

7. Hanukoglu A, Hanukoglu I. Clinical improvement in patients with autosomal recessive pseudohypoaldosteronism and the necessity for salt supplementation. *Clin Exp Nephrol.* 2010;14:518–9.
8. Adachi M, Asakura Y, Muroya K, Tajima T, Fujieda K, Kuribayashi E, et al. Increased Na reabsorption via the Na-Cl cotransporter in autosomal recessive pseudohypoaldosteronism. *Clin Exp Nephrol.* 2010;14:228–32.
9. Edelheit O, Hanukoglu I, Gizewska M, Kandemir N, Tenenbaum-Rakover Y, Yurdakök M, et al. Novel mutations in epithelial sodium channel (ENaC) subunit genes and phenotypic expression of multisystem pseudohypoaldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62:547–53.

Maria Miguel Gomes^{a,*}, Sofia Martins^a, Olinda Marques^b, Nicole da Silva^a, Ana Antunes^a

^a *Department of Pediatrics, Hospital de Braga, Sete Fontes, São Victor, 4710-243 Braga, Portugal*

^b *Department of Endocrinology, Hospital de Braga, Sete Fontes, São Victor, 4710-243 Braga, Portugal*

*Corresponding author.

E-mail address: mariamgomes@hotmail.com (M.M. Gomes).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2016.08.002>

Hipocalcemia autosómica dominante: una nueva mutación



Autosomal dominant hypocalcaemia: A novel mutation

Sr. Editor:

A continuación describimos el hallazgo de una nueva mutación activante en el gen *del sensor de calcio* (*calcium sensing receptor*, *CaSR*). La mutación ha sido identificada en 2 sujetos de la misma familia; ambos presentaban hipocalcemia crónica asintomática con paratohormona (PTH) baja y excreción urinaria de calcio inapropiada.

El CaSR se expresa fundamentalmente en las glándulas paratiroides y el riñón. Está controlado por el calcio extracelular. Permite la regulación de la secreción de la PTH y de la reabsorción tubular de calcio, en función de las variaciones en la concentración de calcio extracelular¹. Los cambios genéticos del CaSR pueden producir alteraciones en la homeostasis del calcio. Se conocen alteraciones en el metabolismo del calcio causadas por mutaciones que pueden ser tanto activantes como inactivantes². Un tercio de los pacientes con hipoparatiroidismo congénito idiopático podrían presentar mutaciones activantes del CaSR. Ello resulta en hipocalcemia autosómica dominante (ADH) que puede presentar un amplio espectro de manifestaciones clínicas^{3,4}. Hasta la actualidad se han identificado más de 50 mutaciones causantes de ADH, caracterizada por hipocalcemia, PTH detectable, pero inapropiadamente baja y calciuria elevada, considerando la hipocalcemia⁵. Muchos de estos pacientes, especialmente los asintomáticos, están infradiagnosticados o diagnosticados de hipoparatiroidismo idiopático⁶. El tratamiento con suplementos de calcio o vitamina D puede exacerbar la hipercalciuria provocando nefrocalcinosis, litiasis e insuficiencia renal.

Presentamos el caso de una mujer de 25 años, derivada a nuestra consulta por hipocalcemia detectada como hallazgo incidental en controles de gestación, 2 años antes. Según la paciente, al ser asintomática no se profundizó en el diagnóstico ni se inició tratamiento.

Se verificaron cifras bajas de calcemia (7,76 mg/dl; rango normal: 8,6-10) junto con niveles de PTH en el rango bajo de la normalidad (20 pg/ml; rango normal: 15-65); la calciuria fue de 34,3 mg/24h (normal: 0-300). Al profundizar

en la historia familiar se descubrió un patrón similar en el padre de la paciente: hipocalcemia con PTH baja. En ambos pacientes se comprobaron los niveles de 25 y 1-25 vitamina D, que fueron normales, y en ambos el tratamiento con calcio oral provocó aumento de la calciuria, sin cambios significativos en la calcemia ni en los niveles de PTH sérico.

Se propuso, a la paciente y a su padre, realizar un test genético.

Tras obtener los consentimientos informados se estudió el gen del CaSR. Se encontró una mutación *missense* en el exón 7: c.2621G>T (p.Cys874Phe); tras una valoración mediante aplicaciones bioinformáticas (MutationTaster y PolyPhen-2) esta mutación se consideró patogénica.

El padre fue derivado para seguimiento en su hospital de referencia. Completamos el estudio de nuestra paciente con una ecografía nefrourológica que no presentó anomalías. En la tomografía axial computarizada (TAC) craneal no se encontraron calcificaciones de los ganglios basales. La densitometría ósea evidenció osteopenia en cabeza de fémur con un *T-score* -1,1.

Se recomendó a la paciente evitar tratamientos con calcio o vitamina D por posibles efectos adversos, dada la ausencia de sintomatología.

Considerando la historia familiar y los hallazgos genéticos se decidió estudiar al hijo de la paciente. Se detectaron niveles de calcio y PTH dentro de la normalidad (9,82 y 22,6 pg/ml, respectivamente). El estudio genético mostró que no era portador de la mutación identificada en la familia.

Describimos una nueva mutación en el gen del CaSR en 2 familiares con hipocalcemia asintomática. Los hallazgos bioquímicos apoyan el diagnóstico de ADH, y corroboran el papel patogénico de la mutación. Prácticamente cada familia con ADH tiene su propia mutación. Frecuentemente se trata de mutaciones *missense* en heterocigosis.

Un hallazgo de hipocalcemia que no se asocia con PTH indetectable o muy disminuida debe plantearnos el diagnóstico de hipocalcemia hipercalciúrica⁷.

Hay un claro consenso en contra de tratar, de forma rutinaria, a pacientes asintomáticos. El tratamiento debe reservarse para pacientes que presentan clínica de hipocalcemia. En estos casos se administrarán suplementos de calcio y/o vitamina D oral en la menor dosis posible. El objetivo será mantener el nivel mínimo de calcemia que permita controlar los síntomas.

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^{a,*}, Cristina Crespo Soto^a, Luis Cuellar Olmedo^a y María Piedra León^b

^a Sección de endocrinología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

^b 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 1952¹. 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*)^{2,3}. En 2015 Xekouki et al., confirmaron la existencia de esta asociación denominada «3PAS» (del inglés, «the three P Association», *pituitary adenoma with pheochromocytoma/paraganglioma*)⁴. Presentamos 3 casos clínicos con esta asociación, uno de ellos descrito parcialmente con anterioridad⁵.

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 hipervasculada de 35 × 20 mm en mediastino. En OctreoScan®, dichas lesiones expresaban receptores para somatostatina, compatibles con