



V-001 - HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR

J. Martí, I. Ruiz, B. Lasa, I. Frago, K. Leizaola, A. Zurutuza

Servicio de Medicina Interna. Hospital de Zumárraga. Zumárraga (Guipúzcoa).

Resumen

Objetivos: La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) es una causa infrecuente de hipercalcemia, se hereda de forma autosómica dominante y posee una alta penetrancia. Su prevalencia global no está claramente definida, aunque se han reportado prevalencias de 1:78.000. Es el resultado de una mutación inactivante en el gen del receptor sensible al calcio (CaSR) del que se han descrito hasta 200 mutaciones. Presentamos estudio familiar.

Resultados: Caso 1 (caso índice). Varón de 17 años remitido para estudio de hipercalcemia. Sus antecedentes personales carecían de interés: nacido de embarazo y parto normales con posterior desarrollo psicomotor y pondo-estatural adecuados. Los datos analíticos se caracterizaban por hemograma dentro de la normalidad. Bioquímica; calcio plasmático de 11,3 mg/dl (8,5-10,5); fósforo 3,2 mg/dl (2,5-4,5); magnesio 2,4 mg/dl (1,7-2,5); calcio urinario orina 24 horas, 52 mg/24h (100-300), calcio urinario 4,5 mg/dL. Aclaramiento de calcio 0,001; PTH 28,5 pg/ml (10-65); vitamina D 36,5 ng/ml (28-75), resto analítica sin hallazgos. La gammagrafía de paratiroides no mostró captaciones patológicas, ecografía cervical sin hallazgos. Caso 2: varón 19 años hermano del anterior, sin antecedentes personales de interés. Exploración física normal. Analítica: calcio 11,5 mg/dl, fósforo 3,4 mg/dl, magnesio 2,1 mg/dl. PTH 30 pg/ml. Vit D 33,6 ng/ml, calcio urinario orina 24 horas, 63 mg/24h, calcio urinario 5,7 mg/dL. Aclaramiento de calcio 0,002. Caso 3: varón 19 años hermano de los anteriores y gemelo del caso 2. Sin antecedentes de interés. Exploración física normal. Analítica; calcio 11,5 mg/dL, fósforo 2,8 mg/dL, magnesio 2,1 mg/dL, PTH 34 pg/mL, vitamina D 29,9 ng/mL, calcio urinario orina 24 horas, 97,5 mg/24h, calcio urinario 8,9 mg/dL. Aclaramiento de calcio 0,003. Padre (progenitor de los 3 varones) no se pudo estudiar por haber fallecido, madre y 2 hermanas (procedentes de otro matrimonio) analítica normal. Estudio genético de gen CaSR, de los varones, demostró la presencia de una mutación en el exón 2, consistente en c.164C > T; p.Pro55Leu.

Discusión: La HHF es una entidad caracterizada por hipercalcemia leve a moderada, cuyos valores generalmente no superan un 10% del límite superior de la normalidad se asociada con niveles de PTH normal (aunque entre el 15-20% de las HHF cursan con PTH elevada), la calciuria es baja (típicamente menor de 200 mg/día) cociente aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina, menor de 0,01 se ha considerado como prueba diagnóstica, con una especificidad del 0,88 con una sensibilidad de 0,80, aunque si se valora hasta 0,02 entonces se diagnostican el 98% de pacientes con HHF, si se emplea el corte clásico de 0,01 un 35% de pacientes pueden quedar sin diagnosticar. Existen hay 3 tipos genéticos de HHF basados en su localización cromosómica. La FHH tipo 1

representa el 65% de los casos y es debida a mutaciones inactivantes en el gen CASR, en 3q21.1. El otro 35% de los FHH tiene, o bien una mutación en el gen AP2S1, adaptor-related protein complex 2, sigma 1 subunit en 19q13.2-q13.3 y conocido como FHH tipo 3, o bien anomalías genéticas en genes aún no identificados. La FHH tipo 2 ha sido recientemente localizada en 19p. La FHH puede estar causada en muy raras ocasiones por auto-anticuerpos contra CaSR. En nuestro estudio La secuenciación del gen CASR mostró que nuestros pacientes presentaban un cambio en heterocigosis consistente en la sustitución de citosina en posición 164 por timina (c.164C > T) lo que conlleva a nivel proteico el cambio de prolina por leucina en posición 55 (p.Pro55Leu), este cambio está descrito por (Pearce et al. J Clin Invest. 1995;96:2683-93).

Conclusiones: 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 para evitar estudios posteriores recurrentes.