

## Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

## Bibliografía

1. Thakker RV. Calcium sensing receptor: Role in health and disease. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012; Suppl 2:S213–6.
2. Toka HR, Pollak MR. The role of the calcium-sensing receptor in disorders of abnormal calcium handling and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23:494–501.
3. Raue E, Pichl J, Dörr HG, Schnabel D, Heidemann P, Hammersen G, et al. Activating mutations in the calcium sensing receptor: Genetic and clinical spectrum in 25 patients with autosomal dominant hypocalcaemia- A German survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75:760–5.
4. Thakker RV. The calcium sensing receptor: And its involvement in parathyroid pathology. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015;76:81–3.
5. Álvarez-Hernández D, Santamaría I, Rodríguez-García M, Iglesias P, Delgado-Lillo R, Cannata-Andía JB. A novel mutation in the calcium sensing receptor responsible for autosomal dominant hypocalcemia in a family with two uncommon parathyroid hormone polymorphisms. *J Mol Endocrinol.* 2003;31:255–62.
6. Nakajima K, Yamazaki K, Kimura H, Takano K, Miyoshi H, Sato K. Novel gain of function mutations of the calcium-sensing receptor in two patients with PTH-deficient hypocalcemia. *Intern Med.* 2009;48:1951–6.
7. Pearce SH, Williamson C, Kifor O, Bai M, Coulthard MG, Davies M, et al. A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium sensing receptor. *N Engl J Med.* 1996;335:1115–22.

Lidia Urbón López de Linares<sup>a,\*</sup>, Cristina Crespo Soto<sup>a</sup>, Luis Cuellar Olmedo<sup>a</sup> y Maria Piedra León<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Sección de endocrinología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

<sup>b</sup> Sección de endocrinología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, España

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: lidurlin@yahoo.es, lidiaurban.endocrinologia@gmail.com (L. Urbón López de Linares).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2016.08.001>

## Adenoma hipofisario asociado a feocromocitoma/paraganglioma: una nueva forma de neoplasia endocrina múltiple



### Pituitary adenoma associated with pheochromocytoma/paraganglioma: A new form of multiple endocrine neoplasia

Sr. Editor:

Los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN) se caracterizan por la presencia de tumores que afectan a 2 o más glándulas endocrinas. Los adenomas hipofisarios (AH) y los feocromocitomas/paragangliomas (Feo/PGL) son tumores frecuentes del MEN tipo 1 y 2, respectivamente. La presencia de ambos tumores en un paciente es excepcional y fue descrita por primera vez por Iversen en 1952<sup>1</sup>. El avance de la genética ha puesto de manifiesto un posible mecanismo patogénico común donde podrían estar implicadas mutaciones de genes que codifican la enzima succinato deshidrogenasa (*SDH*)<sup>2,3</sup>. En 2015 Xekouki et al., confirmaron la existencia de esta asociación denominada «3PAs» (del inglés, «the three P Association», *pituitary adenoma with pheochromocytoma/paraganglioma*)<sup>4</sup>. Presentamos 3 casos clínicos con esta asociación, uno de ellos descrito parcialmente con anterioridad<sup>5</sup>.

#### Caso 1

Varón de 54 años, sin antecedentes familiares de interés e hipertensión arterial. Se diagnosticó de incidentalomas

suprarrenales bilaterales tras estudio ecográfico por disfunción eréctil. La tomografía computarizada (TC) de abdomen reveló una masa suprarrenal derecha de 6 cm y un nódulo de 2 cm en suprarrenal izquierda. En orina, las catecolaminas fueron 3.488 nmol/d (normal: 116-699) y la gammagrafía con metayodobencilguanidina (MIBG) mostró captación bilateral. Además, destacaban rasgos acromegálicos, la IGF-1 sérica era de 46,4 nmol/l (normal: 8,1-32,8) y la GH sérica no suprimía tras la sobrecarga oral de glucosa (SOG). En la resonancia magnética (RM) hipofisaria se visualizó una lesión selar de 7 mm. Se realizó suprarrenalectomía bilateral y posterior cirugía transesfenoidal, siendo el diagnóstico anatomopatológico de feocromocitoma y adenoma hipofisario con inmunohistoquímica positiva para GH y prolactina, respectivamente. El estudio genético de *RET*, *VHL*, *SDHB*, *SDHD* fue negativo.

#### Caso 2

Mujer de 38 años, portadora de delección que afecta al exón 1 de *SDHB*. El caso índice fue su hermano intervenido de paraganglioma paraaórtico funcionante. Fue valorada inicialmente por alteración menstrual y galactorrea, diagnosticándose de macroprolactinoma (fig. 1). Se inició tratamiento con cabergolina 1 mg/semana con desaparición de los síntomas y normalización de la prolactina sérica. No tenía hipertensión arterial ni síntomas adrenérgicos y las catecolaminas sérica y urinaria fueron normales. Dados los antecedentes familiares, y siendo portadora de la misma delección que tenía el hermano, se realizó TC cervico-toraco-abdominal que evidenció un nódulo laterocervical derecho de 11 mm y una masa hipervascular de 35 × 20 mm en mediastino. En OctreoScan®, dichas lesiones expresaban receptores para somatostatina, compatibles con



**Figura 1** Imagen de la resonancia magnética en plano coronal, mediante secuencia T1 SE post-gadolinio, donde se observa lesión selar de 15 × 16 × 11 mm correspondiente al caso 2.

paraganglioma. Por su cercanía a estructuras vasculares, la lesión mediastínica fue irreseccable. Dada la positividad de la gammagrafía y teniendo en cuenta su eficacia en algunos casos<sup>6</sup>, se inició tratamiento con análogos de la somatostatina, y estamos pendientes de valorar la respuesta terapéutica. El test genético en la madre y hermana fue positivo.

### Caso 3

Mujer de 56 años, sin antecedentes familiares destacables, tenía hipertensión arterial y crisis hipertensivas frecuentes. La noradrenalina plasmática era de 31.656 pg/ml (normal: < 300) y la orina de 2.336 µg/d (normal: < 76). La TC y la RM abdominal revelaron una masa suprarrenal derecha de 4 cm, y un nódulo de 1 cm en la glándula contralateral. La gammagrafía con MIBG mostró captación suprarrenal derecha. En otro centro, se realizó suprarrenalectomía bilateral con resultado anatomopatológico de feocromocitoma derecho y suprarrenal izquierda normal. La paciente presentaba rasgos fenotípicos de acromegalia, tenía GH sérica de 17,9 ng/ml (normal: < 5), IGF-1 sérica 839 ng/ml (normal: 94-483) y ausencia de supresión de GH sérica tras SOG. La RM hipofisaria evidenció un microadenoma, por lo que se realizó exéresis transesfenoidal. La bioquímica mostró hipercalcemia (calcio corregido de 11,3 mg/dl), y una parathormona sérica de 87 ng/ml (normal: < 65) sugestivo de hiperparatiroidismo primario. La ecografía cervical describió un nódulo derecho de 16 mm y otro izquierdo de 6 mm compatibles con glándulas paratiroides, y la gammagrafía con <sup>99</sup>Tc-sestamibi fue negativa. Dado que la paciente estaba asintomática, con calcemias inferiores a 11,5 mg/dl, y sin otros criterios de cirugía, se mantuvo conducta expectante. El estudio de *RET*, *MEN-1* y *VHL* no evidenciaron mutaciones.

La enzima *SDH* es un complejo proteico de la membrana mitocondrial que interviene en el ciclo de Krebs. Está

compuesta por 4 subunidades, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC* y *SDHD*. Las alteraciones en dichos genes inhiben la hidroxilación del factor de hipoxia inducible 1-alfa y producen acumulación de succinato, lo cual se relaciona con un estado de pseudohipoxia tisular y la tumorigénesis<sup>7</sup>. Además de Feo/PGL, se han identificado mutaciones de genes *SDH* en pacientes con síndrome de Carney-Stratakis, carcinoma renal o síndrome de Cowden-like<sup>8,9</sup>.

En una revisión de todos los casos reportados de AH y Feo/PGL<sup>2</sup>, de 72 pacientes, en 21 se identificó una mutación relacionada con Feo/PGL o AH. En 23 casos no se pudo demostrar alteración genética, pero existían elementos sugestivos de síndrome hereditario como Feo/PGL múltiple, antecedentes familiares de AH o Feo/PGL o asociación a otra endocrinopatía. En los 28 pacientes restantes, no se encontró mutación, ni había elementos que sugirieran enfermedad hereditaria. En este último subgrupo se dispone de estudio genético solo en aproximadamente la mitad de los casos<sup>2</sup>.

Dénes et al.<sup>10</sup> publicaron en 2015 el análisis genético de 39 pacientes con AH y Feo/PGL. El grupo detectó 11 mutaciones germinales en 5 genes diferentes: 5 *SDHB*, 1 *SDHC*, 1 *SDHD*, 2 *VHL* y 2 *MEN1*. Cabe destacar que en 20 pacientes no se encontró mutación.

En los pacientes con 3PAs y mutaciones de *SDH*, los AH suelen ser de mayor tamaño y localmente agresivos o resistentes al tratamiento. La mayoría son productores de GH, prolactina o no funcionantes. Los Feo/PGL son frecuentemente bilaterales o múltiples y con tendencia a la recurrencia<sup>4</sup>.

En el caso 1, la coexistencia de feocromocitoma bilateral y acromegalia, hace sospechar una relación patogénica entre ambos tumores. Actualmente está en curso la ampliación del estudio genético para la detección, entre otras, de mutación del *MEN1* o una gran deleción del *MAX*, gen recientemente implicado en casos de Feo/PGL, cuando no hay evidencia de otras mutaciones conocidas, y que podría explicar la ausencia de antecedentes familiares aparentes<sup>11</sup>. La paciente 2 presentó un macroprolactinoma, situación poco habitual en mujeres de edad fértil, y que corresponde con el fenotipo de AH de pacientes con 3PAs. En el caso 3, la concurrencia de 3 enfermedades endocrinas hace suponer una relación entre ellas, y aunque entrarían dentro del espectro clínico de esta nueva asociación, también podría corresponder a un MEN tipo 4. Respecto a la heterogeneidad del estudio genético, debe tenerse en cuenta que los pacientes fueron atendidos en 3 centros hospitalarios diferentes, y la mayor parte del estudio, incluido el genético, se realizó con anterioridad a los conocimientos más recientes sobre la asociación 3PAs.

En conclusión, la evidencia actual indica que las mutaciones de *SDH* están relacionadas con la tumorigénesis hipofisaria y un fenotipo tumoral específico. Los pacientes con Feo/PGL múltiples, algún familiar afecto o alteración genética de la *SDH*, tienen predisposición al desarrollo de tumores hipofisarios. Sería conveniente en estos casos, una valoración clínica, hormonal y radiológica hipofisaria. A la luz de los conocimientos actuales, el estudio genético debería incluir en primer lugar, el gen de la *SDHB*, y posteriormente el resto de subunidades de succinato deshidrogenasa, *VHL* y *MEN1*. En caso de ser negativos, se debería hacer estudio del *MEN4*.

## Bibliografía

- Iversen K. Acromegaly associated with pheochromocytoma. *Acta Med Scand.* 1952;142:1–5.
- O'Toole SM, Dénes J, Robledo M, Stratakis CA, Karbonits M. 15 years of paraganglioma: The association of pituitary adenomas and pheochromocytomas or paragangliomas. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22:T105–22.
- Xekouki P, Pacak K, Almeida M, Wassif CA, Rustin P, Nesterova M, et al. Succinate dehydrogenase (SDH) D subunit (SDHD) inactivation in a growth-hormone-producing pituitary tumor: A new association for SDH? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E357–66.
- Xekouki P, Szarek E, Bullova P, Giubellino A, Quezado M, Mastroyannis SA, et al. Pituitary adenoma with paraganglioma/pheochromocytoma (3PAs) and succinate dehydrogenase defects in humans and mice. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:E710–9.
- Lisbona Gil A, Robledo M, Fernández Riestra A, Alonso Rodríguez C. Acromegalia, hiperparatiroidismo primario y feocromocitoma. *Endocrinol Nutr.* 2006;53:382–6.
- Van Hulsteijn LT, van Duinen N, Verbist BM, Jansen JC, van der Klaauw AA, Smit JW, et al. Effects of octreotide therapy in progressive head and neck paragangliomas: Case series. *Head Neck.* 2013;35:E391–6.
- Selak MA, Armour SM, Mackenzie ED, Boulahbel H, Watson DG, Mansfield KD, et al. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF- $\alpha$  prolyl hydroxylase. *Cancer Cell.* 2005;7:77–85.
- McWhinney SR, Pasini B, Stratakis CA. Familial gastrointestinal stromal tumors and germ-line mutations. *N Engl J Med.* 2007;357:1054–6.
- Ni Y, Zbuk KM, Sadler T, Patocs A, Lobo G, Edelman E, et al. Germline mutations and variants in the succinate dehydrogenase genes in Cowden and Cowden-like syndromes. *Am J Hum Genet.* 2008;83:261–8.
- Dénes J, Swords F, Rattenberry E, Stals K, Owens M, Cranston T, et al. Heterogeneous Genetic background of the association of pheochromocytoma/paraganglioma and pituitary adenoma: Results from a large patient cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:E531–41.
- Burnichon N, Cascón A, Schiavi F, Morales NP, Comino Méndez I, Abermil N, et al. MAX mutations cause hereditary and sporadic pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Cancer Res.* 2012;18:2828–37.

Fernando Guerrero Pérez<sup>a,\*</sup>, Arturo Lisbona Gil<sup>b</sup>, Mercedes Robledo<sup>c</sup>, Pedro Iglesias<sup>d</sup> y Carles Villabona Artero<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España*

<sup>b</sup> *Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Central de la Defensa, Madrid, España*

<sup>c</sup> *Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid, España*

<sup>d</sup> *Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fguerrerop@bellvitgehospital.cat](mailto:fguerrerop@bellvitgehospital.cat) (F. Guerrero Pérez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.007>