



Un caso di ipercalcemia persistente

Chiara Stefania Marinoni Vacacela¹, Elisa Eleonora Mossolani¹,
Orsetta Zuffardi², Francesca Novara², Tiziano Perrone¹

¹*Clinica Medica II, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, e*
²*Dipartimento di Medicina Molecolare, Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia*

Un caso di ipercalcemia persistente

L'ipercalcemia ipocalciurica familiare è una condizione geneticamente determinata, rara, benigna ed asintomatica, ereditata con modalità autosomica dominante. Descritta per la prima volta nel 1966, è causata da una mutazione inattivante del gene CASR (clonato nel 1993), che codifica per un recettore di membrana sensibile ai livelli extracellulari di calcio. Riportiamo il caso di un giovane uomo diabetico ricoverato per fascite necrotizzante, nel corso della cui prolungata degenza sono stati rilevati valori persistentemente elevati di calcemia.

A case of persistent hypercalcaemia

Familial hypocalciuric hypercalcaemia (FHH) is a genetically determined, rare, benign and asymptomatic condition, inherited as autosomal dominant trait. First described in 1966, FHH is caused by an inactivating mutation in the extracellular calcium levels -sensing receptor gene, CASR, (cloned in 1993). We report the case of a young diabetic man hospitalized for necrotizing fasciitis during whose long-lasting recovery we observed persistent hypercalcaemia.

Introduzione

L'ipercalcemia è un'anomalia metabolica rilevata frequentemente agli esami ematochimici di routine; sebbene riconosca molteplici cause, l'iperparatiroidismo primitivo ed i carcinomi sono le più frequenti [1]. Una piccola ma significativa (2%) percentuale di pazienti è invece affetta da ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH): tratto autosomico dominante ad alta penetranza sia per ipercalcemia che per ipocalciuria [2]. Le mutazioni inattivanti di CASR, gene che codifica per un recettore dimerico transmembrana sensibile ai livelli extracellulari di calcio, sono causative di patologia. La maggior parte dei pazienti con FHH è asintomatica; occasionalmente sono stati riferiti debolezza, disturbi del pensiero e polidipsia. Tali sintomi, se presenti, sono comunque di minore entità rispetto a quelli rilevati in caso di iperparatiroidismo primitivo [3]. Non vi è aumentata incidenza di complicanze quali osteopenia e nefrolitiasi, ma è stata rilevata una maggiore associa-

zione con condrocalcinosi, precoce calcificazione vascolare e pancreatite acuta [4]. I tassi di sopravvivenza sono comunque identici a quelli della popolazione generale.

Caso clinico

G.S., uomo di 41 anni, si presentava presso il PSA della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia per dolore persistente in sede poplitea, associato ad eritema cutaneo ed importante limitazione funzionale. In anamnesi pregresso tabagismo e tossicodipendenza, potus. La degenza si prolungava significativamente poiché, esclusa l'ipotesi di trombosi venosa profonda, si evidenziava quadro clinico, confermato alla TC, di fascite necrotizzante a livello dell'arto inferiore di sinistra, che richiedeva fasciotomia, reintervento di toilette chirurgica ed applicazione di vacuum terapia. Si poneva inoltre prima diagnosi di diabete mellito di tipo 2 e di angiomi epatici trombizzati in quadro di epatopatia cirrotica esotossica ed HCV-correlata. Stante la durata del ricovero e le complicanze infettive insorte a carico delle ferite chirurgiche, si rendevano necessari numerosi controlli dei principali parametri biomorali, che evidenziavano valori persistentemente e moderatamente aumentati di calcemia (su un totale di 22 determinazioni, effettuate nell'arco di 53 giorni, si otteneva un valore medio pari a 11.5 mg/dl), in associazione a valori di albuminemia inferiori ai limiti di norma. Confermata quindi l'ipercalcemia e l'assenza di manifestazioni cliniche ad essa riconducibili, si procedeva alla ricerca eziopatogenetica del quadro biomorale. Al fine di escludere una condizione di iperparatiroidismo primitivo, si dosavano: il P-PTH intatto che risultava nei limiti di norma (57.7 pg/ml con intervallo di riferimento: 12-72 pg/ml), la fosfatemia (inferiore al range di normalità con valore pari a 1.9 mg/dl) e la magnesiemia (nei limiti di norma), si eseguiva ecografia di tiroide e paratiroidi che mostrava unicamente esiti di tiroidite cronica (numerosi tralci fibrotici a carico della struttura ghiandolare tiroidea) e si sottoponeva il paziente a scintigrafia delle paratiroidi che non documentava la presenza di aree ipercaptanti il radiocomposto attribuibile ad iperplasia o adenoma delle paratiroidi (dopo somministrazione di Tc-MIBI sia nelle immagini precoci che in quelle tardive si evidenziava una disomogenea distribuzione del radiotracciante ad entrambi i lobi, senza alterazioni della captazione a carattere focale; nelle immagini ottenute dopo somministrazione di pertecnato si osservava una pressoché normale ed omogenea distribuzione del tracciante a livello della tiroide, in assenza di aree focali di iper o ipocaptazione). In considerazione del reperto ecografico di multiple lesioni focali epatiche iperecogene, il paziente veniva sottoposto a TC torace e addome (con mezzo di contrasto), RMN dell'addome superiore (con mezzo di contrasto) e CEUS, dall'integrazione delle quali emergeva un quadro compatibile con angiomi epatici trombizzati. Le indagini strumentali sopracitate permettevano quindi, associate ad RX scheletro completo (che non mostrava immagini riferibili a lesioni di natura focale), al quadro clinico-laboratoristico ed all'anamnesi (in particolare alimentare e farmacologica), di escludere dai meccanismi eziopatogenetici dell'ipercalcemia la presenza di neoplasie solide occulte, malattie granulomatose, aumento del turnover osseo, insufficienza renale. Si maturava così il sospetto diagnostico di ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH), in considerazione del quale si dosava la calciuria nelle urine delle 24 ore, che risultava inferiore ai limiti di norma (2.03 mmol/L/24h con valori di normalità >6.25 mmol/L/24h). Allo stato attuale la diagnosi di FHH richiede il soddisfacimento di 2 criteri, l'ipercalcemia (rilevata in multiple determinazioni) e la presenza di una mutazione del gene CASR; per tale motivo si inviava, previa acquisizione di consenso informato, campione di sangue venoso (in EDTA) del paziente al Laboratorio di Diagnosi Citogenetica Prenatale e Molecolare del Dipartimento di Medicina Molecolare dell'Università degli Studi di Pavia. L'analisi molecolare, effettuata analizzando la sequenza dei sei esoni codificanti del gene CASR, evidenziava la presenza di una mutazione

missenso allo stato eterozigote a livello dell'esone 4 del gene stesso (R185Q). Tale mutazione, sebbene nota come SNP (Single Nucleotide Polymorphism) nel database dbSNP [5] come rs104893689, è considerata potenzialmente causativa di patologia da vari database di predizione disponibili (Alamut e Mutation Taster) ed è stata identificata in pazienti, tra loro non correlati, con iperparatiroidismo neonatale grave e/o ipercalcemia ipocalciurica familiare [6-7]. La proteina codificata da CASR è un dimero costitutivo presente sul reticolo endoplasmatico che una volta attivo trasloca sulla membrana plasmatica dove esercita la sua attività come sensore extracellulare del calcio [8]. L'amminoacido 185 del gene CASR risiede in un subdominio del dominio extracellulare di CASR che contiene il sito putativo di binding del calcio [9]. Studi funzionali sul mutante R185Q in fibroblasti embrionali renali umani (cellule HEK-293) hanno evidenziato una normale maturazione della membrana plasmatica così come del traffico cellulare della membrana stessa, ma un difetto del segnale cellulare [10-11]. Infatti, se un recettore monomero wild-type eterodimizza con un recettore monomero mutato, il dimero risultante agisce in maniera negativa poiché riduce la formazione di recettori dimeri wild-type/wild-type, gli unici in grado di esercitare la loro normale funzione di sensori del calcio. A seguito del risultato pervenuto, si procedeva a prelievo ematico, previa acquisizione di consenso informato, della madre e del fratello del paziente: la calcemia di entrambi risultava nei limiti di norma. Non fu possibile effettuare tale determinazione nel padre, poiché deceduto anni prima in seguito ad incidente stradale.

Discussione

L'ipercalcemia ipocalciurica familiare ha una prevalenza stimata tra 1:10,000 e 1:100,000 e, secondo alcuni autori, il 10% dei casi di paratiroidectomie senza successo può essere attribuito ad FHH [12]. Nel sospetto di FHH, proprio al fine di evitare l'opzione chirurgica a carico delle paratiroidi, è necessario effettuare alcune indagini biochimiche: dosaggio di creatininemia ed elettroliti plasmatici ed urinari (nella FHH la magnesemia è normale o moderatamente aumentata [13], contrariamente all'ipomagnesemia che caratterizza l'iperparatiroidismo primitivo; la calciuria nelle urine delle 24 ore è tipicamente ridotta; la calcemia è lievemente aumentata e solitamente non più del 10% oltre il limite superiore di normalità; la fosfatemia è ridotta) [14], dosaggio del PTH intatto (i cui livelli risultano normali). Attualmente si pone diagnosi di FHH se sono soddisfatti i seguenti criteri: presenza di ipercalcemia (valore medio ottenuto da multipli dosaggi) e di una mutazione del gene CASR (o, nel caso di screening genetico negativo, un quadro di verificata ipocalciuria familiare con tratto di ereditarietà autosomica dominante) [15]. È stato evidenziato di recente che il tipo di mutazione del gene CASR influenza significativamente l'espressione fenotipica dei pazienti con FHH, in riferimento ai livelli plasmatici di calcemia e PTH [16]. La prognosi è buona, l'aspettativa di vita normale. L'indagine genetica, nel sospetto diagnostico, si rivela di fondamentale importanza sia al fine di evitare paratiroidectomie ingiustificate che per prevenire gravi forme di ipercalcemia neonatale laddove il neonato fosse figlio di portatori eterozigoti di una mutazione nel gene CASR [17]. Trattandosi in questo caso di un paziente con quadro clinico generale particolarmente complesso, caratterizzato dalla subentranza di plurime ed importanti complicanze, si rendeva necessario determinare l'eziopatogenesi dell'ipercalcemia (escludendo soprattutto la forma paraneoplastica) per evitare che questa diventasse fattore di confondimento nell'iter diagnostico-terapeutico.

Bibliografia

1. Foley TP Jr. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia. *Endocr Pract* 2011;17(Suppl 1):570.
2. Foley TP Jr, Harrison HC, Arnaud CD et al. Familial benign hypercalcemia. *J Pediatr* 1972;81:1060-1067.
3. Egbuna OI, Brown EM. Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:129-148.
4. Volpe A, Guerriero A, Marchetta A et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia revealed by chondrocalcinosis. *Joint Bone Spine* 2009;76:708-710.
5. URL: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>>
6. Reh A. Neonatal hyperparathyroidism with a heterozygous calcium-sensing receptor (CASR) R185Q mutation: clinical benefit from cinacalcet. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(4).
7. Obermannova E. Unusually severe phenotype of neonatal primary hyperparathyroidism due to a heterozygous inactivating mutation in the CASR gene. *Eur J Pediatr* 2009;168(5):569-573.
8. Pidasheva T. CASRdb: calcium-sensing receptor locus-specific database for mutations causing familial (benign) hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia. *Hum Mutat* 2004;24(2):107-111.
9. Huang Y, Zhou Y, Castiblanco A, Yang W et al. Multiple Ca(2+)-binding sites in the extracellular domain of the Ca(2+)-sensing receptor corresponding to cooperative Ca(2+) response. *Biochemistry* 2009;20:48(2):388-398.
10. Bai M, Pearce SH, Kifor O et al. In vivo and in vitro characterization of neonatal hyperparathyroidism resulting from a de novo, heterozygous mutation in the Ca²⁺-sensing receptor gene: normal maternal calcium homeostasis as a cause of secondary hyperparathyroidism in familial benign hypocalciuric hypercalcemia. *J Clin Invest* 1997;99(1):88-96.
11. Bai M, Quinn S, Trivedi S, Kifor O et al. Expression and characterization of inactivating and activating mutations in the human Ca²⁺ o-sensing receptor. *J Biol Chem* 1996;271(32):19537-19545.
12. Tfelt-Hansen J, Schwarz P. The human calcium-sensing receptor's role in illness and targets for therapy. *Ugeskr Laeger* 2003;165:2283-2287.
13. Kristiansen JH, Mortensen JB, Pedersen KO. Familial hypocalciuric hypercalcaemia 0.1. Renal handling of calcium, magnesium and phosphate. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;22:103-116.
14. Hendy GN, D'Souza-Li L, Yang B et al. Mutations of the calcium-sensing receptor (CASR) in familial hypocalciuric hypercalcaemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia. *Hum Mutat* 2000;16:281-296.
15. Signe E, Christensen SE, Nissen PH et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia: a review. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2011;18:359-370.
16. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, and parathyroid hormone in familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2008;159:719-727.
17. Heath DA. Familial hypocalciuric hypercalcemia. *Endocr Metab Disord* 2000;1-291-296.