

Li Fraumeni: Un Vistazo a un Gran Desconocido

Li Fraumeni: A Glimpse of a Great Stranger

Fecha de recepción: November 12, 2020, **Fecha de aceptación:** December 30, 2020,
Fecha de publicación: January 08, 2021

Resumen

El síndrome de Li Fraumeni (LFS) fue descrito por primera vez en 1969 por los médicos Frederick Pei Li y Joseph F. Fraumeni, caracterizado por ser una enfermedad hereditaria, producida por una alteración en el gen TP53. Este síndrome posee una naturaleza autosómica dominante y de expresividad variable. En los pacientes con LFS es característico la aparición de múltiples cánceres como el cerebral, adrenocortical, de tejidos blandos, osteosarcomas y la leucemia hipodiploide [1].

Se asume que la frecuencia de la mutación de novo en el TP53 es uno en 20.000 nacimientos [2], en este sentido el riesgo de desarrollar cáncer para un paciente portador de una mutación deletérea en el TP53 es del 15% a los 15 años, del 80% para las mujeres de 50 años de edad, y del 40% para los hombres de la misma edad; la diferencia entre sexos se explica mayormente por los cánceres de mama [3].

En cuanto a la detección de este síndrome existe una dificultad muy alta para llegar a un diagnóstico diferencial certero, dada la cantidad de tumores diferentes que existen en el mismo. Sin embargo, durante los últimos años se han ido creando varios criterios que permiten detectar posibles casos.

Los primeros criterios llamados clásicos fueron propuestos por Li y Fraumeni en el año 1969, los cuales proponían como un posible caso a los pacientes que tuvieran: 1) un diagnóstico de sarcoma antes de los 45 años, 2) un familiar de primer grado diagnosticado de cualquier cáncer antes de los 45 años o 3) un familiar de primer o segundo grado diagnosticado de cualquier cáncer antes de los 45 años, o con sarcoma a cualquier edad. Estos criterios se mantuvieron hasta el año 2009, cuando un grupo de franceses introdujeron los criterios de Chompret, los cuales abarcaban tres puntos importantes del síndrome, como son los tumores primarios múltiples, la presentación familiar y los cánceres raros [4-6].

Los criterios de Chompret identifican como posibles casos a los pacientes con : 1) sarcoma, tumor cerebral, cáncer de mama o carcinoma adrenocortical antes de los 36 años, y al menos un pariente de primer o segundo grado con cáncer (que no sea cáncer de mama si el paciente tiene cáncer de mama) y que este sea menor de 46 años, o un familiar con múltiples tumores primarios del síndrome a cualquier edad, o que el paciente llegue con múltiples tumores primarios, dos de los cuales estén entre sarcoma, tumor cerebral, cáncer de mama y/o carcinoma de la

**González Villazón Laura¹,
Ealo Tapia Diana¹, Torres
Abad Juan¹, Aparicio
Marengo Dilia² and Márquez
Lázaro Johana^{2*}**

- 1 Estudiante, Programa de Medicina-Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena de India, Colombia.
- 2 Grupo GINUMED- Programa de Medicina-Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena de India, Colombia.

*Correspondencia:

Márquez Lázaro Johana

✉ johana.marquez@curnvirtual.edu.co

corteza suprarrenal, cuyo cáncer inicial se presentó antes de los 36 años, independientemente de los antecedentes familiares o un paciente con carcinoma adrenocortical a cualquier edad de inicio, independientemente de los antecedentes familiares, 2) un paciente con múltiples tumores (excepto múltiples tumores de mama), dos de los cuales pertenecen al espectro de tumores del síndrome de LFS y el primero de los cuales ocurrió antes los 46 años de edad, 3) paciente con carcinoma adrenocortical, tumor del plexo coroideo o rhabdomyosarcoma embrionario del subtipo anaplásico, independientemente de los antecedentes familiares [5,7,9]. Estos criterios se mantuvieron vigentes hasta 2017, cuando la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) estableció 6 criterios para la detección temprana de posibles casos de LFS.

Los criterios de la NCCN establecen: 1) cualquier paciente diagnosticado antes de los 45 años con sarcoma y un familiar de primer grado diagnosticado antes de los 45 años con cáncer, así como, un familiar adicional de primer o segundo grado con cáncer diagnosticado antes de los 45 años o sarcoma a cualquier edad; 2) paciente con un tumor asociado al síndrome de Li-Fraumeni diagnosticado antes de los 46 años, y al menos un pariente de primer o segundo grado con un tumor asociado al síndrome de LFS (que no sea cáncer de mama) antes de los 56 años o con múltiples tumores primarios a cualquier edad, 3) paciente con múltiples tumores primarios (excepto múltiples primarias tumores primarios de mama), con al menos dos tumores primarios asociados con síndrome de L-Fraumeni antes de los 46; 4) paciente con carcinoma adrenocortical, carcinoma de plexo coroideo o subtipo de rhabdomyosarcoma de anaplásico embrionario a cualquier edad, independientemente de los

antecedentes familiares; 5) paciente con cáncer de mama antes de los 31 años o 6) paciente de una familia con la mutación del gen TP53 ya diagnosticado [7].

Siendo evidente que una de las cosas que caracteriza a síndrome de LFS es su aparición en etapas tempranas de la vida, presenta casos en población pediátrica y el diagnóstico de tumores está estrechamente ligado a el diagnóstico del síndrome. El carcinoma adrenocortical del plexo coroideo, rhabdomyosarcoma anaplásico o carcinoma del plexo coroideo independiente de sus antecedentes, debe sospechar. Además, hay que tener en cuenta niños con cáncer que tengan un determinado patrón de edad al momento de hacer el diagnóstico y si tienen antecedentes familiares de tumores que hagan parte del espectro LFS, el grado de consanguinidad entre los parientes (árbol genealógico de al menos tres generaciones que cumplan también con los criterios clínicos del síndrome). Después de identificarlo, también hay que conocer el tipo y la ubicación del tumor, al igual que la edad al momento del diagnóstico y la edad actual (o al momento de la muerte) de cada familiar afectado. Todo esto indica la necesidad de hacer un análisis para confirmar el diagnóstico de LFS [8].

Analizando el panorama antes descrito, es evidente que uno de los aspectos que encaminan ante la sospecha de que un paciente pueda padecer de LFS es el análisis de sus antecedentes familiares, y que estos sean confirmados. El diagnóstico diferencial también puede incluir otros tipos de cáncer que también tienen carácter hereditario por ciertas características fenotípicas superpuestas entre sí (por ejemplo, síndromes de cáncer de mama y colon en familias con cáncer de mama y colon de crecimiento temprano) [9]. Sin embargo, solo cuando se identifican las mutaciones de la línea germinal TP53 se puede confirmar el diagnóstico exacto de LFS.

Hasta el momento, no hay tratamiento o cura estándar para el LFS o una mutación del gen TP53 germinal. Con algunas excepciones, los cánceres en personas con LFS se tratan igual que en el caso de los cánceres en otros pacientes, pero continúan las investigaciones sobre la mejor manera de controlar los cánceres involucrados en el LFS. En los pacientes pediátricos los lineamientos además del tratamiento propio de cada manifestación oncológica son siempre una evaluación general y un examen completo cada 3 a 4 meses. Algunos parámetros en las manifestaciones típicas como en el caso de carcinoma de corteza suprarrenal se le realiza ecografía de abdomen y pelvis cada 3 a 4 meses; en casos de que ésta sea insatisfactoria, se le realiza análisis de sangre cada 3 a 4 meses. En casos de tumor cerebral se recomienda una resonancia magnética cerebral anual (idealmente la primera resonancia magnética con contraste;

luego sin contraste si la resonancia anterior es normal y no hay anomalía. Para los casos de sarcoma de tejidos blandos se le realiza IRM anual de cuerpo entero [10].

El síndrome de LFS ha traído una nueva incógnita al vasto campo de las patologías oncológicas y si bien, hay literatura que nos habla de esta condición, nos deja con más preguntas que respuestas, y es justamente por su naturaleza que hasta la fecha su etiología y posibles factores desencadenantes aún no sean desconocidos. Por tanto, esta patología supone un gran reto para la comunidad médica y científica, debido a la complejidad de su diagnóstico y las pocas opciones de tratamiento que existen.

Referencias

1. Barbosa OV, Reiriz AB, Boff RA, Oliveira WP, R Ossi L (205) Angiossarcoma em mama previamente irradiada em paciente portadora da síndrome de Li-Fraumeni. Um relato de caso. Sao Paulo Med J 133: 151-153.
2. Chan CS (2017) Prevalence and penetrance of Li-Fraumeni cancer predisposition syndrome. Curr Opin Syst Biol 1: 48-53.
3. McBride K, Ballinger M, Killick E (2014) Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management. Nat Rev Clin Oncol 11: 260-271.
4. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, et al. (2009) Beyond li fraumeni syndrome: Clinical characteristics of families with p53 germline mutations. J Clin Oncol 27: 1250-1256.
5. Solomon DA, Perry A (2018) Familial tumor syndromes. (2nd Ed.). Practical surgical neuropathology: A diagnostic approach a volume in the pattern recognition series. Elsevier Inc.
6. Natalia C, Cecilia C, Lucía R, Noel MM, Nora A, et al. (2018) Síndrome de Li Fraumeni: Análisis clínico de un caso y revisión de la literatura. Rev Uruguaya Med Interna 3: 20-26.
7. Vogel WH (2017) Li-Fraumeni syndrome. J Adv Pract Oncol 8: 742-746.
8. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, et al. (2015) Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers. J Clin Oncol 33: 2345-2352. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.59.5728>
9. Schiffman J, Geller J, Mundt E, Means A, Means L, et al. (2013) Update on pediatric cancer predisposition syndromes. Pediatric Blood & Cancer 60: 1247-1252.
10. Rossi GC, Juliana G, Cristina NBO, Santos-Silva P, Selistre SG, et al. (2015) Pediatric cancer and Li-Fraumeni/Li-Fraumeni-like syndromes: A review for the pediatrician. Rev Assoc Med Bras 61: 282-289.