



ORIGINAL BREVE

## Osteosarcoma y síndrome ATR-16, ¿asociación o coincidencia?



A. Regueiro García\*, R. Saborido Fiaño, L. González Calvete, M. Vázquez Donsión, J.M. Couselo Sánchez y M. Fernández Sanmartín

Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

Recibido el 13 de enero de 2014; aceptado el 6 de febrero de 2014  
Disponible en Internet el 13 de marzo de 2014

### PALABRAS CLAVE

Síndrome ATR-16;  
Osteosarcoma;  
Cromosoma 16p

### KEYWORDS

ATR-16 syndrome;  
Osteosarcoma;  
Chromosome 16p

**Resumen** El síndrome ATR-16 se debe a alteraciones en el cromosoma 16p13.3 y se caracteriza por  $\alpha$ -talasemia, retraso mental leve-moderado, rasgos faciales dismórficos, malformaciones genitourinarias y esqueléticas. No hay hasta el momento actual ninguna referencia bibliográfica sobre asociación con osteosarcoma.

El osteosarcoma se presenta generalmente con un cariotipo complejo, caracterizado por un alto grado de heterogeneidad de aberraciones cromosómicas, entre las que ocasionalmente se ha encontrado la afectación del cromosoma 16.

Presentamos un caso clínico de un paciente con síndrome ATR-16 diagnosticado de osteosarcoma femoral.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Osteosarcoma and ATR-16 syndrome: Association or coincidence?

**Abstract** ATR-16 syndrome is due to alterations on chromosome 16p13.3, and is usually accompanied by alpha-thalassemia, mild-moderate mental retardation, dysmorphic facial features, skeletal and genitourinary malformations. There are no references of the combination of ATR-16 syndrome and osteosarcoma in the literature.

Osteosarcoma usually has a complex karyotype, characterized by a high degree of heterogeneity of chromosomal aberrations, among which is the involvement of chromosome 16.

We report a case of a patient with ATR-16 syndrome diagnosed with femoral osteosarcoma.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [alexandra.regueiro.garcia@gmail.com](mailto:alexandra.regueiro.garcia@gmail.com) (A. Regueiro García).

## Introducción

El síndrome ATR-16 es causado por reordenamientos o deleciones subteloméricas en el cromosoma 16p13.3 y se caracteriza por alteraciones hematológicas ( $\alpha$ -talasemia), retraso mental, rasgos faciales clínicamente reconocibles durante la infancia, malformaciones esqueléticas y genitourinarias. Entre las anomalías esqueléticas destacan dedos cortos, falanges fusiformes, pies equinovaros o en aducción<sup>1,2</sup>. Hasta el momento actual no hay ningún caso publicado que asocie afectación ósea tumoral.

Diversos estudios citogenéticos en pacientes diagnosticados de osteosarcoma han demostrado que la mayoría de estos tumores se presentan con un cariotipo complejo, caracterizado por un alto grado de heterogeneidad de aberraciones cromosómicas, tanto estructurales como numéricas, habiéndose descrito en ocasiones alteraciones en el cromosoma 16<sup>3-8</sup>.

## Caso clínico

Se trata de un paciente con retraso del desarrollo psicomotor, dificultades de aprendizaje y rasgos dismórficos. Presentaba anemia microcítica e hipocrómica desde el año de vida y fue diagnosticado de  $\alpha$ -talasemia asociada a retraso mental a los 4 años de edad. En el año 2010, con 12 años, se realizó un estudio de genoma mediante arrays GeneChip que evidenció una microdelección de 2,2 Mb del cromosoma 16p13.3 en heterocigosis compatible con el síndrome ATR-16.

A la edad de 14 años consulta en el Servicio de Urgencias por dolor en tercio inferior de muslo izquierdo de 3 semanas de evolución que le ocasionaba cojera y fiebre. No refería antecedente traumático previo, pérdida de peso destacable, astenia ni anorexia.

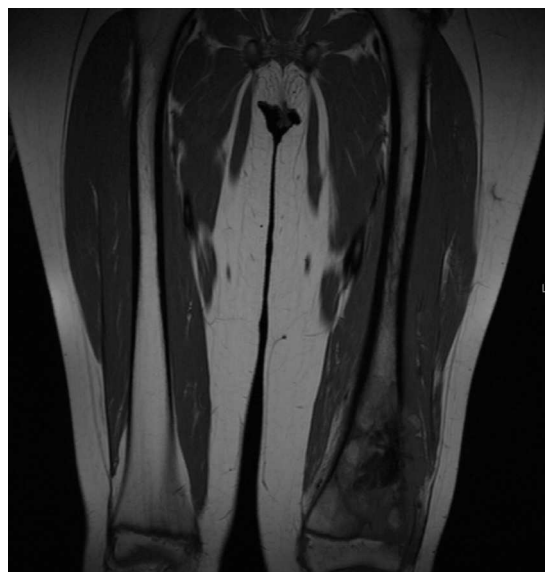
En la exploración física presentaba buen estado general, con aumento de la temperatura y tumefacción de la rodilla izquierda, dolor a la palpación de la región distal de dicho muslo y deambulación con cojera. Destacaban además rasgos característicos del síndrome ATR-16: hipertelorismo, filtrum largo, boca en carpa, pabellones auriculares de implantación baja y dismórficos, pezones invertidos y falanges distales de 4.º y 5.º dedos de ambas manos fusiformes.

La radiografía del miembro inferior izquierdo mostró una lesión lítica con áreas de esclerosis en diáfisis-metáfisis distal del fémur izquierdo, mal delimitada, de localización medular, que invadía la cortical en el borde externo y con reacción perióstica amorfa (fig. 1). En la RMN femoral se observó una lesión extensa destructiva de la metáfisis distal del fémur izquierdo que afectaba a la totalidad de la cavidad medular y destruía la cortical en la cara externa y posterior, con invasión de los tejidos blandos y extenso despegamiento perióstico compatible con osteosarcoma (fig. 2). La TC torácica y la gammagrafía ósea no mostraron lesiones metastásicas.

La biopsia de la lesión confirmó el diagnóstico de osteosarcoma, estableciéndose tratamiento quimioterápico según protocolo SEHOP-2010 para osteosarcoma no metastásico. A los 4 meses del diagnóstico se observó progresión radiológica de la tumoración en los diámetros anteroposterior y lateral, por lo que se realizó amputación



**Figura 1** Radiografía del miembro inferior izquierdo. Lesión lítica y áreas de esclerosis en metáfisis y diáfisis distal femoral.



**Figura 2** RMN femoral. Lesión destructiva de metáfisis y diáfisis distal del fémur izquierdo, con destrucción cortical, invasión de tejidos blandos y despegamiento perióstico.

de la extremidad afectada y, posteriormente, ante la recidiva tumoral local, se realizó desarticulación de la cadera izquierda. A continuación se completó tratamiento quimioterápico según protocolo habitual de osteosarcoma no metastásico, hallándose la enfermedad estable en el momento actual.

## Discusión

El síndrome ATR-16 presenta un fenotipo mal definido y dependiente de la extensión de la delección, siendo las

características clínicas que con mayor frecuencia se observan: retraso mental, signos hematológicos de  $\alpha$ -talasemia, hipertelorismo, puente nasal ancho, fisuras palpebrales descendentes, pies equinovaros, alteraciones en las falanges y malformaciones genitourinarias en los varones<sup>1,2</sup>.

La afectación de la región terminal del brazo corto del cromosoma 16 (banda 16p13.3) próxima a un telómero y con gran densidad de genes, se asocia con diversas enfermedades. Las pequeñas deleciones subteloméricas de las 250kb-300kb de la región terminal ocasionan exclusivamente  $\alpha$ -talasemia, la deleción de 2.000 kb conlleva la asociación de  $\alpha$ -talasemia con retraso mental (síndrome ATR-16) y la pérdida de 300 kb más podría ocasionar esclerosis tuberosa y enfermedad de riñón poliquístico del adulto<sup>9,10</sup>. Asimismo, se han descrito en esta banda del cromosoma 16p varios genes vulnerables responsables de diversas enfermedades tales como epilepsia, ciertas formas de autismo, catarata con microftalmia, trastorno bipolar y asma<sup>10-12</sup>, estando esta última también presente entre los antecedentes personales de nuestro paciente.

En las poblaciones de los países occidentales los tumores óseos malignos representan aproximadamente el 0,2-0,5% de todas las neoplasias, siendo su magnitud relativa considerablemente mayor en la población pediátrica<sup>13</sup>. Según el informe estadístico correspondiente al periodo 1980-2009 del Registro Nacional de Tumores Infantiles de la Sociedad Española de Oncología Pediátrica (RNTI-SEOP) los tumores óseos malignos constituyen el 7-8% de los cánceres pediátricos<sup>14</sup>. Diversos estudios citogenéticos, basados fundamentalmente en la hibridación genómica comparada (CGH), han demostrado que la mayoría de estos tumores se presentan con un cariotipo complejo, caracterizado por un alto grado de heterogeneidad de aberraciones cromosómicas, tanto estructurales como numéricas<sup>3</sup>, lo que confirma el complejo patrón de alteraciones cromosómicas presentes en los osteosarcomas.

Batanian et al. en 2002<sup>4</sup> describieron la afectación del cromosoma 16p en el estudio citogenético de las células tumorales de 2 pacientes con osteosarcoma, y dos Santos et al. en el 2007<sup>5</sup> encontraron dicha deleción en 22 pacientes con osteosarcoma, estando presentes en 13 de ellos la deleción en el cromosoma 16p13. Del mismo modo, en varios estudios<sup>6-8</sup> se han detectado ganancias cromosómicas a este nivel, destacando la frecuente detección de la amplificación del gen 16p13 (MGRN1) en pacientes diagnosticados de osteosarcoma en un estudio publicado en 2004 por Tsz-Kwong et al.<sup>8</sup>.

No se ha encontrado ninguna mención bibliográfica en la literatura revisada sobre la asociación entre osteosarcoma y el síndrome ATR-16. El hecho de haberse publicado en diversas ocasiones la presencia de alteraciones en el cromosoma 16p en osteosarcomas, y más concretamente en la región 16p13 relacionada estrechamente con el síndrome ATR-16, podría hacer sospechar que la coexistencia de ambas enfermedades en el paciente presentado no sea casual.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Wilkie AO, Buckle VJ, Harris PC, Lamb J, Barton NJ, Reenders ST, et al. Clinical features and molecular analysis of the alpha thalassemia/mental retardation syndromes. I. Cases due to deletions involving chromosome band 16p13.3. *Am J Hum Genet.* 1990;46:1112-26.
2. Holinski-Feder E, Reyniers E, Uhrig S, Golla A, Wauters J, Kroisel P, et al. Familial mental retardation syndrome ATR-16 due to an inherited cryptic subtelomeric translocation, t(3;16)(q29;p13.3). *Am J Hum Genet.* 2000;66:16-25.
3. López-Ginés C, Carda-Batalla C, López-Terrada L, Llombart-Bosch A. Presence of double minutes and monosomy 17p in xenografted human osteosarcomas. *Cancer Genet Cytogenet.* 1996;90:57-62.
4. Batanian JR, Cavalli LR, Aldosari NM, Ma E, Sotelo-Avila C, Ramos MB, et al. Evaluation of paediatric osteosarcomas by classic cytogenetic and CGH analyses. *Mol Pathol.* 2002;55:389-93.
5. Dos Santos Aguiar S, de Jesus Giroto Zambaldi L, dos Santos AM, Pinto Jr W, Brandalise SR. Comparative genomic hybridization analysis of abnormalities in chromosome 21 in childhood osteosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 2007;175:35-40.
6. Zielenska M, Bayani J, Pandita A, Toledo S, Marrano P, Andrade J, et al. Comparative genomic hybridization analysis identifies gains of 1p35 approximately p36 and chromosome 19 in osteosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 2001 1;130:14-21.
7. Both J, Wu T, Bras J, Schaap GR, Baas F, Hulsebos TJ. Identification of novel candidate oncogenes in chromosome region 17p11.2-p12 in human osteosarcoma. *PLoS One.* 2012;7:e30907.
8. Man TK, Lu XY, Jaeweon K, Perlaky L, Harris CP, Shah S, et al. Genome-wide array comparative genomic hybridization analysis reveals distinct amplifications in osteosarcoma. *BMC Cancer.* 2004;7:45, 4.
9. Gibbons RJ, Higgs DR. The alpha-thalassemia/mental retardation syndromes. *Medicine (Baltimore).* 1996;75:45-52.
10. Daniels RJ, Peden JF, Lloyd C, Horsley SW, Clark K, Tufarelli C, et al. Sequence, structure and pathology of the fully annotated terminal 2 Mb of the short arm of human chromosome 16. *Hum Mol Genet.* 2001 15;10:339-52.
11. Damsa C, Borrás L, Bianchi-Demicheli F, Andreoli A. Alpha-thalassaemias and bipolar disorders: A genetic link? *Encephale.* 2005;31 1 Pt 1:72-5.
12. Pallaoro M, Fejzo MS, Shayesteh L, Blount JL, Caughey GH. Characterization of genes encoding known and novel human mast cell tryptases on chromosome 16p13.3. *J Biol Chem.* 1999;274:3355-62, 5.
13. Ries LA, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute. SEER Program. NIH Pub No 99-4649; 1999.
14. Informe estadístico del Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI). Periodo 1980-2009. Almería: Sociedad Española de Oncología Pediátrica (SEOP); mayo 2010.