

Sindrome di Li-Fraumeni

La sindrome di Li-Fraumeni (LFS) è una patologia che predispone all'insorgenza di forme tumorali ed è strettamente associata al sarcoma delle parti molli, al tumore al seno, alla leucemia, all'osteosarcoma, al melanoma oltre ai tumori del colon, pancreas, corteccia surrenale e cervello. I soggetti portatori di questa sindrome hanno un aumentato rischio di sviluppare tumori multipli primitivi. LFS viene ereditata in maniera autosomica dominante ed è stata anche definita come sindrome del sarcoma, seno, leucemia e ghiandola surrenale (SBLA).

Come diagnosticarla clinicamente

La sindrome di Li-Fraumeni viene diagnosticata in pazienti che rientrano in categorie cliniche prestabilite. I criteri per la diagnosi sono:

- soggetto sotto i 45 anni di età con la diagnosi di sarcoma PIU'
- un parente di 1° grado sotto i 45 anni con diagnosi di qualsiasi tipo di tumore PIU'
- un terzo membro della famiglia sotto i 45 anni - di 1° o 2° grado - con diagnosi di tumore o a qualsiasi età con diagnosi di sarcoma

Le famiglie con sindromi tipo Li-Fraumeni (LFL) sono quelle che condividono alcuni ma non tutti i criteri elencati per le famiglie con LFS.

Per valutare una storia familiare di tumore in una famiglia con sospetto di LFS o LFL si devono avere informazioni relative a tutti i tumori dell'infanzia e degli adulti compresi il tipo, localizzazione e l'età alla diagnosi per i parenti di 1°, 2° e 3° grado.

In alcuni studi passati le famiglie con LFS erano affette da un pattern di tumori (osteosarcoma, sarcomi delle parti molli, tumori del seno pre-menopausa, tumori del cervello, tumori della corteccia surrenale, e leucemie con una prevalenza per la leucemia primitiva acuta) ereditati per via autosomica dominante. Articoli pubblicati successivamente su famiglie con LFS suggeriscono una consistente percentuale di melanomi, tumori dello stomaco, colon, pancreas ed esofago; tumori delle cellule germinali delle gonadi diagnosticati nella prima infanzia prima cioè dell'età consueta.

Gestione e Prevenzione

La prevenzione, con la possibile eccezione di un monitoraggio per il tumore al seno, non ha dimostrato d'essere efficiente nel ridurre la morbilità e mortalità nei soggetti affetti da LFS e LFL. Mammografie routinarie ed esami del seno sono utili nella popolazione di donne oltre i 50 anni, ma non hanno dimostrato d'essere particolarmente benefiche in donne più giovani affette da LFS o LFL. Forse, i soggetti a rischio ed i loro medici, dovrebbero prestare attenzione a dolori e malattie subdole, in particolare ai mal di testa, dolori ossei, malessere addominale, e di conseguenza suggerire l'effettuazione di esami diagnostici.

I seguenti protocolli di sorveglianza sono stati suggeriti per individui a rischio di LFS o LFL:

Per i **bambini** a rischio i seguenti controlli annuali:

- Esame fisico completo
- Analisi delle urine
- Esame del sangue
- Ecografia addominale

Per gli **adulti** a rischio i seguenti controlli annuali:

- Esame fisico completo incluso pelle, sistema nervoso, ed esame rettale (Pap test per le donne)
- 2 volte all'anno esame clinico del seno (solo donne)
- Mammografia annuale o ecografia del seno (solo donne). L'uso della mammografia routinaria nelle donne sotto i 50 anni affette da LFS è discussa per la possibile radio-sensibilità associata alle mutazioni TP53.

Counseling Genetico

Il counseling genetico è il processo con il quale i soggetti e le famiglie vengono informate circa la natura, l'ereditarietà e le implicazioni delle malattie genetiche nel tentativo d'aiutarle a prendere decisioni informate d'ordine medico e personale. La parte che segue tratta la valutazione del rischio genetico, l'uso della storia familiare e test genetici per chiarire lo status genetico dei membri della famiglia. Questa sezione non vuole chiarire le problematiche personali o culturali o sostituirsi ad un professionista genetico.

Diagnosi Molecolare

La diagnosi molecolare di LFS viene fatta su pazienti con i parametri clinici prestabiliti. Dal 1990, le mutazioni della linea germinale del gene TP53 furono riconosciute come causa sottostante la Sindrome di Li-Fraumeni. Il gene TP53 è un gene oncosoppressore che ha una lunghezza genomica di 20 kilobasi (kb). Venne soprannominato "il guardiano del genoma", poichè gioca un ruolo cruciale nella riparazione del DNA e nella morte cellulare programmata (apoptosi). Infatti la proteina TP53 funge da punto di controllo in seguito al danneggiamento del DNA, ed aiuta a ritardare la progressione del ciclo cellulare finché il DNA danneggiato si possa riparare o possa procedere con la morte cellulare programmata. La maggioranza delle mutazioni TP53 riportate sono mutazioni missense. Le mutazioni TP53 sono per lo più riportate entro gli esoni 5-8, che risiedono nel nucleo del DNA legante la regione del gene. Mutazioni somatiche del TP53 sono localizzate in circa 50% dei tumori, che rende il TP53 uno dei geni più comunemente alterati nei tumori umani.

Esami Molecolari

Il test - basato sul DNA proveniente da un prelievo ematico - del gene TP53 può essere utilizzato per confermare la diagnosi clinica, per consulenza genetica e per esaminare prima di qualunque sintomo i familiari a rischio. Circa il 70% dei pazienti diagnosticati clinicamente hanno una malattia identificabile che crea una mutazione del gene TP53 (locus cromosomico 17p13). Il 90-98% di queste mutazioni possono essere scoperte tramite sequenziamento diretto e questo tipo di esame del DNA è disponibile per l'uso clinico. Si calcola che l'80% delle mutazioni identificabili della linea germinale si trovano nella parte del gene di TP53 compresa tra gli esoni 5-8.

Dr. Luca Sangiorgi

Responsabile del Modulo di Genetica e familiarità

Istituti Ortopedici Rizzoli - Bologna

Tel. e fax 051-6366381

e-mail genetica@ior.it