

"Non è sempre questione di metastasi!!"

Uomo di 50 anni, in buona salute fino a circa 12 mesi fa, quando è stato diagnosticato un linfoma di Hodgkin trattato con radioterapia e chemioterapia.

In corso di terapia, ad un controllo di routine rilievo di ipercalcemia (11.4 mg/dl). Pertanto, l'ematologo consigliava la ripetizione della calcemia, albumina, calciuria e PTH.

I valori risultano: calcemia 11.2 mg/dl [8.4-10.2], Alb 3.9 mg/dl, calciuria 180 mg/24 ore e PTH 20 pg/ml [8-40]. L'ematologo interpreta l'ipercalcemia come maligna e pianifica una terapia specifica.

Prima di iniziare la terapia chiede comunque una consulenza endocrinologica. All'esame obiettivo il paziente appare in buone condizioni generali. Peso 70 Kg, H 1.76 m, BMI 23. Nulla da segnalare a carico di organi ed apparati. L'endocrinologo richiede ulteriori esami di controllo: calciuria e creatinuria delle 24 ore, creatinina e PTH. I risultati evidenziano: calciuria 170 mg/24 h, creatinuria 990 mg/24 h, creatinina 0.7 mg/dl, $Ca^{2+}/Cr = 0.009$, PTH 15 pg/ml.

Ci troviamo di fronte a...

- 1) Iperparatiroidismo primario
- 2) Ipercalcemia maligna
- 3) Ipercalcemia ipocalciurica familiare
- 4) Ipercalcemia da farmaci

La Risposta corretta è la n° 3

IPERCALCEMIA IPOCALCIURICA FAMILIARE

perché.....

- L'ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH) è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante caratterizzata da ipercalcemia lieve-moderata, PTH inappropriatamente normale o raramente moderatamente elevato e relativa ipocalciuria. L'ipocalciuria è il dato biochimico principale che differenzia questa patologia dall'iperparatiroidismo primario
- In caso di sospetto clinico di FHH è opportuno eseguire il rapporto tra la clearance del calcio e quello della creatinina. Se questo rapporto è <0.01 rafforza il sospetto di FHH. L'80% dei pazienti con FHH ha questo rapporto <0.01
- Si raccomanda di eseguire una revisione di esami biochimici precedenti per valutare se l'ipercalcemia fosse già presente e rimasta inosservata
- E' raccomandato eseguire lo screening della calcemia nei familiari di primo grado e qualora si identifichi l'ipercalcemia è opportuno eseguire la misurazione del PTH e la valutazione del rapporto tra la clearance del calcio e quello della creatinina
- Se si conferma il sospetto diagnostico potrà essere eseguita l'analisi genetica del recettore del calcio responsabile della FHH tipo 1 (la più frequente) e se negativa quella della G-alfa11 e AP2S1 responsabile della FHH tipo 2 e 3, rispettivamente
- La FHH non necessita di alcuna terapia

Bibliografia di riferimento

1. Hannan FM, Thakker RV. Calcium-sensing receptor (CaSR) mutations and disorders of calcium, electrolyte and water metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;27(3):359-71
2. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, Babinsky VN, Head RA, Cranston T, Rust N, Hobbs MR, Heath H 3rd, Thakker RV. Mutations affecting G-protein subunit α_{11} in hypercalcemia and hypocalcemia. *N Engl J Med.* 2013 Jun 27;368(26):2476-86

3. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, Reed AA, Cranston T, Thakker CE, Gregory L, Rimmer AJ, Rust N, Graham U, Morrison PJ, Hunter SJ, Whyte MP, McVean G, Buck D, Thakker RV. Mutations in AP2S1 cause familial hypocalciuric hypercalcemia type 3. *Nat Genet.* 2013 Jan;45(1):93-7
4. Hannan FM(1), Nesbit MA, Zhang C, Cranston T, Curley AJ, Harding B, Fratter C, Rust N, Christie PT, Turner JJ, Lemos MC, Bowl MR, Bouillon R, Brain C, Bridges N, Burren C, Connell JM, Jung H, Marks E, McCredie D, Mughal Z, Rodda C, Tollefsen S, Brown EM, Yang JJ, Thakker RV. Identification of 70 calcium-sensing receptor mutations in hyper- and hypo-calcaemic patients: evidence for clustering of extracellular domain mutations at calcium-binding sites. *Hum Mol Genet.* 2012 Jun 15;21(12):2768-78
5. Marx SJ. Letter to the editor: Distinguishing typical primary hyperparathyroidism from familial hypocalciuric hypercalcemia by using an index of urinary calcium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Feb;100(2):L29-30