

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGÍA**

TALLER DE ENDOCRINOLOGÍA

**ENFERMEDAD DE CUSHING Y NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1. A PROPÓSITO DE
UN CASO**

CUSHING'S DISEASE AND NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1. ABOUT A CASE

Silvia E. Turcios Tristá, Olga María Moncada Espinal, Claudia Prieto Noa

Instituto de Endocrinología. La Habana. Cuba

Información de contacto: silviaelena@infomed.sld.cu

RESUMEN:

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) tiene una incidencia de 1 por cada 3000 habitantes y la mitad de los casos es una nueva mutación genética. El diagnóstico se realiza a partir de un cuadro clínico con manchas color café con leche y neurofibromas. La enfermedad en su evolución también puede asociarse a neoplasias de múltiples localizaciones (NEM) y cuando se acompaña de hipertensión arterial, se debe buscar el origen endocrino de esta condición. El objetivo de este trabajo es presentar un caso de un paciente de 27 años de edad con neurofibromatosis tipo 1 y enfermedad de Cushing con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 desde los 6 meses de edad, que en los últimos 10 años notó aumento de peso progresivo, estrías violáceas y distribución inadecuada de grasa corporal asociada a debilidad muscular, depresión e insomnio. Hace aproximadamente 1 año refiere hipertensión arterial de difícil control y hace 3 meses comienza con dolor dorsal agudo e incapacidad física y se confirma una fractura vertebral. Se diagnostica una enfermedad de Cushing y se interviene quirúrgicamente. Conclusiones: En pacientes con NF1, por la posibilidad de tener una NEM, se debe

pesquisar la hipertensión arterial de causa endocrina, para evitar las complicaciones a largo plazo de una enfermedad no diagnosticada.

Palabras clave: neurofibromatosis, enfermedad de Cushing, NEM

Title. CUSHING'S DISEASE AND NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1. A CASE REPORT.

SUMMARY

Neurofibromatosis type 1 (NF1) has an incidence of 1 per 3000 inhabitants and half of the cases are a new genetic mutation. The diagnosis is made based on a clinical picture with café-au-lait spots and neurofibromas. The disease in its evolution can also be associated with multi-site neoplasia (MEN) and when it is accompanied by arterial hypertension, the endocrine origin of this condition must be sought. The objective of this work is to present a case of a 27-year-old patient with neurofibromatosis type 1 and Cushing's disease with a diagnosis of neurofibromatosis type 1 since he was 6 months old, who in the last 10 years noticed progressive weight gain, violaceous stretch marks and inadequate distribution of body fat associated with muscle weakness, depression and insomnia. Approximately 1 year ago he reported high blood pressure that was difficult to control and 3 months ago he began to experience acute back pain and physical disability and a vertebral fracture was confirmed. Cushing's disease is diagnosed and surgery is performed. Conclusions: In patients with NF1, due to the possibility of having MEN, arterial hypertension of endocrine cause should be screened to avoid long-term complications of an undiagnosed disease

Keywords: neurofibromatosis, Cushing disease, MEN.

INTRODUCCIÓN:

La neurofibromatosis tipo 1 tiene una incidencia de 1 en 3000 habitantes. La mitad de los casos representan el primer caso como resultado de una nueva mutación genética. El gen responsable está localizado en el cromosoma 17 y codifica una proteína llamada

neurofibromina que actúa en el control de la proliferación celular mediante complejas interacciones con los oncogenes ras. Es un gen grande con más de 500 mutaciones identificadas y con una gran variabilidad clínica con poca correlación genotipo-fenotipo.¹ El cuadro clínico se caracteriza por manchas de color café con leche múltiples, en asociación con neurofibromas cutáneos, localizados, plexiformes o difusos; gliomas ópticos, hamartomas en iris y anomalías óseas en el 20% (quistes y pseudoartrosis, escoliosis y defectos craneofaciales, entre otras).²⁻⁶

La hipertensión arterial (HTA) puede aparecer a cualquier edad y la mayoría de los adultos tienen una hipertensión arterial esencial (60%). Sin embargo, en un paciente con NF1 debe tenerse en cuenta la causa secundaria de hipertensión: el feocromocitoma y la estenosis vascular, fundamentalmente. El primero es predominantemente productor de epinefrina y en una minoría de casos puede presentarse con síntomas paroxísticos.¹

Estos pacientes tienen un riesgo 2 a 4 veces mayor, respecto a la población general, de desarrollar neoplasias endocrinas en el sistema gastrointestinal, carcinoides, feocromocitoma (1-5%), y en el páncreas. La enfermedad también se ha asociado a otras condiciones endocrinas como el exceso de GH, la pubertad precoz, y el hiperparatiroidismo primario.³⁻⁶

La mayoría de las neoplasias son eventos esporádicos, sin que exista un defecto genético subyacente y la minoría ocurre en el contexto de un síndrome de predisposición a tumores como los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (síndrome de Von Reclinghausen, de Von Hippel Lindau, Complejo de Carney y síndrome de paraganglioma familiar).^{2,3}

No encontramos reportes de la asociación de enfermedad de Cushing en casos reportados con NF1 por lo que decidimos presentar este caso.

DESCRIPCIÓN DEL CASO:

Paciente masculino de 27 años de edad, con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 desde los 6 meses de edad. Refiere que los últimos 10 años nota aumento de peso progresivo, estrías violáceas y distribución inadecuada de grasa corporal asociada a

debilidad muscular, depresión e insomnio y hace 1 año le diagnostican hipertensión arterial de difícil control.

A partir de un dolor referido de aparición brusca e intensa en región lumbosacra, sin antecedente de trauma, le diagnostican una fractura vertebral que fue considerada como una fractura patológica.

Examen físico (Anexo: figuras 1 y 2):

Antropometría: Peso: 62.80 kg, Talla: 1.61 cm, IMC: 24.24

Obesidad central con afinamiento de las extremidades.

Facie cushingoide, rubicundez facial, afinamiento de la piel, hematomas en ambos brazos (sin causa aparente), giba dorsal, depósito de grasa supraclavicular, Estrías violáceas en abdomen y raíz de muslos, hipertensión arterial, miopatía proximal (debilidad muscular proximal), manchas color café con leche y tumores cutáneos generalizados pequeños, de más o menos 1 cm (compatibles con los neurofibromas).

Cifoescoliosis en columna dorsal.

Complementarios generales:

- Hemoglobina 173 g/L
- VSG 4mm/n
- Glucemia: 5.3 mmol/L
- Creatinina: 80 μ mo/L
- Ionograma: sodio 140.9; cloro: 105.3, potasio 3.28
- TGP: 13 ul/L
- Colesterol: 4.98 mmol/L
- Triglicéridos: 1.21 mmol/L
- Ac. Úrico: 198.33 mmol/L

Complementarios hormonales:

- ACTH: 21.1 pmol/L
- Cortisol posinhibición con 2 mg dexametasona: 460.7 nmol/L
- Cortisol posinhibición con 8 mg dexametasona: 60.47 nmol/L
- PTH: 24.2 pg/L

- PTG midiendo glucemia:
 - 0 horas: 4.6 mmol/L
 - 2 horas: 8.7 mmol/L
- PTG midiendo insulinemia:
 - 0 horas: 13.2
 - 2 horas: 65.3

Otros complementarios:

- Electrocardiograma: sin alteraciones
- Densitometría ósea: Z- score (Diagnóstico: baja masa ósea)
Columna lumbosacra: - 6.0; Fémur izquierdo: - 2.5; Antebrazo: - 2.9
- Rayos x de tórax: índice cardiorácico normal, marcada elevación del hemidiafragma derecho, banda de atelectasia en base pulmonar derecha.
- Ecocardiograma: normal.
- Ultrasonido hemiabdomen superior: hígado con aumento moderado y difuso de la ecogenicidad, que rebasa 1 cm el reborde costal. Ambos riñones con aumento de la ecogenicidad del parénquima y pobre delimitación seno-parénquima.
- Tomografía de abdomen: sin alteraciones.
- Resonancia de hipófisis: imagen hipointensa en región de hipófisis de 0.5 a 1 cm, que sugiere microadenoma hipofisario.

Problemas diagnósticos:

1. Neurofibromatosis tipo 1
2. Enfermedad de Cushing
 - 2.1 Hipertensión arterial
 - 2.2 Prediabetes
 - 2.3 Hipopotasemia
 - 2.4 Osteoporosis
3. Atelectasia

DISCUSIÓN:

Existen pocos reportes de pacientes con NF1 y enfermedades tumorales endocrinas. Están descritas en disímiles glándulas, no obstante, la predisposición a la formación de tumores, ya descrita en estos pacientes, pudiera justificar la presencia de cualquier enfermedad neoplásica, en especial de etiología endocrina. La neoplasia endocrina más comúnmente reportada en pacientes con NF1 es el feocromocitoma (20-50% en pacientes con NF1 que padecen de HTA). Su diagnóstico es complejo, pero lo principal es el índice de sospecha por el riesgo que entraña cualquier manipulación o estrés agudo en este tipo de paciente. Lo anterior, pudiera desencadenar una crisis adrenérgica aguda de consecuencias desfavorables desde el punto de vista cardiovascular.¹⁻⁶

Solo encontramos en la literatura, un reporte de síndrome de Cushing en un paciente con una NF1 y de origen ectópico. Es un reporte de caso como el nuestro, con cuadro clínico característico de hipercortisolismo, donde se diagnosticó una secreción ectópica de hormona adenocorticotropa (ACTH) en un neurofibroma plexiforme. Este paciente, por ejemplo, tuvo aumento de peso, con distribución anormal de la grasa, con depresión, pero le faltaron otras características discriminatorias importantes de un cuadro de hipercortisolismo como la debilidad muscular y las estrías.²

La causa más frecuente de hipercortisolismo dependiente de ACTH es la enfermedad de Cushing, en la cual la producción autónoma de ACTH es por un adenoma hipofisario. El síndrome de secreción ectópica de ACTH puede presentarse entre el 5 y el 10% de todas las causas de hipercortisolismo dependientes de ACTH, por lo que también hay que pensar en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Cushing.^{7,8}

La importancia del diagnóstico temprano de la enfermedad de Cushing radica en el riesgo cardiovascular y óseo, que tiene el paciente. El riesgo cardiovascular en este paciente se expresa en una hipertensión refractaria y una prediabetes, condiciones que lo exponen a complicaciones micro y macrovasculares desde esta etapa tan temprana. Además, posee una fractura ósea dorsal, que es sinónimo de osteoporosis severa y

que expresa una fragilidad ósea importante, que se corroboró con los valores informados en el “Z score” de columna

En la literatura revisada, no se encontraron evidencias de asociación entre las alteraciones óseas y la hipertensión arterial con la neurofibromatosis, lo que apoya el criterio del origen secundario (hipercortisolismo endógeno) de las mismas. En otro sentido, la cifoescoliosis que presenta el paciente si se asocia a su enfermedad genética de base, y pudiera contribuir al empeoramiento del dolor óseo por la fractura vertebral ya descrita.

En el espectro clínico de la NF1, los tumores endocrinos no son frecuentes. La importancia de la pesquisa de tumores endocrinos en la NF1 como se mencionó anteriormente, es que la asociación puede formar parte de un síndrome hereditario, donde existe una predisposición a la formación de tumores durante toda la vida y que puede llevar consejo genético u otra medida temprana y oportuna.

CONCLUSIONES:

Los pacientes con NF1 deben ser seguidos en consultas multidisciplinarias buscando indicios clínicos de otras enfermedades tumorales que pueden asociarse a su condición genética de base, para así evitar el diagnóstico tardío a punto de partida de las complicaciones asociadas a otras enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Chevalier B, Dupuis H, Jannin A, Lemaitre M, Do Cao C, Cardot-Bauters C, et al. Phakomatoses and Endocrine Gland Tumors: Noteworthy and (Not so) Rare Associations. *Frontiers in Endocrinology* 2021;(12): 678869. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.678869>
2. Sultana Q, Kar J, Verma A, Sanghvi S, Kaka N, Patel N, et al.. A Comprehensive Review on Neuroendocrine Neoplasms: Presentation, Pathophysiology and Management. *J Clin Med* 2023;12(15):5138. <https://doi.org/10.3390/jcm12155138>

3. Kalkan E, Waguespack SG. Endocrine tumors associated with neurofibromatosis type 1, Peutz-Jeghers syndrome and other familial neoplasia syndromes. *Front Horm Res.* 2013; (41):166-181
4. Marx SJ, Wells SA Jr. Multiple Endocrine Neoplasia. In: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, Larsen R. *Williams Textbook of Endocrinology.* 13th ed. Philadelphia,PA: Elsevier; 2016; 1724-1752
5. Legius E , Messiaen L , Wolkenstein P , Pancza P , Avery R. A , Berman Y. , et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: An international consensus recommendation. *Genetics in Medicine* 2021; 23(8), 1506–1513. 10.1038/S41436-021-01170-5
6. Loponen N, Ylä-Outinen H, Kallionpää RA, Valtanen M, Auranen K, Järveläinen H, et al. Hypertension in NF1: A closer look at the primacy of essential hypertension versus secondary causes. *Molecular genetics & genomic medicine* 2024; 12(1), e2346. <https://doi.org/10.1002/mgg3.2346>
7. Kenborg L, Duun-Henriksen AK, Dalton SO, Bidstrup PE, Doser K, Rugbjerg K, et al. Multisystem burden of neurofibromatosis 1 in Denmark: Registry- and population-based rates of hospitalizations over the life span. *Genetics in Medicine* 2020; 22(6), 1069–1078. 10.1038/S41436-020-0769-6
8. Juszczak A, Morris DG, Grossman A, Nieman LK. Cushing`s syndrome. In: Jameson L, De Groot L. *Endocrinology: Adult and Pediatric.* 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016; 227-255