

ORIGINAL BREVE

## Hipercalcemia hipocalciúrica familiar: a propósito de una nueva mutación

M. Ubetagoyena Arrieta<sup>a,\*</sup>, L. Castaño González<sup>b,c</sup>, G. Pérez de Nanclares Leal<sup>b</sup>,  
D. Arruebarrena Lizarraga<sup>a,d</sup>, M. Imaz Murguiondo<sup>a</sup> y R. Areses Trapote<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Sección de Nefrología Pediátrica, Osakidetza, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España

<sup>b</sup> Unidad de Investigación. Laboratorio de Genética Molecular, CIBERER (Ciber de enfermedades raras) Osakidetza, Hospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España

<sup>c</sup> Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina (U.D. de Cruces), Universidad del País Vasco, España

<sup>d</sup> Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina (U.D. de San Sebastián), Universidad del País Vasco, España

Recibido el 14 de junio de 2010; aceptado el 7 de octubre de 2010

Disponible en Internet el 24 diciembre 2010

### PALABRAS CLAVE

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar;  
Hiperparatiroidismo;  
Receptor sensible al calcio

### KEYWORDS

Familial hypocalciuric hypercalcemia;  
Hyperparathyroidism;  
Calcium-sensing receptor

**Resumen** La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH) es una de las causas de hipercalcemia; se hereda de forma autosómica dominante, y posee alta penetrancia. Es el resultado de una mutación inactivante en el gen del receptor sensible al calcio (CaSR). Los casos heterocigotos no suelen presentar síntomas y se diagnostican de forma incidental.

Presentamos los casos de tres niñas afectas de una mutación inactivante en heterocigosis, p.Phe789del, en el exón 7 del gen del receptor sensible al calcio (gen CASR) localizado en el cromosoma 3q21 (Ensembl ENSG00000036828). En las muestras sanguíneas se constató hipercalcemia con calcio iónico elevado, hormona paratiroidea normal o elevada, y la calciuria disminuida.

Es importante establecer el diagnóstico diferencial con el hiperparatiroidismo primario. Por lo tanto, en presencia de una hipercalcemia con hormona paratiroidea elevada o normal, se debe realizar el estudio familiar y determinar la calciuria. La aparición de algún miembro afecto en la familia o la aparición de hipocalciuria es suficiente para sospechar esta entidad e indicar el análisis mutacional, para establecer el diagnóstico diferencial con el hiperparatiroidismo primario y evitar tratamientos innecesarios.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Familial hypocalciuric hypercalcemia: a new mutation

**Abstract** Familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) is a cause of hypercalcemia with autosomal dominant pattern of inheritance and high penetrance. In most of the cases it can be shown to be due to an inactivating mutation on the gene coding for the calcium-sensing receptor (CaSR). Heterozygous cases usually do not present symptoms and they are diagnosed as an incidental finding.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [m.mercedes.ubetagoyenaarrieta@osakidetza.net](mailto:m.mercedes.ubetagoyenaarrieta@osakidetza.net) (M. Ubetagoyena Arrieta).

We report three affected children with an inactivating heterozygous mutation, p.Phe789del, in exon 7 of the calcium-sensing receptor gene (CASR gene), situated in chromosome 3q21 (Ensembl ENSG0000036828), which results in elevated serum calcium, normal or high level of parathyroid hormone (PTH) and reduced urinary excretion with hypocalciuria.

It is very important to determine the difference between FHH and primary hyperparathyroidism. Therefore, in a mild to moderate PTH-dependent hypercalcemia we must perform a family study and determine the urinary excretion of calcium. The presence of any other affected family member or reduced urinary calcium excretion is enough to suspect FHH, and this should be confirmed by the mutational analysis of the CASR gene, in order to establish the correct diagnosis, differentiated from primary hyperparathyroidism, to avoid unnecessary investigations or operations.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH) es una de las causas de hipercalcemia; se hereda de forma autosómica dominante, y posee alta penetrancia. Los efectos del calcio sobre la hormona paratiroidea (PTH) y los riñones están mediados por su receptor específico, receptor-sensible al calcio (CaSR), que se encuentra en la membrana de las células de la glándula paratiroides y en las células renales<sup>1,2</sup>.

La mayoría de los casos de FHH son el resultado de una mutación inactivante en el CaSR, cuyo gen (CASR) se encuentra en el brazo largo del cromosoma 3. Estas mutaciones inactivantes se manifiestan por una hipercalcemia leve o moderada, con PTH normal o elevada y disminución de la excreción de calcio urinario.

## Pacientes

### Caso 1

Niña de 1 mes, remitida a la consulta para despistaje de FHH. Primera gestación sin incidencias. Parto a término, eutócico. Peso natal (PN): 2.950 g. Padres no consanguíneos. Hasta la última revisión realizada a los dos años se ha mantenido asintomática con desarrollo psicomotor y póndero-estatural normales (peso percentil-10 y talla percentil-50).

### Caso 2

Niña de 2 años y 8 meses. Prima del caso anterior. También acudió a la consulta para despistaje de FHH. Parto a término, eutócico. PN: 3.600 g. Padres no consanguíneos. Sus antecedentes personales carecían de interés y presentaba un desarrollo psicomotor y póndero-estatural normales. La última consulta se realizó a los tres años y seis meses manteniéndose asintomática con crecimiento en peso y talla en percentil 90.

### Caso 3

Niña de 11 años. Prima de las dos anteriores. Parto a término, eutócico. Parto normal. PN: 3.870 g. Antecedentes personales sin interés. Desarrollo psicomotor y póndero-estatural normales. Peso percentil-75 y talla percentil-50.

Se realizaron determinaciones en sangre de calcio total, calcio iónico, fósforo, magnesio, PTH, 25-OH-vit. D, 1-25 (OH)<sub>2</sub> vit. D. También se determinó la creatinina (Cr), sodio, potasio y cloro. En orina se analizaron el calcio y la creatinina.

En todas las muestras se constató hipercalcemia con calcio iónico elevado, PTH normal o elevada y la calciuria disminuida. Los valores analíticos de las niñas, según la edad, se reseñan en la [tabla 1](#).

El estudio genético inicial se realizó en la abuela de las niñas (66 años) tras el hallazgo de hipercalcemia durante una evaluación de rutina por osteoporosis. Se estudió molecularmente a la abuela, a sus cinco hijas y a sus tres nietas. Todas, menos una de las hijas, presentaban a nivel del ADN codificante (cADN) cuya nomenclatura sería c.2367\_2369 del CTT, la mutación p.Phe789del en heterocigosis ([fig. 1](#)). Los datos analíticos se resumen en la [tabla 2](#).

## Discusión

La FHH, también denominada hipercalcemia familiar benigna, es una causa poco frecuente de hipercalcemia, que se produce por una mutación inactivante del gen que codifica para el CaSR.

El CaSR se expresa en varios tejidos, incluyendo las glándulas paratiroides, los riñones, médula ósea, osteoclastos y osteoblastos y en otros órganos. Su principal función es regular el balance del calcio. Un aumento en los niveles de calcio en plasma hace que, detectado por el CaSR, actúe este, disminuyendo la secreción de PTH, con la finalidad de normalizar la calcemia<sup>1,2</sup>.

El CaSR es un receptor perteneciente a la familia de los receptores acoplados a proteínas G que se encuentra en la membrana de las células de la glándula paratiroides<sup>3</sup>. El CaSR es un importante regulador de la excreción urinaria de calcio. El calcio se reabsorbe en el segmento cortical de la rama ascendente de Henle mediante un proceso pasivo. Este mecanismo está regulado por el sensor del calcio, que se encuentra en la superficie basocelular de estas células y detecta los cambios en el calcio iónico sanguíneo ([fig. 2](#)). La activación del receptor CaSR, por elevación del Ca iónico en plasma, inhibe los mecanismos de transporte activo de sodio, potasio y cloro y la reabsorción activa de sodio, disminuyendo así la diferencia de potencial transepitelial y, de forma secundaria, la reabsorción pasiva de calcio<sup>4,5</sup>. Las

**Tabla 1** Valores analíticos de las tres niñas afectas de mutación

Edad (años)	Ca total (mg/dl)	Ca iónico (mMol/l)	PTH (pg/ml)	25-OH vit D (ng/ml)	1,25-(OH) <sub>2</sub> vit D (pg/ml)	Cr P (mg/dl)	P (mg/dl)	Mg (mg/dl)	IECa (mg/100ml)GFR
	9,05–10,4	1,12–1,32	10–65	25–35	20–80	0,3–0,6	3,5–5,2	1,7–2,4	0,03–0,06
1 ½ meses	12	1,6	30,6	35,7	80	0,24	5,8	2,3	0,002
5 meses	11,6	1,5	40,3	26	63	0,2	5,2	2,4	0,002
10 meses	12,1	1,45	36,7	22,2	64	0,25	4,6	2,5	0,001
2 años y 8 meses	12,1	1,38	16,5	19,8	55	0,36	3,7	2,4	0,0005
2 años y 10 meses	11,1	1,38	38,5	18,6	37	0,38	3,9	2,4	0,0009
3 años y 6 meses	11,4	—	34,6	20,2	34	0,3	4,1	2,4	0,0004
11 años	11,1	1,45	54,7	14,9	48	0,45	4,1	2,3	0,0007

25-(OH) vit D: 25 hidroxí vitamina D sérica; 1,25-(OH)<sub>2</sub> vit D: 1,25 dihidroxí vitamina D sérica; Ca: calcio; Cr P: creatinina plasmática; IECa: índice de excreción urinaria de calcio; Mg: magnesio plasmático; P: fósforo plasmático; PTH: hormona paratiroidea.

**Tabla 2** Valores analíticos de los familiares afectos adultos

Edad (años)	Ca total (mg/dl)	Ca iónico (mMol/l)	PTH (pg/ml)	25-OH vit D (ng/ml)	1,25-(OH) <sub>2</sub> vit D (pg/ml)	Cr P (mg/dl)	P (mg/dl)	Mg (mg/dl)	IECa (mg/100ml)GFR
	9,05–	1,12–1,32	10,7–38,4	25–35	20–80	0,7–1,1	3,1–5,1	1,7–2,4	0,10–0,09
66	11	—	66,1	13	—	0,85	2,7	—	—
37	10,5	—	66	18,4	—	0,78	1,9	—	0,003
35	10,7	—	26,9	31,2	—	0,6	2,4	—	0,008
29	10,7	—	41	27,5	—	0,64	2,9	—	0,006
25	—	—	31	26,4	—	—	—	—	—

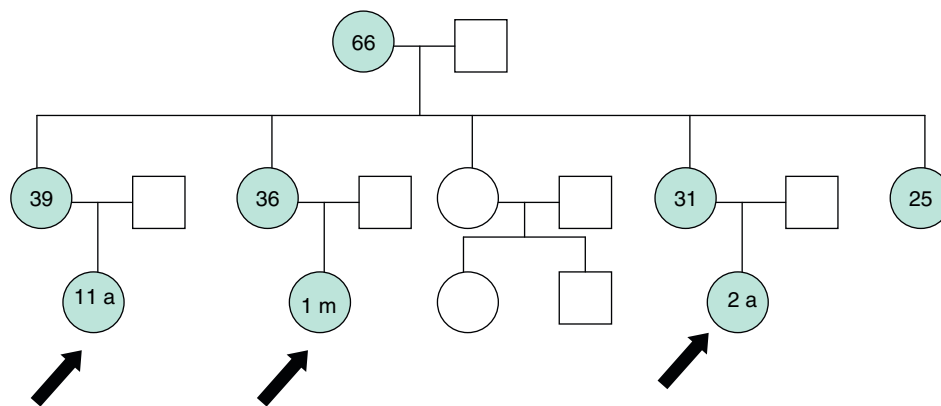
25-(OH) vit D: 25 hidroxí vitamina D sérica; 1,25-(OH)<sub>2</sub> vit D: 1,25 dihidroxí vitamina D sérica; Ca: calcio; Cr P: creatinina plasmática; IECa: índice de excreción urinaria de calcio; Mg: magnesio plasmático; P: fósforo plasmático; PTH: hormona paratiroidea.

mutaciones inactivantes en el gen del receptor CaSR provocan un cierto grado de resistencia generalizada al calcio.

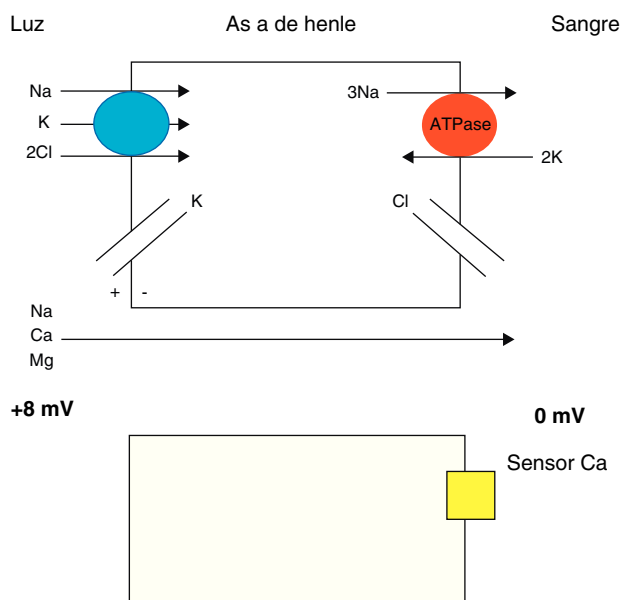
Las alteraciones genéticas implicadas con mayor frecuencia en la FHH se encuentran en el gen CASR, localizado en el brazo largo del cromosoma 3. La mayoría de las mutaciones producen un cambio en un único aminoácido que altera la función del receptor<sup>6-8</sup>. Los pacientes heterocigotos son diagnosticados de forma casual o por cribado de familiares afectados. En familias con FHH y antecedentes de consanguinidad se han descrito formas de hiperparatiroidismo neonatal severo con hipercalcemias severas y trastornos óseos graves cuando se heredan los dos alelos del gen portador de la FHH<sup>9</sup>. Todos nuestros casos presentaban en heterocigosis una mutación inactivante, p.Phe789del, en

el exón 7 del gen del receptor sensible al calcio, localizado en el cromosoma 3q 21.

La escasa expresión clínica pone el punto de interés del diagnóstico de la FHH en la distinción del hiperparatiroidismo primario y en evitar tratamientos innecesarios. El perfil bioquímico de hipercalcemia-hipocalciuria se acompaña de tendencia a la hipermagnesemia, niveles séricos inapropiadamente normales o elevados de PTH y metabolitos de la vitamina D<sup>10</sup>. La ausencia de síntomas de hipercalcemia (debilidad muscular, anorexia, vómitos, estreñimiento, polidipsia-poliuria, pérdida de peso) y el hallazgo de hipercalcemia-hipocalciuria en otros miembros de la familia nos orientan hacia el diagnóstico de FHH<sup>11</sup>. La determinación de la calciuria se entorpece por el problema que supone la



**Figura 1** Árbol genealógico de la familia: en azul, casos en la familia; flecha, probandos.



**Figura 2** Reabsorción de calcio en la rama ascendente gruesa del asa de Henle.

recogida de orina de 24 horas en los niños; el cociente o índice  $\text{Ca}/\text{Cr}$  en micción aislada sólo es válido para valorar la hipercalcemia, pero no la hipocalciuria. Por este motivo, se utiliza el índice de excreción de calcio, que se calcula dividiendo el aclaramiento de calcio entre el aclaramiento de creatinina, y se expresan en  $\text{mg}/100 \text{ ml}$  de  $\text{GFR}$ <sup>12</sup>.

El análisis mutacional se debe realizar: a) en los lactantes y niños menores de 10 años, en los cuales el hiperparatiroidismo primario y la FHH son las causas más frecuentes de hipercalcemia cuando la PTH está elevada o normal; b) en los casos atípicos en los que no se demuestra la hipocalciuria, pacientes con fenotipo FHH cuyos padres son normocalcémicos (mutación del  $\text{CASR}$  *de novo*); y c) cuando no hay miembros de la familia disponibles para pruebas<sup>13</sup>.

En resumen, en presencia de una hipercalcemia con PTH elevada o inapropiadamente normal es importante realizar el estudio familiar y determinar la calciuria. La aparición de algún miembro afecto en la familia, o la aparición de hipocalciuria es suficiente para sospechar esta entidad e indicar el análisis mutacional para establecer el diagnóstico diferencial con el hiperparatiroidismo primario y evitar tratamientos innecesarios.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

A los miembros de la familia, que han aceptado participar en el estudio y comunicar sus resultados.

### Bibliografía

1. Brown EM, Hebert SC. Calcium-receptor-regulated parathyroid and renal function. *Bone*. 1997;20:303.
2. Brown EM, Hebert SC. A cloned extracellular  $\text{Ca}^{2+}$ -sensing receptor: molecular mediator of the actions of extracellular  $\text{Ca}^{2+}$  on parathyroid and kidney cells? *Kidney Int*. 1996;49:104.
3. Clapham DE. Mutations in G protein-linked receptors: novel insights on disease javascript:AL.get(this, 'jour' 'Cell.'). *Cell*. 1993;75:1237–9.
4. Carrillo-López N, Fernández-Martín JL, Cannata-Andía JB. The role of calcium, calcitriol and their receptors in parathyroid regulation. *Nefrología*. 2009;29:103–8.
5. Olivar J, Pavón I, Iglesias P. Familiar Hipocalciuric Hypercalcemia: Review of three cases. *Endocrinol Nutr*. 2008;55:267–9.
6. Sarli M, Fradinger E, Zancheta J. Hipocalciuric Hypercalcemia due to de novo mutation of the calcium sensing receptor. *Medicina* (Buenos Aires). 2004;64:337–9.
7. Cetani F, Lemmi M, Cervia D, Borsari S. Identification and functional characterization of loss-of-function mutations of the calcium-sensing receptor in four Italian Kindred's with familial hypocalciuric hypercalcemia. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:481–9.
8. Lietman SA, Tenenbaum-Rakover Y, Jap TS. A novel loss-of-function mutation, Gln459Arg, Of the calcium-sensing receptor gene associated with apparent autosomal recessive inheritance of familial hypocalciuric hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4372–9.
9. Pollak MR, Chou YH, Marx SJ, Steinmann B, Cole DE, Brandt ML, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Effects of mutant gene dosage on phenotype. *J Clin Invest*. 1994;93:1108–12.
10. Marx MD, Spiegel MD. Divalent cation metabolism. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia versus typical primary Hyperparathyroidism. *Am J Med*. 1978;161:207–10.
11. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P. Plasma 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, and parathyroid hormone in familial hypocalciuric hypercalcemia and primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:719–27.
12. Santos F, García Nieto V. Función renal basal. En: García Nieto V, Santos F, editores. *Nefrología Pediátrica*. 2a ed. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006. p. 39-49.
13. Edward M, Brown MD. Disorders of calcium-sensing receptor: Familial hypocalciuric hypercalcemia and autosomal dominant hypocalcemia. En: Clifford, J., Rosen Md, editors., *Uptodate*. 2009 (15 –10-2009): 1-20. Disponible en: <http://www.uptodateonline.com>