

# Neurofibromatosis tipo 1 y feocromocitoma bilateral

EDURNE LECUMBERRI PASCUAL, CONCHA SANABRIA PÉREZ Y NATALIA PÉREZ FERRE

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.*

## NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 AND BILATERAL PHEOCHROMOCYTOMA

Neurofibromatosis is an uncommon neurocutaneous disorder. There are two types: neurofibromatosis type 1, also known as von Recklinghausen's disease, and type 2. Neurofibromatosis type 1 is associated with endocrinological disorders that can occur throughout life, such as pheochromocytoma and carcinoid tumors. We report the case of a 50-year-old woman with a diagnosis of NF1 made 34 years previously, who developed bilateral pheochromocytoma, requiring two-stage laparoscopic adrenalectomy. We discuss the wide clinical spectrum of this disease and its association with multiple disorders, as well as its diagnosis, treatment and follow-up.

*Key words:* Neurofibromatosis. Pheochromocytoma. Bilateral.

La neurofibromatosis es una enfermedad neurocutánea poco frecuente. Hay 2 tipos, la tipo 1 o enfermedad de Von Recklinghausen y la tipo 2. La neurofibromatosis tipo 1 se asocia a afección endocrinológica, que puede acontecer a lo largo de la vida, y desarrollar diversos tipos de tumores, como el feocromocitoma y tumores carcinoides. Presentamos el caso de una mujer de 50 años, diagnosticada hacía 34 años de neurofibromatosis tipo 1, que había desarrollado feocromocitoma bilateral, y fue intervenida mediante suprarrenalectomía bilateral, por vía laparoscópica, en 2 tiempos. Se discute acerca del amplio espectro clínico de esta enfermedad, de su asociación con múltiples alteraciones endocrinológicas, así como su diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

*Palabras clave:* Neurofibromatosis. Feocromocitoma. Bilateral.

## INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 es una enfermedad de herencia autosómica dominante. Se debe a mutaciones en el gen de la neurofibromina 1, situado en el cromosoma 17q11.2<sup>1</sup>.

La proteína se expresa en múltiples tejidos: cerebro (neuronas y células de Schwann), hígado, bazo, timo y médula adrenal. Estas mutaciones resultan en una pérdida funcional de la proteína, lo que produce un amplio espectro clínico, condicionado en parte por su heterogeneidad.

Hay una clara relación entre la neurofibromatosis y la posibilidad de desarrollar múltiples enfermedades. En endocrinología se ha descrito mayor incidencia de feocromocitomas, tumores carcinoides, pubertad precoz, alteraciones tiroideas y retraso del crecimiento<sup>2</sup>.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 50 años que acudió a consulta de endocrinología para estudio prequirúrgico de una lesión en la glándula suprarrenal izquierda. Como antecedentes personales destaca una neurofibromatosis tipo 1 (NF1), diagnosticada hacía 34 años, migraña con aura en seguimiento por neurología, hernia de hiato, apendicectomía e histerectomía por miomatosis uterina. Entre los antecedentes familiares destaca que su padre y 3 hermanos están afectados de NF1, uno de ellos con afectación neurológica importante.

Correspondencia: Dra. E. Lecumberri Pascual.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos.  
Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.  
Correo electrónico: edurnelecumberri@hotmail.com

Manuscrito recibido el 19-9-2006 y aceptado para su publicación el 27-11-2006.



Fig. 1. Tomografía computarizada abdominal: lesión suprarrenal derecha de 7 cm y lesión suprarrenal izquierda de 1,8 cm.



Fig. 2. Tomografía computarizada abdominal: lesión suprarrenal izquierda de 2,1 cm y 1,6 cm.

Tres años antes la paciente había estado ingresada en la unidad coronaria por un cuadro de dolor centrotorácico opresivo coincidiendo con una crisis hipertensiva, con curva enzimática normal, ecocardiograma que mostraba hipertrofia septal, compatible con cardiopatía hipertensiva y un cateterismo normal.

Fue remitida con el diagnóstico de dolor torácico atípico e hipertensión arterial (HTA) a la unidad de HTA, donde se le diagnosticó un probable feocromocitoma bilateral, al presentar concentraciones elevadas de catecolaminas en plasma, cartografía de presión arterial (PA) compatible con HTA y 2 lesiones en ambas glándulas suprarrenales, la mayor de 7 cm, en la glándula suprarrenal derecha, y la más pequeña, de 1,8 cm, en la izquierda (fig. 1), observadas en la tomografía computarizada (TC). Fue intervenida del nódulo suprarrenal derecho, previa preparación con fenoxibenzamina, mediante suprarrenalectomía laparoscópica.

El estudio anatomopatológico confirmó el diagnóstico de feocromocitoma. Dos años más tarde realizó una interconsulta para preparación prequirúrgica de cirugía de lesión suprarrenal izquierda. La última analítica bioquímica presentaba un colesterol total de 280 mg/dl (< 200), el resto era normal. El estudio hormonal realizado mostraba elevación de catecolaminas: adrenalina libre, 674 pmol/l (< 367); noradrenalina libre, 3.685 pmol/l (< 1.625); dopamina libre < 180 pmol/l (< 150); dopamina total, 27 nmol/l (11,1-24,9); el resto de las catecolaminas totales, en rango de normalidad. La TC realizada 6 meses antes evidenciaba crecimiento del nódulo en la glándula suprarrenal izquierda, que había llegado al tamaño de 2,1 por 1,6 cm (fig. 2). Dado que la analítica no era reciente, se decidió posponer la cirugía. Se remitió a nuestras consultas para completar el estudio prequirúrgico de la masa suprarrenal izquierda. La paciente refería cifras de PA de 100-130/70-80 mmHg, mareos ocasionales con caída al suelo, sin pérdida de conocimiento. No había precisado tomar fármacos hipotensores ni había vuelto a presentar crisis hipertensiva similar a la previa. En la exploración presentaba buen estado general, PA de 110/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 68 lat/min, peso de 56,700 kg. Se palpaba una tiroides normal. La auscultación cardiopulmonar era normal. Destacaban múltiples neurofibromas (muchos de ellos pediculados) en cabeza, tronco y extremidades, así como manchas café con leche en la misma localización. Mostraba nódulos de Lisch en iris.

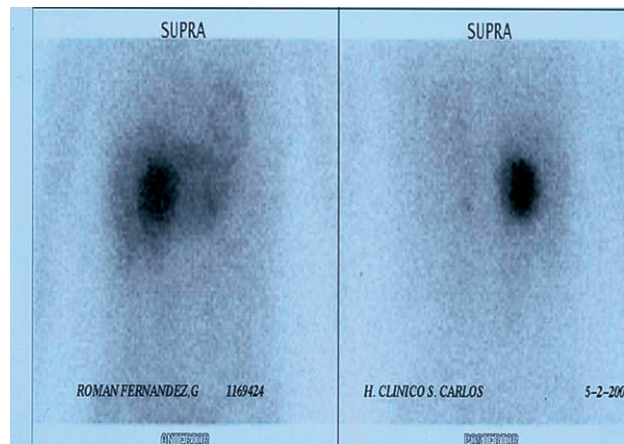


Fig. 3. Gammagrafía con metayodobencilguanidina: aumento de captación en la glándula suprarrenal izquierda.

Se repitió la analítica con el resultado siguiente: noradrenalina libre, 1.703 pmol/l (< 367); adrenalina libre, 340 pmol/l (< 1.625); dopamina libre < 180 nmol/l (< 150), y catecolaminas totales en rango de normalidad. El resto del estudio hormonal fue normal. El Holter de PA fue también normal. La gammagrafía con metayodobencilguanidina (MIBG) mostraba un aumento de la captación en glándula suprarrenal izquierda (fig. 3).

Se intervino quirúrgicamente a la paciente mediante suprarrenalectomía izquierda por vía laparoscópica, previa administración preoperatoria e intraoperatoria de hidrocortisona en infusión intravenosa. Se confirmó el diagnóstico con el estudio histológico, con tinción positiva para sinaptofisina (fig. 4). La evolución clínica posquirúrgica fue favorable, y la paciente quedó con una insuficiencia suprarrenal secundaria a la cirugía. Actualmente se encuentra asintomática, con cifras de PA e iones normales, con el tratamiento sustitutivo (glucocorticoides y mineralocorticoides). Se le realizó una densitometría ósea de control, que evidenció osteopenia en fémur. Está pendiente de estudio genético de SDHB, SDHC y SDHD.

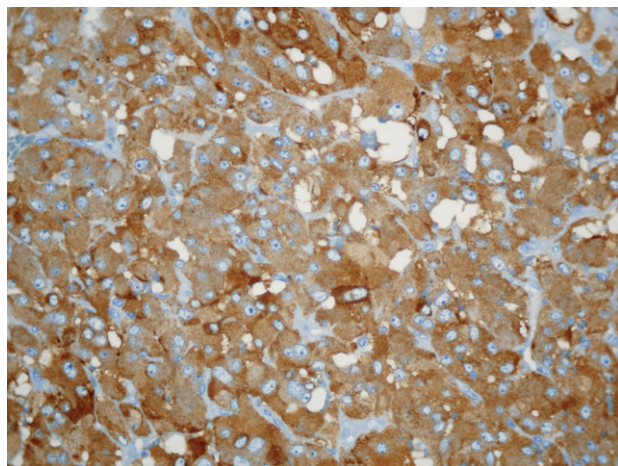


Fig. 4. Estudio histológico del tumor con tinción positiva para si-naptofinina

## DISCUSIÓN

La neurofibromatosis es una enfermedad neurocutánea de escasa prevalencia. Hay 2 tipos, la tipo 1 conocida como enfermedad de Von Recklinghausen (más del 90% de los casos) y la tipo 2. Su incidencia varía según el tipo, que es de 1/3.500 en la tipo 1 y de 1/35.000 en la tipo 2. De herencia autosómica dominante, por lo que la mitad de los casos son familiares, mientras que la otra mitad se debe a mutaciones esporádicas. El gen de la proteína neurofibromina se expresa en múltiples tejidos: cerebro (neuronas y células de Schwann), hígado, bazo, timo y médula adrenal. Cuando hay mutaciones en este gen, se produce una pérdida en la función de la proteína, lo que da lugar a un amplio espectro clínico, que está condicionado por la heterogeneidad de estas mutaciones.

El diagnóstico de la neurofibromatosis es un diagnóstico clínico, que debe confirmarse con la detección de la mutación en el gen de la NF1. Se realiza según los criterios modificados del NIH<sup>3</sup>, y deben presentarse 2 de los siguientes: 6 o más manchas café con leche; 2 o más neurofibromas de cualquier tipo o 1 neurofibroma plexiforme (células de Schwann, fibroblastos y mastocitos); pecas axilares o inguinales; 2 o más nódulos de Lisch (hamartomas iridianos), glioma óptico; alteraciones óseas (displasia del ala del esfenoideas, adelgazamiento de la cortical de huesos largos o pseudoartrosis) y familiares de primer grado afectados de NF1. En nuestro caso la paciente cumplía 4 de los criterios clínicos diagnósticos.

Los pacientes con NF1 están expuestos a desarrollar alteraciones de distintos grados a lo largo de la vida (tabla 1).

En cuanto a la HTA, es un hallazgo frecuente en pacientes con neurofibromatosis tipo 1 (1,5-2,5%)<sup>4</sup>. Puede considerarse esencial, pero se ha visto que lesiones vasculares que causen HTA son más frecuentes en pacientes con NF1. Se ha descrito feocromocitoma en el

TABLA 1. Manifestaciones clínicas de la neurofibromatosis tipo 1

Manifestaciones clínicas	Frecuencia
<b>Dermatológicas</b>	
Manchas café con leche	100%
Pecas axilares	> 60%
Xantogranuloma infantil	< 1%
<b>Neurológicas</b>	
Neurofibromas periféricos	100%
Neurofibromas plexiformes	30%
Malignización de nervios periféricos	1-2%
Gliomas del nervio óptico	1-15%
Neurofibromatosis espinal	1-2%
Epilepsia	5%
<b>Oftálmicas</b>	
Nódulos de Lisch	> 90%
Neurofibromas plexiformes en párpado y órbita	3%
<b>Psicológicas</b>	
Dificultades en aprendizaje	30%
Trastornos de la conducta	30%
<b>Vasculares</b>	
Estenosis de la arteria renal	1-2%
Estenosis arterias intracraneales	< 1%
<b>Esqueléticas</b>	
Escoliosis	10%
Seudoartrosis	2%
Displasia del ala esfenoidal	> 1%
<b>Endocrinológicas</b>	
Tumores neuroendocrinos	< 2%
Pubertad precoz	1-2%
Talla baja	31,5%
Hipertiroidismo	< 1%

20-56% de los pacientes en los que coexisten la HTA y la NF1. Por tanto, es muy importante tener en cuenta la posibilidad de un feocromocitoma en el 0,1-5,7% de aquellos con NF1, de los cuales, el 84,2% son unilaterales, un 9,6% son bilaterales, como en el caso de nuestra paciente, y un 6,1% son de origen ectópico<sup>5</sup>. La edad media del diagnóstico del feocromocitoma es 42 años. Ante cualquier masa adrenal detectada de forma incidental en un paciente con neurofibromatosis tipo 1 deberemos descartar un tumor secretor de catecolaminas<sup>4</sup>. Los pacientes con NF1, además, pueden presentar ganglioneuromas, que pueden ser confundidos con feocromocitomas no funcionantes. Es importante recordar también que el hecho de presentar neurofibromatosis tipo 1 representa un riesgo para la mujer gestante y para el feto, y es especialmente útil descartar un tumor en este grupo, ya que se han asociado al 56% de la tasa de mortalidad fetal y del 25-58% de la tasa de mortalidad materna<sup>6</sup>.

El feocromocitoma se asocia a síndromes genéticos (MEN 2, Von Hippel Lindau, NF1, tumores familiares del cuerpo carotídeo y síndromes asociados a mutaciones de la succinato deshidrogenasa -SDHB, SDHC y SDHD-). En estos casos se suele diagnosticar en edades más tempranas de la vida, con más frecuencia son bilaterales y tienen menos riesgo de malignización<sup>7</sup>. En cuanto a las mutaciones en el gen de la SDH, hasta la fecha hay pocos estudios de genotipo-fenotipo llevados a cabo, por lo que se conoce poco sobre la penetrancia y la expresividad de estas mutaciones. Mientras que los paragangliomas de cabeza y

cuello están asociados más frecuentemente a la mutación de la SDHD, los paragangliomas abdominales y feocromocitomas parecen estar más asociados con las mutaciones de la SDHB. Poco se sabe en relación al fenotipo de la mutación de la SDHC, ya que ha sido descrito en muy pocas familias<sup>8</sup>.

Por tanto, es importante realizar estudio genético en determinadas circunstancias: edad de presentación inferior a 21 años, feocromocitoma bilateral, paraganglioma e historia familiar de feocromocitoma o paraganglioma. En caso de que alguno de los familiares presente la mutación, se deberá hacer una revisión anual con el mismo protocolo clínico llevado a cabo con el paciente (seguimiento clínico, bioquímico y radiológico de por vida)<sup>9</sup>.

En cuanto al tratamiento de estos tumores, la cirugía, ya sea por vía laparoscópica o mediante laparotomía, es el único tratamiento curativo. La posibilidad de realizar la suprarrenalectomía por vía laparoscópica, contando con cirujanos expertos, ha reducido el número de complicaciones, con lo que disminuyó al 1% la mortalidad quirúrgica<sup>10</sup>.

En el caso de feocromocitomas bilaterales, como es el caso de nuestra paciente, no hay acuerdo con respecto al tipo de cirugía. Caben 2 posibilidades: realizar suprarrenalectomía bilateral, con la secuela de una insuficiencia suprarrenal permanente (el 30% desarrollará una crisis a lo largo de su vida), que precisará sustitución con glucocorticoides y mineralocorticoides y un seguimiento de por vida, o suprarrenalectomía unilateral (de la glándula más afectada), con vigilancia de la otra mediante análisis hormonal y pruebas de imagen<sup>11</sup>. En nuestro caso se optó por la técnica unilateral, del feocromocitoma más grande y probablemente más secretor. Se decidió resección de la glándula contralateral dado que la paciente presentaba hipotensión sintomática y el tumor había experimentado crecimiento. En cualquier caso el seguimiento de los pacientes intervenidos quirúrgicamente de feocromocitoma deberá hacerse de por vida, ya que el

riesgo de recidiva es del 16% en esporádicos y del 20% en familiares. Un 10% se comporta como maligno incluso tras haber transcurrido décadas<sup>12</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ledbetter DH, Rich DC, O'Connell P, Leppert M, Carey JC. Precise localization of NF1 to 17q11.2 by balanced translocation. *Am J Hum Genet.* 1989;44:20-4.
2. Riccardi VM. Neurofibromatosis: phenotype, natural history, and pathogenesis. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1992.
3. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the National Institutes of Health Criteria for Diagnosis of Neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics.* 2000;105:608-14.
4. Fossali E, Signorini E, Intermite RC, Casalini E, Lovaria A, Maninetti MM, et al. Renovascular disease and hypertension in children with neurofibromatosis. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:806-10.
5. Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM. Von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol.* 1999;162:1582-6.
6. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using US death certificates. *Am J Hum Genet.* 2001;68:1110-8.
7. Pawlu C, Bausch B, Reisch N, Neumann HP. Genetic testing for pheochromocytoma – associated syndromes. *Ann Endocrinol (Paris).* 2005;66:178-85.
8. Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, Baosch B, McWinney SR, Muresan M, et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associates with SDHB and SDHD gen mutations. *JAMA.* 2004;292:943-51.
9. Dannenberg H, Van Nederveen FH, Abbou M, Verhofstad AA, Komminoth P, De Krigger RR, et al. Clinical characteristics of pheochromocytoma patients with germline mutations in SDHD. *J Clin Oncol.* 2005;23:1894-901.
10. Cheah WK, Clark OH, Horn JK, Siperstein AE, Duh QY. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *World J Surg.* 2002;26:1048-51.
11. Yip L, Lee JE, Shapiro SE, Waguespack SG, Sherman SI, Hoff AO, et al. Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg.* 2004;198:525-34.
12. Goldstein RE, O'Neill JA Jr, Holcomb GW 3rd, Morgan WM, Neblett WW 3rd, et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg.* 1999;229:755-64.