

IPERCALCEMIA IPOCALCIURICA FAMILIARE: DESCRIZIONE DI DUE CASI CON FHH1

Martina CICIA^{1,3}, Giampaolo PAPI^{1,3}, Pietro LOCANTORE^{1,3}, Roberto NOVIZIO^{1,3} e Alfredo PONTECORVI^{1,3}

¹ Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

² UOC Medicina Interna, Endocrinologia e Diabetologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma

³ UOC di Endocrinologia, Azienda USL di Modena, Modena

INTRODUZIONE

L'ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH) è una malattia genetica rara, benigna, a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da ipercalcemia lieve-moderata, livelli di PTH inappropriatamente normali-alti e di calciuria normali-bassi [1].

Si presenta perlopiù in maniera asintomatica o paucisintomatica con debolezza, affaticamento, costipazione, poliuria, disturbi del comportamento.

La diagnosi differenziale con l'iperparatiroidismo primario (PHPT) si basa sul diverso rapporto tra clearance del calcio e della creatinina (Ca/Cr), il quale risulta diagnostico di FHH quando <0.01 [2].

PRESENTAZIONE DEL CASO

Ragazzo di 14 anni si presentava per riscontro agli esami di routine di ipercalcemia. Lamentava astenia e sonnolenza diurna. In anamnesi personale riferiva dislessia ed epilessia. Non assumeva abitualmente farmaci. La curva di crescita e lo sviluppo puberale risultavano normali. L'ecografia del collo non mostrava paratiroidi ingrandite.

Agli esami ematici: TSH 2.13 mUI/mL, 25-OH VitD 19 ng/mL (v.n. 20-100), PTH 56.4 pg/mL (v.n. 6.5-36.8), Calcemia 11.2 mg/dL (v.n. 8.5-10.5), Fosforemia 5.3 mg/dL (v.n. 4-7), Calcio ionizzato 1.28 mmol/L (v.n. 1.17-1.30), Albuminemia 4.6 g/dL (v.n. 3.5-5.0), Creatininemia 0.65 mg (v.n. 0.49-0.86), Magnesemia 2.0 mg/dL (v.n. 1.6-2.6). Alla raccolta urine delle 24 ore (RU 24h): Calciuria 30 mg/24h (v.n. 100-300), Creatininuria 1.11 g/24h (v.n. 0.80-2.00). Il rapporto Ca/Cr risultava <0.001 .

Venivano ripetuti gli esami dopo 6 mesi: Calcemia 10.7 mg/dL, Creatininemia 0.65 mg/dL, Calciuria 54 mg/24h, Creatininuria 1.12 g/24h. Il rapporto Ca/Cr risultava 0.002.

Veniva a questo punto cercata la presenza di ipercalcemia ipocalciurica anche nei familiari di 1° grado.

La sorella di 16 anni presentava: Creatininemia 0.81 mg/dL, Calcemia 11 mg/dL, PTH 34 pg/mL, VitD 23.7 ng/mL, Fosforemia 3.8 mg/dL, Calciuria 84 mg/24h, Creatininuria 0.72 g/24h. Il rapporto Ca/Cr era di 0.008.

Il padre presentava: Creatininemia 0.95 mg/dL, Calcemia 9.9 mg/dL, PTH 41.2 pg/mL, VitD 25.5 ng/mL, Fosforemia 4.1 mg/dL, Calciuria 220 mg/24h, Creatininuria 1.29 g/24h. Il rapporto Ca/Cr era di 0.74.

La madre presentava: Creatininemia 0.67 mg/dL, Calcemia 10.1 mg/dL, PTH 44 pg/mL, VitD 20 ng/mL, Fosforemia 4.2 mg/dL, Calciuria 325 mg/24h, Creatininuria 1.37 g/24h. Il rapporto Ca/Cr era di 0.05.

I test genetici eseguiti in entrambi i fratelli mostravano la presenza di mutazione del gene del CaSR sul cromosoma 3 (3q21.1).

DISCUSSIONE

Abbiamo presentato due fratelli con FHH1, assente nei genitori e quindi con verosimile mutazione de novo a livello del CaSR. Sono stati finora descritti 3 tipi di mutazioni che causano FHH: nell'FHH1 la mutazione (sul cromosoma 3) inattiva la proteina del recettore del CaSR; nell'FHH2 la mutazione (LOF) sul cromosoma 19 inattiva la subunità alfa 11 della proteina G; nell'FHH3 mutazioni mis-sens sul cromosoma 19 provocano l'inattivazione del complesso proteico AP2S1. Clinicamente, i pazienti affetti da FHH1 e FHH2 sono più frequentemente asintomatici rispetto a quelli con FHH3. I nostri due casi confermano tale fenotipo clinico.

TAKE HOME MESSAGES

Nei pazienti con FHH è fondamentale eseguire sia una buona anamnesi familiare sia il dosaggio della calciuria per la diagnosi differenziale con PHPT. La diagnosi viene confermata con la specifica ricerca di mutazioni genetiche. Nei due fratelli da noi descritti, ciò ha permesso di evitare interventi farmacologici o chirurgici non necessari.