



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Pathologies endocriniennes et GIST dans une cohorte de 102 patients atteints de neurofibromatose de type 1 : prévalence et association phénotype-génotype

Présentée et soutenue publiquement le 24 juin 2022 à 14 heures
au Pôle Formation
par **Hippolyte DUPUIS**

JURY

Président :

Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHM

Assesseurs :

Madame le Docteur Catherine CARDOT-BAUTERS

Madame le Docteur Dominique VIDAUD

Madame le Docteur Magali DROUARD

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Stéphanie ESPIARD

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DE MATIERES

ABREVIATIONS	5
RESUME	6
I. INTRODUCTION	7
1) Généralités et démographie	7
2) Génétique et voies de signalisation	7
3) Diagnostic	8
4) Manifestations cutanées	9
5) Autres manifestations cliniques	9
6) Manifestations endocriniennes et GIST	11
<u>Objectifs de cette étude</u>	14
II. ARTICLE	15
ABSTRACT	15
INTRODUCTION	16
PATIENTS AND METHODS	18
Study design	18
Clinical, biological and imaging assessment	18
Genetic analysis	19
Definitions of endocrine manifestations and tumors	19
Statistical analysis	20
RESULTS	20
General characteristics of the cohort	20
General manifestations of NF1	20
Pheochromocytomas	21
Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors	23
Gastro-intestinal stromal tumors	24
Thyroid axis	24
Primary hyperparathyroidism	25

Pituitary axis	25
Phenotype-genotype correlations	26
DISCUSSION	26
CONCLUSION	30
TABLES AND FIGURES	31
SUPPLEMENTARY DATA	36
III. DISCUSSION	43
1) Manifestations cutanées et ophtalmologiques	43
2) Motifs d'adressage	44
3) Prévalence et présentation clinico-biologique des phéochromocytomes	46
4) Autres pathologies endocriniennes et GIST	48
5) Le suivi des patients	49
IV. CONCLUSION	50
REFERENCES	51

ABREVIATIONS

Françaises

ADN :	acide désoxyribonucléique	NEM1	néoplasie endocrinienne multiple de type 1
AP-HP	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris	NF :	neurofibrome
AVC :	accident vasculaire cérébral	NF1 :	neurofibromatose de type 1
CA :	anomalie choroïdienne	NIH :	National Institutes of Health
CHU :	centre hospitalier universitaire	NIR :	proche infra-rouge
CIV :	communication inter-ventriculaire	OBNI :	objets brillants non identifiés
DPI :	dossier patient informatisé	OCT :	tomographie par cohérence optique
GAP :	protéine activatrice GTPase	PNDS	protocole national de diagnostic et de soins
GEP :	gastro-entéro-pancréatique	TMGNP	tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques
GIST :	tumeur stromale gastro-intestinale	TNE :	tumeur neuroendocrine
GVO :	gliomes des voies optiques		
HAS :	haute autorité de santé		
HTA :	hypertension artérielle		
IRM :	imagerie par résonance magnétique		

English

ACMGG:	American College of Medical Genetics and Genomics	LH:	lutening hormone
ACTH:	adrenocorticotropin hormone	MLPA:	multiplex ligation-dependent probe amplification
BMI:	body mass index	MN:	metanephrine
CNIL:	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés	MPNST:	malignant peripheral nerve sheath tumors
CNS:	central nervous system	MRI:	magnetic resonance imaging
CT:	computerized tomography	NET:	neuroendocrine tumor
DNA:	deoxyribonucleic acid	NF1:	neurofibromatosis type 1
EU-TIRADS:	European thyroid imaging-reporting data system	NF2:	neurofibromatosis type 2
¹⁸FDG:	¹⁸ fluorodeoxyglucose	NGS:	next generation sequencing
¹⁸F-DOPA:	¹⁸ fluoro-dihydroxyphenylalanine	NMN:	normetanephrine
FNA:	Fine needle aspiration	PCR:	polymerase chain reaction
FSH:	follicle-stimulating hormone	PET-CT:	positron emission tomography-computerized tomography
FT3:	free triiodothyronine	PHEO:	pheochromocytoma
FT4:	free throxine	PTH:	parathyroid hormone
GAP:	GTPase-activating protein	RIA:	radioimmunoassay
⁶⁸Ga-SSA:	⁶⁸ Ga-somatostatin analogues	SHBG:	sex hormone-binding globulin
GEP:	Gastroenteropancreatic	TG-Abs	thyroglobulin autoantibodies
GIST:	gastrointestinal stromal tumor	TPO-Abs:	antithyroperoxydase autoantibodies
ICMA:	immunochemiluminometric assay	TSH:	thyroid stimulating hormone
IGF1:	insulin growth factor 1	UBO:	unidentified brilliant object
¹²³I-MIBG:	¹²³ Iodine-metaiodobenzylguanidine	US:	ultrasound
LC-MS/MS:	liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	VIP:	vasoactive intestinal peptide

RESUME

Introduction : La neurofibromatose de type 1 (NF1), maladie autosomique dominante caractérisée par des manifestations cutanées et ophtalmologiques, peut s'associer à des pathologies endocriniennes, comme le phéochromocytome (PHEO), les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE GEP) ou leur principal diagnostic différentiel la GIST. Leurs prévalences sont mal connues. Le but de cette étude est de décrire les manifestations endocriniennes et les GIST dans la NF1.

Patients et Méthodes : Une recherche systématique clinique, biologique et morphologique de pathologies endocriniennes et de GIST a été effectuée chez 102 patients NF1 adressés par le centre de compétence dermatologique du CHU de Lille.

Résultats : 23 phéochromocytomes (22,5%) ont été identifiés (65,2% femmes et âge moyen à 42,9 ans). 16 de ces patients (69,6%) étaient symptomatiques, 16 étaient hypertendus et seulement deux étaient asymptomatiques. La sécrétion était majoritairement adrénérgique et 1 patient avait des taux normaux de catécholamines. 74% des PHEO étaient unilatéraux et 89,3% bénins. Trois patients avaient des TNE GEP (2,9%) avec un somatostatine ampullaire, une TNE duodénale et une TNE jéjunale). Il s'agissait de trois femmes âgées de 42 à 63 ans. Des GIST ont été retrouvées chez 4 patients (3,9% ; 3 GIST multiples grêliques et 1 GIST unique gastrique) âgés de 42 à 59 ans. Parmi les 78 patients évalués par échographie cervicale, un patient avait un carcinome médullaire et 16 avaient un goitre, multinodulaire dans 10 cas. Un patient avait une hyperparathyroïdie. 76 des 102 patients étaient génotypés avec un variant pathogène du gène NF1. Aucune manifestation de la NF1 n'était associée avec la survenue de PHEO. Nous n'avons pas mis en évidence de localisation ou de type de mutation préférentiellement corrélée aux PHEO ou aux TNE GEP.

Discussion : La prévalence des PHEO dans notre cohorte est plus élevée que celle décrite dans la NF1 antérieurement avec une majorité de femmes. Les caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques sont comparables aux données de la littérature. Les TNE GEP et GIST sont plus fréquentes qu'en population générale. Il n'y a pas de surrisque de goitre mais les cancers thyroïdiens restent possibles. Une évaluation endocrinologique semble indiquée car les endocrinopathies sont souvent asymptomatiques. Il ne semble pas y avoir de relation génotype phénotype pour les manifestations endocriniennes.

I. INTRODUCTION

1) Généralités et démographie

La neurofibromatose de type 1 (NF1) a été décrite cliniquement pour la première fois en 1882 par le médecin anatomopathologiste Dr Friedrich Daniel von Recklinghausen. Elle fait partie de la famille des phacomatoses qui sont des maladies génétiques systémiques en lien avec une dysembryogénèse ectodermale.

La NF1 est la plus fréquente des phacomatoses avec une incidence estimée entre 1/2500 à 1/3000 naissances (1).

2) Génétique et voies de signalisation

Le gène impliqué, *NF1*, est localisé au niveau du bras court du chromosome 17 (17q11.2) et est composé de 57 exons dont l'exon 31 soumis à un épissage alternatif avec une expression ubiquitaire (2). Ce gène code pour une protéine cytoplasmique nommée neurofibromine qui joue un rôle suppresseur de tumeur par son action d'inhibition de la forme active de RAS. En effet, la neurofibromine promeut la conversion de la forme active GTP-RAS en forme inactive GDP-RAS grâce à son action de protéine activatrice GTPase (GAP). Le domaine GAP de la protéine qui possède cette activité enzymatique est codé par les exons 27 à 31 (3). RAS est impliquée dans deux voies de signalisation tumorale que sont la voie des MAP kinases et la voie PI3K-Akt-mTOR, impliquées, entre autres, dans le métabolisme énergétique, la survie cellulaire et la prolifération cellulaire (Figure 1) (4, 5). Ces deux voies sont donc altérées dans la NF1.

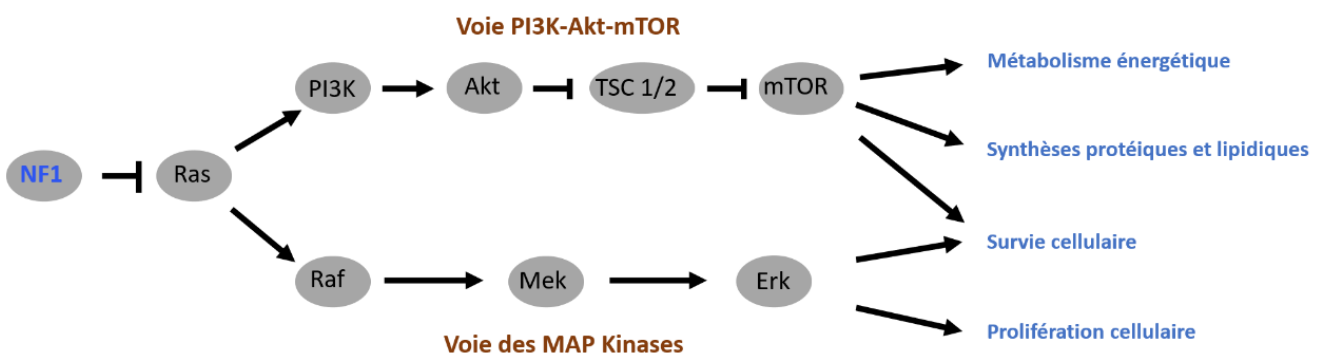


Figure 1 : Voies de signalisation altérées dans la NF1 et leurs implications au niveau cellulaire.

3) Diagnostic

La NF1 reste une maladie dont le diagnostic est clinique, reposant sur les critères du NIH (*National Institutes of Health*) de 1988 (tableau 1).

Diagnostic retenu en présence de ≥ 2 critères cliniques
≥ 6 taches café-au-lait > 5mm dans leur plus grand diamètre chez les individus pré-pubères > 15mm après la puberté
≥ 2 neurofibromes quel qu'en soit le type ou ≥ 1 neurofibrome plexiforme
Lentigines axillaires ou inguinales
1 gliome des voies optiques
≥ 2 nodules de Lisch
Une lésion osseuse caractéristique comme une dysplasie du sphénoïde, un amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose
Un parent du premier degré atteint de NF1 selon les critères précédents

Tableau 1 : critères diagnostiques de la NF1 selon le consensus du NIH, issus du PNDS Neurofibromatose 1, 2021, HAS (6)

Ces critères ont été actualisés dans un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de la haute autorité de santé (HAS) en 2021 (tableau 2). Cette actualisation permet notamment l'évaluation précise de la population pédiatrique de moins de 2 ans (6). Les critères pour la population adulte sont présentés dans le tableau 2. Lorsque le patient n'a pas de parent du premier degré atteint de NF1, deux critères sont nécessaires pour porter le diagnostic. Le cas échéant, une seule manifestation permet de porter le diagnostic. Dans ces nouveaux critères diagnostiques, on voit l'apparition de la biologie moléculaire. Les techniques de séquençage de nouvelle génération permettent désormais une analyse rapide de ce gène très long en garantissant une sensibilité supérieure à 95% (7). L'analyse du gène NF1 est particulièrement intéressante chez les patients avec un phénotype inhabituel ou incomplet.

Au moins 6 taches café-au-lait > 5mm dans leur plus grand diamètre chez un enfant pré-pubère et > 15mm chez un individu pubère
Des lentigines dans les plis axillaires et/ou inguinaux
≥2 neurofibromes quel qu'en soit le type ou ≥1 neurofibrome plexiforme
1 gliome des voies optiques
≥2 nodules de Lisch à l'examen à la lampe à fente, ou ≥2 anomalies choroïdiennes (CA) – définies comme des taches hyper-réfléctives mises en évidence en tomographie par cohérence optique (OCT) / sur les clichés en proche infra-rouge (NIR)
Une lésion osseuse identifiée parmi les suivantes : dysplasie du sphénoïde, courbure antérolatérale du tibia ou pseudarthrose d'un os long
Un variant hétérozygote du gène NF1, avec une fraction allélique de 50% dans un tissu apparemment normal tel que les globules blancs

Tableau 2 : critères diagnostiques de la NF1 révisés en 2021, issus du PNDS Neurofibromatose 1, 2021, HAS (6)

4) . Manifestations cutanées

Les manifestations cutanées sont les plus fréquentes. Les taches café-au-lait sont présentes dans 99% des cas (8) et les lentigines, de localisation principalement axillaire et inguinale, dans 85% des cas (9). Les neurofibromes (NF) sont des tumeurs bénignes des gaines nerveuses et peuvent être de plusieurs sortes :

- Les NF cutanés et sous-cutanés, respectivement présents chez 95% et 20% des adultes, apparaissent particulièrement à l'adolescence (10).
- Les NF plexiformes, observés chez 20 à 50% des patients, apparaissent de manière plus précoce
- Les NF internes, dont la localisation peut toucher l'ensemble du corps, ne sont généralement pas retrouvés à l'examen clinique. Ils peuvent être d'histologie nodulaire ou plexiforme.

Ces deux derniers NF sont fortement associés au développement de tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (TMGNP) (11).

5) Autres manifestations cliniques

Les manifestations ophtalmologiques comprennent les hamartomes iriens (nodules de Lisch) touchant la très grande majorité des patients atteints de NF1 (8), et les gliomes des

voies optiques (GVO). Ces derniers surviennent préférentiellement chez les enfants avant l'âge de 6 ans et sont le plus souvent des astrocytomes pilocytiques bénins de bas grade et de croissance lente. Dans 30 à 50% des cas, les GVO deviennent symptomatiques par compression ou invasion des voies visuelles (12).

Le tableau 3 résume les manifestations rhumatologiques, cardiovasculaires, pulmonaires, neurologiques et néoplasiques associées à la NF1.

Rhumatologiques & orthopédiques	Dysplasie des os longs	<10%, touchant principalement le tibia.
	Dysplasie des ailes sphénoïdes	<10%, congénitale, unilatérale
	Anomalies de la voûte crânienne	
	Dysplasie vertébrale	Accentuation de la concavité postérieure de certains corps vertébraux
	Scoliose	>70% des cas
	Déformation thoracique congénitale	Pectus excavatum ou carinatum
	Troubles de la minéralisation osseuse	45% d'ostéopénie et 25% d'ostéoporose densitométrique
	Fibromes non ossifiants	Asymptomatiques, métaphysaires des os longs (fémur, tibia, humérus), dans l'adolescence
Cardiologiques & vasculaires	Hypertension artérielle (HTA)	16% des enfants, augmente chez l'adulte Essentielle ou secondaire (sténose de l'artère rénale, coarctation de l'aorte)
	Malformations cardiaques congénitales	0,4 à 27% (sténose pulmonaire, sténose aortique, coarctation de l'aorte, CIV, cardiomyopathie hypertrophique)
	Dysplasies vasculaires	0,4 à 6,4%, touchant les vaisseaux de gros et petits calibres
	Atteintes cérébro-vasculaires	AVC ischémiques ou hémorragiques, syndrome de Moyamoya
Pulmonaires	Hypertension artérielle pulmonaire	Atteinte sévère (origine dysplasique ?)
Neurologiques	Epilepsie	3 à 13%, débutant souvent dans l'enfance
	Troubles neurodéveloppementaux et neurocognitifs	Fréquents (troubles visuo-spatiaux, de la parole, des fonctions exécutives, mnésiques, moteurs, troubles du spectre autistique)
	Céphalées	Migraines dans 34 à 65%
	Hydrocéphalie	2% par sténose de l'aqueduc de Sylvius
	Compression médullaire	Secondaire à un NF, une TMGNP, une tumeur médullaire ou une scoliose
	Neuropathies périphériques	Polyneuropathies sensitives symétriques démyélinisantes ou axonales
	Objets brillants non identifiés (OBNI)	Fréquence variable avec l'âge (enfants ++), asymptomatiques
	Sclérose en plaque	Susceptibilité multipliée par 2

Néoplasiques	Tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (TMGNP)	Sarcomes provenant de NF plexiformes ou internes
	Tumeurs cérébrales	Tronc cérébral, cervelet ou hémisphérique Astrocytomes pilocytiques> glioblastomes
	Cancers du sein	Risque multiplié entre 2 et 5 fois, Carcinomes canaux infiltrants
	Rhabdomyosarcomes	Rares (1%), surtout chez l'enfant

Tableau 3 : manifestations cliniques associées à la NF1 (hors dermatologiques, ophtalmologiques et endocriniennes), issues du PNDP Neurofibromatose 1, 2021, HAS (6)

6) Manifestations endocriniennes et GIST

La NF1 est associée à des pathologies tumorales endocriniennes (13) dont la plus fréquente est le phéochromocytome. Le phéochromocytome est une tumeur neuroendocrine surrénalienne dérivée des cellules chromaffines. La prévalence des phéochromocytomes chez les patients atteints de NF1 a été estimée entre 2,9% et 14,6% (14, 15). L'âge médian au diagnostic est estimé entre 40 et 45 ans, ce qui est plus tardif par rapport aux autres formes de phéochromocytomes génétiquement déterminés (16). Les paragangliomes, développés aux dépens des ganglions sympathiques et parasympathiques, sont retrouvés de manière exceptionnelle. Seulement dix cas de paragangliomes associés à la NF1 ont été publiés entre 2000 et 2020 contre plus de 300 phéochromocytomes.

L'analyse transcriptionnelle des phéochromocytomes a montré que les phéochromocytomes en lien avec une mutation NF1 étaient regroupés au niveau d'un cluster (cluster 2) comprenant les tumeurs mutées pour RET, NF1, TMEM127 et MAX ainsi que la majorité des tumeurs sans mutation identifiée. Ces tumeurs sont principalement liées à une altération de la voie RAS/RAF/MAPKsae contrairement au cluster 1, impliquant les voies de signalisation de l'hypoxie comprenant les tumeurs mutées pour VHL et les protéines du cycle de Krebs (SDHx, FH, SLC25A11, MDH2, GOT2). Dans le cluster 2, on peut observer une sécrétion mixte de noradrénaline et d'adrénaline alors que les tumeurs du cluster 1 sécrètent presque exclusivement de la noradrénaline (17).

C'est cette sécrétion catécholaminergique (adrénaline, noradrénaline et dopamine) qui est responsable de symptômes cliniques tels qu'une HTA, des palpitations, des sueurs ou des

céphalées. Il existe par ailleurs des symptômes moins spécifiques comme des oppressions thoraciques, une dyspnée, des troubles digestifs rendant le diagnostic plus difficile. Dans la NF1, la majorité des phéochromocytomes est symptomatique, mais il existe entre 20 et 40% de formes asymptomatiques en fonction des études (15, 18, 19).

Dans près de trois quarts des cas, il s'agit de formes unilatérales. Les formes bilatérales, le plus souvent synchrones, sont observées dans 20 à 40% des cas (15). Les phéochromocytomes malins, définis par la présence de métastases ganglionnaires ou à distance, ne représentent que 5 à 10% des phéochromocytomes associés à la NF1, soit une fréquence du même ordre que pour les phéochromocytomes sporadiques. Dans de rares cas, il peut exister un contingent de ganglioneurome ou ganglioneuroblastome au sein du phéochromocytome découvert à l'examen anatomopathologique (20).

Il n'existe pas de stratégie diagnostique ni de prise en charge spécifique pour les phéochromocytomes associés à la NF1. Pour la prise en charge chirurgicale des formes bilatérales, une chirurgie d'épargne surrénalienne est préconisée quand elle est possible, afin d'éviter l'insuffisance surrénalienne périphérique (15, 21).

Des tumeurs neuroendocrines (TNE) de localisations ampullaires, duodénales et pancréatiques sont aussi observées dans la NF1 (22, 23). L'âge médian au diagnostic est de 48 ans, soit un âge plus jeune que pour les formes sporadiques (13). La majorité de ces TNE gastro-entéro-pancréatiques (GEP) est asymptomatique avec moins de 30% de patients symptomatiques (incluant diabète, diarrhées et lithiases biliaires). Elles correspondent à un somatostatine dans 25% des cas. Elles sont le plus souvent bien différenciées et unifocales. La prise en charge reste similaire aux cas sporadiques avec la préconisation d'une exérèse endoscopique ou chirurgicale lorsqu'elle est possible. Les traitements antisécrétoires peuvent être utilisés en préparation à la chirurgie ou lorsque cette dernière ne peut être réalisée.

Les patients atteints de NF1 peuvent également développer des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Elles représentent, avec les NF internes, le principal diagnostic différentiel des TNE GEP (22). Les GIST sont des tumeurs bénignes mésenchymateuses du

tractus digestif. L'âge moyen au diagnostic semble être plus jeune dans la NF1 que dans les formes sporadiques (52,8 ans contre 61,4 ans) (24). Au niveau de l'ADN tumoral, les GIST associées à la NF1 semblent ne pas présenter de mutation spécifique (24, 25).

Enfin, il existe des cas cliniques d'hyperparathyroïdies primaires, de carcinomes thyroïdiens et d'adénomes hypophysaires chez des patients atteints de NF1 (13). Une étude de registre a estimé le risque relatif de cancer thyroïdien à 4,9 dans la NF1 (26).

Objectifs de cette étude

Les pathologies endocriniennes et les GIST en association avec la NF1 restent encore assez peu décrites. Il existe principalement une étude prospective de 156 patients avec recherche systématique de phéochromocytome, mais les auteurs n'ont pas analysé les autres pathologies endocriniennes ni les profils de mutation (18). Les autres études correspondent à des cas cliniques ou des séries de cas et ne donnent aucun élément de comparaison entre les sujets atteints de NF1 avec ou sans phéochromocytome. Enfin, aucune étude n'a proposé une évaluation systématique des autres manifestations endocriniennes décrites ou des GIST chez les patients atteints de NF1.

Dans le service d'endocrinologie, diabétologie, métabolisme et nutrition du CHU de Lille, une évaluation systématique de l'ensemble des atteintes endocriniennes potentielles est proposée aux patients atteints de NF1 adressés par les autres services les prenant en charge. En particulier, le service de dermatologie adresse ses patients depuis plus de 20 ans, avec un adressage plus systématique depuis les années 2000. Par ailleurs, une analyse génétique est réalisée dans le service de médecine génomique des maladies de système et d'organe (Hôpital Cochin, AP-HP) pour la majorité des patients.

Ce travail de thèse repose ainsi sur une étude rétrospective de la cohorte lilloise entre janvier 2000 et décembre 2021. Elle a pour but de décrire la prévalence des pathologies endocrines et des GIST au sein d'une population de patients atteints de NF1 ayant bénéficié d'un dépistage systématique et standardisé. Les objectifs secondaires sont de décrire la présentation clinique de ces atteintes et de rechercher d'éventuelles associations génotype-phénotype.

Les résultats de ce travail ainsi qu'une partie de la discussion sont présentés sous forme d'un article.

II. ARTICLE

PREVALENCE OF ENDOCRINE MANIFESTATIONS IN A COHORT OF 102 TYPE 1 NEUROFIBROMATOSIS PATIENTS SYSTEMATICALLY SCREENED IN A COMPETENCE CENTER

ABSTRACT

Introduction: Neurofibromatosis type 1 (NF1), an autosomal dominant disease characterised by skin and ophthalmological manifestations, can be associated with endocrine pathologies, like pheochromocytomas or gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP NETs). Their prevalences are not well known. The aim of this study is to describe endocrine manifestations in NF1.

Patients and Methods: A systematic clinical, biological and imaging screening of endocrinopathies was performed in 102 NF1 patients referred by the dermatological competence center of a University Hospital.

Results: 23 patients (22,5%) had pheochromocytoma (65.2% of women, and mean age of 42.9 years). 16 of them had symptoms, 16 had hypertension and 2 were asymptomatic. 74% of pheochromocytomas were unilateral and 89,3% were benign. Three female patients (2.9%) had GEP NET (1 ampullary somatostatinoma, 1 duodenal and 1 jejunal NET), and were aged from 42 to 63 years-old. GIST, the main differential diagnosis of GEP NET, were diagnosed in 4 patients (3.9%). Of the 78 patients explored with cervical ultrasound, 1 patient had a thyroid medullary microcarcinoma, 16 had goiter, multinodular in 10 cases. One patient had hyperparathyroidism. No correlation between pheochromocytoma and any clinical manifestation of NF1 were observed. No location or type of mutations was associated with pheochromocytoma.

Discussion: The pheochromocytoma prevalence in our cohort is higher than previously described in NF1, with a feminine predominance. GEP NET and GIST had increased prevalence in NF1. Thyroid carcinomas or hyperparathyroidisms are rare. An endocrine evaluation seems justified because of potential asymptomatic presentation of endocrine manifestations. No phenotype-genotype correlation was observed for endocrinopathies.

INTRODUCTION

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is the most common phakomatosis with an incidence between 2500 to 3000 births (1). It is an autosomal dominant disease caused by mutation of the *NF1* gene located on the short arm of chromosome 17 (17q11.2) (2). The *NF1* gene contains 58 exons including one alternative splicing exon (exon 31). This gene encodes for the protein neurofibromin, a GTPase-activating protein (GAP). The GAP activity is carried by the GAP-related domain located on exons 27 to 34 and led to the inactivation of RAS. RAS is involved in MAP kinase and PI3Kinase-Akt-mTOR signalling pathways, both dysregulated in NF1 (3,4).

The most prevalent manifestations are skin neurofibromas, café-au-lait spots, Lisch nodule and optic nerve glioma, all of these manifestations being part of the diagnosis criteria of the disease. NF1 also predisposes to cardiovascular diseases including hypertension and aortic stenosis, neurologic diseases such as epilepsy and learning disabilities and neoplasia such as malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST), or central nervous system (CNS) tumors. The latter affects patient prognosis. Pheochromocytoma (PHEO) is the most frequent endocrine manifestation of NF1. Digestive neuroendocrine tumors (NETs) have been described. Finally, occurrence of paragangliomas and parathyroid adenomas has been exceptionally associated (13).

PHEO are rare tumors derived from chromaffin cells developed in the medulla of the adrenal glands. Without systematic screening of PHEO, prevalence has been described between 2.9% and 14.6% (14, 15, 19). In these cohorts, the discovery of PHEO was incidental for 30 to 50% of the patients. In one prospective study including 156 patients with systematic screening including metanephrine measurement and abdominal imaging, the prevalence was 7.7% including 50% of non-secreting tumor (18). The prevalence of NF1-related PPGLs has been described with a low frequency in anterior study. The mean age at the diagnostic was between 41 and 43 years in retrospective cohort and at 53.2 years in the prospective study. The Guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) suggests screening for PPGLs in NF1 patients who are over 30 years, pregnant and/or have paroxysmal hypertension and/or hypertension associated with specific manifestation

(headache, palpitations or sweating) (27). The French National Authority for Health edited in 2021 recommends to screen 1) all patients with symptoms, 2) all patients systematically before surgery, pregnancy or childbirth, and 3) all patients over 35 years of age every 5 years in the entire NF1 population (6). A screening based on plasma and/or urine measurement of methoxylated derivatives (normetanephrine, metanephrine and 3-methoxythyramine) and morphological adrenal imaging (CT-scan or MRI) is recommended.

NETs are rare tumors arising from neuroendocrine cells that can affect the entire body, including digestive tract. Most NETs observed in NF1 are gastroenteropancreatic (GEP) but its incidence is unknown. The main differential diagnosis is the gastrointestinal stromal tumors (GISTs), which can be associated with the NET or observed alone (24). GISTs are benign mesenchymal tumors of the digestive tract. NF1-associated GISTs are predominantly located in the ileum/jejunum rather than in the stomach as in sporadic forms (28). There are only small case series reporting NF1-related NET (29, 30). Without systematic screening recommended, the prevalence of these tumors is unknown.

A registry study estimated a relative risk of thyroid cancer of 4.9 in NF1 (26). Finally, 10 NF1 patients with primary hyperparathyroidism and 2 patients with pituitary adenoma has been reported in the literature. The causal association between NF1 and these manifestations has not been shown and this association may be coincidental (13).

ACMGG and French guidelines do not mention also the need for specific screening of these endocrinopathies (6).

Therefore, the aim of this study was to report the prevalence of associated endocrinopathies in a cohort of NF1 patients, systematically referred for endocrine screening or sometimes for symptoms suggesting a pheochromocytoma in the frame of a reference center for rare diseases.

PATIENTS AND METHODS

Study design

This is a retrospective observational single-center cohort study. NF1 patients over 18 years evaluated in the Endocrinology department of Lille University Hospital between January 2000 and December 2021 were included. The study was approved by the *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés* (CNIL).

Clinical, biological and imaging assessment

Patients presenting with NF1 were systematically proposed a multidisciplinary assessment (cutaneous, ophthalmologic, neurologic, and endocrinological) in the Lille University Hospital competence center of NF1. The endocrine evaluation included clinical examination, routine and hormonal biology, to search for PHEO, thyroid disorder, GEP NET, hyperparathyroidism and pituitary gland adenoma and at least an abdominal imaging. The following information were recorded:

- *Clinical*: sex, age, body mass index (BMI), family history, café-au-lait spots, freckling, neurofibromas, iris hamartomas, history of neoplasia and/or neurologic disease
- *Biological*: plasma and/or urine methoxylated derivatives were measured by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Chromogranin A, thyroid hormones (TSH, FT4, FT3, calcitonin) and pituitary axis hormones (cortisol and ACTH at 08:00am and 00:00am, IGF1, prolactin, FSH, LH, testosterone and SHBG (for men)) were measured using immunochemiluminometric assay (ICMA). Oestradiol (for women) and digestive hormones (pancreatic polypeptide, glucagon, somatostatin, vasoactive intestinal peptide (VIP), gastrin) were measured using radioimmunoassay (RIA).
- *Imaging*: morphological adrenal and abdominal imaging was performed with helical CT-scan (MX Twin Flash, Marconi Medical Systems, Cleveland, Ohio) before and after iodine contrast product injection and/or 1.5Tesla MRI (Philips intera, Best, the

Netherlands). Thyroid ultrasound (US) was performed with linear 9 to 13 MHz probes (Toshiba Aplio XG™ SSA790A, Tokyo). Thyroid nodules were classified according to the European Thyroid Reporting and Data System (EU-TIRADS) classification. In case of abnormal hormonal or morphological results, functional adrenal imaging (¹²³I-MIBG scintigraphy and/or ¹⁸F-DOPA PET-CT and/or ¹⁸FDG PET-CT) or pituitary MRI were performed.

Genetic analysis

Genetic testing for the NF1 gene was offered to most patients, after written informed consent. Molecular analysis by leucocyte genomic DNA sequencing of the 58 exons and intro/exons junctions were performed in the genetic and biomolecular laboratory of Cochin Hospital (Public assistance – Paris hospitals), by Next Generation Sequencing (NGS-Ampliseq Life Technologies) systematically verified by Sanger sequencing, multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) or quantitative PCR.

Definitions of endocrine manifestations and tumors

Only histologically confirmed cases of PHEO, GEP NETs, thyroid carcinoma and GIST have been considered.

Malignancy of PHEO was defined by the presence of lymph node or distant metastasis.

Aggressiveness of GEP NETs was evaluated by the grade G and pathological criteria (Ki67, mitoses, emboli).

Autoimmune thyroiditis was defined with the association of hypothyroidism and positive antithyroperoxidase and/or antithyroglobulin autoantibodies (TPO-Abs and TG-Abs). Hashimoto's disease was defined as an autoimmune thyroiditis associated with goiter. Goiters were defined by a thyroid volume of 18 mL for women and 20 mL for men. Goiters were considered multinodular if they contained at less 2 nodules classified EU-TIRADS 3 to 5.

For the phenotype-genotype correlation, we defined a score of severity of the disease

by counting their number of tumor lesions. The presence of subcutaneous neurofibromas was considered as 1 tumor lesion, as well as the presence of intern and/or plexiform neurofibromas and other benign or malignant tumors.

Statistical analysis

Normality of variable distribution was verified using a Shapiro-Wilk test. Quantitative variables were expressed as mean (standard deviation) when the distribution was normal, or as median (interquartile range) when it was not. Categorical variables were expressed as number (percentage). Fisher exact test was used to compare percentages and t-test or Wilcoxon test to compare quantitative variables in function of the normality of variable distribution.

The level of statistical significance was set at $p < 0.05$. Statistical analyses were performed using R software (version 4.0.5).

Analyses and graphs of the phenotype-genotype correlation were performed using Graph Prism software (version 8.0.1.244).

RESULTS

General characteristics of the cohort

One hundred and eight NF1 patients were referred to the Endocrinology department. Six patients were excluded, including 5 who refused the evaluation and 1 with diagnosis of NF2. (Figure 1) A total of 102 patients from 88 index cases were included, with a mean age of 37.7 ± 14.3 years and 59 women (57.8%) (Table 1). One third of patients had no family history of NF1.

General manifestations of NF1

Eighty-five percent of the patients had multiple café-au-lait spots, and/or cutaneous or subcutaneous neurofibromas. Freckling was present in 76.8% of patients. Only 10% of the cohort had no cutaneous manifestation. Iris hamartomas were absent in 28.6% of patients,

being unilateral in 4.8% and bilateral in 66.7%. Among the 71 patients who performed a whole-body MRI, 22.6% had plexiform neurofibromas, half of them single and half multiple. Three patients had optic nerve glioma treated by surgery and radiotherapy.

Associated neurological features were epilepsy in 7.8% and migraine in 5.9% of the cohort. Schwannomas, and CNS tumors were both observed in 5.9%. Two percent of patients had MPNST and 2.9% had meningiomas. Tumors such as breast, lung and skin carcinomas, sarcomas and blood malignancies were observed in 2-3% of the cohort. (Supplemental Figure 1 and 2)

Pheochromocytomas

Four patients had a previous history of were known to have a PHEO (unilateral for 3 patients and bilateral for one) treated by adrenalectomy. The abdominal imaging and the measurement plasma and/or urine methoxylated derivatives were performed in respectively 95 and 97 of the 98 remaining patients. Of the 97 patients explored with abdominal imaging, 23 patients had adrenal nodules including 3 nodules with adenoma characteristics and normal methoxylated derivates levels. The remaining 20 patients had hypervascular nodules with elevated levels of methoxylated derivates in 18 of them. Functional imaging performed in the 20 patients with hypervascular nodules, were abnormal for 19 patients (18 secreting and 1 nonsecreting nodules). Finally, this combining assessment led to the diagnosis of PHEO in 19 patients.

In total, 22.5% of the cohort (n=23) had at least one PHEO (Table 1). The mean age at diagnostic was 42.9 years (± 16.8). The proportion of females was significantly higher in patients diagnosed with PHEO than in patients without (65.2% versus 55.7%, $p < 0.001$).

We retrieved the clinical and biological data of the 4 patients with previous history of PHEO at its diagnosis. Only for one of these patients, the level of methoxylated derivatives were not available. Sixteen out of the 23 patients (69.6%) presenting with PHEO had elevated arterial pressure and/or treated with anti-hypertensive treatment, versus 20 patients (25.3%) without PHEO ($p < 0.001$). In the medical record of the patients, symptoms suggestive of PHEO

were described for 16 patients, including 12 patients with one or two symptoms among headache, palpitations and sweating, but none had the complete triad. When considering the presence of hypertension, only two patients were totally asymptomatic.

Twenty patients in the PHEO group had increased plasma and or urine metanephrine (MN) and a median plasma and urine MN levels were respectively at 3.8 (1.8 to 9.2) and 3.6 (1.9 to 6.8) fold higher of the upper limit of normal (Table 2). Nineteen patients in the PHEO group had increased plasma and or urine normetanephrine (NMN) with a median NMN levels at 3 (1.9 to 8.7) and 2.5 (1.4 to 4.8) fold higher of the upper limit of normal respectively in plasma and urine. Eleven patients showed a predominance of metanephrine secretion and 3 patients a predominance of normetanephrine secretion. Seven patients had no particular profile of ethoxylated derivatives secretion. One patient had normal level of methoxylated derivatives. 81.3% of patients with pheochromocytoma had increased chromogranin A level (13/16 available data). The median chromogranin A level was 177 ng/ml (IQR: 108 to 496) (1.5 fold higher of the upper limit of normal). Three patients had normal levels of chromogranin A.

In the no-PHEO group, MN levels were increased for 4 patients and NMN levels increased for 8 patients in plasma and/or urine, all increasing less than 1.8 fold higher of the upper limit of normal. These patients had morphological and functional imaging that exclude PHEO and paraganglioma.

In total, 28 pheochromocytomas were reported (Supplemental Table 1). 18 patients had a single pheochromocytoma (9 in the right and 9 in the left adrenal gland), 2 patients had 2 foci in their right adrenal gland, and 3 were bilateral, all synchronous.

Unilateral pheochromocytomas were treated by total adrenalectomy. Two of the bilateral pheochromocytomas were treated by total bilateral adrenalectomy in a single procedure. The last bilateral pheochromocytoma was treated by a first left adrenalectomy and ten months later by a partial right adrenalectomy in order to preserve adrenal functions. Twenty procedures (83.3%) were performed laparoscopically, 3 by subcostal laparotomy. One patient had laparoscopy converted into laparotomy because of a suspected paraganglioma during surgery.

The size of pheochromocytomas ranged from 5 mm to 158 mm, with a mean diameter of 40.4 mm and a median one of 31.2 mm. Twenty-five of these 28 pheochromocytomas (89.3%) were benign. Three pheochromocytomas (10.7%) were malignant: 2 synchronous (1 patient with lymph node metastases, 1 with mesenteric lymph node and spine metastases) proven on pathological examination. The third patient had pulmonary metachronous metastasis, discovered by CT-scan, without FDG or MIBG uptake and histological proven after excision, after a 13-year follow-up period. Six pheochromocytomas (21.4%) had a ganglionic component, including 1 case of malignant pheochromocytoma. Ki67 analysis were available in 13 pheochromocytomas. In the ten benign forms, Ki67 was $\leq 5\%$, except in one patient which was at 10%. Two of the three malignant pheochromocytomas had elevated Ki67, at 8% and 30% (no available data for the third patient).

Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors

A 49 years-old female patient had a history of jejunal NET discovered during the assessment of epigastralgia and surgically treated in 1992 (Supplemental Table 2). She had as well an history of ductal mammary adenocarcinoma and total thyroidectomy. When she was assessed in our department, the octreoscan scintigraphy detected 2 duodenal lesions suggestive of recurrence. Therapeutic abstention and no further investigation were multidisciplinary decided in respect of the wish of the patient.

Abdominal CT an/or MRI, performed in 97 patients, allowed the detection unique or multiple GEP lesions in 8 patients. After functional imaging and/or echoendoscopic biopsies, 2 patients were diagnosed with NET and 2 patients with GIST. The four remaining patients had small intestine lesions without ^{18}F FDG-TEP uptake excluding NET but leading to GIST suspicion. The two patients diagnosed with NET were female, aged 42 and 63 years-old and were surgically treated. The first patient showed a 20 mm somatostatinoma of the Vater's ampulla associated with venous and lymphatic tumor emboli. The patient also had a left pheochromocytoma and a benign uterine leiomyoma. The second patient had a well differentiated, grade G2, 50 mm duodenal NET, with lymph node invasion and a Ki67 at 10%.

She also suffered from breast adenocarcinoma.

NET markers measured in 85 patients were normal in 81 patients including the two patients diagnosed with GEP NET. 2 patients had elevated VIP levels and 2 had elevated glucagon without abdominal abnormality on morphologic and functional imaging

In total 2.9% of patients of the cohort had a GEP NET.

Gastro-intestinal stromal tumors

One male patient had a history of multiple GIST of the jejunum, diagnosed at 59 years-old in a context of digestive ischemia. These GIST were well-differentiated, with low mitosis number (Supplemental Table 3).

After our investigations, GIST were diagnosed in 2 patients and suspected in 4 patients. One of those 4 patients was surgically managed for ileal necrosis and was diagnosed with GIST. The other 3 patients were not further investigated and we did not have pathological data.

The 3 patients finally diagnosed with GIST were between 42 to 59 years of age at diagnosis. Two patients had multiple GISTs of the small intestine with well-differentiated tumors (low number of mitoses). One patient had a single tumour located in the stomach with atypical spindle cells and 10 mitoses per field. The risk of recurrence according to the classification of Joesu and Miettinen was low for one patient, high for another and not performed for last patient. Three patients had other endocrine features (2 patients with pheochromocytoma and 1 patient with Hashimoto's disease).

In total, 3.9% of patients of the cohort had GIST.

Thyroid axis

Because of the increased relative risk of thyroid carcinoma, cervical US examinations were proposed. Finally, it was performed in 78 patients of the cohort. Twenty-three patients (29.5%) had US-detected nodules: 1 patient had 2 EUTIRADS 5 nodules, 2 patients had EUTIRADS 4 nodules without indication for fine needle aspiration (FNA) due to their small sizes and 20 patients had EUTIRADS 3 nodules with 2 patients with FNA indication revealing

benign nodules.

Three surgical thyroidectomies (3.8%) were performed: 1 for EUTIRAD 5 macronodules incidentally revealing a medullary microcarcinoma, 1 for toxic multinodular goiter and 1 for multinodular goiter with cervical discomfort.

Sixteen patients (25%) had goiter: 6 simple goiters and 10 multinodular goiters. Biological and scintigraphic complementary investigations revealed one toxic multinodular goiter among these patients. Interestingly, patients with goiter were not significantly older than those without goiter (38 versus 35 years-old, $p= 0.1532$). The sex ratio was 1 in all patients with goiter and in patients with multinodular goiter.

THS was measured in the whole cohort and TPO-Abs and/or TG-Abs were measured in 82 patients. This resulted in diagnosis of 3 (3.8%) autoimmune thyroiditis, 2 (2%) Hashimoto's diseases and 5 (4.9%) subclinical hypothyroidisms.

Primary hyperparathyroidism

Plasma calcium and phosphorus levels were measured in 101 patient and a complete phosphocalcium assessment, containing PTH and 25-OH-Vitamin D, was performed in 77 patients. Finally, only on female patient had primary hyperparathyroidism associating elevated blood calcium at 2.62mmol/l (105mg/l), elevated PTH at 83 pg/ml and 24h urine calcium at 4.17 mmol/l (167mg/l). Cervical US coupled with ^{123}I -MIBI scintigraphy and ^{18}F -Choline PET-CT revealed 2 parathyroid nodular lesions (1 left upper and 1 left lower). Surgical management is still delayed due to the occurrence of pregnancy.

Pituitary axis

Ninety-seven patients had pituitary hormone measurements and 14 patients had pituitary MRI. No pituitary adenoma was observed. One patient had thyrotropic, corticotropic and gonadotropic insufficiencies secondary to management of an optic glioma and supplemented since childhood.

Phenotype-genotype correlation

PHEO was not associated with none of the individual manifestations of NF1 (Table 1, Supplemental Figure 1 and 2). There was not significant difference of the severity score between patients with and without PHEO (Figure 2 A).

On the 102 patients, 76 patients had NF1 genotyping available (12/23 in the PHEO group and 64/79 in the no-PHEO group). There were 50 mutations (65.8%) leading to a STOP codon (nonsense and frame-ship), 5 missense mutations (6.6%) and 11 intronic mutations (14.5%) that impaired splicing of the next exon. Ten complex mutations were observed including 4 large duplications (5.4%), 3 large deletions of at least one exon (3.9%) and 3 complete deletion of the gene (3.9%) (Figure 3 and in supplementary Table 4).

There was not significant correlation between the location or type of mutations and the presence of PHEO. (Figure 2 B & C)

Finally, in our cohort, 3 families had at least 2 members with NF1-related PHEO. Two of their family trees are shown in Figure 4 (unavailable data for the last family). We observed that half of subjects had NF1 for at least 4 generations. Unfortunately, not all family member was screened for the presence of PHEO because the children were minors and the members of older generations were mostly deceased. We could not assess the prevalence of PHEO inside these families.

DISCUSSION

This study is the first study evaluating the prevalence of several endocrine manifestations in NF1 and the first to study genotypic association with pheochromocytoma. In this cohort, screening of PHEO with an approach combining imaging and metanephrine measurement has been performed according to the current guidelines.

In our cohort, the prevalence of PHEO was 22.5%, which is higher than previous described (13, 14, 15, 31) (Table 5), especially in the prospective study of Képénékian et al. where a systematic screening combining imaging and biology detected only 12% of PHEO in their cohort of 156 NF1 patients (18). In this study, screening was performed over one year,

whereas in our study patients were screened over two decades. This means that patients may have been referred to our department at an older age. However, the mean age of patients of our cohort was 37.7 years that do not differ from Képénékian's cohort. PHEO in NF1 patients are usually discovered between 40 and 45 years (13). The mean age at the diagnosis of 42.9 years in our cohort, is also consistent with the literature.

We observed a higher proportion of female in our cohort (57.8%) which does not seem to be the case in Képénékian's study (51,9%) or in larger published series of NF1 patients (32). As a female predisposition to the PHEO development has been described independently of the genetic background (33), this could partly explain the higher prevalence of PHEO observed in our series. Finally, the gender data are nor so clear in the series reporting NF1-related PHEO. Indeed, dysbalanced in the sex ratio in favour of female has been observed in some studies (63 and 79%) (14, 16, 18) while on the contrary sex ratio was equilibrated in others (15, 31, 34).

Only two patients with PHEO of our cohort were totally asymptomatic while in other series the percentage of asymptomatic subjects varied between 40 and 80% of the cases (15, 18, 19). This observation might be due to a recruitment bias with a higher inclusion of symptomatic patients. But if this had been the case, we probably would not have observed such a high PHEO prevalence. On contrary, we believe that this observation reflects the high quality of our retrospective study with especially the assessment of the patients in our department by qualified physicians and precise medical report that led to a low level of missing data.

The majority of PHEO in our cohort were unilateral (n= 17, 73.9%) which is consistent with the literature (13). Two patients had two foci of PHEO in the same adrenal gland. This has been reported to our knowledge in only one NF1 patient (15). The median size of PHEO in our cohort was 33mm while in a recent review of the literature it was estimated at 58mm (13). This suggest that a systematic screening led to earlier detection and management of PHEO.

Also, the proportion of malignant PHEO in our cohort is consistent with previous studies (11.5% of malignancy in a series of 148 patients (35)). Finally, 28% of PHEO had a

ganglioneural component. Few cases of such component have been described in the literature (15, 20). In a systematic review of literature reporting 90 pheochromocytomas with ganglioneural component 19% had NF1 (36). Ganglioneuromas are tumors originating from crest cells like pheochromocytomas (37). As NF1 predisposes to pheochromocytoma, it may participate to the development of adrenal ganglioneuroma, although the MAP kinase and PI3K pathways do not appear to be involved in the pathogenesis of ganglioneuromas (37).

In a recent review of the literature, the prevalence of GEP NET was estimated around 1% in NF1 (13). The prevalence observed in our cohort is also slightly higher demonstrating that systematic screening leads to detection of new cases. In GEP NET indistinctly from the genetic background, the mean age of detection of the tumor is around 60 years of age (38). In our cohort, diagnosis seems to be earlier, consistent with what has been observed in published case reports of NF1 patients (13). Usually, NF1-related GEP NETs are located in the Vater's ampulla and then duodenum, and are well differentiated (13), consistent with our findings.

The GIST prevalence in our cohort is 3.9% in our cohort, which is lower than the prevalence of 6 and 7% described in the literature (39, 40). This may be due to the younger age of our cohort (about 43 years-old) while the age at diagnosis of NF1-related GIST is around 53 years-old (24). The majority of NF1-associated GISTs are indolent with a low mitotic rate and therefore of good prognosis (6, 40), such as our observations.

Because it has been suggested that NF1 patients had an increased risk of thyroid carcinomas (26), we explored our patients with cervical US. Among the 78 patients with cervical US examination, no patient of our cohort had been diagnosed with a follicular thyroid carcinoma. Intriguingly, one patient was found with incidental medullary microcarcinoma. The occurrence of thyroid medullary carcinoma in NF1 patients has been reported in few cases (41). As the NF1 is more likely associated with neuroendocrine tumors, it would seem logical that the risk of thyroid medullary carcinoma is higher than follicular. Moreover, cases reported in literature more association of NF1 with follicular thyroid carcinomas (42, 43). Taking into account our results, we did not highlight this increased risk of thyroid carcinomas.

The prevalence of goiter and nodules observed in our cohort does not seem to differ from the prevalence observed in the general population at the same age than the mean age of our cohort (44). 3.8% of the patients had autoimmune hypothyroidism and 2.6% had Hashimoto's disease. These data are consistent with a study in which the prevalence of these autoimmune diseases in 78 NF1 patients was not significantly different from the general population (45).

Primary hyperparathyroidism due to a parathyroid adenoma was diagnosed in one patient of our cohort. The association of parathyroid adenoma and NF1 has been described in case report (46). But the pathophysiological link is not proven and remains to be studied.

Because there is a skin phenotype at risk for MPNST, we looked for a specific skin phenotype associated with PHEO. We found no difference in cutaneous or ophthalmologic presentation between patients or without PHEO. However, the age of onset and time course of skin signs were not taken into account, whereas the prevalence of cutaneous signs is known to change with ageing (10).

The majority of patients had genotyping. The prevalence of the different types of genetic alteration in our cohort were consistent with has been described in a large French cohort (32), except the prevalence of intronic mutations with splicing alteration that seems to be lower in our cohort (14.5% versus 20.2%) (32).

Although no genotype-phenotype correlation has been demonstrated, large deletions, especially complete gene deletion, are known to be associated with more severe phenotypes (47). Intriguingly, we did not report endocrine pathologies or severe tumor phenotype in our 6 patients with large gene deletions, including the 3 complete deletions. Mutations on GAP-related domain or in the more proximal part of the gene could further altered gene function. However, we did not observed more mutations in these gene regions in patients with severe tumoral phenotype.

Genotyping was available for only half of the patients with PHEO, with mutations in 8

different exons. We did not observe correlation between the type or location of the NF1 mutations and the presence of PHEO. Bilateral, plurifocal or malignant forms of PHEO also do not seem to be associated with a specific genotype.

Finally, it seems to be familial clusters of PHEO. Indeed, one third of the patients with PHEO in the cohort are from 3 families. This raises the question of an association with other potential genetic predisposition to PHEO. Further genetic analysis of members of these families could be interesting.

CONCLUSION

To conclude, our study demonstrates that careful screening of NF1 patients as recommended in recent guidelines and with the assessment by a specialized team allows the detection of PHEO in near to one quarter of the patients. Systematic screening allowed as well a higher detection rate of GEP NETs that should not be confound with GIST which is another tumor for which the prevalence is increased in NF1 patients. Other endocrine manifestations that have been described in NF1 patients as thyroid carcinomas and hyperparathyroidism do not appear to found in a higher prevalence than the literature after systematic screening. Unfortunately, we did no observed genotype-phenotype correlation for endocrine manifestations that may allow a personalized follow-up of the patients.

TABLES AND FIGURES

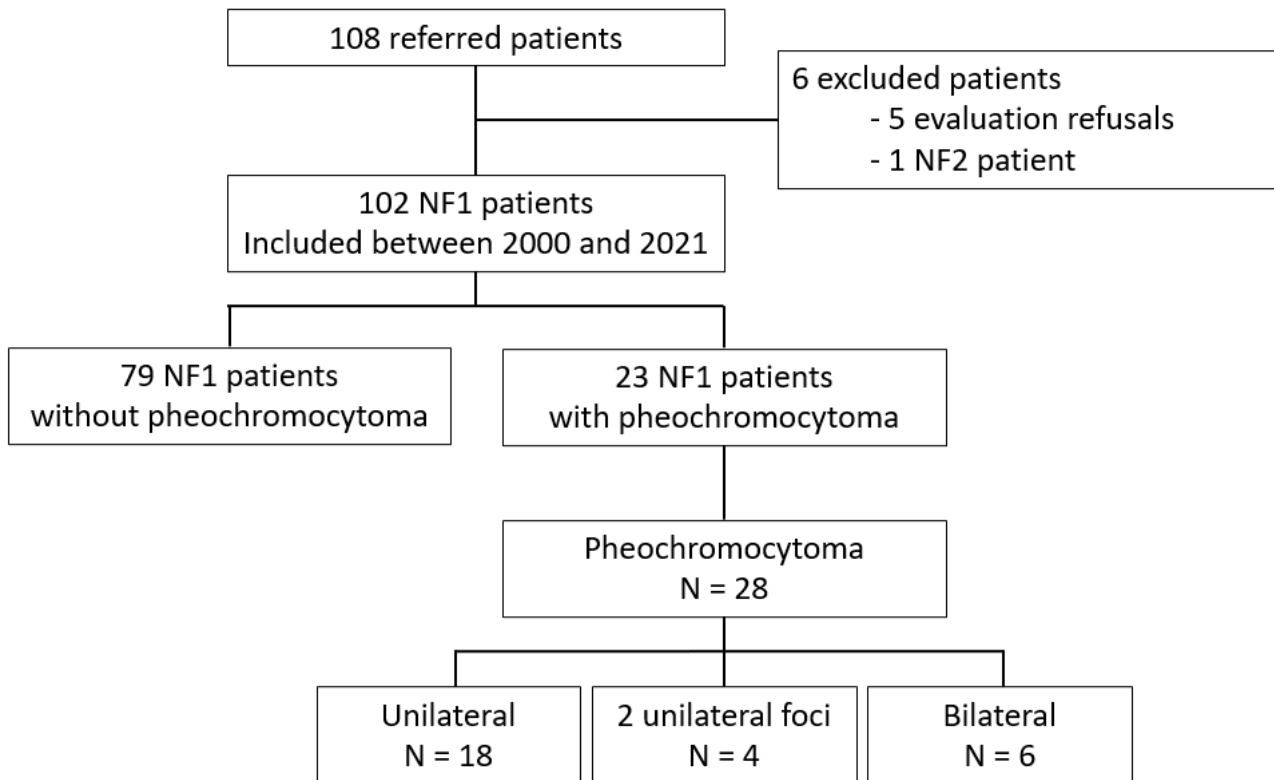


Figure 1: Flow chart of the study. NF1: neurofibromatosis type 1. NF2: neurofibromatosis type 2

Characteristics of NF1 patients	Total cohort n = 102		Patients with pheochromocytoma n = 23		Patients without pheochromocytoma n = 79		
	n	Mean ± SD or % median (IQR)	n	Mean ± SD or % median (IQR)	n	Mean ± SD or % median (IQR)	
General							
Age [years]	102	37.7± 14.3	23	42.9 ± 16.8	79	36.1 ± 13.3	p = 0.04757
Sex (F)	102	59 (57.8%)	23	15 (65.2%)	79	44 (55.7%)	p = 0.0001
BMI [kg/m ²]	101	24.2 ± 4.6	22	23.6 ± 4.4	79	24.4 ± 4.7	p 0.4776
NF1 familial history	99		22		78		
- None		31 (31.3%)		4 (18.2%)		27 (34.6%)	p = 0.1937
- ≥ 1 affected relative		68 (68.7%)		18 (81.8%)		51 (65.4%)	p = 0.2698
Skin and ophthalmologic							
Café-au-lait spots	97	86 (88.6%)	20	17 (85%)	77	69 (89.6%)	p = 0.4922
Cutaneous NF	101	91 (90.1%)	22	19 (86.7%)	79	72 (91.1%)	p = 0.4063
Subcutaneous NF	97	56 (57.7%)	21	14 (66.7%)	76	42 (55.3%)	p = 0.3554
Plexiform NF	71	16 (22.6%)	11	0 (0%)	60	16 (26.6%)	p = 0.637
Freckling	56	43 (76.8%)	13	9 (69.2%)	43	34 (79.1%)	p = 0.6007
Iris hamartomas	63	45 (71.4%)	14	10 (71.4%)	49	35 (71.4%)	
Optic nerve glioma	97	3 (3.1%)	22	0 (0%)	75	3 (4%)	
High blood pressure	102	36 (25.3%)	23	16 (69.6%)	79	20 (25.3%)	p = 0.000324

Table 1: demographic and clinical data of the total cohort, patients with and without pheochromocytoma. BMI: body mass index; HBP: high blood pressure; IQR: interquartile range; NF: neurofibroma; NF1: neurofibromatosis type 1; SD: standard derivation. Comparisons were performed between patients with and without pheochromocytoma.

Hormonal assessments	Patients with pheochromocytoma n = 23		Patients without pheochromocytoma n = 79		
	n	n (%) median (IQR)	n	n (%) median (IQR)	
Chromogranin A (ng/ml)	16	177 (108 to 496)	67	55 (41 to 77)	p = 2.615e-07
Plasma metanephrine	22	3.8N (1.8 to 9.2)	79	0.4N (0.3 to 0.7)	
- Normal (N)		4 (18.2%)		75 (94.9%)	P = 1.027e-13
- Intermediate (1N to 4N)		6 (27.3%)		4 (5.1%)	p = 0.02506
- Elevated > 4N		12 (54.5%)		0 (0%)	p = 1.171e-09
Plasma normetanephrine	22	3N (1.9 to 8.7)	79	0.7N (0.5 to 0.9)	
- Normal (N)		4 (18.2%)		72 (91.1%)	p = 5.592e-07
- Intermediate (1N to 4N)		9 (40.9%)		7 (8.9%)	p = 0.003325
- Elevated >4N		9 (40.9%)		0 (0%)	p = 7.347e-12
Urine metanephrine	22	3.6N (1.9 to 6.8)	79	0.3N (0.2 to 0.4)	
- Normal (N)		6 (27.3%)		78 (98.7%)	p = 5.182e-14
- Intermediate (1N to 4N)		7 (31.8%)		1 (1.3%)	p = 0.0001817
- Elevated >4N		9 (40.9%)		0 (0%)	p = 5.592e-07
Urine normetanephrine	22	2.5N (1.4 to 4.8)	79	0.5 (0.4 to 0.8)	
- Normal (N)		8 (36.4%)		75 (94.9%)	p = 8.623e-10
- Intermediate (1N à 4N)		7 (31.8%)		4 (5.1%)	p = 0.00644
- Elevated >4N		7 (31.8%)		0 (0%)	p = 3.032e-05

Table 2: biological assessments of patients with and without pheochromocytoma. IQR: interquartile range; SD: standard derivation

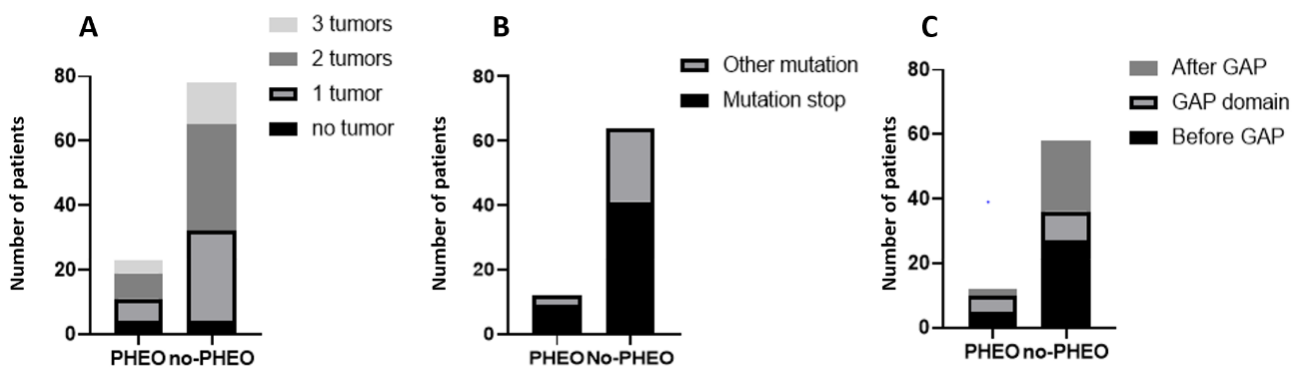


Figure 2: Repartition of patients in function of the presence of PHEO and A/ the score of severity ; B/ the type of the mutation ; C/ the location of the mutation

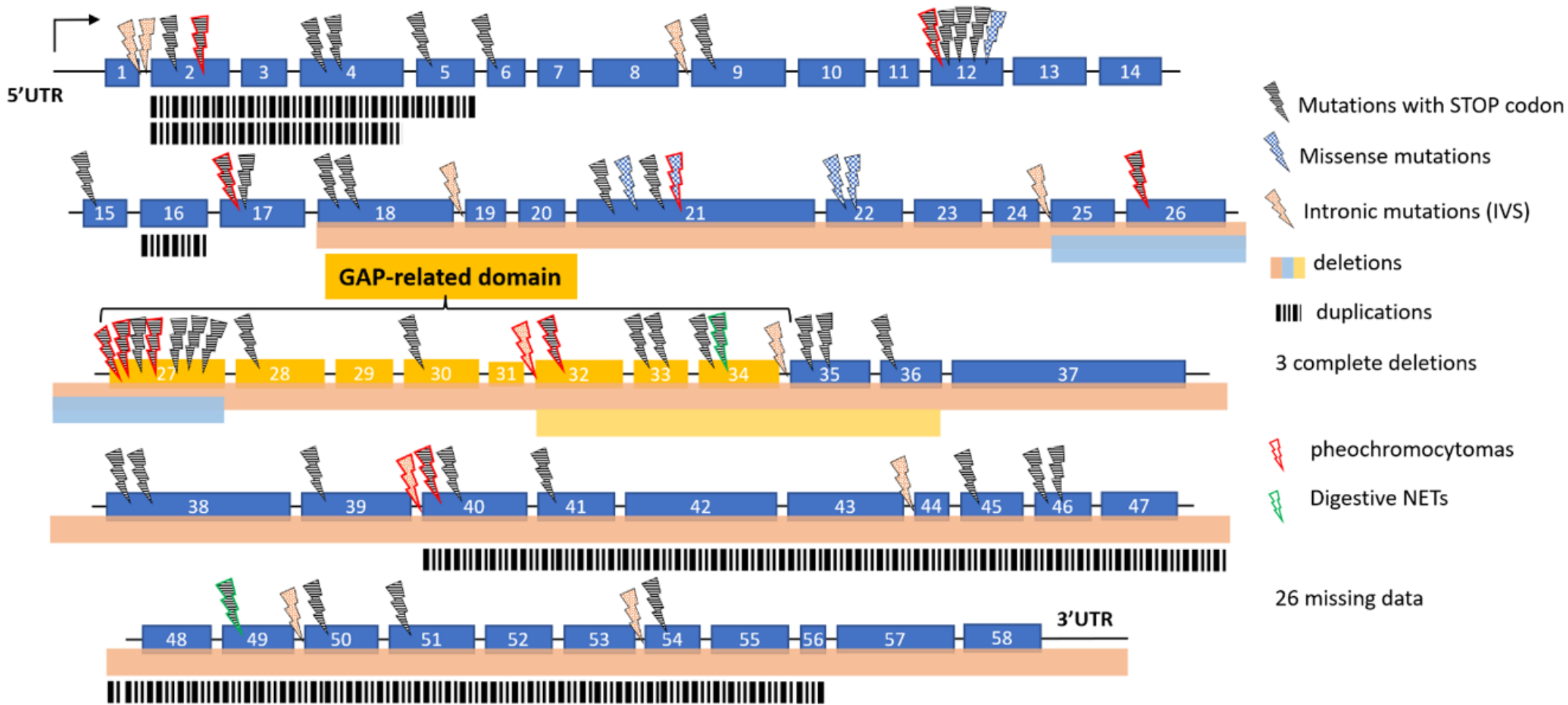


Figure 3: Schematic of the NF1 gene by exons with location and type of mutations of the 76/102 genotyped patients of the cohort.

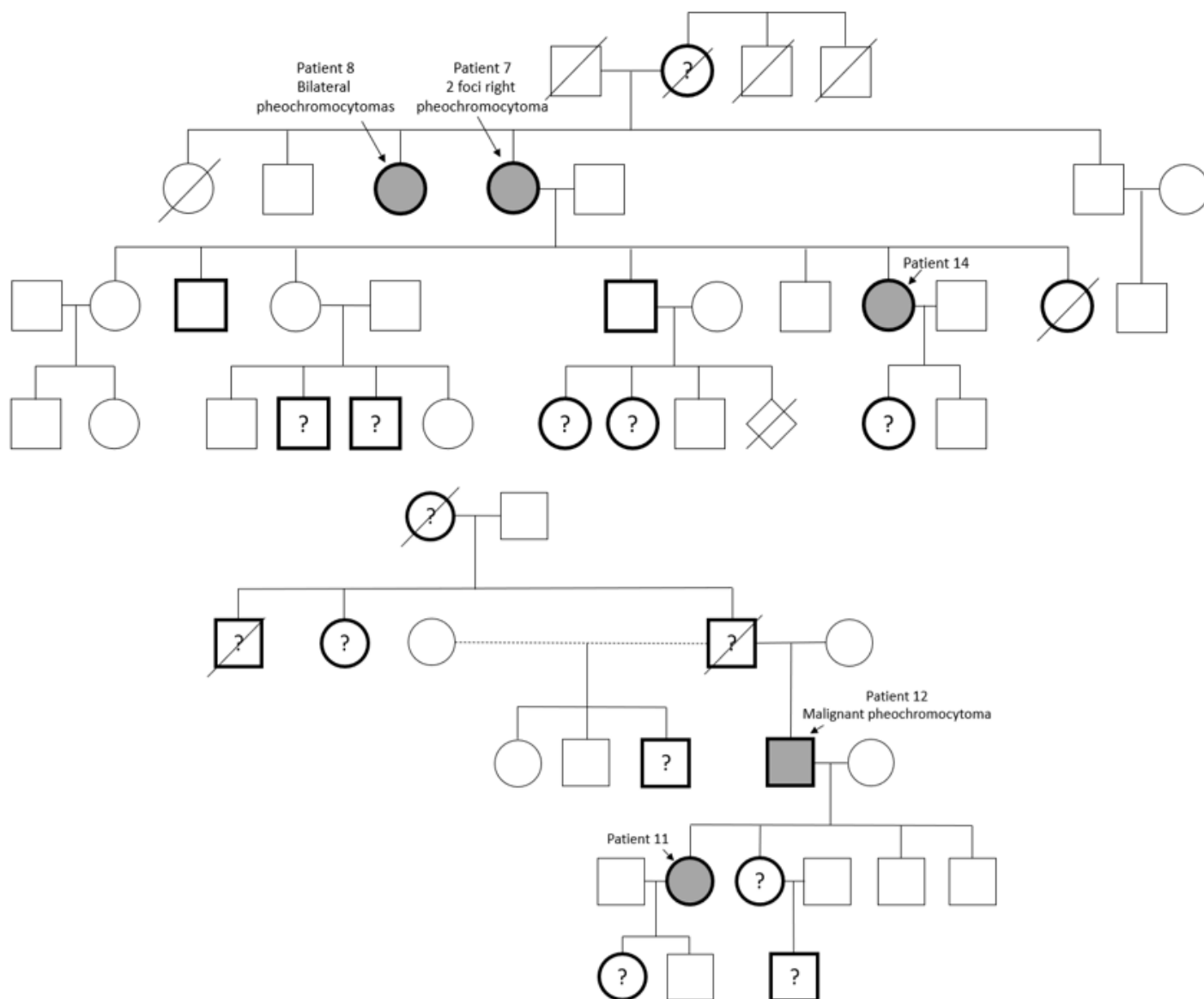
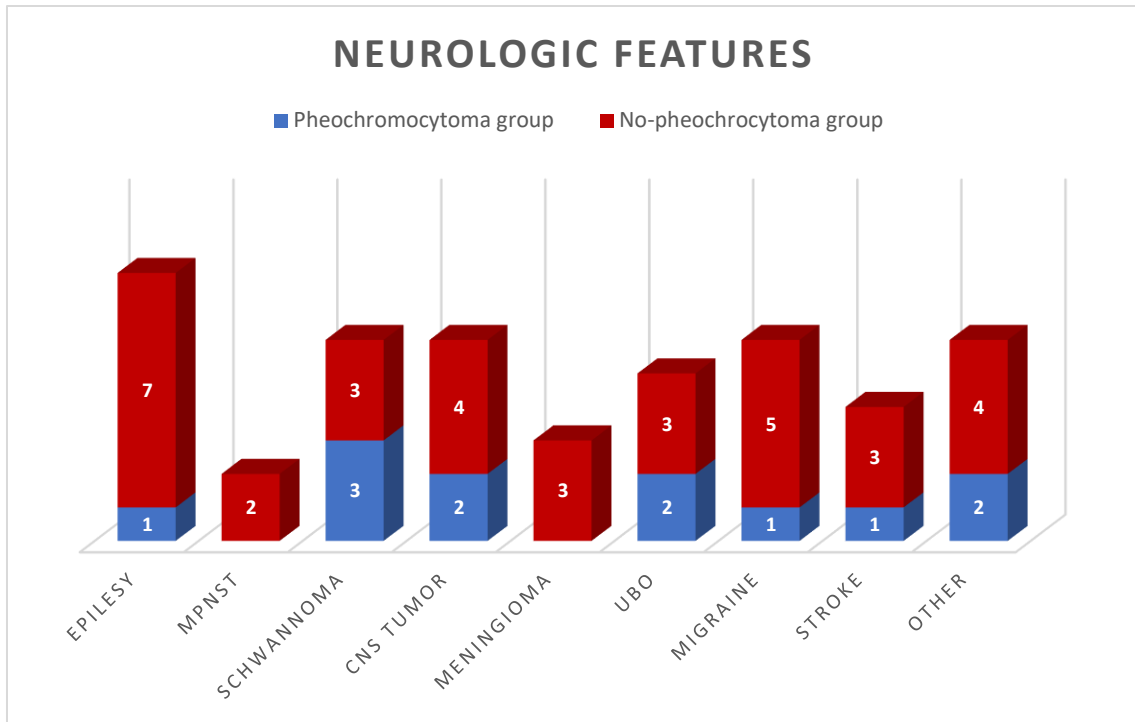
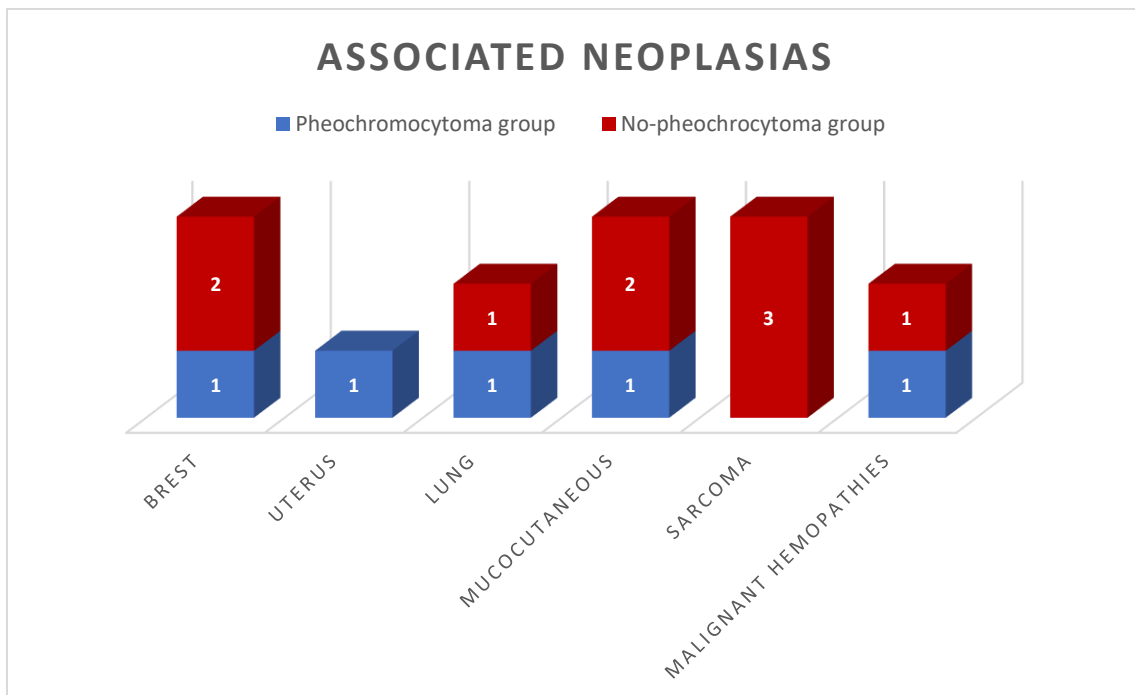


Figure 4: Family trees of 2 families containing 2 to 3 members with NF1-related pheochromocytoma. Members with NF1 are shown with bold contours, members with PHEO are greyed, members without PHEO after a screening for endocrine manifestations are white and members with unknown endocrine phenotype because of lack of screening are marked with a question mark.

SUPPLEMENTAL DATA



Supplemental Figure 1: Neurological features of NF1 patients in function of presence of pheochromocytoma



Supplemental Figure 2: Associated neoplasias of NF1 patients in function of presence of pheochromocytoma

	Year of diag.	Age at diag.	Sex	Mode of presentation	HBP	Symptoms	Biology	Morpho. imaging	Functional imaging	Size [mm]	Histological examination	Meta-stases	Complications
1	2000	26	M	Incidentaloma	No	No	Urinary MN at 1.8N and MNM at 1.6N; CGA at 1.3N	Right (MRI)	Right (MIBG)	28	Benign pheo.	No	No
2	2003	42	F	Abdominal heaviness	No	stomach pain	increased Plasma methoxylated derivates, Urinary MN at 5.2N , NMN at 4.5N; CGA at 3.4N	Left (CT)	Left (MIBG)	5	Benign pheo.	No	Pulmonary embolism
3	2004	21	F	HBP	Yes	No	NA	Left (MRI)	NA	90	Malignant pheo.	Lung	No
4	2008	27	M	Systematic screening	No	Headache	Plasma MN at 2.2N , NMN 1.6N; CGA at 1N normal urinary methoxylated derivates	2 right foci (CT & MRI)	Right (FDOPA & FDG - PET)	15 & 17	2 foci of benign pheo. (Ki67 at 2%)	No	No
5	2009	20	F	Cardiogenic shock	Yes	dyspnoea chest pain	Plasma MN at 1.8N, NMN 3N; CGA at 1.4N Urinary MN at 5N , NMN 3N	Right (CT)	Right (MIBG)	34	Benign pheo.	No	No
6	2009	43	F	Paroxysmal HBP	Yes	Palpitation flush	Plasma MN at 20N , NMN 3N; CGA at 4N	Bilateral (CT & MRI)	Bilateral (MIBG)	R: 70 L: 40	Benign pheo.	No	No
7	2010	45	F	HBP	Yes	No	Plasma MN at 2.4N , NMN 1.6N; CGA at 1.8N Urinary MN at 1.6N, NMN 1.2N	2 right foci (CT & MRI)	Right (MIBG & FDG- PET)	15 & 10	Benign pheo.	No	No
8	2010	49	F	Tachycardia & dyspnoea	No	Palpitations dyspnoea	Plasma MN at 5N, NMN 1.3N; CGA at 1.3N Urinary MN at 5.5N , NMN normal (PPI)	Bilateral (CT)	Bilateral (MIBG)	L: 28 R: 25	Benign bilateral pheo. (Ki67 at 2%)	No	No
9	2011	66	F	Incidentaloma	Yes	Headache	Plasma MN at 5N , NMN 2.7N; CGA normal	Left (CT & MRI)	Left (MIBG)	35	Benign pheo.	No	No
10	2011	55	F	HBP during anaesthesia	Yes	Headache Palpitations anxiety	Plasma MN at 12.8N, NMN 3.8N; CGA at 4.6N Urinary MN at 13N , NMN 1.5N (PPI)	Left (CT & MRI)	Left (MIBG)	45	Benign pheo. (Ki67 at 4%)	No	No
11	2011	28	F	Systematic screening	No	No	Normal plasma methoxylated derivates and CGA	Right (CT & MRI)	Right (FDOPA & FDG - PET)	25	Benign pheo. (Ki67 at 10%)	No	No
12	2011	56	M	Incidentaloma	Yes	Sweating	Plasma MN at 4N, NMN 28N ; CGA at 12.6N Urinary MN at 6.8N, NMN 28N	Right (CT)	Right (MIBG & FDG-PET)	105	Encapsulated malignant pheo. (Ki67 at 30%)	Mesenteric nodes. Spine	Death

13	2012	25	F	Pregnancy-related HBP	Yes	Palpitations	Plasma MN at 70N, NMN 21N; CGA at 392N Urinary MN at 96N, NMN 278N	Left (CT)	Left (MIBG)	158	Malignant pheo. (Ki67 at 8%)	Node	Caesarean section
14	2012	22	F	Systematic screening	No	Dyspnoea	Plasma MN at 1.9N, NMN and CGA normal Urinary MN at 2.5N , NMN normal	Left (CT)	Left (MIBG & FDOPA - PET)	30	Benign pheo.	No	No
15	2012	32	F	HBP & 2 miscarriages	Yes	Palpitations sweating	Plasma MN at 11N, NMN 13N ; CGA at 5N Urinary MN at 9N, NMN 5.8N	Bilateral (CT)	Bilateral (MIBG)	R: 40 L: 50	Benign pheo	No	No
16	2015	56	M	Systematic screening	Yes	No	increased plasma and urinary methoxylated derivates	Left (CT)	Left (MIBG)	40	Benign pheo	No	No
17	2015	68	M	Incidentaloma	Yes	Palpitations weight lost	Plasma MN at 3N, NMN 10N Urinary MN at 2N, NMN 4.4N	Right (CT)	Right (FDG-PET)	55	Benign pheo	No	Death
18	2017	34	M	Abdominal pain & HBP	Yes	Stomach pain	Plasma MN at 4.5N , NMN 4.4N; CGA at 1.6N Urinary MN at 3.6N, NMN 1.4N	Right (CT & MRI)	Right (MIBG)	40	Benign pheo.	No	No
19	2018	75	F	Incidentaloma	Yes	No	Plasma MN at 10N	Right (CT & MRI)	Right (MIBG)	32	Benign pheo. (Ki67 at 1%)	No	No
20	2018	59	M	HBP during anaesthesia	Yes	No	Plasma MN at 2.5N, NMN 4.4N ; CGA at 4.3N Urinary MN at 3.5N, NMN 3N (PPI)	Right (CT)	Right (MIBG & FDG-PET)	17	Benign pheo. (Ki67 at 2%)	No	No
21	2018	45	M	Sweating & palpitations	Yes	Sweating & palpitations	Normal plasma and urinary methoxylated derivates and CGA	Left (CT & MRI)	Left (MIBG)	15	Benign phéo.	No	No
22	2019	61	F	Incidentaloma	No	Palpitations	Plasma MN at 1.8N , NMN 1.2N; CGA normal Urinary MN at 1.5N, NMN 2N	Left (CT & MRI)	Left (MIBG)	10	Benign pheo. (Ki67 at 1%)	No	No
23	2021	31	F	Abdominal pain & HBP	Yes	Palpitations Headache stomach pain	Plasma MN at 200N, NMN 274N ; CGA at 60.3N Urinary MN at 120N, NMN 87N (PPI)	Right (CT & MRI)	Right (FDOPA-PET)	145	Benign pheo. (Ki67 at 1%)	No	No

Supplemental Table 1: clinical, biological, radiological and pathological characteristics of NF1 patients with pheochromocytoma.

CGA: chromogranin A. CT: computerized tomography. diag.: diagnosis. FDG: ¹⁸fluorodeoxyglucose. FDOPA: ¹⁸fluoro-dihydroxyphenylalanine. HBP: high blood pressure. Manag.: management. MIBG: ¹²³I-metaiodobenzylguanidine. MN: metanephrine. MRI: magnetic resonance imaging. NA: not available. NMN: normetanephrine. PET: positron emission tomography. pheo.: pheochromocytoma. PPI: proton pump inhibitor. Sex column [F: female. M: male]

	Age at diagnosis	Year of surgery	Sex	Mode de presentation	Biology	Localisation	Size [mm]	Histological examinations	Recurrence	Associated pathologies
24	49	1992	F	Epigastric pain	NA	Small gut	NA	NA	2 suspicious nodules of small gut	Mammary carcinoma, thyroidectomy for unknown reason
2	42	2003	F	stomach pain	Normal pancreatic and gut hormone level	Vater's ampulla	20	somatostatinoma, venous and lymphatic emboli	No	Pheochromocytoma, uterine benign leiomyoma
25	63	2015	F	anaemia, stomach pain	Normal pancreatic and gut hormone level	Duodenum	50	well-differentiated NET, grade G2, lymphatic emboli Ki67 à 10%	No	Mammary carcinoma

Supplemental Table 2: characteristics of digestive NET of the NF1 cohort.

NA: not available, NET: neuroendocrine tumor; NF1: neurofibromatosis type 1

	Age at diagnosis	Year of surgery	Sex	Mode de presentation	Localisation	Size [mm]	Histological examinations	recurrence risk (class. of Joensuu and Miettinen)	Recurrence	Associated pathologies
7	52	2015	F	necrositing ileitis	ileum	NA	GIST, Ki67 à 2%	NA	No	Pheochromocytoma
26	42	2016	F	Incidentaloma	2 jejunal, 1 ileal	25, 25 & 4	GIST well-differentiated, <5 mitoses/ field	low risk	No	Absence epilepsy
20	59	2017	H	digestive ischemia	Jejunal	2 to 5	multiples GIST, well-differentiated, low mitoses number	low risk	No	Pheochromocytoma, Small hut schwannoma
27	59	2018	F	melena-related anaemia	gastric	70	spined cells, 10 mitoses /field	high risk	No	Hashimoto's disease

Supplemental Table 3: characteristics of GIST of the NF1 cohort.

NA: not available

	Sex	Age	nucleotide nomenclature	protein nomenclature	Exon	Pathologies
1	F	27	c.2851+179T>A	p.Val951Lysfs*16	21	epilepsy
2	F	25	c.2851+179T>A	p.Val951Lysfs*16	21	
3	F	43	c.86_87delAC	p.His37Tyrfs*6	2	epilepsy
4	M	36	Complete deletion			
5	F	49	c.6709C>T	p.Arg2237*	45	
6	M	34	c.4522A>T	p.Lys1508*	35	hemangioblastoma of the right eye
7	M	33	Complete deletion			subclinical hypothyroidism, partial epilepsy
8	M	39	c.205-1G>A	p.?	IVS2	
9	F	23	Complete deletion			cerebellar UBO
10	F	43	c.477delT	p.(Arg160Glyfs*5)	4	Migraine
11	F	27	c.4662-1G>A	p.?	IVS35	idiopathic hirsutism, meningioma
12	M	48	c.2326-2A>C	p.Ala776_Gln803del	IVS19	goiter
13	F	54	c.1063-2A>G	p.Asn355_Lys395del	ISV9	goiter, sylvian stoke
14	M	26	c.6642-2A>C	p.?	IVS44	
15	F	38	c.823_827delATCTT	p.(Ile275Valfs*14)	6	Migraine
16	F	28	c.7504A>T	p.Lys1514*	51	
17	F	22	c.1318C>T	p.Arg440*	12	right ventricular ependymoma, epilepsy
18	F	20	c.1318C>T	p.Arg440*	12	Pheochromocytoma, Hashimoto's disease
19	F	67	c.3315-3C>G	p.Tyr1106Leufs*28	IVS25	
20	M	68	c.4324delC	p.Pro1442Leufs*6	33	myelomonocytic leukaemia
21	M	36	c.4324delC	p.Pro1442Leufs*6	33	goiter, pilocytic astrocytoma
22	M	32	c.7892_7905dup	p.Pro1442Leufs*6	54	migraine, arachnoid cyst from T6 to T9
23	F	18	c.2002-?_8457+?del	p?	del exon 18 to 3'UTR	
24	M	46	c.2709G>A	p.Val903_Gln950del	21	goiter
25	F	17	c.3721C>T	p.Arg1241*	28	
26	M	46	c.2770G>T	p.Glu924*	15	Schwannoma & myosarcoma (left leg)
27	F	59	c.2851-13_2851-14insA	p.Leu952fs	22	Hashimoto's disease, gastric GIST
28	M	49	c.334C>T	p.Gln112*	4	
29	M	26	c.4270-1G>A	p.Ile1424_Gln1426del	IVS32	Pheochromocytoma, cerebral hamartoma

	Sex	Age	nucleotide nomenclature	protein nomenclature	Exon	Pathologies
30	M	37	c.4737delA	p.Ala1580Leufs*23	36	sylvian stroke
31	F	31	c.4120C>T	p.Gln1374*	32	pheochromocytoma
32	F	32	c.5546G>A	p.Gly1737Serfs*4	38	goiter
33	F	25	c.2742delG	p.Thr915Profs*9	21	
34	F	27	c.4400delC	p.Thr1467Lysfs*6	34	autoimmune thyroiditis, 3 UBO
35	M	24	c.7131C>G	p.Tyr2377*	49	ileal NET, goiter
36	F	35	c.2851-13_2851-14insA	p.Leu952fs	22	epilepsy
37	F	36	c.240+5G>C	p.?	IVS2	meningioma
38	M	34	c.4084C>T	p.Arg1362*	30	multinodular goiter
39	M	40	c.5547-?_8050+?dup	p. ?	dupl exons 39 to 55	left pectoral sarcoma, epilepsy
40	F	43	c.2710T>A	p.Cys904Ser	21	Bilateral pheochromocytomas, carotid aneurysm
41	M	59	c.7298delG	p.Ser2433Thrfs*1	41	multinodular goiter
42	F	40	c.1381C>T	p.Arg461*	12	
43	M	30	c.5242C>T	p.Arg1748*	38	orbito-palpebral plexiform neuroma
44	F	74	c.4420dup	p.Ser1474Lysfs*7	34	small intestine NET, mammary adenocarcinoma
45	F	43	c.7907+2insT	p.?	IVS54	
46	F	19	c.6792C>A	p.Tyr2264*	46	bulbar pilocytic astrocytoma
47	M	19	c.1268T>A	p.Leu423*	12	
48	M	18	c.7285C>T	p.Arg2429*	50	
49	F	25	c.4400delC	p.Thr1467Lysfs*5	26	malignant pheochromocytoma
50	M	44	c.61-?_479+?dup	p.?	dupl exons 2 to 4	
51	F	32	c.2184_2185dup	p.His729Argfs*20	18	
52	M	64	c.3198-?_3708+?del	p.(Asp1067Metfs*3)	del exons 25 to 27	
53	M	34	c.4516del G	p.(Asp1506Ilefs*47)	35	
54	M	34	c.1884C>A	p.Tyr628*	17	pheochromocytoma
55	F	21	c.5839C>T	p.Arg1947*	40	malignant pheochromocytoma, thalamic pilocytic astrocytoma
56	M	38	c.910C>T	p.Arg304*	9	
57	F	45	c.3514delG	p.(Asp1172Ilefs*12)	27	2 foci of pheochromocytoma, ileal GIST
58	F	49	c.3514delG	p.(Asp1172Ilefs*12)	27	bilateral pheochromocytoma, medullary microcarcinoma, low grade medullary glioma,
	Sex	Age	nucleotide nomenclature	protein nomenclature	Exon	Pathologies

59	F	44	c.1845+1G>T	p.[Ala548_Lys615del;Ser575Argfs*15]	16 (2 transcripts)	autoimmune thyroiditis
60	M	26	c.6792C>A	p.Tyr2264*	46	
61	M	35	c.7394+1del	p.Thr2466Hisfs*2	IVS50	
62	M	30	c.61_586dup	p.Glu196Alafs*17	dupl exons 2 to 5	
63	F	48	c.1756_1759delACTA	pThr586fs	12	peripheral facial paralysis
64	F	39	c.2897delC	p.(Ala966Valfs*2)	17	
65	F	23	c.2023G>T	p.Gly675*	18	primary hyperparathyroidism
66	F	61	c.5843del	p.Arg1949Glufs*9	IVS40	pheochromocytoma, metastasized uterine adenocarcinoma, undetermined mesencephalic lesion
67	M	37	c.4111-?_4772+?del	p.Ile1424Valfs*8	del exons 32 to 36	hypothyroidism
68	F	19	c.3514delG	p.(Asp1172Ilefs*12)	27	MPNST
69	F	22	c.3514delG	p.(Asp1172Ilefs*12)	27	pheochromocytoma
70	M	19	c.3514delG	p.(Asp1172Ilefs*12)	27	Optic nerve glioma
71	F	28	c.3514delG	p.(Asp1172Ilefs*12)	27	multinodular goiter
72	M	25	c.3514delG	p.(Asp1172Ilefs*12)	27	Left leg schwannoma
73	M	29	c.574C>T	p.Arg192*	5	
74	M	27	c.79C>T	p.Gln27*	2	2 foci of pheochromocytoma
75	F	32	c.5549C>G	p.Ser1850*	39	
76	F	25	c.5839C>T	p.Arg1947*	40	UBO

Supplemental Table 4: Gender, age, mutation data (type and location) and pathologies of NF1 with available genotyping.

GIST: gastro-intestinal stromal tumors; MPNST: malignant peripheral nerve sheath tumors; NET: neuroendocrine tumor; UBO: Unidentified bright objects

III. DISCUSSION

Ce travail a permis de mettre en évidence une prévalence plus importante que dans la littérature pour les phéochromocytomes et les TNE GEP. Compte tenu du caractère rétrospectif de l'étude, l'interprétation de ces résultats doit être prudente.

1) Manifestations cutanées et ophtalmologiques

Les questions de la représentativité de notre cohorte et l'absence de biais de sélection doivent être posées. La prévalence des manifestations dermatologiques et ophtalmologiques que nous avons retrouvée dans notre cohorte est comparée aux données de la littérature dans le tableau 4. Alors que les prévalences de taches café-au-lait, de lentigines et de NF cutanés et sous-cutanés concordent avec la littératures (8, 9, 10), celles des NF plexiformes, des nodules de Lisch et des GVO semblent être plus faibles dans notre cohorte.

Une étude dans laquelle des IRM corps entier étaient réalisées chez 39 patients NF1, on retrouvait des NF plexiformes dans la moitié des cas (11), alors que nous n'en avons retrouvé que chez 20% de nos patients. Les recommandations françaises ont été modifiées en 2021 et préconisent la réalisation d'une IRM corps entier à la recherche de TMGNP et des NF internes chez les personnes présentant un phénotype à risque (≥ 10 NF sous-cutanés ou ≥ 1 NF interne). Le court délai depuis la création de ces nouvelles préconisations et la survenue de la pandémie a impacté la prise en charge des patients, ce qui peut expliquer que seulement 70 de nos patients aient bénéficié d'une évaluation par IRM corps entier, d'où une possible sous-estimation de la prévalence des NF internes et plexiformes.

Les différences concernant les manifestations ophtalmologiques peuvent être expliquées car les données ophtalmologiques n'étaient disponibles que chez un tiers des patients, la plupart d'entre eux étant suivis en dehors du CHU.

Au final, il ressort que les patients de notre cohorte ne semblent pas présenter un phénotype plus sévère que celui rapporté par la littérature. Il n'y a donc a priori pas de biais de sélection concernant la sévérité de la maladie qui aurait pu conduire à une détection accrue

de phéochromocytomes, de TNE GEP ou de GIST.

Manifestations	Prévalence dans notre cohorte	Prévalence chez l'adulte dans la littérature	Références
Taches café-au-lait	88,6%	> 95%	DeBella et al, Korf, Duong et al. (8, 9, 10)
Lentigines	76,8%	85%	DeBella et al, Korf (8, 9)
NF cutanés	90,1%	95%	Duong et al. (10)
NF sous-cutanés	57,7%	20%	Duong et al. (10)
NF plexiformes	22,6%	20 à 50%	Mautner et al. (11)
Nodules de Lisch	71,4%	> 95%	Lewis et al. (48)
Gliome des voies optiques	3,1%	15% des enfants	Listernick et al, Lewis et al. (49, 50)

Tableau 4 : prévalences des manifestations cutanées et ophtalmologiques retrouvées dans la cohorte lilloise en comparaison avec les données de la littérature.

2) Motifs d'adressage des patients

L'adressage des patients dans notre service pour l'évaluation endocrinienne est supposé être systématique.

La majorité des patients adressés par le service de dermatologie était asymptomatique (Figure 2 et 3). Des symptômes évocateurs de phéochromocytome étaient tout de même relevés par nos confrères dermatologues comme en témoignent les pourcentages de patients symptomatiques (sueurs et/ou palpitations, HTA). Cela souligne la vigilance des praticiens sur la recherche de phéochromocytome dans la population de NF1.

Des patients ont été adressés par des médecins d'autres spécialités et toujours pour des symptômes évocateurs de phéochromocytome ou d'autres pathologies endocriniennes. Se pose alors la question d'un biais de recrutement car il est probable que les médecins ne faisant pas partie du centre de compétence NF1 adressent uniquement leurs patients symptomatiques. Cela pourrait avoir pour conséquence d'augmenter la proportion de phéochromocytome de notre cohorte.

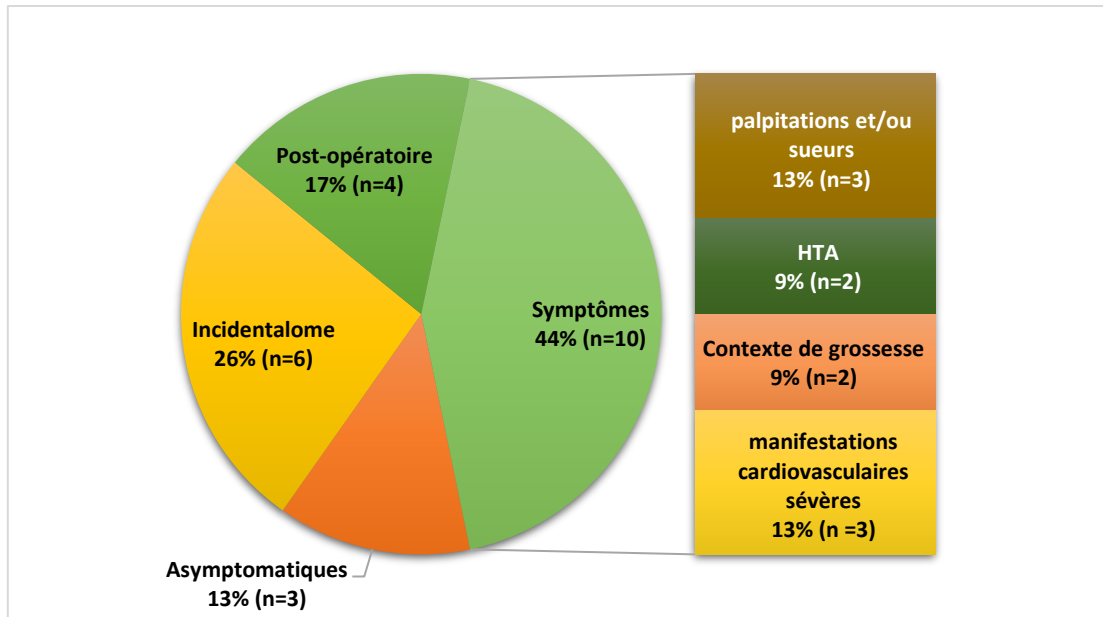


Figure 2 : Motifs d'adressage dans le service d'endocrinologie des patients NF1 avec phéochromocytome

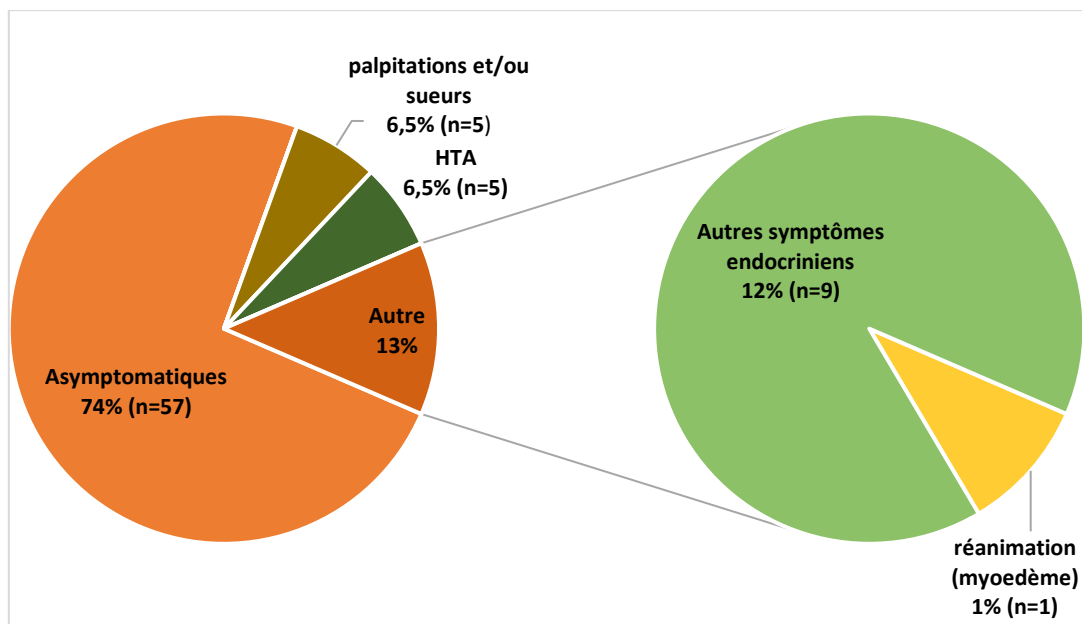


Figure 3 : Motifs d'adressage dans le service d'endocrinologie des patients NF1 sans phéochromocytome

Enfin il faut souligner que la prise en charge des patients NF1 s'est particulièrement organisée ces dernières années. En effet, il n'existe un registre de patients NF1 que depuis la récente mise en place du dossier patient informatisé (DPI), ce qui a permis de recenser 72 patients majeurs atteints de NF1. Seulement un tiers des patients de ce registre a été reçu dans le service d'endocrinologie, ce qui peut impacter les résultats de notre étude. Il est

possible que certains des patients vus en dermatologie n'est pas été adressés dans notre service ou qu'un certain nombre de patients aient été vus dans le secteur de consultation d'endocrinologie pour un simple dépistage du phéochromocytome avec une imagerie faite à l'extérieur du CHU. Nous n'avions pas la possibilité d'extraire les données des éventuels patients concernés.

3) Prévalence et présentation clinico-biologique des phéochromocytomes

Bien qu'il y ait eu des études rétrospectives décrivant la prévalence et la présentation clinique des phéochromocytomes, aucune ne présentait de population contrôle de patients NF1 non porteurs de phéochromocytome. Les différentes études, avec leur modèle, leur objectif et le nombre de patients inclus, sont reportées dans le tableau 5.

1er auteur et al.	An-née	Modèle et but de l'étude	Nombre de patient avec PHEO	Nombre de patients NF1	Données génétiques disponibles
Baush et al. (31)	2007	Recrutement de patients par un registre de phéochromocytome, pour décrire le spectre de mutations germinales	37	37	37
Képénékian et al. (18)	2016	Etude prospective monocentrique avec une recherche systématique de PHEO chez des patients NF1, pour analyser l'intérêt d'un dépistage systématique des PHEO dans la NF1	12	156	0
Gruber et al. (15)	2017	Etude rétrospective de patient NF1 avec PHEO, pour décrire la prévalence et la présentation clinique	41	41	3
Moramarco et al. (16)	2017	Etude prospective monocentrique, analyse systématique des patients avec phéochromocytome pour comparer la présentation clinique des phéochromocytomes dans la NF1	145	9	3
Butz et al. (34)	2017	Etude rétrospective monocentrique, analyse de la présentation Clinique et biologique des PHEO génétiquement déterminés, pour décrire la présentation péri-opératoire	81	26	26
Petr et al. (19)	2018	Etude rétrospective monocentrique, pour décrire la présentation clinique et l'évolution des patients NF1 traités pour un PHEO	17	17	NA
Al-Sharefi (14)	2019	Etude rétrospective monocentrique, pour décrire la présentation clinique et les complications des patients NF1 porteurs de PHEO	27	27	NA

Tableau 5 : Etudes rapportant des séries de cas de phéochromocytomes en lien avec la NF1.
PHEO : phéochromocytome

La seule étude prospective incluant uniquement des patients NF1 pour une recherche systématique de phéochromocytome ne s'intéressait pas aux autres pathologies endocriniennes (18). Il n'y avait pas non plus d'analyse génétique ni de recherche de corrélation entre les phéochromocytomes et les autres manifestations de la NF1. Notre étude est donc la première à rechercher des manifestations endocriniennes de manière systématique et large et dans laquelle une analyse génotype-phénotype a été réalisée.

Il existe dans notre cohorte un nombre non négligeable de patients pour lesquels le phéochromocytome a été révélé avant le bilan réalisé dans le service d'endocrinologie. Parmi les 19 patients chez qui le diagnostic de phéochromocytome a été réalisé dans l'unité, seulement 2 patients (10,5%) n'avaient ni symptôme clinique ni HTA, ce qui est inférieur aux résultats d'autres séries de cas où le pourcentage de patients asymptomatiques allait de 40 à 80%. Cette différence pourrait être expliquée par des variations dans les définitions de l'état asymptomatique selon les études mais surtout dans le contenu de l'interrogatoire qui, dans notre service sensibilisé à la prise en charge des phéochromocytomes, s'est probablement appliqué à rechercher les signes cliniques autres que ceux de la triade de Ménard chez ces patients.

Les phéochromocytomes de notre cohorte présentaient une sécrétion majoritairement adrénérgique, ce qui est concordant avec les données de la littérature (13). Les taux plasmatiques de dérivés méthoxylés semblent être plus élevés que ceux urinaires de notre cohorte. Cela peut s'expliquer par le fait que le dosage des dérivés méthoxylés est plus sensible en plasmatique qu'en urinaire (99% contre 95% respectivement) (51). Cela suggère donc que l'analyse plasmatique des dérivés méthoxylés, en plus d'être plus simple en terme organisationnel, serait suffisante pour l'orientation diagnostique du phéochromocytome dans la NF1. Cela resterait un dosage à réaliser en milieu hospitalier en France, compte-tenu de l'absence de remboursement de cette analyse en ville. Le profil sécrétoire des phéochromocytomes malins est décrit en majorité dopaminérgique (52), ce qui n'est pas le cas dans notre cohorte.

4) Autres pathologies endocriniennes et GIST

Nous avons recensé trois cas de TNE GEP et 4 cas de GIST, soit une prévalence dans la cohorte respectivement de 2,9% et 3,9%.

La prévalence des TNE GEP est plus importante dans notre cohorte en comparaison à celle estimée dans la littérature. A notre connaissance, il n'existe qu'une étude prospective et 4 études rétrospectives dans lesquelles des imageries abdominales ont été réalisées de manière systématique chez des patients atteints de NF1 pour recherche ou caractérisation de phéochromocytome (Tableau 5). Dans ces études, aucune information n'est donnée sur la présence ou non de TNE GEP découverte de manière fortuite. Il n'existe par ailleurs aucune étude prospective de recherche systématique de TNE GEP dans la cadre de la NF1. Cela explique donc que leur prévalence dans la NF1 n'est pas connue.

Un des principaux diagnostics différentiels des TNE GEP dans la NF1 est la GIST. Ces deux entités peuvent également être associées (53, 54, 55). Les GIST décrites dans la NF1 sont le plus souvent découvertes fortuitement (24) et donc sans symptômes cliniques. Dans notre cohorte, sur les 4 patients avec GIST, la moitié étaient asymptomatiques au moment du diagnostic. Bien que ces tumeurs soient majoritairement de bon pronostic, elles peuvent engendrer des complications sévères, comme pour une de nos patientes qui a présenté une nécrose iléale avec péritonite. Il paraît alors justifié de dépister ces patients et de les prendre en charge afin d'éviter ces complications.

Les recommandations françaises de 2021 préconisent qu'en cas de découverte de TNE chez un patient atteint de NF1, une recherche de NEM1 soit réalisée. Malheureusement, aucun des trois patients de notre cohorte avec TNE n'a été dépisté pour la NEM1. La patiente associant hyperparathyroïdie et NF1 présente un variant du gène NEM1 classé de signification indéterminée (variant de classe 3). Une analyse génétique complémentaire au niveau parathyroïdien sera réalisée dès qu'elle aura été opérée.

5) Le suivi des patients

Un suivi était proposé aux patients 3 à 5 ans après la première évaluation afin de dépister la survenue ou la récurrence de pathologies endocriniennes. Sur les 102 patients, un patient est décédé d'une pneumopathie, un patient a été perdu de vue et les 19 patients inclus à partir de 2019 n'ont pas encore bénéficié de leur seconde évaluation. Finalement, 81 patients ont pu être évalués au moins à deux reprises dans notre service. Le suivi moyen des patients était de $6,9 \pm 3,2$ ans. Nous n'avons pas observé de récurrence controlatérale chez les patients avec phéochromocytome unilatéral ni locale pour la patiente traitée par chirurgie d'épargne surrénalienne d'un phéochromocytome bilatéral. Nous n'avons pas diagnostiqué de phéochromocytome n'ayant pas été dépisté lors de la première évaluation chez les patients du groupe sans phéochromocytome. Nous n'avons pas dépisté de récurrence de TNE chez les 2 patientes dépistées dans le service. Aucune récurrence de GIST n'a été retrouvée chez les 4 patients suivis entre 5 et 7 ans. Aucune TNE GEP ni GIST n'ont été diagnostiquées dans le reste de la cohorte.

Le PNDS français de 2021 propose une évaluation pour recherche de phéochromocytome tous les 5 ans chez les patients atteints de NF1 à partir de l'âge de 35 ans (6). La recherche des autres pathologies endocriniennes n'est pas codifiée, notamment pour les TNE GEP. Il serait nécessaire d'évaluer sur le long terme la rentabilité de ce protocole afin de pouvoir l'adapter et proposer une recherche optimale des pathologies endocriniennes dans la NF1.

IV. CONCLUSION

Une recherche systématique du phéochromocytome a permis de dépister une atteinte chez près d'un patient sur quatre dans notre cohorte. L'organisation d'un registre de patients NF1 ainsi que d'une filière de soin orienté vers la prise en charge des patients atteints va permettre de confirmer cette prévalence élevée car un biais de recrutement ne peut être exclu dans cette cohorte rétrospective. Les TNE GEP sont également plus fréquentes dans notre cohorte que ce qui a été estimé antérieurement et les GIST représentent leur principal diagnostic différentiel. La NF1 ne semble pas augmenter le risque de cancer ou de nodule thyroïdien. Enfin, nous n'avons pas mis en évidence d'association génotypique-phénotype endocrinienne mais il semble exister une prédisposition familiale aux phéochromocytomes qu'il serait intéressant d'étudier en génotypant de manière systématique l'ensemble des membres des familles concernées.

REFERENCES

1. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, & Maria BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics* 2009 **123** 124–133. (doi:10.1542/peds.2007-3204)
2. Gutmann DH, Wood DL, & Collins FS. Identification of the neurofibromatosis type 1 gene product. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1991 **88** 9658–9662. (doi:10.1073/pnas.88.21.9658)
3. Martin GA, Viskochil D, Bollag G, McCabe PC, Crosier WJ, Haubruck H, Conroy L, Clark R, O’Connell P, & Cawthon RM. The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. *Cell* 1990 **63** 843–849. (doi:10.1016/0092-8674(90)90150-d)
4. Xu GF, O’Connell P, Viskochil D, Cawthon R, Robertson M, Culver M, Dunn D, Stevens J, Gesteland R, & White R. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. *Cell* 1990 **62** 599–608. (doi:10.1016/0092-8674(90)90024-9)
5. Dasgupta B, Yi Y, Chen DY, Weber JD, & Gutmann DH. Proteomic analysis reveals hyperactivation of the mammalian target of rapamycin pathway in neurofibromatosis 1-associated human and mouse brain tumors. *Cancer Research* 2005 **65** 2755–2760. (doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-4058)
6. Neurofibromatose 1. *Haute Autorité de Santé*.
7. Valero MC, Martín Y, Hernández-Imaz E, Marina Hernández A, Meleán G, Valero AM, Javier Rodríguez-Álvarez F, Tellería D, & Hernández-Chico C. A highly sensitive genetic protocol to detect NF1 mutations. *The Journal of molecular diagnostics: JMD* 2011 **13** 113–122. (doi:10.1016/j.jmoldx.2010.09.002)
8. DeBella K, Szudek J, & Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000 **105** 608–614. (doi:10.1542/peds.105.3.608)
9. Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple café au lait spots. *Pediatrics* 1992 **90** 924–927.
10. Duong TA, Bastuji-Garin S, Valeyrie-Allanore L, Sbidian E, Ferkal S, & Wolkenstein P. Evolving pattern with age of cutaneous signs in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 728 patients. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2011 **222** 269–273. (doi:10.1159/000327379)
11. Mautner VF, Asuagbor FA, Dombi E, Fünsterer C, Kluwe L, Wenzel R, Widemann BC, & Friedman JM. Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. *Neuro-Oncology* 2008 **10** 593–598. (doi:10.1215/15228517-2008-011)
12. Fisher MJ, Loguidice M, Gutmann DH, Listernick R, Ferner RE, Ullrich NJ, Packer RJ, Tabori U, Hoffman RO, Ardern-Holmes SL, Hummel TR, Hargrave DR, Bouffet E, Charrow J, Bilaniuk LT, Balcer LJ, & Liu GT. Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma following chemotherapy: a multicenter retrospective analysis. *Neuro-Oncology* 2012 **14** 790–797. (doi:10.1093/neuonc/nos076)

13. Chevalier B, Dupuis H, Jannin A, Lemaitre M, Do Cao C, Cardot-Bauters C, Espiard S, & Vantyghem MC. Phakomatoses and Endocrine Gland Tumors: Noteworthy and (Not so) Rare Associations. *Frontiers in Endocrinology* 2021 **12** 678869. (doi:10.3389/fendo.2021.678869)
14. Al-Sharefi A, Javaid U, Perros P, Ealing J, Truran P, Nag S, Kamaruddin S, Abouglila K, Cains F, Lewis L, & James RA. Clinical Presentation and Outcomes of Pheochromocytomas/Paragangliomas in Neurofibromatosis Type 1. *European Endocrinology* 2019 **15** 95–100. (doi:10.17925/EE.2019.15.2.95)
15. Gruber LM, Erickson D, Babovic-Vuksanovic D, Thompson GB, Young WF, & Bancos I. Pheochromocytoma and paraganglioma in patients with neurofibromatosis type 1. *Clinical Endocrinology* 2017 **86** 141–149. (doi:10.1111/cen.13163)
16. Moramarco J, El Ghorayeb N, Dumas N, Nolet S, Boulanger L, Burnichon N, Lacroix A, Elhaffaf Z, Gimenez Roqueplo AP, Hamet P, & Bourdeau I. Pheochromocytomas are diagnosed incidentally and at older age in neurofibromatosis type 1. *Clinical Endocrinology* 2017 **86** 332–339. (doi:10.1111/cen.13265)
17. Castro-Vega LJ, Letouzé E, Burnichon N, Buffet A, Disderot PH, Khalifa E, Lorient C, Elarouci N, Morin A, Menara M, Lepoutre-Lussey C, Badoual C, Sibony M, Dousset B, Libé R, Zinzindohoue F, Plouin PF, Bertherat J, Amar L, Reyniès A de, Favier J, & Gimenez-Roqueplo AP. Multi-omics analysis defines core genomic alterations in pheochromocytomas and paragangliomas. *Nature Communications* 2015 **6** 6044. (doi:10.1038/ncomms7044)
18. Képénékian L, Mognetti T, Lifante JC, Giraudet AL, Houzard C, Pinson S, Borson-Chazot F, & Combemale P. Interest of systematic screening of pheochromocytoma in patients with neurofibromatosis type 1. *European Journal of Endocrinology* 2016 **175** 335–344. (doi:10.1530/EJE-16-0233)
19. Petr EJ & Else T. Pheochromocytoma and Paraganglioma in Neurofibromatosis type 1: frequent surgeries and cardiovascular crises indicate the need for screening. *Clinical Diabetes and Endocrinology* 2018 **4** 15. (doi:10.1186/s40842-018-0065-4)
20. Kimura N, Miura Y, Miura K, Takahashi N, Osamura RY, Nagatsu I, & Nagura H. Adrenal and retroperitoneal mixed neuroendocrine-neural tumors. *Endocrine Pathology* 1991 **2** 139–147. (doi:10.1007/BF02915454)
21. Ku YK, Sangla K, Tan YM, & Williams DJ. A case of using cortical sparing adrenalectomy to manage bilateral pheochromocytoma in neurofibromatosis type 1. *Internal Medicine Journal* 2010 **40** 239–240. (doi:10.1111/j.1445-5994.2010.02181.x)
22. Relles D, Baek J, Witkiewicz A, & Yeo CJ. Periampullary and duodenal neoplasms in neurofibromatosis type 1: two cases and an updated 20-year review of the literature yielding 76 cases. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2010 **14** 1052–1061. (doi:10.1007/s11605-009-1123-0)
23. Vanoli A, La Rosa S, Klersy C, Grillo F, Albarello L, Inzani F, Maragliano R, Manca R, Luinetti O, Milione M, Doglioni C, Rindi G, Capella C, & Solcia E. Four Neuroendocrine Tumor Types and Neuroendocrine Carcinoma of the Duodenum: Analysis of 203 Cases. *Neuroendocrinology* 2017 **104** 112–125. (doi:10.1159/000444803)
24. Salvi PF, Lorenzon L, Caterino S, Antolino L, Antonelli MS, & Balducci G. Gastrointestinal stromal tumors associated with neurofibromatosis 1: a single centre experience and systematic review

- of the literature including 252 cases. *International Journal of Surgical Oncology* 2013 **2013** 398570. (doi:10.1155/2013/398570)
25. Al VÁ, A JL, J VF, Vg RG, I de AC, Hf NG, & Tj GG. GIST associated with von recklinghausen disease: Report of two cases and review of literature. *Annals of medicine and surgery (2012)* 2021 **62** . (doi:10.1016/j.amsu.2021.01.033)
 26. Seminog OO & Goldacre MJ. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. *British Journal of Cancer* 2013 **108** 193–198. (doi:10.1038/bjc.2012.535)
 27. Stewart DR, Korf BR, Nathanson KL, Stevenson DA, & Yohay K. Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine* 2018 **20** 671–682. (doi:10.1038/gim.2018.28)
 28. Andersson J, Sihto H, Meis-Kindblom JM, Joensuu H, Nupponen N, & Kindblom LG. NF1-associated gastrointestinal stromal tumors have unique clinical, phenotypic, and genotypic characteristics. *The American Journal of Surgical Pathology* 2005 **29** 1170–1176. (doi:10.1097/01.pas.0000159775.77912.15)
 29. Noë M, Pea A, Luchini C, Felsenstein M, Barbi S, Bhajjee F, Yonescu R, Ning Y, Adsay NV, Zamboni G, Lawlor RT, Scarpa A, Offerhaus GJA, Brosens LAA, Hruban RH, Roberts NJ, & Wood LD. Whole-exome sequencing of duodenal neuroendocrine tumors in patients with neurofibromatosis type 1. *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2018 **31** 1532–1538. (doi:10.1038/s41379-018-0082-y)
 30. Luna IE, Monrad N, Binderup T, Boisen Thøgersen C, Hilsted L, Jensen C, Federspiel B, & Knigge U. Somatostatin-Immunoreactive Pancreaticoduodenal Neuroendocrine Neoplasms: Twenty-Three Cases Evaluated according to the WHO 2010 Classification. *Neuroendocrinology* 2016 **103** 567–577. (doi:10.1159/000441605)
 31. Bausch B, Borozdin W, Mautner VF, Hoffmann MM, Boehm D, Robledo M, Cascon A, Harenberg T, Schiavi F, Pawlu C, Peczkowska M, Letizia C, Calvieri S, Arnaldi G, Klingenberg-Noftz RD, Reisch N, Fassina A, Brunaud L, Walter MA, Mannelli M, MacGregor G, Palazzo FF, Barontini M, Walz MK, Kremens B, Brabant G, Pfäffle R, Koschker AC, Lohoefer F, ... European-American Pheochromocytoma Registry Study Group. Germline NF1 mutational spectra and loss-of-heterozygosity analyses in patients with pheochromocytoma and neurofibromatosis type 1. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 **92** 2784–2792. (doi:10.1210/jc.2006-2833)
 32. Sabbagh A, Pasmant E, Imbard A, Luscan A, Soares M, Blanché H, Laurendeau I, Ferkal S, Vidaud M, Pinson S, Bellanné-Chantelot C, Vidaud D, Parfait B, & Wolkenstein P. NF1 molecular characterization and neurofibromatosis type I genotype-phenotype correlation: the French experience. *Human Mutation* 2013 **34** 1510–1518. (doi:10.1002/humu.22392)
 33. Pamporaki C, Hamplova B, Peitzsch M, Prejbisz A, Beuschlein F, Timmers HJLM, Fassnacht M, Klink B, Lodish M, Stratakis CA, Huebner A, Flidner S, Robledo M, Sinnott RO, Januszewicz A, Pacak K, & Eisenhofer G. Characteristics of Pediatric vs Adult Pheochromocytomas and Paragangliomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2017 **102** 1122–1132. (doi:10.1210/jc.2016-3829)

34. Butz JJ, Yan Q, McKenzie TJ, Weingarten TN, Cavalcante AN, Bancos I, Young WF, Schroeder DR, Martin DP, & Sprung J. Perioperative outcomes of syndromic paraganglioma and pheochromocytoma resection in patients with von Hippel-Lindau disease, multiple endocrine neoplasia type 2, or neurofibromatosis type 1. *Surgery* 2017 **162** 1259–1269. (doi:10.1016/j.surg.2017.08.002)
35. Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, & Linehan WM. von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *The Journal of Urology* 1999 **162** 1582–1586.
36. Dhanasekar K, Visakan V, Tahir F, & Balasubramanian SP. Composite phaeochromocytomas-a systematic review of published literature. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2022 **407** 517–527. (doi:10.1007/s00423-021-02129-5)
37. Mylonas KS, Schizas D, & Economopoulos KP. Adrenal ganglioneuroma: What you need to know. *World Journal of Clinical Cases* 2017 **5** 373–377. (doi:10.12998/wjcc.v5.i10.373)
38. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, Shih T, & Yao JC. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA oncology* 2017 **3** 1335–1342. (doi:10.1001/jamaoncol.2017.0589)
39. Zöller ME, Rembeck B, Odén A, Samuelsson M, & Angervall L. Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer* 1997 **79** 2125–2131.
40. Nishida T, Tsujimoto M, Takahashi T, Hirota S, Blay JY, & Wataya-Kaneda M. Gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients with neurofibromatosis type I. *Journal of Gastroenterology* 2016 **51** 571–578. (doi:10.1007/s00535-015-1132-6)
41. Demir Gündoğan B, Sağcan F, Tuğ Bozdoğan S, Balcı Y, Tuncel Daloğlu F, & Çağlar Çitak E. Vandetanib in a Child Affected by Neurofibromatosis Type 1 and Medullary Thyroid Carcinoma with Both NF1 and Homozygous RET Proto-oncogene Germ-line Mutations. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* 2021 **13** 342–346. (doi:10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0051)
42. Findakly D, Solsi A, & Arslan W. A Novel Combination of Metachronous Primary Malignancies of the Thyroid and Breast in a Patient with Neurofibromatosis Type 1. *Cureus* 2020 **12** e7590. (doi:10.7759/cureus.7590)
43. Kim BK, Choi YS, Gwoo S, Park YH, Yang SI, & Kim JH. Neurofibromatosis type 1 associated with papillary thyroid carcinoma incidentally detected by thyroid ultrasonography: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2012 **6** 179. (doi:10.1186/1752-1947-6-179)
44. Dauksiene D, Petkeviciene J, Klumbiene J, Verkauskiene R, Vainikonyte-Kristapone J, Seibokaite A, Ceponis J, Sidlauskas V, Daugintyte-Petrusiene L, Norkus A, & Zilaitiene B. Factors Associated with the Prevalence of Thyroid Nodules and Goiter in Middle-Aged Euthyroid Subjects. *International Journal of Endocrinology* 2017 **2017** 8401518. (doi:10.1155/2017/8401518)
45. Güler S, Yeşil G, & Önal H. Endocrinological Evaluations of a Neurofibromatosis Type 1 Cohort: Is it Necessary to Evaluate Autoimmune Thyroiditis in Neurofibromatosis Type 1? *Balkan Medical Journal* 2017 **34** 522–526. (doi:10.4274/balkanmedj.2015.1717)

46. Wong CL, Fok CK, & Tam VHK. Concurrent primary hyperparathyroidism and pheochromocytoma in a Chinese lady with neurofibromatosis type 1. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports* 2018 **2018** . (doi:10.1530/EDM-18-0006)
47. Pacot L, Vidaud D, Sabbagh A, Laurendeau I, Briand-Suleau A, Coustier A, Maillard T, Barbance C, Morice-Picard F, Sigaudy S, Glazunova OO, Damaj L, Layet V, Quelin C, Gilbert-Dussardier B, Audic F, Dollfus H, Guerrot AM, Lespinasse J, Julia S, Vantyghem MC, Drouard M, Lackmy M, Leheup B, Alembik Y, Lemaire A, Nitschké P, Petit F, Dieux Coeslier A, ... Pasmant E. Severe Phenotype in Patients with Large Deletions of NF1. *Cancers* 2021 **13** 2963. (doi:10.3390/cancers13122963)
48. Lewis RA & Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. Incidence of iris hamartomata. *Ophthalmology* 1981 **88** 348–354. (doi:10.1016/s0161-6420(81)35034-9)
49. Listernick R, Charrow J, Greenwald MJ, & Esterly NB. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *The Journal of Pediatrics* 1989 **114** 788–792. (doi:10.1016/s0022-3476(89)80137-4)
50. Lewis RA, Gerson LP, Axelson KA, Riccardi VM, & Whitford RP. von Recklinghausen neurofibromatosis. II. Incidence of optic gliomata. *Ophthalmology* 1984 **91** 929–935. (doi:10.1016/s0161-6420(84)34217-8)
51. Lenders JWM & Eisenhofer G. Update on Modern Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrinology and Metabolism (Seoul, Korea)* 2017 **32** 152–161. (doi:10.3803/EnM.2017.32.2.152)
52. Hamidi O, Young WF, Iñiguez-Ariza NM, Kittah NE, Gruber L, Bancos C, Tamhane S, & Bancos I. Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma: 272 Patients Over 55 Years. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2017 **102** 3296–3305. (doi:10.1210/jc.2017-00992)
53. Park EK, Kim HJ, Lee YH, Koh YS, Hur YH, & Cho CK. Synchronous Gastrointestinal Stromal Tumor and Ampullary Neuroendocrine Tumor in Association with Neurofibromatosis Type 1: A Report of Three Cases. *The Korean Journal of Gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe Chi* 2019 **74** 227–231. (doi:10.4166/kjg.2019.74.4.227)
54. Kitajima R, Morita Y, Furuhashi S, Kiuchi R, Takeda M, Kikuchi H, Watanabe F, Sugimoto K, Sakaguchi T, & Takeuchi H. [Simultaneous occurrence of an ampullary neuroendocrine tumor and multiple duodenal/jejunal gastrointestinal stromal tumors in a patient with neurofibromatosis type 1]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi = The Japanese Journal of Gastro-Enterology* 2019 **116** 583–591. (doi:10.11405/nisshoshi.116.583)
55. Thavaraputta S, Graham S, Rivas Mejia AM, & Lado-Abeal J. Duodenal somatostatinoma presenting as obstructive jaundice with the coexistence of a gastrointestinal stromal tumour in neurofibromatosis type 1: a case with review of the literature. *BMJ case reports* 2019 **12** . (doi:10.1136/bcr-2018-226702)

AUTEUR : Nom : DUPUIS

Prénom : Hippolyte

Date de soutenance : 24 juin 2022

Titre de la thèse :

Pathologies endocriniennes et GIST dans une cohorte de 102 patients atteints de neurofibromatose de type 1 : prévalence et association génotype-phénotype

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : *Endocrinologie*

DES + FST/option : *Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition*

Mots-clés : neurofibromatose de type 1, phéochromocytome, tumeur neuroendocrine

Résumé :

Introduction : La neurofibromatose de type 1 (NF1), maladie autosomique dominante caractérisée par des manifestations cutané-ophtalmologiques, peut s'associer à des pathologies endocriniennes, comme le phéochromocytome (PHEO), les tumeurs neuroendocrines (TNE) gastro-entéro-pancréatiques (GEP) ou leur principal diagnostic différentiel la GIST. Leurs prévalences sont mal connues. Le but de cette étude est de décrire les endocrinopathies et les GIST chez des patients NF1.

Patients et Méthodes : Une recherche systématique clinico-biologique et morphologique d'endocrinopathies et de GIST a été effectuée chez 102 patients NF1 adressés par le centre de compétence dermatologique du CHU de Lille.

Résultats : 23 phéochromocytomes (22,5%) ont été identifiés (65,2% femmes et âge moyen à 42,9 ans). 16 de ces patients (69,6%) étaient symptomatiques, 16 étaient hypertendus et seulement 2 étaient asymptomatiques. La sécrétion était majoritairement adrénérgique et 1 patient avait des taux normaux de catécholamines. 74% des PHEO étaient unilatéraux et 89,3% bénins. Trois patients avaient des TNE GEP (1 somatostatine ampillaire, 1 TNE duodénale et 1 jéjunale). Il s'agissait de 3 femmes âgées de 42 à 63 ans, avec des signes cliniques en rapports avec leur TNE (douleurs abdominales et/ou anémie). Des GIST ont été retrouvées chez 4 patients (3 GIST multiples grêliques et 1 GIST unique gastrique) âgés de 42 à 59 ans. Parmi les 78 patients évalués par échographie cervicale un patient avait un carcinome médullaire et 16 avaient un goitre, multinodulaire dans 10 cas. 1 patient avait une hyperparathyroïdie. 76 des 102 patients étaient génotypés avec un variant pathogène du gène NF1. Aucune manifestation de la NF1 n'était associée avec la survenue de PHEO. Nous n'avons pas mis en évidence de localisation ou de type de mutation préférentiellement corrélée aux PHEO ou aux TNE GEP.

Discussion : La prévalence des PHEO dans notre cohorte est plus élevée que celle décrite dans la NF1 antérieurement avec une majorité de femmes. Les caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques sont comparables aux données de la littérature. Les TNE GEP et GIST sont plus fréquentes qu'en population générale. Il n'y a pas de surrisque de goitre mais les cancers thyroïdiens restent possibles. Une évaluation endocrinologique semble indiquée car les endocrinopathies sont souvent asymptomatiques. Il ne semble pas y avoir une localisation de mutation spécifiquement à risque de pathologies endocriniennes.

Composition du Jury :

Président : Professeur Marie-Christine VANTYGHM

Asseseurs : Docteur Catherine CARDOT-BAUTERS, Docteur Dominique VIDAUD & Docteur Magali DROUARD

Directeur de thèse : Docteur Stéphanie ESPIARD