

IPERCALCEMIA IPOCALCIURICA FAMILIARE E IPER-PARATIROIDISMO PRIMITIVO: COME DISTINGUERLI?

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

L'ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH) è una sindrome **geneticamente** eterogenea, di cui sono note **tre forme**, a seconda del *locus* genico coinvolto:

- FHH1 (che comprende la maggior parte dei casi descritti): mutazione inattivante il gene del recettore del sensore del calcio (CASR) sul cromosoma 3, la cui funzione principale è quella di regolare il rilascio di PTH dalle ghiandole paratiroidi e il riassorbimento di calcio nel rene;
- FHH2: mutazioni a carico del braccio corto del cromosoma 19;
- FHH3: mutazioni a carico del braccio lungo del cromosoma 19.

Dal punto di vista biochimico, l'FHH si caratterizza per:

1. ipercalcemia asintomatica (valori di calcio solitamente < 12 mg/dL);
2. livelli di calciuria bassa o normale;
3. livelli di PTH inappropriatamente normali.

Il **sospetto** di FHH deve essere posto in presenza di un rapporto fra *clearance* del calcio e *clearance* della creatinina (ClCa/ClCr) < 0.010.

Dal punto di vista clinico, i soggetti con FHH non presentano un aumentato rischio di nefrolitiasi o di compromissione della massa ossea rispetto alla popolazione generale e la sopravvivenza a lungo termine è sovrapponibile a quella dei soggetti normali.

Un recente studio (1) ha analizzato i dati, provenienti da un'ampia casistica multicentrica francese e raccolti in 15 anni, riguardanti:

- 74 pazienti affetti da FHH di tipo 1 (n = 52) e di tipo 3 (n = 22);
- 60 pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo (IPP);
- 24 soggetti adulti sani.

Su 220 soggetti con sospetto biochimico di FHH, 68 (30.9%) non presentavano alcuna mutazione nota, mentre la presenza di una mutazione in uno dei geni noti è stata identificata in 152 soggetti (69%):

- nel gene *CASR* (FHH1) in 133 soggetti (60.4%);
- nel gene *AP2S1* (FHH3) in 19 soggetti (8.6%);
- nel gene *GNA11* (FHH2) in nessun soggetto.

Analizzando i pazienti con FHH3 vs quelli con FHH1, si osserva una differenza statisticamente significativa nei livelli sierici della calcemia (2.85 mmol/L vs 2.62 mmol/L, $p < 0.05$) mentre un *trend* non significativo riguardava i livelli sierici di magnesio (0.90 mmol/L vs 0.82 mmol/L), anche se quest'ultimo dato era presente solo in 9/22 pazienti con FHH3. Gli autori attribuiscono questa differenza a un maggior riassorbimento del calcio a livello del tubulo renale.

Non è stata riscontrata alcuna differenza nei valori di PTH, fosfatemia, calciuria, 25OH-vitamina D o filtrato glomerulare e non sono state trovate differenze biochimiche nei pazienti con FHH che non presentavano alcuna mutazione nota.

Nel 23% dei soggetti con FHH sono stati evidenziati livelli di PTH elevati. **Non sempre risulta semplice differenziare l'IPP dall'FHH, perché il fenotipo FHH dipende dal grado di compromissione funzionale complessiva del CASR.** A volte, infatti, si può riscontrare la presenza di una calciuria più elevata (FHH diagnosticata anche in pazienti con ClCa/ClCr compresa tra 0.010 e 0.020) o valori di PTH superiori al *range* di riferimento.



Commenti

La **forza** dello studio risiede nell'ampio numero di soggetti analizzati (220 probandi) con sospetto FHH, numero consistente poiché si ritiene che la prevalenza di FHH si attesti tra 1/10.000 e 1/100.000 (vs 3–13/100 per l'IPP).

I **limiti** del lavoro riguardano essenzialmente il metodo di selezione dei soggetti con sospetto FHH, soprattutto per i pazienti geneticamente negativi. Non è chiaro, infatti, se siano state escluse mutazioni a carico di altri geni coinvolti nelle sindromi ipercalcemiche familiari (MEN-1, RET, CDC73).

In conclusione, questo studio conferma in parte quanto già pubblicato da Hannan (2), in cui, anche se con un disegno differente, venivano riscontrate **maggiore concentrazione sierica di calcio e magnesio e ridotta concentrazione di calcio urinario nei soggetti con FHH3 (51 soggetti) rispetto ai soggetti con FHH1 (43 soggetti)**.

Clinicamente, **l'evidenza di livelli di calcemia più elevata nei soggetti affetti da FHH3 è rilevante**: la calcemia, infatti, è uno dei criteri utilizzati per indirizzare il paziente all'intervento chirurgico. Pertanto si conferma **l'importanza della diagnosi differenziale tra FHH e PHPT al fine di evitare un intervento chirurgico inutile**.

Bibliografia

1. Vargas-Poussou R, Mansour-Hendili L, Baron S, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia types 1 and 3 and primary hyperparathyroidism: similarities and differences. J Clin Endocrinol Metab [2016, DOI: org/10.1210/jc.2015-3442](https://doi.org/10.1210/jc.2015-3442).
2. Hannan FM, Howles SA, Rogers A, et al. Adaptor protein-2 sigma subunit mutations causing familial hypocalciuric hypercalcemia type 3 (FHH3) demonstrate genotype-phenotype correlations, codon bias and dominant-negative effect. Hum Mol Genet [2015, 24: 5079-92](https://doi.org/10.1093/hmg/ddu592).