

GUÍA DE MANEJO DEL SÍNDROME DE LI FRAUMENI

*Grupo de Trabajo en Cáncer Hereditario de la Sociedad Española de Oncología
Médica (S.E.O.M.)*

INTRODUCCIÓN

Li Fraumeni es el nombre de un raro síndrome de predisposición familiar a múltiples formas de cáncer que pueden sucederse desde la edad infantil hasta la adulta. Es una enfermedad hereditaria con transmisión autosómica dominante de alta penetrancia que está debida, en el 70% de los casos, a mutaciones germinales en el gen TP53. Estas mutaciones pueden ponerse de manifiesto mediante técnicas de genética molecular aunque, dada la ausencia de medidas preventivas eficaces, una vez establecido el diagnóstico clínico, la utilidad del estudio genético en individuos en riesgo resulta dudosa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Al igual que ocurre en otros tipos de cánceres hereditarios, además de la agregación familiar, tres características son fundamentales para sospechar la existencia del Síndrome:

1.- Tumores implicados: Clásicamente se reconocen un grupo de tumores “típicos” asociados a Li-Fraumeni y otros con aumento de prevalencia en el Síndrome (Tabla 1).

Tabla 1

Tumores Li-Fraumeni “típicos”

Sarcoma de partes blandas
Osteosarcoma
Tumor cerebral
Cáncer adrenocortical
Cáncer de mama premenopaúsico
Leucemia aguda

Otros tumores

Melanoma
Estómago
Colon
Páncreas
Esófago
Tumores gonadales de células germinales

2.- Curso: Los individuos afectos tienen exceso de riesgo de desarrollar cáncer en todas las épocas de su vida: infantil, (predominantemente sarcomas), juvenil (tumores cerebrales) o adulta (cáncer de mama) ocurriendo que la mayoría desarrollarán cáncer antes de los 30 años. (Figura 1)

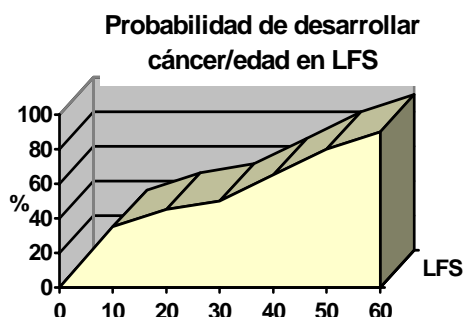


Fig. 1

3.- Multiplicidad: Un 15%, 4% y 2% de los individuos desarrollan 2, 3 y 4 tumores, respectivamente.

En base a estas características se han establecido **criterios diagnósticos clínicos**:

- Síndrome de Li-Fraumeni (LFS) (Li, 1969): Son necesarios 3 casos en la familia:
 - Un *probandus* con un sarcoma diagnosticado antes de los 45 años
 - Un *familiar de primer grado* con cualquier cáncer antes de los 45 años
 - Un *familiar de primer o segundo grado* con cáncer antes de los 45 años o sarcoma a cualquier edad.

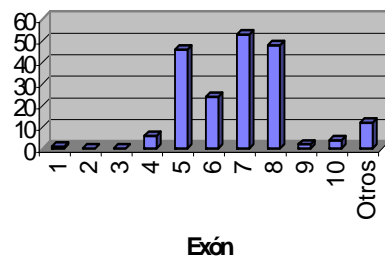
- Síndrome de Li-Fraumeni-like (LFL) (Birch, 1994): También precisa tres familiares:
 - Un *probandus* con cualquier cáncer infantil o un sarcoma, tumor cerebral o tumor adrenocortical diagnosticado antes de los 45 años
 - Un *familiar de primer o segundo grado* con cualquier cáncer “típico de Li-Fraumeni” a cualquier edad
 - Un *familiar de primer o segundo grado* con cualquier cáncer antes de los 60 años de edad.

FACTORES GENÉTICOS

Aproximadamente un 70% de familias con LFS presentan mutaciones detectables en células germinales en el gen TP53 mientras que este porcentaje es tan sólo del 22% para agregaciones Li-Fraumeni-like (LFL). Se transmite con un modo de herencia autosómico recesivo con una penetrancia del 85% a los 50 años.

Fig. 2

Localización de mutaciones TP53 en familias LFS



El TP53 es un gen supresor de tumores y pasa por ser el gen más habitualmente mutado en células tumorales de todas las extirpes. Su producto, la proteína p53, impide a la célula completar su ciclo celular si su ADN no está correctamente replicado en fase S.

p53 se une con el factor de transcripción E2F compitiendo con otros ligandos promotores tales como los proto-oncogenes c-myc y c-fos. La transcripción de c-myc y c-fos es necesaria para la mitosis de modo que, al bloquear el factor de transcripción E2F que activa estos genes, se inhibe la división celular.

Las mutaciones germinales, al igual que las somáticas, ocurren predominantemente en los codones 5 a 8 del gen (fig. 2) y son mayoritariamente mutaciones sin sentido (Fig. 3)

Recientemente, también se han descrito mutaciones en células germinales de familias LFS en otros genes como el CHK2 que actúan en la ruta de la regulación del ciclo celular del TP53 en respuesta al daño del DNA, si bien su implicación clínica no ha podido ser todavía claramente establecida.

Tipo de mutación TP53 en familias LFS

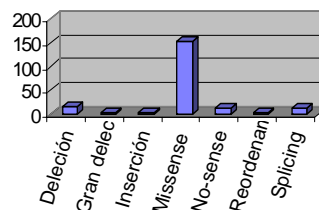


Fig. 3

DIAGNÓSTICO

Los métodos clínicos de diagnóstico a aplicar en los distintos tumores LFS son idénticos a los de sus variantes esporádicas. No obstante, NINGUN ESQUEMA DE MANEJO HA DEMOSTRADO SER EFECTIVO EN LA REDUCCIÓN DE LA MORBILIDAD O MORTALIDAD EN INDIVIDUOS LFS.

1.- La momografía periódica, de demostrada utilidad en otros síndromes de predisposición al cáncer de mama, tiene un uso mucho más controvertido en LFS debido a la posible acción nociva de la radiación gamma sobre el “punto de control 2” del ciclo celular que se ve estabilizado por una proteína p53 intacta.

2.- Estudios genéticos Los exones 5, 6, 7 y 8 pueden ser estudiados en los sujetos índice mediante cualquiera de las técnicas de screening de mutaciones (sensibilidad 70-90%) e

incluso, al tratarse de 4 fragmentos no muy grandes, a través de secuenciación directa (sensibilidad del 98%). En esta región se localizan el 80% de las mutaciones responsables de LFS y dado el amplio uso del estudio de mutaciones del gen TP53 en investigación de la carcinogénesis (Fig. 4), existen múltiples laboratorios en disposición de realizar tal análisis. Dada la rareza del Síndrome, cuando se cumplan criterios clínicos estrictos, puede ser recomendable contactar con laboratorios especializados capaces de analizar el gen completo.

Una vez detectada la mutación en el probandus se puede estudiar a los individuos en riesgo. No obstante, esta información no aporta datos sobre la predicción de la edad de comienzo, severidad o progresión de la enfermedad.

En contraste con la relativa sencillez técnica de la determinación molecular, resulta controvertido su empleo en el diagnóstico presintomático de sujetos en riesgo. El bajo valor pronóstico de la prueba y la carencia medidas preventivas de garantía supone la

falta de dos de los pilares que tradicionalmente justifican el diagnóstico genético predictivo. No obstante, al igual que ocurre en otras enfermedades genéticas similares, (ej. enfermedad de Huntington), debe ser el interesado o su tutor quién, tras un concienzudo proceso de información y valoración psicológica, decida si quiere someterse a las pruebas.

MANEJO

Ante un individuo en riesgo se han propuesto las siguiente estrategias de seguimiento:

Niños

- Exploración física
- Análítica completa de sangre y orina
- Ecografía abdominal

Adultos

- Exploración física
- Exploración de mamas (bianual)
- Ecografía o mamografía.

Fig. 4

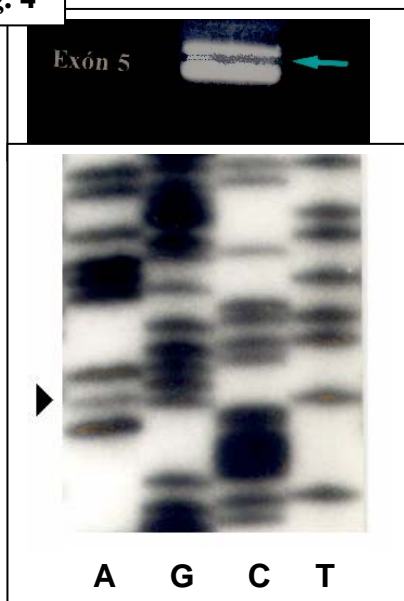


Fig.4. PCR-SSCP del exón 5 y secuenciación manual de la mutación somática 538A>G del gen TP53 en ADN tumoral

BIBLIOGRAFÍA

Li FP & Fraumeni JF Jr (1969) Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome?

Ann Intern Med 71:747-52

Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF Jr, Nelson CE, Kim DH, Kassel J, Gryka MA, Bischoff FZ, Tainsky MA, et al (1990) Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms.

Science 250:1233-8

Li FP, Garber JE, Friend SH, Strong LC, Patenaude AF, Juengst ET, Reilly PR, Correa P, Fraumeni JF Jr (1992) Recommendations on predictive testing for germ line p53 mutations among cancer-prone individuals.

J Natl Cancer Inst 84:1156-60

Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, Prosser J, Condie A, Kelsey AM, Harris M, Jones PH, Binchy A, Crowther D, et al (1994) Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families.

Cancer Res 54:1298-304

M. Preciado, A. Valiente, F. G-Bragado, R Guarch, R. Ruiz, MD Sola A Gუმbe, S. Moreno. Mutational analysis of p53 and CDKN2p16 genes in bladder tumours by PCR_SSCP multiplexed analysis (1997)

Eur J Hum Genet. 1996;4 Suppl 1:50

Levine AJ (1997) p53, the cellular gatekeeper for growth and division.

Cell 88:323-31

Varley JM, Evans DG, Birch JM (1997) Li-Fraumeni syndrome--a molecular and clinical review.

Br J Cancer 76:1-14

Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni JF Jr, Li FP (1998) Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome.

J Natl Cancer Inst 90:606-11

Vahteristo P, Tamminen A, Karvinen P, Eerola H, Eklund C, Aaltonen LA, Blomqvist C, Aittomaki K, Nevanlinna H. (2001) p53, CHK2, and CHK1 genes in Finnish families with Li-Fraumeni syndrome: further evidence of CHK2 in inherited cancer predisposition.

Cancer Res. 61:5718-22.

DIRECCIONES DE UTILIDAD SOBRE LI-FRAUMENI EN LA RED

<http://p53.curie.fr/>

<http://cancernet.nci.nih.gov/prevention/genetics.shtml>

<http://www.geneclinics.org>