

CARTA CLÍNICA

Neurofibromatosis tipo 1 y cáncer de mama ¿casualidad o asociación?



Neurofibromatosis type 1 and breast cancer. Coincidence or association?

Caso clínico

Comentamos el caso de una paciente de 29 años, hija única de padres sanos y no consanguíneos, que fue diagnosticada a los 11 años de neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o enfermedad de von Recklinghausen tras presentar ataxia y nistagmo. Preciso válvula de derivación ventrículo-peritoneal por diagnóstico de glioma de tronco encefálico con hidrocefalia (fig. 1), desde entonces presenta como secuela ataxia y disartria; actualmente se encuentra estable, hasta la fecha con revisiones periódicas y RNM cerebral.

La paciente acude a nuestra consulta de atención primaria por aparición de bulto palpable en cuadrante supero-externo de la mama izquierda. A la exploración se palpaba una tumoración de 7 cm de consistencia pétrea adherida a planos profundos no dolorosa, que retraía la piel que lo cubría, y una adenopatía axilar rodadera de aproximadamente 1 cm; no se palpaban adenopatías supraclaviculares. Fue derivada a consulta de mama con sospecha de malignidad.

Se realizó ecografía, con biopsia y RNM. La biopsia confirmó la presencia de carcinoma ductal infiltrante de mama con necrosis en su interior, con receptores de estrógenos y progesterona positivos, y sobreexpresión del oncogén Her2. Se realizó PAAF de la adenopatía axilar izquierda, que fue positiva. Se trató con quimioterapia neoadyuvante, mastectomía izquierda y, posteriormente, con radioterapia con buena respuesta; actualmente está en tratamiento hormonal con (tamoxifeno).

Discusión

La NF1 o enfermedad de von Recklinghausen es una de las enfermedades autosómicas dominantes más comunes en los seres humanos, presenta alta penetrancia y amplia variabilidad en la expresión. Se ha notificado su incidencia y

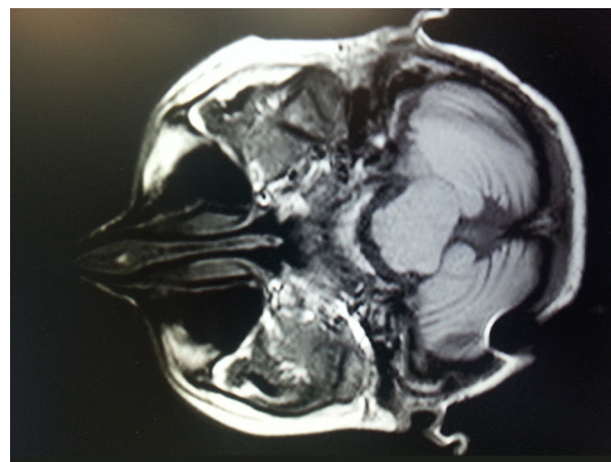


Figura 1 Glioma cerebral en tronco encefálico.

prevalencia aproximadamente en 1/2.700 y en 1/4.600, respectivamente¹.

La NF1 es una enfermedad multisistémica con diferentes combinaciones de tumores benignos y malignos (feocromocitoma, leucemia, rhabdomyosarcoma), displasias del desarrollo y déficits funcionales, incluido el deterioro cognitivo. Casi todos los pacientes adultos con NF1 tienen neurofibromas cutáneos, que son tumores benignos que no se convierten en malignos. Más de la mitad de los pacientes con NF1 también tienen neurofibromas plexiformes, que pueden llegar a ser malignos. Los tumores malignos más comunes asociados con NF1 son los gliomas intracraneales y los tumores de la vaina del nervio periférico².

El gen de la NF1 se localiza en la región pericentromérica del brazo largo del cromosoma 17, que curiosamente, también incluye el gen BRCA1, que tiene un papel como gen supresor de tumor³.

Clínicamente, la NF1 se reconoce sobre todo por múltiples neurofibromas, manchas de color café con leche (fig. 2) y nódulos de Lisch⁴ (fig. 3).

Uusitalo et al. realizaron un estudio para determinar el riesgo de cáncer en pacientes con NF1 según el tipo de cáncer, la edad y el sexo, y encontraron un aumento de 5 veces en la incidencia de cáncer en estos pacientes. La incidencia para el cáncer de mama en mujeres de menos de 40 años fue de 11,1. Una característica importante que encontraron



Figura 2 Manchas café con leche: máculas hiperpigmentadas de bordes bien delimitados y tamaño variable, que aumentan en tamaño y número según la edad del paciente, pero no varían de color. Las máculas deben ser mayores de 5 mm en pacientes prepúberes y mayores de 15 mm después de la pubertad. Debe haber 6 o más manchas café con leche como criterio.

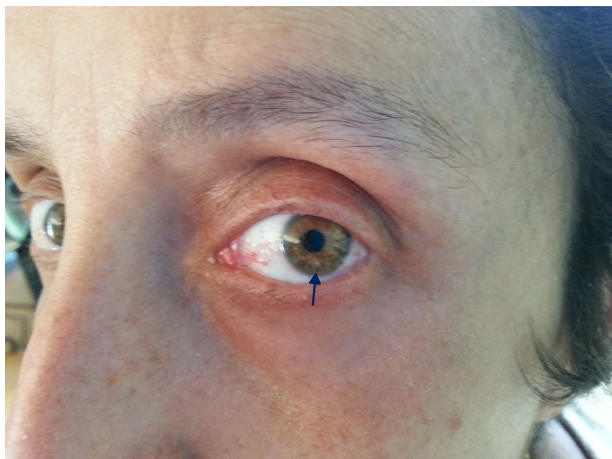


Figura 3 Nódulo de Lisch: hamartomas melanocitarios de naturaleza idéntica a las manchas café con leche, ubicados en el iris. No comprometen el campo visual. Son visibles como nódulos marrones si se observan con lámpara de hendidura.

en este estudio fue la pobre supervivencia. Se observó que la supervivencia a los 5 años fue peor en los pacientes con NF1 en comparación con aquellos sin NF1².

Revisamos otros artículos en los que se observaba un elevado riesgo de desarrollar cáncer de mama y en los que estos pacientes tenían mal pronóstico⁵. Los autores de estos artículos encontraron que la incidencia global de cáncer de mama en mujeres con NF1 fue del 3,2%. Además, el riesgo de cáncer de mama fue casi 3 veces superior en las mujeres con NF1 menores de 50 años de edad que en otras mujeres. Señalaron que el cáncer de mama se produjo en el 18,5% de las mujeres jóvenes (<35 años de edad) con NF1, comparado con incidencias del 6,7% en mujeres de igual edad sin NF1⁵. Esto nos lleva a pensar en la implicación que podrían llegar a tener los programas de detección precoz de cáncer de mama en estas pacientes con NF1.

El vínculo genético entre la neurofibromatosis y el cáncer de mama se ha investigado en los últimos años y se ha encontrado importante relación; mientras que la asociación está bien establecida en las mujeres, no puede decirse lo mismo para el cáncer de mama masculino debido a la escasez de los casos⁶.

Debemos ser conscientes en nuestras consultas de la probabilidad de cáncer de mama en personas con NF1 debido a que también se puede retrasar la identificación de lesiones de mama no solo porque los neurofibromas de la piel pueden enmascarar los signos de una lesión maligna, sino también porque los pacientes y los médicos podemos considerar, por error, una masa en la mama como manifestación de la enfermedad primaria. Para el diagnóstico precoz, las directrices actuales para evaluar a las mujeres en la población general parecen ser insuficientes para observar a los pacientes con NF1. Las conclusiones de los informes antes mencionados y otros datos publicados justifican la exigencia de los programas de detección específicos para pacientes con NF1, similar a los programas para los pacientes con cáncer familiar. Creemos que este es un hallazgo importante y debe tener un efecto sobre las directrices de seguimiento clínico para las mujeres jóvenes con NF1.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflictos de interés

Los autores refieren que no existen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: Estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A*. 2010;152:327–32.
2. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, Pöyhönen M, Leppvirta J, Outinen HY, et al. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1. *J Clin Oncol*. 2016;34:1–13.
3. Sharif S, Moran A, Huson SM, Iddenden R, Shenton A, Howard E, et al. Women with neurofibromatosis 1 are at a moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening. *J Med Genet*. 2007;44(no.8):481–4.
4. Khalil J, Afif M, Elkacemi H, Benoulaid M, Kebdani T, Benjaafar N. Breast cancer associated with neurofibromatosis type 1: A case series and review of the literature. *J Med Case Report*. 2015;9:61.
5. Seo SN, Parque YM. Association between neurofibromatosis type 1 and breast cancer: A report of two cases with a review of the literature, case reports in medicine. 2015:1–15.

6. Tandon M, Panwar P, Garg P, Chintamani Siraj F. Neurofibromatosis with male breast cancer risk factor or co-incidence? *Breast Dis.* 2015;35:29–32.

M.H. Cáceres-Franco^{a,*} y L. Sierra Santos^b

^a *Medicina de Familia y Comunitaria, Centro de Salud Los Alpes, Madrid, España*

^b *Medicina de Familia y Comunitaria, Centro de Salud Manzanares el Real (El Boalo), Madrid, España, Miembro del grupo de trabajo de enfermedades raras SEMFYC*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mallecaceres@hotmail.com
(M.H. Cáceres-Franco).

27 de junio de 2016 23 de agosto de 2016