

IPERCALCEMIA IPOCALCIURICA FAMILIARE: LA SFIDA DIAGNOSTICA

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

L'ipercalcemia ipocalciurica familiare (*Familial Hypocalciuric Hypercalcemia*, FHH) è un disturbo genetico raro (prevalenza stimata variabile da 1:10 000 a 1:100 000), dovuto a **inattivazione del gene *CaSR*** (o più raramente dei geni *AP2S1* o *GNA11*), caratterizzato da ipercalcemia lieve-moderata associata a livelli di PTH inappropriatamente normali-alti, ipocalciuria, lieve ipofosfatemia e ipermagnesiemia (1).

A differenza dell'iperparatiroidismo primitivo (*Primitive Hyperparathyroidism*, PHPT), caratterizzato da morbilità e mortalità significative, la FHH è generalmente considerata una condizione benigna (2). La **diagnosi differenziale** con PHPT si basa sul rapporto tra la *clearance* del calcio e della creatinina (*Calcium Creatinine Clearance Ratio*, CCCR), che è suggestiva di FHH se < 0.01 e di PHPT se > 0.02 . La diagnosi differenziale è fondamentale per un corretto **approccio terapeutico**, che nella FHH consiste nel monitoraggio clinico e nel PHPT è chirurgico. Tuttavia, alcuni pazienti con FHH possono presentare condro-calcinosi, calcoli renali, fratture e livelli di calcemia e PTH molto alti, complicando la diagnosi differenziale.

Lo studio

Gli autori (3) hanno condotto un'analisi retrospettiva (2016-2020) su **7 pazienti** (5 F/2 M, età media 53.4 anni), 6 dei quali sottoposti a paratiroidectomia, in cui è stata scoperta una variante del gene *CaSR* (tabella).

Tutti i pazienti avevano ipercalcemia con livelli inappropriatamente normali o alti di PTH. **In 6/7 pazienti la diagnosi di FHH è stata posta dopo l'intervento.**

La paziente 1 (P1), portatrice di nefropatia da IgA (filtrato glomerulare 49 mL/min), è stata sottoposta ad intervento, in quanto presentava lieve aumento della calcemia e del PTH, alterazione di una singola paratiroide visibile alle indagini di *imaging*, e ipocalciuria, erroneamente attribuita alla nefropatia.

Il P2 era stato in precedenza sottoposto a rimozione di adenoma paratiroideo; presentava iperparatiroidismo con calciuria nella norma, CCCR non conclusivo per FHH, persistenza post-intervento di ipercalcemia e ipofosfatemia ed ecografia e scintigrafia negative.

Il P3 aveva un fenotipo classico di FHH, con indagini di localizzazione negative; non è stato sottoposto ad intervento, ma direttamente all'analisi genetica.

Le P4, P5 e P6 sono state sottoposte ad intervento per quadri clinici meno tipici di FHH, con grave ipercalcemia, livelli di calciuria fluttuanti, ecografia e scintigrafia negative. Tutte hanno riportato ipercalcemia persistente dopo l'intervento. Anche in familiari di primo grado sono stati riscontrati ipercalcemia, associata o meno ad altri elementi biochimici suggestivi per FHH (ipocalciuria, ipofosfatemia, elevazione del PTH) e/o le stesse varianti genetiche del gene *CaSR*.

La P7 aveva un quadro clinico tipico di PHPT: calcemia > 3 mmol/L, PTH elevato, ipofosfatemia, calciuria nella norma, CCCR elevato, ecografia e scintigrafia concordanti per adenoma paratiroideo superiore sinistro. L'intervento chirurgico ha normalizzato il metabolismo calcio-fosforico, ma l'indagine genetica ha riscontrato una variante del gene *CaSR* nell'esone 3, a significato patogenetico incerto. Nonostante non coinvolta con certezza nella patogenesi della FHH, gli autori affermano l'importanza di conoscere questa rara variante genetica.

Discussione

Il quadro clinico di presentazione della FHH è molto eterogeneo e non sempre chiaramente distinguibile dal PHPT, fattore che può condurre a una gestione diagnostica-terapeutica non corretta.

Secondo le linee guida (4), **nei pazienti con iperparatiroidismo l'analisi genetica** dovrebbe essere eseguita in presenza di **uno o più criteri** tra:

- età < 50 anni;
- anamnesi familiare positiva per ipercalcemia;
- iperparatiroidismo con CCCR < 0.01 e/o calciuria < 1.33 mg/kg/die.



Elisa Delle Donne¹ (elisa.delledonne@unimi.it) & Iacopo Chiodini^{1,2}

¹Dipartimento di Biotecnologie e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano

²Unità di Endocrinologia, ASST Ospedale Niguarda, Milano

Gli autori aggiungono inoltre che:

- il riscontro di una singola paratiroide alterata agli esami di *imaging* non è sinonimo di PHPT;
- il riscontro di una variante del gene *CaSR* non è sinonimo di FHH;
- lo *screening* per FHH non è necessario in presenza di calciuria > 4 mg/kg/die associata a CCCR > 0.02;
- le indagini di localizzazione negative in presenza di calcemia totale ≥ 2.8 mmol/ dovrebbero far sorgere il sospetto di FHH;
- nei casi dubbi, il riscontro di ipercalcemia nei familiari di primo grado è un potente indizio a favore della diagnosi di FHH, che può guidare la decisione di eseguire l'indagine genetica;
- i pazienti con iperparatiroidismo dovrebbero essere presi in carico da un gruppo multi-disciplinare di esperti per stabilire il miglior *iter* diagnostico-terapeutico.

Bibliografia

1. Lee JY, Shoback DM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and related disorders. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [2018, 32: 609-19](#).
2. Varghese J, Rich T, Jimenez C. Benign familial hypocalciuric hypercalcemia. Endocr Pract [2011, 17 suppl 1: 13-7](#).
3. Lasbleiz A, Paladino NC, Romanet P, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia: the challenge of diagnosis. Endocrine [2022, 75: 646-9](#).
4. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth international workshop. J Clin Endocrinol Metab [2014, 99: 3570-9](#).

Capo-Redattori: Barbara Pirali, Laura Rizza, Chiara Sabbadin & Benedetta Zampetti
Redattori: Silvia Briganti, Elena Castellano, Simona Censi, Carmela Coccaro, Pina Lardo, Alessandro Prete, Soraya Puglisi, Valerio Renzelli

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
Sesso/età	F/45	M/76	M/77	F/42	F/36	F/52	F/46
Comorbilità	Nefropatia da IgA	DM2	DM2, IA	No	No	IA	IA
Calcemia (mmol/L/mg/dL)							
Pre-op	2.64/10.6	2.69/10.8	2.61/10.5	2.8/11.2	2.9/11.6	2.68/10.7	3.08/12.3
Post-op	2.50/10.0	2.65/10.6	-	2.75/11.0	2.83/11.3	2.78/11.1	2.25/9.0
Fosfatemia (mmol/L/mg/dL)							
Pre-op	0.88/2.7	ND	0.67/2.1	0.55/1.7	0.57/1.8	0.73/2.3	1.00/3.1
Post-op	1.34/4.1	0.75/2.3	-	0.77/2.4	0.80/2.5	1.0/3.1	1.23/3.8
PTH (pg/mL)							
Pre-op	69	44	70	98	42	69	629
Post-op	98	97	-	93	71	69	47
Calciuria (mg/kg/die)	0.38	1.37	0.87	3.32	1.96	2.96	2.85
CCCR	0.004	0.017	0.007	ND	ND	ND	0.026
Complicanze	No	Osteopenia, nefrolitiasi	Osteopenia	Osteopenia	Nefrolitiasi	Osteopenia	Osteopenia
Ecografia e scintigrafia	Positive, concordanti per adenoma singolo	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Positive, concordanti per adenoma singolo
Istologia	Iperplasia	Adenoma	-	Iperplasia	Iperplasia	Iperplasia	Adenoma
Mutazione CaSR							
Esone	4	4	5	6	4	6	3
Variante nucleotidica	c.893C>T	c.893C>T	c.1525G>A	c.1664T>C	c.511A>T	c.1664T>C	c.347C>T
Variante peptidica	p.(Ala298Val)	p.(Ala298Val)	p.(Gly509ArgR)	p.(Ile555Thr)	p.(Ser171Cys)	p.(Ile555Thr)	p.(Ala116Val)
Classificazione	Probabilmente patogenetica	Probabilmente patogenetica	Patogenetica	Patogenetica	Probabilmente patogenetica	Patogenetica	Non nota
DM2: diabete mellito tipo 2; IA: ipertensione arteriosa; ND: non disponibile							