

**Molekulargenetische Diagnostik**  
**bei**  
**Familiärer hypocalciurischer Hypercalcämie (FHH)**  
**oder autosomal dominanter Hypocalcämie (ADH)**

**Mutationen des Calcium-sensing Rezeptors (CaSR, MIM 601199)**

**Indikationen:**

- Differentialdiagnostik des primären Hyperparathyreoidismus
- Differentialdiagnostik des idiopathischen Hypoparathyreoidismus

**Pathophysiologie und klinische Bedeutung:**

Calcium-Ionen spielen eine wichtige Rolle für eine Reihe von Körperfunktionen wie Blutgerinnung, normale Erregbarkeit von Nerven- und Muskelgewebe und Muskelkontraktion. Der Calcium-Sensing Rezeptor (CaSR) ist in der Lage, geringe Veränderungen der Konzentration von zirkulierendem Calcium zu erfassen und diese Information an intrazelluläre Signalwege weiterzuleiten. Der CaSR ist ein G-Protein gekoppelter Rezeptor, der vorwiegend in den Hauptzellen der Nebenschilddrüse und in den Tubuluszellen der Niere exprimiert wird. Die Zellen der Nebenschilddrüse reagieren mit Hilfe des CaSR auf eine Verminderung der extrazellulären Calciumkonzentration mit einer gesteigerten Freisetzung von Parathormon (PTH), das seinerseits die Calciumkonzentration im Blut anhebt. Eine erhöhte Calciumkonzentration senkt die PTH-Freisetzung.

1993 zeigten Pollak et al., dass Mutationen des humanen CaSR-Gens, das auf Chromosom 13q13.3 – q21 lokalisiert ist, sowohl zu einer familiären hypocalciurischen Hypercalcämie (FHH) als auch zu einer autosomal dominanten Hypocalcämie (ADH) führen können. Die FHH ist auf inaktivierende Mutationen des CaSR-Gens zurückzuführen, während die ADH durch aktivierende Mutationen ausgelöst wird.

**Familiäre hypocalciurische Hypercalcämie (FHH)**

Die familiäre hypocalciurische Hypercalcämie (FHH) wurde 1972 erstmals von Foley et al. beschrieben. Die Häufigkeit der Erkrankung beträgt etwa 1% bezogen auf alle Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus. Die FHH ist charakterisiert durch eine mild bis moderat erhöhte Calciumkonzentration im Serum (<12 mg/dL; 3 mmol/L), eine milde Hypermagnesiämie und eine normale bis leicht erhöhte PTH-Konzentration. Schlüsselbefund ist eine relative Hypocalciurie gemessen an der Hypercalcämie, das Verhältnis von Calcium- zu Creatininclearance ist unter 0,01 erniedrigt. Bei der FHH handelt es sich um eine autosomal dominant vererbte Erkrankung mit einer Penetranz von fast 100%. Die FHH ist eine genetisch heterogene Erkrankung, wobei etwa bei zwei Drittel aller Patienten Mutationen im CaSR-Gen nachgewiesen werden. Die Mutationen (meist "missense" Mutationen) verteilen sich auf die 6 kodierenden Exons des CaSR-Gens, ohne besondere "hot spots" erkennen zu lassen. Ein zweiter Locus für die FHH liegt auf Chromosom 19p13.3 und ein dritter auf Chromosom 19q13.

Da etwa 5 – 10% der Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus einen PTH-Spiegel im oberen Normbereich haben, ist es oftmals schwierig, eine familiäre hypocalciurische Hypercalcämie von einem milden primären Hyperparathyreoidismus zu unterscheiden (Gunn und Wallace, 1992). Bei Patienten mit FHH führt eine Entfernung der Nebenschilddrüsen jedoch **nicht** zu einer Normalisierung des Serum

Calciumspiegels (siehe auch Merkblatt Diagnostik und Therapie hereditärer Formen des primären Hyperparathyreoidismus).

### **Autosomal dominante Hypocalcämie (ADH)**

Die autosomal dominante Hypocalcämie ist das Spiegelbild der FHH. Die Serum-Calciumkonzentrationen liegen im Bereich von 6 – 8 mg/dL (1.5 – 2 mmol/L), die Serum-PTH-Konzentrationen liegen im Normbereich und im Gegensatz zu anderen Ursachen einer Hypocalcämie ist die Ausscheidung von Calcium im Urin normal bis hoch. Diese Erkrankung ist mit aktivierenden Mutationen im CaSR-Gen assoziiert. Die autosomal dominante Hypocalcämie stellt eine wichtige Differentialdiagnose zum idiopathischen Hypoparathyreoidismus dar. Bei Patienten mit ADH kann die erhöhte Calcium-ausscheidung in der Niere zur Entstehung von Nierensteinen und einer Nephrocalcinose bis hin zur Niereninsuffizienz führen, daher muß die Anhebung des Calciumspiegels sehr vorsichtig erfolgen. Ziel der Therapie ist die Anhebung des Serum-Calciumspiegels bei symptomatischen Patienten in den unteren Normbereich.

#### **Methode:**

DNA-Extraktion, PCR und Sequenzierung der codierenden Exons 2 – 7 und aller Exon/Intron-Übergänge

#### **Untersuchungsmaterial**

2 ml EDTA Blut; normaler Postversand

**Dauer der Untersuchung:** 4 – 6 Wochen

#### **Literatur**

Pollak M R et al. Mutations in the human Ca<sup>(2+)</sup>-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism (1993) Cell 75:1297-1303

Foley T P et al. Familial benign hypercalcemia (1972) J Pediat. 81: 1060-1067

Gunn I R & Wallace J R Urine calcium and serum ionized calcium, total calcium and parathyroid hormone concentrations in the diagnosis of primary hyperparathyroidism and familial benign hypercalcaemia (1992) Ann Clin Biochem. Jan;29 ( Pt 1):52-8

Brown E M, Pollak M R & Hebert S C The extracellular calcium-sensing-receptor: Its Role in Health and Disease (1992) Annu Rev Med 49: 15-29

Pearce S H S & Thakker R V The calcium-sensing receptor: insights into extracellular calcium homeostasis in health and disease (1997) J Endocrinol 154(3):371-8

Chattopadhyay N et al. The calcium-sensing receptor: a window into the physiology and pathophysiology of mineral ion metabolism (1996) Endocr Rev. Aug;17(4):289-307

Die angegebene Literatur können Sie per Fax oder E-mail in unserem Labor anfordern. **Stand 02/2005**