

REVISIÓN NARRATIVA

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO EN NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1: REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN

Tumours of the central nervous system in neurofibromatosis type 1:
Review and update

Tumores do sistema nervoso central na neurofibromatose tipo 1:
revisão e atualização

Orrego-González Eduardo MD1, Ávila-Madrugal Juan MS1, Velandia-Hurtado Fernando MS 1, Velez-Van-Meerbeke Alberto MD, MSc.1

¹Grupo de investigación en neurociencias NEUROS, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

Autor de correspondencia:

Eduardo Orrego-González, MD, Grupo de investigación en neurociencias NEUROS, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. Dirección: Carrera 24 # 63c-64, Email: eeego05@gmail.com, Teléfono: (57) 2970200 ext 3419

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiación: No se usó financiación para este artículo.

Resumen

Introducción: Se ha descrito que las personas con Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) son propensos a presentar tumores en diferentes órganos y sistemas. El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión de la literatura sobre los tumores del sistema nervioso que se han asociado con esta condición genética.

Materiales y Métodos: Se llevo a cabo una revisión narrativa de la literatura. Se incluyeron estudios cuya población tuviera diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 y que presentaran un tumor del sistema nervioso. Se excluyeron artículos en un idioma distinto al inglés y artículos que no incluyeran población humana. Se utilizaron los siguientes términos MESH (Medical SubjectHeadings) en PubMed para llevar a cabo la revisión: "Neurofibromatosis 1," "Brainneoplasms," "Opticnerve glioma," "Neurofibromin 1," "Astrocytoma," "Therapeutics," "Neurofibroma," "Neurofibroma, Plexiform," "Glioma," "Spinalcordneoplasms."

Resultados: Los tumores más frecuentes encontrados en la NF1 son los gliomas de bajo grado (astrocitomas pilocíticos) localizados con mayor frecuencia en el tracto óptico y el tallo cerebral. En general este tipo de tumores tienen diferentes perfiles moleculares y su pronóstico es mejor, a diferencia de los gliomas no asociados con NF1. En el sistema nervioso periférico, los neurofibromas plexiformes son los más comunes. Tienen un riesgo inherente de transformación a tumores malignos de la vaina del nervio periférico (TMVNP). Igualmente, existen reportes y series donde se describen otras categorías de tumores y astrocitomas de alto grado de malignidad; Sin embargo, estos representan un porcentaje muy bajo de las neoplasias descritas en la NF1.

Palabras clave: Neurofibromatosis tipo 1; Glioma; Neoplasias cerebrales; Neurofibroma; Tumores malignos de la vaina del nervio periférico; Neuropatología.

Abstract

Background: It has been described that people with neurofibromatosis type 1 (NF1) have a propensity to present tumor in different organs and systems. The aim of this work was to review the literature about the tumors of nervous system that have been associated with this genetic condition.

Materials and Methods: A narrative review of the literature was performed. Studies with a sample of patients with neurofibromatosis type 1 and a nervous system tumor were included. Non-English and articles with non-human populations were excluded. We used the following Medical SubjectHeadings (MESH) terms in PubMed: "Neurofibromatosis 1," "Brainneoplasms," "Opticnerve glioma," "Neurofibromin 1," "Astrocytoma," "Therapeutics," "Neurofibroma," "Neurofibroma, Plexiform," "Glioma," "Spinalcordneoplasms."

Results: The most frequent tumors found in NF1 are low-grade gliomas (pilocytic astrocytomas) located more often in the optic pathway and brainstem. In general, these tumors have different molecular profiles and their prognosis is better, unlike gliomas not associated with NF1. In the peripheral nervous system, plexiform neurofibromas are the most common. These have an inherent risk of malignant transformation to malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST). Reports and series have described other types of tumors and high-grade gliomas; however, these account for a low percentage of the neoplasms related to NF1.

Conclusion: The patients with NF1 are at high risk of developing central nervous system tumors, including high-grade tumors. The differences molecular pathology between presenting gliomas in NF1 and non-NF1 related gliomas, rationalize the clinical differences that they present. These divergences also open the door to specific genetic characterizations and therefore to new treatments.

Keywords: Neurofibromatosis type 1; Glioma; Brain neoplasms; Neurofibroma; Malignant peripheral nerve sheath tumor; Neuropathology.

Resumo

Introdução: Pessoas com Neurofibromatose tipo 1 (NF1) foram descritas como tendo uma propensão a desenvolver tumores em diferentes órgãos e sistemas. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão biblioliteratura de tumores do sistema nervoso que têm sido associados a essa condição genética.

Materiais e métodos: Foi realizada uma revisão narrativa da literatura. Foram incluídos estudos cuja população foi diagnosticada com neurofibromatose tipo 1 e apresentou um tumor do sistema nervoso. Artigos em outro idioma que não o inglês e artigos que não incluíam uma população humana foram excluídos. Os seguintes termos MESH (Medical SubjectHeadings) no Pubmed foram utilizados para conduzir a revisão: "Neurofibromatosis 1," "Brainneoplasms," "Opticnerve glioma," "Neurofibromin 1," "Astrocytoma," "Therapeutics," "Neurofibroma," "Neurofibroma, Plexiform," "Glioma," "Spinalcordneoplasms."

Resultados: Os tumores mais comuns encontrados na NF1 são gliomas de baixo grau (astrocitomaspirrócticos) mais comumente localizados no trato

óptico e tronco cerebral. Em geral, este tumor tem diferentes perfis moleculares e seu prognóstico é melhor, ao contrário dos gliomas não associados à NF1. No sistema nervoso periférico, neurofibromas plexiformes são os mais comuns. Estes têm um risco inerente de transformação para tumores malignos de bainha nervosa periférica (TMVNP). Da mesma forma, há relatos e séries descrevendo outras categorias de tumores e astrócitos de alto grau de malignidade; no entanto, estes representam uma porcentagem muito baixa de todas as neoplasias descritas na NF1.

Conclusão: Pacientes com NF1 estão em alto risco de desenvolver tumores no sistema nervoso, incluindo tumores com alto grau de malignidade. As diferenças na patologia molecular dos gliomas presentes na NF1 explicam as diferenças clínicas que apresentam com gliomas na população normal. Essas divergências também abrem a porta para caracterizações genéticas específicas e, portanto, novos tratamentos.

Palavras-chave: Neurofibromatose tipo 1; Glioma; Neoplasias cerebrais; Neurofibroma; Tumores malignos de bainha nervosa periférica; Neuropatologia.

Introducción

La neurofibromatosis es una condición genética de herencia autosómica dominante, con una prevalencia cercana a 1 por cada 3000 recién nacidos vivos en el mundo (Gutmann et al., 2017). Entre las diferentes clases de neurofibromatosis, la tipa 1 (96%) y tipo 2 (3%) son las más relevantes clínicamente (Kresak and Walsh, 2016). A pesar de que los signos cardinales de la enfermedad son manifestaciones dermatológicas, las neoplasias son también parte del espectro clínico de esta enfermedad (Le and Bedocs, 2020). La NF1 es causada por una mutación del gen 17q11.2, el cual codifica la neurofibromina, una proteína que desempeña un papel antitumoral, al inhibir el protooncogén RAS (Le and Bedocs, 2020).

El tumor más común asociado con NF1 es el astrocitoma pilocítico (tumor grado 1 OMS 2016), el cual se puede localizar en cualquier parte del cerebro, pero los principales lugares son los nervios ópticos, el quiasma óptico/diencéfalo y el tallo cerebral (Nix et al., 2019). Característicamente los gliomas de los pacientes con NF1 presentan una evolución indolente y una regresión espontánea

diferencia de los tumores esporádicos en población sin NF1 (Nix et al., 2019). La gama de tumores reportados en la literatura que presentan los pacientes con NF1 es amplia y se pueden encontrar en el sistema nervioso periférico, el sistema nervioso central y en otros tejidos (tumores del estroma gastrointestinal y feocromocitoma) (Nix et al., 2019).

Esta revisión busca describir las características clínicas, patológicas y genéticas de los diferentes tipos de neoplasias que pueden desarrollar pacientes con NF1 en el SNC y SNP. Debido a sus características únicas, estos tumores son diferentes a los que presentan pacientes sin NF1, por lo que tienen un mejor pronóstico y en muchos de los casos no requieren tratamiento. Adicionalmente, al mejorar el entendimiento del proceso de tumorigénesis, se podrán lograr sentar las bases para nuevos tratamientos en el futuro.

Materiales y Métodos

Realizamos una revisión de la literatura en las siguientes bases de datos: Pubmed y Scopus (desde su origen hasta marzo 01 /2020). Para el análisis e inclusión de la información de los artículos en este estudio, solo se incluyeron artículos en inglés y estudios en humanos. No se restringió la búsqueda por tipo de estudio, ni edad de los pacientes. Estudios que incluyeran población con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 y que presentaran un tumor del sistema nervioso fueron incluidos en esta revisión. La búsqueda se realizó a través de los términos MeSH en Pubmed: "Neurofibromatosis 1," "Brainneoplasms," "Opticnerve glioma," "Neurofibromin 1," "Astrocytoma," "Therapeutics," "Neurofibroma," "Neurofibroma, Plexiform," "Glioma," "Spinalcordneoplasms." Estos mismos términos fueron adaptados para la búsqueda en Scopus. Adicionalmente se realizó búsqueda de literatura por bola de nieve (snowballing) y búsqueda manual (handsearching). Los artículos que se utilizaron para la construcción de esta revisión fueron revisados por los autores: EOG y JAM de manera independiente. Cuando se tuvo duda sobre la inclusión de algún artículo se consultó con los autores FVH y AVM. La búsqueda produjo 3194 artículos, de los cuales 40 fueron revisados y se extrajo información para esta revisión.

Desarrollo

Biología molecular de la oncogénesis en NF1

La neurofibromina es una proteína expresada por diferentes tipos celulares, incluyendo neuronas, astrocitos, células de Schwann y oligodendrocitos (Gutmann, 2008). Esta proteína hace parte del grupo guanosín trifosfatasa (GTPasas), cuya función es inactivar la proteína Ras (Gutmann, 2008). Diversos estudios *in vitro* han demostrado que, tanto farmacológicamente como genéticamente, la inactivación de Ras revierte el crecimiento tumoral en líneas celulares con mutaciones del gen NF1 (Gutmann, 2008). En la mayoría de los tumores con mutaciones del gen NF1, existe una inactivación bialélica del gen NF1, causada por un “second hit” en el alelo sano del gen (Helffferich et al., 2016). Hasta el momento, se han realizado múltiples ensayos clínicos para inhibir la proteína Ras, pero han resultado infructuosos (Gutmann, 2008). Una explicación para el fracaso terapéutico de estos inhibidores, es la actividad selectiva de la neurofibromina, la cual aparentemente solo funciona sobre una de las tres isoformas específicas de la proteína Ras (K-Ras) (Gutmann, 2008).

Es contradictorio además que esta mutación solo explique el 2-3% de los astrocitomas pilocíticos esporádicos (Gutmann, 2008). Por este motivo, se ha tratado de establecer una relación de la vía Ras con otras vías que tradicionalmente expliquen la oncogénesis de los tumores del sistema nervioso central como las proteínas mTOR (Diana de rapamicina en células de mamíferos), PTEN, EGFR y la adenil ciclasa (**Figura 1**) (Gutmann, 2008).

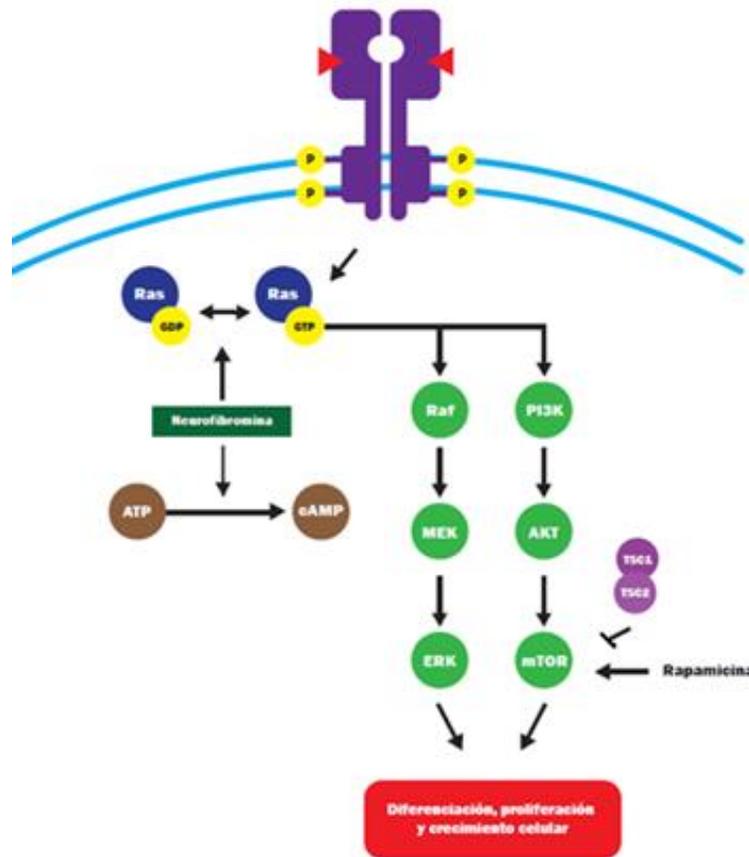


Figura 1. El grupo GDP de la proteína G monómerica Ras se convierte a GTP, después de la activación del receptor tirosina quinasa de la superficie celular. Una vez la proteína Ras está en su forma activa, las vías Raf/Mek y PI3K/AKT son activadas corriente abajo. Ambas vías convergen en la transcripción de genes involucrados en la diferenciación, proliferación y crecimiento celular. La vía PI3k/AKT lo realiza a través de la proteína mTOR (Diana de rapamicina en células de mamíferos), la cual es normalmente inhibida por las proteínas codificadas en los locus TSC1 y TSC2. Estos genes normalmente se encuentran mutados en la esclerosis tuberosa, que también predispone al desarrollo de tumores. Por otra parte, la neurofibromina es una GTP-asa que inhibe la actividad de Ras al hidrolizar su grupo GTP, transformándola en su forma inactiva. Esta proteína se cree que inhibe directamente mTOR y aumenta la concentración de AMPc dentro de la célula, a través de la adenil ciclasa. Estas acciones permiten el control de la tumorigénesis y la mutación que ocurre en NF1 explica la predisposición al desarrollo de tumores en esta enfermedad. Basado en las gráficas de: (Helfferich et al., 2016; Lobbous et al., 2020).

Por otra parte, se ha buscado una correlación entre las distintas regiones en que se produce la mutación de la neurofibromina y el desarrollo de tumores. Hasta el momento los estudios genéticos que han intentado demostrar esta relación, han sido contradictorios (Xu et al., 2018). Las mutaciones en el dominio rico en cisteína/serina (residuos 543-909) son las que mejor se han correlacionado estadísticamente con el desarrollo de tumores del tracto óptico, hasta el momento (Xu et al., 2018).

Clasificación tumoral actual

La clasificación internacional de tumores humanos fue una iniciativa de los directores ejecutivos de la organización mundial de la salud (OMS) en 1956 (Louis et al., 2007). Hasta la cuarta edición de esta clasificación se ha utilizado un sistema que predice el comportamiento biológico de las neoplasias (Louis et al., 2007). Este sistema funciona como una “escala de malignidad” y permite definir la terapia de elección para cada caso en particular (Louis et al., 2007).

En la cuarta edición del 2007, se describieron cuatro grados de malignidad, lo que permitió clasificar los gliomas en cuatro subclases, dependiendo de sus características (Louis et al., 2007). Estas características pueden ser aplicadas también para otros tumores del SNC (**Tabla 1**). Esta clasificación basada únicamente en características histológicas ha sido desplazada recientemente por una aproximación más molecular en la actualización de la cuarta edición de la clasificación OMS de tumores del sistema nervioso central en 2016 (Komori, 2017) (**Tabla 1**).

Tabla 1

Clasificación de gliomas (OMS 2016)

Grado	Clasificación	Características	Fenotipo molecular
I	Astrocitoma pilocítico	Celularidad leve a moderada con fibras de Rosenthal y cuerpos granulares eosinofílicos. Posibilidad de una	Fusión BRAF-KIAA1549 (>70%)

		curación completa después de una resección total	
II	Astrocitoma difuso	Leve hiper celularidad y atipia nuclear (alargado, irregular e hiper cromático)	IDH1/2 (90%) ATRX (90%) Codelección 1p/19q (0%)
	Oligodendroglioma	Núcleo uniforme con cromatina finamente granular, rodeado de un halo claro citoplasma. La vascularización se compone de capilares de pared fina. Apariencia de "huevo frito" en la fijación con formalina	Codelección 1p/19q (100%) ATRX (0%)
III	Astrocitoma anaplasico	Celularidad y mitosis aumentadas. Requieren tratamiento con quimioterapia y radioterapia.	IDH1/2 (91%) ATRX (89%) Codelección 1p/19q (0%)
	Oligodendroglioma	Celularidad y mitosis aumentadas. Requieren tratamiento con quimioterapia y radioterapia.	Codelección 1p/19q (100%) IDH1/2 (100%) ATRX (3%)
IV	Glioblastoma	Proliferación microvascular y necrosis. Siguen un desenlace fatal a	IDH1/2 (10%) ATRX (18%) Codelección 1p/19q (0%)

		pesar del tratamiento	
--	--	-----------------------	--

Basada en la tabla de:(Waker and Lober, 2019)

Gliomas del nervio óptico

El tumor del sistema nervioso central que afecta con mayor frecuencia a los pacientes con NF1 es el glioma del nervio óptico (15-20%) (Campen and Gutmann, 2018). En promedio se presentan a los 4.5 años de edad y son extremadamente raros después de los 7 años (Campen and Gutmann, 2018). Estos pueden localizarse virtualmente en cualquier parte de la vía óptica, siendo la localización prequiasmática la más común (Eoli et al., 2019). Es importante aclarar que sólo el 30-50% de los casos son sintomáticos y un tercio de los pacientes requerirán tratamiento (Eoli et al., 2019).

Los gliomas del nervio óptico son astrocitomas pilocíticos que se caracterizan por presentar un componente sólido y quístico de gran realce a la RMN (Fried et al., 2013). Microscópicamente, está compuesto por células bipolares de apariencia fibrilar, con procesos citoplasmicos "pilosos". Los dos hallazgos más característicos son las fibras de Rosenthal y los cuerpos granulares eosinofílicos (Fried et al., 2013). En la inmunohistoquímica, presentan como marcador característico la proteína fibrilar ácida glial (GFAP, proteína que hace parte del citoesqueleto en los astrocitos), OLIG 2 y SOX10 (factores de transcripción nuclear implicados en el desarrollo embrionario del SNC) (Fried et al., 2013).

Sin embargo, la caracterización histológica y molecular de estos tumores en pacientes con NF1 ha sido difícil. Esto se debe a que a este tipo tumores, rara vez se les realiza una biopsia o son operados. Adicionalmente, las muestras que se han logrado tomar corresponden a gliomas de bajo grado (OMS 2016 Grado 1), que no crecen en ambientes *in vitro* y se tornan senescentes (Campen and Gutmann, 2018).

El comportamiento de los gliomas del tracto óptico es impredecible por lo que requieren vigilancia anual hasta los 10 años y posteriormente bianual hasta los 18 años (Campen and Gutmann, 2018). Cuando existe progresión clínica de la enfermedad, la quimioterapia es el tratamiento de elección (Campen and Gutmann, 2018). La primera línea, propuesta por Packer et al. incluye agentes

alquilantes como la vincristina y el carboplatino (Campen and Gutmann, 2018). En muchos casos es imposible llevar a cabo una resección quirúrgica notable de estos tumores por su localización (Campen and Gutmann, 2018).

Gliomas del tallo cerebral

Los gliomas del tallo cerebral corresponden al segundo subtipo (18%) más frecuente de tumores presentes en los pacientes con NF1 (Mahdi et al., 2017). Estos se presentan a una edad más tardía que los tumores de la vía del nervio óptico (7 años) (Mahdi et al., 2017). La mayoría se localizan principalmente en el mesencéfalo (36%) y el bulbo raquídeo (30%) (Mahdi et al., 2017).

En un poco más de la mitad de los casos no se presentan síntomas (56%) (Mahdi et al., 2017). En el resto, los síntomas incluyen neuropatías craneales (de acuerdo a la localización del tumor), dolor de cabeza, alteraciones del estado de conciencia, ataxia o hidrocefalia (esta es más común cuando el tumor es un glioma tectal) (Mahdi et al., 2017).

Los tumores de tallo cerebral en pacientes pediátricos sin NF1 son en su mayoría gliomas pontinos intrínsecos difusos (DIPG), cuyo pronóstico es ominoso (sobrevida del 10% a los 2 años) (Hu et al., 2016). A diferencia de estos los gliomas del tallo cerebral en pacientes con NF1 tienen un curso benigno y una mayor supervivencia (Mahdi et al., 2017). Sin embargo, la literatura respecto a los tumores de tallo cerebral en NF1 es escasa ya que hasta la fecha solo hay cuatro series retrospectivas reportadas (Mahdi et al., 2017).

Los dos estudios más grandes hasta la fecha, que han evaluado de forma retrospectiva pacientes con NF1 y tumores de tallo cerebral, demostraron que la supervivencia en general con un seguimiento promedio de 8.5 años, es del 92.5% al 95.65% (Mahdi et al., 2017; Ullrich et al., 2007). La serie de Mahdi et al. con 133 pacientes, demostró que estos tumores no requieren de una intervención específica y tienen una mayor supervivencia si no se realiza ningún tratamiento (Mahdi et al., 2017). La quimioterapia con mejor evidencia hasta el momento para tumores de tallo recurrentes, en los que la radioterapia no pueda ser utilizada, es el régimen carboplatino/vincristina (Campian and Gutmann, 2017).

Otros tumores del sistema nervioso central

Los gliomas de alto grado afectan a menos del 1% de la población con NF1 (Lobbous et al., 2020). Rosenfeld et al. han reportado la incidencia (3%) más alta de gliomas de alto grado en pacientes con NF1 (Rosenfeld et al., 2010). Sin embargo, diversos estudios muestran que hay un riesgo 10-50 veces mayor de desarrollar estos tumores en adultos jóvenes afectados por NF1 (Lobbous et al., 2020). Se estima que se presentan en promedio a los 38.3 años, una edad mucho menor que la que presentan los pacientes sin NF1 (Lobbous et al., 2020). Recientemente se ha descrito otro subtipo de tumores parecidos a los astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA) característicos de la Esclerosis Tuberosa como se pudo evidenciar en una serie de 12 pacientes con NF1 (Células de gran tamaño con abundante citoplasma eosinofílico y nucléolos prominentes) (Eoli et al., 2019). Estos tumores son causados por una sobreactivación de la vía mTOR, subsecuente a la inactivación bialélica del gen NF1 (Eoli et al., 2019).

NF1 es una condición genética cuya base molecular predispone al desarrollo de tumores del SNC y podría considerarse un síndrome de cáncer hereditario. Debido a lo anterior, en la literatura se han descrito una gran variedad de tumores en el SNC, con características patológicas diversas, asociados a esta condición (**Tabla 2**).

Tabla 2. Revisión de la literatura, otros tumores del SNC en pacientes con NF1

Tipo de tumor	Autor y año	Edad	Terapia adyuvante al manejo quirúrgico	Seguimiento (Tiempo y desenlace)
Meduloblastoma	(Martínez-Lage et al., 2002)	6	RT	Cinco años. Libre de enfermedad.
Xantastrocitoma pleomórfico	(Hariharan et al., 2006)	39	RT y QT (Temozolomida, carmustina, carboplatino e irinotecán)	Tres años. Muerte.

		32	QT (PCV)	Un año. Recidiva tumoral
	(Horiguchi et al., 2011)	32	RT y QT (nimustina y temozolomida)	Veinte meses. Libre de enfermedad.
	(Saikali et al., 2005)	30	RT y QT (Temodal)	Treinta y cinco meses. Muerte.
Tumor glioneuronal formador de rosetas	(Alturkustani and Ang, 2012)	41	Na	Veintitrés años. Libre de enfermedad.
	(Kemp et al., 2012)	33	Na	Sd
Glioblastoma	(Arita et al., 2013)	14	QT (Temozolomid a)	Treinta meses. Muerte.
	(Miyata et al., 2005)	30	QT (PCV)	Diez meses. Recidiva tumoral.
Gliosarcoma	(Cheong et al., 2010)	26	RT (Temozolomid a)	Treinta y nueve meses. Dos recidiva tumorales.
Astrocitoma pilocítico anaplasico	(Hsieh et al., 2012)	47	RT y QT (Temozolomid a)	Veinte meses. Libre de enfermedad.
	(Peters et al., 2011)	14	RT y QT (Vincristina, carboplatino, temozolomida, bevacizumab e irinotecán).	Muerte

		16	QT (Vincristina, carboplatino y temozolomida)	Muerte
	(Tsuda et al., 2011)	70	RT, QT (Temozolomida)	Dieciséis meses. Libre de enfermedad.
Leiomiomas intracraneales	(Jhas et al., 2009)	14	Na	Veinticuatro meses. Libre de enfermedad.
Astrocitoma pilomixóide	(Khanani et al., 2006)	9	QT (vincristina y carboplatino)	Doce meses. Libre de enfermedad.
Tumor neuroepitelial disembrionario	(Lellouch-Tubiana et al., 1995)	13	Na	Cinco años. Libre de enfermedad.
		16	Na	Un año. Libre de enfermedad.
Glioma inducido por radiación	(Madden et al., 2014)	19	RT	Cuatro semanas. Muerte
		12	RT	Cuatro meses. Muerte
Neurocitoma	(Raja et al., 2008)	7	QT (carboplatino)	Dos meses. Libre de enfermedad.
Ependimoma	(Riffaud et al., 2002)	7	Na	Quince meses. Libre de enfermedad.
		12	RT	Seis meses. Muerte.
Macroadenoma hipofisario	(Smith and Santoreneos, 2017)	12	Na	Sd

Tumor rabdoide/teratoide atípico	(Tornese et al., 2015)	9	RT, QT (etopósido, ciclofosfamida, carboplatino y tiotepa)	Seis meses. Muerte.
Linfoma del sistema nervioso central	(Zein et al., 2004)*	47	QT (Metotrexato)	Sd

QT: Quimioterapia, RT: Radioterapia, Na: No aplica; *No se realizó resección.

Tumores del sistema nervioso periférico

Los tumores del sistema nervioso periférico, son los más característicos y frecuentes en la NF1 (Stefanaki et al., 2012). La presencia de dos neurofibromas cutáneos o un neurofibroma plexiforme se ha encontrado en el 85% de los pacientes con la condición (Stefanaki et al., 2012).

Los neurofibromas son los tumores benignos más comunes de la vaina del nervio periférico (Messersmith and Krauland, 2020). Son catalogados como tumores benignos (OMS 2016 grado I) y se componen típicamente de varios tipos celulares que incluyen células de Schwann con núcleos alargados, fibroblastos multipolares más grandes y una gran mezcla de células inflamatorias como los mastocitos (Messersmith and Krauland, 2020). Estas células están rodeadas de un fondo mixoide laxo poco celular, compuesto de fibras de colágeno que tienen un aspecto de "puré de zanahoria" (Messersmith and Krauland, 2020). La inmunohistoquímica en este tumor muestra marcadores S-100 (proteína con alta expresión en derivados de la cresta neural), SOX10 y vimentina (filamento intermedio tipo III con alta expresión en células mesenquimales). Los neurofibromas plexiformes se caracterizan por originarse de la región central de un nervio periférico, (generalmente de gran calibre) y estar compuestos de múltiples fascículos, a diferencia de las otras clases (Ortonne et al., 2018). Los neurofibromas plexiformes pueden tener una transformación maligna en el 50-75% de los casos y convertirse en tumores maligno de la vaina del nervio periférico (TMVNP) con una incidencia de 8 a 13% (Stefanaki et al., 2012).

Los TMVNP constituyen la primera causa de mortalidad en pacientes con NF1 (38-45%) (Eoli et al., 2019). Se catalogan como tumores de tejidos blandos que

se originan en la vaina del nervio periférico debido a la gran cantidad de células en huso que presentan, con núcleos hipercromáticos y citoplasma eosinófilo (Rodríguez et al., 2012). En el 85% de los casos presentan características de alta malignidad como alta celularidad, altos índices mitóticos y áreas de necrosis (Rodríguez et al., 2012). Aunque presentan múltiples patrones histológicos se asocia usualmente a un patrón similar al sarcoma pleomórfico (Rodríguez et al., 2012). Dos subclases de este tumor son más frecuentes en el contexto de NF1: el TMVNP con diferenciación rabiomoblástica (tumor tritón maligno) y el TMVNP glandular (Rodríguez et al., 2012). Se ha propuesto un modelo en el que los TMVNP se caracterizan por una inactivación bialélica del gen NF1 (Prudner et al., 2019.). Sin embargo, esto es insuficiente para que se dé la transformación maligna del tumor (Prudner et al., 2019). Debe ocurrir una cascada de mutaciones adicionales en los genes CDKN2A, TP53, EGFR y SUZ12 (Prudner et al., 2019.).

Los tumores espinales en NF1 tienen una incidencia alta (35.7%-40%) (Shofty et al., 2019). Generalmente generan compromiso foraminal (57% de los casos), intradural-extramedular (37% de los casos) y únicamente el 2.5% de los casos corresponden a tumores intramedulares (Shofty et al., 2019). Las series reportadas en la literatura, muestran que son asintomáticos en la mayoría de los casos (solo el 2% presentan síntomas), por lo que son encontrados de forma incidental (Shofty et al., 2019).

La única indicación para manejo quirúrgico es la presencia de un déficit neurológico progresivo (Mauda-Havakuk et al., 2017). Hasta el momento solo Mauda-Havakuk et al. han propuesto una escala para estratificar el riesgo de presentar un potencial déficit neurológico, de acuerdo a la localización del neurofibroma (Mauda-Havakuk et al., 2017). Los neurofibromas paraespinales y "kissing neurofibromas" (en espejo bilaterales), son los que presentan mayor riesgo (Mauda-Havakuk et al., 2017).

Por otro lado, se considera que todos los TMVNP deben ser sometidos a una escisión quirúrgica completa con márgenes negativos para una curación completa (Prudner et al., 2019.). Sin embargo, esto es pocas veces posible debido a la localización del tumor (Prudner et al., 2019.). Por este motivo se están llevando a cabo ensayos clínicos para probar la eficacia de ciclos de quimioterapia (como epirubicina e ifosfamida), radioterapia o prevención de la transformación maligna de los neurofibromas por medio de inhibidores de la

proteína MEK (Prudner et al., 2019.). El pronóstico de los TMVNP es ominoso, ya que la supervivencia a los 3 años es aproximadamente del 64% y a los 5 años es tan solo del 35-50% (Prudner et al., 2019.).

Discusión

La mayoría de tumores que se presentan durante la edad pediátrica, son gliomas de bajo grado y esto es válido para los que se encuentran en pacientes con NF1 (Helfferich et al., 2016). Estos tumores son en su mayoría astrocitomas pilocíticos (OMS 2016 grado I). Aunque se han hecho reportes de caso en la literatura de una gran variedad de tumores con características malignas, estos son esporádicos y no son representativos de la población con NF1. El tumor más frecuente con alto grado de malignidad que pueden desarrollar los pacientes con NF1 es el TMVNP que es la transformación maligna de un neurofibroma plexiforme, en la mayoría de los casos.

Los tumores en pacientes con NF1 se localizan con mayor frecuencia en el tracto óptico (66%) y el tallo cerebral (17%), siendo el cerebelo (4%) una localización poco frecuente. Tienen una presentación que es frecuentemente más asintomática, menor progresión radiológica, mayor sobrevida y menor necesidad de realizar intervenciones terapéuticas (Helfferich et al., 2016; Thangarajh and Gutmann, 2012). En contraste con lo anterior, los astrocitomas pilocíticos que ocurren en pacientes sin NF1 estos se localizan con mayor frecuencia en el cerebelo (33%) y el tracto óptico (27%) (Thangarajh and Gutmann, 2012). Estas diferencias clínicas marcadas se explican por los mecanismos moleculares subyacentes a los tumores en el contexto de NF1. Los astrocitomas pilocíticos asociados a NF1 tienen mecanismos moleculares oncogénicos diferentes a los de su contraparte no asociada a NF1, ya que presentan mutaciones de los genes de la vía MAPK/ERK, mientras que los astrocitomas pilocíticos presentan una activación del protooncogén BRAF, debido a una fusión de este gen con KIAA1549 (Helfferich et al., 2016; Lobbous et al., 2020).

Esta diferencia en la oncogénesis tumoral también abre el camino a desarrollar medicamentos contra dianas terapéuticas específicas de la cascada RAS. Hasta el momento el selumetinib (inhibidor de la proteína MEK) es el medicamento más prometedor (Fangusaro et al., 2019). Se han realizado algunos ensayos clínicos fase II para el tratamiento de neurofibromas plexiformes y gliomas de

bajo grado inoperables con énfasis en aquellos localizados en el nervio óptico (Fangusaro et al., 2019). La inmunoterapia surge también como una prometedora alternativa en el contexto de tumores en pacientes con NF1, ya que en microambientes se ha demostrado que estos presentan infiltrado linfocitario y PD-L1 (Ligando 1 de muerte programada) (Wang et al., 2018).

Estas nuevas terapias son de gran importancia para el futuro ya que la radioterapia es problemática en el contexto de gliomas de bajo grado en pacientes con NF1, (alto riesgo de desarrollo de tumores secundarios y enfermedad de Moya-Moya). Así mismo, la caracterización de mutaciones específicas del gen de la neurofibromina permitirá predecir el desarrollo de cada clase de tumor en esta población. Lo que se ha aprendido hasta el momento de los tumores en NF1 puede ser utilizado por la neurocirugía, neuropatología y neuroncología ya sea para el desarrollo de nuevos tratamientos o nuevos modelos experimentales.

Conclusiones

La NF1 es un síndrome de cáncer hereditario que predispone a sus pacientes a una gran variedad de neoplasias del sistema nervioso. La mayoría de estos son tumores benignos y no requieren tratamiento, en contraste a los tumores que presentan los pacientes sin NF1. Se han reportado tumores de características malignas en esta enfermedad, por lo que se deben tener en cuenta al momento de evaluar un paciente con NF1 que presente una neoplasia. La inactivación bialélica de la neurofibromina es el desencadenante de la mayoría de tumores en estos pacientes, lo cual suscita la búsqueda de nuevos tratamientos y marcadores genéticos que permitan predecir el desarrollo de tumores en esta población.

Referencias

Alturkustani, M. and Ang, L.-C. (2012), "Rosette-forming glioneuronal tumour of the 4th ventricle in a NF1 patient", *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, Vol. 39 No. 1, pp. 95–96.

Arita, H., Narita, Y., Ohno, M., Miyakita, Y., Okita, Y., Ide, T. and Shibui, S. (2013), "Management of glioblastoma in an NF1 patient with moyamoya syndrome: a

case report", *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, Vol. 29 No. 2, pp. 341–345.

Campen, C.J. and Gutmann, D.H. (2018), "Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1", *Journal of Child Neurology*, Vol. 33 No. 1, pp. 73–81.

Campian, J. and Gutmann, D.H. (2017), "CNS Tumors in Neurofibromatosis", *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, Vol. 35 No. 21, pp. 2378–2385.

Cheong, J.-H., Kim, C.-H., Kim, J.-M. and Oh, Y.-H. (2010), "Transformation of intracranial anaplastic astrocytoma associated with neurofibromatosis type I into gliosarcoma: case report", *Clinical Neurology and Neurosurgery*, Vol. 112 No. 8, pp. 701–706.

Eoli, M., Saletti, V. and Finocchiaro, G. (2019), "Neurological malignancies in neurofibromatosis type 1", *Current Opinion in Oncology*, Vol. 31 No. 6, pp. 554–561.

Fangusaro, J., Onar-Thomas, A., Poussaint, T.Y., Wu, S., Ligon, A.H., Lindeman, N., Banerjee, A., et al. (2019), "LGG-02. A PHASE II PROSPECTIVE TRIAL OF SELUMETINIB IN CHILDREN WITH RECURRENT/PROGRESSIVE PEDIATRIC LOW-GRADE GLIOMA (PLGG) WITH A FOCUS UPON OPTIC PATHWAY/HYPOTHALAMIC TUMORS AND VISUAL ACUITY OUTCOMES: A PEDIATRIC BRAIN TUMOR CONSORTIUM (PBTC) STUDY, PBTC-029B", *Neuro-Oncology*, Vol. 21 No. Supplement_2, pp. ii98–ii99.

Fried, I., Tabori, U., Tihan, T., Reginald, A. and Bouffet, E. (2013), "Optic pathway gliomas: a review", *CNS Oncology*, Vol. 2 No. 2, pp. 143–159.

Gutmann, D.H. (2008), "Using Neurofibromatosis-1 to Better Understand and Treat Pediatric Low-Grade Glioma", *Journal of Child Neurology*, Vol. 23 No. 10, pp. 1186–1194.

Gutmann, D.H., Ferner, R.E., Listernick, R.H., Korf, B.R., Wolters, P.L. and Johnson, K.J. (2017), "Neurofibromatosis type 1", *Nature Reviews. Disease Primers*, Vol. 3, p. 17004.

Hariharan, S., Donahue, J.E., Garre, C., Origone, P. and Grewal, R.P. (2006), "Clinicopathologic and genetic analysis of siblings with NF1 and adult-onset gliomas", *Journal of the Neurological Sciences*, Vol. 247 No. 1, pp. 105–108.

Helfferrich, J., Nijmeijer, R., Brouwer, O.F., Boon, M., Fock, A., Hoving, E.W., Meijer, L., et al. (2016), "Neurofibromatosis type 1 associated low grade gliomas: A comparison with sporadic low grade gliomas", *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Vol. 104, pp. 30–41.

Horiguchi, S., Mitsuya, K., Watanabe, R., Yagishita, S. and Nakasu, Y. (2011), "Pleomorphic xanthoastrocytoma and moyamoya disease in a patient with neurofibromatosis type 1 - case report -", *Neurologia Medico-Chirurgica*, Vol. 51 No. 4, pp. 310–314.

Hsieh, M.-S., Ho, J.T.-M., Lin, L.-W., Tu, P.-H., Perry, A. and Huang, A.P.-H. (2012), "Cerebellar anaplastic pilocytic astrocytoma in a patient of neurofibromatosis type-1: case report and review of the literature", *Clinical Neurology and Neurosurgery*, Vol. 114 No. 7, pp. 1027–1029.

Hu, J., Western, S. and Kesari, S. (2016), "Brainstem Glioma in Adults", *Frontiers in Oncology*, Vol. 6, available at: <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00180>.

Jhas, S., Henriques, L., Hawkins, C., Bouffet, E. and Rutka, J.T. (2009), "An intracranial leiomyosarcoma in a child with neurofibromatosis type 1", *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, Vol. 36 No. 4, pp. 491–495.

Kemp, S., Achan, A., Ng, T. and Dexter, M. a. J. (2012), "Rosette-forming glioneuronal tumour of the lateral ventricle in a patient with neurofibromatosis 1", *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, Vol. 19 No. 8, pp. 1180–1181.

Khanani, M.F., Hawkins, C., Shroff, M., Dirks, P., Capra, M., Burger, P.C. and Bouffet, E. (2006), "Pilomyxoid astrocytoma in a patient with neurofibromatosis", *Pediatric Blood & Cancer*, Vol. 46 No. 3, pp. 377–380.

Kresak, J.L. and Walsh, M. (2016), "Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis", *Journal of Pediatric Genetics*, Vol. 5 No. 2, pp. 98–104.

Le, C. and Bedocs, P.M. (2020), "Neurofibromatosis", *StatPearls*, StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459329/> (accessed 30 January 2020).