

СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ СИНДРОМА СЕМЕЙНОЙ ГИПОКАЛЬЦИУРИЧЕСКОЙ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ



© Ю.А. Крупинова*, А.А. Алмасханова, А.К. Еремкина, Е.Е. Бибики, Е.В. Васильев, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (familial hypocalciuric hypercalcemia, FHH) — редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. FHH, как правило, развивается вследствие гетерозиготной инактивирующей мутации в гене кальций-чувствительного рецептора (*CASR*), реже — по причине гетерозиготных мутаций в *GNA11* и *AP2S1*. Мутации в *CASR* изменяют порог чувствительности к кальцию, что приводит к повышению его концентрации в сыворотке для подавления синтеза паратгормона. В проксимальных канальцах почек увеличивается реабсорбция кальция, развиваются гиперкальциемия и гипокальциурия. В большинстве случаев FHH может протекать бессимптомно или сопровождаться невыраженными клиническими проявлениями. В отличие от первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), FHH не требует хирургического лечения, в связи с чем крайне важной является дифференциальная диагностика этих двух состояний. Учитывая генетическую природу заболевания, ближайшие родственники пробында с FHH требуют исключения наследования болезни.

Нами представлена серия клинических случаев с генетически подтвержденным диагнозом FHH. Описанные наблюдения свидетельствуют о разнообразии клинических проявлений заболевания и сложностях дифференциальной диагностики с ПГПТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: семейная гипокальциурическая гиперкальциемия; кальций-чувствительный рецептор; *CASR*; первичный гиперпаратиреоз.

A SERIES OF CLINICAL CASES OF FAMILIAL HYPOCALCIURIC HYPERCALCEMIA SYNDROME

© Julia A. Krupinova*, Alina A. Almaskhanova, Anna K. Eremkina, Ekaterina E. Bibik, Evgeny V. Vasilyev, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) – rare disease with predominantly autosomal dominant inheritance. FHH typically develops due to a heterozygous inactivating mutation in the calcium-sensitive receptor gene (*CASR*), less commonly due to heterozygous mutations in *GNA11* and *AP2S1*. *CASR* mutations lead to an increase in the threshold for calcium sensitivity, which requires a higher concentration in serum to reduce the release of PTH. These changes are accompanied by an increase of calcium and magnesium reabsorption in the proximal tubules, which leads to hypercalcemia and hypocalciuria. Basically, FHH may be asymptomatic or accompanied by mild hypercalcemia. FHH doesn't require surgical treatment, unlike primary hyperparathyroidism (PHPT), therefore, differential diagnosis of these two conditions is extremely important. In addition, immediate relatives of a proband with FHH also require the exclusion of disease inheritance. We analyzed a series of clinical cases with a genetically confirmed diagnosis of FHH. Our clinical cases indicate a variety of clinical manifestations and the difficulties of differential diagnosis with PHPT.

KEYWORDS: familial hypocalciuric hypercalcemia; calcium-sensitive receptor; *CASR*; primary hyperparathyroidism.

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (familial hypocalciuric hypercalcemia, FHH) — редкое заболевание с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования [1, 2]. Как правило, FHH развивается вследствие гетерозиготной инактивирующей мутации в гене кальций-чувствительного рецептора (*CASR*), реже — в *GNA11* и *AP2S1* [3]. При этом в 30% случаев заболевание остается без установленной генетической причины. Лабораторные показатели характеризуются сочетанием целевого или умеренно повышенного паратиреоидного гормона (ПТГ) и гиперкальциемии с нормальным или сниженным уровнем экскреции кальция с мочой [1, 4]. FHH может протекать бессимптомно или сопровождаться невыраженными клиническими проявлениями [5, 6]. В отличие от пер-

вичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), FHH не требует хирургического лечения, в связи с чем крайне важна дифференциальная диагностика этих двух заболеваний [7, 8].

По данным популяционных исследований, частота FHH находится в диапазоне от 1:10 000 до 1:100 000 с равной встречаемостью среди мужчин и женщин, тогда как заболеваемость ПГПТ составляет 30 на 10 000 населения и преобладает среди женщин в менопаузе [9]. Оценка истинной распространенности FHH затруднена ввиду частого бессимптомного течения и сложности постановки диагноза. Среди всех пациентов, подвергшихся хирургическому лечению ПГПТ, в 9–23% случаев имела место несвоевременно диагностированная FHH [10, 11].

ОРГАНИЗАЦИЯ КАЛЬЦИЙ-ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО РЕЦЕПТОРА

CaSR относится к классу рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR), и состоит из 1078 аминокислот [12–14]. Ген, кодирующий CaSR, находится на длинном плече 3 хромосомы (3q13.3–21), включает 8 экзонов и 103 триплета нуклеотидов [15]. Регуляция экспрессии *CASR* играет значимую роль в патогенезе нарушений фосфорно-кальциевого обмена. *CASR* наиболее широко экспрессируется в околощитовидных железах (ОЩЖ), а также почечных канальцах и в меньшей степени в других тканях [12, 14, 15]. В промоторе *CASR* присутствует витамин-D-чувствительный участок, и при повышении концентрации 1,25(OH)₂D в крови стимулируется экспрессия мРНК *CASR* в ОЩЖ. Подобные изменения приводят к увеличению чувствительности желез к внеклеточной концентрации ионизированного кальция (Ca²⁺) и подавлению секреции ПТГ [15].

Аминокислотные последовательности CaSR включают в себя NH₂-концевой внеклеточный домен и большой внутриклеточный COOH-концевой фрагмент [5]. Ионы Ca²⁺ связываются с внеклеточной частью рецептора, в то время как его внутриклеточные домены приводят к конформационным изменениям и G-белок-опосредованной передаче сигнала [5]. CaSR взаимодействует с различными α-субъединицами G-белка для контроля нисходящих сигнальных путей [5, 16] (рис. 1). Передача сигналов посредством CaSR является лиганд-направленной, т.е. зависит от подтипа трансмембранных рецепторов и вторичных посредников, а также белков-адаптеров, контролирующих сборку сигнальных молекулярных комплексов [3, 16]. Стимуляция GPCR приводит к активации фосфолипазы C, мобилизации ионов Ca²⁺ и далее Ca²⁺-зависимому ингибированию аденилатциклазы. Функция вторичного посредника диацилглицерола состоит в активации протеинкиназы C, которая участвует в регуляции каскада фосфорилирования белков, включая сигнальные пути: митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK — mitogen-activated protein kinase) и ERK (extracellular signal-regulated kinase, Ras-ERK, MAPK/ERK). Указанные сигнальные пути участвуют в транскрипции генов, ответственных за дифференцировку, пролиферацию и выживание клеток [3, 12, 14].

Увеличение концентрации цитозольного Ca²⁺ подавляет секрецию ПТГ главными клетками ОЩЖ и уменьшает реабсорбцию Ca²⁺ в почечных канальцах [14]. Физиологически важными активаторами и агонистами CaSR являются Ca²⁺, магний (Mg²⁺), L-аминокислоты, полиамины и γ-глутамилпептиды, такие анионы, как фосфат, сульфат [3, 12].

Мутации в *CASR* могут приводить к увеличению порога чувствительности к Ca²⁺, что, в свою очередь, требует более высокой его концентрации в сыворотке для подавления синтеза и секреции ПТГ. В проксимальных канальцах почек увеличивается реабсорбция кальция, вследствие чего развиваются гиперкальциемия и гипокальциурия [14].

ТИПЫ ФНН (1-3)

ФНН типа 1 (OMIM # 145980) является наиболее распространенной формой заболевания, обусловленной

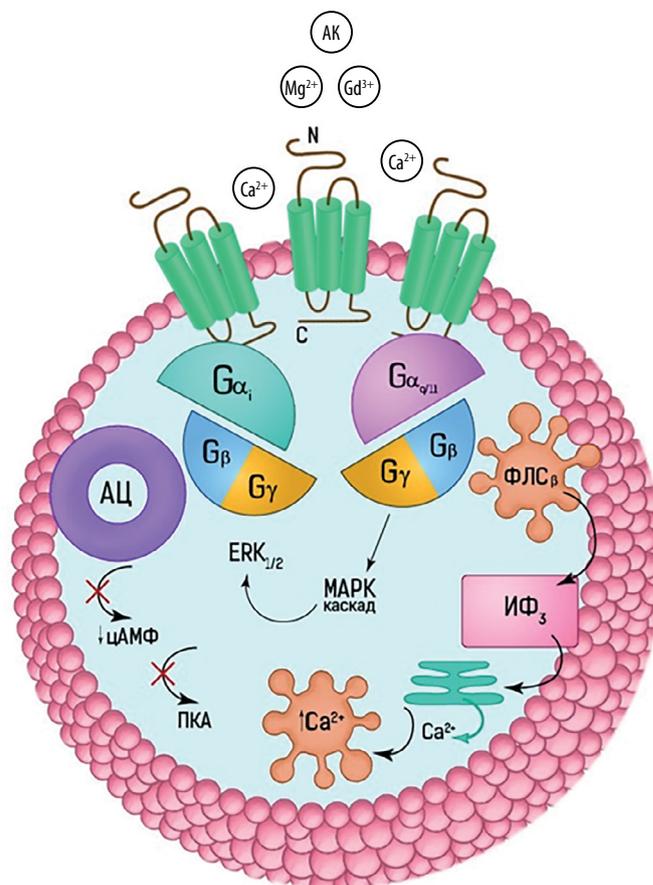


Рисунок 1. Внутриклеточные сигнальные пути. Ca²⁺ и другие физиологические агонисты, включая Mg²⁺, аминокислоты и полиамины, способствуют активации либо Gαi, либо Gαq/11, которые приводят к ингибированию аденилатциклазы и фосфолипазы C соответственно. Первый путь ассоциирован со снижением цАМФ и ингибированием протеинкиназы А. Второй способствует синтезу диацилглицерола (DAG) и инозитола-1,4,5-трифосфата (ИФ₃) посредством CaSR-индуцированной активации GPCR и фосфолипазы C. DAG активирует протеинкиназу C (ПКК), что приводит к фосфорилированию белков, высвобождению кальция из внутриклеточного депо и активации каскадов MAPK и внеклеточной сигнальной киназы (ERK1/2): С — С-конец CaSR; PKA — протеинкиназа А; АК — аминокислоты; АЦ — аденилатциклаза; Gαi, Gαq и Gγ — различные субъединицы G-белка.

зародышевой гетерозиготной мутацией в гене *CASR*, на которую приходится около 65% всех случаев. Примерно 50% мутаций в *CASR*, ассоциированных с ФНН1, нарушают биосинтез и посттрансляционный процессинг белка CaSR внутри эндоплазматического ретикула или аппарата Гольджи [3]. Большинство мутаций (более 85%) представлены миссенс-заменами, в свою очередь, на точечные нонсенс-мутации, хромосомные перестройки по типу делеций, инсерций, а также мутации сайта сплайсинга приходится менее 15%. ФНН1 обычно имеет доброкачественное течение без значимых осложнений. В редких случаях встречаются гомозиготные или гетерозиготные мутации *CASR*, ассоциированные с неонатальным тяжелым гиперпаратиреозом (NSHPT) [3, 4].

ФНН типа 2 (OMIM # 145981) составляет около 10% случаев заболевания и развивается вследствие гетерозиготных мутаций в гене *GNA11* (19p13), кодирующем субъединицу G-α11 [6] с нарушением CaSR-опосредованной передачи сигналов [3, 17]. Мутации при ФНН2 включают три миссенс-замены: Thr54Met, Leu135Gln и Phe220Ser и хромосомную aberrацию по типу делеции изолейцина (Ile200del).

ФНН типа 3 (OMIM # 600740) является самой тяжелой формой ФНН, вызванной гетерозиготными мутациями в гене *AP2S1*, который кодирует белок-адаптер 2 σ -субъединицы. Гетерозиготные мутации в *AP2S1* выявляются у 13–20% пациентов с ФНН в отсутствие мутаций в *CASR* [11, 18, 19]. ФНН3 характеризуется значительным повышением сывороточного кальция, магния, снижением экскреции кальция с мочой, а также ранним развитием симптомов заболевания [10]. Мутации в *AP2S1* включают миссенс-замены Arg15Cys, Arg15His или Arg15Leu, которые в дальнейшем изменяют экспрессию CaSR на клеточной мембране, тем самым нарушая эндоцитоз и последующую передачу сигнала [10, 20].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для ФНН в большинстве случаев характерно бессимптомное течение, однако у лиц с выраженной гиперкальциемией могут отмечаться неспецифические жалобы в виде мышечной слабости, повышенной утомляемости, артралгии и жажды [21]. Описаны единичные случаи острого панкреатита [22–24], хондрокальциноза [25, 26]. Несколько чаще наблюдался нефролитиаз [20]. У ряда пациентов отмечались снижение минеральной плотности кости (МПК) [20], а также остеомалация в условиях гипофосфатемии [25]. Имеются данные о присоединении неврологических и психических расстройств [6, 27, 28] как при тяжелом течении ФНН [29, 31–34], так и при ПГПТ [30].

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Основная цель дифференциальной диагностики ФНН заключается в исключении ПГПТ, так как лечебная тактика при этих заболеваниях различна [32]. Необходимо обследовать пациента на предмет наличия дефицита витамина 25(OH)D и нарушений фильтрационной функции почек [35]. Крайне редко встречается сочетание ФНН и ПГПТ, что значительно затрудняет диагностический поиск [6, 32].

ФНН характеризуется невыраженной гиперкальциемией (как правило, не более 3,0 ммоль/л), нормальным (до 80%) или повышенным уровнем ПТГ в крови и относительно низкой почечной экскрецией кальция с мочой [3, 17, 35]. В ряде случаев могут определяться умеренные гипофосфатемия и гипермагниемия. В отличие от ПГПТ, снижение фильтрационной функции почек для пациентов с ФНН не характерно [17, 36].

Наиболее важным этапом дифференциальной диагностики является определение суточной экскреции кальция с мочой. В исследовании S.E. Christensen и соавт. была определена отрезная точка суточной кальциурии для дифференциальной диагностики ФНН и ПГПТ менее 5,45 ммоль и менее 0,52 ммоль/ммоль для клиренса креатинина в суточной моче [30]. Расчет отношения почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина (CCCR) можно провести при помощи формулы: $CaCl/CrCl = [Ca_u \times Cr_s] / [Cr_u \times Ca_s]$, где CaCl — клиренс кальция; CrCl — клиренс креатинина; Ca_u — концентрация кальция в моче (ммоль/л); Cr_s — концентрация креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л); Cr_u — концентрация креатинина в моче (мкмоль/л); Ca_s — концентрация кальция в сыворотке крови (ммоль/л) [10, 32, 37].

В исследовании S.E. Christensen и соавт., в которое вошли 54 пациента с ФНН и мутациями в гене *CASR* и 97 пациентов с ПГПТ, было подтверждено, что расчет CCCR, в отличие от суточной экскреции кальция и креатинина в моче, характеризуется меньшим количеством ошибочных результатов. По полученным данным, показатель CCCR менее 0,02 определялся у 98% (53/54) пациентов с ФНН и у 35% (34/97) пациентов с ПГПТ. Отрезная точка для CCCR <0,0115 чаще соответствовала ФНН (65%), а CCCR в диапазоне от 0,01 до 0,02 наблюдалось как при ФНН (35%), так и при ПГПТ (33%). Таким образом, при обследовании пациентов с подозрением на ФНН экспертами было предложено использовать 2 диагностических этапа: расчет CCCR с последующим анализом гена *CASR* [32, 38].

Не стоит забывать, что топическая диагностика (ультразвуковое исследование (УЗИ), сцинтиграфия ^{99m}Tc -МИБИ с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронная эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ/КТ)) образований ОЩЖ проводится только пациентам с установленным диагнозом ПГПТ, которым планируется хирургическое лечение. Инструментальные методы визуализации ОЩЖ не позволяют провести дифференциальную диагностику между ПГПТ и ФНН [6, 32, 38, 39].

Постановка диагноза ФНН затруднена в случае отсутствия мутаций в гене *CASR* у пациентов с типичной клинико-лабораторной картиной. Доступность генетического анализа с определением мутаций в генах *GNA11* и *AP2S1* и других генов-кандидатов, вовлеченных в патологический процесс, ограничена. Поэтому необходимым условием в диагностике ФНН является скрининг членов семьи первой линии родства.

ЛЕЧЕНИЕ

Заболевание не требует специфического лечения. Хирургическое удаление ОЩЖ не устраняет этиологической причины развития ФНН, поэтому в послеоперационном периоде может наблюдаться лишь транзитное снижение уровня кальция сыворотки крови с последующим лабораторным рецидивом. Субтотальная или тотальная паратиреоидэктомия (ПТЭ) может рассматриваться как паллиативный метод лечения в самых тяжелых случаях, характеризующихся значимым повышением ПТГ, жизнеугрожающей гиперкальциемией и ассоциированными с ней состояниями [3]. Напротив, при ПГПТ хирургическое лечение является единственным радикальным методом, приводящим к нормализации уровня кальция и ПТГ в крови, устранению или предотвращению прогрессирования осложнения заболевания [40, 41].

В некоторых случаях ФНН возможно пробное назначение цинакальцета, который является аллостерическим модулятором рецептора CaSR. Он повышает чувствительность CaSR к внеклеточному кальцию и, как следствие, снижает секрецию ПТГ [40–42]. При этом лечение цинакальцетом пациентов с ФНН эффективно только в том случае, если кальцимитетик будет способен модифицировать функцию мутированного белка CaSR. Первое

упоминание об использовании кальцимитетиков при ФНН с положительным эффектом встречается в клиническом наблюдении Timmers H.J.L.M. и соавт. [43]. По данным экспериментальных исследований *in vitro*, около трети всех инактивирующих мутаций *CASR* чувствительны к кальцимитетикам [44]. Начальная доза препарата составляет 30 мг в сутки с последующим увеличением при необходимости. Титрация дозы препарата проводится исходя из уровней кальция и ПТГ в крови, а также степени выраженности клинических симптомов [40, 42].

Мы представляем серию клинических случаев семей с генетически верифицированной ФНН, демонстрирующих широкую вариабельность клинического течения заболевания.

Четырем членам из трех семей с ФНН проведено молекулярно-генетическое исследование *CASR* путем прямого секвенирования по Сэнгеру. У троих пациентов с развернутой клинической картиной ФНН выявлены патологические мутации в гене *CASR*. Остальные члены родословных в настоящее время недоступны для обследования.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Клинический случай №1

Пациент В., 47 лет, обратился в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в июле 2017 г. с жалобами на выраженную головную боль, которая беспокоила его в течение последних 5 лет. В июне 2017 г. впервые выявлено повышение уровней общего кальция кро-

ви до 3,4 ммоль/л (2,15–2,55), Ca^{2+} до 1,51 ммоль/л (1,03–1,29), ПТГ до 13,53 пмоль/л (1,6–6,9). В дальнейшем выраженная гиперкальциемия подтверждалась неоднократно. По результатам эзофагогастродуоденоскопии выявлен поверхностный гастробульбит. При рентгеновской денситометрии данных за остеопороз получено не было (МПКВ в шейке бедренной кости (Neck) -1,3 SD, в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) -0,7 SD, в дистальном отделе лучевой кости (Radius 33%) 0,3 SD по Z-критерию). Состояние было расценено как ПГПТ, и, учитывая молодой возраст пациента и выраженную гиперкальциемию, рекомендовано хирургическое лечение в плановом порядке. По результатам топических методов обследования первой линии (УЗИ и скинтиграфии ОЩЖ с ^{99m}Tc -МИБИ в сочетании с ОФЭКТ/КТ) объемные образования ОЩЖ в местах их типичного расположения не визуализированы. Дополнительные методы исследования, включая МСКТ шеи с контрастным усилением и ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином, также не дали результатов.

Пациент был направлен в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. В ходе обследования впервые была определена экскреция кальция в моче и выявлена гипокальциурия (1,5 ммоль/л (2,5–8), CCCR составил 0,0078), что позволило заподозрить синдром ФНН. Учитывая полученные данные, были обследованы родственники пациента первой линии: сестра (45 лет, CCCR 0,0036), ее дочь (24 года, CCCR 0,0070) и сыновья пациента. У младшего сына (18 лет) уровень CCCR составил 0,0088, у старшего сына (26 лет) — CCCR 0,0102 (рис. 2). В дальнейшем

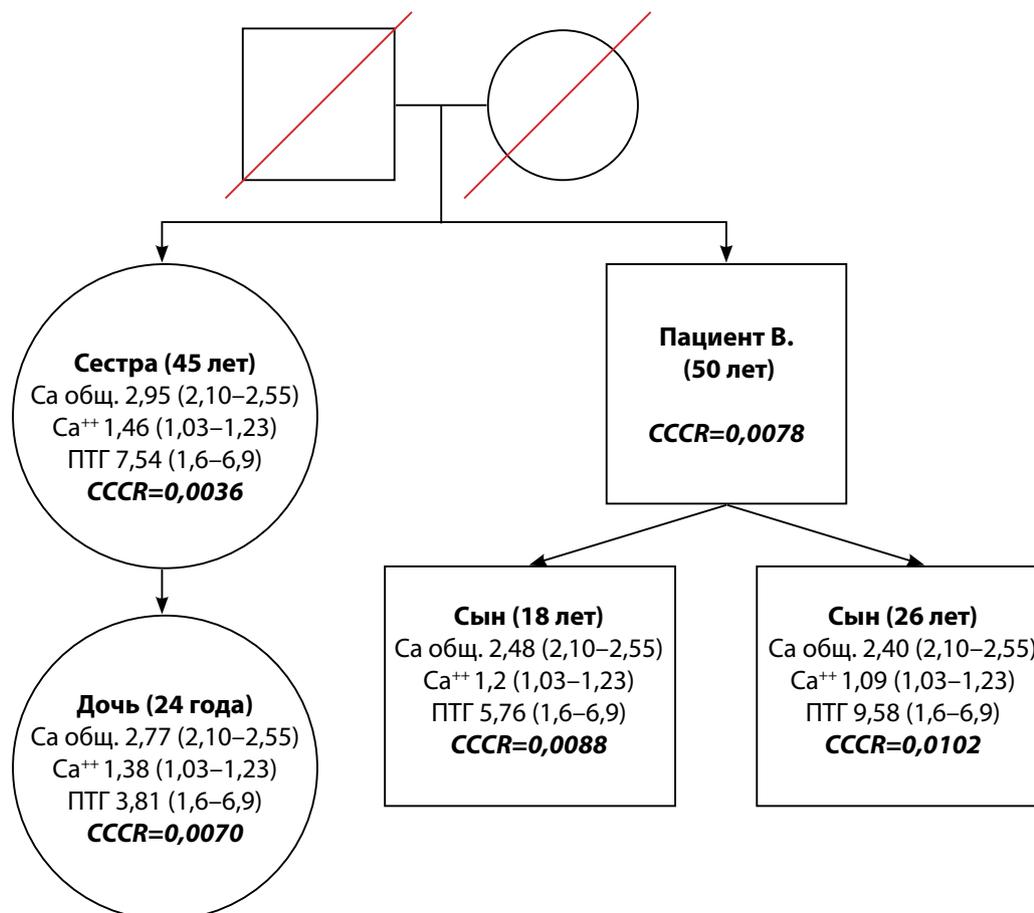


Рисунок 2. Семейный анамнез наследования гипокальциурической гиперкальциемии у пациента В; Ca общ. — общий кальций сыворотки крови; Ca⁺⁺ — ионизированный кальций; ПТГ — паратгормон; CCCR — отношение почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина.

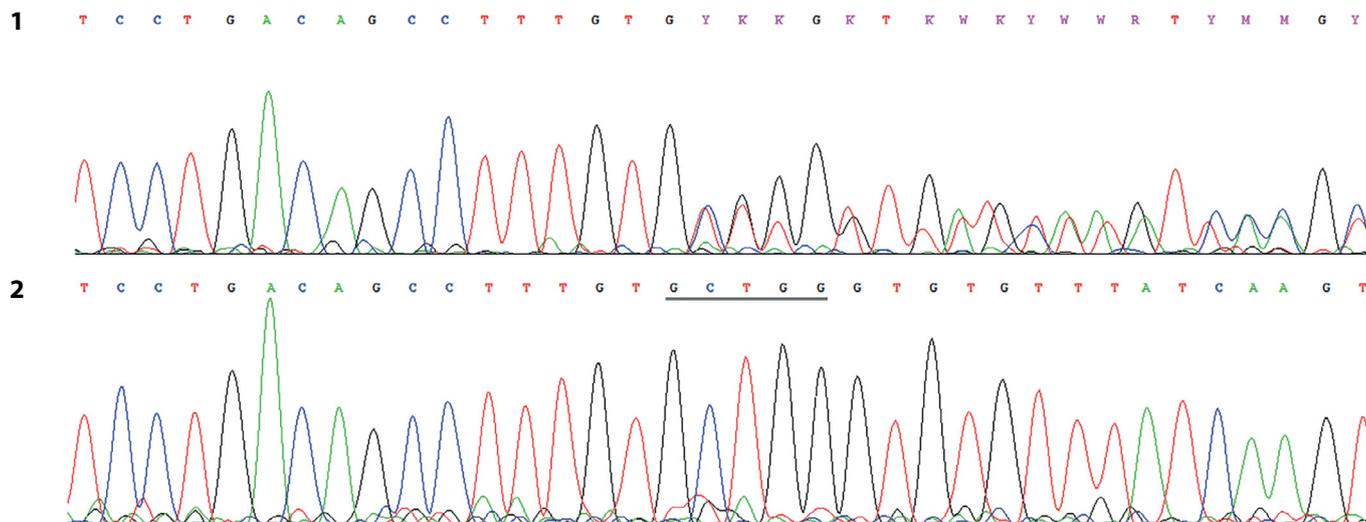


Рисунок 3. Хроматограмма 7 экзона *CASR* — секвенирование по Сэнгеру: делеция с.1890_1894del (1) и нормальная последовательность (2). Делетированные нуклеотиды подчеркнуты.

по результатам молекулярно-генетического анализа *CASR* у пробанда установлена гетерозиготная делеция 5 п.н. в 7 экзоне гена (NM_000388.4) с.1890_1894del:p.V630fs. Данная мутация приводит к сдвигу рамки считывания при трансляции мРНК после 630 кодона и, как следствие, нарушению структуры белка CaSR. Выявленная мутация описана нами впервые. Результат секвенирования представлен на рисунке 3. У сына пробанда мутация не обнаружена.

С целью коррекции гиперкальциемии пациенту рекомендовано расширение питьевого режима до 1,5–2,0 л/сут, исключение продуктов, богатых кальцием, терапия цинакальцетом 30 мг по 1 таблетке 2 р/сут. При повторном обращении через 2 месяца на фоне консервативного лечения у больного значимой положительной динамики не наблюдалось. По данным лабораторного обследования сохранялись признаки гиперкальциемии на фоне повышенного уровня ПТГ: кальций общий сыворотки крови 2,98–3,0 ммоль/л (2,15–2,55), Ca^{2+} 1,5–1,56 ммоль/л (1,03–1,29), ПТГ 14,1–11,63 пмоль/л (1,6–6,9). В связи с этим терапия цинакальцетом была прекращена, и рекомендовано динамическое наблюдение.

Клинический случай № 2

Пациентка Д., 56 лет, обратилась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 2019 г. с жалобами на боли в крупных суставах, в поясничном отделе позвоночника, учащенное сердцебиение. Из анамнеза известно, что в течение 15 лет она страдала язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с редкими обострениями. В 2012 г. у нее впервые зафиксировано повышение уровня Ca^{2+} до 1,47 ммоль/л (1,05–1,29), альбумин-скорректированного кальция до 3,2 ммоль/л (2,2–2,6), однако в течение последующих 5 лет женщина не обследовалась. В 2017 г. ввиду сохраняющейся гиперкальциемии (кальций общий — 3,17 ммоль/л (2,2–2,6), Ca^{2+} — 1,46 ммоль/л (1,05–1,29)) проводился онкопоиск. Со стороны желудочно-кишечного тракта, молочных желез и органов малого таза органической патологии не выявлено. Коррекция гиперкальциемии не проводилась.

При плановом лабораторном обследовании через год были получены следующие результаты: кальций общий — 3,37 ммоль/л (2,2–2,6), Ca^{2+} — 1,8 ммоль/л (1,05–1,29), фосфор — 0,78 ммоль/л (0,9–1,32), ПТГ — 10,9 пмоль/л (1,3–9,3), 25(OH)D — 8 нг/мл. Учитывая дефицит 25(OH)D, проводилась терапия колекальциферолом 3000 МЕ/сут. Спустя месяц от начала лечения определялась положительная динамика в виде увеличения уровня 25(OH)D до 26,4 нг/мл и снижения уровня ПТГ до 7,3 пмоль/л (1,3–9,3) без значимого нарастания гиперкальциемии: кальций общий — 3,4 ммоль/л (2,2–2,6), Ca^{2+} — 1,86 ммоль/л (1,05–1,29). Выведение кальция с суточной мочой было снижено до 0,34 ммоль/сут (2,5–7,5). По данным УЗИ почек были выявлены микролиты, скорость клубочковой фильтрации составила 56 мл/мин/1,73 м². По результатам рентгеновской денситометрии диагностирован остеопороз (снижение МПК в шейке бедра до -3,04 SD, в поясничных позвонках — до -2,57 SD по Т-критерию).

При поступлении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России у пациентки была подтверждена гиперкальциемия (альбумин-скорректированный кальций — 2,94 ммоль/л (2,15–2,55), Ca^{2+} — 1,39 ммоль/л (1,03–1,29)) в сочетании с повышенным уровнем ПТГ до 123 пг/мл (15–65) и суточной гипокальциемией — 0,6 ммоль/сут (2,5–8). СССР составило 0,0013 при СКФ 99 мл/мин/1,73 м². Убедительных УЗ-данных за наличие образований ОЩЖ получено не было. Снижение МПК в лучевой кости соответствовало остеопении (-2,0 SD по Т-критерию), признаки нефролитиаза при УЗИ отсутствовали. С целью коррекции гиперкальциемии у пациентки инициирована терапия кальцимитетиком (цинакальцет 30 мг/сут) с положительной динамикой кальциемии в виде снижения альбумин-скорректированного кальция до 2,81 ммоль/л. В связи с наличием остеопороза женщине дополнительно рекомендованы антиостеопоретическая терапия и прием нативного витамина D в поддерживающей дозе под контролем показателей минерального обмена. По результатам секвенирования *CASR* выявлен гетерозиготный вариант с.554G>A p.R185Q, подтверждающий FHN (рис. 4).

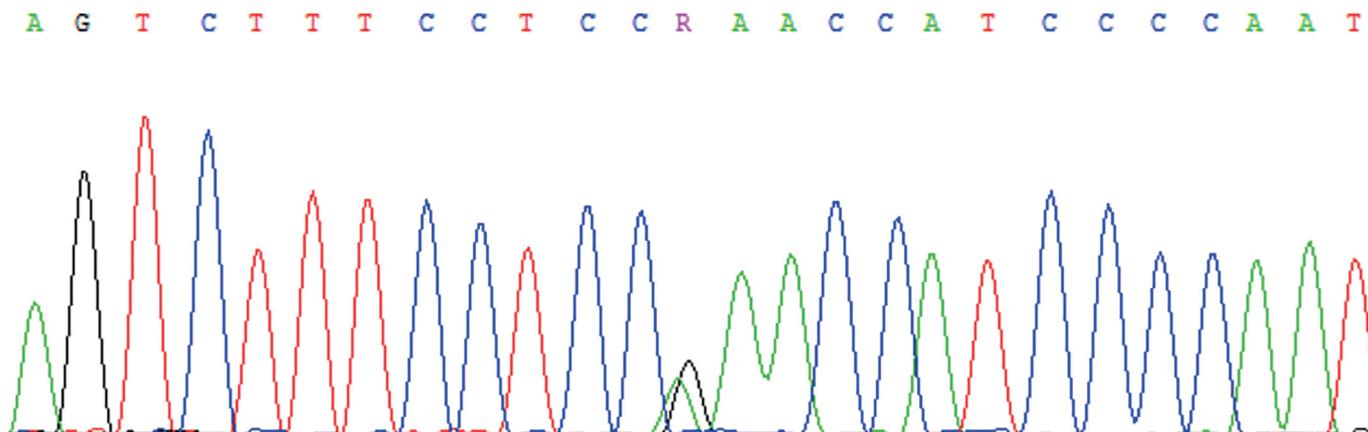


Рисунок 4. Хроматограмма 4 экзона *CASR* – секвенирование по Сэнгеру: миссенс-мутация c.554G>A.

Клинический случай № 3

Пациентка К., 63 лет, обратилась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Из анамнеза известно, что с 56 лет она наблюдалась у эндокринолога по поводу постменопаузального остеопороза, получала терапию алендроновой кислотой в сочетании с альфакальцидолом 0,5 мкг/сут. В 2016 г. у женщины впервые было зафиксировано повышение уровня Ca^{2+} до 1,34 ммоль/л (1,16–1,32), до этого времени показатель не определялся. Расширенное обследование на предмет нарушений фосфорно-кальциевого обмена проведено только в 2018 г. В анализах крови отмечалось повышение уровня ПТГ до 9,43 пмоль/л (1,6–6,9) в сочетании со стойкой гиперкальциемией (альбумин-скорректированный кальций — 2,6–2,8 ммоль/л (2,15–2,55)), нормофосфатемией и целевым уровнем 25(OH)D (>30 нг/мл). При УЗИ визуализировалось образование в проекции левой нижней ОЩЖ размерами до 1 см. Показатели МПК по результатам рентгенденситометрии соответствовали остеопорозу, определялись эхографические признаки микролитов без снижения фильтрационной функции почек. Указанные изменения расценены как проявления ПГПТ с абсолютными показаниями к хирургическому лечению, для чего пациентка была направлена в центр.

Ввиду отсутствия данных о суточной кальциурии впервые рассчитан показатель CCCR, который составил менее 0,001. Для верификации диагноза FHH выполнено секвенирование гена *CASR*, подтвердившее наличие гетерозиготной инсерции c.362_363insTTCT:p.D121fs в 3-м экзоне. Вставка 4 нуклеотидов привела к сдвигу рамки считывания после 121 кодона.

В качестве антиостеопоротической терапии, а также для коррекции гиперкальциемии у пациентки инициирована терапия ибандроновой кислотой 3,0 мл в/в 1 раз в 3 месяца. На фоне лечения была достигнута нормокальциемия (альбумин-скорректированный кальций — 2,33 ммоль/л), ПТГ сохранялся повышенным до 19,23 пмоль/л (1,6–6,9). Было проведено обследование членов семьи пациентки: у брата альбумин-скорректированный кальций составил 2,54 ммоль/л, у младшей дочери — 2,31 ммоль/л, у старшей дочери — 2,5 ммоль/л. Учитывая высоконормальные показатели кальциемии

у брата и старшей дочери, планируется их обследование, включая расчет CCCR с последующим решением вопроса о генетическом тестировании.

ОБСУЖДЕНИЕ

Расчет CCCR в настоящее время остается одним из наиболее простых, доступных и информативных методов дифференциальной диагностики ПГПТ и FHH. Менее точным является определение суточной экскреции кальция с мочой. Совокупность использования данных методов может повысить диагностическую значимость биохимического анализа суточной мочи. Своевременное выявление FHH позволяет избежать трудоемкого и безрезультативного поиска измененных ОЩЖ и, что наиболее важно, необоснованных хирургических вмешательств. Во всех представленных клинических случаях пациенты были направлены в наш центр с целью подготовки к хирургическому лечению ПГПТ. В изученной нами литературе наиболее часто встречаются описания бессимптомной гиперкальциемии, выявленной при рутинном обследовании либо при обращении за медицинской помощью ввиду наличия неспецифических жалоб, как это наблюдалось в первом клиническом случае [8, 28].

Сложность постановки диагноза FHH у первого пациента заключалась в малосимптомном течении заболевания, наличии неспецифических жалоб, к которым больной адаптировался на протяжении нескольких лет, что привело к позднему обращению за специализированной помощью (более чем через 10 лет от первого факта выявления гиперкальциемии). Некорректно установленный диагноз ПГПТ в первом наблюдении был ассоциирован с обширным инструментальным обследованием. В двух других случаях, напротив, отмечались типичные «классические» проявления и осложнения ПГПТ: остеопороз и нефролитиаз, что, вероятно, привело к постановке ошибочного диагноза. При корректном обследовании пациентов с подозрением на ПГПТ, согласно клиническим рекомендациям, а именно своевременном определении суточной кальциурии и расчете CCCR, подобных ошибок удалось бы избежать [45].

Тщательный сбор наследственного анамнеза может помочь клиницисту в постановке диагноза и определении дальнейшей тактики обследования и лечения. Отсутствие убедительных топических данных при инструментальном обследовании и показатель CCCR менее 0,01 могут указывать на наличие FHH и отсутствие ПГПТ. Безусловно, наиболее достоверным исследованием остается проведение молекулярно-генетического анализа гена *CASR*.

Расчет CCCR является первым шагом в постановке диагноза FHH, его преимущество перед суточной экскрецией кальция заключается в более тщательном отборе пациентов для проведения дорогостоящего молекулярно-генетического исследования, возможности которого на сегодняшний день ограничены. Ряд мутаций, затрагивающих структурные изменения *CaSR*, технически не доступны для определения, что снижает вероятность выявления FHH. Однако при отсутствии мутаций в гене *CASR* у пациентов с высокой вероятностью FHH следует учитывать возможные изменения в других ассоциированных генах (*GNA11* и *AP2S1*) и обследовать родственников ближайшей линии [10, 11].

В некоторых случаях применение кальцимитетиков у пациентов с мутациями в гене *CASR* может быть эффективным, что было продемонстрировано на примере пациентки Д. [8, 43, 46]. С другой стороны, 2/3 пациентов остаются нечувствительными к препарату (первый клинический случай). Пробная терапия цинакальцетом назначалась нами при выраженной гиперкальциемии более 2,8 ммоль/л. В третьем клиническом случае наличие остеопороза смешанного генеза позволило назначить антирезорбтивную терапию бисфосфонатами, которая была направлена не только на восстановление МПК, но и на нормализацию лабораторных показателей за счет гипокальциемического эффекта препарата. В представленном случае по результатам динамического наблюдения отмечался положительный эффект в виде нормализации показателей кальция сыворотки крови.

Описанные выше наблюдения свидетельствуют о разнообразии клинических и лабораторных проявлений FHH. С высокой точностью возможно исключение FHH при CCCR более 0,02, в противном случае единственным методом верификации диагноза является проведение генетического анализа. В настоящее время в России доступно определение мутаций гена *CASR* без возможности исследования генов *GNA11* и *AP2S1*, что значительно затрудняет диагностику FHH.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная постановка диагноза FHH позволяет избежать необоснованного и трудоемкого инструментального обследования и неэффективного хирургического лечения. Родственникам ближайшей линии пациентов с FHH необходимо рекомендовать соответствующее обследование, по возможности с проведением молекулярно-генетического анализа гена *CASR*.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи проведены на личные средства авторского коллектива.

Согласие пациента. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Крупинова Ю.А., Алмасханова А.А. — сбор, анализ данных литературы, ведение пациентов, написание статьи, подготовка иллюстраций; Васильев Е.В. — молекулярно-генетический анализ, подготовка иллюстраций; Еремкина А.К., Бибик Е.Е., Мокрышева Н.Г. — редактирование статьи, ведение пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Tosur M, Lopez ME, Paul DL. Primary hyperparathyroidism versus familial hypocalciuric hypercalcemia: a challenging diagnostic evaluation in an adolescent female. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;24(3):195–198. doi: 10.6065/apem.2019.24.3.195.
- Lietman SA, Tenenbaum-Rakover Y, Jap TS, et al. A novel loss-of-function mutation, Gln459Arg, of the calcium-sensing receptor gene associated with apparent autosomal recessive inheritance of familial hypocalciuric hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4372–4379. doi: 10.1210/jc.2008-2484.
- Hannan FM, Kallay E, Chang W, et al. The calcium-sensing receptor in physiology and in calcitropic and noncalcitropic diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;15(1):33–51. doi: 10.1038/s41574-018-0115-0.
- García-Castaño A, Madariaga L, Azriel S, et al. Identification of a novel large *CASR* deletion in a patient with familial hypocalciuric hypercalcemia. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2018;2018:18-0114. doi: 10.1530/EDM-18-0114.
- Hofer AM, Brown EM. Extracellular calcium sensing and signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4(7):530–538. doi: 10.1038/nrm1154.
- Vahe C, Benomar K, Espiard S, et al. Diseases associated with calcium-sensing receptor. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):19. doi: 10.1186/s13023-017-0570-z.
- Carling T, Szabo E, Bai M, et al. Familial hypercalcemia and hypercalciuria caused by a novel mutation in the cytoplasmic tail of the calcium receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):2042–2047. doi: 10.1210/jcem.85.5.6477.
- Mahajan A, Buse J, Kline G. Parathyroid hormone-dependent familial hypercalcemia with low measured PTH levels and a presumptive novel pathogenic mutation in *CaSR*. *Osteoporos Int.* 2020;31(1):203–207. doi: 10.1007/s00198-019-05170-9.
- Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1122–1129. doi:10.1210/jc.2012-4022
- Lee JY, Shoback DM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(5):609–619. doi: 10.1016/j.beem.2018.05.004.
- Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Mosekilde L. Familial hypocalciuric hypercalcaemia: a review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18(6):359–370. doi: 10.1097/MED.0b013e32834c3c7c.
- Conigrave AD, Ward DT. Calcium-sensing receptor (*CaSR*): pharmacological properties and signaling pathways. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(3):315–331. doi: 10.1016/j.beem.2013.05.010.
- Mastromatteo E, Lamacchia O, Campo MR, et al. A novel mutation in calcium-sensing receptor gene associated to hypercalcemia and hypercalciuria. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:81. doi: 10.1186/1472-6823-14-81.
- Hannan FM, Nesbit MA, Zhang C, et al. 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;15;21(12):2768–2778. doi: 10.1093/hmg/dds105.

15. Hendy GN, Canaff L, Cole DE. The CASR gene: alternative splicing and transcriptional control, and calcium-sensing receptor (CaSR) protein: structure and ligand binding sites. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(3):285–301. doi: 10.1016/j.beem.2013.02.009.
16. Neer EJ. G-proteins: critical control points for transmembrane signals. *Protein Sci.* 1994;3(1):3–14. doi: 10.1002/pro.5560030102.
17. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, et al. Mutations affecting G-protein subunit $\alpha 11$ in hypercalcaemia and hypocalcaemia. *N Engl J Med.* 2013;368(26):2476–2486. doi: 10.1056/NEJMoa1300253.
18. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, et al. Mutations in AP2S1 cause familial hypocalcaemic hypercalcaemia type 3. *Nat Genet.* 2013;45(1):93–97. doi: 10.1038/ng.2492.
19. Hendy GN, Canaff L, Newfield RS, et al. Codon Arg15 mutations of the AP2S1 gene: common occurrence in familial hypocalcaemic hypercalcaemia cases negative for calcium-sensing receptor (CASR) mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):E1311–1315. doi: 10.1210/jc.2014-1120.
20. Vargas-Poussou R, Mansour-Hendili L, Baron S, et al. Familial Hypocalcaemic Hypercalcaemia Types 1 and 3 and Primary Hyperparathyroidism: Similarities and Differences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):2185–2195. doi: 10.1210/jc.2015-3442.
21. Law WM Jr, Heath H. Familial benign hypercalcaemia (hypocalcaemic hypercalcaemia). Clinical and pathogenetic studies in 21 families. *Ann Intern Med.* 1985;102(4):511–519. doi: 10.7326/0003-4819-102-4-511.
22. Gunganah K, Grossman A, Druce M. Recurrent pancreatitis in a patient with familial hypocalcaemic hypercalcaemia treated successfully with cinacalcet. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2014;140050. doi: 10.1530/EDM-14-0050.
23. Marx SJ, Stock JL, Attie MF, et al. Familial hypocalcaemic hypercalcaemia: recognition among patients referred after unsuccessful parathyroid exploration. *Ann Intern Med.* 1980;92(3):351–356. doi: 10.7326/0003-4819-92-3-351.
24. Davies M, Klimiuk PS, Adams PH, et al. Familial hypocalcaemic hypercalcaemia and acute pancreatitis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;282(6269):1023–1025. doi: 10.1136/bmj.282.6269.1023.
25. Volpe A, Guerriero A, Marchetta A, et al. Familial hypocalcaemic hypercalcaemia revealed by chondrocalcinosis. *Joint Bone Spine.* 2009;76(6):708–710. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.02.001.
26. McMurtry CT, Schranck FW, Walkenhorst DA, et al. Significant developmental elevation in serum parathyroid hormone levels in a large kindred with familial benign (hypocalcaemic) hypercalcaemia. *Am J Med.* 1992;93(3):247–258. doi: 10.1016/0002-9343(92)90229-5.
27. Masson E, Chen JM, Férec C. Overrepresentation of Rare CASR coding variants in a sample of young french patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2015;44(6):996–998. doi: 10.1097/MPA.0000000000000361.
28. Carlsson ER, Nielsen MB, Høgh AM, et al. A novel mutation of the calcium-sensing receptor gene causing familial hypocalcaemic hypercalcaemia complicates medical followup after roux-en-y gastric bypass: a case report and a summary of mutations found in the same hospital laboratory. *Case Rep Endocrinol.* 2019;13;2019:9468252. doi: 10.1155/2019/9468252.
29. Hannan FM, Babinsky VN, Thakker RV. Disorders of the calcium-sensing receptor and partner proteins: insights into the molecular basis of calcium homeostasis. *J Mol Endocrinol.* 2016;57(3):R127–142. doi: 10.1530/JME-16-0124.
30. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Бибик Е.Е., Мельниченко Г.А. Когнитивные нарушения при первичном гиперпаратиреозе // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* — 2019. — Т.11. — №1. — С. 103–108. [Mokrysheva NG, Krupinova YA, Bibik EE, Melnichenko GA. Cognitive impairment in primary hyperparathyroidism. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(1):103–108. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-103-108.
31. Hannan FM, Howles SA, Rogers A, et al. Adaptor protein-2 sigma subunit mutations causing familial hypocalcaemic hypercalcaemia type 3 (FHH3) demonstrate genotype-phenotype correlations, codon bias and dominant-negative effects. *Hum Mol Genet.* 2015;24(18):5079–5092. doi: 10.1093/hmg/ddv226.
32. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, et al. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalcaemic hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(5):713–720. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03259.x.
33. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, et al. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;19;2:16033. doi: 10.1038/nrdp.2016.33.
34. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):115–125. doi: 10.1038/nrendo.2017.104.
35. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3570–3579. doi: 10.1210/jc.2014-1414.
36. Heath DA. Familial hypocalcaemic hypercalcaemia. *Rev Endocr Metab Disord.* 2000;1(4):291–296. doi: 10.1023/a:1026566418011.
37. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan GH, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):5353–5361. doi: 10.1210/jc.2002-021370.
38. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3580–3594. doi: 10.1210/jc.2014-1415.
39. Forde HE, Hill AD, Smith D. Parathyroid adenoma in a patient with familial hypocalcaemic hypercalcaemia. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2014206473. doi: 10.1136/bcr-2014-206473.
40. Marx SJ. Calcimimetic use in familial hypocalcaemic hypercalcaemia—a perspective in endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(11):3933–3936. doi: 10.1210/jc.2017-01606.
41. D'Souza-Li L. The calcium-sensing receptor and related diseases. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(4):628–639. doi: 10.1590/s0004-27302006000400008.
42. Vannucci L, Brandi ML. Familial hypocalcaemic hypercalcaemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Front Horm Res.* 2019;51:52–62. doi: 10.1159/000491038.
43. Timmers HJ, Karperien M, Hamdy NA, et al. Normalization of serum calcium by cinacalcet in a patient with hypercalcaemia due to a de novo inactivating mutation of the calcium-sensing receptor. *J Intern Med.* 2006;260(2):177–182. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01684.x.
44. Mayr B, Schnabel D, Dörr HG, Schöfl C. Genetics in endocrinology: Gain and loss of function mutations of the calcium-sensing receptor and associated proteins: current treatment concepts. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(5):R189–208. doi: 10.1530/EJE-15-1028.
45. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // *Проблемы эндокринологии.* — 2016. — Т.62. — №6. — С. 40–77. [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology.* 2016;62(6):40–77. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201662640-77.
46. Cailleux A, Vuillermet P, Basuyau JP, et al. A step towards cinacalcet testing for the diagnosis of primary hyperparathyroidism: comparison with the standardized intravenous calcium loading. A pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82(5):663–669. doi: 10.1111/cen.12729.

Рукопись получена: 01.05.2020. Одобрена к публикации: 09.06.2020. Опубликовано online: 24.07.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Крупина Юлия Александровна** [Julia A. Krupinova, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: 0000-0001-7963-5022; eLibrary SPIN: 6279-8247; e-mail: j.krupinova@gmail.com

Алмасханова Алина Анатольевна [Alina A. Almaskhanova, medical resident]; e-mail: alina-almaskhanova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2320-2532; eLibrary SPIN: 8944-0460

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6667-062X; eLibrary SPIN: 8848-2660

Бибик Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Bibik, MD]; e-mail: bibikaterina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5952-5846; eLibrary SPIN: 8522-9466

Васильев Евгений Витальевич, к.б.н. [Evgeny V. Vasilyev]; e-mail: vas-evg@gmail.ru; ORCID: 0000-0003-1107-362X; eLibrary SPIN: 5767-1569

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; e-mail: parathyroid.enc@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9717-9742; eLibrary SPIN: 5624-3875

ЦИТИРОВАТЬ:

Крупина Ю.А., Алмасханова А.А., Еремкина А.К., Бибик Е.Е., Васильев Е.В., Мокрышева Н.Г. Серия клинических случаев синдрома семейной гипокальциурической гиперкальциемии // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №5. — С. 61–69. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12537>

TO CITE THIS ARTICLE:

Krupinova JA, Almaskhanova AA, Eremkina AK, Bibik EE, Vasilyev EV, Mokrysheva NG. A series of clinical cases of familial hypocalciuric hypercalcemia syndrome *Problems of Endocrinology*. 2020;66(5):61–69. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12537>