

Tumoraciones diagnosticadas en 65 pacientes afectados de neurofibromatosis tipo I



María Ortiz, Vicente Falcó, Luis Sánchez, Eva Ruiz, Carlos Cervera, José Alegre y Tomás Fernández de Sevilla

Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Valle de Hebrón. Barcelona.

FUNDAMENTO: La aparición de neoplasias es más frecuente en la neurofibromatosis tipo I que en la población general.

PACIENTES Y MÉTODO: Se ha analizado a 65 pacientes diagnosticados de neurofibromatosis tipo I con el objetivo de conocer el tipo de neoplasias que han presentado.

RESULTADOS: Se ha estudiado a 65 pacientes, 48 varones (74%) y 17 mujeres (26%). En total 47 pacientes (72%) padecieron un total de 67 tumores, de los cuales 47 (70%) fueron benignos y 20 (30%) malignos. Los principales tumores benignos fueron 25 neurofibromas, 11 tumores benignos del sistema nervioso central (SNC) y 11 tumores extraneurológicos. Los principales tumores malignos fueron 6 sarcomas, 6 carcinomas, tres tumores malignos del SNC y 2 leucemias linfoblásticas agudas.

CONCLUSIÓN: En la neurofibromatosis la incidencia de neoplasias es alta y condiciona la morbi-mortalidad de los pacientes que la presentan.

Palabras clave: Neurofibromatosis tipo I. Enfermedad de von Recklinghausen. Neoplasias.

Benign and malignant tumours in patients with neurofibromatosis type I

BACKGROUND: Type 1 neurofibromatosis patients develop malignant neoplasm more frequently than general population.

PATIENTS AND METHOD: We have studied 65 patients with neurofibromatosis type 1 because we intend to know the kind of neoplasms that they have presented.

RESULTS: 65 patients (48 men and 17 women) fulfilling type I neurofibromatosis criteria have been studied. Globally 67 tumors appeared, from which 47 (70%) were benign and 20 (30%) were malignant. Benign tumors included 25 neurofibromas, 11 central nervous system tumors and 11 extraneurological tumors. Malignant tumors accounted for 6 soft tissue sarcomas, 6 carcinomas, 3 malignant CNS tumors and 2 acute lymphoblastic leukemias.

CONCLUSION: Presentation of neoplasms is frequent in type 1 neurofibromatosis and constitutes main death and morbidity cause.

Key words: Neurofibromatosis type 1. Von Recklinhausen's disease. Neoplasms.

Med Clin (Barc) 2001; 117: 336-339

La neurofibromatosis tipo I es una de las enfermedades hereditarias más frecuentes. Aproximadamente afecta a uno de cada 3.000 recién nacidos. Se hereda de forma autosómica dominante con penetrancia completa, aunque el 50% de los casos corresponden a mutaciones espontáneas¹⁻⁶. El gen de la neurofibromatosis está localizado en la región q11.2 del cromosoma 17⁷. Una pequeña parte de dicho gen codifica la neurofibromina, proteína que interviene en la regulación de las oncoproteínas que es fundamental para el control de la proliferación celular^{4,7}. En la neurofibromatosis, al perderse la acción supresora sobre estas oncoproteínas, se produce una proliferación celular excesiva, la cual puede estar relacionada con la aparición de tumores. Estudios poblacionales demuestran que el 5% de los pacientes con neurofibromatosis desarrollarán un tumor maligno^{2,3,5,6}. Por dicho motivo hemos realizado un estudio de los pacientes diagnosticados de neurofibromatosis en nuestro hospital con el objetivo de conocer el tipo de neoplasias que han presentado.

Pacientes y método

Hemos estudiado a todos los pacientes que ingresaron en el Hospital Universitario Vall d'Hebron entre el 1 de enero de 1970 y el 31 de diciembre de 1999 con el diagnóstico de enfermedad de von Recklinghausen realizado según los criterios clínicos previamente establecidos⁸. De cada paciente se han recogido datos de filiación, edad en el momento del diagnóstico de la enfermedad, malformaciones asociadas, tumores benignos y malignos (excluyendo los neurofibromas cutáneos) y la mortalidad, así como la causa de su muerte.

Resultados

Se han estudiado 65 pacientes, 48 varones (74%) y 17 mujeres (26%). En la tabla 1 se recogen las principales malformaciones y enfermedades asociadas que presentaban. Siete pacientes presentaron hipertensión arterial, y en todos ellos se descartó, mediante determinación de catecolaminas en orina en 6 casos y tras estudio necrópsico en el restante, el feocromocitoma. En un caso se trataba de una hipertensión arterial secundaria atribuida a la hipoplasia de una arteria renal. En el momento de hacer el estudio tenemos constancia del fallecimiento de 14 pa-

Correspondencia: Dr. J. Alegre Martín.
Juan de Garay, 19, 3.º I.ª. 08026 Barcelona.
Correo electrónico: 18502jam@comb.es

Recibido el 4-1-2001; aceptado para su publicación; 19-6-2001

cientes (21,5%), 9 de ellos tenían menos de 48 años y 5 más de 68. Las principales causas de muerte fueron: progresión de la enfermedad neoplásica en 8 casos, broncoaspiración en 5 y mucormicosis rinocerebral en un caso.

En total 47 pacientes (72%) padecieron algún tumor (tabla 2), 31 presentaron uno, 12 tuvieron dos y 4 tres diferentes a lo largo del seguimiento. Todo esto representa un total de 67 tumores: 47 benignos (70%) y 20 malignos (30%).

Neurofibromas

Se recogieron 25 neurofibromas de localización diferente de la cutánea; 7 en las raíces nerviosas, 4 en el nervio intercostal, dos en el mediastino posterior, dos en la región esofagogastrointestinal (íleon y tercio inferior esofágico), mientras que los 8 restantes fueron neurofibromas plexiformes: 4 en el área otorrinolaringológica, uno en la región mentoniana, uno palpebral, uno occipital y el último en la zona cervical, que produjo la muerte por asfixia del paciente al malignizar y comprimir la vía aérea a dicho nivel. Todos los localizados en las raíces nerviosas produjeron clínica neurológica incapacitante o neuralgias de difícil control.

Sarcomas

Seis pacientes de entre 16 y 39 años tuvieron un sarcoma (5 neurofibrosarcomas y uno liposarcoma). En cuanto a la localización de los neurofibrosarcomas, dos se hallaban en las raíces nerviosas cervicales, el tercero en el nervio ciático, el cuarto en el mediastino posterior y el último era cutáneo. Los tres primeros produjeron la muerte de los pacientes, el localizado en mediastino posterior pudo ser resecado parcialmente y el cutáneo en su totalidad. Un varón de 27 años presentó un liposarcoma, localizado en la extremidad inferior, que se diseminó.

Carcinomas

Los carcinomas representaron el 23% de los tumores malignos (6 casos) y afectaron a dos mujeres y 4 varones de edades entre 47 y 76 años.

Una mujer de 69 años presentó un adenocarcinoma de ampolla de Vater y uno de colon que fueron resecados en su totalidad. Dos pacientes presentaron un adenocarcinoma de próstata. El quinto era un carcinoma del suelo de la boca, y el último, un adenocarcinoma de origen desconocido ya diseminado en el momento de su diagnóstico.

Tumores del sistema nervioso central

Los 11 tumores benignos del sistema nervioso central (SNC) afectaron a 5 mujeres y 6 varones de edades entre los 13

TABLA 1

Malformaciones y enfermedades asociadas

Proceso asociado	N.º de pacientes (%)
Malformaciones cardiovasculares	9 (14)
Cardiopatías congénitas	4
Malformaciones arteriales	5
Malformaciones óseas	23 (35,4)
Escoliosis	8
Displasia esfenoidal	4
Pie cavo	2
Otras	9
Malformaciones del SNC	15 (26)
Estenosis del acueducto de Silvio	6
Hamartomatosis cerebral	4
Otras	5
Hipertensión arterial	7 (11)
Tumores benignos y malignos	47 (72,3)

SNC: sistema nervioso central.

TABLA 2

Tumores que presentaron los pacientes con neurofibromatosis

Tumores	N.º de pacientes (% del total)
Benignos	47 (70,1)
Neurofibromas del SNP	25
Tumores benignos del SNC	11
Astrocitoma	3
Meningioma	3
Ependimoma	2
Glioma nervio óptico	2
Hamartoma	1
Tumores extraneurológicos	11
Tumor suprarrenal no funcionante	3
Hamartoma en extremidades inferiores	2
Hamartoma hepático	1
Hamartoma dermoepidérmico	1
Adenoma ampolla de Vater	1
Leiomioma gástrico	1
Leiomioma intestinal	1
Adenoma de próstata	1
Malignos	20 (29,9)
Sarcomas	6
Neurofibrosarcoma	4
Fibrosarcoma mediastínico	1
Liposarcoma de extremidad inferior	1
Carcinomas	6
Adenocarcinoma digestivo	2
Adenocarcinoma de próstata	2
Adenocarcinoma diseminado de origen desconocido	1
Carcinoma del suelo de la boca	1
Tumores malignos del SNC	3
Glioblastoma multiforme	2
Meningiosarcoma	1
Neoplasias hematológicas: LLA	2
Otros	3
Hipernefoma	1
Carcinoma medular de tiroides	1
Tumor estromal yeyunal	1

SNP: sistema nervioso periférico; SNC: sistema nervioso central; LLA: leucemia linfoblástica aguda.

y 62 años. Los tipos histológicos fueron los siguientes: tres astrocitomas, tres meningiomas, dos ependimomas, dos gliomas del nervio óptico y un hamartoma. Un astrocitoma estaba localizado en el tronco cerebral y cerebelo, produciendo una tetraparesia e hipoventilación que llevó a la muerte al paciente tras una

neumonía por broncoaspiración; el segundo era un astrocitoma del vermis cerebeloso que, tras su resección parcial, progresó produciendo hidrocefalia que requirió una válvula de derivación; el último era frontotemporal y se manifestó en forma de crisis comicial, su resección completa no fue posible por englobar la arteria cerebral media. Un meningioma cursó asintomático a lo largo de toda la vida del paciente; el segundo produjo crisis comiciales y hemiplejía izquierda y el tercero estaba localizado en la zona frontoparietal. Este último se manifestó a los 72 años por hemiplejía braquial derecha, se resecó parcialmente y malignizó tres años después hasta afectar la totalidad del hemisferio izquierdo; el enfermo falleció a los 75 años. Un ependimoma era múltiple y afectaba la columna cervical y dorsal produciendo una paraparesia por compresión en C3; el segundo estaba localizado en el cono medular, se manifestó en forma de paraparesia y fue el único del SNC que pudo ser resecado de forma completa. Un glioma del nervio óptico era bilateral y asintomático, y constituyó un hallazgo casual en una prueba de imagen de control; el segundo era de gran tamaño, afectaba al quiasma y se extendía hacia los dos lóbulos temporales produciendo crisis parciales simples al paciente. En un varón afectado de un hamartoma que producía una estenosis del acueducto de Silvio e hidrocefalia secundaria se colocó una válvula de derivación en el momento de su diagnóstico, a la edad de 13 años.

Respecto a los tumores malignos del SNC los tres afectaron a varones de 27, 47 y 75 años, respectivamente. Los dos primeros correspondían a un glioblastoma multiforme, localizados ambos en el lóbulo frontal, y el tercero un meningiosarcoma que degeneró a partir de un meningioma previo y que, al igual que los dos anteriores, provocó la muerte del paciente.

Neoplasias hematológicas

Un varón de 18 años y una mujer de 41 presentaron una leucemia linfoblástica aguda. El primero de ellos falleció por progresión de la enfermedad neoplásica a pesar del tratamiento quimioterápico, y la segunda por una mucormicosis rinocerebral.

Otros tumores malignos

Los tres tumores malignos restantes fueron un carcinoma medular de tiroides en un varón de 61 años en estadio diseminado, un hipernefoma en varón de 45 años, libre de enfermedad neoplásica tras la nefrectomía, y un tumor estromal yeyunal en estadio localizado en un varón de 52 años que se extirpó en su totalidad.

Discusión

La neurofibromatosis tipo I es una enfermedad que se ha asociado a una mayor incidencia de tumores tanto benignos como malignos. En este estudio, el 72% desarrollaron una neoplasia, con una gran diversidad de tumores, como está descrito en la bibliografía, siendo, sin embargo, cada uno de ellos muy infrecuente²⁻⁸. Si bien la prevalencia de neoplasias en nuestra serie es muy elevada, hay que tener en cuenta que no representa la globalidad de los pacientes con neurofibromatosis, puesto que sólo hemos estudiado a los que presentaron una complicación lo suficientemente grave como para requerir hospitalización.

Un hecho a destacar es que ninguno de nuestros pacientes había padecido un tumor de pulmón o mama, cuando son las neoplasias más prevalentes en la población general en el varón y en la mujer, respectivamente.

Los tumores más frecuentes en la población estudiada fueron los neurofibromas, que comportaron una alta morbilidad. Los principales problemas que pueden causar los neurofibromas son de dos tipos. En primer lugar, el estético, ya que pueden dar lugar a la aparición de importantes deformidades; y en segundo lugar, los relacionados con la localización del tumor, de consecuencias mucho más importantes. Así, cuando se localizan en las raíces nerviosas pueden producir déficit neurológicos y neuralgias de difícil control, hecho que hemos comprobado en 7 casos, e incluso la muerte por compresión medular en dos. Cuando se localizan en las extremidades inferiores, se ha descrito una mayor tendencia a la malignización⁴, circunstancia que ocurrió en dos de nuestros pacientes.

Los segundos tumores en frecuencia fueron los del SNC. Si bien la mayoría de éstos tienen características histológicas de benignidad, presentan un mal pronóstico debido a su localización. De hecho, sólo en uno de los 11 tumores benignos del SNC se consiguió la curación tras la exéresis quirúrgica. Los tres que cursaron asintomáticos no produjeron ninguna sintomatología a lo largo del tiempo de seguimiento. Pou⁹ analizó a 89 pacientes con neurofibromatosis tipo I y manifestaciones neurológicas que fueron atribuidas a tumores cerebrales en 12 casos; 10 de los 12 casos correspondieron a astrocitomas pilocíticos localizados en el tronco encefálico, y se aconsejaba, en caso de cursar asintomáticos, debido a su curso tan benigno, un tratamiento conservador y control mediante resonancia magnética nuclear (RMN) craneal bianual. Dicho autor considera que existe una posible asociación casual entre los tumores malignos cerebrales hemisféricos y la neurofibromatosis.

Los tumores malignos más frecuentes fueron los sarcomas y los carcinomas, que representaron, cada uno de ellos, el 23% de todos los tumores malignos. Los sarcomas afectaron, sobre todo, a varones jóvenes y tuvieron también muy mal pronóstico (se consiguió la curación sólo en uno de los 6 casos). Los carcinomas afectaron a gente de mayor edad y, en general, tuvieron un mejor pronóstico que los sarcomas, así en todos se consiguió una remisión del tumor, a excepción del que padeció el enfermo más joven, un varón de 47 años en que la enfermedad ya estaba diseminada en el momento del diagnóstico.

En la neurofibromatosis se ha descrito una mayor incidencia de enfermedades hematológicas, como son la leucemia mieloide crónica, la leucemia mieloide aguda, los síndromes mielodisplásicos y los síndromes mieloproliferativos¹⁰⁻¹². En nuestra serie dos enfermos presentaron una leucemia linfoblástica aguda, enfermedad hematológica que no ha sido previamente descrita en estos pacientes.

Algunos autores han postulado que la neurofibromatosis podría corresponder a una enfermedad de la cresta neural, dado que se ha observado un aumento en la incidencia de tumores derivados de las células con dicho origen embrionario¹³⁻¹⁹. Se cree que los feocromocitomas afectan a aproximadamente el 1% de los adultos con neurofibromatosis; sin embargo, ningún paciente de nuestra serie lo ha padecido. Dicho tumor se descartó, mediante la determinación de catecolaminas en orina en 6 casos y mediante estudio necrópsico en el último de los 7 casos de pacientes con hipertensión arterial; sin embargo, el hecho de realizar estudio necrópsico únicamente en dos de los 14 pacientes fallecidos pudo hacer que no se diagnosticaran feocromocitomas asintomáticos. El único tumor neuroendocrino descrito en nuestros pacientes ha sido un carcinoma medular de tiroides en estadio diseminado.

Los tumores estromales del aparato digestivo se han descrito en pacientes con neurofibromatosis^{2,5}. Dichos tumores suelen ser benignos y múltiples, y derivan del nervio y músculo en un grado variable, siendo la histología más frecuente el neurofibroma, seguida del leiomioma¹¹. Su potencial de malignización se desconoce y pueden formar parte de la triada de Carney al asociarse con condromas pulmonares y paragangliomas funcionantes²⁰. En nuestra serie un paciente presentó un tumor único estromal de localización en yeyuno con características histológicas y clínicas de malignidad; sin embargo, no presentó condromas pulmonares ni un tumor adrenal durante el seguimiento.

En definitiva, de nuestro estudio se desprende que en la neurofibromatosis la

incidencia de neoplasias es alta y condiciona la morbimortalidad de dichos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Huson SM, Harper PS, Compston DAS. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *Brain* 1988; 111: 1355-1381.
- Matsui I, Tanimura M, Kobayashi N, Sawada T, Nagahara N, Akatsuka J. Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer. *Cancer* 1993; 72: 2746-2754.
- Sorensen SA, Mulvihill JJ, Nielsen A. Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms. *N Engl J Med* 1986; 314: 1010-1015.
- Goldberg Y, Dibbern K, Klein J, Riccardi VM, Graham JM. Neurofibromatosis type 1 -an update and review for de primary pediatrician. *Clinical Pediatrics* 1996; 18: 545-561.
- Zöller M, Rembeck B, Odén A, Samuelsson M, Angerwall L. Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer* 1997; 79: 2125-2131.
- Friedman JM, Gutmann DM, Riccardi VM. Neurofibromatosis: phenotype, natural history and pathogenesis (3.^a ed.). Baltimore: Johns Hopkins U. P., 1999.
- Lázaro C, Serra E, Ars E, Estivill X. Patología molecular de la neurofibromatosis tipos 1. *Treballs de la S.C.B.*, vol 49. Barcelona, 1998.
- Salud A, Porcel JM, Capdevila F, Felip E, Rovirosa MA, Del Campo JM. Cáncer ovárico en una mujer con enfermedad de von Recklinghausen. *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 138-140.
- Pou A. Evolución natural de las facomatosis en la edad adulta. *Rev Neurol (Barc)* 1996; 133: 1085-1127.
- Wiernik PH, Muse IM. Acute promyelocytic leukemia after treatment of malignant glioma in a patient with Von Recklinghausen's disease. Case report and review of the literature. *Leukemia* 1996; 10: 178-191.
- Poyhonen M, Niemela S, Herva R. Risk of malignancy and death in neurofibromatosis. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 139-143.
- Horwitz M. The genetics of familial leukemia. *Leukemia* 1997; 11: 1347-1359.
- Bolande RP. The neurocristopathies: a unifying concept of disease arising in neural crest maldevelopment. *Hum Pathol* 1974; 5: 409-429.
- Martín González R, Andrés Celda R, Díaz F, Villanueva Lorente T. Neurofibromatosis, glioma del nervio óptico y tumores endocrinos múltiples. Presentación de un caso. *Med Clin (Barc)* 1988; 90: 433-434.
- Nakagawara A, Ikeda K, Tsuneyoshi M, Daimaru Y, Enjoji M. Malignant pheochromocytoma with ganglioneuroblastomatous elements in a patient with von Recklinghausen's Disease. *Cancer* 1985; 55: 2794-2798.
- Jansson S, Dahlström A, Hansson G, Tisell LE, Ahlman H. Concomitant occurrence of an adrenal ganglioneuroma and contralateral pheochromocytoma in a patient with von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Cancer* 1989; 63: 324-329.
- Ogawa T, Mitsukawa T, Ishikawa T, Tamura K. Familial pheochromocytoma associated with von Recklinghausen's disease. *Intern Med* 1994; 33: 110-114.
- Tan CC, Hall RI, Semeraro D, Irons RP, Freeman JG. Ampullary somatostatinoma associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis presenting as obstructive jaundice. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 298-301.
- Mao C, Shah A, Handon DJ, Howard JM. Von Recklinghausen's disease associated with duodenal somatostatinoma: contrast of duodenal versus pancreatic somatostatinoma. *J Surg Oncol* 1995; 1: 67-73.
- Carney JA. The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, functioning extraadrenal paraganglioma, and pulmonary chondroma. *Cancer* 1979; 43: 374-382.