

Síndromes neurocutáneos y leucemia linfoide aguda: a propósito de un caso

Neurocutaneous syndromes and acute lymphoid leukemia: a case report

Yamelis Silva Cruz^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-8674-6070>

Mildrey Gil Agramonte¹ <https://orcid.org/0000-0001-9651-2315>

Marilyn Chaviano de León¹ <https://orcid.org/0000-0001-7918-9200>

Andrea Menéndez Veitía¹ <https://orcid.org/0000-0001-5455-6897>

Sergio Machín García¹ <http://orcid.org/0000-0002-8727-5896>

Francisco Valdés Cabrera¹ <https://orcid.org/0000-0002-6037-6806>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los síndromes neurocutáneos comprenden un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios que comprometen principalmente la piel y el sistema nervioso central. Dentro de estos se incluye la neurofibromatosis, la esclerosis tuberosa y la enfermedad de Von-Hippel Lindau. Se caracterizan por presencia de displasia en distintos tejidos y formación de tumores en diversos órganos. Se ha descrito también un riesgo relativo aumentado para leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielomonocítica crónica y linfoma no Hodgkin.

Objetivo: Describir caso de paciente con diagnóstico de síndrome neurocutáneo (esclerosis tuberosa) que desarrolló a los 6 años una leucemia linfoide aguda.

Caso clínico: Paciente femenina, seis años de edad, con antecedentes de síndrome neurocutáneo tipo esclerosis tuberosa diagnosticado a los dos años de edad. Comenzó con síndrome febril, adenopatías cervicales y hepatoesplenomegalia. El hemograma mostró anemia, trombocitopenia grave y leucocitosis con presencia de blastos. En el medulograma se observó una

infiltración de 90 % de blastos linfoides, por lo que se diagnosticó como una leucemia linfocítica aguda.

Conclusiones: La coexistencia de síndromes neurocutáneos y leucemia linfocítica aguda no es frecuente. Se describe una paciente con ambas enfermedades, que fallece a pesar del tratamiento.

Palabras clave: síndromes neurocutáneos; esclerosis tuberosa; leucemia linfocítica aguda.

ABSTRACT

Introduction: Neurocutaneous syndromes comprise a heterogeneous set of hereditary disorders mainly affecting the skin and the central nervous system. Among the conditions included are neurofibromatosis, tuberous sclerosis and von Hippel-Lindau disease, characterized by dysplasia in various tissues and the formation of tumors in various organs. Increased relative risk has also been described for acute lymphoblastic leukemia, chronic myelomonocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma.

Objective: Describe the case of a patient diagnosed with neurocutaneous syndrome (tuberous sclerosis) who developed acute lymphoid leukemia at age six.

Clinical case: A case is presented of a female six-year-old patient with a history of neurocutaneous syndrome, tuberous sclerosis type, diagnosed at age two. The patient started with febrile syndrome, cervical adenopathies and hepatosplenomegaly. The blood count revealed anemia, severe thrombocytopenia and leukocytosis with the presence of blasts, whereas the medullogram showed 90% infiltration by lymphoid blasts, leading to the diagnosis of acute lymphoid leukemia.

Conclusions: Coexistence of neurocutaneous syndromes and acute lymphoid leukemia is not frequent. A case is described of a patient with both conditions who died despite the treatment indicated.

Keywords: neurocutaneous syndromes; tuberous sclerosis; acute lymphoid leukemia.

Recibido: 20/12/2020

Aceptado: 07/12/2020

Introducción

Los síndromes neurocutáneos (SNC) comprenden un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios que comprometen principalmente la piel y el sistema nervioso central, estructuras que tienen un origen común en el ectodermo, cuya formación se inicia en las fases precoces del desarrollo embrionario.⁽¹⁾ Dentro de estos se incluye la neurofibromatosis (NF), la esclerosis tuberosa (ET) y la enfermedad de Von-Hippel Lindau. Se caracterizan por la presencia de displasia en distintos tejidos y la formación de tumores en diversos órganos.⁽²⁾

La neurofibromatosis tipo 1 es la enfermedad genética de transmisión autosómica dominante más frecuente en los seres humanos. Su incidencia se estima en un caso cada 3 500 personas, con una frecuencia muy elevada (50 %) de mutaciones nuevas. Los pacientes presentan gran diversidad de manifestaciones clínicas, con predisposición a desarrollar procesos malignos. Los más frecuentes son los del sistema nervioso central.⁽³⁾ Se ha descrito también un riesgo relativo aumentado para leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielomonocítica crónica y linfoma no Hodgkin. Se postula, entre otros mecanismos desencadenantes, que el gen de la NF-1, localizado en el brazo largo del cromosoma 17, codifica la neurofibromina, la proteína reguladora de la actividad rasguanósín trifosfatasa (ras-PAG), con función supresora tumoral. La ausencia de esta actividad por mutación desencadenaría la proliferación celular descontrolada.⁽⁴⁾

La esclerosis tuberosa es la más representativa de las enfermedades neurocutáneas. Es un trastorno multisistémico que presenta un patrón de herencia autosómico dominante y se caracteriza por la presencia de crecimiento de hamartomas en cerebro, ojos, piel, riñones, corazón y pulmón. Se debe a la mutación heterocigótica en uno de los dos genes supresores de tumor TSC1 y TSC2. Estas alteraciones junto a la desregulación del mTOR favorece la aparición de neoplasias malignas, fundamentalmente del sistema nervioso central y en menor medida hematológicas.⁽⁵⁾

Se presenta paciente femenina con antecedentes de ET desde los dos años de edad, que presentó con una LLA a los seis años.

Presentación de caso

Paciente femenina, seis años de edad, piel negra, antecedentes de SNC tipo ET diagnosticado a los dos años de edad, con elementos de retraso mental y episodios convulsivos, para lo que llevó tratamiento con vigabatrina y carbamazepina.

Comenzó con un síndrome febril agudo y dolor abdominal difuso, presencia al examen físico de adenopatías cervicales y hepatoesplenomegalia de tres centímetros. El hemograma mostró anemia, trombocitopenia grave y leucocitosis con presencia de blastos linfoides en el extendido de sangre periférica. En el medulograma se observó una infiltración del 90 % de blastos linfoides, por lo que se diagnosticó como una leucemia linfóide aguda con inmunofenotipo de estirpe bifenotípica B/mieloide. Comenzó tratamiento con protocolo ALL-IC-2009, y se estratificó como alto riesgo por no tener respuesta al tratamiento. Durante el tratamiento intensivo mostró episodios convulsivos relacionados con la enfermedad de base, ya que se descartó, la infiltración del sistema nervioso central mediante estudios imagenológicos y del líquido cefalorraquídeo. Presentó una recaída precoz sin respuesta al tratamiento y falleció en progresión de la leucemia.

Discusión

Los síndromes neurocutáneos, son enfermedades de base genética caracterizadas por lesiones cutáneas asociadas a un aumento de susceptibilidad a tumores neurales o del sistema nervioso. Los principales son: la NF tipo 1 y la ET.^(1,6)

En el caso de la neurofibromatosis, la incidencia global de procesos malignos en pacientes afectados se estima de 4,4 - 5,2 % con mayor riesgo para tumores del sistema nervioso central, incluidos gliomas y astrocitomas malignos. Se ha descrito un riesgo relativo aumentado para LLA, leucemia mielomonocítica crónica y linfoma no Hodgkin.⁽⁷⁾

En estudio publicado en 2013, *Galbiati* y otros, describieron el caso de dos gemelas univitelinas con NF tipo 1 y una LLA a los seis años de edad.⁽⁸⁾ Otros autores plantean la asociación de esta enfermedad con la leucemia mielomonocítica juvenil y el xantogranuloma juvenil.^(9,10)

Un estudio reciente sobre los avances de la predisposición genética a la LLA menciona la NF1 como un factor predisponente, conjuntamente con el síndrome de Noonan, síndrome de *Liu Fraumeni* y el síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo (CMMRD).⁽⁴⁾

En el caso de la esclerosis tuberosa, el complejo TSC es el principal regulador negativo de mTOR que activa la progresión del ciclo celular y conduce a un crecimiento descontrolado.⁽¹¹⁾

Una investigación publicada en 2018, sobre la expresión del gen TSC en 62 pacientes egipcios con leucemia aguda de novo, evaluó la correlación de la expresión del gen TSC con la tasa de respuesta y otros factores pronósticos. TSC1 / TSC2 mostró una mayor expresión génica en leucemias agudas en comparación con los controles. TSC1 fue significativamente mayor en las LLA de estirpe T, mientras que TSC2 fue significativamente mayor en LLA-B. La expresión no mostró una correlación significativa con los factores pronósticos conocidos. La sobreexpresión de TSC1 / TSC2 podría estar implicada en el proceso de leucemogénesis.⁽¹²⁾

La presentación del caso resulta muy interesante por la asociación entre LLA y SNC del cual existen pocos reportes.

Referencias bibliográficas

1. Ullrich NJ. Neurocutaneous Syndromes and Brain Tumors. *J Child Neurol.* 2016 Oct; 31(12):1399-411. DOI: <https://10.1177/0883073815604220>
2. Gürsoy S, Erçal D. Genetic Evaluation of Common Neurocutaneous Syndromes. *Pediatr Neurol.* 2018 Dec;89:3-10. DOI: <https://10.1016/j.pediatrneurol.2018.08.006>

3. Cammarata-Scalisi F, Stock F, Velazco N, Da Silva G, Lacruz-Rengel MA, Avendano A. Hallazgos clínicos y epidemiológicos en la neurofibromatosis tipo 1 y el complejo esclerosis tuberosa en una serie de pacientes pediátricos. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2018;75(5):287-94. Spanish. DOI: <https://10.24875/BMHIM.M18000035>
4. Bloom M, Maciaszek JL, Clark ME, Pui CH, Nichols KE. Recent advances in genetic predisposition to pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol.* 2020 Jan;13(1):55-70. DOI: <https://10.1080/17474086.2020.1685866>
5. Gómez Cerdas MT, Vargas Morales JA. Esclerosis tuberosa. *Rev Méd Sinergia.* 2019 Mar; 4(3):21-37. DOI: <https://https://doi.org/10.31434/rms.v4i3.182>
6. Fernández Fernández MA, Morillo Rojas MD. Síndromes neurocutáneos. *Pediatr Integral* 2015;XIX(8):565-71.
7. Peltonen S, Kallionpää RA, Rantanen M, Uusitalo E, Lähteenmäki PM, Pöyhönen M, et al. Pediatric malignancies in neurofibromatosis type 1: A population-based cohort study. *Int J Cancer.* 2019 Dec;145(11):2926-32. DOI: <https://10.1002/ijc.32187>
8. Galbiati M, Lettieri A, Micalizzi C, Songia S, Morerio C, Biondi A et al. Natural history of acute lymphoblastic leukemia in neurofibromatosis type 1 monozygotic twins. *Leukemia.* 2013 Aug;27(8):1778-81. DOI: <https://10.1038/leu.2013.55>
9. Ríos SC, Mora HGA. Neurofibromatosis Tipo 1- Enfermedad de Von Recklinghausen-. *Rev Med Cos Cen.* 2014;71(610):249-52.
10. Gómez M, Batista O. Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y su diagnóstico molecular como estrategia del diagnóstico diferencial y a edades tempranas. *Rev Med. Chile* 2015 Oct;143:1320-30. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015001000011>
11. Simioni C, Martelli AM, Zauli G, Melloni E, Neri LM. Targeting mTOR in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cells.* 2019 Feb;8(2):190. DOI: <https://10.3390/cells8020190>
12. Arnaout H, Gad Allah F, Khorshid O, Elsaadany Z, Fouad N, Amer M. TSC gene expression in the newly diagnosed Egyptian acute leukemia patients. *Comparative Clin Pathol.* 2018Sept; 27,(5):1199-1204.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses de ningún tipo.

Contribuciones de los autores

Yamelis Silva Cruz: Recopilación de gran parte de la bibliografía utilizada y selección de artículos relevantes para revisión, hizo aportes importantes en la concepción del artículo, redacción del borrador, revisión crítica del contenido y aprobación de la versión final.

Mildrey Gil Agramonte: Recopilación de bibliografía relacionada con reporte de casos de síndromes neurocutáneos que desarrollaron tumores posteriores, participó en la revisión crítica del contenido y la aprobación de la versión final.

Marilyn Chaviano de León: Realizó aportaciones importantes en la concepción del artículo, revisión crítica del contenido y aprobación de la versión final.

Andrea Menéndez Veitía: Contribuyó con su experiencia en el reporte de casos y participó en la revisión crítica del contenido y la aprobación de la versión final.

Sergio Machín García: Realizó aportaciones importantes en la concepción del artículo, revisión crítica del contenido y aprobación de la versión final.

Francisco Valdés Cabrera: Participó en la recopilación de las bibliografías y en la redacción del artículo científico.