



## ORIGINAL

## Utilidad del estudio genético en la hipercalcemia hipocalciúrica familiar en familias con presentaciones clínicas atípicas

Ignacio Fernández López<sup>a,\*</sup>, Ignacio Fernández Peña<sup>b</sup>, María Victoria Cózar León<sup>a</sup>,  
María Mar Vilorio Peñas<sup>c</sup>, Guillermo Martínez De Pinillos Gordillo<sup>a</sup>,  
Mariana Tomé Fernández-Ladreda<sup>a</sup> y Santiago Duran García<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Gestión Clínica, Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España

<sup>b</sup> Unidad de Gestión Clínica, Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>c</sup> Unidad de Gestión Clínica, Laboratorio Clínico, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España

Recibido el 25 de enero de 2011; aceptado el 17 de abril de 2011

Disponible en Internet el 21 de junio de 2011

### PALABRAS CLAVE

Hipercalcemia  
hipocalciúrica  
familiar;  
Estudio genético;  
Presentaciones  
clínicas

### Resumen

**Objetivos:** Tradicionalmente se ha pensado que las pruebas bioquímicas del metabolismo fosfocálcico permiten diferenciar el hiperparatiroidismo primario (HPT1) y la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) pero hay casos de difícil diagnóstico incluso para clínicos experimentados.

Nos planteamos como objetivo evaluar la validez de las pruebas diagnósticas de la HHF así como la correcta indicación del estudio genético.

**Pacientes y métodos:** Hemos realizado un estudio descriptivo de 2 familias con hipercalcemia y sospecha de HHF de características atípicas.

En orina de 24 h hemos valorado los índices de excreción urinaria de calcio (eliminación de calcio [CE], cociente calcio/creatinina [CR] y cociente aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina [CCCR]), junto con las concentraciones séricas de PTH y 25 hidroxivitamina D. A los casos índices se les realizó el estudio genético.

**Resultados:** Una paciente presentó hipercalcemia franca y persistente con valores más concordantes con HPT1 que de HHF si consideramos, como proponen las guías, un CCCR inferior a 0,01 como indicativo de HHF y superior a 0,02 como HPT1. Al caso índice de la segunda familia se le extirpó un adenoma de paratiroides. En ambos casos índice, encontramos la misma mutación c. 164C>T (p.Pro55Leu) en el exón 2 en heterocigosis descrita como responsable de HHF.

**Conclusiones:** El diagnóstico definitivo de HHF en las guías clínicas actuales requiere confirmación genética, lo cual ha permitido en nuestro caso la detección de 2 familias con HHF y características clínicas atípicas. En nuestra opinión el uso racional de estas pruebas ante la sospecha de HHF puede evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias y gastos excesivos en su monitorización.

© 2011 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: idomingof@ono.com (I. Fernández López).

**KEYWORDS**

Familial hypocalciuric hypercalcemia;  
Genetic tests;  
Clinical presentation

## Usefulness of genetic tests in familial hypocalciuric hypercalcemia with atypical clinical presentation

**Abstract**

**Objectives:** Biochemical tests related to calcium and phosphorus metabolism have traditionally been considered as a reliable tool to differentiate familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) from primary hyperparathyroidism (PHPT). However, diagnosis may sometimes be difficult even for experienced clinicians. Our objective was to assess the accuracy of diagnostic tests in FHH and the circumstances in which genetic studies are required.

**Patients and methods:** A descriptive study was conducted of two families with hypercalcemia and suspected atypical FHH. Urinary calcium excretion was measured in 24-hour urine using different tests (calcium excretion (CE), urinary calcium/creatinine clearance ratio (UCCR)), and serum PTH and 25-hydroxyvitamin D levels were tested. Index cases underwent genetic study.

**Results:** One patient from the first family showed overt, persistent hypercalciuria with values more consistent with PHPT than with FHH if we consider, as proposed by guidelines, a UCCR lower than 0.01 as diagnostic of FHH and a value higher than 0.02 as diagnostic of PHPT. The index case of the second family underwent surgery for a parathyroid adenoma. Both cases had a mutation c. 164C>T (Pro55Leu) in exon 2 in heterozygosis.

**Conclusions:** According to current clinical guidelines, definitive diagnosis of FHH requires genetic confirmation, which allowed in our case for detection of two families with FHH and atypical clinical presentations. We think that rational use of genetic tests may avoid unnecessary surgery and excess monitoring costs.

© 2011 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

Las hipercalcemias familiares no son infrecuentes en las consultas de endocrinología. Son trastornos hereditarios que se transmiten casi siempre de forma autosómica dominante<sup>1,2</sup> y abarcan un espectro de enfermedades que incluyen la neoplasia endocrina múltiple tipos 1 y 2 (MEN 1 y 2), el hiperparatiroidismo asociado a tumor mandibular, el hiperparatiroidismo familiar aislado y la hipercalcemia hipocalciurica familiar (HHF). Distinguir los 5 síndromes es a veces difícil pero tiene profundas implicaciones para el paciente y su familia.

La disponibilidad de pruebas genéticas específicas ha mejorado la precisión diagnóstica y simplificado la monitorización pero tienen un coste económico elevado, muchas veces no son fácilmente accesibles y por tanto requieren un uso racional.

Las mutaciones inactivantes del gen del receptor sensible al calcio (CaSR), localizado en el brazo largo del cromosoma 3, pueden afectar a un solo alelo (heterocigosis) en cuyo caso se genera el fenotipo característico de HHF o a los 2 alelos (homocigosis o heterocigosis compuesta si no hay consanguinidad) originando un hiperparatiroidismo neonatal grave, de forma que el grado de defecto génico explica la gran disparidad de la presentación fenotípica<sup>3</sup>.

En la HHF se han descrito unas 200 mutaciones diferentes<sup>4</sup> cuyo resultado final es la disminución del número de receptores funcionantes en las células paratiroides y riñón, lo que las hace parcialmente resistentes al calcio, de forma que se requieren concentraciones elevadas de éste para disminuir la PTH y se reabsorbe calcio y magnesio en el riñón aun en presencia de hipercalcemia. Cursa por tanto con hipercalcemia persistente, hipocalciuria absoluta (típicamente menor de 200 mg/día) o relativa al calcio

plasmático (cociente aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina –CCCR– menor de 0,01) y concentraciones normales de PTH, aunque el 20% de los pacientes tienen concentraciones elevadas de PTH<sup>5,6</sup>. Es un trastorno considerado benigno, asintomático y no parece acortar la esperanza de vida pero en algunos adultos se ha descrito condrocalcinosis y puede conferir una mayor susceptibilidad a presentar pancreatitis<sup>7</sup>. Es importante distinguir esta entidad del hiperparatiroidismo (HPT) primario, lo que suele ser fácil en los casos típicos de ambas entidades, porque en la HHF la cirugía es innecesaria e ineficaz.

Con el estudio genético el espectro clínico de las mutaciones del receptor sensible al calcio se está ampliando, describiéndose casos que cursan con hipercalciuria, litiasis<sup>8</sup> y, excepcionalmente, con adenomas de paratiroides en pacientes con HHF<sup>9</sup>.

**Material y métodos**

Se trata de un estudio descriptivo de 2 familias procedentes de la misma área geográfica pero sin antecedentes familiares comunes conocidos con hipercalcemia, a lo largo de años de seguimiento, en las que recientemente mediante estudio genético hemos confirmado que presentan HHF, a pesar de los datos clínicos y bioquímicos discordantes que presentaban.

Con 4 miembros afectados, el caso índice de la primera familia es una mujer de 35 años, 54,4 kg de peso, 158 cm de talla e índice de masa corporal (IMC) de 21 kg/m<sup>2</sup> a la que en el estudio de una cefalea se le detecta un calcio elevado, 11,1 mg/dl, fósforo ligeramente disminuido, 2,4 mg/dl, con magnesio y creatinina normales. Calciuria de 24 h de 272 mg, reabsorción tubular de fosfato (RTP) 70%, cociente

aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina (CCCR) 0,0137. Concentraciones de PTH intacta elevadas 110 pg/ml y déficit de 25 hidroxivitamina D 24,8 nmol/l. La ecografía de paratiroides y gammagrafía con Tc-sestamibi no revelaron agrandamiento de glándulas paratiroides, adenomas o tumores ectópicos. La ecografía abdominal fue normal así como la densitometría ósea de columna con  $T_{score}$ : -0,02 y  $Z_{score}$ : 0,50.

Al estudiar la familia descubrimos que su padre de 70 años de edad tenía una hipercalcemia asintomática al igual que sus 2 hijos de 18 y 12 años. El hijo mayor comenzó poco después del diagnóstico con episodios repetidos de cólicos nefríticos y hematuria macroscópica pero sin expulsión de cálculos, no visibles en la radiología abdominal convencional, siendo atendido de urgencias en nuestro hospital por ese motivo en 2004, 2008 y 2010.

En la segunda familia, el caso índice es un varón de 39 años con 92 kg de peso y una talla 173 cm (IMC: 30,7 kg/m<sup>2</sup>) con hipercalcemia descubierta en el estudio de una hiperlipemia. Al estudiarlo, encontramos que 2 de 4 hermanos, incluido el caso índice, al igual que la madre y un tío, tenían hipercalcemia. En la analítica inicial tenía un calcio de 11,7 mg/dl, fósforo de 2,74 mg/dl y magnesio de 2,19 mg/dl. Calciuria: 82 mg/24h, CCCR: 0,003, fosfatúria: 1.254 mg /24h y RTP de 80%. La PTH intacta estaba elevada 72 pg/ml y las concentraciones de 25 hidroxivitamina D disminuidas, 40 nmol/l (VN: 50-250). La densitometría ósea mostraba osteopenia de columna ( $T_{score}$ : -1,30 y  $Z_{score}$ : -1,20). Ecografía tiroidea normal pero en la gammagrafía con Tc-sestamibi se apreció retención patológica del radiofármaco sobre porción inferior del lóbulo izquierdo tiroideo, compatible con adenoma de paratiroides sobre glándula paratiroides inferior izquierda.

El calcio, fósforo, magnesio, fosfatasa alcalina y creatinina se determinaron en ayunas por fotometría con un aparato Cobas c711 Hitache (Roche Diagnostics).

Se analizó la orina de 24 h con calciuria, fosfatúria y reabsorción tubular de fosfatos bajo una dieta sin restricciones, descartando que los pacientes tomaran diuréticos. En ella se valoraron los 3 índices más utilizados de la excreción urinaria de calcio, considerando hipercalcemia si la eliminación de calcio (CE) es superior a 4 mg/kg/24 h o mayor de 240 mg en mujeres y 300 en hombres, el cociente calcio/creatinina (CR), si mayor de 0,2 mg/mg y el CCCR (calcio en orina de 24 h x creatinina sérica/calcio sérico x creatinina en orina), considerando hipocalciuria si éste es inferior a 0,01.

Se determinó la PTH intacta por quimioluminiscencia (Imulite 2000. Siemens, límites de normalidad entre 11 y 67 pg/ml) y la 25 hidroxivitamina D también por quimioluminiscencia con concentraciones de referencia entre 50 y 250 nmol/l (consideramos concentraciones de deficiencia grave las inferiores a 25, insuficiencia entre 25-50 y subóptimas entre 50 y 75 nmol/l en Andalucía<sup>10</sup>).

A los casos índices de cada familia se les solicitó consentimiento para realizar estudio de genética molecular para el gen del receptor del calcio, estudio que se realizó en el servicio de Bioquímica y Genética molecular del Hospital Clínico de Barcelona.

El ADN se extrajo a partir de leucocitos procedentes de sangre total, mediante el QIAmp DNA (QIAGEN). Para el análisis del gen CaSR (Ensembl: ENSG00000036828) se amplificaron por PCR las regiones codificantes de los exones 2, 3,

4, 5, 6 y 7 mediante *primers* flanqueantes (para el diseño de los *primers* se utilizó <http://frodo.wi.mit.edu/primer3/>). Los productos de PCR se secuenciaron mediante el BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA) y se purificaron utilizando el sistema de Millipore (96 well plates Multiscreen PCRU96 & Montage seq96). A continuación, los productos se analizaron en un ABI Prism Genetic Analyzer 3130.xl (Applied Biosystems).

## Resultados

De los 3 índices de excreción renal de calcio (CE, CR y CCCR), el CCCR es considerado el de elección por su mejor poder discriminativo. Las guías proponen un punto de corte para el CCCR inferior a 0,01 para el diagnóstico de HHF, lo que indica que más del 99% del calcio filtrado es reabsorbido a pesar de la presencia de hipercalcemia, y superior a 0,02 para el de HPT primario.

En la [tabla 1](#) se recogen las variables descriptivas analíticas básicas en los 8 años de seguimiento del caso índice de la primera familia.

Como vemos, nuestra paciente, al valorar la eliminación de calcio en 24 h, ha tenido franca y persistente hipercalcemia a lo largo de los años si consideramos la CE y CR. Al valorar los resultados del CCCR encontramos valores intermedios y algunos claramente indicativos de HPT primario más que de HHF.

Estas cifras de hipercalcemia además coinciden con un déficit asociado de vitamina D, cuya concentración modula la gravedad del cuadro, al provocar una disminución adicional de la calciuria y justificar muchas veces la elevación de la PTH que se observa en la HHF y que presentaba nuestra paciente.

A diferencia de ella, sus 2 hijos mantienen una hipercalcemia hipocalciúrica desde 1996 con CCCR inferior a 0,01 o marginalmente por encima, permaneciendo el pequeño asintomático y con valores de 25 hidroxivitamina D normales (80 nmol/l). El hijo mayor en el año 2005 tuvo 3 episodios de cólicos nefríticos que requirieron tratamiento en urgencias. Presentaba entonces calcemia de 11,7 mg/dl, fosforemia de 3,17 mg/dl, CE en orina de 24 h, 248 mg, CCCR 0,0123, PTH inapropiadamente elevada de 84 pg/ml y 25 hidroxivitamina D disminuida 49 nmol/l. Las ecografías abdominal y cervical y la gammagrafía con Tc-sestamibi fueron normales. Se realizó exploración quirúrgica con paratiroidectomía subtotal sin encontrarse alteraciones anatomopatológicas en las paratiroides, persistiendo la hipercalcemia después de la intervención. En la orina de 24 h las cifras de oxalato y citrato son normales pero su excreción de ácido úrico está persistentemente elevada. (hasta 1.542 mg /24h), por lo que podría pensarse en la presencia de litiasis úrica, pero hasta la fecha no ha expulsado cálculos susceptibles de analizar.

Ante los datos discordantes de esta familia solicitamos en 2010 estudio genético en el caso índice y se observó la mutación c.164C>T(Pro55Leu) en el exón 2 que está descrita como responsable de HHF.

En el caso índice de la segunda familia, considerando la edad del paciente, las concentraciones de calcio, su osteopenia y la captación de la gammagrafía, se decidió también la exploración quirúrgica del cuello, explicándonos

**Tabla 1** Variables descriptivas analíticas básicas del caso índice de la primera familia

Años de seguimiento	1	2	3	4	5	6	7	8
Calcio (mg/dl)	11,1	10,8	10,6	11,7	10,4	11,5	11,1	11,8
Fósforo (mg/dl)	2,4	3,0	2,11	2,62	2,46	2,69	2,79	2,8
Creatinina (mg/dl)	0,86	0,78	0,69	0,60	0,60	0,65	0,57	0,60
Magnesio (mg/dl)	2,12	1,99	2,11	2,01	2,20	2,40	2,30	2,40
PTH (pg/ml)	110	81	43	78	61	49	62	93
Calcio en orina de 24 h (mg/24 h)	272	240	391	550	323	502	405	332
Cociente calcio/creatinina en orina de 24 h	0,18	0,27	0,57	0,38	0,26	0,39	0,35	0,33
CCCR	0,014	0,019	0,036	0,019	0,015	0,022	0,018	0,017

CCCR: cociente aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina.

la hipocalciuria por sus concentraciones bajas de vitamina D. En la cirugía se extirpa un adenoma de paratiroides inferior izquierdo, y se realiza monitorización intraoperatoria de la PTH que disminuyó de 72 pg/ml a 47 pg/ml poscirugía. Aunque al día siguiente a la cirugía el calcio total se normalizó, 9,8 mg/dl, en los años posteriores de seguimiento en nuestras consultas el paciente sigue con hipercalcemia hipocalciúrica –CCCR siempre inferior a 0,01–, a pesar de haberse normalizado las concentraciones de vitamina D tras el tratamiento. En el último control: calcio 11,5 mg/dl, fósforo 1,96 mg/dl, magnesio 2,3 mg/dl, CCCR 0,009, 25 hidroxivitamina D 120 nmol/l, y PTH 34,8 pg/ml.

Los otros 3 miembros de la familia en los años de seguimiento permanecen asintomáticos y con CCCR igualmente inferiores a 0,01.

Por los datos discordantes de su historia, adenoma de paratiroides intervenido y datos familiares de hipercalcemia hipocalciúrica, recientemente le solicitamos estudio genético y también se observó la mutación c. 164C>T (Pro55Leu) en el exón 2 en heterocigosis que está descrita como responsable de HHF.

## Discusión

En los últimos años, con la disponibilidad de pruebas genéticas, se han encontrado familias con mutaciones heterocigotas del gen CaSR que presentan cuadros clínicos característicos del hiperparatiroidismo como hipercalcemia, cálculos renales y más raramente adenomas de paratiroides. Hemos seguido a 2 familias, con 8 miembros afectados, durante años por sospecha de HHF que se ha confirmado recientemente mediante test genético y encontramos que 2 pacientes tenían una evolución discordante, cursando uno de ellos con hipercalcemia hipercalcúrica mantenida y el otro con adenoma de paratiroides.

Las hipercalcemias familiares, al tener un patrón hereditario autosómico dominante, se diagnostican en familias con varios miembros afectados, muchos de ellos jóvenes. En pacientes que presentan hipercalcemia asintomática con hipocalciuria relativa, especialmente si existen antecedentes de cirugía paratiroidea ineficaz, se debe investigar el calcio en sangre y orina en sus familiares en varias generaciones, aunque aparentemente no estén afectados. La determinación de calcio en sangre y orina en 3 miembros de una familia tiene menos falsos negativos que hacer el estudio genético en un caso índice. Si en un caso individual

no se encuentran otros miembros afectados en la familia es muy improbable tenga una HHF<sup>11</sup>, aunque no lo descarta pues se han descrito familias con herencia recesiva<sup>2</sup> o puede tener una mutación *de novo*. Hasta en un 30% de las familias no se observan mutaciones en el gen CaSR, lo cual puede ser debido en algunos casos a que las mutaciones están en otras regiones (promotor, intrones, etc.) o también a que sean otros los genes implicados.

El hecho de que no sean pruebas imprescindibles por la benignidad del cuadro, su precio, tasa alta de falsos negativos y hasta hace poco su difícil accesibilidad para los clínicos, limitan el uso sistemático del test genético en la HHF. Sin embargo, este puede evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias y gastos económicos cuantiosos en los casos dudosos<sup>12</sup>.

La mayoría de HHF e HPT primarios familiares no suelen plantear problemas de diagnóstico diferencial, pero ambas enfermedades tienen presentaciones atípicas difíciles de diferenciar. Así el 10% de los HPT primarios tienen PTH normal y el 15-20% de las HHF cursan con PTH elevada. Las guías<sup>12</sup> proponen un punto de corte para el CCCR inferior a 0,01 para el diagnóstico de HHF y superior a 0,02 para el de HPT primario, que son ampliamente citados y aceptados<sup>13</sup>. Un estudio<sup>14</sup> que ha evaluado recientemente el poder de discriminatorio de los 3 índices de excreción renal establece el punto de corte óptimo en 0,0115, pero puede haber solapamiento en la excreción urinaria de calcio entre los 2 cuadros.

Algunos HTP primarios tienen una excreción renal de calcio disminuida, incluso con CCCR inferior a 0,001, especialmente si tienen déficit añadido de vitamina D actualmente tan frecuente en España y Andalucía, que presenta caracteres epidémicos<sup>15-17</sup>, y pacientes con HHF pueden ser hipercalcúricos o más raramente presentar litiasis<sup>1,8</sup> lo que provoca errores diagnósticos aun en manos de clínicos experimentados.

Un 20% de los FHH y hasta un 12% de HTP primarios se clasificarían mal y serían potencialmente mal tratados, incluso aumentando el punto de corte del CCCR de inferior a 0,01 a 0,0115, por ello se ha sugerido<sup>13</sup> una estrategia diagnóstica en 2 pasos en pacientes dudosos. Primero determinar el CCCR estableciendo un valor de corte inferior a 0,020. Esto excluye a dos tercios de los HTP primarios que tendrán un valor superior e incluirá al 98% de los HHF. El siguiente paso sería determinar el gen CaSR en las familias con CCCR inferior a 0,020, lo cual separa las mutaciones (HHF) de los que no las tienen (HTP primario).

Una causa de error es no valorar las concentraciones de vitamina D, imprescindibles en estos pacientes, pues su déficit provoca una disminución en la absorción intestinal y en la excreción renal de calcio, un incremento de los niveles de PTH y la inactivación del receptor sensible al calcio<sup>18</sup>. Los pacientes con HTP primario parecen tener concentraciones más bajas de 25 hidroxivitamina D que los controles y la excreción renal de calcio de estos pacientes se correlaciona positivamente con estos niveles, alcanzando en deficitarios niveles típicos de HHF<sup>10,19</sup>.

Por otra parte, hay que considerar que la intensidad de la mutación del gen CaSR es variable y condiciona el grado de secreción de la PTH, la reabsorción tubular de calcio y la calcemia de un caso individual.

Nuestros 2 casos índices de ambas familias con HHF presentaban unas concentraciones disminuidas de 25 hidroxivitamina D. En uno de ellos el tratamiento sustitutivo con vitamina D disminuyó las concentraciones de PTH pero, como está descrito en pacientes con HHF<sup>20</sup>, no cambió la excreción renal de calcio, que permaneció muy baja (CCCR inferior a 0,01). La ausencia de un incremento mantenido de la PTH en los pacientes con HHF contribuye a su curso benigno habitual y a la ausencia de afectación ósea<sup>21</sup>.

Uno de los casos tiene hipercalcemia mantenida, a pesar de tener un déficit asociado de vitamina D, con cifras de CCCR superiores a 0,02 durante años de seguimiento, lo que es excepcional. Uno de sus hijos presenta cólicos nefríticos de repetición asociados a hipocalciuria y valores elevados de ácido úrico en orina.

Al menos un 9% de las hipercalcemias persistentes tras cirugías ineficaces<sup>22</sup> se deben a pacientes no diagnosticados de HHF. El examen anatomopatológico de las glándulas paratiroides muestra un leve agrandamiento o una ligera hiperplasia de dichas glándulas pero habitualmente no existe nodularidad. Presentamos un caso de HHF genéticamente probado, con gammagrafía Tc- sestamibi indicativa de adenoma de paratiroides inferior izquierdo que se confirmó quirúrgicamente. Esta técnica tiene una sensibilidad del 85-100% para localizar adenomas preoperatoriamente y una especificidad cercana al 100% si no hay afectación tiroidea coexistente como en nuestro caso<sup>23</sup>.

Se desconoce si la HHF es un factor de riesgo<sup>14</sup> para el desarrollo posterior de HTP primario. La expresión de la proteína del CaSR está con frecuencia reducida en adenomas de pacientes con HTP primario<sup>24</sup>, por lo que se podría especular con que la pérdida total o parcial de la función del receptor puede estimular la proliferación de la célula paratiroidea. Recientemente se ha comunicado la asociación de mutaciones inactivantes homocigotas del CaSR con HTP primario por adenomas paratiroides múltiples e hipercalcemia persistente grave tras cirugía, lo que sugiere que la pérdida de la función del receptor puede ocasionalmente provocar HTP primario en adultos<sup>25</sup>. En raros casos las 2 enfermedades pueden ocurrir juntas. En los últimos 10 años en Medline hemos encontrado 4 casos publicados de adenomas de paratiroides en pacientes con HHF genéticamente comprobados<sup>8,9,26,27</sup>. El HTP primario es una enfermedad frecuente por lo que podría ser una mera coincidencia, pero la presencia en una de estas familias de adenomas de paratiroides en diferentes generaciones no parece casual<sup>9</sup>.

El déficit de 25 hidroxivitamina D en HTP primario se asocia a una evolución más agresiva con mayor afectación ósea, por lo que las nuevas guías<sup>28</sup> recomiendan su repleción.

Para algunos autores el déficit de vitamina D puede tener un papel en el desarrollo de adenomas de paratiroides e indican que su déficit crónico acelera su crecimiento<sup>9,19</sup> y que la suplementación de vitamina D puede revertir este proceso actuando sobre el alelo normal de los pacientes con HHF, pero existen datos contradictorios<sup>29,30</sup>.

En resumen, la disponibilidad de estudios genéticos está permitiendo expandir el espectro clínico de la HHF. Para las guías clínicas actuales<sup>11</sup> el diagnóstico definitivo de HHF requiere estudio genético. Analizamos los protocolos actuales para cribado genético en pacientes con sospecha de HHF para su uso racional. Un test genético para la mutación del CaSR en los casos atípicos, como los que nosotros presentamos, puede evitar cirugías innecesarias y según nuestra opinión costes excesivos en el seguimiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Warner J, Epstein M, Sweet A, Singh D, Burgess J, Stranks S, et al. Genetic testing in familial isolated hyperparathyroidism: unexpected results and their implications. *J Med Genet.* 2004;41:155–60.
- Lietman SA, Tenenbaum-Rakover Y, Shing T, Yi-Chi W, de-Ming Y, Ding C, et al. A novel loss-of-function mutation, Gln459Arg, of the Calcium-sensing receptor gene associated with apparent autosomal recessive inheritance of familial hypocalciuric hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4372–9.
- Pollak MR, Chou YH, Marx SJ, Steinmann B, Cole DE, Brandi ML, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Effects of mutant gene dosage on phenotype. *J Clin Invest.* 1994;93:1108–12.
- Fuleihan Gel-H. Familial benign hypocalciuric hypercalcemia. *J Bone Miner Res.* 2002;17:51–6.
- Firek AF, Kao PC, Heath H. Plasma intact parathyroid hormone (PTH) and PTH-related peptide in familial benign hypercalcemia: greater responsiveness to endogenous PTH than in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:541–6.
- Nissen PH, Christensen SE, Heickendorff L, Brixen K, Mosekilde L. Molecular genetic analysis of the calcium sensing receptor gene in patients clinically suspected to have familial hypocalciuric hypercalcemia: phenotypic variation and mutation spectrum in a Danish population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4373–9.
- Whitcomb DC. Genetic aspects of pancreatitis. *Annu Rev Med.* 2010;61:413–24.
- 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.
- Brachet C, Boros E, Tenoutasse S, Lissens W, Andry G, Martin P, et al. Association of parathyroid adenoma and familial hypocalciuric hypercalcaemia in a teenager. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:207–10.
- Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Melsen F, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral

- density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:506–13.
11. Guarnieri V, Canaff L, Yun FH, Scillitani A, Battista C, Muscarella LA, et al. Calcium-sensing receptor (CASR) mutations in hypercalcemic states: studies from a single endocrine clinic over three years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:819–29.
  12. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown E, D'Amour P, Hanley DA, et al. Diagnosis of primary hyperparathyroidism: proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:340–50.
  13. Olivar Roldan J, Pavón de Paz I, Iglesias Bolaños P, Montoya Álvarez T, Fernández Martínez A, Monereo Megías S. Hipercalcemia hipocalciurica familiar: a propósito de tres casos en una misma familia. *Endocrinol Nutr*. 2008;55:267–9.
  14. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Heickendorff L, Brixen K, Mosekilde L. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:713–20.
  15. Calatayud M, Jódar E, Sánchez R, Guadalix S, Hawkins F, Gonzalez Solanellas M. Prevalence of deficient and insufficient vitamin D levels in a young healthy population. *Endocrinol Nutr*. 2009;56:164–9.
  16. González Solanellas M, Romagosa Pérez-Portabella A, Zabaleta del Olmo E, Gudiña Escudero N, Pozo Díaz C, Moreno Feliu R, et al. Vitamin D deficiency in women of reproductive age. *Aten Primaria*. 2008;40:393–4.
  17. Mata-Granados JM, Luque de Castro MD, Quesada Gomez JM. Inappropriate serum levels of retinol, alpha-tocopherol, 25 hydroxyvitamin D3 and 24,25 dihydroxyvitamin D3 levels in healthy Spanish adults: simultaneous assessment by HPLC. *Clin Biochem*. 2008;41:676–80.
  18. Zajickova K, Vrbikova J, Canaff L, Pawelek PD, Goltzman D, Henty GN. Identification and functional characterization of a novel mutation in the calcium-sensing receptor gene in familial hypocalciuric hypercalcemia: modulation of clinical severity by vitamin D status. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2616–23.
  19. Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP. The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism. *Amer J Med*. 1999;107:561–7.
  20. Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IA. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2122–6.
  21. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Heickendorff L, Renjmark L, Brixen K, et al. Skeletal consequences of familial hypocalciuric hypocalcemic vs. primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71:798–807.
  22. Marx SJ, Stock JL, Attie MF, Downs Jr RW, Gardner DG, Brown EM, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia: recognition among patients referred after unsuccessful parathyroid exploration. *Ann Intern Med*. 1980;92:351–6.
  23. Torres Vela E, Quesada Charneco M. Diagnóstico de localización del hiperparatiroidismo primario. *Endocrinol Nutr*. 2006;53:453–7.
  24. Kifor FD, Moore Jr P, Wang M, Goldstein P, Vassilev I, Kifor SC, et al. Reduced immunostaining for the extracellular Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1598–606.
  25. Hannan FM, Nesbit MA, Christie PT, Lissens W, Van der Schueren B, Bex M, et al. A homozygous inactivating calcium-sensing receptor mutation, Pro339Thr, is associated with isolated primary hyperparathyroidism: correlation between location of mutations and severity of hypercalcaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73:715–22.
  26. Yabuta T, Miyauchi A, Inoue H, Yoshida H, Hirokawa M, Amino N. A patient with primary hyperparathyroidism associated with familial hypocalciuric hypercalcemia induced by a novel germline CaSR gene mutation. *Asian J Surg*. 2009;32:118–22.
  27. Burski K, Torjussen B, Paulsen AQ, Boman H, Bollerstev J. Parathyroid adenoma in a subject with familial Hypocalciuric hypercalcemia: coincidence or casuality? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1015–6.
  28. Bilezikian JP, Khan AA, Potts Jr JT, Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:335–9.
  29. Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Melsen F, Christiansen P, Mosekilde L. Plasma 25-hydroxyvitamin D and not 1, 25-dihydroxyvitamin D is associated with parathyroid adenoma secretion in primary hyperparathyroidism: a cross-sectional study. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:237–44.
  30. Canaff L, Henty GN. Human calcium-sensing receptor gene, Vitamin D response elements in promoters P1 and P2 confer transcriptional responsiveness to 1, 25-dihydroxyvitamin D. *J Biol Chem*. 2002;277:30337–50.