

## UN CASO DE HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA DE CAUSA GENÉTICA EN NIÑO PREPÚBER

ARIEL SÁNCHEZ<sup>1</sup>, EDUARDO ROSSI<sup>2</sup>.

- 1) Centro de Endocrinología, Rosario; 2) Servicio de Endocrinología, Hospital de Niños "Víctor J. Vilela", Rosario.

### Resumen

Un paciente de 12 años consultó por vómitos recurrentes asociados con cefaleas, con varios episodios durante 7 meses, y retraso ponderal secundario a esa sintomatología. Había recibido previamente un tratamiento con antibióticos e inhibidores de la bomba de protones, por diagnóstico de gastritis a *Helicobacter pylori*, después de biopsia gástrica realizada durante una videoendoscopia digestiva alta. Se desconoce su historia familiar porque es hijo adoptivo. Al examen físico el paciente estaba adelgazado, sin tumoración a nivel de cuello; presentaba genitales prepuberales. Como el paciente continuó con vómitos cíclicos recurrentes, siguieron exámenes complementarios donde se constató en 2 oportunidades hipercalcemia (13,2-13,6 mg/dl), acompañada de hipofosfatemia (2,7 mg/dl). Con un diagnóstico presuntivo de hiperparatiroidismo primario se realizaron dosajes de laboratorio: calcemia total e iónica elevada (12,1 y 5,6mg/dl respectivamente), fosfatemia baja (2,8 mg/dl), fosfatasa alcalina sérica normal (151 mU/ml), PTH sérica normal (47,1 pg/ml), 25(OH)vitamina D sérica adecuada (22 ng/ml). La ecografía de glándulas tiroideas y paratiroides mostró una imagen redondeada hipoeoica, avascular, de 4 mm axial por 4 mm cefalocaudal, por 3 mm ánteroposterior en topografía paratiroidea derecha, planteándose la posibilidad de hipertrofia paratiroidea versus adenopatía. Se realizó estudio de paratiroides por imágenes: centellograma con <sup>99m</sup>Tc-MIBI y PET-CT con <sup>18</sup>F-colina, pero no se constató captación anormal. Se realizaron nuevos estudios de laboratorio: en orina de 24 horas el calcio era de 19 mg, el cociente calcio/creatinina urinaria 0,03 mg/mg, la reabsorción tubular de fósforo normal (82%) y el cociente de las tasas de depuración de calcio y creatinina muy bajo (0,00046). El CTX sérico era bajo. El diagnóstico clínico fue de hipercalcemia hipocalciúrica; ante la falta de antecedentes familiares, se realizó un estudio de posibles mutaciones puntuales en el gen del receptor de calcio (CaSR), hallándose la presencia en heterocigosis de la mutación p.Arg185Gln (p.R185Q) en la posición 554 (c.554G>A) del exón 4 del gene CaSR. Esto implica el cambio de una arginina por glutamina en el codón 185 de la proteína, y confirma el origen genético de la hipercalcemia hipocalciúrica en nuestro paciente. La edad ósea era de 12 años, y se indicó un tratamiento con testosterona i.m. a bajas dosis para acelerar el desarrollo puberal; luego de 4 aplicaciones mensuales su talla se ha incrementado en 4 cm y su peso en 3 kg. Una aplicación subcutánea de denosumab (60 mg) no controló la hipercalcemia. Continuó por un año con hipoorexia y un episodio de vómitos por semana, pero actualmente tiene buen apetito y excelente tolerancia digestiva. Se le ha prescripto cinacalcet oral.

**Palabras clave:** hipercalcemia hipocalciúrica familiar; genética; sensor-receptor de calcio; cinacalcet

\* San Lorenzo 876, 1er. piso, (2000) Rosario, SF, Argentina.  
Correo electrónico: asanchez@circulomedicorosario.org

## GENETIC HYPERCALCEMIC HYPOCALCIURIA IN A PREPUBERTAL BOY

**Abstract**

A 12-year-old patient who consulted for recurrent vomiting associated with headaches, with several episodes for 7 months, and low body weight. The patient had previously received treatment with antibiotics and proton pump inhibitors, due to gastritis with *Helicobacter pylori*, after gastric biopsy performed during videoendoscopy. His family history is unknown because he is an adopted son. At physical examination the patient was thin, without neck tumor; he had prepubertal genitalia. As he patient continued with recurrent vomiting, he was admitted for further evaluation. Laboratory studies revealed hypercalcemia (13.2-13.6 mg/dl), accompanied by hypophosphatemia (2.7 mg/dl). With a presumptive diagnosis of primary hyperparathyroidism, complementary determinations were performed: total and high total and ionized serum calcium (12.1 and 5.6 mg/dl, respectively), normal serum alkaline phosphatase (151 mU/ml), and PTH (47.1 pg/ml), and normal serum 25(OH) vitamin D (32 ng/ml). The ultrasonography of thyroid and parathyroid glands showed a rounded hypoechoic, avascular image, 4 mm in diameter in the lower right parathyroid topography. A parathyroid imaging studies were performed: scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI and PET-CT with  $^{18}\text{F}$ -choline, but no abnormal uptake was observed. New laboratory studies were carried out: in 24-hour urine the calcium was 19 mg, the urinary calcium/creatinine ratio was 0.03 mg/mg, the tubular reabsorption of phosphorus was normal (82%) and the ratio of clearances rates of calcium and creatinine very low (0.00046). Serum CTX was low. The clinical diagnosis was hypocalciuric hypercalcemia; in the absence of a family history, a study of possible point mutations in the calcium receptor gene (*CaSR*) was carried out; there was a heterozygous mutation: p.Arg185Gln (p.R185Q) at position 554 (c.554G)>A) of exon 4 of the *CaSR* gene. This involves the exchange of an arginine for glutamine at codon 185 of the protein, and confirms the genetic origin of the hypocalciuric hypercalcemia in our patient. Bone age was 12 years, and a treatment with testosterone i.m. at low doses to accelerate pubertal development was started; after 4 monthly applications height has increased by 4 cm and weight by 3 kg. Loss of appetite and a weekly episode of postprandial vomiting continued during one year, but now his appetite is normal and vomiting has subsided. A subcutaneous application of denosumab (60 mg) did not control hypercalcemia. He has been prescribed oral cinacalcet.

**Key words:** familial hypocalciuric hypercalcemia; genetics; calcium sensor-receptor; cinacalcet

**Caso clínico**

Nos consultó un niño adoptivo de 11 años y 6 meses de edad, recientemente internado por cuadro de vómitos de 7 meses de evolución, acompañados de cefaleas y descenso ponderal. Se documentó por endoscopia una gastritis con presencia de *Helicobacter pylori*. Se indicó tratamiento con lanzoprazol y antibióticos, con alguna mejoría. El examen cardiológico y una TAC de encéfalo fueron normales. El laboratorio reveló hipercalcemia (13,2 mg/dl) e hipofosfatemia (2,7 mg/dl), con fosfatasa alcalina, ionograma sérico y creatininemia normales. La serología descartó celiaquía. El examen parasitológico de heces fue negativo, al igual que la ecografía abdominal.

La talla era normal, el peso bajo, y el estadio puberal Tanner I. La edad ósea por radiografía (Greulich-Pyle) era coincidente con la edad cronológica.

En sucesivos controles de laboratorio durante 2017 se documentó la persistencia de calcio sérico total (12,8-13,5 mg/dl) e iónico (5,6-6,3 mg/dl) elevados con

proteinemia normal, hormona paratiroidea sérica normal (47 pg/ml), suficiencia de vitamina D (25-hidroxivitamina D sérica 34 ng/ml), reabsorción tubular de fósforo normal (82%) y calciuria baja (19 mg/24 horas; índice calcio/creatinina 0,06 mg/mg). La diuresis era de 1,7 litro. El magnesio sérico y el urinario eran normales. La ecografía de cuello reveló una imagen redondeada paratraqueal derecha, de 0,25 cm de diámetro, posterior al lóbulo tiroideo de ese lado, avascular al doppler. Una centelleografía de paratiroides con sestamibi- $^{99m}\text{Tc}$  fue negativa, y también lo fue un PET-CT de la región tiroidea con  $^{18}\text{F}$ -colina.

En otra muestra de orina de 24 horas se determinó el cociente de las tasas de depuración de calcio y creatinina, y se obtuvo un valor muy bajo (0,00046; valor de referencia >0,02). El CTX sérico (marcador de resorción ósea) era bajo. Se hizo el diagnóstico de hipercalcemia hipocalciúrica, de probable causa genética (entidad también conocida por la sigla HHH; hiper-

calcemia hipocalciúrica familiar). Ante la falta de antecedentes familiares, se realizó un estudio de posibles mutaciones puntuales en el gen del receptor de calcio (CaSR),\*\* hallándose la presencia en heterocigosis de la mutación p.Arg185Gln (p.R185Q) en la posición 554 (c.554G>A) del exón 4 del gen CaSR. Esto implica el cambio de una arginina por glutamina en el codón 185 de la proteína, y confirma el origen genético de la hipercalcemia hipocalciúrica en nuestro paciente.<sup>1</sup> Una aplicación subcutánea de denosumab (60 mg) no controló la hipercalcemia.

Como este trastorno suele ser asintomático en adultos, se decidió acelerar la maduración puberal mediante la aplicación i.m. de testosterona (25 mg/mes). En los siguientes 4 meses aumentó 3 cm de talla y 3 kg de peso. Comenzó natación y ejercicios de musculación. Progresivamente mejoró la tolerancia digestiva y el estado general era aceptable. Hacia fines de 2018 eran evidentes los signos de maduración puberal (Tanner III). Su gastroenteróloga le indicó dosis bajas de ranitidina en vez de pantoprazol.

En un intento de controlar la hipercalcemia se inició tratamiento con un calcimimético (cinacalcet, 30 mg/día). La tolerancia fue buena, pero la calcemia no descendió. Se aumentó la dosis a 60 mg/día, y la calcemia bajó a 11,6 mg/dl, con fosfatemia normal.

## Discusión

La HHF es una entidad rara. Se transmite de modo autosómico dominante. Cuando se conocen casos en adultos, se debe estar atento para hacer el distigaje en recién nacidos dentro de la familia, porque

la hipercalcemia neonatal puede ser severa en los niños afectados, y a veces es necesario recurrir a la paratiroidectomía. Como se ha dicho antes, en general los adultos son asintomáticos, y no presentan complicaciones óseas ni renales por la hipercalcemia crónica.<sup>1</sup>

Se piensa que esta entidad es responsable del 5% de las hipercalcemias dependientes de PTH. El diagnóstico se hace documentando la hipocalciuria, y particularmente estableciendo el cociente entre las depuraciones de calcio y de creatinina, que normalmente debe superar 0,01-0,02 según distintos autores; sin embargo la especificidad es del orden del 80%.<sup>2,3</sup>

Las mutaciones inactivantes del CaSR que se han descrito son varias.<sup>2</sup> La forma más común es la HHF tipo 1, pero también existen los tipos 2 y 3, que se deben a mutaciones en otros dos genes, *AP2S1* y *GNA11*, responsables de proteínas citosólicas comprometidas en la señalización intracelular.<sup>3</sup> Asimismo está descrito un síndrome similar, pero no de origen genético, sino autoinmune, con autoanticuerpos dirigidos contra el CaSR.<sup>4</sup>

El calcimimético cinacalcet se administra por vía oral, generalmente en adultos hipercalcémicos sintomáticos portadores de la anomalía.<sup>5,6</sup> Su uso en Pediatría no está recomendado, y no se han normatizado los dosajes adecuados.<sup>5</sup> Sin embargo, ocasionalmente se ha utilizado para controlar la hipercalcemia severa en neonatos homocigotos.<sup>7</sup>

En nuestro país se han publicado dos casos de HHF.<sup>8,9</sup> En el más reciente de esos artículos se describe el caso de una joven de 18 años que se presentó con una tumoración en el cuello que resultó ser una glándula paratiroides quística.<sup>9</sup>

## Referencias

1. Brown EM. *Disorders of the calcium-sensing receptor: Familial hypocalciuric hypercalcemia and autosomal dominant hypocalcemia*. En: UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acceso en 3 de octubre 2017).
2. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Mosekilde L. *Familial hypocalciuric hypercalcaemia: a review*. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 18: 359-70, 2011.
3. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, y col.

\*\* Estudio realizado en el PRICAI (Primer Centro Argentino de Inmunogenética), dependiente de la Fundación Favaloro, Buenos Aires.

- Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a followup study on methods.* Clin Endocrinol 69: 713-20, 2008.
4. Guarnieri V, Canaff L, Yun FHJ, y col. *Calcium-sensing receptor (CASR) mutations in hypercalcemic states: studies from a single endocrine clinic over three years.* J Clin Endocrinol Metab 95: 1819-29, 2010.
  3. Vargas-Poussou R, Mansour-Hendili L, Baron S, y col. *Familial hypocalciuric hypercalcemia types 1 and 3 and primary hyperparathyroidism: similarities and differences.* J Clin Endocrinol Metab 101: 2185-95, 2016.
  4. Pallais JC, Kemp EH, Bergwitz C, y col. *Autoimmune hypocalciuric hypercalcemia unresponsive to glucocorticoid therapy in a patient with blocking autoantibodies against the calcium-sensing receptor.* J Clin Endocrinol Metab 96: 672-80, 2011.
  5. Marx SJ. *Calcimimetic use in familial hypocalciuric hypercalcemia. A perspective in Endocrinology.* J Clin Endocrinol Metab 102: 3933-6, 2017.
  6. Gorvin CM, Hannan FM, Cranston T, y col. *Cinacalcet rectifies hypercalcemia in a patient with familial hypocalciuric hypercalcemia type 2 (FHH2) caused by a germline loss-of-function *Ga11* mutation.* J Bone Miner Res 33: 32-41, 2018.
  7. Gannon AW, Monk HM, Levine MA. *Cinacalcet monotherapy in neonatal severe hyperparathyroidism: a case study and review.* J Clin Endocrinol Metab 99: 7-11, 2014.
  8. Sarli M, Fradinger E, Zanchetta J. *Hypocalciuric hypercalcemia due to de novo mutation of the calcium sensing receptor.* Medicina (B Aires) 64: 337-9, 2004.
  9. Bosco MB, Diehl M, Galich AM, Jäger V, Massaro E, Plantalech L. *Hipercalcemia hipocalciúrica familiar en una paciente con mutación del receptor de calcio: forma atípica de presentación y tratamiento con cinacalcet.* Actual Osteol 13: 69-79, 2017.

---

*“El método correcto de la filosofía sería propiamente éste: no decir nada más que lo que se puede decir, o sea, proposiciones de la ciencia natural, o sea, algo que nada tiene que ver con la filosofía, y entonces, cuantas veces alguien quisiera decir algo metafísico, probarle que en sus proposiciones no había dado significado a ciertos signos. Este método le resultaría insatisfactorio, pero sería el único estrictamente correcto.”*

LUDWIG WITTGENSTEIN (1889 / 1951)