Merino M, Vega B, Guijarro G, Navea C, Torán C, Civantos S
Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario de Getafe (Madrid)

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar: a veces no es lo que parece

Correspondencia: María Merino Viveros - Hospital Universitario de Getafe - Servicio de Endocrinología y Nutrición - Carretera de Toledo km 12,500 - 28905 Getafe - Madrid (España)
Correo electrónico: marietta84@hotmail.com

Fecha de recepción: 05/03/2015
Fecha de aceptación: 24/03/2015

Resumen

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) constituye una causa poco común de hipercalcemia. Su prevalencia se estima que es de 1:78.000 personas. Mostramos un caso con presentación atípica con confirmación mediante diagnóstico genético.

Se trata de una mujer de 74 años con osteoporosis remitida al servicio de Endocrinología por sospecha de hiperparatiroidismo primario (HPTP). Presentaba una hormona paratiroidea (PTH) elevada (96,3 pg/ml-límites normales (LN): 15-65 pg/ml) con niveles de calcio, fósforo y magnesio normales, además de una calciuria elevada.

Posteriormente presentó cifras de PTH normales, niveles de calcio elevados junto con calciurias normales-elevadas. El cociente aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina (CCCR, en mmol/l) osciló entre 0,011-0,02 mmol/l. El CCCR <0,01 es sugestivo de HHF, y el CCCR >0,02 de HPTP; este cociente se ve limitado en el rango entre 0,01-0,02 mmol/l, motivo por el que se justifica solicitar la prueba genética en todos los pacientes con PTH normales o altas, hipercalcemia y CCCR <0,02, requisitos que cumplía nuestro caso índice.

Palabras clave: *hipercalcemia hipocalciúrica familiar, hiperparatiroidismo primario, CaSR, cociente aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina (CCCR).*

Familial hypocalciuric hypercalcemia: sometimes it is not what it seems

Summary

Familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) is an uncommon cause of hypercalcemia. Its prevalence is estimated to be 1:78,000 people. We describe a case with atypical presentation confirmed by genetic diagnosis. This is a case of a woman of 74 years of age with osteoporosis referred to the endocrinology service with suspected primary hyperparathyroidism (HPTP). She presented with a high level of parathyroid hormone (96.3 pg/ml, normal limits (NL): 15-65 pg/ml), with normal levels of calcium, phosphorus and magnesium, as well as a raised level of calciuria.

She subsequently presented with normal levels of PTH, raised levels of calcium, combined with normal -high calciuria. The calcium/creatinine clearance ratio (CCCR, in mmol/l) varied between 0.011 and 0.02 mmol/l. A CCCR <0.01 is suggestive of FHH, and a CCCR >0.02, of HPTP. This ratio is within the range between 0.01 and 0.02 mmol/l, a reason which justifies requesting a genetic test in all patients with normal or high PTH, hypercalcemia and CCCR <0.02, requirements which our index case meets.

Key words: *familial hypocalciuric hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, CaSR, calcium/creatinine clearance ratio (CCCR).*

Introducción

La hipercalcemia constituye un hallazgo común en la práctica clínica. Entre las diferentes causas encontramos el hiperparatiroidismo primario (HPTP) y la hipercalcemia tumoral, que representan más del 90%, pero también hay otras como la intoxicación por vitamina D, enfermedades granulomatosas, fármacos como las tiazidas y el litio, el hipertiroidismo y la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF). Ésta última representa una causa benigna de hipercalcemia de herencia autosómica dominante que no precisa habitualmente tratamiento. En la mayoría de los casos, la HHF es el resultado de mutaciones que inactivan el receptor sensible al calcio (CaSR)[1]. Su prevalencia se estima que es de 1:78.000 personas[2], pero se presupone que debe ser mayor pues hay muchos casos que no se detectan. Los pacientes suelen presentar hipercalcemia leve-moderada, hipocalciuria, niveles de hormona paratiroidea (PTH) inapropiadamente normales y niveles de magnesio normales o altos. A continuación presentamos un caso que inicialmente no sugería que se tratara de esta patología, si bien la evolución clínica, los familiares diagnosticados y finalmente el estudio genético, nos confirmaron el diagnóstico.

Presentación del Caso

Se trata de una mujer de 74 años diabética tipo 2, con hipertensión arterial (HTA) en tratamiento con losartán, y osteoporosis postmenopáusica diagnosticada a los 68 años en la consulta de Reumatología en tratamiento con alendronato semanal (densitometría ósea: T-*score* cuello femoral -1,3 DE y columna lumbar -3,9 DE). Es remitida a la consulta de Endocrinología porque en ese contexto presentaba una PTH elevada, con niveles de calcio, fósforo y magnesio normales, además de una calciuria elevada (Tabla 1).

En esta primera evaluación se etiquetó de hipercalciuria con PTH elevada sin hipercalcemia a estudio, siendo una posibilidad diagnóstica un HPTP normocalcémico.

Se amplió el estudio y se suspendió el bifosfonato 3 meses antes para realizar un estudio basal, objetivándose en sucesivas analíticas cifras de PTH normales con niveles de calcio plasmático elevados, y de magnesio y fósforo dentro del rango de la normalidad. Al inicio del seguimiento presentó calciurias elevadas y posteriormente se normalizaron sin llegar a ser bajas. También se realizó una gammagrafía de paratiroides que fue negativa. Se calculó el cociente aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina (CCCR, en mmol/l) oscilando entre 0,011-0,02, no siendo claramente inferior a 0,01, hallazgo que caracteriza a la HHF. Por lo tanto, nos encontrábamos ante una paciente con hipercalcemia leve-moderada, con cifras de PTH normales, con calciurias elevadas inicialmente que se normalizaron durante el seguimiento. Se excluyeron causas secundarias que pudieran estar interfiriendo en los niveles de Ca/PTH, como el déficit de vitamina D, la insuficiencia renal y el tratamiento con tiazidas o bifosfonato.

Durante el seguimiento, su sobrina y su sobrino (hijos de su hermana) fueron diagnosticados de una HHF, con estudio genético compatible. Con todos estos datos se solicitó el estudio genético a nuestro caso índice, mostrando el siguiente resultado: "mediante secuenciación del gen CaSR situado en el cromosoma 3q 21-25, el paciente presenta mutación del exón 7 consistente en c.2089 G>A; p. val697 Met. La paciente a estudio presenta dicha alteración en heterocigosis".

En aproximadamente el 65% de los casos, la HHF es el resultado de una mutación inactivadora en el CaSR, cuyos genes residen en el brazo largo del cromosoma 3 (3q21.1); esta forma de HHF se denomina HHF1[3], y es la que presenta nuestra paciente. La HHF2 deriva de mutaciones inactivadoras de la proteína G alfa 11 (19p): una proteína de unión a la guanina que se une al CaSR para activar la fosfolipasa C, la cual contribuye a inhibir la liberación de PTH cuando las concentraciones de calcio extracelulares son elevadas. Por último, la HHF3 está ligada a mutaciones en AP2S1 (19q13).

Tabla 1. Evolución de los parámetros bioquímicos durante el seguimiento

	Creatinina	Calcio total	PTH	Calciuria	CCCR
Límites normales	0,5-1,2 mg/dl	8,5-10,5 mg/dl	15-65 pg/ml	50-250 mg	[a]mmol/l
Evaluación inicial (1ª consulta)	0,6	10,4	96,3	483,2	0,014
3 meses sin bifosfonato (2ª consulta)	0,7	11,2	61	474,2	0,02
Consultas posteriores[b]	0,6±0,08	10,7±0,3	48,5±12	213±93	0,014±0,003

[a] CCCR: aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina: (Calcio orina x Creatinina plasma)/(Calcio plasma x Creatinina orina); [b] Valores expresados como media ± DE según las revisiones en los 2 años posteriores.
* No se incluyeron en la tabla los valores de magnesio (Mg) y fósforo (P) plasmáticos, ya que en todo momento se mantuvieron dentro de los límites de la normalidad (Mg: 1,7-2,5 mg/dl y P: 2,5-4,5 mg/dl).

Hasta la fecha se han descrito alrededor de 200 mutaciones en el gen CaSR asociadas a HHF (http://www.casrdb.mcgill.ca); además, hay evidencia de que la severidad bioquímica de la HHF es específica de la mutación[4,5], de ahí que la heterogeneidad en los genotipos de la HHF resulten en diferentes fenotipos, sobre todo en lo que respecta a la calciuria: mientras que la hipocalciuria es el hallazgo clásico de la HHF, se ha objetivado hipercalciuria en familias con genotipo confirmado de HHF[6]. En la HHF, la hipercalcemia no suele tener consecuencias clínicas, si bien hay casos descritos en los que se ha asociado a pancreatitis, condrocalcinosis, nefrolitiasis y otros síntomas asociados a HPTP[7].

Las guías clínicas reconocen el CCCR como el índice bioquímico de elección para diferenciar HPTP y la HHF[8]: un cociente <0,01 es sugestivo de HHF y >0,02 de HPTP. El CCCR está limitado en el rango que queda entre 0,01 y 0,02, que sería la situación ante la que nos encontrábamos en nuestro caso. Esta prueba tiene un sensibilidad del 80% y una especificidad del 88% para el diagnóstico de HHF, lo que ha llevado a proponer realizar el diagnóstico en dos pasos[9]: solicitar la prueba genética en todos los pacientes con PTH normales o altas, hipercalcemia y CCCR <0,02, requisitos que cumplía nuestro caso índice. Aunque limitado en su sensibilidad y especificidad, el CCCR puede alertar al clínico sobre la posible presencia de HHF, incluso con la excreción urinaria de calcio en 24 horas "normal"[10].

La HHF es una entidad poco frecuente y en ocasiones su presentación clínica se solapa con el HPTP, mucho más común. La excreción de calcio en orina de 24 horas puede ser baja, normal o alta en ambas patologías, lo que nos puede confundir en el diagnóstico. Debe tenerse en cuenta que el CCCR nos puede ayudar a diferenciar entre ambas entidades, y que las pruebas genéticas para determinar mutaciones en el CaSR es el único método seguro para el diagnóstico, si bien estas pruebas no son sensibles en el 100% de los casos, y puede ser necesaria una evaluación cuidadosa de la historia familiar para confirmar o descartar el diagnóstico, incluso con un resultado genético negativo.

Como conclusión, debe tenerse en mente que, ante una hipercalcemia leve, los clínicos tenemos que pensar en la posibilidad de que se trate de una HHF, porque a pesar de su nombre, la hipercalcemia puede no ser familiar ni hipocalciúrica; el CCCR junto con las pruebas genéticas pueden ayudarnos a evitar diagnósticos erróneos y cirugías innecesarias al paciente.

Bibliografía

1. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Mosekilde L. Familial hypocalciuric hypercalcemia: a review. Curr Opin Endocrinol Obes 2011;18:359-70.
2. Hinnie J, Bell E, McKillop E, Gallacher S. The prevalence of familial hypocalciuric hypercalcemia. Calcif Tissue Int 2001;68:216-8.
3. Hannan FM, Nesbit MA, Zhang C, Cranston T, Curley AJ, Harding B, et al. Identification of 70 calcium-sensing receptor mutations in hyper- and hypo-calcaemic patients: evidence for clustering of extracellular domain mutations at calcium-binding sites. Hum Mol Genet 2012;21:2768-78.
4. Hendy GN, Guarnieri V, Canaff L. Calcium-sensing receptor and associated diseases. Prog Mol Biol Transl Sci 2009;89:31-95.
5. Ward BK, Magno AL, Blitvich BJ, Rea AJ, Stuckey BG, Walsh JP, et al. Novel mutations in the calcium-sensing receptor gene associated with biochemical and functional differences in familial hypocalciuric hypercalcaemia. Clin Endocrinol (Oxf) 2006;64:580-7.
6. Warner J, Epstein M, Sweet A, Singh D, Burgess J, Stranks S, et al. Genetic testing in familial isolated hyperparathyroidism: unexpected results and their implications. J Med Genet 2004;41:155-60.
7. Law WM Jr, Heath H III. Familial benign hypercalcemia (hypocalciuric hypercalcemia). Clinical and pathogenetic studies in 21 families. Ann Intern Med 1985;102:511-9.
8. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan Gel-H, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:5353-61.
9. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Heickendorff L, Brixen K, Mosekilde L. 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;69:713-20.
10. Shinall MC Jr, Dahir KM, Broome JT. Diferentiating familial hypocalciuric hypercalcemia from primary hyperparathyroidism. Review article. Endocr Pract 2013;19:697-702.