

Factores hereditarios y síndromes de predisposición genética relacionados con sarcomas de partes blandas

Hereditary factors and syndromes of genetic predisposition related to sarcomas of soft parts

Carlos Juan Puig González^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1531-696x>

Juan Carlos Puig Chong¹ <https://orcid.org/0000-0002-4397-6973>

Lianet Castro Bolano¹ <https://orcid.org/0000-0001-8850-9650>

¹Hospital General Orlando Pantoja Tamayo, Contramaestre. Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para correspondencia. Correo electrónico: pcarlospuig@gmail.com

RESUMEN

Los sarcomas de partes blandas son tumores malignos que se originan en el tejido conectivo, a partir del mesénquima embrionario. Teniendo en cuenta la existencia de nuevos y constantes cambios en la naturaleza de estos tumores, se realizó una revisión de las publicaciones más recientes para profundizar en las alteraciones genéticas, los síndromes de predisposición y su relación con los sarcomas. Se pudo concluir que aún siguen siendo muy pocos los registros que describen la identificación de dichos síndromes como principal eslabón en el desarrollo de los sarcomas.

Palabras clave: tumor maligno; sarcoma de partes blandas; enfermedad hereditaria; alteración genética; síndrome de predisposición genética.

ABSTRACT

The sarcomas of soft parts are malignancies that originate in the connective tissue, starting from the embryonic mesenchyme. Taking into account the existence of new and constant changes in the nature of these tumors, a review of the most recent

publications was carried out to deepen in the genetic disorders, the predisposing syndromes and its relationship with sarcomas. It was concluded that the records that describe the identification of these syndromes are still very few as main link in the development of sarcomas.

Key words: malignancy; sarcoma of soft parts; hereditary disease; genetic disorder; syndrome of genetic predisposition.

Recibido: 12/04/2021

Aprobado: 29/09/2021

Introducción

Los sarcomas de parte blandas son tumores malignos que se originan en el tejido conectivo, a partir del mesénquima embrionario. Se localizan, como su nombre lo indica, en las partes blandas, que incluyen el tejido graso y el muscular, los tendones, los vasos sanguíneos, los nervios y los tejidos profundos de la piel.⁽¹⁾

En la cabeza y el cuello son raros, invasivos y heterogéneos. Representan 1,2 % de todos los tumores malignos y entre 5-15 % se presentan principalmente en aéreas superficiales del cuello, glándulas parótidas, senos nasales, faringe y laringe.^(2,3,4)

Algunos autores se refieren a la cavidad bucal y que la base de lengua es el sitio más común, con 42 de los 60 casos en esta región;⁽⁵⁾ otros, al espacio cervical paravertebral, a la piel frontal o cuero cabelludo, así como a la masa extraxial en el sistema nervioso central y la tiroides. ⁽⁶⁾

Aunque la mayoría de las mutaciones aparecen esporádicamente, existen síndromes bien caracterizados de cáncer hereditario asociados al sarcoma, a saber: en primer lugar, en los pacientes con mutaciones de retinoblastoma (RB) en la línea germinal la frecuencia de aparición de osteosarcoma es muy superior a la de la población en general; los de la línea germinal del gen p53 (síndrome de Li-Fraumeni) tienen una incidencia elevada con mutaciones de un amplio grupo de sarcomas, típicamente a

una edad inferior a los 40 años; el tumor maligno de las vainas de los nervios periféricos surge frecuentemente en el seno de una neurofibromatosis de tipo 1 (NF-1) y se asocia con la pérdida del gen NF1 en la línea germinativa y, por último, se ha descrito un síndrome familiar de GIST (tumor del estroma gastrointestinal) en una familia con mutaciones germinales del gen *c-kit*.^(7,8,9 10)

Teniendo en cuenta la existencia de nuevos y constantes cambios en la naturaleza de estos tumores, se realizó una revisión de las publicaciones más recientes para profundizar en las alteraciones genéticas, los síndromes de predisposición y su relación con los sarcomas (cuadro).

Cuadro. Factores hereditarios, síndromes de predisposición

Síndromes	Genes	Sarcomas	Otras malignidades
Poliposis adenomatosa familiar	APC at 5q21-22	Tumores desmoides	Carcinoma colorrectal, hepatoblastoma
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	CDK1C, KCNQ10T1, LIT1, IGF2, and H19		
Síndrome de reparación de desajustes constitucionales	PSM2 at 7p/q22.1		
Síndrome de Costello	HRAS at 11q15 /12p12.1	Rabdomiosarcoma embrionario (RMS)	
Síndrome de DICER 1	DICER1 at 14q23.13		
Síndrome de Gorlin / síndrome de carcinoma nevoide de células basales	PTCH at Xp11.23 / 9q22		
Síndrome de aneuploidía en mosaico variegada (MVA)	BUB1B at 15q15		
Síndrome de rotura de Nijmegen	NBS1 at 8q21.3		
Síndrome de Bloom	RECQL3 on 15q26.1	Osteosarcoma, RMS. embrionario	
Retinoblastoma hereditario	RB1 at 13q14.2	Osteosarcomas, STS	STS, melanoma, cerebro, mama
Síndrome de Li fraumeni	TP53 at 17p13.1, CHEK2 at 22q12	Osteosarcomas RMS, STS	Cáncer de mama, carcinoma adrenocortical cerebral, leucemia
Síndrome de Noonan	PTPN11 at 12q24, SOS1	RMS embrionario, tumor de células gigantes, tumor de células granulares, sinovitis	
Síndrome de Rothmund-Thomson II	REQL4 at 8q24.3	vellonodular pigmentada	
Síndrome de Rubinstein-Taybi	CREBBP at 16p13.1	Osteosarcoma RMS embrionario, LMS	

Síndrome Werner	WRN at 8p11.2-12	Osteosarcoma, RMS embrionario	Carcinoma de tiroides, melanoma, STS, neoplasias hematolinfoides
Síndrome de Carney-Stratakis Síndrome de GIST familiar (tumor del estroma gastrointestinal)	SDHB at 1p36, SDHC at 1q21, SDD at 11q23 KIT, PDGFRA at 4q12	GIST	
NF1	NF1 at 17q11.2	Tumor maligno de la vaina del nevio periférico (MPNST), GIST, RMS	MPNST
Esclerosi tuberosa	TSC1 at 9q34, TSC2 at	Tumor de células epiteloides perivasculares	

Síndromes de cáncer hereditario asociados al sarcoma

-Retinoblastoma: Constituye una neoplasia maligna primaria de la retina, que se inicia por la mutación en el gen supresor tumoral RB1 y lleva a la transformación maligna de las células retinianas primitivas. Es el tumor maligno intraocular más frecuente en la infancia, aunque representa entre 2-4 % de todos los cánceres en esta etapa de la vida, de los cuales dos tercios se diagnostican antes de los 2 años de edad y más de 90 % antes de los 5 años. La edad media de diagnóstico es a los 12 y 24 meses para las presentaciones unilateral y bilateral, respectivamente, además de que afecta equitativamente a personas de cualquier sexo y color de piel, con una incidencia mundial de 1:15 000-1:20 000 nacidos vivos.⁽¹¹⁾

El gen RB1 se localiza en el cromosoma 13, en la región q14.2. Algunos autores refieren que de 17- 83 % de los pacientes con retinoblastoma tienen algún tipo de alteración en RB1 y sugieren que los patrones de la expresión alterada del gen productor del retinoblastoma (pRB) se asocian con formas diferentes de cáncer humano. Tal es el caso de algunos tumores benignos y en etapas tempranas de invasión de diversas neoplasias con altos niveles de la pRB.⁽¹²⁾

También se ha descrito que en algunas neoplasias malignas (sarcomas, cáncer de células pequeñas de pulmón, carcinomas primarios de células no pequeñas de pulmón, carcinoma hepatocelular y cáncer de mama) los niveles de la pRB fluctúan en

un rango de niveles bajos a no detectables, por lo que esta baja expresión se relaciona con un pronóstico clínico desfavorable.^(1,5,11,12)

-Síndrome de Li-Fraumeni: Es un síndrome bastante raro, autosómico dominante, de alta penetrancia, caracterizado por neoplasia mesenquimatosa y epitelial en múltiples sitios, tales como osteosarcoma, sarcoma de tejido blando (STS, por sus siglas en inglés), cáncer de cerebro y mama, leucemia, melanoma, neoplasia de colon, páncreas y corteza adrenal.⁽¹³⁾

El cáncer de mama constituye la neoplasia más frecuente (con una incidencia de 25-30 %) y los sarcomas representan 25 % del total de cánceres; asimismo, los rhabdomyosarcomas y osteosarcomas son los subtipos con mayor relación aunque el sarcoma de Ewing, los tumores asociados al estroma gastrointestinal (*GIST*, por sus siglas en inglés) y los angiosarcomas, también tienen relaciones entre sí.^(14,15,16)

Igualmente, los tumores del sistema nervioso central (SNC) se desarrollan entre 9-16 % y el carcinoma adrenocortical entre 6-13 %. Se ha encontrado gran relación entre el carcinoma de plexos coroideos del SNC y la mutación germinal del TP53, incluso sin antecedente familiar de cáncer.⁽¹⁷⁾

Aproximadamente 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. Este gen es un supresor tumoral que cumple una función importante en el control de la estabilidad genómica.⁽¹⁸⁾ 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 la acumulación de mutaciones y, en consecuencia, a la transformación maligna.^(15,16,17)

El LFS, además de suponer un mayor riesgo para que se desarrollen distintos tumores, conlleva a la aparición de múltiples tumores primarios de forma sincrónica o metacrónica. Se ha descrito que el riesgo de segundas neoplasias es de 15 %, de una tercera, de 4 % y de cuatro o más, de 2 %.

Por su parte, se ha relacionado la edad de aparición del primer tumor con la posibilidad de que se desarrolle uno de forma inversamente proporcional, de ahí que

pacientes con diagnóstico del primer tumor entre los 0-19 años de edad podrían tener hasta 83 % de riesgo relativo de una segunda neoplasia.⁽¹⁹⁾

Otras líneas de investigación están orientadas hacia el estudio de “modificadores genéticos”, que son anomalías genéticas que pueden influir sobre la expresión fenotípica de una alteración sobre el p53. Entre estos modificadores se encuentran la alteración del gen MDM2 (regulador negativo directo de *p53*) y la menor longitud telomérica, que suponen una edad más temprana para la aparición de tumores; también se están estudiando otros genes que puedan estar implicados, como el CHK2, en el resto de las familias con Li-Fraumenio o Li-Fraumeni-like en los que no se encuentra una mutación en TP53.^(16,17,18)

-Neurofibromatosis de tipo 1(NF-1): Es una enfermedad progresiva, multisistémica, de herencia autosómica dominante, que tiene una expresividad muy variable. Afecta a uno de cada 3 000 individuos y se presenta en uno de cada 200 pacientes con retraso mental. Casi 50 % de los casos representan neomutaciones.⁽²⁰⁾

El gen de la NF-1 se localiza en el cromosoma 17, en la banda q11.2. Este es muy grande, pues contiene más de 300 Kb de ADN y codifica, al menos, 3 transcriptos solapados: EVI2A, EVI2B (*ecotropic viral integración site 2A y 2B*) y OMGP (*oligodendrocyte-myelin glycoprotein*). La función de estos 3 dominios está en formar la neurofibromina, tipo de proteína activadora de la actividad GTPasa (GAP). El dominio GRD (*GAP-related domain*) interactúa con la proteína ras-GTP, promueve la conversión de ras-GTP a su forma inactiva ras-GDP y regula negativamente la vía de señalización p21ras. La activación de estas vías, ocasiona una variedad de efectos celulares que, generalmente, estimulan la supervivencia y proliferación celular. La pérdida de la función de esta proteína se asocia con tumores benignos y malignos encontrados en tejidos derivados de la cresta neural. Así, en ausencia o reducción drástica de la neurofibromina, se pueden encontrar niveles elevados de ras-GTP en tumores de los nervios periféricos de pacientes con NF1. De este modo, el aumento del riesgo de tumores malignos en NF1, es compatible con la pérdida de función de la neurofibromina, como regulador negativo del oncogén ras.^(21,22)

La transformación maligna o neurofibrosarcoma es rara en la infancia. Los síntomas de alarma incluyen: aumento brusco de tamaño, cambio de textura (incremento de la

consistencia), dolor intenso o incoercible y síntomas neurológicos distintos de lo habitual. Las causas más importantes de muerte temprana son las manifestaciones malignas y enfermedades vasculares. Se señala que individuos de 20-35 años de edad tienen un riesgo entre 8-13 % de que se le desarrollen tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos, los cuales son difíciles de detectar, fácilmente metastásicos y, a menudo, de mal pronóstico.⁽²³⁾

En un estudio reciente se revela la pérdida del gen SMARCB1/INI1 por inmunohistoquímica en un subconjunto de schwannomas epitelioides y ha explorado la importancia de la atipia citológica y el aumento de la actividad mitótica en estos tumores; en otros se ha evaluado la utilidad y las limitaciones de la trimetilación de la histona H3K27 en el diagnóstico de tumores malignos de la vaina del nervio periférico de alto y bajo grados.^(20,21,22,23,24)

La principal limitación del presente estudio es que aún es un tema en investigación, que muestra un subregistro por países y no una identificación clara entre el número de pacientes con estos síndromes y con sarcomas.

También existen otros síndromes relacionados como el de Garden, la esclerosis tuberosa (ET), Rothmund-Thomson y el de Werner o progeria del adulto.

-Síndrome de Gardner: Es una alteración autosómica dominante rara, caracterizada por la tríada de poliposis colónica, múltiples osteomas y tumores mesenquimatosos en la piel y tejidos blandos; asimismo, constituye una variante de la poliposis adenofamiliar (PAF) y se han descrito más de 1400 mutaciones diferentes en el locus del gen APC.

Por otra parte, la formación de los pólipos inicia en la pubertad, se diagnostica en la tercera década de la vida y se transforman en malignos hacia la cuarta década de la vida.

Los osteomas aparecen en la mitad de los pacientes con síndrome de Gardner y se manifiestan mucho antes que la poliposis, por lo cual se ha propuesto realizar la pesquisa activa de esta enfermedad en pacientes con osteomas.

En ese sentido, los huesos más comúnmente afectados son los maxilares y mandibulares, en los que se encuentran osteosarcoma, condrosarcomas y afectaciones dentales en 70 % de los pacientes (ausencia congénita de dientes, hipercementosis,

odontomas, dientes impactados y dientes supernumerarios, entre otros). El diagnóstico de la PAF y del síndrome de Gardner se hace por evaluación genética o por la demostración de múltiples pólipos colónicos mediante colonoscopia. Dado el riesgo incrementado de neoplasias en otros órganos, se recomienda realizar tamizaje a familiares para detectar lesiones intestinales, hepáticas y tiroideas.⁽²⁵⁾

-Esclerosis tuberosa: Es un síndrome neurocutáneo y multisistémico, producido por un padecimiento genético que afecta a muchos órganos y cursa con trastornos neurológicos, a menudo graves, así como con tumores en la piel (hamartomas), riñón, cerebro, corazón, ojos, pulmones o cavidad bucal y otros órganos; también puede incluir retraso mental y autismo.⁽²⁶⁾

La esclerosis tuberosa es un trastorno genético autosómico dominante, de expresión variable y penetración completa en su forma clásica; resulta de una mutación en cualquiera de los genes TSC1 o TSC2, los cuales codifican para las proteínas hamartina y tuberina respectivamente; estas dos proteínas, en su estado normal, funcionan como un complejo que inhibe la proliferación celular.⁽²⁷⁾

Así, los productos proteicos de TSC1 y TSC2 interactúan con gran afinidad para formar un heterodímero funcional hamartina-tuberina (TSC2/TSC1), que inhibe la activación de la proteína mTOR, una cinasa que tiene una función central en el crecimiento y proliferación celular, por medio de la regulación de la síntesis de ribosomas y, por ende, en la traducción del ARN y síntesis proteica. Sin la actuación de la hamartina y la tuberina sobre el mTOR, la cascada de proliferación celular estaría en constante actividad, aumentaría el crecimiento y daría lugar a los hematomas característicos del complejo de la esclerosis tuberosa.^(26,27)

Los pacientes con mutaciones TSC2 sufren de síntomas más graves que aquellos con mutaciones en TSC1, presentan tubérculos corticales, angiomiolipomas renales, hematomas de la retina, angiofibromas faciales y epilepsia.

Según se describe en la bibliografía ante la evidencia de rabiomiomas cardíacos, hasta 88 % de los fetos pueden presentar diagnóstico ET y, a su vez, aproximadamente 30 % de estos tendrán rabiomiomas.⁽²⁸⁾

Los principales hallazgos clínicos descritos en orden de frecuencia son: lesiones dérmicas y cerebrales (más de 90 %, respectivamente), afectaciones renales (70-90 %), hamartomas retinianos (50 %) y rabdomiomas (40- 60 %).

Hoy día, la tríada clásica (retraso mental, epilepsia y adenoma sebáceo) se manifiesta en menos de un tercio de los pacientes y hasta en 6 % no se presentan dichas características.^(26,27,28)

-Síndrome de Rothmund-Thomson: También se le conoce como poiquilodermia congénita o poiquilodermia atrófica, pero el nombre más aceptado actualmente es cutis marmorata telangiectásica congénita.

Es una genodermatosis autosómica recesiva producida por varias mutaciones en el gen RECQL4, localizadas en 8q24, que codifica una RecQ DNA helicase 5-8. Aún no se conoce bien la patogenia de esta enfermedad, pero se sabe que la proteína afectada se encuentra involucrada en el sistema de reparación del ADN.⁽²⁹⁾ Se caracteriza por degeneración atrófica, pigmentación cutánea anormal y telangiectasias, de inicio en la infancia y asociada a cataratas, fotosensibilidad, estatura corta, anormalidades dentales, ungueales, esqueléticas y menos frecuentemente con hipoplasia medio facial, hipermovilidad acral, anemia y muy raras veces se presenta en el recién nacido.⁽³⁰⁾

Malignidades: osteosarcoma en 32 %, carcinoma de células escamosas, enfermedad de Bowen, fibrosarcoma, linfoma de Hodgkin, carcinoma gástrico y leucemia mielocítica aguda.^(29,30)

-Síndrome de Werner o progeria en el adulto Es una enfermedad poco frecuente, autosómica recesiva, caracterizada por signos de envejecimiento prematuro y tendencias a desarrollar tumores malignos 10 veces mayor que la población en general.⁽³¹⁾ El gen responsable de este síndrome es el WRN, ubicado en el brazo corto del cromosoma 8, el cual codifica para una enzima de la reparación del ADN, una helicasa, particularmente RecQ3 (proteína de Werner), cuya mutación causa que las células se dividan más lentamente o que dejen de dividirse en etapas tempranas.⁽³¹⁾

En general, las helicasas son enzimas que participan virtualmente en todos los aspectos del metabolismo de los ácidos nucleótidos. Específicamente, usan la energía producida por la hidrólisis del ATP para separar la cadena doble de los nucleótidos y

facilitar así los procesos esenciales de replicación, delección, transcripción, detección de errores, reparación, mantenimiento de los telómeros y estabilidad genómica.⁽³¹⁾

La frecuencia de este síndrome es de 300 casos por cada 100 000 000 de personas, con mayor prevalencia en la población japonesa, donde uno de cada 166 individuos es heterocigótico para esta condición. Las neoplasias más frecuentes son las foliculares del tiroides, seguidas por el melanoma, los sarcomas de tejido blando, los tumores óseo primario y las leucemias; mientras que los cánceres múltiples son frecuentes. Por otra parte, la esperanza media de vida se estima alrededor de los 45- 50 años y la causa de muerte más común es el infarto, asociado a la aterosclerosis acelerada y el cáncer.⁽³¹⁾

Conclusiones

Diversos son los conocimientos sobre las alteraciones genéticas y los síndromes que guardan relación con los sarcomas de partes blandas, pero lo cierto es que aún siguen siendo muy pocos los registros existentes para identificar estos síndromes, los genes y los sarcomas, de manera que se debe insistir en seguir realizando investigaciones sobre el tema.

Referencias bibliográficas

1. López Pousa A. Tratamiento de los sarcomas de partes blandas. Barcelona: Hospital de la Santa Creu i Sant Paul. Sociedad Española de Oncología Médica;2016 [citado 22/01/2021]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/comunicaciones/tenerife/ix_tenerife043.pdf
2. Galy Bernadoy, Garrel R. Head and neck soft-tissue sarcoma in adults. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2016 [citado 22/01/2021];133(1):37-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26403655/>
3. Kazuhiro T, Toshifumi O. New TNM classification (AJCC eighth edition) of bone and soft tissue sarcomas: JCOG Bone and Soft Tissue Tumor Study Group. Jpn J Clin Oncol.

2019 [citado 22/01/2021]; 49(2). Disponible en:

<https://academic.oup.com/jjco/article/49/2/103/5179391>

4. Ray Coquard I, Serre D, Reichardt P, Martín Broto J, Bauer S. Options for treating different soft tissue sarcoma subtypes. *Future Oncol.* 2018 [citado 22/01/2021]; 14(10):25-49. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29768052/>

5. Ventura Martínez N, Cebrenros Rosas D, Miragall Alba L, Ruiz Gutierrez JP, Pugliasantos V. Sarcoma de Ewing extraóseo en cabeza y cuello: revisión de la literatura a propósito de un caso. *Rev Esp Cir Oral Maxilo Fac.* 2017 [citado 22/01/2021]; 39(2):105-12. Disponible en:

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582017000200105

6. Arranz J, Patricia F, Díaz A. Guía oncosur de sarcomas de partes blandas. Madrid: Fundación OncoSur; 2017 [citado 22/01/2021]. Disponible en:

<https://congresos.grupoaran.com/guia-oncosur-sarcomas/files/assets/basic-html/page-1.html>

7. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016 [citado 22/01/2021];66(1):7-30. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26742998/>

8. Chávez M, Ziegler G, Cotrina J, Galarreta J, Cruz M de la, Mantilla R. Current situation of soft tissue sarcomas: Registry of a Latin American Cancer Institute. *Cir Española.* 2019 [citado 22/01/2021];97(4):203-12. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/en-revista-cirugia-espanola-english-edition--436-articulo-current-situation-soft-tissue-sarcomas-S2173507719300742>

9. Mahajan A, Mohanty S, Ghosh S, Aadithya B, Urs A, Sunita G. Sarcomatoid carcinoma of the oral cavity: a diagnostic dilemma. *Case Reports in Dentistry.* 2017 [citado 22/01/2021] Article ID 7495695. Disponible en:

<https://www.hindawi.com/journals/crid/2017/7495695/>

10. Pérez Huitrón MA, Domínguez Castillo PM. El retinoblastoma: un tumor de ojo frecuente en la infancia. *Rev. Fac. Med. (Méx.).* 2019 [citado 22/01/2021]; 62(4). Disponible en:

<https://downloads.hindawi.com/journals/crid/2017/7495695.pdf>

11. Dimaras H, Corson TW. Retinoblastoma, the visible CNS tumor: a review. *J Neurosci Res.* 2019 [citado 22/01/2021];97(1):29-44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29314142/>
12. Czarnecka AM, Synoradzki K, Firlej W, Bartnik E, Sobczuk P, Fiedorowicz M, et al. Molecular biology of osteosarcoma. *Cancers (Basel).* 2020 [citado 22/01/2021]; 12(8):2130. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32751922/>
13. Miranda Alcalde B, Villa Alcázar M, Martínez Romera I, López Ibor B. Importancia del síndrome de Li-Fraumeni, un síndrome genético de predisposición al cáncer. *Arch Argent Pediatr.* 2021 [citado 22/01/2021];119(1):e11-e7. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2021/v119n1a16.pdf>
14. Rodríguez Jiménez P, Reolid A, Chicharro P, Navarro R, Llamas Velasco M, Aragüés M. Treatment and prognosis of angiosarcoma: experience with 12 patients and review of new therapeutic lines. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2017 [citado 22/01/2021]; 45(2): 112-18. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2017/mc172e.pdf>
15. Sánchez Forero RA, Jaramillo LF, Ramírez J. Angiosarcoma cutáneo en la región nasal tratado con radioterapia: reporte de caso. *Univ. Med. Colombia.* 2018 [citado 22/01/2021];59(3). Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/unmed/v59n3/0041-9095-unmed-59-03-00094.pdf>
16. Camejo N, Castillo C, Richter L, Massia MN, Artagaveytia N, Neffa F, et al. Síndrome de Li Fraumeni: análisis clínico de un caso y revisión de la literatura *Rev. Urug. Med. Int.* 2018 [citado 22/01/2021];3:20-6. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972018000300020
17. Ossa CA, Molina G, Cock Rada AM. Síndrome de Li-Fraumeni. *Biomédica.* 2016 [citado 22/01/2021];36:182. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v36n2/v36n2a04.pdf>
18. Miranda Alcalde B, Villa Alcázar M, Martínez Romera I, López Ibor B. The importance of Li-Fraumeni syndrome, a hereditary cancer predisposition disorder. *Arch Argent Pediatr.* 2021 [citado 22/01/2021];119(1):11-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33458985/>

19. Adil A, Koritala T, Singh A. Neurofibromatosis Type 1. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 22/01/2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459358/>
20. Hameed M, Mandelker D. Tumor syndromes predisposing to osteosarcoma. Adv Anat Pathol. 2018 [citado 22/01/2021];25(4):217-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29668499/>
21. Duat Rodríguez A. Neurofibromatosis tipo 1. Pediatr Integral. 2020 [citado 22/01/2021]; 24(6): 334-41. Disponible en: <https://www.pediatrintegral.es/publicacion-2020-09/neurofibromatosis-tipo-1/>
22. Martinez AP, Fritchie KJ. Update on Peripheral Nerve Sheath Tumors. Surg Pathol Clin. 2019 [citado 22/01/2021];12(1):1-19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30709438/>
23. Charifa A, Jamil RT, Zhang X. Gardner Syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 22/01/2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29493967/>
24. Maita F, Mamani Vidal CA, Morales Reinaga LA, Arnés Terrazas R, Sánchez Soria Galvarro K. Complejo esclerosis tuberosa: diagnóstico, manejo pre y posnatal: reporte de un caso clínico. Gac Med Bol. 2017 [citado 22/01/2021]; 40(1): 41-5. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662017000100009
25. Gómez Cerdas MT, Vargas Morales JA. Esclerosis tuberosa. Rev Méd Sinerg. 2019 [citado 22/01/2021];4(3):21. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/182>
26. Ballesteros Zárata ZY, Pardo Heredia AE, Martínez Martínez JS. Tuberous Sclerosis Complex, Main Characteristics and Cutaneous Manifestations. A Pediatric case. Dermatol Cosmética Méd Quir. 2019 [citado 22/01/2021];17(3):179-83. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2019/dcm193e.pdf>
27. Hafsi W, Badri T. Poikiloderma Congenitale. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 22/01/2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526123/>

28. Schaefer IM, Hornick JL. Diagnostic Immunohistochemistry for Soft Tissue and Bone Tumors: An Update. *Adv Anat Pathol*. 2018 [citado 22/01/2021];25(6):400-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30134255/>
29. Mukherjee S, Sinha D, Bhattacharya S, Srinivasan K, Abdisalaam S, Asaithamby A. Werner Syndrome protein and DNA replication. *Int J Mol Sci*. 2018 [citado 22/01/2021];19(11):3442. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30400178/>
30. De Renty C, Ellis NA. Bloom's syndrome: why not premature aging? A comparison of the BLM and WRN helicases. *Ageing Res Rev*. 2017 [citado 22/01/2021];33:36-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27238185/>
31. Acosta Aragón M, Sierra Zúñiga MF, Sotelo Muñoz NF. Síndrome de Werner a propósito de un caso probable. *Medicina y laboratorio*. 2017 [citado 22/01/2021];23(9-10):485-92. Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/27>

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses

Contribución de los autores

Carlos Juan Puig Gonzales: Realizó la redacción del manuscrito, aporte del paciente y material de estudio y aprobó su versión final. Participación: 45 %

Juan Carlos Puig Chong: Participó en la recolección y obtención de los resultados, revisión crítica del manuscrito y asesoría estadística. Participación: 35%

Lianet Castro Bolaño: Tuvo la idea de la concepción y diseño del trabajo, analizó e interpretó los datos. Participación: 20 %

