



Ensayo

Abril Guadalupe de la Cruz Thomas

Síndrome de Li-Fraumeni

Parcial 4

Genética Humana I

QFB: Hugo Nájera Mijangos

Licenciatura en Medicina Humana

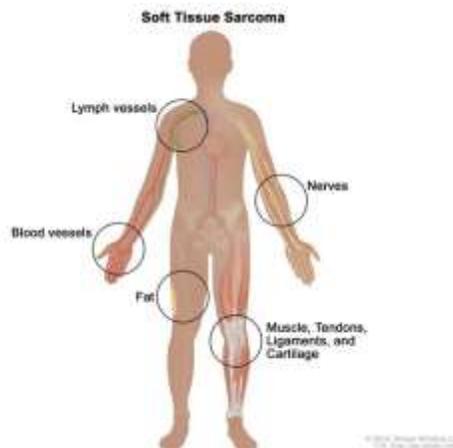
Tercer semestre grupo "B"

Comitán de Domínguez, Chiapas, a 22 de noviembre de 2024

Como tal, los síndromes son conjuntos de signos y síntomas que aparecen de manera simultánea y se asocian con una condición o enfermedad específica. El término proviene del *síndrome* griego , que significa "correr juntos", reflejando la idea de que estas manifestaciones se presentan de forma conjunta debido a una causa subyacente común.

Los síndromes pueden tener diversas causas, como:

1. **Genéticas** : Resultantes de alteraciones en los genes o cromosomas, como el síndrome de Down o el síndrome de Marfan.
2. **Infecciosas** : Asociados a infecciones, como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
3. **Metabólicas** : Relacionados con desequilibrios en el metabolismo, como el síndrome metabólico.
4. **Ambientales o traumáticas** : Derivados de exposiciones o lesiones específicas, como el síndrome de Cushing por uso excesivo de glucocorticoides.
5. **Idiopáticas** : Aquellos de origen desconocido.



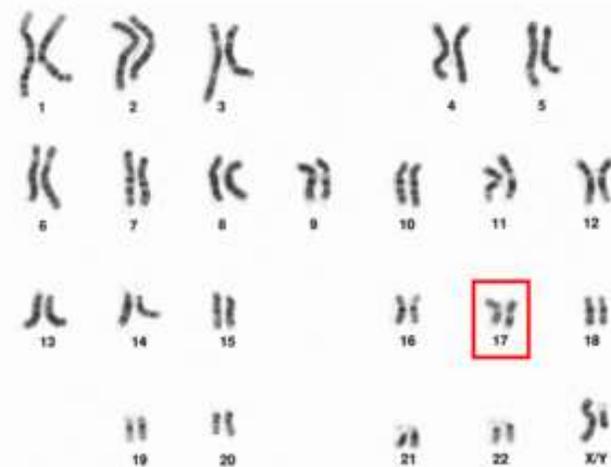
El reconocimiento y estudio de un síndrome son fundamentales para su diagnóstico, tratamiento y manejo. Al agrupar manifestaciones clínicas bajo un síndrome, los profesionales de la salud pueden identificar patrones que guiarán la investigación de su causa, facilitando un abordaje más eficiente.

Ahora, nos enfocaremos en el síndrome de Li- Fraumeni, este es una condición que sube la posibilidad de una persona joven de tener varios tipos de cáncer. De esta forma, una persona con el síndrome de Li-Fraumeni tiene un riesgo más alto de tener más de un tipo de cáncer durante su vida, en comparación con las demás personas que no tienen el síndrome. Los tipos de cáncer más comunes asociados con el síndrome de Li-Fraumeni son:

- Cáncer de mama
- Sarcomas de tejidos blandos
- Cáncer de hueso
- Tumores cerebrales
- Carcinoma de corteza suprarrenal (CCS)
- Leucemias

Como cuadro clínico encontramos que no hay ningún signo o síntoma específico del síndrome de Li-Fraumeni. Los signos y síntomas que se presentan dependen del tipo de cáncer que tenga la persona.

El síndrome de Li-Fraumeni se diagnostica principalmente estudiando la historia médica familiar de la persona afectada, especialmente revisando si existen cánceres que tuvieron personas de la familia que eran menores de 45 años o si habían personas que tenían múltiples tipos de lesiones malignas. El diagnóstico es confirmado con el examen genético molecular que permite identificar cambios (mutaciones) en los genes asociados con el síndrome. Otros tipos de exámenes y estudios se pueden realizar dependiendo del tipo de cáncer que se presente en el afectado.



Para el cariotipo, este síndrome se asocia con anomalías en el gen TP53, que se encuentra en el cromosoma 17p13.

El síndrome de Li-Fraumeni es causado por alteraciones (mutaciones) en un gen llamado TP53 en más del 70% de los casos. Este gen normalmente ayuda a controlar el crecimiento y división de las células, siendo conocido como un gen "supresor de tumores" porque impide el crecimiento de los tumores o cánceres. La mutación en el gen TP53 resulta en falla en la función de suprimir los tumores y por eso se desarrollan los cánceres. La mutación puede ser heredada o puede ser una mutación de novo. Una mutación de novo es cuando la alteración en un gen ocurre por primera vez, sin que otras personas de la familia tengan la mutación y no haya habido otros afectados en la historia de la familia.

En estos momentos no existe ningún tratamiento específico para el síndrome de Li-Fraumeni. En el caso de las personas con el síndrome que tienen cáncer de seno se recomienda que se remuevan los dos senos (mastectomía radical). También se recomienda que personas que tengan mutaciones en el gen TP53 no se hagan terapia de radiación porque este tratamiento puede aumentar el riesgo de tener tumores malignos.

Se están realizando algunos estudios con tratamiento usando genes (terapia génica) en las cuales se trata de corregir la ausencia del gen TP53, aunque estos estudios están en las primeras fases, nos da esperanza la posibilidad de que la terapia génica pueda corregir la Deficiencia de TP53.

Artículo científico:

Introducción

El síndrome de Li-Fraumeni (SLF) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante con elevada penetrancia.

Es una enfermedad fenotípicamente y genéticamente heterogénea que se caracteriza por la aparición precoz de múltiples tumores en un individuo y en varios miembros de su familia ¹, existiendo una correlación genotipo/fenotipo. Los tumores más frecuentemente implicados en este síndrome son: sarcomas de partes blandas y osteosarcomas, cáncer de mama (CM) de inicio temprano, tumores cerebrales, leucemias y carcinomas suprarrenales.

Existen dos criterios clínicos de sospecha: SLF clásico ² y Li-Fraumeni Like (LFL) que comparte algunas características con el SLF, pero no todas ³.

Aproximadamente el 70% de los pacientes que cumplen criterios clínicos para su diagnóstico son portadores de una mutación de línea germinal en el gen TP53 localizado en el cromosoma 17p13. El gen TP53 es un supresor tumoral que cumple una importante función en el control de la estabilidad genómica. El producto del gen, la proteína p53, puede retrasar la progresión del ciclo celular, lo que permite una oportunidad para la reparación del ADN o la iniciación de la muerte celular programada (apoptosis). En ausencia de la proteína, las células que contienen el ADN dañado pueden sobrevivir y proliferar, lo que contribuye a acumulación de mutaciones y en consecuencia a la transformación maligna. Una variedad de técnicas moleculares se han utilizado para detectar mutaciones en el gen p53, incluyendo secuenciación de nueva generación, secuenciación tradicional por el método de Sanger y detección de grandes rearrreglos, que evalúan la totalidad del gen y una región específica respectivamente. Se han identificado más de 300 mutaciones puntuales, de tipo sin sentido, distribuidas en regiones específicas del gen (hot spots), más frecuentemente entre los exones 5 a 8, si bien pueden detectarse, aunque con menos frecuencia, variantes patogénicas de cualquier tipo ⁴.

En los portadores de una mutación patogénica, se estima que el riesgo de desarrollar cáncer es del 50 % a los 31 años de edad para las mujeres y a los 46 años para los hombres siendo cerca del 100 % para ambos sexos a los 70 años. Los varones portadores de una mutación germinal parecen tener un riesgo similar al de las mujeres en forma más tardía, lo que estaría vinculado a la presencia de tumores ginecológicos. El riesgo se iguala en ambos sexos a mayor edad ⁵. El riesgo de desarrollar un segundo cáncer es alto, especialmente un cáncer inducido por radiación ⁶. Recientemente se han postulado mutaciones en células germinales de familias con SLF en otros genes como el CHEK2 que actúan en la ruta de la regulación del ciclo celular del TP53 en respuesta al daño del ADN aunque bien su implicación clínica no ha podido ser todavía claramente establecida ⁷.

En Uruguay no hay reportes publicados de grupos familiares portadores de la mutación hasta la fecha. Presentamos una paciente con diagnóstico de SLF que fue asistida en el Servicio de Oncología del Hospital de Clínicas y revisión de la literatura en PubMed desde 2000-2016

Caso Clínico

Paciente sexo femenino de 31 años, fumadora. Con antecedentes familiares de madre y dos tías maternas diagnosticadas de cáncer mama (CA) antes de los 40 años, prima portadora de la mutación germinal de p53, diagnosticada de rhabdomyosarcoma en la infancia y de CM a los 31 años.

Consultó por discomfort a nivel pélvico, se realizó ecografía ginecológica constatándose una tumoración con epicentro pelviano, de 15 cm aproximadamente, la cual no impresionaba ser de origen ginecológico. Con el planteo de un tumor de partes blandas pelviano no metastásico se realiza la resección de la masa pelviana macroscópicamente completa. La anatomía patológica evidencia un condrosarcoma grado 2 de 100x100x82 mm con márgenes libres y suficientes. Se realiza resonancia nuclear magnética (RNM) abdomen y pelvis postoperatoria que no evidencia lesiones por lo que permanece en controles clínicos e imagenológicos. A los 8 meses se constata en RNM mamaria de control un realce tipo no masa, de distribución segmentaria, homogéneo, BIRADS 4, sin traducción ecográfica y en la RNM abdomen y pelvis se evidencia recaída a nivel pelviano. Se realiza tomografía (TC) de tórax que no evidencia lesiones metastásicas y una core biopsia de lesión mamaria que evidencia un carcinoma ductal infiltrante (CDI) de mama tipo NOS, grado histológico final (GHF) 2, score 6. Receptor de estrógeno (RE) + 98%, receptor de progesterona (RP)+ 98 %, receptor del factor de crecimiento epidérmico-2 (HER2): 2 cruces, FISH no amplificado. Ki 30-40%.

La paciente realizó el estudio genético a través de la policlínica de oncogenética del Grupo Colaborativo Uruguayo (Hospital Central de las Fuerzas Armadas), dedicado al diagnóstico e investigación de enfermedades oncológicas hereditarias. Se determina a través de secuenciación por el método de Sanger su estado de portadora de la mutación familiar ya conocida 375G>C en el exón 4 del gen TP53. Se realizó el estudio genético a sus dos hijos siendo negativo en ambos casos.

Se discutió el caso en ateneo multidisciplinario y se resolvió realizar cirugía de las masas pelvianas, no siendo posible la resección macroscópicamente completa. La anatomía patológica confirma una recidiva de condrosarcoma grado 2. Valorado en ateneo de oncología médica y con el planteo de recaída de condrosarcoma pelviano resecado en forma incompleta y de CM T2N1MO RE y RP + HER2 2 negativo se decide realizar tratamiento sistémico paliativo en base a adriamicina y ciclofosfamida, siendo la adriamicina una droga activa tanto en el CM como en el condrosarcoma, mientras que la ciclofosfamida es activa únicamente en el CM. La paciente recibe 3 ciclos de quimioterapia con buena tolerancia y estabilidad lesional a nivel mamario pero con progresión lesional a nivel pelviano por lo que se inicia tratamiento para el CM en base a tamoxifeno asociado a goserelina.

Discusión y comentarios

En 1969 Frederick Li y Joseph Fraumeni describieron por primera vez el síndrome luego de identificar a 4 niños con sarcomas que eran parientes de primer grado de otros niños diagnosticados de rhabdomyosarcomas ⁸⁾.

Posteriormente en 1988 identificaron a 24 familias en las que 151 de sus integrantes habían sido diagnosticados de cáncer ²⁾. La mayoría habían sido diagnosticados de sarcomas

óseos o de partes blandas y CM y aproximadamente el 80 % antes de los 45 años, como en el caso de nuestra paciente. Otros tumores que evidenciaron con mayor frecuencia fueron: tumores cerebrales, leucemia y carcinoma de la corteza suprarrenal. Estudios más recientes han confirmado estos hallazgos [9,10](#).

En 1990 se identificaron las mutaciones en la línea germinal del gen p53 en las familias portadoras de SLF. Veinticuatro años más tarde, a pesar de las actuales controversias, el único gen que ha demostrado estar involucrado en el SLF es TP53 [11,12](#).

La mutación identificada en nuestra paciente fue la 375G>C en el exón 4 de TP53 que genera una variante sinónima, (el cambio de base en el codón mantiene el mismo aminoácido, Thr) y afecta un sitio de "splicing" .

El espectro de tumores que se incluyen en el SLF es diverso e incluye: sarcomas de partes blandas y osteosarcomas, CM en la premenopausia, tumores cerebrales, leucemia y carcinomas suprarrenales. Otros tumores que tienen mayor prevalencia entre los pacientes portadores de la enfermedad son los melanomas, tumores de células germinales, tumor de Wilms, carcinomas gástricos, colónicos, pancreáticos y de pulmón ([Tabla 1](#)).

Al igual que con los tumores malignos comúnmente asociados con el SLF, estos también se diagnostican a una edad mucho más temprana que lo que ocurre en pacientes sin una mutación TP53. Una vez que la enfermedad se desarrolla, su comportamiento es en general similar al de los pacientes sin SLF, exceptuado por el diagnóstico realizado a una edad más temprana. Sin embargo, la susceptibilidad a un segundo tumor primario y las repercusiones del diagnóstico en el resto de la familia son factores importantes en el manejo de estos pacientes. Se estima un 50% de probabilidad de padecer un nuevo tumor maligno durante los primeros 10 años. Los individuos afectados tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer en las diferentes etapas de su vida, en la infancia: sarcomas (osteosarcomas y sarcomas de partes blandas), tumores cerebrales y tumores adrenocorticales y en edad adulta: CM en la premenopausia y sarcoma de partes blandas. La mitad de los portadores desarrollarán cáncer antes de los 30 años y un 15%, 4% y 2% de los individuos desarrollan 2, 3 y 4 tumores, respectivamente [10,13](#).

El CM es frecuentemente RE/RP+ y HER2 negativo. La frecuencia de tumores RE/RP+ es similar al del CM no asociado a mutación del gen p53 mientras que la frecuencia de HER 2 positivo es superior (20% vs 80%) [10,14](#). Sin embargo el tumor de nuestra paciente fue RE/RP+ HER2 2 cruces, FISH no amplificado. La heterogenicidad debido a la gran variedad de tumores que pueden aparecer en estos pacientes hace que sea difícil realizar un diagnóstico de SLF.

Existen criterios diagnósticos clínicos para el SLF descritos por Li y Fraumeni en 1969 ([Tabla 2](#)), llamados criterios diagnóstico SFL clásicos ⁸ y otros menos restrictivos descritos por Birch et al en 1994 ³ ([Tabla 3](#)).

Conclusiones

El SLF es una enfermedad hereditaria autosómica dominante con elevada penetrancia, que se caracteriza por la aparición precoz de múltiples tumores en un individuo y una marcada agregación familiar. Presentamos el caso de una paciente de 31 años a la que se

diagnostica un condrosarcoma pelviano y posteriormente un CM localizado. Se identifico la mutación 375G>C en el gen TP53 mediante secuenciación Sanger. Actualmente no existen guías de tratamiento específicas para el SLF, por lo que su tratamiento es similar al de los pacientes sin mutación, minimizando la exposición a la radioterapia debido a reportes de tumores malignos en zonas irradiadas. Sin embargo, la susceptibilidad a un segundo tumor primario y las repercusiones del diagnóstico en el resto de la familia son factores importantes en el manejo de estos pacientes. En la actualidad se encuentran disponibles diferentes pautas de seguimiento para estos pacientes. Se recomienda realizar en forma periódica un riguroso examen de la piel, un examen neurológico y evitar la exposición a agentes carcinogénicos tales como el tabaquismo y las radiaciones ionizantes. Con respecto al CM las recomendaciones incluyen el autoexamen mamario mensual y realizado por un médico dos veces al año a partir de los 18-20 años y controles imagenológicos anuales a partir de los 20 o 25 años (mamografía o resonancia magnética). Para la determinación temprana de los sarcomas se recomienda un RNM de cuerpo entero en forma anual.

Bibliografía:

1. Camejo, Natalia, Castillo, Cecilia, Richter, Lucía, Massia, María Noel, Artagaveytia, Nora, Neffa, Florencia, & Delgado, Lucía. (2018). Síndrome de Li Fraumeni: análisis clínico de un caso y revisión de la literatura. *Revista Uruguaya de Medicina Interna* , 3(3), 20-26. <https://doi.org/10.26445/03.01.3>