

Asociación de neurofibromatosis tipo 1 y leucemia aguda en niños

Dras. Erica Hammermüller*, María S. Felice**, Patricia Elmeaudy*, Patricia Breyter* y Elisabeth Alfaro**

Resumen

Describimos tres pacientes con neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) que desarrollaron leucemia aguda en un período de 7 años. Se revisaron las historias clínicas de 662 niños con leucemia aguda desde enero de 1993 hasta marzo de 2000; tres pacientes presentaron NF-1 de acuerdo a criterios diagnósticos (dos de los siguientes o más: manchas café con leche, pecas axilares e inguinales, neurofibromas, displasias óseas, nódulos de Lisch en el iris, glioma óptico, antecedentes, familiares). Dos de ellos, de 16 y 35 meses de edad, desarrollaron leucemia linfoblástica aguda y el tercero, de 10 años, leucemia mieloide aguda con antecedentes de mielodisplasia. La historia familiar para NF-1 fue positiva en los tres niños, con mala respuesta al tratamiento quimioterápico en el que presentó leucemia mieloide aguda. Se ha descrito una asociación frecuente entre NF-1 y enfermedades malignas; se postulan como mecanismos de proliferación celular descontrolada la ausencia de actividad supresora tumoral (por mutación del gen) de la "neurofibromina" (proteína codificada por el gen de NF-1) y las mutaciones del gen p53, supresor tumoral, el cual tiene un papel importante en la leucemia.

Son necesarios más estudios para identificar nuevas mutaciones y proveer información sobre la compleja interacción de genes supresores y estimuladores tumorales.

Palabras clave: neurofibromatosis tipo 1, leucemia aguda, cáncer.

Summary

Three patients with neurofibromatosis type 1 (NF-1) in whom acute leukemia developed over a 7 year period are described. The clinical histories of children with leukemia from 1993 to march 2000 were revised. Two patients developed acute lymphoblastic leukemia (ALL) and one, acute myeloblastic leukemia (AML) with a history of myelodysplasia.

The patient with AML had no response to chemotherapy initially, the patients with ALL remain in remission until now. An increased incidence of malignant disorders in patients with NF-1 were described. The NF-1 gene encodes neurofibromin, which regulates the growth of immature cells. The absence of this activity (mutation) has been proposed as a cause of uncontrolled cells proliferation. Further studies are necessary to identify other mutations and provide information about the complex interaction of various tumor suppressing and tumor promoting genes.

Key words: neurofibromatosis type 1, acute leukemia, neoplasia.

INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) es la enfermedad genética de transmisión autosómica dominante más frecuente en los seres humanos.¹⁻³ Su incidencia se estima en un caso cada 3.500 personas, con una frecuencia muy elevada (50%) de mutaciones nuevas.³ Los pacientes con NF-1 muestran una gran diversidad de manifestaciones clínicas, incluso dentro de la misma familia, debido a la variable expresión del gen.⁴ La incidencia global de procesos malignos en pacientes afectados se estima en 4,4% a 5,2%, con mayor riesgo para tumores del sistema nervioso central (SNC), incluidos gliomas, astrocitomas y schwannomas malignos.⁵ En los niños, algunos procesos malignos aparentemente no derivados del SNC (cresta neural), como enfermedades hematológicas malignas, rhabdomyosarcoma y tumor de Wilms también tienen mayor riesgo.⁵⁻⁷ Se ha descrito un riesgo relativo aumentado para leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) y linfoma no Hodgkin.⁸ Se postula, entre otros mecanismos desencadenantes, el siguiente: el gen de la NF-1, localizado en el brazo largo del cromosoma 17, codifica "neurofibromina", la proteína reguladora de la actividad ras-guanosín trifosfatasa (ras-PAG), con función supresora tumoral.⁹ La ausencia de esta actividad por mutación desencadenaría la proliferación celular descontrolada.⁴ Nuestro propósito fue revisar la presentación de leucemia aguda y NF-1 en nuestro hospital. Describimos tres pacientes con NF-1 de transmisión familiar que desarrollaron leucemia aguda durante un período de 7 años.

Se revisaron las historias clínicas de 662 pacientes con leucemia desde el año 1993 hasta marzo de 2000 que presentaron clínica compatible con NF-1, de acuer-

* Hospital de Día Polivalente.

**Servicio de Hemato-oncología. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan". Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia a: Erica Hammermüller Pichincha 1850. (1245) Ciudad de Buenos Aires. Argentina. erihamm@sinectis.com.ar

do a los criterios diagnósticos del *National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Neurofibromatosis*, a saber: dos de los siguientes hallazgos o más: más de 5 manchas café con leche en piel, –mayores de 5 mm en prepúberes y menores de 5 mm en pospúberes–, pecas axilares o inguinales, dos o más neurofibromas cutáneos, un neurofibroma plexiforme, nódulos de Lisch en el iris, glioma óptico, displasias óseas (del ala menor del esfenoides, tibial, etc.) y antecedentes familiares.¹ El diagnóstico de leucemia se realizó según los criterios de definición del grupo FAB (French-American-British) a través de la observación de la médula ósea (MO). Dos pacientes presentaron LLA y manchas café con leche en la piel sin otras manifestaciones clínicas ni antecedentes familiares de NF-1, por lo cual no se incluyeron en el estudio.¹⁰

Paciente 1

Niño de 10 años, con NF-1 diagnosticada a los 3 años, que consultó por dolor abdominal y diarrea. Al examen físico inicial presentó poliadenopatías cervicales, petequias y hematomas en miembros, junto con hepatoesplenomegalia. El hemograma mostró bicitopenia y se diagnosticó mielodisplasia por biopsia de médula ósea. Seis meses después presentó fiebre, decaimiento, pérdida de peso y dolor abdominal. Al examen físico se detectaron poliadenopatías y hepatoesplenomegalia. El frotis periférico mostró leucocitosis con 10% de blastos y la médula

ósea (MO), un 45% de blastos de aspecto mielóide. Se diagnosticó LMA secundaria a síndrome mielodisplásico, iniciándose tratamiento según protocolo de LMA. El estudio citogenético de la MO, tanto en la fase mielodisplásica como en la de LMA fue siempre normal. Se descartó monosomía del cromosoma 7. El paciente fue refractario al tratamiento quimioterápico, ocurriendo la muerte por enfermedad evolutiva.

Paciente 2

Niña de 16 meses de edad que consultó por fiebre, hiporexia, hematomas en miembros inferiores y vómitos de dos días de evolución. Al examen físico presentó poliadenopatías axilares y cervicales, organomegalia y manchas café con leche en tronco y extremidades, con historia familiar positiva para NF-1. El hemograma mostró leucocitosis con linfoblastos, anemia y plaquetopenia. El extendido de MO reveló aumento de la celularidad global con reemplazo de la serie hematopoyética por blastos inmunofenotipo L 2 por citogenética. Recibió quimioterapia según protocolo 1 LLA 96 BFM/HPG. A los 31 meses de edad se detectaron pecas axilares e inguinales. Actualmente se encuentra en remisión completa desde hace más de 30 meses.

Paciente 3

Niño de 35 meses de edad que consultó por palidez y dolor en miembros inferiores de tres días de evolución. Al examen físico presentó manchas café con leche, pecas, adenopatías cervicales, taquicardia con soplo sistólico y organomegalia. El hemograma mostró pancitopenia con blastos en el frotis periférico; en el medulograma se observó disminución de la celularidad global con infiltración del 90% de blastos, inmunofenotipo linfoide por citogenética. Inició quimioterapia según protocolo 1 LLA 96 BFM/PPG; se encuentra en remisión completa desde hace más de 11 meses. Tiene un hermano fallecido por fibrosarcoma e historia familiar positiva para NF-1 (Tablas 1 y 2).

TABLA 1. Hallazgos clínicos

Paciente N°	Subtipo de leucemia	Sexo	Edad al diagnóstico de leucemia	Hallazgos clínicos de NF-1	Familiares con NF-1	Enfermedad previa
1	LMA	M	10 años	MCL, NFB	Madre	Mielodisplasia
2	LLA	F	16 meses	MCL, pecas	Madre	No
3	LLA	M	35 meses	MCL, pecas	Madre, hermano	No

LMA: leucemia mielóide aguda. LLA: leucemia linfoblástica aguda. NFB: neurofibromas. MCL: manchas café con leche.

TABLA 2. Resultados de hemograma, inmunofenotipo y estudio citogenético al diagnóstico

Paciente N°	GB/mm ³	Hb g/dl	Plaquetas/mm ³	Fenotipo	Citogenética
1	24.000	8,6	3.000	—	46 XY
2	33.800	5,2	9.000	Pre-B	Hiperdiploide
3	4.900	5,5	30.000	Común	Hiperdiploide

DISCUSIÓN

Los tres pacientes descriptos presentan una forma familiar de NF-1 con transmisión materna. Bader y col. describieron el predominio familiar en un 70% de los pacientes (19/27).⁵ En la misma serie se observó un predominio de formas no linfocíti-

cas de leucemia aguda; la relación informada fue de 9:20 de LLA/formas no linfocíticas, a diferencia de lo que ocurre en la población general, que es de 4:1.

En nuestra revisión, dos pacientes tuvieron LLA con buena respuesta al tratamiento quimioterápico, el tercer niño desarrolló LMA y fue refractario al tratamiento.

Es sabido que la leucemia mieloide ocurre excesivamente en otras enfermedades genéticas distintas de NF-1, como anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia.⁵⁻⁷ En particular, la leucemia mieloide crónica juvenil aumenta su incidencia en los pacientes con NF-1 familiar, asociación descrita por Clark y col.¹⁰ y confirmada estadísticamente.¹² El 10-14% de los niños con LMMJ tienen diagnóstico clínico de NF-1.¹³

Si bien el mecanismo de acción no está completamente aclarado, se postula lo siguiente: la neurofibromina, proteína producida por el gen de NF-1, regula el crecimiento celular por la acción sobre los genes de la familia ras, con función supresora tumoral. Esta regulación se ha observado sobre el crecimiento de células mieloides.⁹ En la NF-1 se produce la inactividad de la neurofibromina por mutación del gen.

Ras (también llamada ras p21) es una proteína portadora de nucleótidos y, unida a la proteína activadora de guanosín trifosfatasa (ras-PAG), promueve la hidrólisis de guanosín-trifosfato (GTP) a guanosín-difosfato (GDP). Ras-GTP es la forma activa que transmite señales en el citoplasma que activan la cascada de quinasas. La forma inactiva es ras-GDP.

La inactivación de ras-PAG, como ocurriría en la NF-1 por la ausencia de neurofibromina, elevaría los niveles de ras-GTP provocando una proliferación celular descontrolada. Este podría ser un paso esencial en la transformación maligna.^{8,9} La inactivación de ambos alelos del gen NF-1 en células leucémicas obtenidas de pacientes con NF-1 y enfermedades mieloides malignas fue demostrada por Side y col.¹⁴

La expresión del oncogen ras p21 está asociada con mielodisplasia.^{7,15}

No se detectaron las alteraciones del cromosoma 7 descritas como más frecuentes en estos pacientes y no fue posible realizar estudios moleculares para evaluar la mutación del gen p53, el cual podría tener un papel importante como gen supresor, especialmente en leucemias.

El gen de la NF-1 es el segundo gen supresor tumoral identificado en el cromosoma 17, después del p53.⁹ Son necesarios estudios moleculares para identificar nuevas mutaciones, tanto en las células somáticas como en las tumorales de los pacientes con cáncer o sus familias.

A partir del estudio del papel del gen p53 y ras podremos obtener información acerca de los tumores relacionados con NF-1 y de la compleja interacción de los genes supresores con los estimuladores tumorales. También representa un acercamiento a nuevos modelos terapéuticos.

Los médicos a cargo de la asistencia de pacientes con NF-1 deberían conocer su riesgo aumentado de padecer enfermedades malignas y detectarlas precozmente. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. National Institutes of Health: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Neurofibromatosis 1988; 1:172-178.
2. Fejerman N, Fernández Alvarez E. Neurología Pediátrica. Buenos Aires: Panamericana, 1997.
3. Riccardi VM. Type 1 Neurofibromatosis and the pediatric patient. *Curr Probl Pediatr* 1992; 66-106.
4. Carey J, Viskochil D. Neurofibromatosis type 1: a model condition for the study of the molecular basis of variable expressivity in human disorders. *Am J Med Genet (Semin. Med. Genet.)* 1999; 89: 7-13.
5. Bader JL. Neurofibromatosis and cancer. *Ann NY Acad Sci* 1986; 486: 57-65.
6. Hope DG, Mulvihill JJ. Malignancy in neurofibromatosis. *Adv Neurol* 1981; 29: 34-56.
7. Bader JL, Miller RW. Neurofibromatosis and childhood leukemia. *J Pediatr* 1978; 92: 925-929.
8. Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M. Neurofibromatosis and childhood leukemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study. *Br J Cancer* 1994; 70 (5):969-72.
9. Brodeur GM. The NF 1 gene in myelopoiesis and childhood myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 1994; 330: 637-639.
10. Charrow J, Listernick R, Ward K. Autosomal dominant multiple café-au-lait spots and neurofibromatosis 1: Evidence of non-linkage. *Am J Med Genet* 1993; 45: 606-608.
11. Clark RD, Hutter JJ Jr. Familial neurofibromatosis and juvenile chronic myelogenous leukemia. *Hum Genet* 1982; 60: 230-232.
12. Matsui I, Tanimura M, Kobayashi N, Sawada T, Nagahara N, Akatsuka J. Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer. *Cancer* 1993; 72: 2746-54.
13. Side LE, Emanuel PD, Taylor B et al. Mutation of the NF1 gene in children with juvenile myelomonocytic leukemia without clinical evidence of neurofibromatosis type 1. *Blood* 1998; 92 (1):267-72.
14. Side L, Taylor B, Cayouette M., et al. Homozygous inactivation of the NF1 gene in bone marrow cells from children with neurofibromatosis type 1 and malignant myeloid disorders. *N Engl J Med* 1997; 336:1713-1720.
15. Shearer P, Parham D, Kovnar E, Kun L, Rao B, Lobe T and Pratt Ch. Neurofibromatosis type 1 and malignancy: review of 32 pediatric cases treated at a single institution. *Med Ped Oncol* 1994; 22: 78-83.