

- cer: functional imaging studies and follow-up. *Gynecol Oncol*. 2006;102:378-80.
7. Iavazzo C, Vorgias G, Psarrou A, Lekka I, Katsoulis M. Late struma ovarii diagnosis many years after total thyroidectomy. A rare entity. *J BUON*. 2008;13:573-4.
 8. Macdonald W, Armstrong J. Benign struma ovarii in a patient with invasive papillary thyroid cancer: detection with I-131 SPECT-CT. *Clin Nucl Med*. 2007;32:380-2.
 9. Jammah AA, Driedger A, Rachinsky I. Incidental finding of ovarian teratoma on post-therapy scan for papillary thyroid cancer and impact of SPECT/CT imaging. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011;55:490-3.
 10. Van Wijk JPH, Broekhuizen-de Gast HS, Smits AJJ, Schipper MEI, Zelissen PMJ. Scintigraphic detection of benign ovarian teratoma after total thyroidectomy and radioactive iodine

for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1094-5.

Jorge Rojo Álvaro*, Emma Anda Apiñániz, Edelmiro Menéndez Torre, Ana Echegoyen Silanes y Juan Pablo Martínez De Esteban

Servicio de Endocrinología, Complejo Hospitalario de Navarra Pamplona, Navarra, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jorgerojo23@hotmail.com (J. Rojo Álvaro).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2012.05.006>

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar: una presentación atípica

Familial hypocalciuric hypercalcemia: An atypical presentation

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) es una entidad de herencia autosómica dominante debida a mutaciones inactivantes en el gen del receptor sensor de calcio (CaSR). Bioquímicamente se caracteriza por hipercalcemia leve-moderada, relativa hipocalciuria y concentraciones de PTH inapropiadamente normales o altas (en el 20%). Clínicamente los pacientes suelen tener pocos o ningún síntoma de hipercalcemia y es excepcional la afectación ósea o renal. Es importante realizar un correcto diagnóstico diferencial entre el hiperparatiroidismo primario (HPP) y la HHF, ya que esta es una patología benigna que no mejora tras paratiroidectomía. Se describen los miembros de una familia con HHF que evidencia la heterogeneidad bioquímica de la misma y la dificultad del diagnóstico diferencial con el HPP.

Las determinaciones de PTH intacta (valor normal: 10-65 pg/ml) se realizaron por electroquimioluminiscencia con analizador ELECSYS. Con el analizador Cobas 711 (Roche Diagnostics) se realizaron las determinaciones de: fósforo (valor normal: 2,7-4,5 mg/dl) por espectrofotometría con molibdato; de calcio (valor normal: 8,6-10,4 mg/dl) por método de Schwarzenbach con o-cresolftaleína complejona y de creatinina (valor normal: 0,67-1,17 mg/dl) por método de Jaffé. Para las determinaciones de calcio (valor normal: 100-320 mg/24 h), fósforo (valor normal: 700-1.500 mg/24 h) y creatinina (valores normales en mujeres 740-1.570 mg/24 h y en hombres 1.040-2.350 mg/24 h) en orina se usaron los mismos métodos que en suero. Las concentraciones de 25 hidroxivitamina D resultaron normales en todos los casos descritos (valor normal: 30-100 ng/ml). Las concentraciones de calcio se expresan corregidas por albúmina $[4 \cdot \text{albúmina (gr/dl)} \times 0,8] + \text{calcio (mg/dl)}$. En todos los casos se midió magnesio, gastrina, hormona de crecimiento, factor de crecimiento insulínico 1, TSH, T4 libre, ACTH, cortisol, prolactina, LH, FSH, subunidad alfa y calcitonina, así como de catecolaminas en orina de 24 horas cuyos resultados estaban en el rango normal en todos los casos. La ortopantomografía descartó la presencia de tumores mandibulares

fibroósos y la ecografía renal objetivó riñones de morfología normal en cada uno de los sujetos estudiados. En ningún caso el estudio genético descubrió mutaciones asociadas a los síndromes de neoplasia endocrina múltiple tipo 1.

El caso índice es el de una mujer de 16 años remitida en 1996 para estudio de hipercalcemia. A partir de esa fecha se han estudiado 9 miembros de la familia, estando 6 de ellos afectados. De los 9 miembros, 6 han sido estudiados en el hospital, describiéndose a continuación los 4 afectados y seguidos en nuestro centro (fig. 1). Los otros 3 han sido valorados en otro centro (no disponemos de datos).

El caso índice refería poliuria, polidipsia y epigastralgia. Las determinaciones de laboratorio desde 1996 hasta la actualidad reflejan: calcemia de 10,6 a 11,1 mg/dl, fosfate-mia de 2,4 a 3,6 mg/dl y PTH de 40,7 a 62,2 pg/ml. Orina de 24 horas: calcio de 127,9 a 179,4 mg/24 h, fósforo de 680 a 870 mg/24 h y Ca/CrCl <0,01 en todas las determinaciones. La gammagrafía con ^{99m}Tc sestamibi no mostró captación patológica. Una densitometría ósea (DMO) realizada a los 23 años fue normal para su edad.

La hermana de la paciente de 20 años, asintomática, presenta en sangre: calcio de 10,5 a 10,9 mg/dl, fósforo de 2,9 a 3,4 mg/dl y PTH de 48,6 a 94,7 pg/ml. En orina de 24 horas: calcio de 174,4 a 231,4 mg/24 h, fósforo de 710 a 1.320 mg/24 h y Ca/CrCl <0,01 en todas las determinaciones. La DMO realizada a los 26 años mostró osteopenia en columna lumbar, fémur y antebrazo.

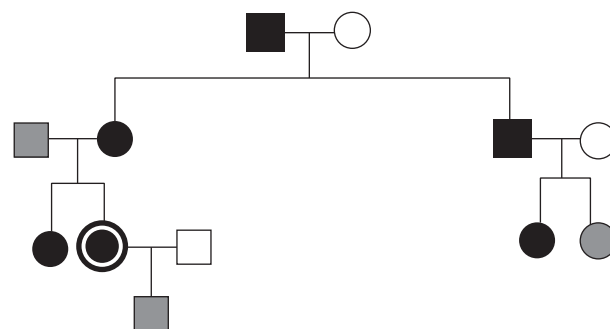


Figura 1 Árbol genealógico de la familia presentada. Círculo: mujeres; Cuadrado: hombres; Negro: pacientes afectados; Sombreado: no afectados.

El abuelo materno de 70 años, asintomático, presenta en sangre: calcio de 11,4 mg/dl, fósforo de 2,4 mg/dl y PTH de 69,9 pg/ml, y en orina de 24 horas: calcio de 348,2 mg/24 h, fósforo de 1.240 mg/24 h y Ca/CrCl $>0,01$.

La madre de 40 años, asintomática y premenopáusica, tiene en sangre: calcio de 10,8 a 11,6 mg/dl, fósforo de 3 a 3,1 mg/dl y PTH de 83,4 a 118,3 pg/ml. Orina de 24 horas: calcio de 228 a 496,8 mg/24 h y fósforo de 710 a 1.004 mg/24 h y Ca/CrCl $>0,01$ en todas las determinaciones realizadas, excepto en una que fue menor a 0,01. La DMO mostró osteopenia en fémur y antebrazo y osteoporosis en columna lumbar. El sestamibi reflejaba hiperplasia de las 4 glándulas paratiroides. Se realizó en la madre el estudio molecular del gen del CaSR, mediante secuenciación automática de los exones 2 (codones 1-62), 3 (codones 62-164), 4 (región5': codones 165-250) y 7 (región5': codones 578-887), no observándose mutación en zonas estudiadas. Ante la presencia de datos concordantes con HPP en la madre y abuelo (a este miembro de la familia las determinaciones se pudieron realizar en una sola ocasión y no pudo continuarse el seguimiento) fueron diagnosticados de HPP y se indicó paratiroidectomía a la madre. Se resecaron 2 glándulas; superior izquierda (540 mg) y derecha (580 mg, normal 150-300 mg), no siendo posible visualizar el resto. La histología mostró hiperplasia leve. Desde entonces la paciente ha permanecido con concentraciones elevadas de calcio en plasma y orina. 3 años tras la cirugía se recibe ampliación de estudio genético, observándose una mutación no descrita previamente en el exon 7 c.3163.3170delinsTTACTGGGGA (p.Val1055fs). Posteriormente, se estudiaron a las 2 hijas detectándose la misma mutación que la madre en heterocigosis y negativa en el nieto.

La HHF resulta de mutaciones inactivantes (pérdida de función) en CaSR, cuyo gen se encuentra codificado en el brazo largo del cromosoma 3. La existencia de dichas mutaciones de las glándulas paratiroides y túbulos renales constituyen la base de la HHF¹. La HHF debe ser considerada en individuos con hipercalcemia persistente asintomática. El dato característico para diferenciar la HHF del HPP es la excreción urinaria de calcio en 24 horas, que típicamente es menor de 200 mg en los pacientes con HHF. Por el contrario, el 40% de los pacientes con HPP tienen hipercalcemia. La excreción fraccional de calcio se ha señalado como el parámetro de mayor utilidad para discriminar ambas entidades. Aproximadamente el 80% de los pacientes con HHF tienen Ca/Cr $<0,01$ ², mientras un porcentaje similar o mayor en los pacientes con HPP tienen determinaciones por encima de este valor³; sin embargo, la relación Ca/Cr puede ser $<0,01$ en aproximadamente el 20% de los pacientes con HPP, particularmente si se asocia con deficiencia de vitamina D. Distinguir entre HHF e HPP no siempre es posible en base a las determinaciones bioquímicas, habiéndose descrito recientemente que algunos miembros de familias con HHF pueden presentar hipercalcemia y valores de Ca/CrCl $>0,02$ ^{4,5}. La hipercalcemia en otros miembros de la familia sugiere HHF, pudiendo tratarse también de HPP familiar aislado. Cuando los datos bioquímicos y clínicos no permiten el diagnóstico diferencial está indicado realizar estudio

genético del gen CaSR. Hasta la fecha se han descrito más de 200 mutaciones de este gen (www.casrdb.mcgill.ca). Sin embargo, tal y como evidencia este caso, el estudio genético tampoco es infalible. Durante los últimos años se ha descrito que hasta en un tercio de las familias con HHF no se evidencian mutaciones en el gen CaSR y se ha sugerido la posibilidad de mutaciones en secuencias reguladoras de la función del gen. En la familia estudiada la presencia de hipercalcemia en los 2 miembros de mayor edad, la repercusión ósea evidenciada y la negatividad inicial del estudio genético de la madre, llevaron al diagnóstico erróneo de HPP familiar y la consiguiente indicación de paratiroidectomía en uno de ellos. El prolongado seguimiento clínico de esta familia durante 15 años ha permitido finalmente el diagnóstico de HHF. En conclusión la HHF de presentación atípica puede ser difícil de diferenciar del HPP, pero es fundamental para evitar procedimientos quirúrgicos ineficaces.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Aida K, Koishi S, Inoue M, Nakazato M, Tawata M, Onaya T. Familial hypocalciuric hypercalcemia associated with mutation in the human Ca (2+) sensing receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2594-8.
2. Marx SJ, Attie MF, Levine MA, Spiegel AM, Downs Jr RW, Lasker RD. The hypocalciuric or benign variant of familial hypercalcemia: clinical and biochemical features in fifteen kindreds. *Medicine (Baltimore)*. 1981;60:397-412.
3. Law Jr WM, Heath H III. Familial benign hypercalcemia (hypocalciuric hypercalcemia): clinical and pathogenetic studies in 21 families. *Ann Intern Med*. 1985;195:511.
4. 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.
5. Fernández López I, Fernández Peña I, Cózar León MV, Vilorio Peñas MM, Martínez De Pinillos Gordillo G, Fernández-Ladreda MT, et al. Usefulness of genetic tests in familial hypocalciuric hypercalcemia with atypical clinical presentation. *Endocrinol Nutr*. 2011;58:325-30.

Matilde Bettina Mijares Zamuner^{a,*},
Evangeline Boix Carreño^b, Alicia López Maciá^a
y Antonio Picó Alfonso^a

^a Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^b Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital General de Elche, Alicante, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: matildex@hotmail.com
(M.B. Mijares Zamuner).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2012.04.006>