

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar debida a mutación *de novo* del gen sensible al calcio

Kaltzioarekiko sentikorra den genaren mutazio berriak eragindako hiperkaltzemia hipokaltziuriko familiarra

E.J. Aparicio Guerra¹, F.J. Núñez Rodríguez²,
I. Rajado Olalde³, M.Á. San Martín Viana¹,
M.C. Fernández Ramos², I. Quílez Herrero³

¹Pediatras del Centro de Salud de Bombero Etxániz (Comarca Bilbao de Osakidetza). ²Servicio de Pediatría, sección Endocrinología Pediátrica del HU Basurto, Bilbao. ³MIR de pediatría en el CS Bombero Etxániz, dependiente del HU Basurto.

Correspondencia: Emilio J Aparicio Guerra. UAP Bombero Etxániz. Plaza de Bombero Etxániz, s/n. 48010 Bilbao.

E-mail: emiliojesus.aparicioguerra@osakidetza.net

LABURPENA

Lehenengo Arretako Pediatria kontsultetan, kaltzio mailaren igoera arin edo neurritzko bat aurkitzea ez da ezhoikoa. Orokorrean, beste patologia batzuk diagostikatzeko orduan zuzendutako ikerketa orokorren testuinguruan, ezuzteko aurkikuntza izan ohi da.

Nahiz eta hiperkaltzemiaren%90-ren zergatia neoplasiak eta Hiperparatiroidismo Primarioa izan, diagnostiko diferentziala egiterakoan badira kontuan hartu beharreko beste arrazoi batzuk ere.

Lan honetan, espero ez genuen hiperkaltzemia arin baten aurkikuntzaren ondorioz, Lehenengo Harretako kontsulta batean ikertutako patziente baten kaltzioarekiko sentikorra den genaren mutazio desaktibatzaile berriak eragindako Hiperkaltzemia Hipokaltziuriko Familiar baten kasua aurkezten da. Gaixotasun honek hiperkaltzemia eragiten duten zergaiti guztien%2a suposatzen du. Era berean gaitz honi buruzko azterketa labor bat egiten da.

Analitiketan agertzen diren hiperkaltzemia arinei arreta egokia jartzeko beharra azpimarratzen da. Halaber, beharrezkoak ez diren kirurgia edo ikerketa inbaditzaileak ekiditeko, diagnostikoaren jatorri zuzena egitearen garrantzia ere; behaketa eta jarraipen arau egokiak betez, homozigoto kasuen aurkikuntza goiztiarra egiteko helburuarekin gainera.

Hitz klabeak: Hiperkaltzemia Hipokaltziuriko Familiarra; kaltzioarekiko sentikorra den genaren mutazioa.

RESUMEN

El hallazgo de cifras de hipercalcemia leve o moderada no es infrecuente en la consulta de pediatría de Atención Primaria. Constituye generalmente un hallazgo casual en el contexto de estudios generales o dirigidos al diagnóstico de otras patologías.

Aunque el 90% de las hipercalcemias son debidas a hiperparatiroidismo primario y a neoplasias, también existen otras causas de hipercalcemia que deben ser tenidas en cuenta en el diagnóstico diferencial.

En este artículo se presenta un caso de hipercalcemia hipocalciúrica familiar por una

mutación *de novo* del gen sensible al calcio diagnosticada tras el hallazgo circunstancial de una hipercalcemia leve en la consulta de Atención Primaria. Esta entidad supone alrededor del 2% de todas las causas de hipercalcemia. A la vez, se hace una breve revisión sobre el tema.

Se resalta la necesidad de valorar de forma adecuada las hipercalcemias leves detectadas en las analíticas y de realizar un diagnóstico etiológico correcto para evitar estudios invasivos o cirugía innecesaria. Se indican las directrices de observación y seguimiento oportunas con el objeto además de la detección precoz de casos homocigotos.

Palabras clave: Hipercalcemia hipocalciúrica familiar; Mutación del gen sensible al calcio.

INTRODUCCIÓN

El calcio es un elemento mineral imprescindible para la función de cada una de las células del organismo. Los niveles normales de calcio en suero son de 8,8-10,6 mg/dl, con ligeras variaciones a lo largo de la infancia, correspondiendo el 50% al calcio iónico, que es el funcionalmente activo. Estos niveles se mantienen gracias a la constante interacción entre factores renales, óseos y paratiroides, siendo la parathormona (PTH) un elemento fundamental en los mismos.

En el 90% de los casos la hipercalcemia es debida a hiperparatiroidismo primario (HPT1) o a neoplasias⁽¹⁾. Sin embargo, hay otras causas de hipercalcemia no tan frecuentes pero que deben ser tenidas en cuenta a la hora de establecer un correcto diagnóstico diferencial.

La glándula paratiroidea secreta PTH en función de los niveles de calcio sérico que se regulan de forma continua a través del receptor sensible al calcio (CaSR). La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), que representaría alrededor del 2% de todas las hipercalcemias, es debida a una mutación inactivante del CaSR^(2,3), transmitida con carácter autosómico dominante y alta penetrancia. Su prevalencia global no está claramente definida en las publicaciones, pero se han comunicado prevalencias regionales de 1:78.000 de la HHF por 1:1.000

del HPT1, aunque se cree que la de la HHF podría estar subestimada⁽⁴⁾.

Los heterocigotos suelen ser asintomáticos por lo que su diagnóstico con frecuencia se realiza de forma casual. En ocasiones, como el caso que se expone, ocurre por una mutación *de novo*.

Es importante el diagnóstico correcto dado que no siempre es fácil diferenciarlo de otras causas de hipercalcemia, fundamentalmente del HPT1, entidad que puede precisar técnicas agresivas para su diagnóstico y tratamiento quirúrgico mediante paratiroidectomía, mientras que en la HHF el diagnóstico es bioquímico y la abstención terapéutica constituye la norma habitual.

Actualmente, se dispone de la técnica para el estudio del gen que codifica el CaSR, que permite el diagnóstico preciso de la entidad. Se considera pertinente la confirmación genética de la HHF, que evitará errores diagnósticos que pudieran derivar en intervenciones terapéuticas fuera de lugar^(5,6).

CASO CLÍNICO

Niña de 12 años de edad a la que se realiza estudio analítico en el contexto de un cuadro de dificultad respiratoria y sensación de opresión torácica recidivante, que coincidía con el ejercicio. Como parte del estudio diagnóstico, se incluyen: Rx de tórax, ECG y espirometría –normales–, y analítica en la que se aprecia un calcio total de 11,41 mg/dl [8,80-10,60], siendo normal el resto de la analítica, incluido el metabolismo fosfo-cálcico.

En analítica de control al mes, se confirma la hipercalcemia: 11,53 mg/dl; con una PTH elevada: 89 pg/ml [12-65]. La exploración física es normal, no presentando ninguno de los síntomas clínicos típicos de la hipercalcemia (estreñimiento, debilidad muscular, anorexia, pérdida de peso, vómitos, poliuria o polidipsia)⁽²⁾.

Se remite a la consulta de endocrinología infantil del hospital de referencia para estudio.

En los estudios realizados en la consulta especializada presenta: calcio total 11,53 mg/dL, Calcio iónico 5,93 mg/dL [4,65-5,38], Mag-

nesio 2,32 mg/dL [1,70-2,55], PTH 64 pg/mL, 1,25-dihidroxi vitamina D 80 pg/mL [16-56]; y, en orina de 24 horas, un aclaramiento de Cca/Ccr: $[Ca(u) \times Cr(s) / Ca(s) \times Cr(u)] = 11,9 \text{ mg/dL} \times 0,46 \text{ mg/dL} / 11,53 \text{ mg/dL} \times 85 \text{ mg/dL} = 0,0056$, valor < de 0,01, considerado como indicativo de HHF².

Ante la sospecha de HHF, se realiza estudio genético, identificando una mutación *de novo* en heterocigosis del exón 3 del gen CaSR (3q21.1), consistente en la sustitución de una adenina por guanina, lo que conlleva la sustitución del aminoácido tirosina en posición 161 por una cisteína. Se realiza estudio a los familiares de primer grado que no evidencia alteraciones, que concuerda con la presencia de una mutación *de novo* en esta niña.

DISCUSIÓN

La HHF es una entidad benigna caracterizada por hipercalcemia leve o moderada que, habitualmente, cursa de forma asintomática, salvo en homocigotos en los que la herencia de los dos alelos del gen portador de la HHF provoca elevaciones del calcio muy marcadas (>15 mg/dL) ya desde el período neonatal, produciendo un hiperparatiroidismo grave con hipercalcemias severas que pueden poner en riesgo la vida del neonato y precisar paratiroidectomía urgente^(3,6,7). Por ello se recomienda la monitorización del calcio en el recién nacido de familias portadoras.

La HHF es una enfermedad autosómica dominante, con alta penetrancia, causada por una mutación inactivante monoalélica del gen del CaSR. Se encuentra en el brazo largo del cromosoma 3, habiéndose descrito también casos asociados al brazo corto y al brazo largo del cromosoma 19^(2,8) (se han identificado alrededor de 200 mutaciones diferentes). El CaSR consiste en una proteína de superficie que se expresa en múltiples tejidos: glándulas paratiroides, riñón, médula ósea, osteoclastos, osteoblastos, células C del tiroides, células secretoras de gastrina y en alguna áreas del cerebro y cuya función es regular el balance del calcio a través de la actividad de las glándulas paratiroides y del aclaramiento renal. Cuando

el CaSR detecta un aumento de la calcemia plasmática, provoca la disminución de la secreción de PTH, para normalizar la calcemia. La mutación del CaSR en la HHF disminuye su sensibilidad al calcio de forma que se precisan concentraciones más elevadas de calcio para disminuir la secreción de PTH. En el riñón el efecto es el de una mayor reabsorción de calcio y de magnesio en la rama ascendente de Henle, con la consiguiente hipercalcemia, hipocalciuria, y la ocasional hipermagnesemia⁽²⁾. Las cifras de PTH se encuentran dentro de límites normales, excepto en un porcentaje en torno al 15-20% de pacientes, con niveles ligeramente por encima del límite superior de la normalidad⁽²⁾.

Los pacientes heterocigotos se muestran habitualmente asintomáticos, salvo un pequeño porcentaje de casos que pueden presentar pancreatitis y condrocalcinosis. Se han descrito casos atípicos que cursan con hipercalcemia y litiasis renal^(4,9). Se ha comunicado la asociación de HHF con adenoma paratiroideo⁽¹⁰⁾. En pediatría, el diagnóstico diferencial fundamentalmente es con el HPT1, en el que, además de la hipercalcemia, los niveles de PTH se encuentran claramente elevados. La diferencia bioquímica entre ambas entidades consiste en la eliminación de calcio a través del riñón. En la HHF se encuentra característicamente disminuida, con una CCa/CCr < 0,01, mientras que en el HPT1 el CCa/CCr > 0,02. Conviene señalar que el índice Ca/Cr en orina de micción aislada sólo sirve para valorar hipercalcemia, pero no hipocalciuria^(2,11).

La importancia del diagnóstico diferencial entre estas dos entidades radica en que, mientras que en el HPT1 la paratiroidectomía quirúrgica es el tratamiento más adecuado en la mayoría de los casos, en la HHF el tratamiento quirúrgico no es necesario, estando incluso contraindicado, salvo en los casos homocigotos o en pacientes con pancreatitis de repetición.

Sin embargo, el diagnóstico por la clínica y por los parámetros de laboratorio no es siempre fácil debido a que hay excepciones. Así, entre el 15-20% de las HHF cursan con PTH elevada⁽²⁾ y no todas las HHF cursan con CCa/CCr < 0,01. También es conveniente

descartar otras causas de excreción urinaria de calcio baja, como la dieta pobre en calcio, el déficit de vitamina D –pudiendo hacerse mediante la administración de suplementos de calcio y vitamina D–, la insuficiencia renal o el tratamiento con tiazidas o litio. Por otra parte, un 10% de los HPT1 tienen PTH normal e, incluso, hasta un 20% de los HPT1 tienen una excreción de calcio disminuida < 0,01 (especialmente si coexiste con un déficit de vitamina D)^(2,5). Cabe señalar, además, que los individuos afectados de HHF con déficit de vitamina D pueden tener una forma de hipercalcemia más severa, con niveles de PTH más elevados, que haga presuponer erróneamente un HPT1^(12,13).

Por ello, tras la detección de hipercalcemia con PTH elevada o inapropiadamente normal, debemos hacer una aproximación diagnóstica basada en parámetros bioquímicos que se ha de confirmar con el estudio genético, especialmente en lactantes y niños menores de 10 años, en los que el HPT1 y la HHF son las causas principales de hipercalcemia con PTH elevada o normal. También se deben confirmar con estudio genético los casos atípicos en los que no se demuestra hipocalciuria (sobre todo en aquellos con cifras de aclaramiento de Ca/Cr entre 0,01-0,02), o en los que, teniendo parámetros sugestivos de HHF, los familiares son normocalcémicos (mutación *de novo*)⁽¹⁴⁾ o no están disponibles. Todo ello con el objetivo ya comentado de establecer el adecuado diagnóstico diferencial tendente a evitar tratamientos innecesarios^(2,5,11,15).

BIBLIOGRAFÍA

- Shane E. Etiology of hypercalcemia. En: Rosen CJ, section editor; Mulder JE, deputy editor. Uptodate, 2012 (Literature review current through: sept 2012; last updated: april 9, 2012). Disponible en: <http://www.uptodate.com>
- Brown EM. Disorders of the calcium-sensing receptor: Familial hypocalciuric hypercalcemia and autosomal dominant hypocalcemia. En: Rosen CJ, section editor; Mulder JE, deputy editor. Uptodate, 2012 (Literature review current through: sept 2012; last updated: may 11, 2012). Disponible en: <http://www.uptodate.com>
- Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2010; 22: 508-15.
- Hinnie J, Bell E, Gallacher S. The prevalence of familial hypocalciuric hypercalcemia. *Calcif Tissue Int.* 2001; 68: 216-8.
- Fernández López I, Fernández Peña I, Cózar León MV, Vilorio Peñas MM, Martínez de Pinillos Gordillo G, Tomé Fernández-Ladrera M, et al. Utilidad del estudio genético en la hipercalcemia hipocalciúrica familiar en familias con presentaciones clínicas atípicas. *Endocrinol Nutr.* 2011; 58: 325-30.
- Lietman SA, Tenenbaum-Rakover Y, Shing Jap T, Yi-Chi W, De Ming Y, Ding C, et al. A novel loss of function mutation, Gin459Arg, of the calcium sensing receptor gene associated with apparent autosomal recessive inheritance of familial hypocalciuric hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 4372-9.
- Pollak MR, Wu Chou YH, Marx SJ, Steinmann B, Cole DE, Brandi ML, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Effects of mutant gene on phenotype. *J Clin Invest* 1994; 93:1108-1112.
- Nesbit MA, Hannan FM, Graham U, Whyte MP, Morrison PJ, Hunter SJ, et al. Identification of a second kindred with familial hypocalciuric hypercalcemia type 3 narrows localization to a <3.5 megabase pair region on chromosome 19q13.3. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 1947-54.
- Carling T, Szabo E, Bai M, Ridefelt P, Westin G, Gustavsson P, et al. Familial hypercalcemia and hypercalciuria caused by a novel mutation in the cytoplasmic tail of the calcium receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 2042-7.
- Brachet C, Boros E, Tenoutasse S, Lissens W, Andry G, Martin P, et al. Association of parathyroid adenoma and familial hypocalciuric hypercalcaemia in a teenager. *Eur J Endocrinol.* 2009; 161: 207-10.
- Ubetagoyena Arrieta M, Castaño González L, Pérez de Nanclares Leal G, Arruebarrena Lizarraga D, Imaz Murguiondo M, Areses Trapote R. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar: a propósito de una nueva mutación. *An Pediatr.* 2011; 74: 47-50.
- Zajickova K, Vrbikova J, Canaff L, Pawelek PD, Goltzman D, Hendy GN. Identification and functional characterization of a novel mutation in the calcium-sensing receptor gene in familial hypocalciuric hypercalcemia: modulation of clinical severity by vitamina D status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 2616-23.
- Oliver Roldán J, Pavón de Paz I, Iglesias Bolaños P, Montoya Álvarez T, Fernández Martínez A, Monereo Megías S. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar: a propósito de tres casos en una misma familia. *Endocrinol Nutr.* 2008; 55: 267-9.
- Sarli M, Fradinger E, Zanchetta J. Hipercalcemia hipocalciúrica debida a una mutación de novo del gen del receptor sensor del calcio. *Medicina.* 2004; 64 :337-9.
- Guarnieri V, Canaff L, Yun FH, Scillitani A, Battista C, Muscarella LA, et al. Calcium sensing receptor mutations in hypercalcemic status: Studies from a single endocrine clinic over three years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 1819-29.