

# Hipercalcemia hipocalciúrica familiar. A propósito de dos casos

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000200001>

**González-González A<sup>1</sup>, Delgado del Rey M<sup>1</sup>, Domínguez-Osorio I<sup>2</sup>, Recio Córdoba JM<sup>3</sup>**

*1 Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Ciudad Real (España)*

*2 Servicio de Medicina Interna. HGUCR. Hospital General Universitario de Ciudad Real (España)*

*3 Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (España)*

Fecha de recepción: 23/07/2021 - Fecha de aceptación: 11/01/2022

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) es un síndrome caracterizado por la asociación de hipercalcemia hereditaria leve o asintomática e hipocalciuria. Se han descrito 3 subtipos (HHF1, HHF2 y HHF3); el HHF1, el más frecuente, es debido a mutaciones inactivantes en el gen del receptor sensible al calcio (CaSR)<sup>1-3</sup>. Su prevalencia es escasa, la herencia autosómica dominante y a menudo se diagnostica casualmente, porque rara vez es sintomática. Por su benignidad clínica es esencial establecer un diagnóstico diferencial (DD) con el hiperparatiroidismo primario (HPP) para evitar exploraciones y tratamientos innecesarios. El estudio genético sistemático no es preciso porque habitualmente las pruebas bioquímicas establecen el diagnóstico<sup>4</sup>.

Se describen dos casos de HHF1. En uno, la necesidad del estudio genético es discutible y en el otro, la mutación hallada no había sido descrita previamente.

La primera, una mujer de 47 años, consultó por hipercalcemia leve. Sin antecedentes médicos de interés ni semiología de hipercalcemia, presentaba una hipercalcemia leve con parathormona intacta (PTHi) normal, pero no se completó el estudio diagnóstico por incomparecencia durante los tres años siguientes. Remitida de nuevo por una PTHi elevada, se solicitaron pruebas para descartar un HPP. Los resultados confirmaron la persistencia de la hipercalcemia con PTHi levemente elevada y vitamina D normal, pero sin hipocalciuria (calciuria orina 24 horas 159,25 mg/24) (tabla 1). En la ecografía cervical y en la gammagrafía no se objetivaron datos patológicos a nivel paratiroideo. La paciente informó, en ese momento, que su madre y 2 de sus 6 hermanos padecían una HHF por una mutación en el gen CaSR. El estudio genético de la paciente confirmó la existencia de la misma mutación CaSR que sus familiares: cambio c.1394G>A; P. (ArgRG465Gln).

**Tabla 1. Datos bioquímicos de los casos**

	Creatinina (0,5-1,1) (mg/dl)	Calcio total (8,7-10,4) (mg/dl)	Fósforo (2,7-4,5) (mg/dl)	Magnesio (1,7-2,4) (mg/dl)	PTHi (12-72) pg/ml)	25OHD (31-80) ng/ml)	Cociente Ca/Cr (0-0,22)	CCCR	Calcio en orina de 24 h. (100-300 mg)
<b>Caso 1</b>									
2011	0,67	10,6	2,9	-	43,2	24,9	-	-	
2014	-	10,1	2,9	-	92,3	ND	-	-	
2015	0,56	11,1	3,3	-	77	26,63	0,14	0,0114	159,25
2016 (1)	0,65	10,3	2,9	2,3	83,4	45,2	0,2	0,009	263,25
<b>Caso 2</b>									
2008	1,2	10,7	3,5	2,4	-	23	-	-	77
2012	0,77	10,8	2,7	2,2	30,6	37,6	-	-	168
2017 (2)	0,78	10,9	2,6	2	49,6	50,9	0,04	0,003	75,08
2020	0,83	11,3	3,1	2,2	64,3	28,33	0,07	0,006	169,6

PTHi: parathormona intacta; 25OHD: 25-OH vitamina D; CCCR: cociente (índice) de aclaramiento calcio/creatinina. (1) y (2) en ese momento estaban en tratamiento con calcifediol.

El segundo es un varón de 36 años derivado por hipercalcemia, en tratamiento con corticoides orales (dexametasona 0,5 mg/día, en los últimos años) por una hiperplasia suprarrenal congénita forma no clásica. Sin otros antecedentes, personales ni familiares, de interés ni semiología atribuible a la hipercalcemia. Presentaba hipercalcemia leve, una concentración de PTHi normal y una calciuria de 24 horas "normal" (baja para el nivel de calcemia), que se ha mantenido prácticamente estable, con alguna hipocalciuria clara, durante seguimiento (tabla 1). Fue diagnosticado de osteopenia lumbar, que se consideró secundaria a la corticoterapia crónica. El estudio genético, realizado en 2013, halló una mutación genética c.164dupC (p. Glu56Glyfs\*9) en el exón 2 de CASR en heterocigosis; alteración que no se había descrito hasta esa fecha.

Es muy infrecuente que los pacientes con HHF presenten la semiología más habitual en otros síndromes hipercalcémicos, incluso cuando la calcemia es más elevada. Sí se pueden detectar elevaciones leves en los marcadores de turnover óseo; pero esto no afecta a la densidad mineral ósea ni aumenta la incidencia de fracturas. La hipercalcemia de los pacientes con HHF es escasamente elevada, aunque en algunos grupos familiares puede superar los 12 mg/dL, por las peculiaridades de la mutación presente en el CaSR<sup>5</sup>, ya está presente al nacer, a diferencia del HPP, y persiste a lo largo de la vida.

Característicamente la PTHi es inapropiadamente normal para la concentración de calcio, pero, ocasionalmente, puede estar francamente elevada y, en ese caso, el DD con un HPP es difícil. La otra característica defini-

toria de la enfermedad es la excesiva reabsorción tubular de calcio a pesar de la hipercalcemia, lo que se traduce en un índice de aclaramiento calcio/creatinina (CCCR) menor de 0,01 en el 80% de los casos. La mayoría de los HPP tiene un índice mayor (>0,02)<sup>6</sup>. Estos bajos índices de aclaramiento en la HHF persisten aún después de una paratiroidectomía completa, lo que sugiere que la reabsorción del calcio es independiente de la PTH. Se ha propuesto usar el CCCR como una prueba diagnóstica simple para un DD rápido entre HHF e HPP, tomando como punto de corte para HHF un valor <0,02; pero se han observado valores de CCCR bajos (entre 0,01 y 0,02) en algunos HPP típicos, especialmente en aquellos que concomitantemente presentan hipovitaminosis D o insuficiencia renal<sup>7</sup>. Por lo tanto, el análisis genético sigue siendo la prueba "gold standard" para establecer dicho DD. Es ampliamente aceptado el estudio genético para aquellos pacientes con un CCCR <0,02<sup>8,9</sup>, aunque algunos limitan las indicaciones, además, a: niños menores de 10 años con hipercalcemia y PTH elevada o normal, casos atípicos que no presentan hipocalciuria o con fenotipo de HHF con padres normocalcémicos (mutación del CaSR de novo), casos en los que existen otros familiares con hipercalcemia sin causa conocida y cuando no hay miembros de la familia disponibles para pruebas<sup>10</sup>. La indicación del estudio genético no siempre es fácil, como se demuestra en el primero de los casos, en el que el antecedente familiar habría permitido establecer un diagnóstico fiable con las pruebas bioquímicas, pero la detección repetida de PTHi elevadas y la ausencia de hipocalciuria influyó en la decisión de realizar el análisis genético.



**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Tellam JJ, Abdulrasoo G, Ciin LCH. Think twice: a rare calcium sensing receptor mutation and a new diagnosis of familial hypocalciuric hypercalcaemia. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism. Case reports*. ID: 20-0004; June 2020 DOI: 10.1530/EDM-20-0004.
- García-Castaño A, Madariaga L, Azriel S, et al. Identification of a novel large CASR deletion in a patient with familial hypocalciuric hypercalcaemia. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism. Case reports*. ID: 18-0114; December 2018 DOI: 10.1530/EDM-18-0114.
- Vahe C, Benomar K, Espiard S, et al. Diseases associated with calcium-sensing receptor. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017) 12:19. DOI: 10.1186/s13023-017-0570-z.
- Olivar 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(6): 267-269.
- Díaz R, Brown EM. Familial hypocalciuric hypercalcaemia and other disorders due to calcium-sensing receptor mutations. En DeGroot LJ and Jameson JL, Ed. *Endocrinology*. Fifth edition. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006: pag 1595-1609.
- Merino M, Vega B, Guijarro G, Navea C, Torán C, Civantos S. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar: a veces no es lo que parece. *Rev Osteoporos Metb Miner* 2015;7(1):20-22.
- Gorvin CM. Molecular and clinical insights from studies of calcium-sensing receptor mutations *Journal of molecular endocrinology* 2019;63: R1-R16. DOI: <https://doi.org/10.1530/jme-10-0104>.<https://doi.org/10.1530/JME-19-0104>.
- Tosur M, López ME, Paul DL. Primary hyperparathyroidism vs familial hypocalciuric hypercalcaemia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;24:195-198. <https://doi.org/10.6065/apem.2019.24.3.195>.
- Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, et al. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:713-720.
- Andrade Navarro MT, Pérez González E, Cantos Pastor V, Marín Patón M, Lara Ruíz A. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Descripción de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(6): e757-e761.