45 años o un sarcoma a cualquier edad en un familiar de primer o segundo grado (abuelo, tía/tío, sobrina/sobrino o nieto).

Presentación del caso

Paciente femenino de 14 años 9 meses de edad. Como antecedentes heredofamiliares relevantes, se documenta abuela paterna con cáncer cerebral (fina-da), tío paterno con antecedente de tumor de Wilms tratado, y hermano que falleció a los 2 años por rhabdiosarcoma embrionario.

La paciente inició su padecimiento a los 14 años 5 meses con dolor localizado en la región posterior del tobillo derecho, relacionado con actividad física y con mejoría parcial tras el uso de antiinflamatorios. Posteriormente, el dolor incrementó en intensidad y duración, sin remitir, llegó a ser incapacitante para la deambulaci3n. Por esta raz3n, acudi3 a consulta privada, donde se solicit3 radiograf3a simple en proyecci3n anteroposterior y lateral de tobillo derecho (imagen 1). Se observaron calcificaciones en tejidos



Imagen 1. Radiografía de pierna y pie derecho en proyección AP y lateral.

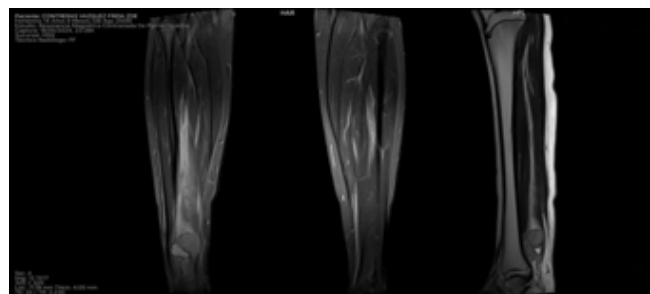


Imagen 2. RM en T1 (corte coronal) de ambas piernas y T2 (corte sagital) de pierna derecha.

blandos entre tibia y peroné. A continuación, se realizó TC de la extremidad inferior derecha, que mostró aumento de volumen y heterogeneidad en el músculo flexor largo del hallux, con calcificaciones internas y remodelación discreta de la cortical del peroné distal, aproximadamente 4 cm por encima de la sindesmosis.

Se solicitó valoración por oncología pediátrica y RV (imagen 2), la cual reportó engrosamiento difuso de los músculos peroneo corto y largo derechos en el tercio distal, con extensión aproximada de 50 × 25 × 37 mm, señal hiperintensa en T2/STIR y reforzamiento difuso, con dos áreas nodulares de mayor captación (peroneo corto 9×7 mm; peroneo largo 5×4 mm). La cortical de la diáfisis distal del peroné adyacente se observó discretamente heterogénea e irregular. Asimismo, se realizó biopsia de tejidos blandos con reporte histopatológico de osteosarcoma predominantemente osteoblástico de alto grado, con diferenciación condroblástica de 20 % e infiltración a músculo esquelético y tejido fibroconjuntivo. Los estudios de extensión resultaron negativos a metástasis.

La paciente recibió 10 ciclos de quimioterapia neoadyuvante. La tomografía por emisión de positrones (imagen 3) mostró hipermetabolismo focal y reacción perióstica en el peroné. Una nueva RM de control evidenció progresión con extensión al compartimento muscular posterior, tejidos adyacentes e involucramiento del paquete neurovascular profundo. Ante

esta evolución, se planteó a la familia la opción de manejo quirúrgico radical. Sin embargo, los padres y la paciente no aceptaron el procedimiento y abandonaron el tratamiento oncológico.

Durante el abordaje médico se realizó un estudio de secuenciación genética, en el cual se identificó una variante patogénica heterocigota en el gen TP53 (c.559+2T>A), que confirmó el diagnóstico genético de síndrome de Li-Fraumeni.

Conclusiones

El SLF representa un desafío diagnóstico y terapéutico en población pediátrica, debido a su baja frecuencia, la diversidad de manifestaciones clínicas y el alto riesgo de múltiples neoplasias. Este caso clínico destaca la importancia de mantener un alto índice de sospecha ante antecedentes familiares oncológicos y presentaciones inusuales de osteosarcoma, así como la necesidad de integrar la secuenciación genética en el abordaje diagnóstico.

El reconocimiento oportuno de este síndrome permite establecer estrategias de vigilancia personalizadas, orientar la toma de decisiones terapéuticas y ofrecer asesoramiento genético a los familiares en riesgo. Un manejo multidisciplinario resulta fundamental para mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes afectados.

No existe conflicto de interés en la presentación de este reporte de caso clínico.

Referencias

1. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma Incidence and Survival Rates From 1973 to 2004: Data From the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer*. 2009; 115(7): 1531-1543.
2. Ottaviani G, Jaffe N. The Epidemiology of Osteosarcoma. *Cancer treatment and research Boston*. MA: Springer US; 2009: 3-13.
3. Greenwood AC, Arora RD, Shaikh H. Osteosarcoma (Osteogenic Sarcoma) [Updated 2024 Dec 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
4. Widhe B, Widhe T. Initial Symptoms and Clinical Features in Osteosarcoma and Ewing Sarcoma. *Journal of bone and joint surgery. American volumen*. 2000 May; 82(5): 667-674.
5. Beird HC, Bielack SS, Flanagan AM, Gill J, Heymann D, Janeway KA, et al. Osteosarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Dec 8; 8(1): 77.
6. Isakoff MS, Bielack SS, Meltzer P, Gorlick R. Osteosarcoma: Current Treatment and a Collaborative Pathway to Success. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Sep 20; 33(27): 3029-3035.
7. Kim C, Davis LE, Albert CM, Samuels B, Roberts

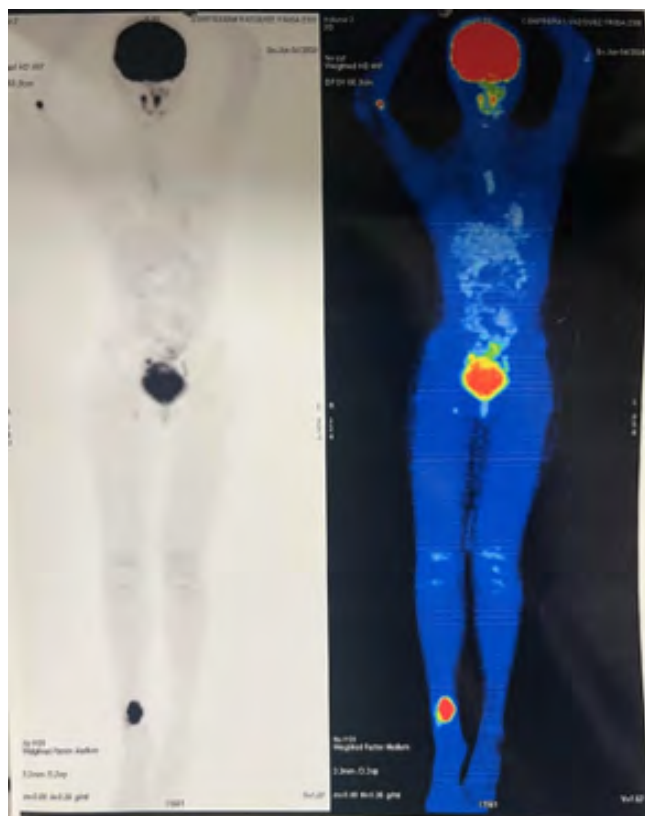


Imagen 3. Tomografía por emisión de positrones.

- JL, Wagner MJ. Osteosarcoma in pediatric and adult populations: are adults just big kids? *Cancers*. 2023; 15(20): 5044.
8. Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms: a familial syndrome? *Ann Intern Med*. 1969; 71: 747-5.
 9. Leroy B, Ballinger ML, Baran-Marszak F, Bond GL, Braithwaite A, Concin N, et al. Li-Fraumeni syndrome: a review. *Front Oncol*. 2016; 6: 324.
 10. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF Jr, Nelson CE, Kim DH, et al. Germline TP53 mutations and cancer risk. *Science*. 1990; 250(4985): 1233-8.
 11. Villani A, Tabori U, Schiffman J, Shlien A, Beyene J, Druker H, et al. Clinical features of Li-Fraumeni syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2009; 17(4): 510-6.
 12. Garber JE, Offit K, Robson ME, Domchek SM. Cancer risk assessment and management in hereditary syndromes. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014; 2014(50): 64-73.
 13. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with LiFraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2016; 17(9): 1295-305.
 14. Hosseini MS. Current insights and future directions of Li-Fraumeni syndrome. *Discov Oncol*. 2024; 15(1): 561.