

EDITORIAL

Estudio genético en el hiperparatiroidismo primario: ¿a quién y qué genes estudiar?

Genetic study in primary hyperparathyroidism: Which patients and which genes to study?

Ismael Capel^{a,*}, Isabel Mazarico-Altisent^a y Neus Baena^b

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Parc Taulí. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT). Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Sabadell, Barcelona, España

^b Laboratorio de Genética, UDIAT, Hospital Universitari Parc Taulí. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT). Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Sabadell, Barcelona, España

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es una enfermedad muy habitual en las consultas de endocrinología. Su prevalencia en los países occidentales se ha estimado en el 0,86%¹, y su incidencia se ha incrementado de forma notable en los últimos años debido a una determinación más frecuente de la calcemia en la población general y por un estudio más detallado de los pacientes con osteoporosis o litiasis renal.

El HPP está causado por una hiperfunción de las glándulas paratiroides que genera niveles aumentados, o inapropiadamente altos dentro del rango de la normalidad, de hormona paratiroidea (PTH). Este exceso de PTH puede producir hipercalcemia, hipofosfatemia, osteoporosis, nefrolitiasis, deterioro del filtrado glomerular y otras complicaciones.

La base anatomopatológica de esta hiperfunción paratiroidea es en el 80-85% de los casos un adenoma, en el 15-20% una hiperplasia difusa de todo el tejido paratiroideo y en menos del 1% un carcinoma paratiroideo¹.

La mayor parte de los casos de HPP son esporádicos, pero aproximadamente del 5 al 10% se producen como conse-

cuencia de mutaciones en línea germinal^{2,3}. En ocasiones se trata de síndromes clínicos que pueden asociar otros tumores (como las neoplasias endocrinas múltiples [MEN]) o tratarse de hiperparatiroidismo familiar aislado. Algunas de estas mutaciones también se dan de forma somática en el tejido tumoral de los pacientes afectados por casos esporádicos. No obstante, el interés clínico principal es identificar a los pacientes con mutaciones en línea germinal, ya que conocer este hecho permitiría:

- Saber qué pacientes tienen riesgo de desarrollar tumores en otras localizaciones (p.ej., tumores neuroendocrinos [TNE] gastro-entero-pancreáticos o tímicos, que pueden generar compromiso vital).
- Plantear de forma cuidadosa el abordaje quirúrgico del HPP, ya que algunas formas familiares requieren paratiroidectomía subtotal para minimizar el riesgo de recidiva.
- Realizar seguimiento de por vida, por el mayor riesgo de recidiva o de aparición de otros tumores asociados.
- Llevar a cabo el cribado genético de familiares de primer grado, que permitirá un diagnóstico precoz de síndromes potencialmente graves.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: icapel@tauli.cat (I. Capel).

Tabla 1 Principales mutaciones en línea germinal relacionadas con hiperparatiroidismo primario (HPP)

Gen-Enfermedad	Localización	Herencia	Mecanismo	Descripción
<i>MEN1</i>	11q13	AD	Supresor tumoral	Gen codificante de la menina, proteína implicada en el control del ciclo celular. Genera HPP, TNE gastro-entero-pancreáticos y adenomas hipofisarios
<i>CDC73</i> o <i>HPRT2</i> Hiperparatiroidismo ligado a tumor mandibular	1q25-q31	AD	Supresor tumoral	Gen codificante de la parafibromina, proteína reguladora de la metilación de las histonas. Genera HPP por adenomas más agresivos (adenomas atípicos) o carcinomas paratiroides. Se puede asociar a fibromas osificantes de mandíbula o tumores uterinos o renales
<i>RET</i> (Reordenado durante la Transfección)	10q11.2	AD	Protooncogén	Gen codificante de un receptor tirosin-kinasa implicado en la proliferación celular. La variante que incluye HPP es el <i>MEN2A</i> , sobre todo las mutaciones en el codón 634, y se asocian a cáncer medular de tiroides y feocromocitoma
<i>MEN2</i> <i>CDKN1B</i> <i>MEN4</i>	12p13.1	AD	Supresor tumoral	Gen codificante de p27. Genera HPP, adenomas de hipófisis y TNE digestivos, por lo que en la mayoría de pacientes se sospecha inicialmente <i>MEN1</i> pero posteriormente se descarta y se documentan mutaciones en <i>CDKN1B</i> . También se ha relacionado con cáncer de mama, hemopatías malignas y otras neoplasias. Otros genes de la misma familia, como <i>CDKN2C</i> y <i>CDKN2B</i> (codificantes de diversas proteínas supresoras tumorales), también se han implicado en el desarrollo de HPP
<i>CASR</i> (Receptor sensible al calcio) Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) HPP neonatal severo	3q13.3-q21.1	AD AR	Pérdida de función del sensor de Ca^{2+} . Ajuste inadecuado de la secreción de PTH y de la reabsorción tubular de Ca^{2+} y Mg^{2+}	HHF: cuadro clínico generalmente benigno caracterizado por hipercalcemia, PTH normal o ligeramente elevada e hipocalciuria HPP neonatal severo: hipercalcemia grave y eventualmente hipocalciuria Mutaciones en los genes <i>APS21</i> y <i>GNA11</i> (que codifican proteínas implicadas en la señalización post-receptor) también se han relacionado con HHF
<i>CGM2</i>	6p24.2	AD?	Protooncogén	Factor de transcripción implicado en el desarrollo de las glándulas paratiroides
<i>AIP</i> (proteína moduladora del receptor de aril hidrocarburos)	11q13.2	AD	Supresor tumoral	Su mutación en línea germinal se ha relacionado ampliamente con la aparición de adenomas hipofisarios (<i>Familial Isolated Pituitary Adenoma</i> [FIPA]). En 2013 se documentó mutación en línea germinal en dos casos de hiperparatiroidismo primario

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; TNE: tumores neuroendocrinos.

La guía de manejo clínico del HPP correspondiente al *Fourth International Workshop*³ establece que debe plantearse el estudio genético en pacientes con sospecha clínica, pero deja el tema bastante abierto. Algunas sociedades científicas quirúrgicas, como la *American Association of Endocrine Surgeons*⁴, dan recomendaciones algo más concretas y plantean estudio genético en los pacientes con HPP diagnosticado antes de los 40 años con enfermedad multiglandular o en aquellos con historia familiar o datos de un síndrome relacionado.

No obstante, el estudio genético de pacientes con HPP no se ha generalizado de forma satisfactoria, probablemente por el coste económico de los estudios genéticos y por la falta de recomendaciones concretas sobre a quién y qué genes estudiar.

Las principales mutaciones en línea germinal y/o mecanismos moleculares⁵⁻⁹ relacionados con HPP se resumen en la [tabla 1](#).

Los estudios de búsqueda sistemática de mutaciones en pacientes con HPP de riesgo han mostrado rendimiento

variable. A nivel europeo destaca el estudio de Vierimaa et al.¹⁰, que en 29 pacientes finlandeses con datos sugestivos de HPP familiar (historia familiar, debut a edad < 40 años, enfermedad multiglandular, otros tumores sugestivos de síndrome neoplásico pluriglandular) analizó los genes *MEN1*, *CDC73*, *CASR*, *AIP* y *CDKN1B*, encontrando en un solo paciente una mutación en *MEN1*. En población americana destaca el estudio de Starker et al.¹¹, que en 86 pacientes con HPP diagnosticado antes de los 45 años y sin otros datos sindrómicos analizó los genes *MEN1*, *CASR* y *CDC73*, evidenciando en 8 de ellos mutaciones deletéreas (4 *MEN1*, 3 *CASR* y 1 *CDC73*). Los autores concluyeron que el estudio genético en pacientes diagnosticados de HPP antes de los 45 años es relevante y debe ser ofrecido a todos los pacientes como una rutina clínica. En población japonesa, el estudio de Mizusawa et al.¹² analizó 13 familias con hiperparatiroidismo familiar con fenotipos variables, y encontraron 3 familias con mutaciones en *CDC73* y una familia con mutación en *MEN1*. Añaden como fenotipo de riesgo para mutaciones en *CDC73* los adenomas paratiroides quísticos. En 2020 se ha publicado el estudio más amplio hasta la fecha¹³, analizando en 121 sujetos británicos con perfil de riesgo un panel compuesto por los genes *MEN1*, *CDC73*, *CASR*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *RET*, *GCM2*, *GNA11* y *AP2S1*, y que mostró presencia de variantes patogénicas en 19 pacientes (16%).

Nuestro grupo ha llevado a cabo un estudio en 40 sujetos de Sabadell con HPP y algún elemento de riesgo (edad ≤ 45 años, historia familiar, histología de riesgo, tumor asociado, enfermedad multiglandular o HPP recidivado) que analiza un panel de genes compuesto por *MEN1*, *RET*, *CDC73*, *CDKN1B*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *CASR*, *AP2S1*, *GNA11*, *AIP* y *GCM2* y ha identificado mutaciones en línea germinal —patogénicas o variantes de significado incierto— en 9 sujetos (22%)¹⁴.

Como conclusión, podemos decir que el estudio genético debe implementarse en la práctica clínica en nuestro medio en los pacientes con HPP que asocien algún elemento de sospecha de cuadro familiar, ya que en la actualidad disponemos de mayor evidencia sobre cómo hacer este cribado, y además el coste económico del análisis de estos paneles de genes se ha reducido de forma significativa.

Bibliografía

1. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2018;391:168–78.
2. Blau JE, Simonds WF. Familial hyperparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:623667.
3. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3561–9.
4. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh Q-Y, et al. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016;151:959–68.
5. Gómez-Saez JM. Primary hyperparathyroidism focused on molecular pathogenesis. *Eur Endocrinol*. 2014;10:153–6.
6. Hannan FM, Thakker RV. Calcium-sensing receptor (CaSR) mutations and disorders of calcium, electrolyte and water metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27:359–71.
7. Guan B, Welch JM, Sapp JC, Ling H, Li Y, Johnston JJ, et al. GCM2-activating mutations in familial isolated hyperparathyroidism. *Am J Hum Genet*. 2016;99:1034–44.
8. Pardi E, Marcocci C, Borsari S, Saponaro F, Torregrossa L, Tancredi M, et al. Aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations occur rarely in sporadic parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2800–10.
9. De Sousa SMC, Carroll RW, Henderson A, Burgess J, Clifton-Bligh RJ. A contemporary clinical approach to genetic testing for heritable hyperparathyroidism syndromes. *Endocrine*. 2022;75:23–32.
10. Vierimaa O, Villablanca A, Alimov A, Georgitsi M, Raitila A, Vahteristo P, et al. Mutation analysis of *MEN1*, *HRPT2*, *CASR*, *CDKN1B*, and *AIP* genes in primary hyperparathyroidism patients with features of genetic predisposition. *J Endocrinol Invest*. 2009;32:512–8.
11. Starker LF, Akerström T, Long WD, Delgado-Verdugo A, Donovan P, Udelsman R, et al. Frequent germ-line mutations of the *MEN1*, *CASR*, and *HRPT2/CDC73* genes in young patients with clinically non-familial primary hyperparathyroidism. *Horm Cancer*. 2012;3:44–51.
12. Mizusawa N, Uchino S, Iwata T, Tsuyuguchi M, Suzuki Y, Mizukoshi T, et al. Genetic analyses in patients with familial isolated hyperparathyroidism and hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65:9–16.
13. Mariathasan S, Andrews KA, Thompson E, Challis BG, Wilcox S, Pierce H, et al. Genetic testing for hereditary hyperparathyroidism and familial hypocalciuric hypercalcaemia in a large UK cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;93:409–18.
14. Mazarico I, Capel I, Baena N, Bella-Cueto MR, Albert L, Cano A, et al. Estudi genètic de mutacions en línia germinal associades a l'hiperparatiroidisme familiar en una cohort de 40 pacients amb fenotip de risc. Comunicació oral. XXIV Congrés de la Societat Catalana d'Endocrinologia i Nutrició (SCEN), Barcelona. Novembre 2021.