

# Primer reporte de familia con hipercalcemia hipocalciúrica familiar en Chile: Diagnóstico diferencial en paciente con hipercalcemia PTH dependiente post-paratiroidectomía

Francisco Valenzuela R<sup>1</sup>, Gilberto González V<sup>1,2\*</sup>.

First Report of a Family with Familial Hypocalciuric Hypercalcemia in Chile: Differential Diagnosis in a Patient with PTH-Dependent Hypercalcemia Post-Parathyroidectomy

## RESUMEN

Reportamos el caso de una mujer de 45 años con hipercalcemia asintomática PTH dependiente, persistente post-paratiroidectomía que, tras evaluación en policlínico de osteología, se planteó el diagnóstico de hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), basado en la hipocalciuria concomitante y antecedentes familiares de hipercalcemia asintomática. Estudio genético con variante de significado incierto en gen del receptor sensor de calcio (CaSR). Según nuestro conocimiento, este sería el primer reporte de una familia con HHF en Chile.

**Palabras clave:** Hipercalcemia hipocalciúrica familiar; Hipercalcemia; Proteína CaSR humana.

## ABSTRACT

We report a 45-year-old woman with persistent post-parathyroidectomy PTH-dependent asymptomatic hypercalcemia who, after evaluation in our bone clinic, was diagnosed as having familial hypocalciuric hypercalcemia based on concomitant hypocalciuria and a family history of asymptomatic hypercalcemia. Genetic study shows a variant of uncertain significance in the CASR gene. To our knowledge, this is the first report on a Chilean family with HHF.

**Keywords:** Familial hypocalciuric hypercalcemia; Hypercalcemia; human CaSR protein.

<sup>1</sup>Departamento de Endocrinología.  
<sup>2</sup>Centro Traslacional de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

\*Correspondencia: Gilberto González V. / ggonzali@uc.cl  
Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Diagonal Paraguay 362, 4° Piso. Santiago, Chile.

Sin financiamiento.  
No hay conflicto de interés.

Recibido: 29 de agosto de 2023.  
Aceptado: 21 de abril de 2024.

## CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Primer reporte de familia con hipercalcemia hipocalciúrica familiar en Chile: Diagnóstico diferencial... - F. Valenzuela, et al.

Hipercalcemia es el trastorno caracterizado por calcio plasmático mayor a 10,5mg/dL y/o calcio iónico mayor a 5,2 mg/dL<sup>1</sup>. El enfrentamiento diagnóstico inicial requiere la medición de calcemia (total corregida por albúmina o iónico), con hormona paratiroidea (PTH) concomitante, para diferenciar si la hipercalcemia es PTH dependiente o independiente<sup>1</sup>. La principal causa de hipercalcemia PTH dependiente es el hiperparatiroidismo primario (HPT1°), adquirido por adenoma, mayoritariamente asintomático, cuyo tratamiento de elección es quirúrgico<sup>2</sup>. En este contexto, es imperativo excluir otros diagnósticos de hipercalcemia PTH dependiente como el HPT1° inducido por fármacos (Litio o Tiazidas), el hiperparatiroidismo terciario o HHF, causa genética de hipercalcemia de evolución benigna, sin indicación quirúrgica<sup>1</sup>. Reportamos el caso de una paciente con hipercalcemia PTH dependiente persistente post-paratiroidectomía con cuadro compatible con HHF, cuyo diagnóstico certero evitó cirugía innecesaria en ella y otros familiares.

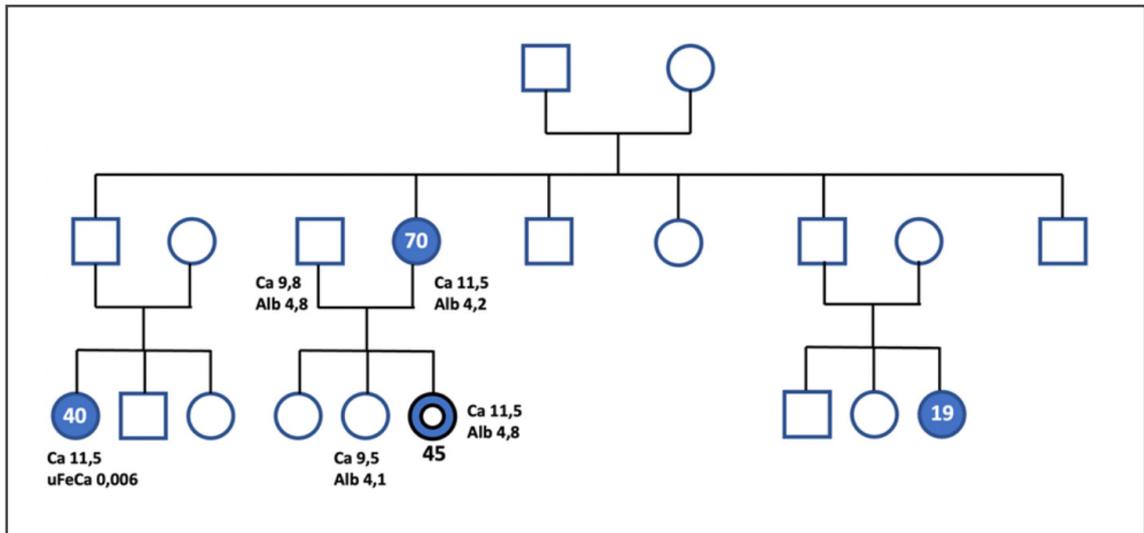
### Presentación del caso clínico

Mujer chilena de 45 años evaluada por hipercalcemia asintomática repetida 11,6-12,0 mg/dL (normal: 8,5-10,5) y PTH 59 pg/mL (normal 10-65),

calciuria no disponible. Sin historia de fracturas, nefrolitiasis o fármacos previos. Cintigrama MIBI paratiroideo sugerente de paratiroides derecha hiperfuncionante. Cervicotomía exploratoria sin normalización de PTH intraoperatoria (basal 85/95, nadir 65 pg/mL) tras paratiroidectomía inferior derecha, con normalización de PTH tras resección de paratiroides inferior izquierda (PTH 19pg/mL). Biopsia compatible con hiperplasia de 2 glándulas paratiroides. Sin embargo, en post-operatorio evoluciona con hipercalcemia persistente, por lo cual fue derivada a nuestro policlínico de Endocrino-Osteología. El estudio demostró persistencia de hipercalcemia PTH dependiente en primer año post-cirugía (Tabla 1), con creatinina y 25OHD en sangre normales y relación clearance de calcio/creatinina en orina de 24 h (RCCC) 0,004-0,006. Dirigidamente, refiere antecedente de prima con hipercalcemia asintomática hasta 11,5mg/dL y RCCC fue de 0,006. Tamizaje a familiares disponibles, mostró hipercalcemia asintomática crónica hasta 11,5mg/dL en madre y otra prima hermana, compatibles según lo anterior con HHF (Figura 1). Estudio genético INVITAE (R) en caso índice, compatible con variante del gen de CaSR de significado incierto c.1637G>A (p.Cys546Tyr).

**Tabla 1.** Resumen de exámenes de caso clínico presentado. Destaca hipercalcemia dependiente de PTH persistente, con hipocalciuria. PO: Post-operatorio. PTH: Hormona paratiroidea. RCCC: Razón de clearance calcio-creatinina.

Exámenes	Iniciales	1m PO	10 m PO	20 m PO	38 m PO	Valor normal
Calcemia (mg/dL)	12,0-11,6	10,9	11,4	10,5	11,1	8,5-10,5
Fosfatemia (mg/dL)	2,99-2,5	2,5	2,8	2,8	3,1	2,5-4,5
PTH (pg/mL)	59,6-51,2	54	50	68,2	53,1	15-65
25OHD (ng/mL)	5,9	---	25,4	25,9	20,1	20-50
Creatinina (mg/dL)	0,5	---	0,5	0,51	---	0,5-0,9
Calciuria (mg/24 h)	ND	---	80	74	---	20-275
RCCC	---	---	0,0044	0,0058	---	---



**Figura 1:** Genograma de caso clínico presentado. De familiares estudiados, madre y prima hermana con evidencias de hipercalcemia (una de ellas con hipocalciuria). Caso índice: doble círculo.

## Discusión

La HHF se caracteriza por mutación inactivante en uno de los genes relacionados a la función del CaSR, cuya acción fisiológica regula la secreción de PTH, y de esta forma, la calcemia<sup>3</sup>. Las mutaciones en la HHF son autosómicas dominantes, heterocigotas y con alta penetrancia a nivel familiar (>90%)<sup>3,4</sup>. Dado que son mutaciones germinales, están presentes en todas las células principales de paratiroides; esto explica persistencia posterior a paratiroidectomía<sup>5</sup>.

Las mutaciones inactivantes asociadas a HHF determinan 3 subtipos de la enfermedad<sup>3,6</sup>:

- HHF-1 (65%): mutación del gen del CaSR. Se localiza en el cromosoma 3q21.1.
- HHF-2: mutación del gen *GNA11*, que codifica la subunidad alfa 11 de la proteína G acoplada a CaSR. Se localiza en el cromosoma 19p.
- HHF-3: mutación del gen *AP2S1*, que codifica la proteína AP2S1 que participa en la endocitosis de CaSR mediada por clatrina. Se ubica en el cromosoma 19q13.3.

La mutación inactivante en el gen de CaSR se traduce en menor activación de su proteína. Esto implica el desplazamiento del punto de ajuste (*set*

*point*) de la secreción de PTH. En estos casos, se requiere calcemia sobre límite normal para secretar el 50% de PTH máximo<sup>6,7</sup>. Así, se genera un nuevo estado de equilibrio con calcio altos y PTH anormalmente normales.

La prevalencia de la HHF en Chile no es conocida; reportes internacionales han descrito que oscila entre 1:10.000–100.000 personas<sup>4,8</sup>. En pacientes con paratiroidectomías no exitosas, aumentaría hasta un 10%<sup>7</sup>.

Aunque la HHF se puede diagnosticar en cualquier momento de la vida, usualmente ocurre durante la tercera década, por hallazgo incidental de hipercalcemia asintomática en chequeo médico<sup>9</sup>.

Los elementos clínicos característicos de HHF son<sup>3,4</sup>:

- Hipercalcemia leve a moderada, asintomática (71%)<sup>10</sup>: presente a lo largo de la vida, no progresiva.
- PTH inapropiadamente normal (15-20%) o levemente aumentada<sup>5,7</sup>.
- Hipocalciuria relativa o absoluta (80% con RCCC < 0,01)<sup>7</sup>, dado que el gen CaSR también se expresa en túbulos renales y su inactivación parcial dado que el gen CaSR también se expresa en túbulos renales. Su inactivación

parcial determina aumento en la reabsorción renal de calcio. RCCC se calcula con medición de orina 24 hrs a través de la siguiente fórmula:  $(\text{Calcio urinario} \times \text{Creatinina plasmática}) / (\text{Calcio plasmático} / \text{Creatinina urinaria})$ .

- Hipermagnesemia o magnesio normal en límite superior<sup>5,6</sup>.

Hasta el 9% de los pacientes con HHF presentan síntomas inespecíficos derivados de hipercalcemia como fatiga, debilidad, deshidratación o compromiso de conciencia. Otras asociaciones descritas son: osteoporosis/fracturas (9%), litiasis urinarias/nefrocalcinosis (7%), pancreatitis recurrente (3,5%), condrocalcinosis y calcificaciones vasculares<sup>6,10</sup>. El cuadro clínico puede ser más severo en pacientes con HHF-3<sup>6,11</sup>.

La diferenciación entre HHF e HPT1° puede ser desafiante, sobre todo en casos atípicos. Elementos que podrían orientar la diferenciación son:

- Edad: Menor edad de presentación aumenta la probabilidad de HHF<sup>1</sup>.
- Hipercalcemia familiar asintomática: Sugiere HHF. Deben considerarse otras formas de HPT1° hereditario.
- Calcemia: No existe umbral de calcio que logre diferenciar entre HPT1° y HHF. Usualmente calcemia de mayor magnitud aumenta la probabilidad de HPT1°, pero normocalcemia o hipercalcemia leve no logra diferenciarlas.
- Normocalcemia previa: Altamente sugerente de HPT1° esporádico.
- PTH: Mayor nivel plasmático se asocia a HPT1°<sup>11</sup>, sobre todo cuando el valor supera 2 veces el límite superior normal<sup>3</sup>. Sin embargo, en presencia de PTH normal o levemente elevada, no hay posibilidad de diferenciarlas.
- Daño a órgano blanco (hueso y riñón): Mayor asociación a HPT1°, sin embargo, la ausencia de compromiso de estos órganos no permite diferenciarlas.

La evaluación de la excreción de calcio urinario es crucial en la diferenciación de ambas entidades<sup>5,6,7</sup>. Valores absolutos de calciuria 24 h tienen baja sensibilidad en la detección de HHF (29,4% para menos de 100 mg/día)<sup>12</sup>, en cambio, RCCC

logra mejorar rendimiento (sensibilidad de 92,9% para RCCC < 0,02; 50% para RCCC < 0,01)<sup>12</sup>. Hay alta superposición en valores intermedios, demostrando mayor capacidad de diferenciar ambas entidades a valores extremos<sup>12</sup>. El punto de corte de RCCC con mayor rendimiento para el diagnóstico de HHF fue 0,0115 (área bajo la curva: 0,923), valores menores a 0,0115 logran una sensibilidad 79,6% y especificidad 87,6% para HHF<sup>13</sup>. RCCC mayor a 0,02 es útil para descartar razonablemente HHF (sólo 2% de RCCC > 0,02 corresponde a HHF)<sup>13</sup>.

Otros diagnósticos que podría simular HHF:

- Litio tiene efecto inhibitorio sobre CaSR (mismo cuadro clínico de HHF)<sup>1,14</sup>.
- Anticuerpos inactivantes de CaSR produce hipercalcemia hipocalciúrica autoinmune. Reportes de casos<sup>5,15</sup> lo describen en contexto de otras enfermedades autoinmunes como pénfigo ampular, enfermedad por IgG4, tiroiditis de Hashimoto, entre otras. Podría responder a tratamiento inmunosupresor.

No existe consenso internacional respecto al uso de panel genético ante sospecha de HHF. Algunos expertos recomiendan el estudio confirmatorio en todo caso sospechoso<sup>3</sup>. Para este estudio, se recomiendan paneles genéticos que incluyan los tres genes identificados para esta patología, más hiperparatiroidismo primario hereditario (NEM-1, CDC73, CDKN1B, RET), por implicancias terapéuticas y consejería genética<sup>16</sup>.

Desde nuestro punto de vista, la indicación de solicitar test genético en HHF debe evaluarse según su disponibilidad y al cambio de conducta que se genera en relación al diagnóstico. En los últimos años, ha habido mayor disponibilidad, pero la necesidad en nuestro país de derivarlos al extranjero y su costo, siguen siendo las principales limitantes para aplicarlo.

Posiblemente, hay mayor justificación en realizar estudio genético ante:

- Dudas diagnósticas que determinen conducta quirúrgica
- RCCC entre 0,01-0,02
- Familiares con cuadro compatible, sin demostración genética previa.

El panel genético permite confirmar el diagnóstico e identificar el subtipo específico. Una limitación del estudio es la alta tasa de variantes de significado incierto, dado que hay *clusters* familiares que presentan mutaciones únicas, previamente no descritas, o alteraciones de DNA que no necesariamente tienen un rol patogénico específico. Se ha descrito que hasta el 25% de los pacientes con clínica sugerente de HHF pueden no presentar mutaciones germinales en CASR, GNA11 o AP2S1, lo cual puede significar la presencia de cuadros que simulan HHF (previamente descritos) o la existencia de mutaciones no conocidas en otras proteínas que produzcan un fenotipo similar a HHF<sup>3</sup>. Para pacientes con alta sospecha, se recomienda el seguimiento y la búsqueda de otros elementos clínicos que aumenten la probabilidad de la enfermedad como la revisión de calcemia de familiares de primer grado<sup>3</sup>.

Pacientes con HHF no requieren tratamiento específico por su curso benigno<sup>6,7</sup>. Su reconocimiento permite evitar cirugías paratiroides innecesarias por sospecha de HPT<sup>1°</sup> esporádico. En casos excepcionales, se han reportado casos de uso de calcimiméticos<sup>6,17,18</sup>, en que han logrado bajar calcemia hasta en 75% de los pacientes.

El pronóstico de pacientes con HHF es similar a la población general<sup>6,7</sup>.

## Conclusiones

Este caso ilustra la importancia del estudio del diagnóstico diferencial de la hipercalcemia PTH dependiente. A nuestro entender, se trata de la primera familia con HHF reportada en Chile. Cuadros poco frecuentes como HHF, pueden significar un cambio radical en el manejo, evitando cirugías innecesarias y complicaciones asociadas.

Así, esta enfermedad debe ser incorporada dentro del estudio de hipercalcemia PTH dependiente, inicialmente con la búsqueda de elementos clínicos característicos (ausencia de normocalcemia previa y familiares de primer grado con hipercalcemia asintomática), RCCC, y ante dudas diagnósticas, solicitando el panel genético.

La mutación genética detectada en nuestra paciente se localiza en un aminoácido altamente conservado del dominio extracelular de CaSR<sup>19</sup>,

lo cual, junto con los antecedentes clínicos expuestos, hacen que sea altamente probable su rol patogénico.

## Referencias

1. Florenzano P, González G. Trastornos del metabolismo del calcio y fósforo. En: Arteaga E. *Endocrinología clínica*, 2da edición, año 2018, Editorial Mediterráneo.
2. Donovan M, Shane E. *Hypercalcemia: A review*. JAMA 2022; 328(16): 1624-1636.
3. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra N, Cardoso L, et al. *European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders (PARAT 2021)*. European Journal of Endocrinology. 2022; 186: R33-R63.
4. Lasbleiz A, Cinzia N, Romanet P, Castinetti F, Cuny T, Sebag F, Taieb D. *Familial hypocalciuric hypercalcemia: The challenge of diagnosis*. Endocrine. 2022; 75: 646-649.
5. Hannan F, Thakker R. *Calcium-sensing receptor (CaSR) mutations and disorders of calcium, electrolyte and water metabolism*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013; 27: 359-371.
6. Höppner J, Sinning K, Raimann A, Obermayer-Pietsch B, Grasmann C. *Disorders of the calcium sensing signaling pathway: From familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) to life threatening conditions in infancy*. Clin med. 2022; 11: 2595.
7. Christensen S, Nissen P, Vestergaard P, Mosekilde L. *Familial hypocalciuric hypercalcaemia: A review*. Current opinion in endocrinology, diabetes & obesity. 2011; 18: 359-370.
8. Hinnie J, Bell E, McKillop E, Gallacher S. *The prevalence of familial hypocalciuric hypercalcemia*. Calcif Tissue Int. 2001; 68: 216-218.
9. Varghese J, Rich T, Jimenez C. *Benign familial hypocalciuric hypercalcemia*. Endocr Pract. 2011; 17 (Suppl 1): 13-17.
10. Gorvin C. *Molecular and clinical insights from studies of calcium-sensing receptor mutations*. Journal of Molecular Endocrinology. 2019; 63: R1-R16.
11. Vargas-Poussou R, Mansour Hendili L, Baron S, Bertocchio J, Travers C, et al. *Familial hypocalciuric hypercalcemia types 1 and 3 and primary hyperparathyroidism: Similarities and differences*. J Clin Endocrinol Metab. 2016 may; 101(5): 2185-2195.
12. Arshad M, McAllister J, Merchant A, Rab E, Cook J, Eastell R, Balasubramanian S. *Urinary calcium indices in primary hyperparathyroidism (PHPT) and familial hypocalciuric hypercalcaemia (FHH): Which test performs best?* Postgrad Med J. 2021; 97: 577-582.
13. Christensen S, Nissen P, Vestergaard P, Heickendorff, Brixen K, Mosekilde L. *Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and*

## CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Primer reporte de familia con hipercalcemia hipocalciúrica familiar en Chile: Diagnóstico diferencial... - F. Valenzuela, et al.

- primary hyperparathyroidism: A follow-up study on methods. Clinical endocrinology. 2008; 69: 713-720.*
14. *Lerena V, Leon N, Sosa S, Deligiannis N, Danilowicz K, Rizzo L. Lithium and endocrine dysfunction. Medicina (Buenos Aires). 2022; 82: 130-137.*
  15. *Pallais JC, Kifor O, Chen Y, Slovik D, Brown E. Acquired hypocalciuric hypercalcemia due antibodies against the calcium-sensing receptor. NEJM. 2004; 351: 362-369.*
  16. *Newey P. Hereditary primary hyperparathyroidism. Endocrinology and metabolism clinics. 2021; 50(4): 663-681.*
  17. *Timmers H, Karperien M, Hamdy N, De Boer H, Hermus A. Normalization of serum calcium by cinacalcet in a patient with hypercalcaemia due to a de novo inactivating mutation of the calcium-sensing receptor. Journal of internal medicine. 2006; 260: 177-182.*
  18. *Marx S. Calcimimetic use in familial hypocalciuric hypercalcemia-A perspective in Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102: 3933-3936.*
  19. *Bai M. Structure-function relationship of the extracellular calcium-sensing receptor. Cell calcium. 2004; 35: 197-207.*