



## CASO CLÍNICO

# Asociación entre la neurofibromatosis tipo 1 y el cáncer de mama



Miriam Alcaide Lucena<sup>a,\*</sup>, Pablo Dabán López<sup>a</sup> y Concepción López Garzón<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Patología Mamaria, Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

<sup>b</sup> Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

Recibido el 26 de enero de 2022; aceptado el 6 de mayo de 2022

Disponible en Internet el 21 de junio de 2022

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;  
Descripción de un caso;  
Enfermedad de von  
Recklinghausen;  
Manchas café con  
leche;  
Neurofibromatosis  
tipo 1

### KEYWORDS

Breast cancer  
Case description  
Von Recklinghausen's  
disease;  
Café au lait  
spots;  
Neurofibromatosis  
type 1

**Resumen** La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o enfermedad de Von Recklinghausen es un trastorno hereditario caracterizado por la aparición de lesiones en la piel y por un mayor riesgo de neoplasias tanto benignas como malignas, siendo las más frecuentes los gliomas intracraneales. Está demostrado que las pacientes menores de 50 años con NF1 pueden tener entre 5 y 11 veces aumentado el riesgo de padecer cáncer de mama. Presentamos el caso de una paciente portadora de la mutación diagnosticada de cáncer de mama unilateral tratada en nuestro centro. Para ello realizamos una actualización y revisión de la asociación entre la NF1 y el cáncer de mama.

© 2022 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Association between neurofibromatosis type 1 and breast cancer

**Abstract** Type I neurofibromatosis (NF1) or von Recklinghausen's disease is a hereditary disease characterized by skin lesions and increased risk of benign and malignant tumors, especially intracranial gliomas. Patients younger than 50 with NF1 have increased risk of breast cancer. Here we present a case of a NF1 patient diagnosed with unilateral breast cancer at our institution. We also review the evidence of the association between NF1 and breast cancer

© 2022 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad multisistémica de herencia autosómica dominante que se caracteriza por la aparición de manchas color café con leche

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [miriam.alcaide.lucena@gmail.com](mailto:miriam.alcaide.lucena@gmail.com)

(M. Alcaide Lucena).

en la piel y neurofibromas<sup>1</sup>. Tiene un riesgo aumentado de aparición de diferentes tipos de tumores, entre ellos el cáncer de mama, siendo más frecuente en las mujeres menores de 50 años portadoras de la mutación. En estas pacientes encontramos con más frecuencia un tumor más agresivo, que aparece en las pacientes más jóvenes, con peor pronóstico y mayor mortalidad, si lo comparamos con las pacientes no portadoras de la mutación<sup>2</sup>, por lo que la detección temprana en estas mujeres es esencial. Así lo demuestra el caso tratado en el que diagnosticamos a la paciente en un estadio temprano gracias al seguimiento estrecho realizado con buen pronóstico, y un tamaño tumoral pequeño, que ha permitido llevar a cabo un tratamiento quirúrgico junto a la hormonoterapia adyuvante, evitando el tratamiento con quimioterápicos. Realizamos una revisión y puesta al día de la relación entre las 2 enfermedades a propósito del caso tratado en nuestro hospital.

## Material y métodos

Una mujer de 31 años diagnosticada de NF1 que presenta antecedentes familiares de cáncer de mama en 2 tías maternas. En la exploración presenta manchas color café con leche de forma generalizada y neurofibromas cutáneos (fig. 1), algunos de estos localizados en ambos CAP (fig. 2). Por sus antecedentes tanto familiares como personales se realiza un screening por el riesgo aumentado de cáncer de mama, con ecografía mamaria que visualiza un nódulo en el cuadrante superoexterno de la mama izquierda de 11 mm con axila clínicamente negativa. En la palpación no evidenciamos tumoración, ni tampoco adenomegalias en la axila. La BAG realizada en la mama informa de un carcinoma ductal infiltrante grado 2 luminal B. Por el tamaño pequeño de la mama que no permite un resultado estético adecuado con cirugía conservadora, y además del riesgo genético aumentado de cáncer de mama, se decide en comité multidisciplinar realizar una mastectomía bilateral preservadora de la piel + BSGC izquierda con reconstrucción inmediata con prótesis retromuscular, extirpando ambos CAP por la presencia de múltiples fibromas. La anatomía patológica informa de un CDI grado 3 de mama izquierda de 7,6 mm con márgenes libres, BSGC negativo y mama contralateral sin hallazgos patológicos,

además de neurofibromas en la piel (pT1bN0) completándose el tratamiento con hormonoterapia adyuvante. Continúa el seguimiento por parte de Oncología, con un intervalo libre de la enfermedad de 18 meses.

En esta paciente también se ha realizado un estudio genético debido a la edad de aparición precoz del cáncer de mama, incluyendo los genes de riesgos de cáncer de mama y ovario y colorrectal (BRCA1, BRCA2, PTEN, CDH1, SKT11, TP53, ATM, BRIP1, CHEK2, PALB2, MSH6, RAD51D, RAD51C, MSH2, MLH1, APC, MUTYH, EPCAM y PMS2) sin presentar variantes descritas como patogénicas, por lo que no presenta la predisposición genética a la enfermedad relacionada con estos genes. Previamente ya había un diagnóstico de mutación en NM\_001042492.2:c.4600>T(p.Arg1534\*) clasificada como patogénica en heterocigosis en el gen NF1, que justifica el cáncer de mama a una edad precoz.

## Discusión

Existen 3 formas de neurofibromatosis que se diferencian tanto clínica como genéticamente: NF1 y tipo 2, y la schwannomatosis. La NF1, antes conocida como enfermedad de Von Recklinghausen, es la más común y se trata de una enfermedad multisistémica que se caracteriza por la aparición de lesiones cutáneas con manchas color café con leche y neurofibromas. Las lesiones cutáneas pueden aparecer desde el nacimiento o años después. Presenta también un riesgo aumentado de aparición de neoplasias tanto benignas como malignas, siendo los más frecuentes los gliomas intracraneales. Se trata de una enfermedad hereditaria autosómica dominante con variación patogénica en el gen de la neurofibromina 1 (gen NF1), ubicado en el cromosoma 17q11.2<sup>1</sup>, con una penetrancia cercana al 100% en la edad adulta. La incidencia de la enfermedad es aproximadamente entre 1:2.600 a 1:3.000 individuos<sup>3</sup> con una distribución similar en cuanto al sexo, y la edad media a la que fallecen es considerablemente menor que la población en general, situándose en torno a los 54 años. Para el diagnóstico clínico han de cumplir 2 o más criterios de los siguientes: manchas color café con leche, efélides en la axila o las ingles, nódulos de Lisch en el iris, gliomas ópticos, neurofibromas cutáneos y displasias óseas.



**Figura 1** Paciente con neurofibromatosis tipo 1 con manchas color café con leche generalizadas en la cara anterior del tórax y ambos brazos, además de neurofibromas en ambos CAP.



**Figura 2** Neurofibromas en CAP derecho y manchas color café con leche, típicas de la neurofibromatosis tipo 1.

Aproximadamente el 50% de los casos son familiares, mientras que el otro 50% se debe a casos esporádicos o a mutaciones de novo.

Como hemos descrito previamente, presentan un riesgo aumentado de neoplasias como los tumores que afectan a los nervios periféricos, al SNC como astrocitomas de bajo grado, GIST rabdomiosarcomas y feocromocitomas, entre otros. Destacamos en este trabajo el riesgo aumentado de cáncer de mama, que sitúa su incidencia entre 3 y 5 veces mayor que en la población general. El primer caso descrito de NF1 y cáncer de mama fue en 1933 por Arthur Jackson<sup>4</sup>. En el metaanálisis de Suárez et al.<sup>2</sup> realizan un análisis descriptivo donde demuestran que la edad de aparición del cáncer de mama en estas pacientes es más temprana si comparamos con la población no portadora de la mutación, con una edad media al diagnóstico de 46 años, y un pico de incidencia entre los 35 y 44 años. Se encontró además que las pacientes menores de 50 años con NF1 tenían una enfermedad más avanzada, con un peor pronóstico y menor supervivencia si comparamos con la población en general<sup>5</sup>. La supervivencia es significativamente menor que las pacientes con cáncer de mama sin NF1. Es probable que el peor resultado se deba al aumento de los subtipos de tumores triple negativos y HER2 positivos, que se asocian con una supervivencia inferior a los 5 años<sup>6</sup>.

Igualmente se ha descrito un riesgo aumentado de cáncer de mama contralateral después del primer diagnóstico en las pacientes con NF1. Los autores Evans et al.<sup>7</sup>, evalúan el riesgo de cáncer de mama contralateral en 5 países europeos, demostrando una alta tasa de cáncer contralateral, siendo mayor en las pacientes diagnosticadas del primer tumor antes de los 50 años, apoyando la cirugía de mastectomía contralateral para la prevención y la inclusión de estas pacientes en los programas de cribado de alto riesgo. En resumen, el riesgo aumentado de cáncer de mama y la mayor agresividad justifican un screening anual precoz en estas pacientes similar a la de las pacientes con riesgo genético familiar, recientemente las guías de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) establecen un programa de cribado con mamografía anual desde los 30 años en las pacientes portadoras de la mutación NF1, y la realización de al menos una resonancia magnética entre los 30 y 50 años. Crook et al.<sup>8</sup> evalúan en su trabajo el impacto psicológico del programa de detección de cáncer de

mama en las mujeres con NF1 completando cuestionarios psicológicos y de experiencia del paciente. Los hallazgos preliminares demostraron que el régimen de detección fue bien tolerado y la mayoría de los participantes reportaron un alto grado de satisfacción con el proceso de detección. En general, no se identificó un aumento significativo de la angustia y las puntuaciones medias de preocupación y ansiedad por el cáncer disminuyeron con el tiempo.

Como hemos mencionado previamente, los tumores que se presentan con más frecuencia en estos pacientes con NF1 son los tumores de la vaina del nervio periférico, y aunque su presentación en la mama<sup>9</sup> es extremadamente rara, debemos de tenerlo en cuenta en el diagnóstico diferencial de las lesiones en la mama en estas pacientes, con unos 20 pacientes descritos en la literatura, siendo el diagnóstico difícil por su rareza, y la ausencia de características clínicas y radiológicas específicas, siendo a nivel inmunohistoquímico la proteína S100 el marcador más sensible para determinar el origen neural de las lesiones, el marcador mesenquimático vimentina suele ser positivo en el citoplasma de las células fusiformes y son negativos para citoqueratinas y actina. También en el caso de adenopatías axilares dolorosas asociado o no a parestesias, incluir entre los posibles diagnósticos el schwannoma a nivel del plexo braquial, cuya indicación quirúrgica es la aparición de dolor y/o crecimiento rápido<sup>10</sup>.

## Conclusiones

Las pacientes con NF1 presentan un mayor riesgo de aparición de cáncer de mama, el cual suele presentarse de forma más precoz si comparamos con la población en general. Además de la manifestación temprana, también encontramos tumores más agresivos y con peor supervivencia. Esto justifica la implementación de un programa de screening de estas pacientes a una edad más precoz, situándolas como pacientes de alto riesgo, y un tratamiento más agresivo además de la actuación profiláctica sobre la otra mama, debido al riesgo incrementado de cáncer de mama contralateral.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Consideraciones éticas

Los autores declaran que han seguido los protocolos y las guías de actuación según los criterios éticos de su institución y han obtenido los permisos correspondientes.

## Consentimiento del paciente

Los autores declaran que han obtenido el consentimiento del paciente para la publicación de este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 (3):17004 <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.4>.
2. Suarez-Kelly LP, Yu L, Kline D, Schneider EB, Agnese DM, Carson WE. Increased breast cancer risk in women with neurofibromatosis type 1: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Heredit Cancer Clin Pract*. 2019;25(17):12. <https://doi.org/10.1186/s13053-019-0110-z>.
3. Ly KI, Blakeley JO. The diagnosis and management of neurofibromatosis type 1. *Med Clin North Am*. 2019;103(6):1035–54. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.07.004>.
4. Jackson AH. Three cases of multiple neurofibromatosis with malignant degeneration. *J Nerv Ment Dis*. 1933;78(6):581–96.
5. Uusitalo E, Kallionpää RA, Kurki S, Rantanen M, Pitkaniemi J, Kronqvist P, et al. Breast cancer in neurofibromatosis type 1: overrepresentation of unfavourable prognostic factors. *Br J Cancer*. 2017;116(2):211–7. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.403>.
6. Howell SJ, Hockenhull K, Salih Z, Evans DG. Increased risk of breast cancer in neurofibromatosis type 1: current insights. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2017;9:531–6. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S111397>.
7. Evans D, Kallionpää R, Clementi M, Trevisson E, Mautner V, Howell S, et al. Correction: breast cancer in neurofibromatosis 1: survival and risk of contralateral breast cancer in a five country cohort study. *Genet Med*. 2020;22(1):242.
8. Crook A, Kwa R, Ephraums S, Wilding M, Thiyagarajan L, Fleming J, et al. The psychological impact and experience of breast cancer screening in young women with an increased risk of breast cancer due to neurofibromatosis type 1. *Familial Cancer*. 2021;8:1–13. <https://doi.org/10.1007/s10689-021-00259-9>.
9. Hernández Pérez D, Reyes Rodríguez M, Jiménez Medina C, Cazorla Betancor M, Galán García M, García Hernández J. Tumor maligno de la vaina del nervio periférico primario de mama. *Rev Senol Patol Mamar*. 2019;32(3):105–9.
10. Roldán-Aviña J, Herrera-Gutiérrez L, Palacios García E, Romero-Vargas M, del Álamo-Juzgado C, Muñoz-Pozo F, et al. Schwannoma del plexo braquial simulando adenopatía axilar. *Rev Senol Patol Mamar*. 2015;28(4):193–4.