

**FAMILIAL HYPOCALCIURIC
HYPERCALCEMIA: REVIEW OF THREE
CASES**

Familial hypocalciuric hypercalcemia, also denominated familial benign hypercalcemia, is an uncommon cause of hypercalcemia. It is caused by mutations of the calcium-sensing receptor, which are inherited in an autosomal dominant high-penetrance fashion. Generally, patients are asymptomatic, and heterozygote cases are diagnosed in childhood or adulthood, when diagnostic work-up of an incidentally discovered hypercalcemia ensues. This disorder is characterized by moderate hypercalcemia, with normal parathormone levels and low urine calcium excretion. It is very important to diagnose this condition, as it does not require surgical procedures, unlike primary hyperparathyroidism, which needs parathyroidectomy in 50% of cases. We present 3 cases of familial hypocalciuric hypercalcemia belonging to the same family, and provide an updated review on the topic.

Key words: Familial hypocalciuric hypercalcemia. Hyperparathyroidism. Calcium-sensing receptor.

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar: a propósito de tres casos en una misma familia

JUANA OLIVAR ROLDÁN^a, ISABEL PAVÓN DE PAZ^a, PALOMA IGLESIAS BOLAÑOS^a, TERESA MONTOYA ÁLVAREZ^a, ALBERTO FERNÁNDEZ MARTÍNEZ^b Y SUSANA MONEREO MEGÍAS^a

^a*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid. España.*

^b*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.*

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar, también denominada hipercalcemia benigna familiar, es una causa poco frecuente de hipercalcemia. Se debe a una mutación del receptor sensible al calcio que se hereda de forma autosómica dominante con alta penetrancia. En general, los pacientes no presentan síntomas y los casos heterocigotos se diagnostican en la infancia o en la edad adulta al estudiar una hipercalcemia detectada de forma incidental. Se caracteriza por hipercalcemia moderada, con paratirina normal o levemente elevada y calciuria baja. Es importante establecer el diagnóstico por su benignidad y porque es una situación que no requiere tratamiento quirúrgico, a diferencia del hiperparatiroidismo que precisa paratiroidectomía en el 50% de los casos. Presentamos 3 casos pertenecientes a la misma familia con hipercalcemia hipocalciúrica familiar y a continuación se realiza una revisión actualizada del tema.

Palabras clave: Hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Hiperparatiroidismo. Receptor sensible al calcio.

INTRODUCCIÓN

Las causas principales de hipercalcemia son hiperparatiroidismo y neoplasias, aunque siempre debemos considerar etiologías menos frecuentes, como intoxicación por vitamina D, enfermedades granulomatosas, tirotoxicosis, inmovilización prolongada e hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF)¹.

La HHF supone aproximadamente el 2% de todas las causas de hipercalcemia. Se debe a la mutación del gen que codifica el receptor sensible al calcio, de tal forma que hay una insensibilidad generalizada al ion calcio en las células tubulares renales y en las glándulas paratiroides, por lo que no se produce la esperada disminución de la liberación de paratirina (PTH) y el incremento de la eliminación renal de calcio ante sus concentraciones elevadas². Su curso generalmente es benigno y no se relaciona con manifestaciones clínicas, aunque un pequeño porcentaje de pacientes pueden presentar pancreatitis de repetición o condrocalcinosis³.

Correspondencia: Dra. J. Olivar Roldán.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Getafe.
Carretera de Toledo, Km 12,5. 28905 Getafe. Madrid. España.
Correo electrónico: juaniolivar@yahoo.es

Manuscrito recibido el 20-11-2006 y aceptado para su publicación el 17-12-2007.

CASO CLÍNICO

Varón de 15 años en que el estudio de ginecomastia peripuberal revela hipercalcemia. Sus antecedentes personales carecían de interés: nacido de embarazo y parto normales con posterior desarrollo psicomotor y pondostatural adecuados. Los datos analíticos se caracterizaban por hemograma dentro de la normalidad, bioquímica sin interés, salvo calcio plasmático de 10,8 (8,5-10,5) mg/dl; fósforo, 4,57 (2,5-4,5) mg/dl; fosfatasa alcalina, 109 (40-129) U/l; proteínas totales, 7,3 (6-8,5) g/dl, y albúmina, 4,5 (3,4-4,9) g/dl. El metabolismo fosfocálcico se reevaluó una vez finalizado el crecimiento y destacaba: calcio, 10,6 mg/dl; calcio iónico, 4,11 (4-5,3) mg/dl; fósforo, 4,34; magnesio, 1,9 (1,7-2,5) mg/dl; excreción de calcio, 77,9 mg/24 h; excreción de fosfato, 1.012 mg/24 h; fosfatasa alcalina, 88 (35-104) U/l; PTH, 78,8 (10-65) pg/ml; calcidiol, 33 (8-75) ng/ml. Interrogado específicamente, no refería clínica de hipercalcemia ni antecedentes familiares de alteraciones del metabolismo fosfocálcico y la ingesta de calcio era adecuada. La gammagrafía de paratiroides no mostró captaciones patológicas y permitió descartar adenoma e hiperplasia de las glándulas. Las mismas determinaciones analíticas se repitieron en 6 meses, en que se obtuvo resultados similares: hipercalcemia leve, hipocalciuria y PTH discretamente elevada. Ante la hipercalcemia y la hipocalciuria persistentes, se sospechó una hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Con la finalidad de confirmar esta posibilidad se calculó el cociente aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina, que fue 0,0029. Este valor, inferior a 0,01, se consideró indicativo de HHF. Con este diagnóstico se procedió a estudiar a sus familiares de primer grado: padre, madre y única hermana.

El padre, de 45 años de edad, sin antecedentes personales de interés, no presentaba clínica de hipercalcemia. Respecto al metabolismo fosfocálcico, se obtuvieron los siguientes resultados: calcio, 10,6 mg/dl; calcio iónico, 4,23 mg/dl; fósforo, 4,03 mg/dl; magnesio, 2,2 mg/dl; excreción de calcio, 58,9 mg/24 h; excreción de fosfato, 414,5 mg/24 h; PTH, 36,6 pg/ml, y calcidiol, 13 ng/ml. El cociente aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina fue 0,004.

La hermana de 19 años de edad no refería antecedentes de interés ni síntomas de hipercalcemia. Los resultados analíticos son los citados a continuación: calcio, 10,7 mg/dl; calcio iónico, 4,28 mg/dl; fósforo, 4,32 mg/dl; magnesio, 1,8 mg/dl; excreción de calcio, 68,8 mg/24 h; excreción de fosfato, 386,5 mg/24 h; PTH, 15 pg/ml, y vitamina D calcidiol, 28 ng/dl. El cociente aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina fue 0,006. La madre no mostraba alteraciones en el metabolismo fosfocálcico. Todos los resultados analíticos se resumen en la tabla 1.

DISCUSIÓN

La HHF es una causa poco común de hipercalcemia que se produce por una mutación inactivante del receptor sensible al calcio. Dicho receptor se expresa en múltiples tejidos: glándulas paratiroides, riñón, médula ósea, osteoclastos, células C del tiroides, células secretoras de gastrina y en algunas áreas del cerebro^{4,5}. Su principal misión es regular el balance del calcio modificando la función de las glándulas paratiroides y el manejo de calcio en el riñón. En la HHF la mutación del receptor disminuye su sensibilidad al calcio, de tal forma que en las glándulas paratiroides son necesarias concentraciones más elevadas de calcio para disminuir la liberación de PTH. En el riñón el defecto del receptor conlleva una mayor reabsorción de calcio y magnesio y la consecuencia es hipercalcemia, hipocalciuria absoluta (inferior a 5 mg/kg/día) o relativa para el valor de calcio plasmático (cociente aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina menor de 0,01) y frecuentemente hipermagnesemia⁶.

El grado de hipercalcemia parece relacionarse con el tipo de defecto genético⁷. La mutación de un único alelo del sensor de calcio (heterocigosis) genera el fenotipo característico de la HHF, previamente descrito. Las características clínicas de esta entidad presentan un continuo en el que la secreción de PTH y la reabsorción tubular de calcio se ven directamente condicionadas por la gravedad de la disfunción que la mutación comporta para el sensor de calcio⁸. Mientras que los pacientes con un solo alelo mutado habitualmente son diagnosticados de forma incidental o por cribado de familiares de afectados, las situaciones de homocigosis (2 alelos mutados) comportan un hiperparatiroidismo neonatal grave, con hipercalcemias mayores de 15 mg/dl^{9,10}. Este trastorno amenaza la vida del neonato y precisa de paratiroidectomía urgente. La correlación genotipo-fenotipo en los trastornos del sensor del calcio se estableció inicialmente en estudios realizados en ratas que carecían del receptor sensible al calcio (los heterocigotos presentan un síndrome similar a la HHF, mientras que los homocigotos presentan hiperparatiroidismo neonatal grave)³. Posteriormente, múltiples estudios de agregación familiar en humanos han confirmado estos hallazgos⁸⁻¹⁰. Estas aproximaciones hacia la base genética de los trastornos del sensor del calcio no se han trasladado al uso sistemático de

TABLA 1. Datos analíticos de los pacientes. Destaca la hipercalcemia concomitante con concentraciones normales de paratirina (PTH) y relativamente bajas de calcio en orina de 24 h

	Creatinina	Calcio total	Fósforo	Magnesio	PTH	Aclaración calcio/ creatinina
Valores normales	0,50-1,20 mg/dl	8,5-10,5 mg/dl	2,4-4,5 mg/dl	1,7-2,5 mg/dl	10-65 pg/ml	$\frac{Ca_{or} \times Creat_{pl}}{Ca_{pl} \times Creat_{or}}$
Caso índice	0,92	10,6	4,34	1,9	78,8	0,002
Padre	0,86	10,8	4,03	2,2	36,6	0,004
Hermana	0,88	10,7	4,32	1,8	15	0,006

pruebas de cribado de mutaciones en pacientes con confirmación bioquímica de la enfermedad. La falta de uso del diagnóstico genético se debe, entre otras razones, a que las pruebas bioquímicas de metabolismo fosfocálcico aportan una distinción clara entre esta afección y el hiperparatiroidismo primario en cualquier momento del período vital del afectado e indican directamente la gravedad de la disfunción del sensor de calcio. Dichas pruebas pueden utilizarse, asimismo, para el cribado de familiares del probando y para el consejo genético, cuando éste se requiera. En conclusión, la fiabilidad del diagnóstico bioquímico ha relegado las pruebas genéticas al terreno de las investigaciones básica y clínica.

En la HHF, en la mayoría de los casos, destaca la ausencia de manifestaciones clínicas. Sólo un pequeño porcentaje de pacientes presenta pancreatitis de repetición o condrocalcinosis^{3,10}. La escasez de manifestaciones clínicas pone el punto de interés del diagnóstico de esta entidad en la distinción del hiperparatiroidismo primario y evitar tratamientos quirúrgicos y/o médicos innecesarios.

El diagnóstico se basa en los datos de laboratorio, que consisten en hipercalcemia moderada e hipermagnesemia leve con una excreción de calcio en orina descendida (inferior a 5 mg/kg/día) y PTH discretamente elevada o normal¹⁰. Es muy importante el diagnóstico diferencial con el hiperparatiroidismo primario, puesto que este último puede precisar tratamiento quirúrgico en ocasiones. Para distinguir ambas entidades hay que considerar los hallazgos del laboratorio y la historia familiar del paciente^{11,12}. Los siguientes datos orientan a HHF: ausencia de osteopenia, osteítis fibrosa quística, nefrolitiasis y poliuria, aunque algunos pacientes pueden presentar pancreatitis o condrocalcinosis, hipercalcemia en varios miembros de la familia, incluidos niños pequeños, excreción de calcio en orina descendida y ecografía o gammagrafía de paratiroides normales⁹. El cociente aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina es muy útil para diferenciar hiperparatiroidismo primario de HHF. En la HHF suele ser menor de 0,01 y en el hiperparatiroidismo generalmente es mayor de 0,0212. Este cociente se calcula con la siguiente fórmula (calcio urinario \times creatinina plasmática) / (calcio plasmático \times creatinina urinaria), todos los valores expresados en mmol/l. También es importante descartar otras causas de excreción urinaria de calcio baja, como dieta pobre en calcio y déficit de vitamina D, pero en estas dos situaciones la suplementación con calcio y vitamina D, respectivamente, conduce a hipercalcemia si el paciente tiene hiperparatiroidismo.

El diagnóstico genético no está disponible de forma sistemática y, por tanto, no se efectuó en nuestros pacientes. En la mayoría de los casos revisados en la literatura no hay confirmación genética y el diagnóstico

se basa en los hallazgos analíticos compatibles en 2 o más miembros dentro de una misma familia.

La evolución benigna de la HHF hace que no precise tratamiento. La paratiroidectomía no está indicada, salvo en los casos homocigotos o en los pacientes con pancreatitis de repetición. Se recomienda el cribado familiar una vez que se ha diagnosticado un paciente.

En conclusión, la hipercalcemia se presenta con una frecuencia del 5% en los pacientes hospitalizados y en el 1% de la población general. Entre las múltiples causas que pueden producirla la HHF no es frecuente, pero sí es muy importante su diagnóstico para realizar cribado familiar y establecer el diagnóstico diferencial con el hiperparatiroidismo primario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrol MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician*. 2003;67:1959-66.
2. Raue F, Haag C, Schultze Z, Frank-Raue K. The role of the extracellular calcium-sensing receptor in health and disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006;114:397-405.
3. Davies M, Klimiuk PS, Adams PH, Lumb GA, Large DM, Anderson DC. Familial hypocalciuric hypercalcemia and acute pancreatitis. *BMJ (Clin Res Ed)*. 1981;282:1023-5.
4. Brown EM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and other disorders with resistance to extracellular calcium. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29:503-22.
5. Cheng I, Klingsmith ME, Chattopadhyay N, Kifor O, Butters RR, Soybel DI, et al. Identification and localization of the extracellular calcium-sensing receptor in human breast. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:703-7.
6. Gunn IR, Gaffney D. Clinical and laboratory features of calcium-sensing receptor disorders: a systematic review. *Ann Clin Biochem*. 2004;41:441-58.
7. Pollak MR, Chou YH, Marx SJ, Steinmann B, Cole DE, Brandi ML, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Effects on mutant gene dosage on phenotype. *J Clin Invest*. 1994;93:1108-12.
8. 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 hypercalcemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64:580-7.
9. D'Souza-Li, Yang B, Canaff L, Bai M, Hanley DA, Bastepe M, et al. Identification and functional characterization of novel calcium-sensing receptor mutations in familial hypocalciuric hypercalcemia and autosomal dominant hypocalcemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1309-18.
9. Mead PA, Wilkinson R, Pearce SH. The odyssey of a patient with hypocalciuric hypercalcemia: pitfalls to consider. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:1300-5.
10. Law WM Jr, Heath H 3rd. Familial benign hypercalcemia (hypocalciuric hypercalcemia) clinical and pathogenetic studies in 21 families. *Ann Intern Med*. 1985;102:511-9.
11. Heath DA. Familial hypocalciuric hypercalcemia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2000;1:291-6.
12. Pasiaka JL, Andersen MA, Hanley DA. Familial benign hypercalcemia: Hypercalcemia and hypocalcemia in affected members of a small kindred. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990;33:429-33.