

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Descripción de un caso

Familial hypocalciuric hypercalcemia. A case report

Lic. María T. Andrade Navarro^a, Lic. Elena Pérez González^b, Lic. Virginia Cantos Pastor^b,
Lic. Mariano Marín Patón^b y Lic. Alfonso Lara Ruiz^c

RESUMEN

La presencia de hipercalcemia mantenida obliga a realizar pruebas complementarias para determinar su origen. Es benigna y, generalmente, no requiere tratamiento. La secuenciación del gen *CaSR* confirma el diagnóstico y evita tratamientos innecesarios.

Se presenta a un niño de 12 años, asintomático, con hipercalcemia persistente entre 11,4 y 12,2 mg/dl. El padre y dos hermanos tenían hipercalcemia asintomática. El análisis de laboratorio mostró valores de magnesio, fósforo y vitamina D normales y de hormona paratiroidea llamativamente normal para el valor de la hipercalcemia. Índice de calcio/creatinina urinario: 0,11 mg/mg; y calciuria de 24 h: 1,8 mg/kg/día. Ecografía abdominal, paratiroides, radiografías de huesos largos y densitometría ósea, normales. El estudio genético mostró mutación en exón 6 (c.1651A>G) del gen *CaSR* (en heterocigosis), confirmada en el padre y los hermanos.

Palabras clave: hipercalcemia familiar, hipocalciuria, gen *CaSR*.

ABSTRACT

The finding of persistent hypercalcemia suggests doing other medical tests to find the cause. Familial hypocalciuric hypercalcemia is usually benign and it requires no treatment. It is important to do *CASR* gene sequencing to avoid unnecessary treatments. We report a 12-year-old child, asymptomatic, with calcemia between 11.4 and 12.2 mg/dl. His father and two brothers presented asymptomatic hypercalcemia. The blood test with magnesium, phosphorus, 25(OH)Vit D was normal, remarkable normal parathyroid hormone for the level of hypercalcemia. Urinary calcium/creatinine ratio was 0,11 mg/dl and 24-hour urinary calcium was 1,8 mg/kg per day. Abdominal and parathyroid ecography, long bone radiographs and densitometry were normal. Genetic study showed a mutation, c.1651A>G, in exon 6 of the calcium-sensing receptor gene, confirmed in father and brothers, too.

Key words: hypocalciuric hypercalcemia, familial-*CaSR* gene.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e757>

Cómo citar: Andrade Navarro MT, Pérez González E, Cantos Pastor V, Marín Patón M, et al. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Descripción de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(6):e757-e761.

INTRODUCCIÓN

El *CaSR* (receptor sensor de calcio) se expresa en la membrana de la glándula paratiroides, los riñones, la médula ósea, los osteoclastos y los osteoblastos, y regula la homeostasis del calcio. En el riñón, se sitúa en la superficie basocelular de la rama ascendente del asa de Henle y detecta los cambios en el calcio iónico sanguíneo (Figura 1).¹

El aumento de calcio plasmático detectado por el *CaSR* disminuye la secreción de la hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*; PTH, por sus siglas en inglés). En el riñón, se inhibe el transporte activo de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, así como la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$, lo que disminuye la diferencia de potencial transepitelial y la reabsorción pasiva de calcio.

Una mutación en los genes que codifican estos receptores puede alterar su funcionamiento, como en el caso de la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), que ocurre con hipercalcemia, PTH normal/levemente elevada y excreción urinaria de calcio baja, no adecuados para dicha hipercalcemia. Existen 3 tipos genéticos de HHF (Tabla 1). Se presenta el caso clínico de un paciente con HHF, como causa poco frecuente de hipercalcemia asintomática.

CUADRO CLÍNICO

Paciente varón de 12 años remitido por hipercalcemia persistente en las analíticas realizadas como cribado por varios familiares con hipercalcemia. La calcemia oscilaba entre 11,4 y 12,2 mg/dl (9,05-10,4 mg/dl), con PTH normal (Tabla 2). Se encontraba asintomático y no tenía antecedentes de interés.

Entre los antecedentes familiares, se destacaban el abuelo paterno, el padre (Tabla 3) y los dos hermanos, de 15 y 17 años, con hipercalcemia asintomática.

a. Instituto Hispalense de Pediatría.

b. Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen Macarena.

c. Nefrología, Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla, España.

Correspondencia:

Lic. María T. Andrade Navarro: zayra_and@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 9-2-2018

Aceptado: 18-6-2018

En la exploración física, no se identificaron datos patológicos. Peso de 58 kg (P90), talla de 149 cm (P20), índice de masa corporal (IMC) de 26,1 kg/m² (P95) y tensión arterial (TA) de 115/73 (P47/P59).

Exámenes complementarios realizados:

bioquímica con calcemia de 11,9 mg/dl (9,05-10,4 mg/dl), creatinina de 0,67 mg/dl (0,3-0,6 mg/dl), magnesio de 2,65 mg/dl (1,7-2,4 mg/dl), fósforo de 3,8 mg/dl (3,5-5,2 mg/dl), 25-OH vitamina D de 14,5 ng/ml (25-35 ng/ml), PTH de 26 pg/ml (10-65 pg/ml). Hemograma, perfil

FIGURA 1. Reabsorción de calcio en la rama ascendente gruesa del asa de Henle

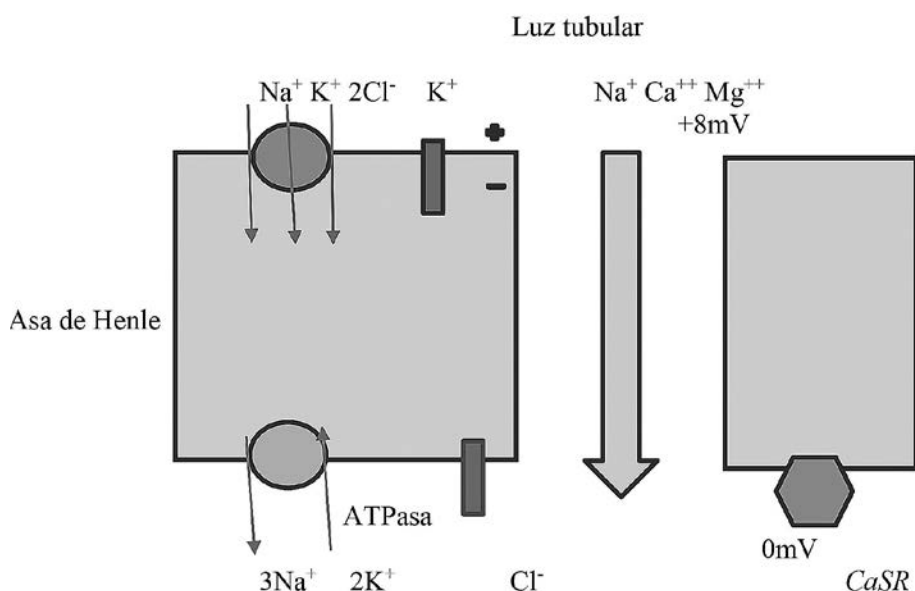


Figura de elaboración propia. El *CaSR* detecta los cambios en el calcio iónico sanguíneo. En este segmento, se encuentran el canal $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, en el lado apical, que reabsorbe el sodio (Na^+), el potasio (K^+) y el cloro (Cl^-) mediante el transporte activo, así como la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ en el lado basolateral. El K^+ reabsorbido vuelve a salir a la luz del tubo del asa de Henle, lo que genera un potencial electroquímico positivo en la luz, que favorece la reabsorción pasiva de magnesio (Mg^{2+}) y calcio (Ca^{2+}).²

TABLA 1. Tipos de hipercalcemia hipocalciúrica familiar según la localización cromosómica

Tipos de HHF	Localización	Gen/locus	Herencia	Cuadro clínico	Tratamiento
HHF 1	3q13.3-q21.1	<i>CASR</i>	AD	Habitualmente, asintomático. Pancreatitis, condrocalcinosis en excepciones.	No suele requerir tratamiento, salvo en excepciones (paratiroidectomía, bifosfonatos).
HHF 2	19p13.3	<i>GNA11</i>	AD	Habitualmente, asintomático. Similar a HHF 1.	No suele requerir tratamiento.
HHF 3	19q13.32	<i>AP2S1</i>	AD	Hipercalcemia++. Frecuentemente, aparición de síntomas: cefaleas, algias generalizadas, fatiga y defectos de la mineralización.	Paratiroidectomía. Cinacalcet (activador alostérico del <i>CaSR</i>): más eficaz en este grupo.

HHF: hipercalcemia hipocalciúrica familiar; AD: autosómica dominante.

tiroideo, transaminasas y metabolismo del hierro, normales. En la orina, el índice Ca/Cr en orina aislada fue de 0,11 mg/mg (normocalciuria < 0,2 mg/mg) y la calciuria de 24 h, de 1,8 mg/kg/día (normal: 2,38 +/- 0,7 mg/kg/día). (Tabla 2). La ecografía abdominal, paratiroidea, radiografías de huesos largos, normal y densitometría ósea, sin osteopenia.

Para confirmar el diagnóstico, se realizó la secuenciación del exón 6 del gen *CASR* y se detectó una mutación en el exón 6 consistente en un cambio en heterocigosis, por lo que se sustituyó una adenina por una guanina en posición 1651, lo que conllevó, a nivel molecular, el cambio de arginina por glicina en posición 551, alteración no descrita previamente, patogénica. En el padre y los 2 hermanos, se confirmó la misma mutación. La madre no la presentó.

Se indicó a la familia en el consejo genético la herencia dominante, así como su curso clínico benigno. El caso índice y sus familiares afectos permanecen asintomáticos actualmente.

Nuestro paciente tiene seguimiento anual en Nefrología Pediátrica, con analítica sanguínea, urinaria, ecografía abdominal y densitometría. Dado que el puntaje Z en la densitometría se

encontraba dentro de los valores normales para su grupo de edad, sexo y talla, se indicaron medidas no farmacológicas, aumento de la exposición solar en horas tempranas, así como ejercicios basados en soportar peso o de impacto. En los siguientes controles, dada la persistencia del déficit de vitamina D, se añadió un tratamiento preventivo con 400 UI de vitamina D diaria de forma periódica, dados los niveles detectados, que no realizó. El padre y los hermanos son controlados anualmente en Nefrología de Adultos.

DISCUSIÓN

La hipercalcemia se define como concentraciones de calcio sérico superiores a 10,5-11 mg/dl. La prevalencia de hipercalcemia en niños es desconocida y menos frecuente que en adultos.² La HHF representa el 2 % de los casos de hipercalcemia.

Las mutaciones inactivantes en el gen *CaSR* alteran la sensibilidad en la detección de hipercalcemia, por lo que se identifica erróneamente la elevación de la calcemia como normal. Esto provoca que, en las glándulas paratiroides, sean necesarias concentraciones más elevadas de calcio para disminuir la PTH. En

Tabla 2. Valores analíticos del paciente afecto según la edad en los seguimientos anuales

Paciente. índice	Ca total (9,05- 10,4 mg/dl)	Ca corregido a albúmina/ proteínas (mg/dl)	PTH (10-65 pg/ml)	25-OH vit. D (25-35 ng/ml)	Cr plasma (0,3- 0,6 mg/dl)	P (3,5- 5,2 mg/dl)	Mg (1,7- 2,4 mg/dl)	IECa (0,03- 0,06 mg/ 100 ml GFR)	CCCR < 0,01: HHF > 0,02: HPTP
12	11,5	10,8/7,7	54	23,9	0,65	-	2,43	0,04	-
13	11,4	10,6/7,9	38	11,3	0,42	4	2,3	0,00	0,006
14	11,9	1,8/7,1	26	14,5	0,67	3,8	2,65	0,17	0,009
15	12,2	11,7/8	48	16,6	0,5	4,3	-	0,11	0,004
16	11,7	10,8/7,2	78	9,9	0,66	4,3	2,52	0,04	0,002

25-OH vit. D: 25-hidroxi vitamina D sérica; Ca: calcio; Cr: creatinina plasmática; IECa: índice de excreción urinaria de calcio; Mg: magnesio plasmático; P: fósforo plasmático; PTH: hormona paratiroidea; CCCR: aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina (calcio en orina x creatinina en plasma / calcio en plasma x creatinina en orina).

Tabla 3. Valores analíticos del padre del paciente afecto en los seguimientos anuales

Padre. Control anual	Ca total (9,05-10,4 mg/dl)	Ca corregido a albúmina/proteínas (mg/dl)	PTH (10-65 pg/ml)	25-OH vit. D (25-35 ng/ml)	Cr plasma (0,3-0,6 mg/dl)	P (3,5-5,2 mg/dl)	Mg (1,7-2,4 mg/dl)	IECa (0,03-0,06 mg/ 100 ml GFR)	CCCR (mmol/l)
2015	11,2	11,1/7,3	59	-	1,03	2,8	-	0,11	0,009
2016	10,5	10/8	-	-	1,13	2,5	-	-	-
2017	10,7	10,7/7,6	95	25,5	0,83	2,2	2,3	0,14	0,01

25-OH vit. D: 25-hidroxi vitamina D sérica; Ca: calcio; Cr: creatinina plasmática; IECa: índice de excreción urinaria de calcio; Mg: magnesio plasmático; P: fósforo plasmático; PTH: hormona paratiroidea; CCCR: aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina (calcio en orina x creatinina en plasma / calcio en plasma x creatinina en orina).

el riñón, provoca mayor reabsorción de calcio y magnesio e hipercalcemia hipocalciúrica, absoluta o relativa, para el nivel de calcio plasmático, evaluada mediante el cociente aclaramiento de calcio / aclaramiento de creatinina (*calcium/creatinine clearance ratio*; CCCR, por sus siglas en inglés), y frecuentemente, hipermagnesemia. Por tanto, la HHF se caracteriza por una hipercalcemia moderada, con niveles de PTH y excreción urinaria de calcio no concordantes con dicho grado de hipercalcemia: los niveles de PTH en el suero son normales o ligeramente superiores y la calciuria es baja.³⁻⁸

Las manifestaciones clínicas conforman un amplio espectro; la mayoría son asintomáticas. Ocasionalmente, puede aparecer fatiga, debilidad, pancreatitis recurrente, condrocalcinosis, calcificación vascular prematura, nefrolitiasis, baja densidad mineral ósea o adenoma paratiroideo.⁹

El diagnóstico diferencial debe realizarse con el hiperparatiroidismo primario (HPTP) por valores de PTH elevados, o inapropiadamente normales, asociados a hipercalcemia.^{3,4} El CCCR es el índice bioquímico de elección para diferenciar entre HPTP y HHF según las guías clínicas. Un cociente $< 0,01$ es sugestivo de HHF y $> 0,02$, de HPTP.^{3,10} El CCCR está limitado en el rango que queda entre 0,01 y 0,02 (80 % de HHF $< 0,01$ y 20 % de HHF $> 0,01$). En nuestro caso, fue $< 0,01$, sugestivo de HHF. Esta prueba tiene una sensibilidad del 80 % y una especificidad del 88 % para su diagnóstico.

Son orientativos de HHF la ausencia de síntomas, hipercalcemia familiar, calciuria disminuida, ecografía o gammagrafía de paratiroides normales o la hipercalcemia persistente tras la extirpación quirúrgica del adenoma paratiroideo. La presencia de algún miembro afecto en la familia o la aparición de hipocalciuria es suficiente para sospecharla e indicar el análisis de la mutación.

Otras causas de calciuria baja son la dieta pobre en calcio y el déficit de vitamina D, que requieren suplemento con calcio y vitamina D, respectivamente.

Los tipos de HHF difieren en su localización cromosómica (*Tabla 1*). La mayoría de las mutaciones producen un cambio en un único aminoácido que altera la función del receptor^{6,8} y el tipo 1 es la más común.

Puede, además, estar causada por autoanticuerpos contra *CaSR*, que es una causa infrecuente de afectación del receptor, que debe sospecharse en caso de antecedentes familiares de

enfermedades autoinmunes.

El grado de hipercalcemia parece relacionarse con el defecto genético. Cuando la mutación es en un único alelo del sensor de calcio (heterocigosis), se genera el fenotipo clínico de la HHF típico (asintomático/oligosintomático). Los pacientes con un solo alelo mutado suelen diagnosticarse de forma incidental^{3,5} o al realizarse el cribado de familiares de afectados, mientras que los pacientes con los 2 alelos mutados (homocigosis) presentan un cuadro de mayor entidad.⁹ Esta correlación genotipo-fenotipo se estableció en estudios experimentales en animales que carecían del *CaSR*. Posteriormente, múltiples estudios de agregación familiar en humanos confirmaron estos hallazgos.

INDICACIONES DE ANÁLISIS GENÉTICO:

- 1) En lactantes y niños menores de 10 años, en los cuales el HPTP y la HHF son causas frecuentes de hipercalcemia cuando la PTH está elevada o normal (descartando previamente el adenoma paratiroideo).
- 2) En los casos atípicos en los que no se demuestra hipocalciuria o pacientes con fenotipo HHF cuyos padres son normocalcémicos (mutación del *CASR de novo*).¹¹
- 3) Cuando hay otros familiares con hipercalcemia sin causa conocida.
- 4) Cuando no hay miembros de la familia disponibles para pruebas.

Actualmente, se dispone de la plataforma Renaltube, base de datos nacional (España) de tubulopatías primarias. Este portal ofrece a los profesionales la posibilidad de realizar el estudio genético y ser base de datos clínica y molecular de pacientes con tubulopatías primarias.

En cuanto al tratamiento, la mayoría no lo precisan. La hipercalcemia que aparece en la HHF no responde a diuréticos ni a bifosfonatos generalmente. Para aquellos pacientes con concentraciones de calcio en suero > 14 mg/dl o los que tienen gravedad clínica o pancreatitis recidivante, la paratiroidectomía total puede resultar beneficiosa.^{3,4,12}

Resulta de interés identificar a embarazadas con HHF, ya que, durante el desarrollo fetal, una marcada hipercalcemia puede originar la inhibición de la secreción endógena de PTH con riesgo de desarrollar hipocalcemia grave al nacer. En recién nacidos en los que ambos padres presentan HHF, dado que existe riesgo de que se hayan heredado los 2 alelos afectados y se produzca una mutación homocigota

inactivadora en el gen *CaSR*, debe vigilarse la calcemia durante los primeros días de vida. Pueden desarrollar hiperparatiroidismo neonatal grave con hipercalcemia grave (> 15 mg/dl), hipotonía, dificultad respiratoria y baja densidad mineral ósea con la aparición de fracturas múltiples. El tratamiento se dirige al control de la hipercalcemia mediante bifosfonatos, diálisis, paratiroidectomía y vitamina D. La mayoría de los pacientes fallecen en el período neonatal por complicaciones de la hipercalcemia y dificultad respiratoria.^{4-6,12-14}

La HHF es una entidad poco frecuente en la que hay que pensar ante una hipercalcemia mantenida asintomática asociada a hipocalciuria. Es importante realizar el estudio familiar y genético que confirme la enfermedad. ■

REFERENCIAS

1. Ubetagoyena Arrieta M, Castaño González L, Pérez de Nanclares Leal G, et al. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar: a propósito de una nueva mutación. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74(1):47-50.
2. Gussinyé M, Yeste D, Clemente M, et al. Actitud ante una hipercalcemia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2010; 1(Suppl):81-85.
3. Olivar Roldán J, Pavón de Paz I, Iglesias Bolaños P, et al. Familiar hipocalciúrica hipercalcemia: review of three cases. *Endocrinol Nutr*. 2008; 55(6):267-9.
4. Varguese J, Rich T, Jimenez C. Benign familiar hipocalciúrica hipercalcemia. *Endocr Pract*. 2011; 17(Suppl 1):13-7.
5. Hendy GN, Guarnieri V, Canaff L. Calcium-sensing receptor and associated diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2009; 89:31-95.
6. Michigami T. Disorders caused by mutations in calcium-sensing receptor and related diseases. *Clin Calcium*. 2017; 27(4):521-7.
7. Toka HR. New functional aspects of the extracellular calcium-sensing receptor. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014; 23(4):352-60.
8. Vargas-Poussou R, Mansour-Hendili L, Baron S, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia types 1 and 3 and primary hyperparathyroidism: Similarities and differences. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(5):2185-95.
9. Forde HE, Hill AD, Smith D. Parathyroid adenoma in a patient with familial hypocalciuric hypercalcemia. *BMJ Case Rep*. 2014; 2014:bcr2014206473.
10. Shinall MC Jr, Dahir KM, Broome JT. Differentiating familial hypocalciuric hypercalcemia from primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2013; 19(4): 697-702.
11. Fernández López I, Fernández Peña I, Cózar León MV, et al. Utilidad del estudio genético en la hipercalcemia hipocalciúrica familiar en familias con presentaciones atípicas. *Endocrinol Nutr*. 2011; 58(7):325-30.
12. Mrgan M, Nielsen S, Brixen K. Familial hypocalciuric hypercalcemia and calcium sensing receptor. *Acta Clin Croat*. 2014; 53(2):220-5.
13. Glauco M, Letz S, Quinkler M, et al. Heterozygous inactivating *CaSR* mutations causing neonatal hyperparathyroidism: function, inheritance and phenotype. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175(5): 421-31.
14. Diaz-Thomas A, Cannon J, Iyer P, et al. A novel *CASR* mutation associated with neonatal severe hyperparathyroidism transmitted as an autosomal recessive disorder. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014; 27(9-19):851-6.