



# ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



## CARTAS CIENTÍFICAS

### Acromegalia y neurofibromatosis tipo 1. ¿Es casual la asociación entre ambas entidades?

#### Acromegaly and type 1 neurofibromatosis. Is association of both conditions due to chance?

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1), también conocida como enfermedad de Von Recklinghausen, es el más común de los denominados síndromes neurocutáneos. Es un trastorno genético que se transmite de forma autosómica dominante con penetrancia completa y expresividad clínica muy variable. Su incidencia es de 1/3.000-4.000. Aproximadamente la mitad de los casos son heredados y el resto son mutaciones *de novo*<sup>1</sup>.

Los rasgos clínicos más característicos son la presencia de manchas café con leche y los neurofibromas cutáneos. Se han establecido criterios diagnósticos que requieren al menos 2 de las siguientes manifestaciones clínicas: manchas café con leche, neurofibromas, efélides axilares o inguinales, glioma óptico, hamartomas en iris y lesiones óseas típicas<sup>2</sup>.

Los pacientes con NF1 desarrollan con mayor frecuencia tumores benignos y malignos a lo largo de su vida. Los gliomas ópticos son el tipo predominante de tumores intracraniales, pero pueden aparecer otros tumores dentro y fuera del sistema nervioso central<sup>3</sup>.

Presentamos el caso de una paciente afecta de NF1 que desarrolló un adenoma hipofisario productor de GH.

Se trata de una mujer de 42 años con antecedentes de menarquia a los 12 años, sin alteraciones menstruales ni problemas de fertilidad. Diagnosticada en 2005 de bocio multinodular normofuncionante de pequeño tamaño, con un nódulo predominante de 14 mm. La NF1 se le ha manifestado en forma de manchas café con leche, neurofibromas diseminados, de predominio en tórax y abdomen, y escoliosis. El estudio genético practicado mostró una mutación en el gen NF1 consistente en el cambio de una guanina por adenina en el intrón 4b (IVS4b + 5G→A) que provoca una proteína NF1 truncada, de tamaño inferior a lo normal. Tiene 2 hijos de ambos sexos. La hija es portadora de la mutación y manifiesta la enfermedad en forma de manchas café con leche y un glioma del nervio óptico. No hay otros familiares afectados.

Por la presencia de galactorrea a la expresión, persistente después de la lactancia de su hijo hace 9 años, se le practicaron 2 determinaciones de prolactina que resulta-

ron ser discretamente elevadas: 36,8 y 44,1 ng/ml (6-29,9). Una RM hipofisaria realizada en febrero de 2009 puso en evidencia un adenoma derecho de 7 mm con discreto abombamiento del diafragma selar.

En esta situación nos fue remitida. Inicialmente se realizó una analítica hormonal hipofisaria basal que confirmó un incremento de la prolactina de 46,2 ng/ml y destacando una elevación de IGF-I de 459 ng/ml (55-329), siendo el resto de hormonas normales: T4l 1,2 ng/dl (0,8-1,8), TSH 1,6 μU/ml (0,27-4,2), LH 3,09 mU/ml (2,4-12,6), FSH 5,75 mU/ml (3,5-12,5), estradiol 50,75 pg/ml (2,5-166) y cortisol 13,7 μg/dl (6,2-19,4).

Reinterrogada la paciente solo indicaba hinchazón de los dedos de las manos en los últimos años y en los meses precedentes cierto aumento del vello facial. No refería incremento en el número del calzado ni otra sintomatología sugestiva de acromegalia.

A la exploración no se apreciaban cambios dismórficos faciales claros y únicamente un ensanchamiento moderado de los dedos de las manos.

Se realizó una sobrecarga oral de glucosa que mostró una GH basal de 9,4 ng/ml con un incremento paradójico de 10,4 ng/ml a los 120 minutos, con glucemias normales. Una segunda determinación de IGF-I resultó de 580 ng/ml.

No se apreciaron cambios de tamaño del adenoma en una segunda RM hipofisaria en septiembre de 2010 ni en la realizada previa a la cirugía.

En octubre de 2011 fue intervenida por vía endoscópica endonasal transesfenoidal, realizándose una extirpación aparentemente completa. El estudio inmunohistoquímico mostró positividad para GH en 100% de las células, y para prolactina y TSH en el 5 y 1%, respectivamente. Siendo negativa para FSH, LH y ACTH.

Analítica poscirugía (diciembre 2011): T4 libre 1,1 ng/dl, TSH 2,15 μU/ml, prolactina 63,7 ng/ml, cortisol 19 μg/dl, IGF-I 242 ng/mL, sobrecarga oral de glucosa: GH basal 9,67 con máximo descenso a los 120 minutos de 1,19 ng/ml.

El caso descrito es bastante excepcional ya que existen pocos casos publicados de adenomas hipofisarios, y más concretamente de acromegalia, asociados a NF1<sup>4-10</sup>.

La gran mayoría de adenomas hipofisarios son esporádicos y solo en pocas ocasiones se presentan formando parte de síndromes genéticos como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1, el síndrome de McCune-Albright, el complejo de Carney o en familias con adenomas hipofisarios aislados como los asociados a mutaciones AIP. Dado que el número

de casos registrados de adenomas hipofisarios en la NF1 es muy reducido, no se incluye en el listado de estos síndromes genéticos. De hecho se puede plantear la pregunta de si esta asociación es únicamente fortuita o si por el contrario está relacionada con la capacidad de la NF1 de favorecer la aparición de tumores.

La NF1 está causada por mutaciones del gen NF1 que codifica la neurofibromina, proteína con un efecto supresor tumoral ya que regula negativamente al protooncogen p21 ras. La pérdida de funcionalidad de la neurofibromina mutada incrementa la actividad de ras y, consecuentemente, de vías de señalización dependientes de esta como Raf/MEK/ERK (MAPK) y Akt/mTOR. Estas 2 vías interactúan entre sí e intervienen de forma clave en la regulación de la proliferación y crecimiento celular<sup>11</sup>. Estas alteraciones están implicadas en el amplio espectro de manifestaciones clínicas de la NF1, incluyendo la aparición de tumores<sup>3</sup>.

En los adenomas hipofisarios esporádicos no suelen observarse mutaciones en los genes de los síndromes genéticos antes mencionados. Por el contrario, en los últimos años, en su patogenia se están implicando alteraciones en las vías de señalización celular PI3K/Akt/mTOR y Raf/MEK/ERK<sup>12</sup>. En tal sentido, se ha observado aumento de la expresión de B-Raf y Akt en adenomas hipofisarios, así como incremento de la actividad de algunos componentes que se activan a partir de los mismos<sup>13</sup>.

Así pues, tanto en la patogenia de los tumores asociados a la NF1 como en los adenomas hipofisarios esporádicos parecen estar implicadas alteraciones comunes en determinados puntos de las vías de señalización celular, relacionadas con el crecimiento y la génesis tumoral. Pese a que hay pocos casos descritos de acromegalia u otros adenomas hipofisarios en la NF1, estos datos sugieren que esta asociación no sea puramente casual y aunque con escasa frecuencia esta enfermedad parece favorecer también la aparición de este tipo de tumores.

## Bibliografía

1. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet Med*. 2010;12:1-12.
2. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics*. 2000;105:608-14.

3. Lodish MB, Stratakis CA. Endocrine tumours in neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis and related syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24:439-49.
4. Duchowny MS, Katz R, Bejar RL. Hypothalamic mass and gigantism in neurofibromatosis: treatment with bromocriptine. *Ann Neurol*. 1984;15:302-4.
5. Fuqua JS, Berkovitz GD. Growth hormone excess in child with neurofibromatosis type 1 and optic pathway tumor: a patient report. *Clin Pediatr (Phila)*. 1998;37:749-52.
6. Drake AJ, Lowis SP, Boffet E, Crowne EC. Growth hormone hypersecretion in a girl with neurofibromatosis type 1 and an optic nerve glioma: resolution following chemotherapy. *Horm Res*. 2000;53:305-8.
7. Drimmie FM, MacLennan AC, Nicoll JA, Simpson E, McNeill E, Donaldson MD. Gigantism due to growth hormone excess in a boy with optic glioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53:535-8.
8. Kurozumi K, Tabuchi A, Ono Y, Tamiya T, Ohmoto T, Furuta T, et al. Pituitary adenoma associated with neurofibromatosis type 1: case report. *No Shinkei Geka*. 2002;30:741-5.
9. Main KM, Sehested A, Feldt-Rasmussen U. Pegvisomant treatment in a 4-year-old girl with neurofibromatosis type 1. *Horm Res*. 2006;65:1-5.
10. Josefson J, Listemik R, Fangusaro JR, Charrow J, Habiby R. Growth hormone excess in children with neurofibromatosis type 1 associated and sporadic optic pathway tumors. *J Pediatr*. 2011;158:433-6.
11. Gottfried ON, Viskochil DH, Couldwell WT. Neurofibromatosis Type 1 and tumorigenesis: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Neurosurg Focus*. 2010;28:E8.
12. Suojun Z, Feng W, Dongsheng G, Ting L. Targeting Raf/MEK/ERK pathway in pituitary adenomas. *Eur J Cancer*. 2011, doi:10.1016/j.ejca.2011.11.002.
13. Dworakowska D, Wlodek E, Leontiou CA, Igreja S, Cakir M, Teng M, et al. Activation of RAF/MEK/ERK and PI3K/AKT/mTOR pathways in pituitary adenomas and their effects on downstream effectors. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16:1329-38.

Antoni Checa Garrido y Carlos del Pozo Picó\*

*Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 11774cpp@comb.cat (C. del Pozo Picó).

doi:10.1016/j.endonu.2012.01.020

## Hipogonadismo hipogonadotropo en un varón con síndrome de McCune-Albright

### Hypogonadotropic hypogonadism in a male with McCune-Albright syndrome

El síndrome de McCune-Albright (SMA) es una condición heterogénea e infrecuente causada por la mutación postcigótica, somática y esporádica del gen GNAS que codifica la subunidad alfa estimuladora ( $\alpha_s$ ) del receptor acoplado a proteína G<sup>1</sup>. Clínicamente, este síndrome consta de una tríada caracterizada por displasia fibrosa ósea, manchas café con leche y endocrinopatías hiperfuncionantes tales como

pubertad precoz, hipertiroidismo, exceso de hormona de crecimiento (GH), hiperprolactinemia e hipercortisolismo; sin embargo, con al menos 2 de 3 características clínicas se hace el diagnóstico de SMA<sup>1,2</sup>.

Presentamos el caso de un paciente varón de 16 años de edad, natural y procedente de Mérida - Venezuela, sin antecedentes familiares de consanguinidad y con antecedentes personales de múltiples fracturas de fémur secundarias a displasia fibrosa poliostótica diagnosticada a los 3 años, quien consultó a la unidad de Endocrinología por presentar talla alta, refiriendo además cefalea holocraneana continua, de fuerte intensidad e hiposmia acentuada en los últimos años.